







**Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica  
Facultad De Farmacia-Universidad de Sevilla**



**Instituto de Investigaciones Químicas  
Consejo Superior de Investigaciones Científicas**

**NUEVAS APROXIMACIONES MODULARES PARA LA SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE  
LIGANDOS QUIRALES BIDENTADOS Y COMPUESTOS DE INTERÉS FARMACOLÓGICO,  
A PARTIR DE N-TERC-BUTILSULFINILIMINAS.**

Memoria presentada por el Licenciado  
Lorenzo Gabriel Borrego Sánchez de la Cuesta  
para optar al grado de Doctor en Farmacia.  
Sevilla, 2017





**Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica  
Facultad De Farmacia-Universidad de Sevilla**



**Instituto de Investigaciones Químicas  
Consejo Superior de Investigaciones Científicas**

**NUEVAS APROXIMACIONES MODULARES PARA LA SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE  
LIGANDOS QUIRALES BIDENTADOS Y COMPUESTOS DE INTERÉS FARMACOLÓGICO,  
A PARTIR DE N-TERC-BUTILSULFINILIMINAS**

VºBº La Directora de la Tesis

VºBº El Director de la Tesis

Prof. Inmaculada Fernández Fernández  
Catedrática de la Universidad de Sevilla  
Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica  
Facultad de Farmacia

VºBº La Directora de la Tesis

Dr. Nouredine Khier El Wahabi  
Investigador Científico del C.S.I.C.  
Instituto de Investigaciones Químicas

Dra. Rocío Recio Jiménez  
Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica  
Facultad de Farmacia



La presente tesis Doctoral no habría sido posible sin el apoyo prestado, de una u otra forma, por las siguientes personas e instituciones a las que quiero expresar mi gratitud.

A los Dres. Inmaculada Fernández, Rocío Recio y Noureddine Khier, directores de esta Tesis Doctoral, por permitirme realizarla y por las continuas enseñanzas y valiosos consejos.

A los miembros de docencia e investigación del Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica, por su colaboración y ayuda. Tampoco quería olvidarme de Sole, Juan, Mariló, Isaac y Miguel Ángel, por su cariño y ánimos.

Al Prof. Dorta de la Universidad de Erlangen-Nürnberg por acogerme y permitir hacer una estancia en su Grupo de Investigación.

A la Universidad de Sevilla y a la Junta de Andalucía por la beca concedida durante el tiempo de realización de este trabajo. Al CITIUS por la ayuda prestada en los servicios de RMN y Espectrometría de Masas.

Al Dr. Eleuterio Álvarez, jefe de Servicio de Rayos X en el Instituto de Investigaciones Químicas del Cic-Cartuja de Sevilla y al Prof. Anthony Linden de la Universidad de Zurich por la resolución de las estructuras de Rayos X.

Muy especialmente a mis “colegas de laboratorio”: Lucía, Pablo, Salvatore, Sarah, Isabella, María, Esther, Nazaret, Viky, Manuel, Carlos y a la recién llegada Patricia, por su amistad, por los buenos ratos pasados dentro y fuera del laboratorio, por su paciencia y apoyo.

A mis mejores amigos: Mende, Estefanía, Rosa, Trini, Laura, Nuria, por los buenos y malos momentos, por las risas y el apoyo recibido.

A mi madre, a mis hermanas y a Inés, por TODO.



## Abreviaturas y acrónimos.

$[\alpha]^{20}_D$ : poder rotatorio

ADN: ácido desoxirribonucleico

ARN: ácido ribonucleico

BOC: *tert*-butoxicarbonilo

c: concentración

c: cuartete

CAGR: compound anual growth rate

C.C.: cromatografía en columna

cuant.: cuantitativo

d: doblete

DAG: diacetón-D-glucosa

dd: doble doblete

DIPEA: *N,N*-diisopropiletilamina

dm: decímetro

DMAP: dimetilaminopiridina

dmphen: neocuproína

dt: doble triplete

ed: exceso diasteromérico

ee: exceso enantiomérico

EM: espectros de masas

EMAR: espectroscopía de masas de alta resolución

FAB: fast atom bombardment

g: gramos

h: horas  
HPLC: high performance liquid chromatography  
Hz: hertzios  
L\*: ligando quiral  
LDA: diisopropil amiduro de litio  
LHMDS: hexametildisilil amiduro de litio  
M: molar  
m: multiplete  
mg: miligramos  
MHz: Megahertzios  
min.: minutos  
mL: mililitros  
mmol: milimoles  
N: normal  
NaHMDS: hexametildisilil amiduro de sodio  
p-bzq: *para*-benzoquinona  
p.f.: punto de fusión  
ppm: partes por millón  
Py: piridina  
q: quintete  
rd: relación diasteromérica  
rto: rendimiento  
RM: reactivo organometálico  
RMN: Resonancia Magnética Nuclear  
RX: rayos X

s: singulete

sa: señal ancha

t.a.: temperatura ambiente

t: triplete

THF: tetrahidrofurano

t<sub>R</sub>: tiempo de retención

tt: triple triplete

UV: ultravioleta

μL: microlitros

μM: micromolar



## ÍNDICE

<b>Capítulo I. Introducción y objetivos.</b>	1
I.1. Un mundo quiral.	1
I.2. El grupo sulfinilo en catálisis asimétrica organometálica.	4
I.3. <i>N-terc</i> -butilsulfinilimas.	15
I.4. Adición de ácidos arilborónicos catalizada por complejos de Rh.	21
I.4.1. Adiciones 1,4 a compuestos carbonílicos activados.	21
I.4.2. Adiciones 1,2 a trifluorometilcetonas.	28
I.5. Planteamiento y objetivos de la Tesis.	33
<b>Capítulo II. Bis-sulfinamidas: síntesis y aplicaciones.</b>	37
II.1. Síntesis de bis-sulfinamidas.	39
II.2. 1,3-bis-sulfinamidas como precursores de 1,3-diaminas quirales.	64
II.3. Síntesis estereoselectiva de 4-aminodihidrocumarinas.	67
II.4. Conclusiones.	86
II.5. Parte experimental.	87
II.5.1. Métodos Generales.	87
II.5.2. Bis-sulfinamidas.	88
II.5.3. 1,3-diaminas quirales.	115
II.5.4. 4-aminodihidrocumarinas.	117
<b>Capítulo III. Ligandos quirales bidentados en catálisis organometálica mediada por Rh.</b>	141
III.1. Ligandos quirales bidentados de tipo sulfinamido/sulfóxido.	141
III.1.1. Diseño y síntesis.	144

III.1.2. Reacción de adición enantioselectiva 1,4 de ácidos arilborónicos a cetonas $\alpha,\beta$ -insaturadas.	152
III.1.3. Reacción enantioselectiva de adición 1,2 de ácidos arilborónicos a cetonas trifluorometiladas.	162
III.2. Ligandos quirales bidentados de tipo sulfinamido/olefina (sulfolefinas).	164
III.2.1. Síntesis de análogos de la sulfolefina.	171
III.2.2. Estudios estructurales sobre los complejos de rodio con sulfolefinas.	178
III.2.3. Reacción de adición 1,2 de ácido fenilborónico a <i>N</i> -tosiliminas.	182
III.2.4. Reacción de adición enantioselectiva 1,4 de ácidos arilborónicos a cetonas $\alpha,\beta$ -insaturadas.	189
III.2.5. Reacción enantioselectiva de adición 1,2 de ácidos arilborónicos a cetonas trifluorometiladas.	200
III.3. Conclusiones.	209
III.4. Parte experimental.	213
III.4.1. Sulfinamida sulfóxidos.	213
III.4.2. Sulfolefinas.	233
<i>Conclusions</i>	279
Índice de compuestos	285
<i>Summary</i>	289

Capítulo I. Introducción y objetivos.

**I.1. Un mundo quiral.**



La vida, considerada a nivel molecular, se encuentra intrínsecamente ligada a la quiralidad. Aunque son muchos los temas relacionados con la evolución biológica y la teoría de la selección natural de Darwin que han sido ampliamente discutidos desde la aparición de su obra "El origen de las Especies" en 1859, quizás no se ha resaltado en su justa medida el papel primordial que juega la evolución química como puente entre las sustancias químicas sencillas que formaban la Tierra en el pasado y la abundante variedad de formas de vida presentes hoy día en ella.

Actualmente, para justificar el origen de la vida, tanto si se considera la hipótesis del famoso "caldo primordial o sopa primitiva", propuesta en 1924 por Oparin, como si se acepta la versión más reciente que considera que las primeras moléculas con capacidad de replicación son de origen extraterrestre, se llega a un punto en el que es necesario admitir que una característica común de las moléculas más importantes asociadas a la vida es la quiralidad y que en algún momento del camino, se seleccionó un estereoisómero frente a otro.

Resulta curioso que, las moléculas que guardan la información y dictan lo que ha de hacerse en el trabajo diario del organismo "son de derechas" (monómero de D-ribosa y D-desoxirribosa del ARN y ADN), mientras que las moléculas que realizan todo ese trabajo "son de izquierdas" (L-aminoácidos de las proteínas)

## Capítulo I. Introducción y objetivos

---

No debemos olvidar que el ser humano es intrínsecamente quiral. Con el corazón a la izquierda y el hígado a la derecha, el cuerpo humano tiene quiralidad anatómica, llamada *situs*, de tal forma que cuando una persona usa más una de sus manos, se puede decir que estaría presentando quiralidad funcional.

Caracoles, estrellas de mar, flores, los electrones, aceites esenciales como el limoneno o la carvona... son sólo algunos ejemplos de sistemas quirales, y aunque podamos caer en la tentación de considerar la simetría como un elemento de belleza, está claro que vivimos en un mundo fundamentalmente asimétrico.

Durante el camino recorrido desde que Louis Pasteur en 1848, en su laboratorio de Estrasburgo, descubriera las dos formas especulares en el ácido tartárico, hasta que en el pasado 2016 se notificara el descubrimiento de la primera molécula quiral en el espacio (óxido de propileno), en la nebulosa *Sagittarius B2 North* situada a 28.000 millones de años luz de nuestro planeta, han sido muchos y muy significativos los avances llevados a cabo en el campo de la estereoquímica. Uno de los hitos acontecido en este campo, es la toma de conciencia, tarde por desgracia, de la importancia de la quiralidad en la salud humana. Sin embargo, hoy en día como componentes esenciales en bioquímica, se sabe que las moléculas quirales representan las llaves para abrir cerraduras moleculares y son por lo tanto de vital importancia en el descubrimiento y desarrollo de nuevos medicamentos. A la importancia en medicina hay añadir una demanda creciente de tecnologías quirales en la agroquímica donde la investigación actual se centra en el desarrollo de pesticidas con actividad insecticida altamente enantioselectiva. Es por ello que el mercado quiral, liderado por Europa, hoy en día global y en continuo crecimiento, se espera que alcance un volumen de venta de 7,6 billones de dólares en 2022, con un CAGR (*compound anual growth rate*) del 7,1%.

De las diferentes aproximaciones capaces de generar compuestos quirales: (i) resolución quiral de un racemato (ii) síntesis asimétrica, ya sea química o enzimática (iii) a través de manipulación de materiales de partida quirales (*chiral-pool*), la catálisis asimétrica es la más adecuada. En este sentido la catálisis asimétrica mediada por metales de transición es limpia, simple, económica, capaz de conducir una reacción en una escala de miligramo a kilogramo con una concentración de sustrato muy alta (hasta el 50%) en disolventes orgánicos. La importancia de la catálisis asimétrica mediada por metales de transición queda patente en la concesión del premio Nobel de química en el año 2001 a los investigadores Knowles, Noyori y Sharpless por sus trabajos sobre la hidrogenación y oxidación asimétrica de olefinas.

Sin embargo, la síntesis asimétrica de moléculas de interés sigue representando actualmente un reto en ocasiones difícil de superar. Siendo conscientes de esta limitación, en esta Tesis doctoral se pretende facilitar el proceso de desarrollo estereoselectivo de moléculas de interés farmacéutico, industrial, cosmético o agroalimentario, que contienen centros estereogénicos en su estructura. Para ello, a lo largo de estos capítulos, se describe el uso de diferentes *N-terc-butilsulfiniliminas* como precursores quirales en la síntesis estereoselectiva de ligandos bidentados y su aplicación en catálisis organometálica, además de una nueva metodología sintética de 4-aminodihidrocumarinas quirales de interés farmacológico.

### I.2. El grupo sulfinilo en catálisis asimétrica organometálica.

El diseño de ligandos quirales ha desempeñado un papel crucial en el campo de la catálisis asimétrica y más en concreto, en los procesos catalizados por un complejo organometálico.<sup>1</sup>



La catálisis asimétrica moderna requiere de ligandos que no sólo sean altamente enantioselectivos, sino también estructuralmente simples, químicamente estables y que ambos enantiómeros sean fácilmente accesibles mediante aproximaciones sintéticas sencillas, rentables y respetuosa con el medioambiente. Si analizamos los datos existentes en la literatura, encontramos que la mayoría de los ligandos desarrollados hasta la fecha, y que están basados en el uso de fósforo, nitrógeno y en menor medida, oxígeno, como átomos de coordinación con el metal, carecen de estas cualidades.

En este sentido, resulta sorprendente el hecho de que aunque los sulfinilderivados quirales han sido ampliamente utilizados en síntesis asimétrica como auxiliares quirales privilegiados, son muy pocas sus aplicaciones en catálisis enantioselectiva, a pesar de que presentan claras ventajas para su aplicación en catálisis asimétrica organometálica.<sup>2</sup> De hecho los ligandos sulfinílicos presentan una elevada estabilidad en presencia de oxígeno, aire y humedad, y actualmente existen varias aproximaciones sintéticas muy eficientes y modulares que

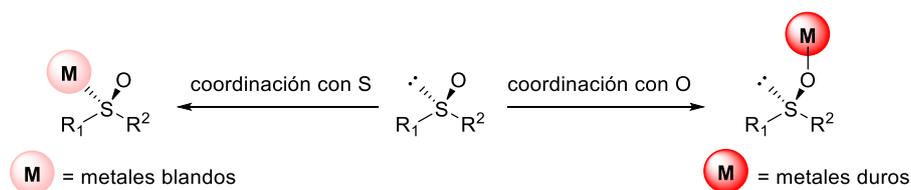
---

<sup>1</sup> (a) Nelson, J. H. En *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*; Seyden-Penne, J., Ed.; Wiley-Interscience: Nueva York, 1995; (b) Evans, D. A.; Johnson, J. S. En *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. I-III; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds.; Springer: Berlín, 1999; (c) Kramer, C. S.; Bräse, S. En *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis: Catalysts, Reactions, and Applications*; Dalko, P., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2013; (d) Zhang, W.; Shi, Y.; Zhang, X. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1278-1290; (e) Pfaltz, A.; Drury, W. J. *PNAS*, **2004**, *101*, 5723-5726.

<sup>2</sup> (a) Fernández, I.; Khair, N. En *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis*; Toru, T.; Bolm, C., Eds.; Wiley-VCH-Verlag: Weinheim, 2008; Cap.8; pp. 265-290. (b) Sipos, G.; Drinkel, E. M. Dorta, R. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3834-3860.

permiten la preparación rápida y eficaz de ambos enantiómeros de estos ligandos con alta diversidad estructural.<sup>3</sup> Por otra parte, al igual que las fosfinas P-quirales, cuya síntesis supone un verdadero desafío, los sulfinilderivados son ideales para la construcción de complejos metálicos con un entorno quiral bien definido, debido a la proximidad del átomo de azufre quiral con la esfera de coordinación del metal.<sup>4,2a, 3d</sup>

Otra de las singularidades del grupo sulfinilo como ligando es su carácter ambidentado capaz de coordinarse a un metal de transición tanto a través del átomo de azufre como del átomo de oxígeno. Los estudios llevados a cabo en este campo, indican que en general los metales duros formarán complejos mediante coordinación con el oxígeno del grupo sulfinilo, mientras que los metales blandos lo harán a través del azufre<sup>5</sup> (figura 1) Sin embargo existen excepciones a esta regla, y en ocasiones, un mismo metal puede coordinarse con el sulfóxido a través de ambos átomos, dependiendo del estado de oxidación de éste



**Figura 1.** Modos de coordinación de los sulfóxidos con metales.

<sup>3</sup> (a) Wojaczynska, E.; Wojaczynski, J. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4303-4356; (b) Carreño, M. C.; Hernández-Torres, G.; Ribagorda, M.; Urbano, A. *Chem. Commun.* **2009**, 6129-6144; (c) Senanayake, C. H.; Krishnamurthy, D.; Lu, Z.-H.; Han, Z.; Gallou, I. *Aldrichchim. Acta*, **2005**, *38*, 93-104; (d) Fernández, I.; Khar, N. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3651-3705.

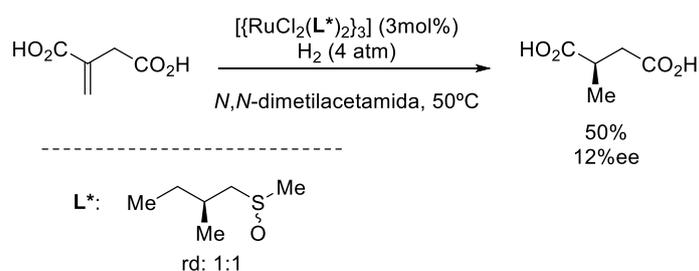
<sup>4</sup> Delouvrié, B.; Fensterbank, L.; Nájera, F.; Malacria, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *21*, 3507-3525.

<sup>5</sup> Calligaris, M.; *Coordination Chemistry Reviews*, **2004**, *248*, 351-375.

## Capítulo I. Introducción y objetivos

---

Aunque los primeros trabajos sobre la aplicación de sulfóxidos en catálisis asimétrica se remontan a mediados de los años 70 del siglo pasado, no ha sido hasta la última década cuando se ha sido descrito su uso en aplicaciones prácticas. En 1976, James y colaboradores describieron el primer uso de sulfóxidos quirales como ligandos en catálisis organometálica.<sup>6</sup> Estos ligandos consistían en sulfóxidos monodentados con el átomo de azufre como único centro estereogénico de la molécula, cuyos complejos de rutenio fueron utilizados, aunque sin éxito alguno, en la reacción de hidrogenación catalítica enantioselectiva. Posteriormente, la inclusión de un estereocentro adicional en la molécula dio lugar al primer sulfóxido quiral con cierta actividad catalítica, aunque fue utilizado como una mezcla diastereomérica de ambos epímeros en el azufre (esquema 1)

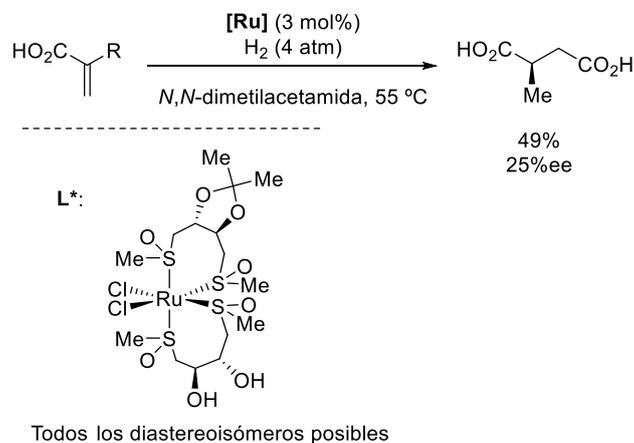


Esquema 1

Un año más tarde, inspirados en los trabajos de Kagan sobre la simetría  $C_2$ , James y McMillan sintetizaron nuevos complejos de Ru utilizando bis-sulfóxidos derivados del tartrato (esquema 2)<sup>7</sup> También en esta ocasión, estos complejos fueron sintetizados como mezcla de epímeros en el azufre, aunque dieron mejores resultados en lo que a enantioselectividad se refiere en la hidrogenación de sustratos con dos grupos carboxilato.

<sup>6</sup> James, B. R.; McMillan, R. S.; Reimer, K. J. *J. Mol. Catal. A: Chemical*, **1976**, *1*, 439-441.

<sup>7</sup> James, B. R.; McMillan, R. S. *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 3927-3932.



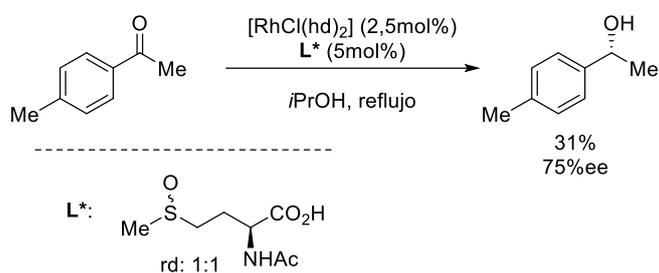
**Esquema 2**

Esta observación dio lugar en 1986 a una tercera generación de ligandos derivados de la *N*-acetilmetionina (esquema 3)<sup>8</sup> Este nuevo ligando, con un grupo carboxilato directamente anclado a su estructura, se utilizó como mezcla de ambos epímeros en el azufre como precursor de catalizador de rodio en la reacción de reducción de alquil aril cetonas, llegando a alcanzar hasta un 75% de exceso enantiomérico (ee) (esquema 3)

<sup>8</sup> Kvintovics, P.; James, B. R.; Heil, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 24, 1810-1811.

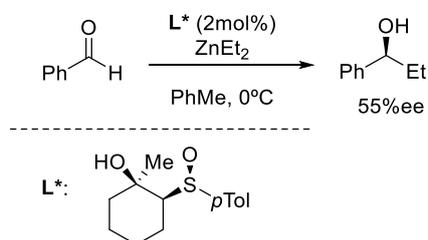
## Capítulo I. Introducción y objetivos

---



**Esquema 3**

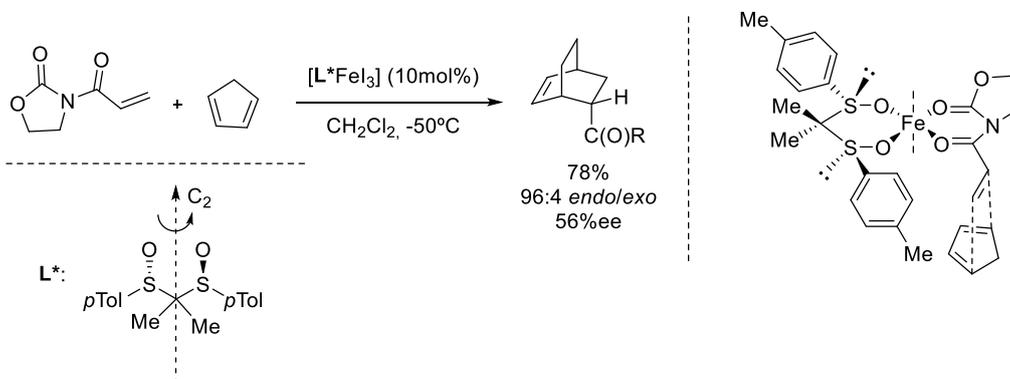
No fue hasta 1993 cuando se sintetizó el primer sulfóxido que se utilizó como ligando quiral diastereoméricamente puro. De este modo, Carreño y colaboradores utilizaron un  $\beta$ -hidroxisulfóxido en la adición asimétrica de dietilzinc a benzaldehído (esquema 4)<sup>9</sup> Si bien, la configuración absoluta del alcohol quiral obtenido en esta reacción venía determinada por la configuración del carbinol del ligando y, al contrario de lo que ocurría en el caso de los complejos de Rh y Ru de James, el ligando se une al átomo metálico a través del oxígeno sulfinílico.



**Esquema 4**

También en 1993, el Grupo de Investigación donde se ha desarrollado esta Tesis Doctoral, describió, por primera vez, el uso de un ligando de tipo sulfóxido con el átomo de

azufre como único centro quiral.<sup>10</sup> De este modo, la utilización de bis-sulfóxidos con simetría  $C_2$  en la reacción de Diels-Alder catalizada por Fe entre una acrilamida y el ciclopentadieno, supondría uno de los mayores avances en la aplicación de sulfóxidos quirales en catálisis organometálica. El nuevo sistema catalítico bidentado descrito por Fernández y Khiar permitió la obtención del correspondiente biciclo con casi total diastereoselectividad (esquema 5, izquierda), lo que despertó un gran interés, debido en parte también a la simplicidad de su síntesis a partir de materias prima de bajo coste y a la disponibilidad en sus dos formas enantioméricas.



Esquema 5

Como sucedía en el caso del complejo de Carreño, se proponía que el ligando forma el complejo metálico con el átomo de Fe a través de los oxígenos de los dos grupos sulfóxido, para formar un complejo bicíclico de 6 miembros (esquema 5, derecha)

<sup>9</sup> Carreño, M. C.; García-Ruano, J. L.; Maestro, M. C.; Martín-Cabrejas, L. M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993**, *4*, 727-734.

<sup>10</sup> Khiar, N.; Fernández, I. Alcudia, F. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 123-126.

A partir de entonces, el uso de sulfóxidos quirales como ligandos en catálisis asimétrica organometálica ha experimentado un importante crecimiento, prueba de ello es la publicación reciente sobre este tema de un capítulo de libro por parte de Fernández y Khier<sup>2a</sup> y de dos reviews, uno por parte Reto Dorta<sup>2b</sup> y el otro por Barry Trost.<sup>11</sup> Aunque, las reacciones estudiadas son hoy en día limitadas, consiguiéndose los mayores logros en la reacción de alquilación alílica asimétrica catalizada por Pd y las adiciones conjugadas de ácidos arilborónicos a enonas cíclicas catalizada por Rh, por lo que aún son considerados por muchos autores como un “prototipo de ligandos”, nadie duda del gran potencial de los ligandos sulfínílicos. Las recientes aplicaciones por Itami<sup>12</sup> y White<sup>13</sup> de ligandos oxazolidinasulfóxidos en activaciones CH enantioselectivas, unas de las transformaciones más importantes y difíciles en el panorama de la catálisis asimétrica actual son pruebas sólidas en este sentido.

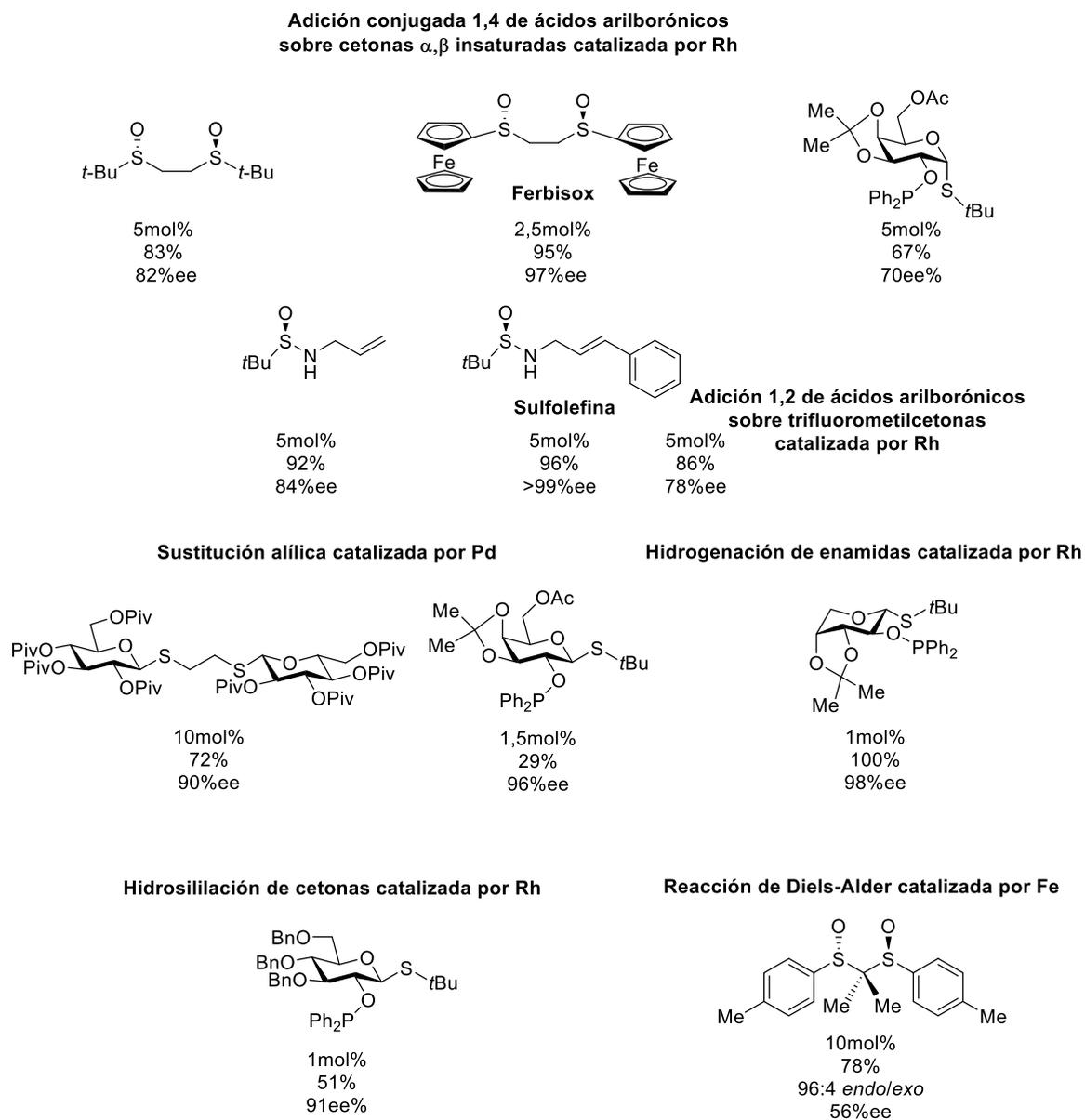
Consiente de este potencial, nuestro Grupo de Investigación, pionero en este campo, ha realizado varias aportaciones en las últimas dos décadas, algunas de las más significativas se pueden ver reflejadas en la figura 2.

---

<sup>11</sup> Trost, B.; Rao, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5026-5043.

<sup>12</sup> Yamaguchi, K.; Kondo, H.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3753-3757.

<sup>13</sup> Ammann, S. E.; Liu, W.; White, M.C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2016**, *55*, 9571-9575.



**Figura 2.** Ligandos quirales más significativos del Grupo de Estereoquímica y Síntesis Asimétrica en catálisis asimétrica organometálica.

En base a los resultados obtenidos con el bis-*p*-tolilsulfóxido con simetría  $C_2$ , y con el objetivo de alcanzar una coordinación por el átomo de azufre, y así aproximar la quiralidad del sulfóxido a la esfera de coordinación del metal, diseñamos ligandos con un puente etileno. Tanto los bis-*tert*-butilsulfóxidos como los bis-ferrocenilsulfóxidos<sup>10</sup> han dado excelentes resultados en la adición de ácidos borónicos a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas catalizadas por Rh en condiciones muy suaves.<sup>14</sup> Asimismo, manteniendo la idea de acercar la quiralidad a la esfera de coordinación del metal, se han diseñado nuevos ligandos derivados de carbohidratos con un átomo de azufre proquiral. De este modo, los bis-tioglicósidos con simetría  $C_2$ , cuya estructura ha sido optimizada mediante una aproximación combinatoria han dado buenos resultados en la sustitución alílica catalizada por paladio (hasta un 90% de ee)<sup>15</sup> Estudios mecanísticos posteriores demostraron que el éxito de estos ligandos se debe en gran medida al efecto *exo*-anómero que permite el control de la estereoselectividad del nuevo centro quiral que se genera al coordinarse el azufre al metal. Con el fin de descubrir catalizadores activos en varios procesos catalíticos, se diseñaron los ligandos mixtos azufre-fósforo, donde el control de los complejos intermedios se consigue mediante efectos estéricos. Estos ligandos han mostrado actividades interesantes en la sustitución alílica catalítica catalizada por Pd(0) (hasta un 96% de ee),<sup>16</sup> en la hidrogenación de enamidas catalizadas por Rh(I) para la síntesis de aminoácidos (hasta el 98% de ee),<sup>17</sup> en la hidrosililación de cetonas proquirales catalizada por Rh(I),<sup>18</sup> y en la adición 1,4 de ácidos arilborónico sobre cetonas  $\alpha,\beta$  insaturadas catalizada

---

<sup>14</sup> Khiar, N.; Salvador, Á.; Valdivia, V.; Chelouan, A.; Alcudia, A.; Álvarez, E.; Fernández, I. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6510-6521.

<sup>15</sup> (a) Khiar, N.; Araújo, C. S.; Álvarez, E.; Fernández, I. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3401-3404.; (b) Khiar, N.; Araújo, C. S.; Suárez, B.; Fernández, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *7*, 1685-1700.

<sup>16</sup> Khiar, N.; Suárez, B.; Valdivia, V.; Fernández, I. *Synlett*, **2005**, *19*, 2963-2967.

<sup>17</sup> Khiar, N.; Navas, R.; Suárez, B.; Álvarez, E.; Fernández, I. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3697-3700.

<sup>18</sup> Khiar, N.; Valdivia, V.; Salvador, Á.; Chelouan, A.; Alcudia, A.; Fernández, I. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1303-1307.

por Rh(I)<sup>19</sup> Debido a los excelentes resultados obtenidos con estos ligandos, se han llevado a cabo estudios encaminados hacia su anclaje sobre nanotubos de carbono y el estudio de su recuperación y reutilización. Por otra parte, teniendo en cuenta que uno de los problemas que limita el uso de los hidratos de carbono en catálisis asimétrica es la dificultad de acceder a ambos enantiómeros de los ligandos, parte de la investigación en este campo ha sido dirigida a solucionar esta limitación. Esto se consiguió tanto con los ligandos S/S con simetría C<sub>2</sub> como con los ligandos mixtos S/P, mediante el uso del paralelismo estructural que tienen algunos azúcares de serie D con otros de serie L. En este sentido, el uso de ligandos derivados de la D-arabinosa ha permitido obtener en todos los procesos los compuestos enantiómeros a aquéllos obtenidos con ligandos derivados de galactosa o glucosa. De especial interés es el uso de ligandos mixtos S/P derivados de arabinosa, que han permitido acceder a aminoácidos de serie D, de configuración contraria a los obtenidos con los ligandos derivados de galactosa, con excesos enantioméricos muy altos (hasta el 98%) en ambos casos y en condiciones de temperatura (ambiente), y presión (atmosférica) muy suaves. Uno de los ligandos más interesantes que han sido desarrollados en el grupo recientemente, son los ligandos mixtos de tipo sulfonamida/olefina denominados sulfolefinas. Estos ligandos que tienen un único centro quiral son altamente estables, insensibles a la humedad y al oxígeno y fácilmente accesibles en escala de multigramos a partir de compuestos comerciales baratos, en un proceso de uno o dos etapas con altos rendimientos. Estos ligandos han mostrado excelentes capacidades catalíticas en los procesos de formación de enlace carbono-carbono mediante adiciones 1,2<sup>20</sup> ó 1,4<sup>21</sup> a cetonas activadas catalizadas por rodio, tanto en disolventes orgánicos como en agua.

---

<sup>19</sup> Valdivia, V.; Bilbao, N.; Moya, J. F.; Rosales-Barrios, C.; Salvador, A.; Recio, R.; Fernandez, I.; Khiar, N. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 3041-3047.

<sup>20</sup> Valdivia, V.; Fernández, I.; Khiar, N. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1211-1214.

<sup>21</sup> Khiar, N.; Salvador, Á.; Chelouan, A.; Alcudia, A.; Fernández, I. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2366-2368.

## Capítulo I. Introducción y objetivos

---

Actualmente, y en el contexto de este tema de investigación, continúan los esfuerzos de nuestro Grupo de Investigación para aumentar el alcance de los ligandos de tipo sulfóxido para que sean considerados, más allá de un nuevo prototipo, un grupo consolidado de ligandos quirales con una aplicabilidad real en procesos catalíticos de interés y es, precisamente dentro de este marco, donde se encuadra esta Tesis Doctoral.

En concreto, el trabajo que se presenta a lo largo de los capítulos de esta Memoria, se centra fundamentalmente en la catálisis organometálica mediada por complejos de rodio, y de manera más precisa, en la reacción de adición conjugada 1,2 y 1,4 a compuestos carbonílicos activados. Dentro de este contexto, no sólo se pretende mejorar los resultados previos obtenidos por nuestro Grupo de Investigación con los ligandos de tipo sulfinamido/olefina, sino también explorar otros ligandos quirales, homo-bidentados de tipo SO/SO, que sean capaces de aunar las ventajas de los ligandos que presentan simetría  $C_2$  y de aquéllos con simetría  $C_1$ . Es decir, ligandos donde podemos modular fácilmente la quiralidad en el átomo de azufre además de la naturaleza de los sustituyentes, pudiendo incluso introducir nuevos centros quirales en la molécula y analizar su influencia, y que pueden servir además, como precursores de productos de interés biológico.

El nexo de unión de todas las estructuras que se proponen en esta Tesis lo encontramos en su síntesis, ya que en todos los casos se utilizan las *N-terc*-butil sulfinilimas como materia prima, por lo que, antes de definir nuestros objetivos y presentar los resultados obtenidos, haremos una breve revisión sobre las *N-terc*-butil sulfinilimas, que componen el eje principal de esa Tesis Doctoral.

### I.3. *N*-*terc*-butilsulfiniliminas.

Desde su irrupción en el panorama sintético en 1996, cuando Ruano, Fernández y col.<sup>22</sup> sintetizaron la primera *N*-*terc*-butilsulfinilimina gracias al método de la DAG,<sup>23</sup> las *terc*-butilsulfiniliminas se han transformado en el intermedio por excelencia en la síntesis de compuestos quirales nitrogenados (figura 3) La utilidad sintética de esta aproximación se debe en gran medida a la metodología desarrollada por Ellman para la síntesis de la *terc*-butilsulfinamida, llamado reactivo de Ellman, en forma enantiopura,<sup>24</sup> que permite actualmente disponer de esta sulfinamida en más de 100 casas comerciales a un precio muy asequible (aproximadamente 1€/g)<sup>25</sup> En este sentido, las *terc*-butilsulfiniliminas han permitido la síntesis asimétrica de aminas mono- y bis-ramificadas, aminas alílicas, homoalílicas, propargílica, diaminas, aziridina así como  $\alpha$ , y  $\beta$ -aminácidos.<sup>26</sup> Por otra parte, el potencial sintético de las sulfiniliminas ha sido ampliamente demostrado mediante la síntesis asimétrica de un gran número de productos naturales, y productos de interés farmacológicos (figura 3)<sup>27</sup>

<sup>22</sup> García-Ruano, J. L.; Fernández, I.; Prado, M.; Alcudia, A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 3407-3414.

<sup>23</sup> Fernández, I.; Khiar, N.; Llera, J. M.; Alcudia, F. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*(25), 6789-6796.

<sup>24</sup> Liu, G.; Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913-9914.

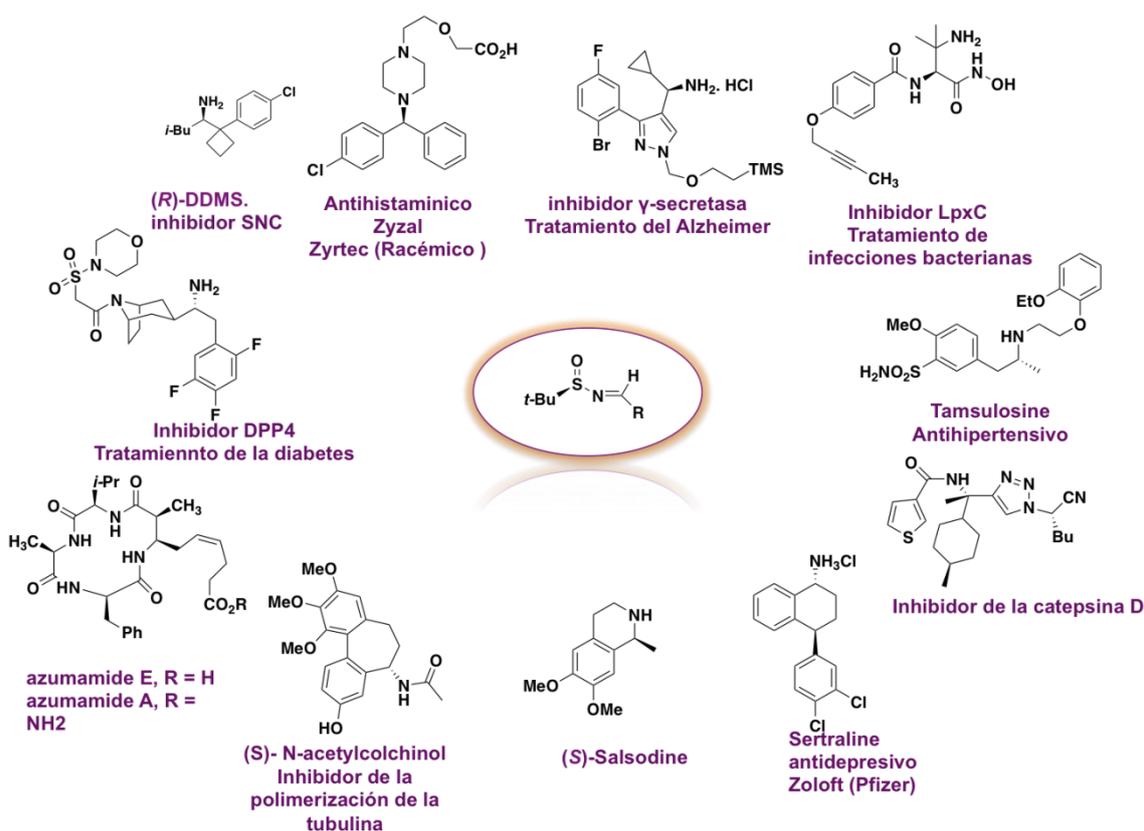
<sup>25</sup> www.carbosynth.com

<sup>26</sup> Robak, M.T.; Herbage, M. A. and Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3600–3740

<sup>27</sup> (a) Han, Z.; Krishnamurthy, D.; Pflum, D.; Grover, P.; Wald, S. A.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4025-4028; (b) Pflum, D. A.; Krishnamurthy, D.; Han, Z.; Wald, S.; Senanayake, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 923; (c) Probst, G. et al. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 5261-5274; (d) Jung, P. M. J.; Beaudegnies, R.; De Mesmaeker, A.; Wendeborn, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 293; (e) Patterson, A. W.; Wood, W. J. L.; Hornsby, M.; Lesley, S.; Spraggon, G.; Ellman, J. A. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6298; (f) Han, Z.; Koenig, S. G.; Zhao, H.; Su, X.; Singh, S. P.; Bakale, R. P. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 726; (g) Kosciolowicz, A.; Rozwadowska, M. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1444; (h) Besong, G.; Jarowicki, K.; Kocienski, P. J.; Sliwinski, E.; Boyle, F. T. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2193; (i) Wen, S.; Carey, K. L.; Nakao, Y.; Fusetani, N.; Packham, G.; Ganesan, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1105–1108; (j) Zhongbo Fei, Z.; Wu, Q.; Zhang, F.; Cao, Y.; Liu, C.; Wen-Chung Shieh, W.-C.; Xue, S.; McKenna, J.; Prasad, P.; Prashad, M.; Baeschlin, D.; Namoto, N. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9016–9021.

## Capítulo I. Introducción y objetivos

Como dato ilustrativo, actualmente es una de las pocas aproximaciones de síntesis asimétrica estequiométrica capaz de competir con los métodos catalíticos para la síntesis de API's (*Active Principle Intermediate*) en la industria farmacéutica.



**Figura 3.** Preparación de derivados de aminas quirales por adición estereoselectiva de reactivos organometálicos a N-sulfiniliminas.

La gran ventaja de las sulfiniliminas radica en que el grupo sulfinilo, al mismo tiempo que estabiliza la forma imínica, aumenta significativamente la reactividad del doble enlace C=N frente a la adición de nucleófilos. Además, el grupo sulfinilo se encuentra situado en una

posición muy próxima al centro de reacción, pudiendo actuar como un excelente inductor de quiralidad. Por último, una vez cumplido su papel como activante e inductor de quiralidad, el grupo sulfinilo puede actuar como un grupo protector adecuado de la función amina o ser fácilmente eliminado en condiciones suaves.<sup>28</sup>

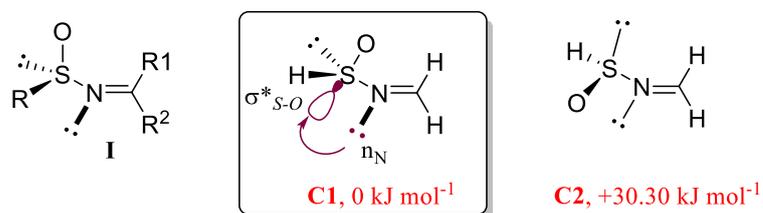
El enorme potencial sintético de las *N*-sulfiniliminas **I** ha promovido, entre otros, el interés por el estudio de sus características estructurales<sup>29</sup> mediante cálculos teóricos,<sup>30,31</sup> que han permitido determinar que en estos sustratos existe una fuerte preferencia conformacional por el rotámero de tipo **C1** (figura 4) en el que el enlace S-O y el par de electrones libres del nitrógeno adoptan una disposición antiperiplanar. Esta preferencia se justifica en base a la existencia de una importante interacción hiperconjugativa,  $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{S-O}}$ , entre el par de electrones del nitrógeno y el orbital antienlazante S-O. Adicionalmente, en este rotámero se minimiza en la medida de lo posible la interacción desestabilizante entre los pares de electrones libres de los átomos de S, N y O. Por otra parte, en las sulfinilaldiminas existe una interacción electrostática intramolecular C-H...O-S que estabiliza esta conformación.

Una conformación de tipo **C2** (figura 4), en la que los pares de electrones libres del nitrógeno y del azufre se disponen en antiperiplanar también puede participar en la composición del equilibrio conformacional, aunque en menor medida por ser energéticamente menos estable (30,3 KJ mol<sup>-1</sup>).

---

<sup>28</sup> Aggarwal, V. K. ; Barbero, N. ; McGarrigle, E. M. ; Mickle, G. ; Navas, R.; Suárez, J. R.; Unthank, M. G.; Yar, M. *Tetrahedron Letters*, **2009**, *50*, 3482-3484.

<sup>29</sup> Ferreira, F.; Botuha, C.; Chemla, F.; Pérez-Luna, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1162-1186.



**Figura 4.** Conformaciones de sulfiniliminas.

Por otra parte, los cálculos teóricos en sulfiniliminas de tipo **II** indican una mayor estabilidad del isómero **E** frente al **Z** (19,47 KJ mol<sup>-1</sup>), atribuible a la interacción desestabilizante Me/O=S, presente en este último (figura 5). La elevada barrera de energía (100,75 KJ mol<sup>-1</sup>) entre ambos isómeros, confiere una importante rigidez configuracional a estos sustratos, (figura 5)



**Figura 5.** Inversión de sulfiniliminas.

Por último, los cálculos de distribución de carga atómica muestran una alta polarización del enlace S-N, que se atribuye al fuerte efecto inductivo que ejerce el grupo sulfínico, lo que justifica el elevado carácter electrófilo del carbono imínico.

Todas estas características estructurales unidas a la estabilidad, la inalterabilidad de la quiralidad en el azufre y la capacidad de coordinación con metales a través de los átomos de S,

<sup>30</sup> Bharatam, P. V.; Uppal, P.; Amita.; Kaur, D. *J. Chem. Soc.; Perkin Trans. 2*, **2000**, 43-50.

N y O de las *N-terc*-butilsulfiniliminas, ha permitido que estos sustratos hayan sido utilizados como ligandos en catálisis asimétrica organometálica. Entre ellos, podemos destacar las *terc*-butilsulfiniliminas con simetría  $C_2$ , descritas por Ellman<sup>32</sup> (figura 6) como los primeros ligandos de este tipo usados en catálisis asimétrica organometálica y que, aunque proporcionaron enantioselectividades moderadas, dieron lugar años más tarde a ligandos de tipo bis-sulfinilimidoamidina (figura 6), también bidentados, y que resultaron ser muy efectivos en la reacción asimétrica de Diels-Alder.<sup>33</sup>

Ese mismo año, también en el grupo de Ellman, se desarrollaron ligandos mixtos de tipo *P,N*-sulfiniliminas para su uso en la alquilación en posición alílica catalizada por Pd y la hidrogenación asimétrica catalizada por Ir,<sup>34</sup> donde la coordinación con el metal tenía lugar a través del N imínico y el átomo de P, dando lugar a elevados rendimientos químicos y enantioselectividades.

En 2009, Quin y colaboradores presentaron nuevos ligandos de tipo *P,N*-sulfiniliminas que fueron utilizados con éxito en la reacción de adición de ácidos arilborónicos a *N*-bencilisatinas catalizadas por Pd.<sup>35</sup> Mientras que los ligandos explorados hasta entonces solamente presentaban un átomo de azufre quiral como fuente de quiralidad, estas nuevas estructuras incorporaban además una quiralidad axial biarílica en sus esqueletos.

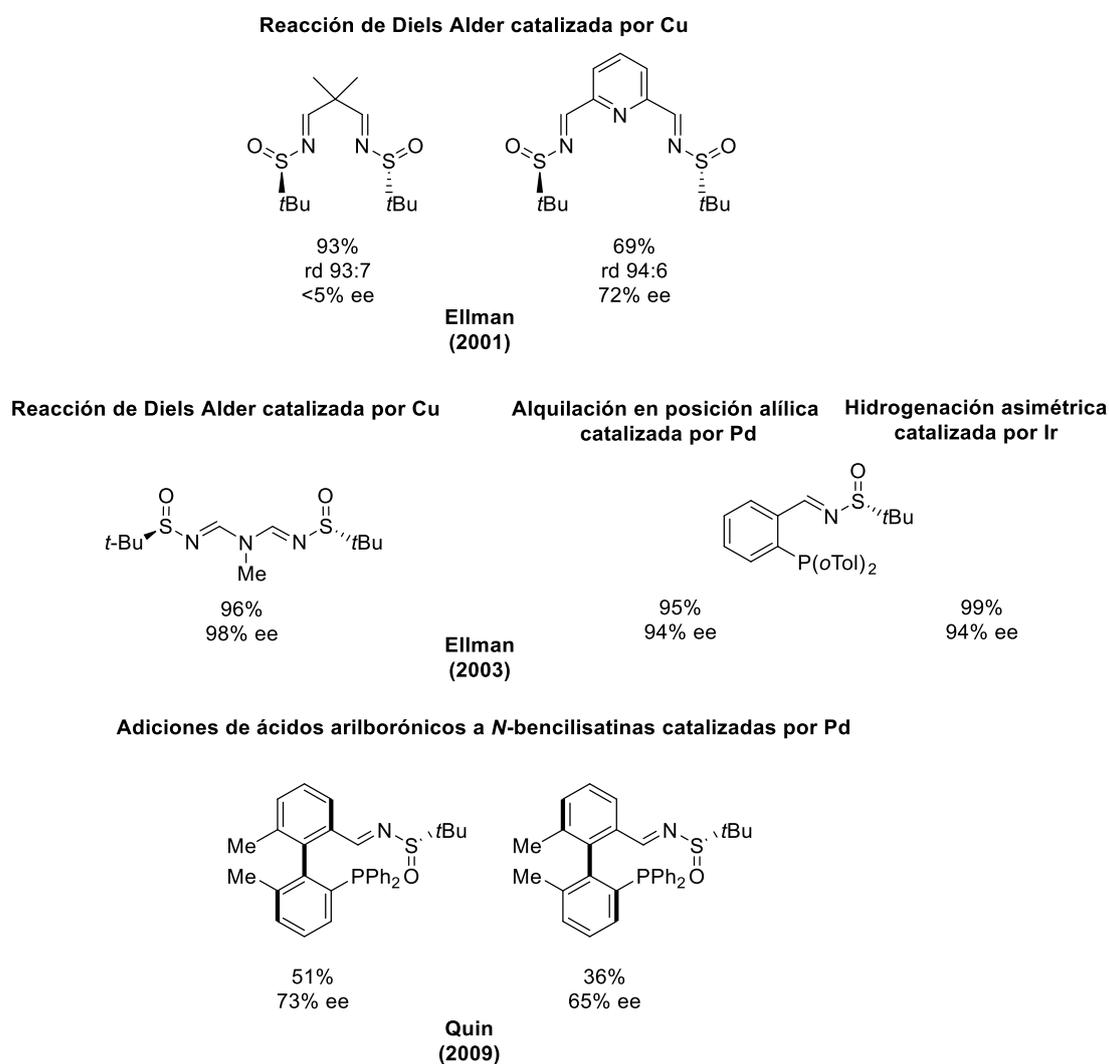
---

<sup>31</sup> Bharatam, P. V.; Amita.; Kaur, D. *J. Phys. Org. Chem.* **2002**, *15*, 197-203.

<sup>32</sup> Owens, T. D.; Hollander, F. J.; Oliver, A. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1539-1540.

<sup>33</sup> Owens, T.-D.; Souers, A.-J.; Ellman, J.-A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3-10.

<sup>34</sup> (a) Schenkel, L. B.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 545-548; (b) Schenkel, L. B.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1800-1802.



**Figura 6.** Ligandos de tipo *terc*-butilsulfinilimina utilizados en catálisis asimétrica organometálica.

<sup>35</sup> Lai, H.; Huang, Z.; Wu, Q.; Qin, Y. **2009**, 74, 283-284.

Por lo tanto, aprovechando lo inherente a las cualidades químicas de estas *N-terc-butilsulfinilimas*, en esta Tesis Doctoral han sido utilizadas como un precursor quiral versátil para la síntesis y modulación estructural de ligandos quirales bidentados y nos ha permitido además, el desarrollo de una nueva metodología sintética enantioselectiva para bis-sulfonamidas con aplicación en la síntesis de compuestos farmacológicamente relevantes.

#### I. 4. Adición de ácidos arilborónicos catalizada por complejos de Rh.

##### I.4.1. Adiciones 1,4 a compuestos carbonílicos activados.

En el proceso de desarrollo de una molécula de interés, farmacéutico, industrial, cosmético o agroalimentario, se plantean, a veces, retos sintéticos difíciles de superar, especialmente cuando se trata de moléculas que contienen centros estereogénicos en su estructura. Por lo tanto, resulta imprescindible, disponer de una metodología de síntesis adecuada que nos permita acceder a estas moléculas de interés de una manera eficiente y en forma estereoselectiva.

En este sentido, la formación de enlaces carbono-carbono que implican la generación de un nuevo centro quiral en la molécula y el control de la estereoselectividad del proceso no es, de ninguna manera, tarea trivial en química orgánica. En concreto, la adición conjugada de nucleófilos carbonados a alquenos electrodeficientes, conocida como adición 1,4 en el caso de adiciones a compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, está considerada como una de las reacciones más útiles y eficientes en la creación de este tipo de enlaces C-C.<sup>36</sup>

---

<sup>36</sup> (a) Tian, P.; Dong, H. Q.; Lin, G. Q. *ACS Cat.* **2012**, *2*(1), 95-119. (b) Edwards, H. J.; Hargrave, J. D.; Penrose, S. D.; Frost, C. G. *Chem Soc Rev.* **2010**, *39*(6), 2093-2105. (c) Miyaura, N. En *Organoboranes in Synthesis*; 94 ed.; American Chemical Society: Washington DC, 2001. (d) Hayashi, T.; Yamasaki, K. *Chem Rev.* **2003**, *103*(8), 2829-2844.

Esta reacción de adición conjugada permite la introducción directa de nucleófilos carbonados de forma quimio y regioselectiva (figura 7) sobre dobles enlaces. Como nucleófilos, se utiliza una amplia variedad de reactivos organometálicos (RM, figura 7), siendo los organolíticos,<sup>37</sup> los reactivos de Grignard,<sup>35,38</sup> y en especial los organocupratos,<sup>39</sup> los reactivos que han sido utilizados con mayor frecuencia. Esto implica que, en general, estas reacciones deben llevarse a cabo en condiciones anhidras, bajo atmósfera inerte, y en la mayor parte de los casos, a baja temperatura.

Por otro lado, los sustratos utilizados con mayor frecuencia como alquenos electrodeficientes en este tipo de reacción han sido cetonas<sup>20</sup>, aldehídos,<sup>40</sup> ésteres,<sup>41</sup> amidas,<sup>42</sup> sulfóxidos o nitrocompuestos  $\alpha,\beta$ -insaturados.<sup>43</sup> La reactividad del doble enlace C-C frente a la adición nucleófila aumenta con el carácter atractor de electrones de dichos grupos funcionales, y la presencia simultánea de varios grupos activantes contribuye de manera notable a la activación del sistema.

---

<sup>37</sup> Kozlowsky, J. A. En *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 4, Cap. 1,4; pp 169-198.

<sup>38</sup> Feringa, B. L. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*(6), 346-353.

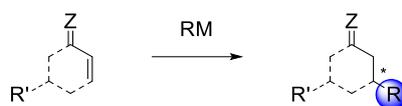
<sup>39</sup> (a) Alexakis, A. En *Transition Metals for Organic Synthesis*; Beller, M.; Bolm, C., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 1998; Vol. 1, Cap. 3,10; (b) Lipshutz, B. H. En *Organometallics in Organic Synthesis*; Schlosser, M., Ed.; John Wiley & Sons: Chichester, 2002; p. 283; (c) Krause, N.; Hoffmann-Röder, A. *Synthesis*, **2001**, *2*, 171-196; (d) Greene, A. E.; Lansard, J. P.; Luche, J. L.; Petrier, C. *J Org Chem.* **1984**, *49*(5), 931-932; (e) Petrier, C.; De Souza-Barbosa, J.; Dupuy, C.; Luche, J. L. *J Org Chem.* **1985**, *50*(26), 5761-5765; (f) Soai, K.; Hayasaka, T.; Ugajin, S. *J Chem Soc.* **1989**, *8*, 516-517; (g) Cacchi, S.; Misiti, D.; Palmieri, G. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *37*(16), 2941-2946; (h) Cho, C. S.; Motofusa, S. I.; Ohe, K.; Uemura, S. *Bulletin of the Chemical Society of Japan.* **1996**, *69*(8), 2341-2348; (i) Ohe, T.; Wakita, T.; Motofusa, S.-I.; Cho, C. S.; Ohe, K.; Uemura, S. *Bulletin of the Chemical Society of Japan.* **2000**, *73*(9), 2149-2155.

<sup>40</sup> Duan, H. F. *Org Lett.* **2006**, *8*(7), 1479-1481.

<sup>41</sup> Wang, H.; Zhu, T. S.; Xu, M. H. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2012**, *10*, 9158-9164.

<sup>42</sup> Cui, Z.; Yu, H.-J.; Yang, R.-F.; Gao, W.-Y.; Feng, C.-G.; Lin, G.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*(32), 12394-12397.

<sup>43</sup> Xue, F.; Wang, D.; Li, X.; Wan, B. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*(7), 3071-3081.



**Figura 7.** Reacción de adición conjugada (adición 1,4) de reactivos organometálicos RM.

El final de los años 70 fue una fecha clave donde tuvieron lugar dos descubrimientos importantes dentro de la química sintética, que repercutirían posteriormente de forma decisiva en el desarrollo de la reacción de adición 1,4 de ácidos arilborónicos a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas catalizada por Rh(I). Éstos fueron, por un lado, la adición diastereoselectiva de alilboronatos a aldehídos<sup>44</sup> y, por otro lado, la reacción de formación de enlace C-C catalizada por metales de transición, conocida posteriormente como acoplamiento de Suzuki-Miyaura.<sup>45</sup>

La ventaja de la utilización de los alilboronatos sobre otro tipo de nucleófilos organometálicos como los comentados anteriormente, radica en su estabilidad térmica y en la posibilidad de reaccionar en medio acuoso, lo que los hace compatibles también con un amplio abanico de grupos funcionales. Adicionalmente, la baja toxicidad de los subproductos generados en estas reacciones y su fácil eliminación, permiten que sus reacciones resulten atractivas para el escalado de los procesos desde el punto de vista medioambiental.<sup>46</sup> Como consecuencia, los ácidos organoborónicos han sido empleados en una variada gama de reacciones de formación de enlaces C-C, C-N y C-B a lo largo de las dos últimas décadas.<sup>47</sup> En la actualidad, muchos de estos organoborados se encuentran disponibles comercialmente y,

<sup>44</sup> (a) Blais, J.; L'Honore, A.; Soulie, J.; Cadiot, P. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *78*(3), 323-337; (b) Hoffmann, R. W.; Zeiss, H. J. *Angew Chem.* **1979**, *91*(4), 329-330; (c) Hoffmann, R. W. *Pure and Applied Chemistry.* **1988**, *60*(1), 123-130.

<sup>45</sup> Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. *Synth. Commun.* **1981**, *11*(7), 513-519.

<sup>46</sup> (a) Hall, D. G. En *Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis and Medicine*; Wiley-VCH:Weinheim, 2005; (b) Shintani, R.; Inoue, M.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3353-3356; (c) Duan, H. F.; Xie, J. H.; Qiao, X. C.; Wang, L. X.; Zhou, Q. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4351-4353.

<sup>47</sup> Heravi, M. M.; Dehghani, M.; Zadsirjan, V. *Tetrahedron: Assymetry*, **2016**, *27*, 513-588.

## Capítulo I. Introducción y objetivos

---

además, se han desarrollado un amplio número de métodos de síntesis para dichos compuestos.

Sin embargo, uno de los inconvenientes del empleo de ácidos organoborónicos en la formación de enlaces C-C es su relativa baja nucleofilia, que dificulta las reacciones de adición directa a grupos funcionales electrófilos. No obstante, resulta posible transferir su resto carbonado a diferentes metales de transición mediante reacciones de transmetalación en condiciones catalíticas. Las nuevas especies organometálicas generadas en este proceso pueden resultar útiles como nucleófilos en reacciones con distintos tipos de electrófilos y, en particular, en reacciones de adición conjugada (adición 1,4)<sup>44a</sup>

Por otro lado, en muchos casos, la reacción de adición conjugada de organometálicos (RM) presenta como reacción competitiva la adición directa del reactivo al grupo funcional C=Z (adición 1,2) (figura 7).<sup>45</sup>

La regioselectividad del proceso de adición depende tanto de la estructura del alqueno electrodeficiente como de la naturaleza del nucleófilo. En este sentido, el empleo de complejos de metales de transición en cantidades sub-estequiométricas como catalizadores en la formación del enlace C-C, lo que se conoce como acoplamiento de Suzuki-Miyaura, ha permitido favorecer la adición conjugada frente a la adición 1,2.<sup>45</sup>

Desde el punto de vista estereoquímico, la adición conjugada de organometálicos RM puede transcurrir de manera diastereoselectiva mediante el empleo de sustratos o nucleófilos portadores de información quiral, o bien de manera enantioselectiva mediante el empleo de ligandos quirales con un catalizador organometálico.<sup>37b,48</sup>

---

<sup>48</sup> (a) Urabe, H.; Sato, F. En *Handbook of Grignard Reagents*; Silverman, G. S.; Rakita, P. E., Eds.; Marcel Dekker: New York, 1996; pp. 23-52; (b) Tomioka, K.; Nagaoka, Y. En *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Platz, A.; Yamamoto, H., Eds.; Springer: Berlín, 1999; Vol. 3, Cap. 31; (c) Kanai, M.; Shibasaki, M. En *Catalytic Asymmetric*

Éste era el “estado del arte” cuando en 1997 Hayashi y Miyaura,<sup>49</sup> observaron por primera vez que los complejos de Rh(I) catalizaban la adición 1,4 de ácidos aril y alquenilborónicos a enonas con elevado rendimiento. Existe una amplia variedad de compuestos de Rh(I) susceptibles de participar como precursores de catalizadores, entre las cuales destacan especies neutras como  $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$ ,  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ ,  $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{C}_2\text{H}_4)_2]$ ,  $[\text{Rh}(\text{OH})(\text{cod})]_2$ ,  $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$  o  $[\text{Rh}(\text{nbd})\text{Cl}]_2$  y especies catiónicas como  $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ . El empleo de catalizadores de Rh(I) permite llevar a cabo la adición conjugada de compuestos aril y alquenilmetálicos a alquenos electrodeficientes.<sup>34b,34d,50</sup> Esta alternativa presenta la ventaja de no requerir temperaturas de reacción tan bajas como las empleadas en las reacciones catalizadas por otros metales, ni tampoco el empleo de disolventes anhidros, incluso permitiendo en muchos casos el uso de agua como co-disolvente o disolvente, con las consiguientes ventajas desde el punto de vista medioambiental.<sup>45</sup>

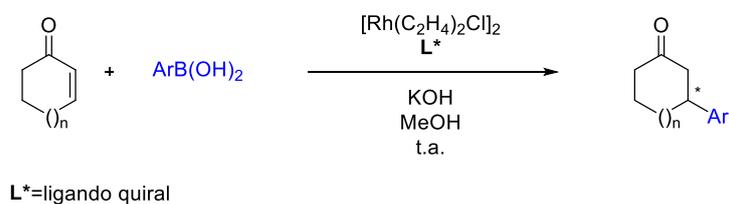
Por tanto, teniendo en cuenta todo lo mencionado anteriormente, podemos decir que, actualmente, una de las estrategias de síntesis más adecuada para la formación de nuevos enlaces C-C de manera enantioselectiva, es la reacción de adición de ácidos borónicos a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas utilizando un ligando quiral como precursor de catalizador de Rh(I) (figura 8)

---

*Synthesis*, 2ªEd. Ojima, I., Ed.; Wiley: New York, 2000; pp 569-592; (d) Sibi, M.-P.; Manyem, S. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 8033-8061; (e) Woodward, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*(35), 5560-5562; (f) Lopez, F.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*(3), 179-188. (g) Trauner, D. En *Classics in Stereoselective Synthesis*; Carreira, E. M.; Kvaerno, L., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2009; Cap.12, p. 389.

<sup>49</sup> Sakai, M.; Hayashi, H.; Miyaura, N. *Organometallics*, **1997**, *16*, 4229-4231.

<sup>50</sup> (a) Hayashi, T. *Synlett.* **2001**, *SI*, 879-887; (b) Fagnou, K.; Lautens, M. *Chem Rev.* **2003**, *103*, 169-196; (c) Hayashi, T. *Pure and Applied Chemistry.* **2004**, *76*(3), 465-475; (d) Yoshida, K.T.; Hayashi, T.; Evans, P. En *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions*; de Vries, J. G., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005; p. 55.

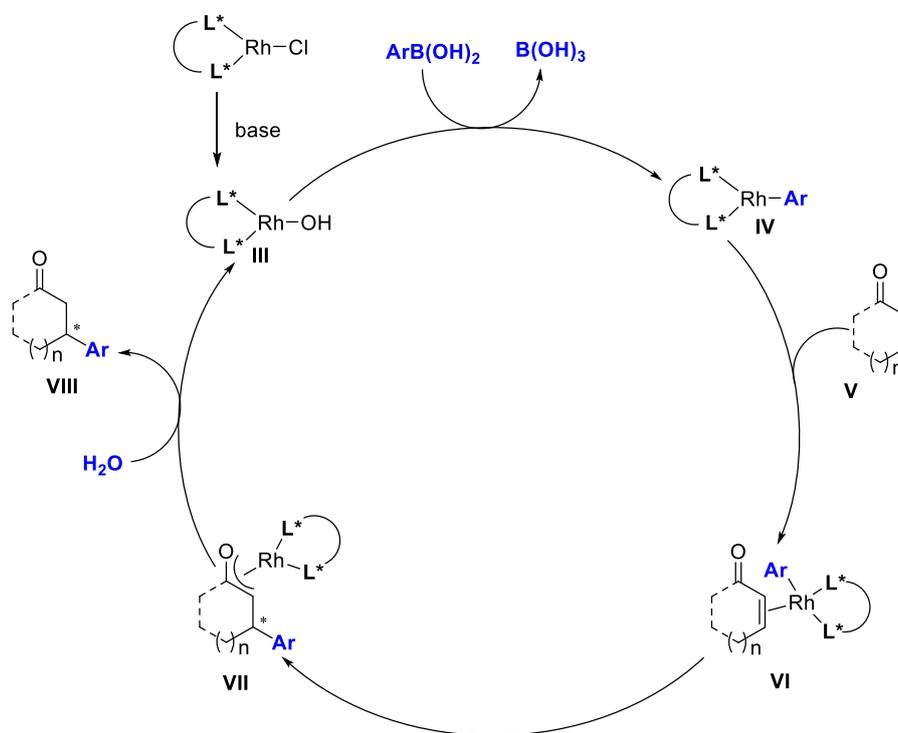


**Figura 8.** Reacción general de adición 1,4 enantioselectiva de ácidos arilborónicos a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.

El ciclo catalítico para la adición de ácidos borónicos a alquenos activados, catalizada por Rh (I), ha sido bien estudiado e implica las siguientes etapas: (i) la transmetalación del complejo HO-[Rh] **III** con el ácido borónico dando lugar al complejo intermedio Ar-[Rh] **IV**, (ii) la inserción del alqueno **V** en el enlace Ar-[Rh] de **VI** para dar el enolato de Rh **VII**, y finalmente (iii) la formación del producto de adición **VIII** y regeneración de **III** mediante una hidrólisis del enolato de rodio intermedio con agua (figura 9)<sup>51</sup>

---

<sup>51</sup> (a) Hayashi, T.; Takahashi, M.; Takaya, Y.; Ogasawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5052-5058. (b) Chelouan, A. Derivados Quirales de Azufre y de Fósforo: Síntesis y Aplicaciones en Catálisis Asimétrica. Tesis Doctoral. Universidad de Sevilla, 2014.



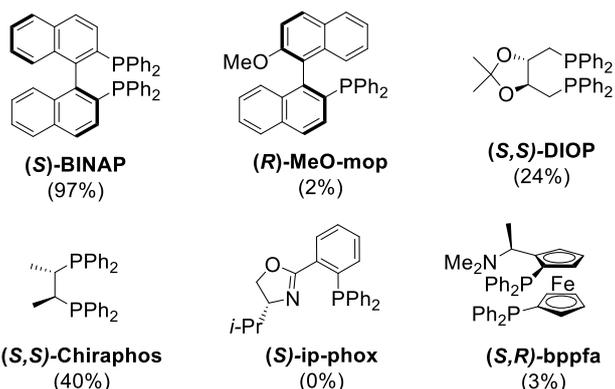
**Figura 9.** Ciclo catalítico del complejo Rh-L\* en la reacción de adición conjugada 1,4

Por lo tanto, salvo una excepción,<sup>52</sup> en la mayoría de los sistemas la enantioselectividad y la configuración absoluta del producto final se determina en la etapa de inserción del alqueno III en el intermedio arilrodio-ligando IV.

En resumen, podemos decir que, desde su descubrimiento, este método ha cobrado un interés creciente, habiéndose convertido en uno de los más eficientes para la adición conjugada de restos arílicos y alquenílicos a alquenos electrodeficientes. No es por lo tanto de

<sup>52</sup> (a) Bürgi, J.-J.; Mariz, R.; Gatti, M.; Drinkel, E.; Luan, X.; Blumentritt, S.; Linden, A.; Dorta, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2768-2771; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2806-2809. (b) Mariz, R.; Poater, A.; Gatti, M.; Drinkel, E.; Bürgi, J.-J.; Luan, X.; Blumentritt, S.; Linden, A.; Cavallo, L.; Dorta, R. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 14335-14347. (c) Poater, A.; Ragone, F.; Mariz, R.; Dorta, R.; Cavallo, L. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*(48), 14348-13453.

extrañar que desde entonces haya habido un gran interés para desarrollar una versión asimétrica eficiente de la misma. Sin embargo, y hasta fechas muy recientes, a excepción del BINAP y sus derivados,<sup>53</sup> la mayoría de los ligandos estrella tales como el DIOP, Chiraphos, MeO-mop, ip-phox y bppfa han fracasado en esta transformación<sup>54</sup> (figura 10)



**Figura 10.** Ligandos quirales de fósforo utilizados como precursores de catalizadores quirales de Rh(I) en la adición conjugada.

### I.4.2. Adiciones 1,2 a trifluorometilcetonas.

Los compuestos fluorados han encontrado una extensa aplicación en el campo de los materiales, los productos farmacéuticos, del marcaje de proteínas, y la agroquímica.<sup>55</sup> Esto es debido a que la adición de uno o varios átomos de flúor en una molécula orgánica puede modificar de manera drástica su naturaleza química y biológica, influyendo en propiedades de

<sup>53</sup> Tayaka, Y.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *Tetrahedron Letters*, **1998**, *39*, 8479-8482.

<sup>54</sup> Börner, A. En *Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2008.

<sup>55</sup> (a) Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432-2506; (b) Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. En *Biomedical Frontiers of Fluorine-Containing Compounds*; Ojima, I.; McCarthy, J.-R.; Welch, J.-T., Eds.; ACS Editions: Washington, DC, 1996; Pp 59-72; (c) Haufe, G. En *Organofluorine compounds. Chemistry and Applications*; Hiyama, T., Ed.; Springer-Verlag: Berlin, 2000; pp 272.

la molécula como son la estabilidad, lipofilia, biodisponibilidad, metabolismo e incluso en la afinidad por su receptor en el caso de moléculas con actividad biológica. El tamaño relativamente pequeño del flúor, su elevada electronegatividad, su capacidad para actuar como aceptor de puentes de hidrógeno y la elevada lipofilia se traducen a menudo en una mejora de la eficacia terapéutica. Se estima que el 20% de los productos farmacéuticos y el 30-40% de los productos agroquímicos que se encuentran en el mercado, contienen en su estructura algún átomo de flúor.<sup>53c,53d,56</sup>

Por otro lado, la síntesis enantioselectiva de trifluorometil carbinoles quirales terciarios ha adquirido un creciente interés debido a las importantes actividades biológicas que desempeñan estos derivados y a sus inusuales reactividades.<sup>34a,57</sup> Como ejemplos ilustrativos de estos compuesto podemos citar el HSD-016 (figura 11),<sup>58</sup> un inhibidor selectivo de la 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1, utilizado en el tratamiento de la diabetes tipo 2, el Befloxatone (figura 11), utilizado como antidepresivo,<sup>59</sup> análogos de la Artemisinina (figura 11), con actividad antimalárica,<sup>60</sup> o el (S)-Efavirenz, (figura 11), un fármaco inhibidor de la transcriptasa inversa que se utiliza como parte de la terapia antirretroviral en el tratamiento de la infección por virus de inmunodeficiencia humana tipo 1.<sup>55b</sup> En su ruta sintética, uno de los pasos clave consiste precisamente en la síntesis del alcohol quiral terciario sustituido con un grupo trifluorometilo, pero en este caso, la metodología descrita hasta el momento sólo

---

<sup>56</sup> Thayer, A. M. *Chem. Eng. News*. **2006**, *84*(23), 15-24.

<sup>57</sup> (a) Denmark, S. E.; Fu, J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*(8), 2763-2794; (b) Riant, O.; Hannedouche, K. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 873-888; (c) Jiang, B.; Si, Y. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 216-218; (d) Price, M. L. P.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9455-9466; (e) Tan, L.; Chen, C. Y.; Tillyer, R. D.; Grabowski, E. J. J. Reider, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 711-713; (f) Xu, F.; Reamer, R. A.; Tillyer, R.; Cummins, J. M.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J.; Collum, B.; Huffman, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11212-11218.

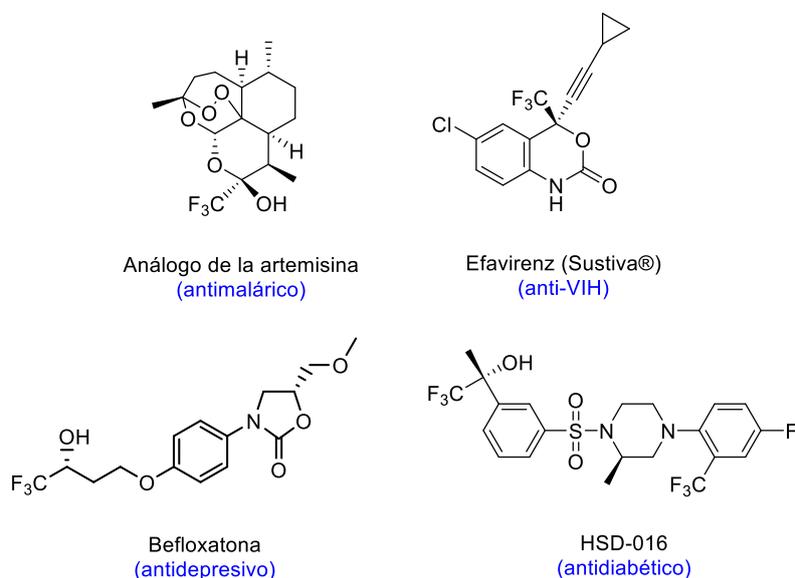
<sup>58</sup> Wan, Z.-K.; Chenail, E.; Li, H.-Q.; Kendall, C.; Wang, Y.; Gingras, S.; Xiang, J.; Masefski, W. W.; Mansour, T.; Saiah, E. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*(17), 7048-7055.

<sup>59</sup> Roussel, S.; Billard, T.; Langlois, B.-R.; Saint-Jalmes, L. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 939-944.

<sup>60</sup> Langlois, B.-R.; Billard, T. *Synthesis*, **2003**, *2*, 185-194.

## Capítulo I. Introducción y objetivos

permite obtener este alcohol con un 50% de exceso enantiomérico mediante un proceso de organocatálisis asimétrica.<sup>61</sup>



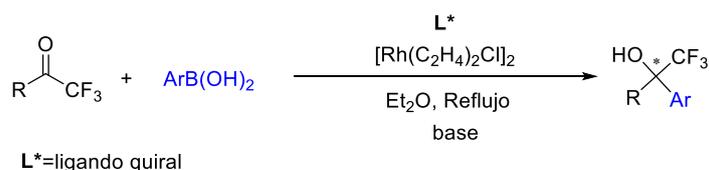
**Figura 11.** Algunos trifluorometil carbinoles quirales terciarios de interés terapéutico.

Por tanto, la preparación de estos trifluorometilcarbinoles terciarios ha pasado a ocupar un lugar importante dentro del área de síntesis asimétrica en las últimas dos décadas. En este sentido, se han descrito diferentes métodos para la trifluorometilación estereoselectiva de compuestos carbonílicos para acceder a este tipo de alcoholes quirales, aunque rara vez se consiguen excesos enantioméricos elevados.<sup>57,58,62</sup>

<sup>61</sup> Reddy, V. En *Organofluorine Compounds in Biology and Medicine*; Elsevier: USA; 2015.

<sup>62</sup> (a) Chang, Y.; Cai, C. *Tetrahedron Letters*, **2005**, *46*, 3161-3164; (b) Prakash, G. K. S.; Hu, J.; Olah, G. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4457-4463; (c) Joubert, J.; Roussel, S.; Christophe, C.; Billard, T.; Langlois, B. R.; Vidal, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3133-3136; (d) Roussel, S.; Billard, T.; Langlois, B. R.; Saint-Jalmes, L. *Synlett*, **2004**, *12*, 2119-2122; (e) Mizuta, S.; Shibata, N.; Akita, S.; Fujimoto, H.; Nakamura, S.; Toru, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3707-3710; (f)

Una estrategia alternativa para la síntesis estereoselectiva de trifluorometilcarbinoles terciarios sería la adición nucleofílica enantioselectiva de ácidos borónicos a las trifluorometilcetonas (figura 12),<sup>20,63</sup> que, como se ha comentado en el apartado anterior, presenta la ventaja de que estos ácidos borónicos resultan ser materiales de partida accesibles, estables y no tóxicos.<sup>44</sup>

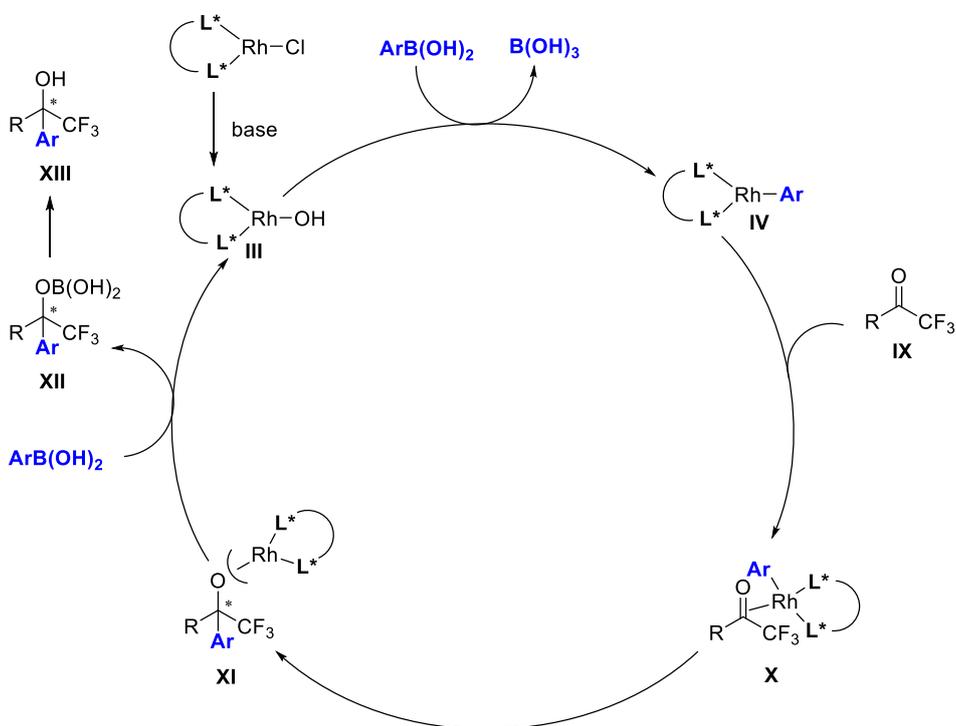


**Figura 12.** Reacción general de adición 1,2 enantioselectiva de ácidos arilborónicos a trifluorometilarilcetonas.

El ciclo catalítico que se propone para la adición 1,2 de ácidos borónicos a trifluorometilcetonas, catalizada por Rh (I) implica las siguientes etapas:<sup>61c</sup> (i) la formación del complejo hidroxirodio **III** bajo condiciones básicas a partir del complejo L\*-Rh, (ii) la transmetalación de este complejo con el ácido arilborónico, dando lugar al complejo intermedio L\*-Rh-Ar **IV**, (iii) la coordinación del complejo L\*-Rh-Ar con la trifluorometilcetona **IX** para dar lugar al enolato de Rh **X**, y finalmente (iv) la formación del producto de adición **XI** y finalmente la regeneración de **III** (figura 13).

Kawai, H.; Tachi, K.; Tokunaga, E.; Shiro, M.; Shibata, N. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5104-5107; (g) Ma, J.-A.; Cahard, D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, PR1-PR43.

<sup>63</sup> (a) Martina, S.-L. X.; Jagt, R.-B. C.; Vries, J. G.; Feringa, B. L.; Minnard, A. J. *Chem. Commun.* **2006**, *39*, 4093-4095; (b) Luo, R.; Li, K.; Hu, Y.; Tang, W. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1297-1302; (c) Dobson, L.-S.; Pattison, G. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 11116-11119; (d) White, J. R.; Price, G. J.; Plucinski, P. K.; Frost, C. G. *Tetrahedron Letters*, **2009**, *50*, 7365-7368; (e) Jumde, V.-R.; Facchetti, S.; Iuliano, A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, *21*, 2775-2781.



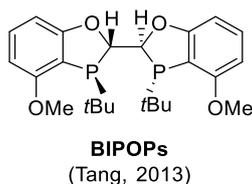
**Figura 13.** Ciclo catalítico del complejo Rh-L\* en la reacción de adición 1,2.

Debido al desafío sintético que supone la formación de carbonos tetrasustituídos a través de la adición de nucleófilos carbonados a trifluorometilcetonas, las aproximaciones desarrolladas hasta la fecha rinden el compuesto trifluorometilado con moderados excesos enantioméricos.<sup>64</sup>

En general, en este tipo de transformaciones, los ligandos quirales más utilizados han sido aquellos que contienen un átomo de P, en concreto con un grupo fosfina,<sup>61b</sup> fosfito<sup>61e</sup> o

<sup>64</sup> a) Steven, V. L. En *Quaternary Stereocenters. Challenges and Solutions for Organic Synthesis*; Christoffers, J.; Baro, A., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005; (b) Corey, E. J.; Guzman-Perez, A.

fosforamidito.<sup>61a</sup> De todos estos ligandos, el mejor resultado se ha obtenido con BIPOPs (figura 14),<sup>61b</sup> un ligando quiral de fósforo con simetría C<sub>2</sub> desarrollado inicialmente por los laboratorios Boeringer Ingelheim,<sup>65</sup> cuya síntesis supone un arduo proceso de más de 10 pasos de reacción entre los cuales se incluye una resolución cinética.<sup>66</sup>



**Figura 14.** Estructura del ligando quiral BIPOPs.

### I.5. Planteamiento y objetivos de la Tesis.

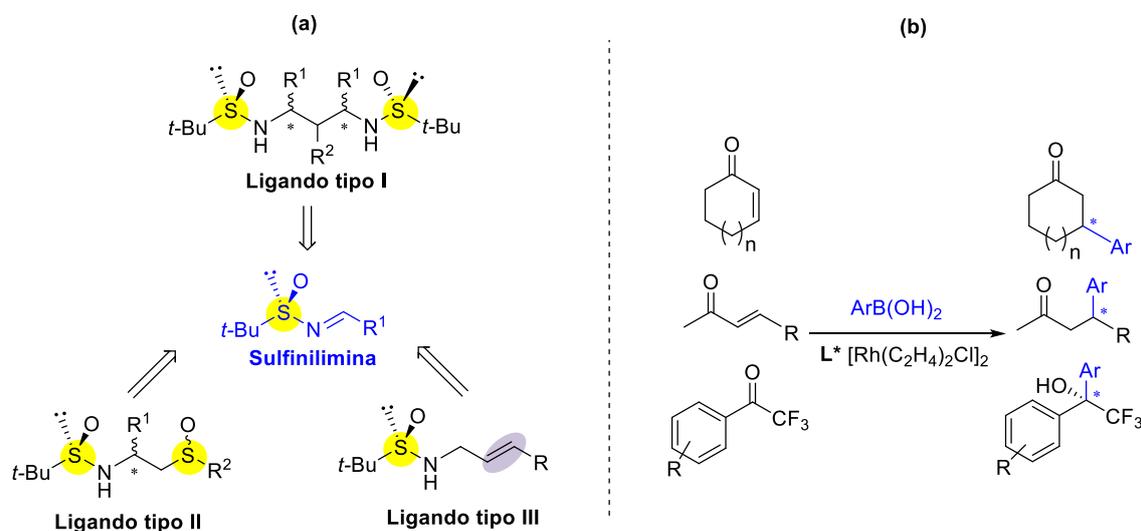
Basándonos en todo lo expuesto anteriormente, en esta Tesis hemos abordado el diseño y la síntesis de tres familias diferentes de ligandos quirales bidentados basados en el grupo sulfinamido, como precursores de catalizadores de rodio y su aplicación en reacciones enantioselectivas de adición 1,2- y 1,4- de ácidos arilborónicos a cetonas activadas (figura 15) Para su síntesis nos hemos propuesto utilizar *terc*-butilsulfinilimas como estructura de partida. Concretamente, tal y como se muestra en la figura 15, los ligandos escogidos son de tipo bis-sulfinamida (I), sulfinamido/sulfóxido (II) y sulfinamido/olefina (III)

---

*Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 389-401; (c) Christoffers, J.; Baro, A. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *247*, 1473-1482; d) Trost, B. M.; Jiang, C. *Synthesis*, **2006**, *3*, 369-396.

<sup>65</sup> Tang, W.; Qu, B.; Capacci, A. G.; Rodriguez, S.; Wei, X.; Haddad, N.; Narayanan, B.; Ma, S.; Grinberg, N.; Yee, N. K.; Krishnamurthy, D.; Senanayake, C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 176-179.

<sup>66</sup> Li, G, Wang, X.-J.; Zhang, Y.; Tan, Z.; DeCroos, P.; Lorenz, J. C.; Wei, X.; Grinberg, N.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5456-5460.



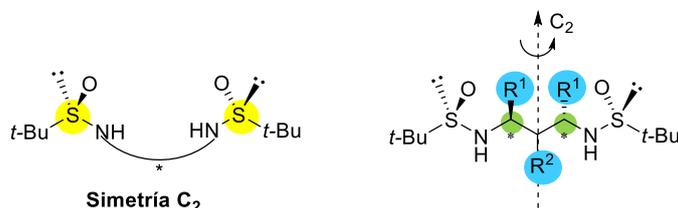
**Figura 15.** (a) Estructura general de las tres familias de ligandos quirales bidentados: SON/SO (tipo I), SON/SO (tipo II) y SON/olefina (tipo III). (b) Adiciones 1,2- y 1,4- de ácidos arilborónicos a cetonas activadas.

Para ello, se han definido los siguientes objetivos específicos:

### I.5.1. Diseño y síntesis de ligandos quirales bidentados SO/SO con simetría $C_1$ y $C_2$ .

En primer lugar nos hemos propuesto desarrollar una ruta divergente que permita acceder a ligandos quirales bidentados, en los que los azufres sean los elementos de coordinación al metal, tipo SO/SO con simetría  $C_1$  o  $C_2$ . En este diseño consideramos la posibilidad de incluir uno o varios centros estereogénicos adicionales entre ambos átomos de azufre.

**I.5.1.1. Ligandos quirales bidentados de tipo bis-sulfinamida.**



**Figura 16.** Simetría y elementos de diversidad estructural en los ligandos de tipo bis-sulfinamidas.

Nos hemos propuesto explorar la estereoselectividad del proceso de doble adición de metilcarbaniones de diferente naturaleza sobre N-terc-butilsulfinilimas, como aproximación general para la síntesis de 1,3-bis-sulfinamidas. Para ello debemos estudiar y optimizar la estereoselectividad de cada una de las etapas del proceso de doble adición.

Siempre que la estructura de los productos de adición así lo permita, utilizaremos las mono y bis-sulfinamidas obtenidas como precursores de las correspondientes aminas quirales de interés sintético y/o biológico.

**I.5.1.2. Ligandos quirales bidentados de tipo sulfinamido/sulfóxido.**

Nos planteamos también la síntesis de otra familia de ligandos NSO/SO con simetría  $C_1$  mediante adición nucleofílica de diferentes metilsulfinil carbaniones sobre N-terc-butilsulfinilimas, con el fin de: (i) estudiar la estereoselectividad de la adición; (ii) aplicar los ligandos obtenidos en las adiciones 1,2- y 1,4 de ácidos arilborónicos catalizadas por rodio y (iii) estudiar la influencia del sustituyente y la quiralidad del sulfóxido, y la del nuevo carbono estereogénico (figura 17) en el curso estereoselectivo del proceso catalítico.

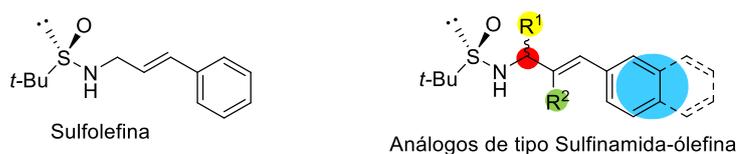


**Figura 17.** Simetría y elementos de diversidad estructural de los ligandos de tipo sulfinamido/sulfóxidos.

### I.5.2. Ligandos quirales bidentados de tipo sulfinamido/sulfóxido.

**Diseño y síntesis de diferentes ligandos de tipo sulfinamido/olefina y su utilización en las reacciones de adición 1,2 y 1,4 de ácidos arilborónicos a compuestos carbonílicos activados catalizadas por rodio.**

Tomando como base la estructura del ligando Sulfolefina, desarrollado en nuestro grupo, nos hemos propuesto sintetizar análogos de tipo sulfinamida-olefina incluyendo como elementos de diversidad en su estructura: *i*) un nuevo centro estereogénico en posición alílica, mediante la introducción de un sustituyente alquilo o arílico, *ii*) incluir un sustituyente sobre el carbono vinílico no terminal y *iii*) **modificar** la naturaleza del anillo aromático olefínico (figura 18). Su aplicación como ligandos en catálisis organometálica nos debe permitir determinar el papel de cada uno de estos elementos sobre el curso estereoquímico de la reacción catalítica.



**Figura 18.** Elementos de diversidad estructural de los análogos de la Sulfolefina.

Capítulo II. Bis-sulfinamidas: síntesis y aplicaciones.

En lo referente a los ligandos de tipo sulfinamida, la mayoría de los trabajos publicados en la literatura han desarrollado ligandos mixtos con simetría  $C_1$  (figura 20) Los primeros trabajos en este campo fueron publicados en el 2007 por el grupo de Jacobsen sobre la alilación de acil hidrazonas catalizada por  $\text{In}(0)$ ,<sup>67</sup> y por el grupo de Qin sobre la adición de dietil zinc a aldehído aromáticos (figura 20)<sup>68</sup> Más recientemente el grupo de Zhang ha descrito dos ligandos mixtos S/P (figura 20) que han mostrado excelentes actividades en cicloadiciones catalizadas por oro,<sup>69</sup> y en la reacción de Rauhaut-Courrier cruzada.<sup>70</sup> Es de destacar, que recientemente el grupo de Jacobsen, ha aprovechado la presencia de una función tiourea en su catalizador para desarrollar una de las aproximaciones más eficientes para la síntesis de tetrahydroquinolinas, con hasta tres centros quirales, mediante una reacción de Povarov enantioselectiva (figura 20)<sup>71</sup>

Sin embargo, cuando abordamos nuestro estudio no existía en la literatura descrito ningún ligando S/S con estructura de bis-sulfinamida en catálisis organometálica, Tan solo recientemente, julio de 2016, y de manera simultánea a nuestro trabajo, Prasad y colaboradores publicaron por primera vez la utilización de 1,2-, 1,3-, y 1,4-bis-sulfinamidas en la reacción de adición conjugada 1,4- de ácidos arilborónico sobre la ciclohexenona, alcanzando hasta un 98% de ee (figura 20)<sup>72</sup>

---

<sup>67</sup> Tan, K. L.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*(8), 1315-1317.

<sup>68</sup> Huang, Z.; Lai, H.; Qin, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*(24), 1373-1378.

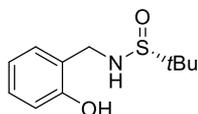
<sup>69</sup> Zhang, Z.-M.; Chen, P.; Li, W.; Zhao, X.-L.; Zhang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4350-4354.

<sup>70</sup> Xiao, W.; Tao, M.; Zhu, C.; Zhao, Q.; Zhang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14853-14857.

<sup>71</sup> Xu, H.; Zuend, S. J.; Woll, M. G.; Tao, Y.; Jacobsen, E. N. *Science*, **2010**, *327*, 986-990.

<sup>72</sup> Revu, O.; Uphade, M. B.; Prasad, K. R. *Tetrahedron*, **2016**, *72*, 5355-5362.

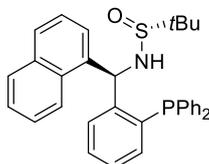
Adición de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  a aldehído



95%  
96% ee

**Qin**  
(2007)

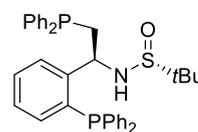
Cicloaddición catalizada por oro



99%  
99% ee

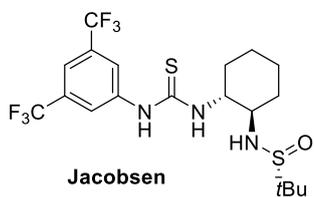
**Zhang**  
(2014)

Cross-Rauhut-Courrier



87%  
97% ee

**Zhang**  
(2015)



**Jacobsen**

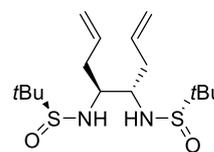
Alilación de acil hidrazonas catalizada por Indio. (2007)

89%  
94% ee

Reacción de Povarov enantioselectiva. (2010)

92%  
98% ee

Adición 1,4 catalizada por Rh



95%  
98% ee

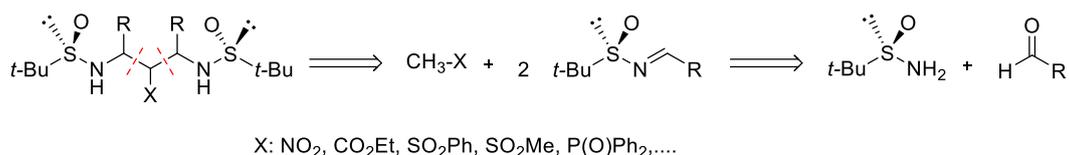
**Prasad**  
(2016)

**Figura 20.** Ligandos de tipo sulfinamida en catálisis organometálica.

Teniendo en cuenta lo anteriormente comentado, el desarrollo de aproximaciones sencillas y modulares, para la síntesis de sulfinamidas y bis-sulfinamidas es de interés tanto para la síntesis de ligandos quirales como para la síntesis de derivados quirales con valor añadido.

### II.1. Síntesis de bis-sulfinamidas.

Teniendo en cuenta que: (i) el Ferbisox, un bis-sulfóxido con simetría  $C_2$ , desarrollado por nuestro grupo de investigación había proporcionado excelentes resultados en las adiciones 1,4 catalizadas por rodio,<sup>14</sup> (ii) las sulfinamidas, al igual que los sulfóxidos, tienen la capacidad para coordinarse con los metales en general y con el rodio en particular,<sup>21</sup> y (iii) nuestro Grupo había preparado y utilizado con éxito bis-sulfinamidas quirales con simetría  $C_2$  como ligandos quirales en organocatálisis,<sup>73</sup> nos hemos planteado como primer objetivo en este capítulo desarrollar una metodología fácil y eficaz para la síntesis de 1,3-bis-sulfinamidas con simetría  $C_2$  (figura 21), utilizando igual que haremos en los capítulos posteriores, sulfiniliminas como sustratos quirales de partida.



**Figura 21.** Retrosíntesis de bis-sulfinamidas con simetría  $C_2$  a partir de *N-tert*-butilsulfiniliminas

El análisis retrosintético de las 1,3-bis-sulfinamidas muestra que pueden obtenerse mediante dos adiciones sucesivas de un nucleófilo sobre el doble enlace C=N de dos moléculas de sulfinilimina, de forma estereoselectiva (figura 21), que a su vez pueden obtenerse mediante condensación de la (*R*)-*N-tert*-butilsulfinamida **1-R**, un compuesto quiral comercial y económicamente asequible, con el correspondiente derivado carbonílico aldehído.

<sup>73</sup> Fernández, I.; Alcudia, A.; Gori, B.; Valdivia, V.; Recio, R.; García, M.-V.; Khair, N. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4388-4393.

## Capítulo II. Bis-sulfinamidas: síntesis y aplicaciones

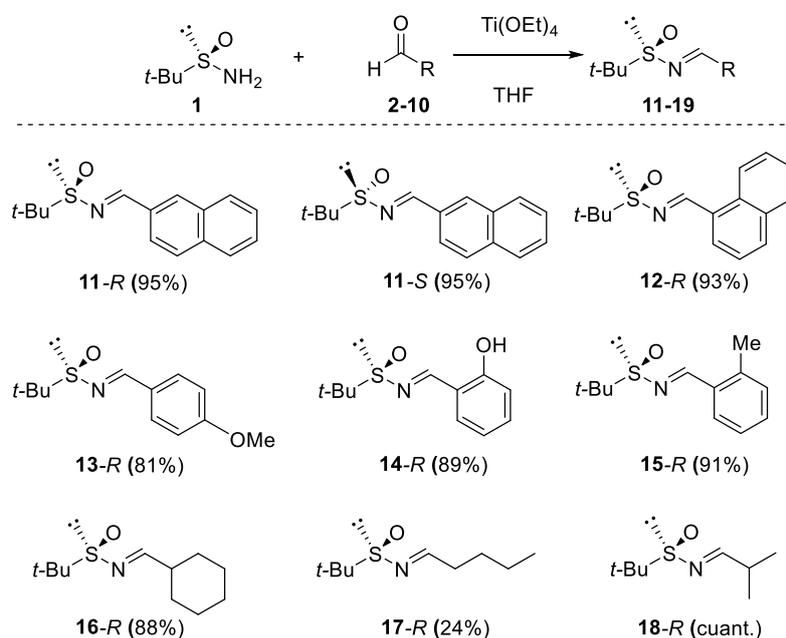
---

Para generar el nucleófilo puede utilizarse en general cualquier compuesto  $\text{CH}_3\text{-X}$ , donde el grupo X sea capaz de estabilizar el carbanión que se genera por tratamiento con una base, confiriendo carácter ácido a los hidrógenos del grupo metilo en alfa. Por lo tanto, el grupo X puede tener naturaleza muy diversa y podremos utilizar acetatos, metilsulfonas, óxidos de metil fosfina, metilsulfóxidos, nitroderivados, etc. (Figura 21)

Para este estudio se prepararon las *terc*-butilsulfinilaldiminas recogidas en el esquema 6, que presentan sobre el carbono imínico sustituyentes de diferente naturaleza estérica y electrónica, se sintetizaron a partir de la *terc*-butanosulfinamida **1** y los correspondientes aldehídos comerciales utilizando  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  como ácido de Lewis.<sup>74</sup> En general la reacción se llevó a cabo en presencia de un ligero exceso de sulfinamida que nos garantizaba la consumición por completo del aldehído de partida, facilitando el proceso de purificación mediante columna cromatográfica, ya que el  $R_f$  de los aldehídos y las sulfiniliminas finales son muy similares. Tan sólo se utilizó un exceso de aldehído en el caso del isopropil derivado **19**, ya que al ser volátil, se elimina fácilmente del crudo de reacción a presión reducida. Las reacciones transcurren con rendimientos elevados (esquema 6) La reacción rinde exclusivamente las sulfiniliminas de configuración *E*, como producto de control termodinámico, con menor impedimento estérico, esquema 6.

---

<sup>74</sup> Robak, M. T.; Herbage, M. A.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3600-3740.

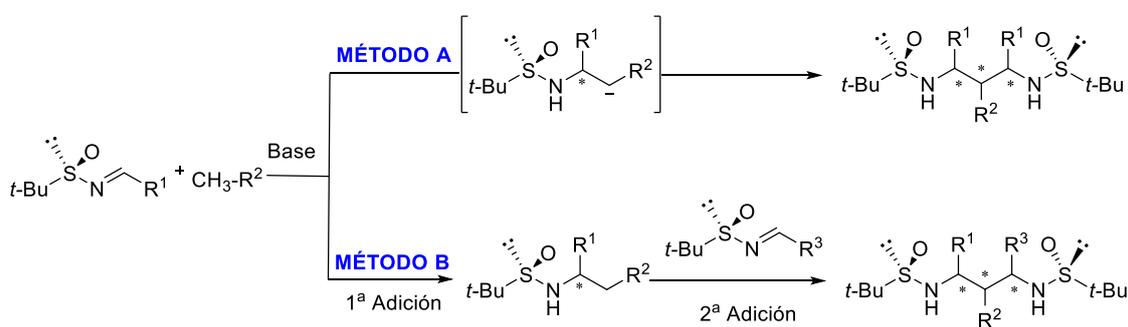


Esquema 6.

Una vez que se dispone de esta pequeña quimioteca de *N*-*tert*-butilsulfinilaldiminas, la siguiente etapa consiste en seleccionar el carbanión que, como nucleófilo, debe adicionarse al doble enlace C=N de dos moléculas de *N*-*tert*-butilsulfinilimina. Ésta puede considerarse la etapa "clave" de nuestra ruta sintética, ya que en ella se generan los nuevos centros quirales presentes en las bis-sulfinamidas finales. Obviamente, la reacción transcurre mediante dos adiciones nucleofílicas sucesivas, generándose en cada adición uno de los dos nuevos centros estereogénicos. En principio, es posible llevar a cabo la reacción en una sola etapa, sin aislar el primer producto de adición que, en presencia de cantidad suficiente de base y de sulfinilimina, vuelve a dar otra adición y rinde la bis-sulfinamida con sustituyentes idénticos en los carbonos 1 y 3 de la cadena carbonada (Método A, esquema 7). La otra opción es llevar a cabo la

## Capítulo II. Bis-sulfinamidas: síntesis y aplicaciones

reacción en dos etapas, aislando el producto de la primera adición. Éste, mediante tratamiento con una base, puede generar de nuevo un carbanión que debe adicionarse sobre otra molécula de sulfinilimina. La estructura de esta segunda sulfinilimina no tiene que ser necesariamente idéntica a la primera, por lo que podemos obtener 1,3-bis-sulfinamidas con sustituyentes de diferente naturaleza en los carbonos 1 y 3 de la cadena carbonada (método B, esquema 7) e incluso diferentes sustituyentes sobre el azufre sulfinílico.



Esquema 7

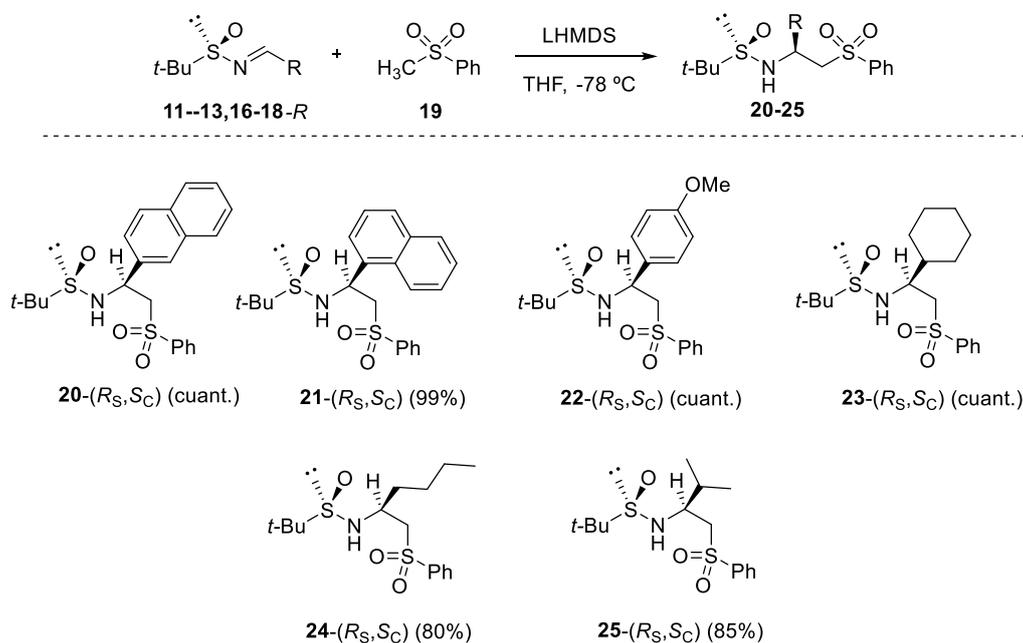
Para la síntesis de bis-sulfinamidas con simetría  $C_2$ , la primera aproximación en una única etapa parece más adecuada por su simplicidad, siempre y cuando ambas adiciones transcurran de forma estereoselectivas y las configuraciones del centro estereogénico generado en cada adición sean idénticas. Hay que tener en cuenta que en la primera adición el grupo *tert*-butilsulfinililo es el único centro estereogénico presente en ambos reactivos y por lo tanto el responsable de la quiralidad inducida. Sin embargo, en la segunda adición el propio nucleófilo presenta este nuevo centro estereogénico en el carbono alfa al carbono carbaniónico y hemos de determinar su influencia sobre la estereoselectividad. Por lo tanto, en primer lugar hemos de analizar la estereoselectividad de la primera y segunda adición por separado e intentar optimizar las condiciones para conseguir procesos estereoselectivos.

Como ya hemos comentado, es bien conocido que en las adiciones de nucleófilos a las sulfiniliminas tanto el curso estereoquímico, como el grado de estereoselectividad dependen de numerosos factores, siendo decisiva la naturaleza del nucleófilo.<sup>72</sup> Para llevar a cabo nuestro estudio nos centramos en dos nucleófilos diferentes, el fenil metilsulfonyl carbanión y el enolato del acetato de etilo, ya que es conocido que sus adiciones sobre *N-terc-butilsulfiniliminas* transcurren a través de cursos estereoquímicos diferentes y, en concreto, decidimos comenzar por la fenil metil sulfona.

*- Adición de metilsulfonylcarbanión a N-terc-butilsulfinilaldiminas: síntesis de 1,3-bis-sulfinamidas 2-fenilsulfonylsustituidas*

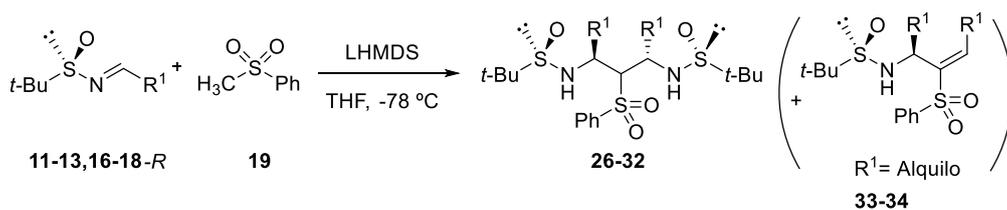
La primera adición simple de la fenil metil sulfona **19** sobre las diferentes *terc-butilsulfiniliminas* **11-13,16-18** se llevó a cabo empleando LHMDs (300 mol%.) como base, en THF a -78 °C. La adición se completa en menos de media hora, rindiendo las correspondiente *N-terc-butilsulfinamidas* **20-25** de forma totalmente estereoselectiva, obteniéndose tan sólo uno de los dos posibles diastereoisómeros con elevados rendimientos químicos (esquema 8)

## Capítulo II. Bis-sulfinamidas: síntesis y aplicaciones



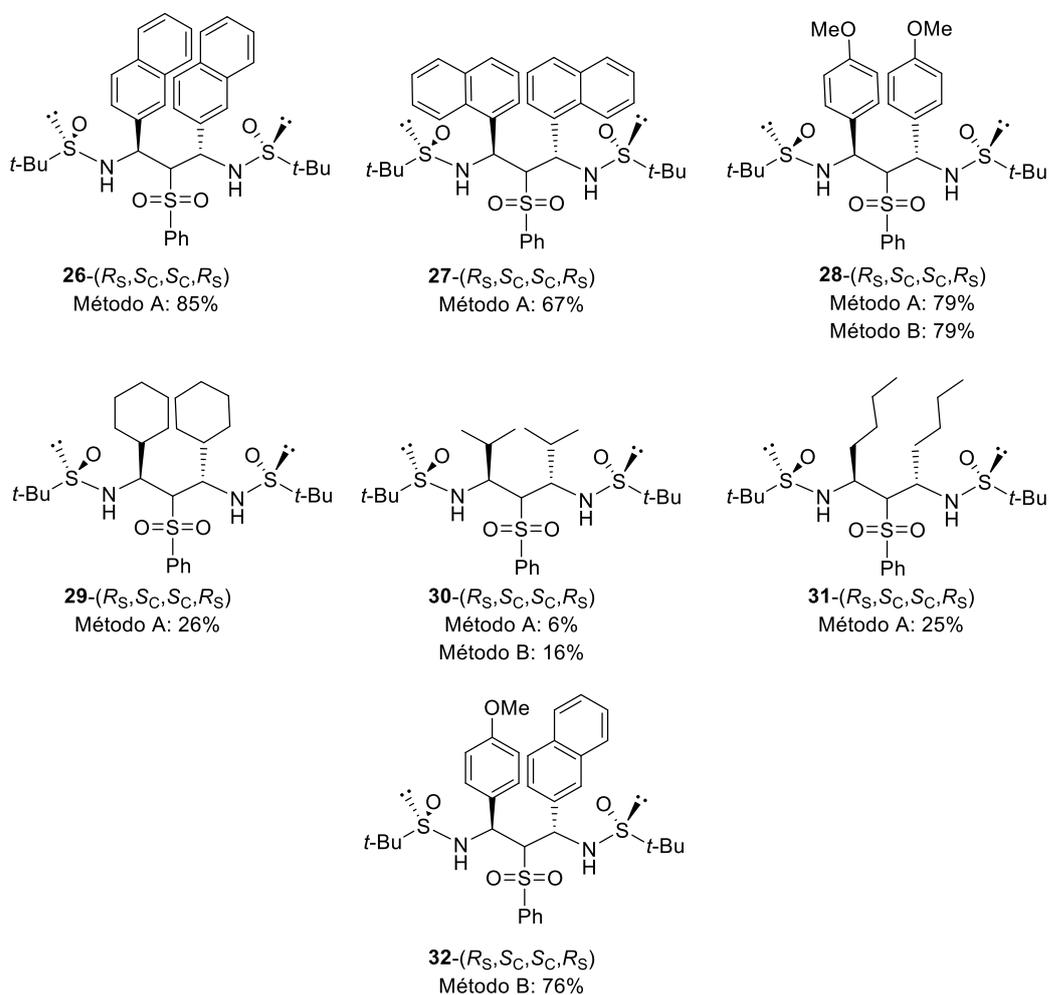
Esquema 8

Cuando la reacción de doble adición se llevó a cabo siguiendo la aproximación A, haciendo reaccionar las *tert*-butilsulfiniliminas **11-13,16-18** con la fenil metil sulfona **19** en relación molar 2,2:1 y utilizando LHMDS como base (500mol%) en THF como disolvente y a -78 °C, se obtuvieron las correspondientes 1,3-bis-sulfinamidas **26-31** (esquema 9), con un incremento importante de los tiempos de reacción (de 15 a 24 horas)



Esquema 9

En el caso de las sulfinialdiminas derivadas de aldehídos aromáticos los rendimientos químicos son en general elevados. Por el contrario, las alquílicas rinden las 1,3-bis-sulfinamidas con bajos rendimientos químicos, quedando siempre una cantidad importante de producto de partida sin reaccionar y formándose el subproducto **33-34** (esquema 9) como resultado de una reacción de eliminación en la bis-sulfinamida final. En la figura 22 se recogen las diferentes 1,3-bissulfinamidas **26-32** sintetizadas utilizando las metodologías A y/o B, con los rendimientos correspondientes.

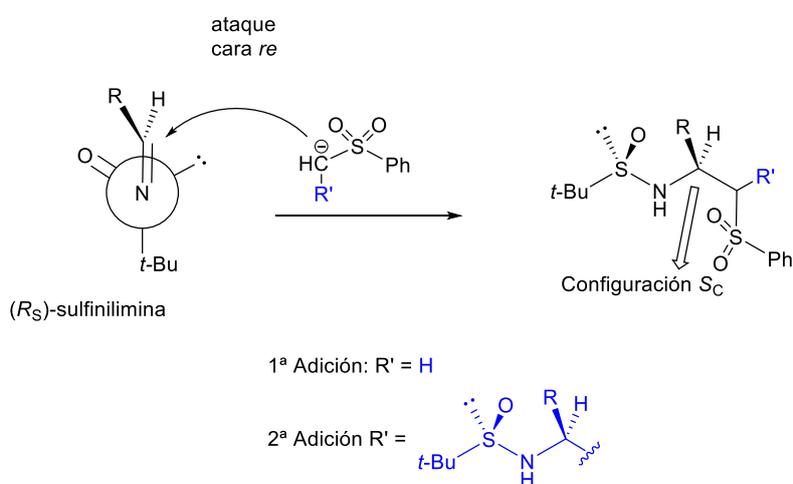


**Figura 22.** 1,3-Bis-sulfinamidas con simetría  $C_2$

En todos los casos, independientemente de los grupos R y del método empleado, se obtiene una única bis-sulfinamida como producto final, lo cual indica que la generación del segundo centro estereogénico también es estereoselectiva. La estereoquímica puede venir determinada por el grupo *tert*-butilsulfinilo de la sulfinilimina (como en la primera adición) o por el centro estereogénico carbonado presente en el carbanión. En el primer caso las bis-

sulfonamidas tendrán idéntica configuración en ambos carbonos 1 y 3, mientras que en el segundo caso podrían presentar configuraciones diferentes. Por otra parte, si las configuraciones fueran diferentes, se obtendrían dos diastereoisómeros de los subproductos de la eliminación de uno u otro grupo sulfonamido. Experimentalmente se demuestra que, en todos los casos, tan solo se forma un único producto de eliminación, lo que apunta que se trata de un producto con simetría  $C_2$ .

Basándonos en nuestros resultados y en los datos existentes en la literatura,<sup>72</sup> podemos proponer que ambas adiciones transcurren a través de un estado de transición no coordinado donde el ataque del nucleófilo, que proviene de la metilsulfona en la primera etapa o del sulfonilderivado obtenido después de la primera adición, tiene lugar por la cara menos impedida del doble enlace imínico, es decir, por la cara *re* como se indica en la figura 23. Esto debe ocurrir así, independientemente de la naturaleza del grupo  $R'$  unido al carbono carbaniónico.



**Figura 23.** Estado de transición no coordinado de la sulfinilimina en la adición del carbanión del fenilmetil sulfóxido

El análisis de Rayos X de los cristales obtenidos para la bis-sulfinamida **26**-( $R_S, S_C, S_C, R_S$ ), confirmaron la asignación configuracional de ambos centros estereogénicos (figura 24). La bisulfinamida **26** presenta simetría  $C_2$ , con configuración  $S$  en los dos centros estereogénicos carbonados y configuración  $R$  en ambos azufres sulfinílicos.

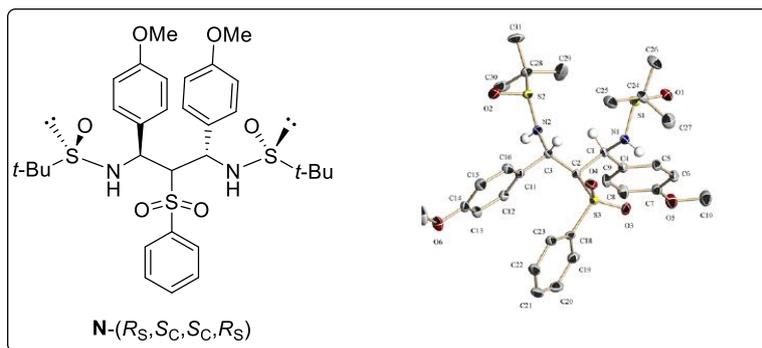
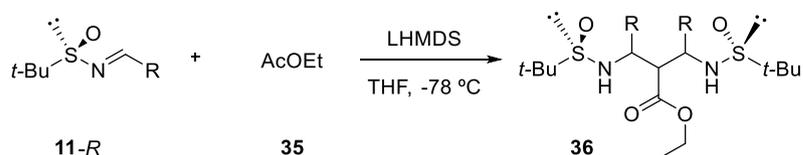


Figura 24. Rayos X de la bis-sulfinamida **26**-( $R_S, S_C, S_C, R_S$ )

Desafortunadamente, antes de finalizar este estudio apareció publicado un trabajo idéntico realizado por Li y col.,<sup>75</sup> donde se llevaba a cabo la metodología para la síntesis de 1,3-bis-sulfinamidas a partir de *N*-terc-butilsulfiniliminas, aunque con fines diferentes, lo cual nos impulsó a centrarnos en el estudio del enolato del acetato de etilo como nucleófilo para la síntesis de 1,3-bis-sulfinamidas.

<sup>75</sup> Li, Y.; Li, D.; Zheng, T.; Li, H.; Ren, X. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 14986-14990.

- Adición del enolato del acetato de etilo a *N*-*tert*-butilsulfinilaldiminas: Síntesis de 1,3-bis-sulfinamidas 2-etoxicarbonil sustituidas.



Esquema 10

Los enolatos de ésteres fueron uno de los primeros nucleófilos cuya adición sobre *N*-sulfiniliminas fue estudiada. Ellman y Tang demostraron en 1999 la efectividad de la adición nucleofílica del enolato del acetato de metilo sobre *N*-*tert*-butilsulfiniliminas como metodología general para la síntesis asimétrica de  $\beta$ -aminoácidos.<sup>76</sup> Utilizando diferentes bases para generar el enolato, tales como LDA, NaHMDS o  $\text{CITi}(\text{OiPr})_3$ , se observaba siempre el mismo sentido de la estereoselectividad (esquema 11). Desafortunadamente, la diastereoselectividad era sólo moderada en el caso de los enolatos de litio y sodio, obteniéndose los mayores rendimientos químicos y diastereoselectividades en el caso del enolato de titanio. Aumentando la cantidad del  $\text{CITi}(\text{OiPr})_3$  (de 100 a 400 mol%) se consiguieron los productos de adición con rendimientos de buenos a excelentes (70-94%) y diastereoselectividades de hasta el 98%.

<sup>76</sup> Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 12-13.

## Capítulo II. Bis-sulfinamidas: síntesis y aplicaciones



Li (LDA) Rto: 76%, ed = 66%

Na (NaHMDS) Rto: 89%, ed = 50%

100 mol% ClTi(O-*i*-Pr)<sub>3</sub> (LDA) Rto: 90%, ed = 74%

200 mol% ClTi(O-*i*-Pr)<sub>3</sub> (LDA) Rto: 70-94%, ed = 90-98%

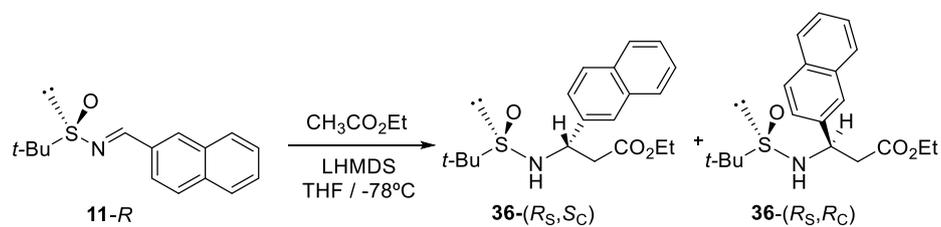
400 mol% ClTi(O-*i*-Pr)<sub>3</sub> (LDA) Rto: 90%, ed = 98%

### Esquema 11

- *Estereoselectividad en las monoación del enolato: El efecto estereodirector de la Base.*

El éxito de nuestra aproximación para la síntesis de 1,3-bissulfinamidas radica en la estereoselectividad de las dos etapas de adición de los correspondientes enolatos sobre las sulfiniliminas. Por ello, decidimos estudiar la estereoselectividad del proceso en presencia de una base diferente, LHMDS, y optimizar las condiciones de reacción utilizando el 2-naftilderivado como sustrato modelo. Los resultados obtenidos se incluyen en la tabla 1.

**Tabla 1.** Influencia de la relación LHMDS : acetato de etilo : imina sobre la estereoselectividad en la adición del enolato del acetato de etilo sobre la sulfinilimina **11-R**.



Entrada	Relación molar			rd ( $R_S, S_C$ ) : ( $R_S, R_C$ )	ed
	Sulfinilimina	AcOEt	LHMDS		
1	1	1	1	65 : 35	30 % ( $R_S, S_C$ )
2 <sup>b</sup>	1	1	1	31 : 69	38 % ( $R_S, R_C$ )
3 <sup>c</sup>	1	1	1	31 : 69	38 % ( $R_S, R_C$ )
4	1	1	1,5	45 : 55	10 % ( $R_S, R_C$ )
5	1	1	5	<b>13 : 87</b>	74 % ( $R_S, R_C$ )
6 <sup>d</sup>	1	5	5	55 : 45	10 % ( $R_S, S_C$ )
7	2,2	1	1	<b>80 : 20</b>	60 % ( $R_S, S_C$ )
8	2,2	1	5	25 : 75	50% ( $R_S, R_C$ )

a) Las reacciones se llevan a cabo por adición de LHMDS 1M sobre una disolución de la sulfinilimina y el acetato de etilo en THF a  $-78^\circ\text{C}$ . b) La sulfinilimina se adiciona sobre el enolato preformado. c) el anión preformado se adiciona sobre la sulfinilimina. d) Se obtiene como subproducto (30%) el compuesto dicarbonílico resultado de una doble adición de acetato de etilo.

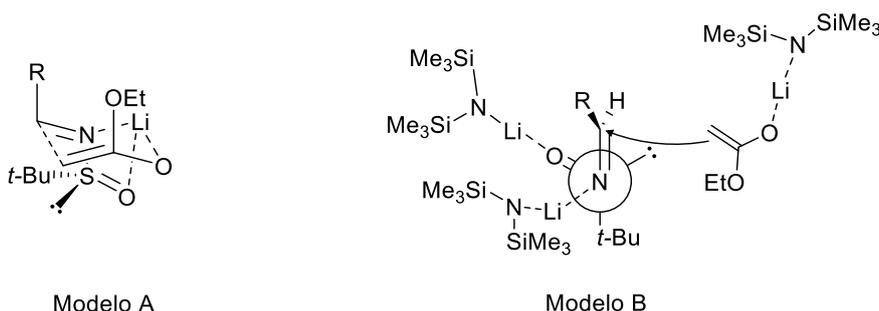
La reacción se llevó a cabo adicionando LHMDS a la disolución de la sulfinilimina **11-R** y acetato de etilo en THF a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Cabe destacar que no resulta necesario formar previamente el enolato del acetato de etilo, sino que éste se genera *in situ* en presencia de la *N*-sulfinilimina, simplificando las condiciones experimentales. El sentido y el grado de estereoselectividad están íntimamente determinados por la cantidad de base y de acetato de etilo presentes. Cuando se utilizan cantidades equimoleculares de reactivos y de base, la reacción transcurre con una diastereoselectividad moderada (30% ed, entrada 1, tabla 1) a favor del diastereoisómero  $R_S,S_C$ . Al aumentar la cantidad de LHMDS utilizada a 150 y 500 mol%, se produce un cambio drástico de la relación de diastereoisómeros, aumentando la proporción del diastereoisómero  $R_S,R_C$ , que llega a ser el producto mayoritario (entradas 4 y 5, tabla 1). Es decir, un incremento de la cantidad de base provoca una inversión en el curso estereoquímico de la reacción.

Por otra parte, cuando se hace reaccionar el enolato previamente formado, independientemente del orden de adición (entradas 2 y 3, tabla 1), se obtiene mayoritariamente el diastereoisómero  $R_S,R_C$ .

Por último, un exceso de sulfinilimina (220 mol%) provoca una ligera disminución del diastereoisómero  $R_S,R_C$ , tanto en presencia de una cantidad equimolecular de base (entrada 7, tabla 1), como en presencia de un exceso de la misma (entrada 8, tabla 1) (comparar entradas 7 y 8 con entradas 1 y 5, respectivamente, tabla 1).

La estereoselectividad observada en la adición del enolato del acetato de etilo en presencia de una cantidad equimolecular de LHMDS puede justificarse admitiendo un modelo coordinado, con un estado de transición de 6 miembros de tipo Zimmerman-Traxler con el nitrógeno y oxígeno sulfinílico coordinados al litio del enolato (modelo A, figura 25) En estas condiciones la adición tiene lugar, de forma preferente aunque no exclusiva, por la cara *si* de la imina. El

grupo *tert*-butilo de la *N*-sulfinilimina, al ser muy voluminoso, dificulta el ataque por la cara *re* donde se encuentra situado. Cuando la reacción tiene lugar en presencia de un exceso de base (500 mol% de LHMDs) la coordinación de los heteroátomos de la *N*-sulfinilimina (nitrógeno y oxígeno) tiene lugar con el catión litio de las diferentes moléculas de LHMDs que están en exceso y la adición tendrá lugar a través de un estado de transición no coordinado (modelo B, figura 25) En estas condiciones la aproximación del enolato tiene lugar por la cara menos impedida del doble enlace C=N, cara *re*. La estereoselectividad aumenta como resultado del incremento del impedimento estérico de ambos reactivos coordinados a la LHMDs, que desestabiliza de forma muy importante el ataque por la cara *si* de la imina. En estas condiciones se aplica por lo tanto un modelo análogo al propuesto anteriormente, en el caso de las adiciones del metilcarbanion de la sulfona (modelo B, figura 25), rindiendo así un resultado estereoquímico similar.

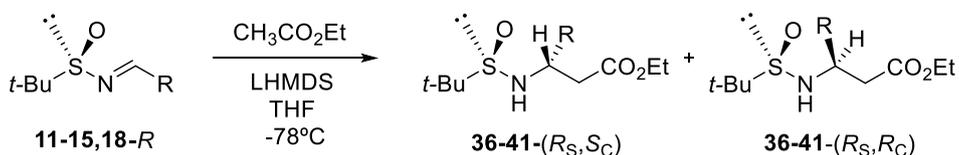


**Figura 25.** Estados de transición, coordinado (modelo A) y no coordinado (modelo B), en la adición del enolato del acetato de etilo sobre la *N*-*tert*-butilsulfinilimina empleando LHMDs como base.

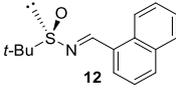
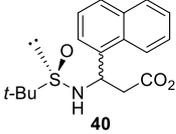
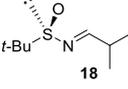
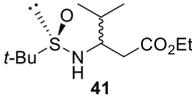
Con objeto de determinar la generalidad del efecto de la base sobre la estereoselectividad del proceso, se adicionó el acetato de etilo sobre diferentes sulfiniliminas, bajo diferentes condiciones y los resultados se encuentran indicados en la tabla 2.

## Capítulo II. Bis-sulfinamidas: síntesis y aplicaciones

**Tabla 2.** Estereoselectividad de la adición del enolato del acetato de etilo sobre diferentes *N*-sulfiniliminas.



Entrada	<i>R</i> -Sulfinilimina	Relación molar AcOEt : LHMDS		Producto	rd ( <i>R</i> <sub>S</sub> , <i>S</i> <sub>C</sub> ) : ( <i>R</i> <sub>S</sub> , <i>R</i> <sub>C</sub> )	ed
1		1	1		NR	-
2		1	2		100:0	100
3		1	6		52:48	4
4		4	4		<b>100:0</b>	<b>100</b>
5		1	1		21:79	58
6		1	5		<b>6:94</b>	<b>88</b>
7		3	3		7:93 <sup>a</sup>	86
8		1	1		23:77	54
9		1	5		<b>9:91</b>	<b>82</b>
10		1	1		43:57 <sup>b</sup>	14
11		1	1		65:35	30
12		5	5		55:45 <sup>b</sup>	10
13		1	5		<b>13:87</b>	<b>74</b>

14		1	1		70:30 <sup>d</sup>	40
15		1	1		50:50	0
16		1	5		<b>0:100</b>	<b>100</b>
17		1	1		<b>65:35</b>	<b>30</b>
18		1	5		56:44	12
19		3	3		47:53	6

(a) Se obtuvo compuesto dicarbonílico como subproducto. (b) 220 mol% de imina

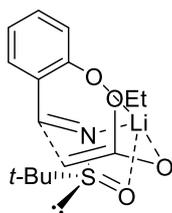
Los resultados recogidos en la tabla confirman que en todos los casos el grado de estereoselectividad depende de la cantidad de LHMDS presente en el medio. La estereoselectividad es sólo modesta en el caso de la adición a la alquilsulfinilimina **18** (entrada 17, tabla 2) pero con varios derivados arílicos los procesos transcurren de forma totalmente estereoselectiva (entradas 4 y 16, tabla 2) Cabe destacar el resultado obtenido con la sulfinilimina **14**, derivada del salicilaldehído **6**. La presencia del grupo hidroxilo impide que la reacción tenga lugar en presencia de 100 mol% de base, sin embargo se obtiene el producto de la adición con total diastereoselectividad al utilizar 200 mol% de LHMDS, aunque con bajos rendimientos químicos (entradas 1 y 2, tabla 2) Al seguir incrementando la cantidad de base se pierde la estereoselectividad (entrada 3, tabla 2) La adición vuelve a ser totalmente estereoselectiva cuando se utilizan excesos de acetato de etilo y base en cantidades equimolares (entrada 4, tabla 1), rindiendo la sulfinamida **37**-(*R<sub>S</sub>*,*S<sub>C</sub>*) como único diastereoisómero y rendimiento cuantitativo.

Con este derivado la estereoquímica del nuevo centro estereogénico es opuesta a la obtenida en las adiciones al resto de las sulfiniliminas **11-13,15,18** en idénticas condiciones.

## Capítulo II. Bis-sulfinamidas: síntesis y aplicaciones

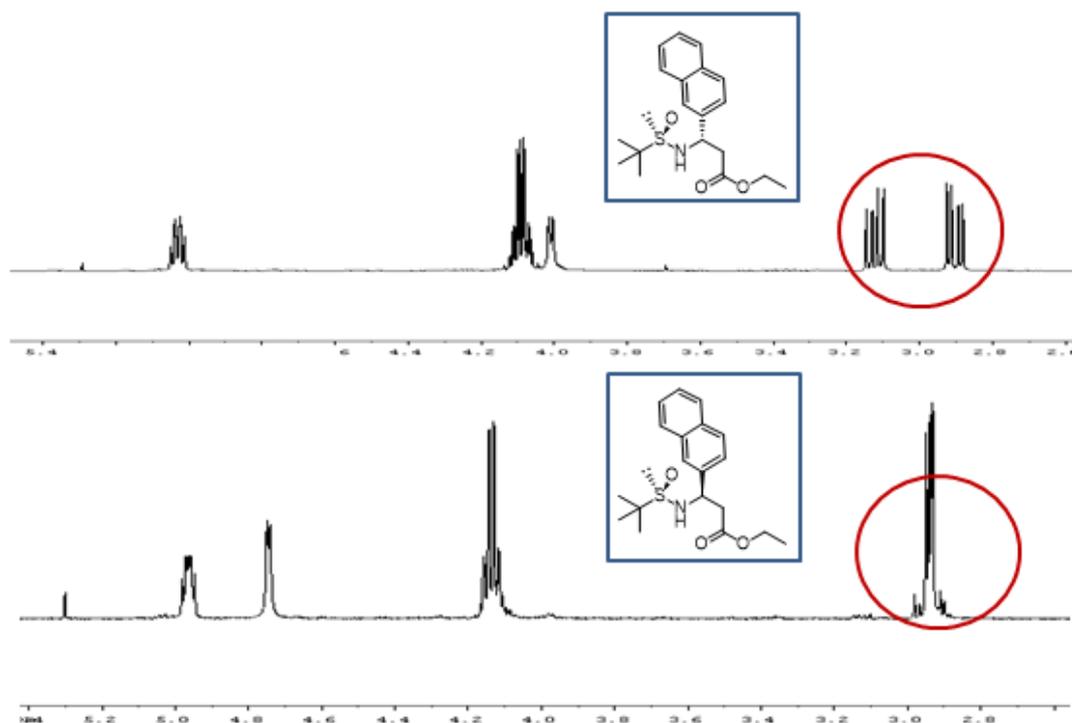
---

Esta diferencia de comportamiento estereoquímico debe ser atribuida a la presencia del OH fenólico en la sulfinilimina **14**. Como comentaremos más adelante (apartado II.3), los derivados *o*-hidroxilados presentan un interés especial desde un punto de vista farmacológico. La elevada diastereoselectividad de este proceso y el sentido de la misma, en contra de los resultados obtenidos anteriormente y los descritos en la literatura, refleja el papel decisivo que juega el OH fenólico en posición *orto* en el estado de transición. Es de prever que en las condiciones básicas de reacción el anión fenóxido generado se encuentre coordinado con el litio y las adiciones transcurran a través de estados de transición rígidos y bien ordenados, como el representado en la figura 26, donde la transferencia de quiralidad del grupo *tert*-butilsulfinilo en la adición tiene lugar de forma efectiva.



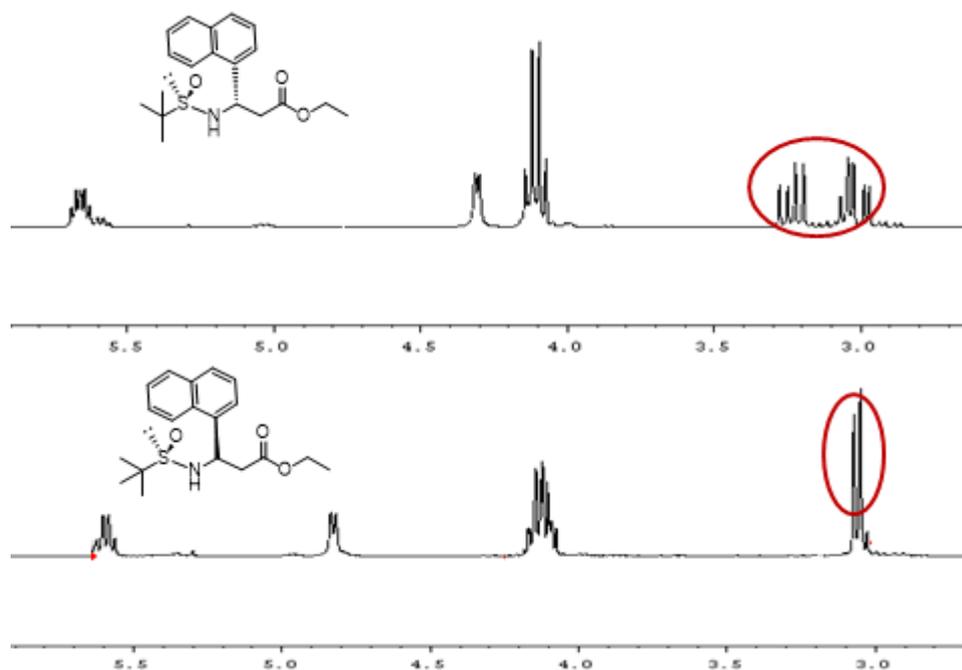
**Figura 26.** Estado de transición coordinado entre la sulfinilimina **14** y el enolato de Litio.

La configuración del nuevo centro estereogénico de las sulfinamidas obtenidas se asignó en base a los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN, tomando como referencia los diastereoisómeros del 2-naftilderivado **36**, cuya asignación configuracional se llevo a cabo de forma inequívoca mediante difracción de rayos X. Las señales correspondientes al sistema ABX de los componentes de cada pareja de diastereoisómeros presentan patrones de acoplamiento característicos y bien diferenciados. Los protones metilénicos del sistema ABX en el diastereoisómero  $R_S, S_C$  presenta una "no equivalencia" muy pronunciada ( $\Delta\nu = 110$  Hz), mientras que ambos protones metilénos aparecen casi al mismo desplazamiento químico ( $\Delta\nu = 20$  Hz) en su epímero en el carbono  $R_S, R_C$  (figura 27)



**Figura 27.** Fragmento del espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para los compuestos **36**-( $R_S, S_C$ ) (arriba) y **36**-( $R_S, R_C$ ) (abajo)

Este mismo comportamiento espectroscópico se repite en el resto de las sulfinamidas **37-41**. A modo de ejemplo se representan los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN del 1-naftilderivado **40** donde puede verse la similitud de los sistemas ABX (figura 28)



**Figura 28.** Fragmento del espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) para los compuestos **36-(R<sub>S</sub>, S<sub>C</sub>)** (arriba) y **36-(R<sub>S</sub>, R<sub>C</sub>)** (abajo)

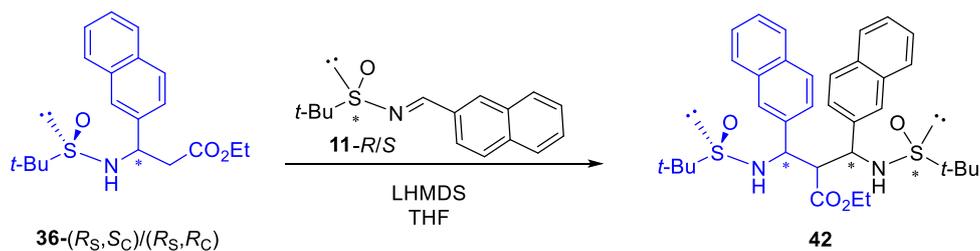
*- Estereoselectividad de la segunda adición del enolato a la sulfinilimina*

Una vez realizado el estudio de la estereoselectividad de las monoadiciones de acetato de etilo sobre las distintas *N-terc*-butilsulfiniliminas, procedimos a estudiar la estereoselectividad de la segunda adición para generar las 1,3- bis-sulfinamidas.

Al igual que en el caso de las metilsulfonas, nos podemos plantear la síntesis de la bis-sulfinamida mediante una reacción "one pot" como resultado de dos adiciones sucesivas (método A), o en dos etapas, aislando y adicionando el producto de la monoadición sobre otra molécula de *N-terc*-butilsulfinilimina (método B). De nuevo seleccionamos el 2-naftilderivado

**11-R** como sustrato modelo para este estudio y los resultados obtenidos se indican en la tabla 3.

**Tabla 3:** Resultados de la adición de los enolatos de las sulfonamidas **36-(R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>)** y **36-(R<sub>S</sub>,R<sub>C</sub>)** sobre las sulfonilaminas **11-R** y **11-S**

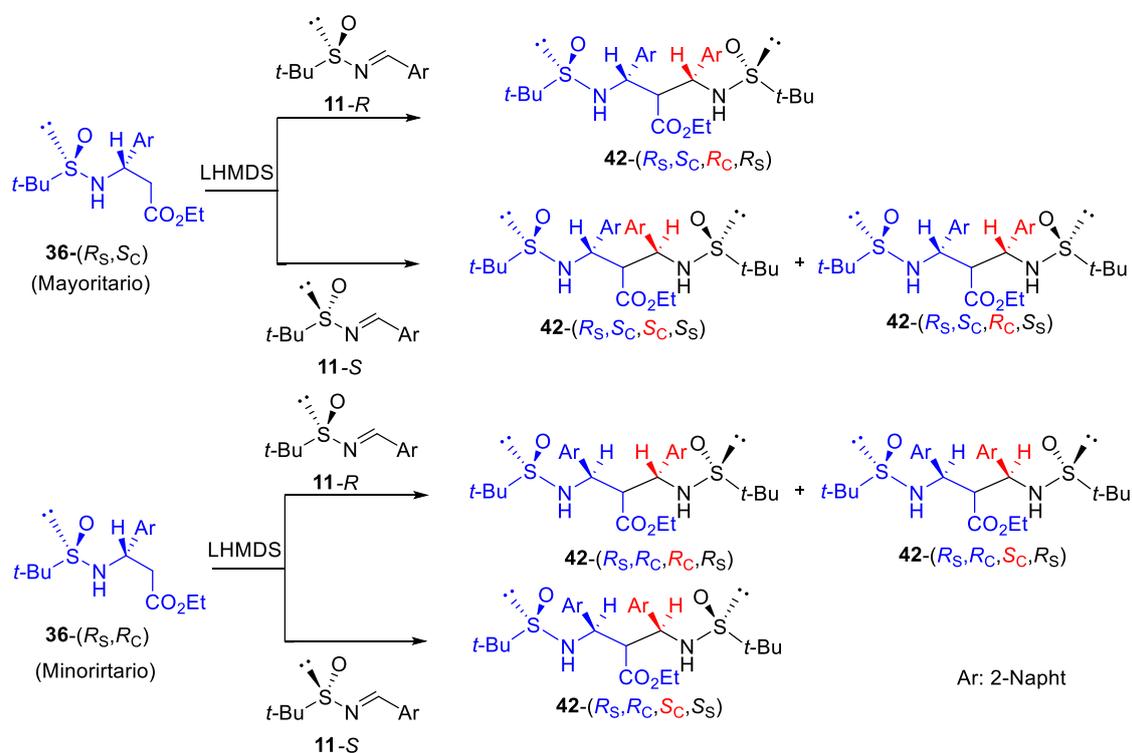


Entrada	Sulfonilamina (configuración)	Nucleófilo	Método	Bis-sulfonamida (configuración)	Rto (%)
1	<b>11-R</b>	AcOEt ( <b>35</b> )	A	<b>42-(R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,R<sub>C</sub>,R<sub>S</sub>)</b>	79 %
2	<b>11-R</b>	<b>36-(R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>)</b>	B	<b>42-(R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,R<sub>C</sub>,R<sub>S</sub>)</b>	79 %
3	<b>11-S</b>	<b>36-(R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>)</b>	B	<b>42-(R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,S<sub>C</sub>,S<sub>S</sub>)</b>	28 %
4				<b>42-(R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,R<sub>C</sub>,S<sub>S</sub>)</b>	21 %
5	<b>11-R</b>	<b>36-(R<sub>S</sub>,R<sub>C</sub>)</b>	B	<b>42-(R<sub>S</sub>,R<sub>C</sub>,R<sub>C</sub>,R<sub>S</sub>)</b>	32 %
6				<b>42-(R<sub>S</sub>,R<sub>C</sub>,S<sub>C</sub>,R<sub>S</sub>)</b>	19 %
7				<b>42-(R<sub>S</sub>,R<sub>C</sub>,S<sub>C</sub>,S<sub>S</sub>)</b>	17 %

Comenzando por la primera aproximación, la denominada "Método A", se hizo reaccionar la sulfinilimina **11-R** (220 mol%), con acetato de etilo **35** (100 mol%) y LHMDS para formar la bis-sulfinamida, en un solo paso. La adición de un primer equivalente de LHMDS rindió una mezcla de diastereoisómeros, que según determinamos anteriormente debían estar en proporción 80:20 (entrada 7, tabla 1), y que sin ser aislados, se trataron con más cantidad de base. Al añadir progresivamente hasta 500 mol% de LHMDS a la mezcla de reacción, se observó que tan sólo se consumía el diastereoisómero de configuración  $R_S, S_C$  (obtenido mayoritariamente en la primera adición) Se obtuvo así tan sólo una bis-sulfinamida **42**-( $R_S, S_C, R_C, R_S$ ) con un rendimiento del 79 %, (entrada 1, tabla 3) y se recuperó el diastereoisómero **36**-( $R_S, R_C$ ) (producto minoritario de la monoación)

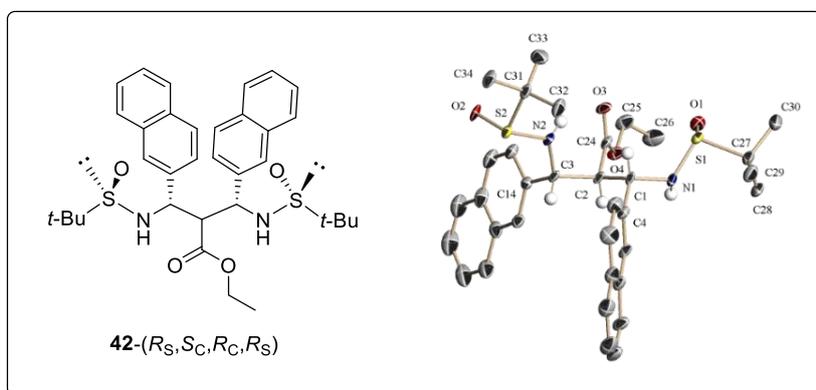
Cuando la reacción se llevó a cabo adicionando los 5 equivalente de base en una sola vez, obtuvimos una gran proporción del producto de monoación de configuración **36**-( $R_S, R_C$ ) (entrada 8, tabla 1) y tan sólo se aisló una pequeña cantidad de bis-sulfinamida. Por lo tanto, una adición progresiva de la base resulta ser el modo más adecuado para sintetizar la bis-sulfinamida según el método A.

Queda patente que, a diferencia de lo que ocurre en el caso de las sulfonas, la configuración del nuevo centro estereogénico carbonado en las dos sulfinamidas diastereoisómeras obtenidas en la primera adición determina la diferencia de reactividad frente a la segunda adición y podría influir también sobre la estereoselectividad de la segunda etapa. Para determinar esta influencia hicimos reaccionar cada monosulfinamida diastereoisómera **36**-( $R_S, S_C$ ) y **36**-( $R_S, R_C$ ) por separado con ambos enantiómeros de la *N*-sulfinilimina de partida **11-R** y **11-S**, esquema 12.



Esquema 12

Para obtener la misma bis-sulfinilimina que en la modalidad A, se procedió a la adición del producto de monoación de configuración **36-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)** sobre la sulfinilimina de configuración **11-R**. Así, se aisló la bis-sulfinamida deseada con un rendimiento del 79 %. La configuración del nuevo centro estereogénico quedó confirmada por difracción de rayos X (figura 29), resultando ser opuesto al de la monosulfinamida de partida. Por lo tanto, el curso estereoquímico de la segunda adición transcurre de forma diferente debido a la presencia del carbono quiral en el enolato. La bis-sulfinamida así obtenida carece de simetría  $C_2$ .



**Figura 29.** Rayos X de la bis-sulfinamida **42-( $R_S, S_C, R_C, R_S$ )**

Cuando el mismo enolato **36-( $R_S, S_C$ )** se adicionó sobre la sulfinilimina de configuración contraria **11-S**, se obtuvieron dos bis-sulfinamidas epímeras en el nuevo centro quiral en distinta proporción (entradas 3 y 4, Tabla 3) Por lo tanto, para determinar la configuración del nuevo centro estereogénico, no sólo hay que tener en cuenta la configuración del azufre sulfinílico de la sulfinilimina sino también la configuración del carbono quiral del nucleófilo. Los resultados obtenidos en la tabla 3, lo confirman. Así, la adición del enolato de **36-( $R_S, R_C$ )** sobre las sulfiniliminas **11-R** o **11-S** da lugar, a dos bis-sulfinamidas en diferentes proporciones (entradas 5 y 6, tabla 3) y a un único diastereoisómero (entrada 7, tabla 3), respectivamente.

La asignación de la configuración de las bis-sulfinamidas diastereómeras se llevó a cabo en base a sus espectros de RMN de protones. El espectro de RMN del diastereoisómero de la entrada 6 es idéntico al de las entradas 1 y 2, cuyas configuraciones ya conocemos, por lo que queda asignada la configuración *S* del nuevo carbono estereogénico. Por lo tanto, el diastereoisómero de la entrada 5 será su epímero *R* en este carbono.

Al comparar el resultado obtenido en la entrada 2 de la tabla 3, que rinde un único diastereoisómero, frente al de las entradas 3 y 4 (tabla 3), que rinde una pareja de epímeros

en el carbono, podemos proponer que en el primer caso tanto el azufre de la sulfinilimina **11-S** como el carbono del enolato **36-(R<sub>S</sub>,R<sub>C</sub>)** inducen la configuración *S* en el nuevo centro estereogénico carbonado (par *match*) Por el contrario, la mezcla de diastereoisómeros obtenida en las condiciones de las entradas 3 y 4 (tabla 3) son el resultado de la diferente inducción que ejercen los reactivos, el azufre sulfinílico de la imina **11-S** induce la configuración *S*, mientras que el carbono del enolato **36-(R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>)** induce la configuración *R* (par *mis-match*) por lo que se obtiene una mezcla de los dos posibles diastereoisómeros. Un razonamiento similar justifica los resultados obtenidos en el resto de la tabla, de tal forma que en la entrada 7 se puede predecir la formación de un único diastereoisómero, ya que tanto el azufre de la sulfinilimina **11-S** de configuración *S*, como el carbono del enolato **36-(R<sub>S</sub>,R<sub>C</sub>)** de configuración *R* deben inducir la configuración *S* en el nuevo carbono quiral. El diastereoisómero así obtenido debe presentar configuración (*R<sub>S</sub>,R<sub>C</sub>,S<sub>C</sub>,S<sub>S</sub>*) y, por lo tanto, se trata de un compuesto *meso*. El espectro de <sup>1</sup>H-RMN confirma esta hipótesis. Por otra parte, tan sólo el diastereoisómero (*R<sub>S</sub>,R<sub>C</sub>,R<sub>C</sub>,R<sub>S</sub>*) (entrada 5, tabla 2) presenta simetría C<sub>2</sub>.

Una vez finalizado el estudio de las adiciones de enolatos sobre las sulfiniliminas y la optimización de las condiciones para conseguir bis-sulfinamidas diastéreo y enantioméricamente puras, pasamos a estudiar su aplicabilidad sintética. Como primera aplicación, y siguiendo con nuestro objetivo de desarrollar catalizadores eficientes para procesos de creación de enlace carbono-carbono, estudiamos su potencial como catalizadores en la adición de ácidos borónicos a cetonas activadas. Desafortunadamente todos los intentos llevados a cabo en este sentido, hasta ahora han sido infructuosos. En general, como precursores de complejos metales de rodio, estas bis-sulfinamidas no han mostrado una actividad catalítica apreciable. Se aplicaron como ligandos en las adiciones de ácidos arilborónicos sobre cetonas α,β insaturadas y sobre trifluorometilaril cetonas catalizadas por rodio. Lamentablemente, sólo catalizaron las adiciones 1,4 con un rendimiento muy bajo,

obteniendo siempre productos racémicos. Actualmente, y como objetivo a corto plazo planeamos realizar el estudio de este tipo de ligandos en otras transformaciones catalíticas promovidas por otros metales de transición, y como bases de Lewis en organocatálisis.

### II.2. 1,3-bis-sulfinamidas como precursores de 1,3-diaminas quirales.

Como ya se ha comentado en la introducción, las *tert*-butilsulfiniliminas han demostrado ser unos sustratos de partida idóneos para la síntesis de aminas quirales, ya que tras la adición nucleofílica, mediante una simple desulfinilación se obtiene la amina deseada. Por lo tanto, la desulfinilación de las 1,3-bis-sulfinamidas nos debe permitir obtener las correspondientes 1,3-diaminas diferentemente sustituidas y con una configuración determinada por su precursor.

Es de destacar que las 1,3-diaminas son estructuras comunes en numerosos productos naturales y compuestos con actividad biológica. Algunos ejemplos son el inhibidor A-74704 de proteasa del VIH,<sup>77</sup> tetraoponeras naturales<sup>78</sup> y alcaloides marinos de tipo batzelladinas,<sup>79</sup> entre otros.<sup>80</sup> Por otra parte, presentan interés a nivel farmacológico, por su capacidad para formar complejo con el Platino y generar análogos del *cis*-platino, carboplatino u oxaliplatino (figura 30), entre otros.

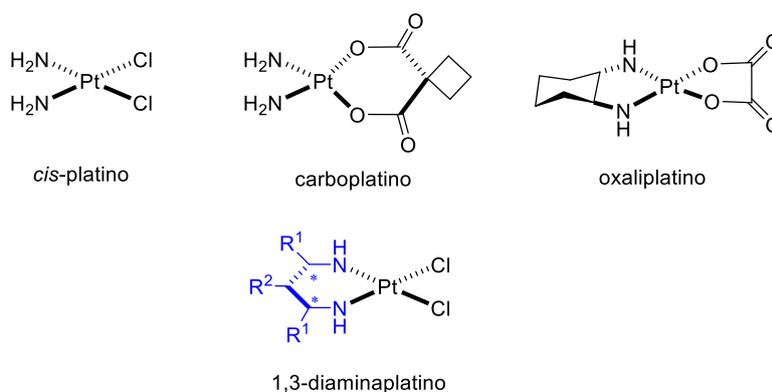
---

<sup>77</sup> (a) Erickson, J.; Neidhart, D. J.; VanDrie, J.; Kempf, D. J.; Wang, X. C.; Norbeck, D. W.; Plattner, J. J.; Rittenhouse, J. W.; Turon, M.; Wideburg, N.; Kohlbrenner, W. E.; Simmer, R.; Helfrich, R.; Paul, D. A.; Knigge, M. *Science*, **1990**, *249*, 527-533; (b) Enders, D.; Jegelka, U.; Dücker, B. *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 423-425.

<sup>78</sup> (a) Bosque, I.; González-Gómez, J.-C.; Guijarro, A.; Foubelo, F.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10340-10346; (b) Bosque, I.; Gonzalez-Gomez, J.-C.; Loza, M.-I.; Brea, J. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3982-3991; (c) Stragies, R.; Blechert, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9584-9591.

<sup>79</sup> Cohen, F.; Overman, L.-E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2604-2608.

<sup>80</sup> (a) Nishikawa, Y.; Kitajima, M.; Takayama, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1987-1990; (b) Kammermeier, T.; Wiegrebe, W. *Arch. Pharm.* **1995**, *328*, 409-415; (c) Welch, J.-T.; Virga, K.-G.; Whittemore, N.-A.; Özen, C.; Wrght, E.; Brown, C.-L.; Lee, R.-E.; Serpesu, E.-H. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 6252-6263; (d) Welch, J.-T.; Virga, K.-G.; Whittemore, N.-A.; Özen, C.; Wrght, E.; Brown, C.-L.; Lee, R.-E.; Serpesu, E.-H. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 6252-6263.



**Figura 30.** Fármacos con estructura de diaminoplatino.

El cisplatino (*cis*-diaminodicloroplatino(II), cDDP) (figura 30) y otros agentes anticancerosos son ampliamente conocidos por ser efectivos en el tratamiento de diversos tipos de cáncer.<sup>81</sup> Estos agentes terapéuticos actúan sobre un amplio rango de tumores sólidos en los que el cisplatino funciona uniéndose a las hebras de ADN por coordinación con las bases de los ácidos nucleicos induciendo consecuentemente apoptosis en las células cancerígenas.<sup>82</sup> La administración de estos fármacos anticancerosos basados en platino, sin embargo, conlleva severas reacciones adversas y resistencia en los procesos terapéuticos. Esto ha motivado a la búsqueda de drogas anticancerosas con objeto de crear fármacos más específicos, efectivos y menos tóxicos.<sup>83</sup>

Las bis-*N*-*terc*-butilsulfinamidas que hemos obtenido en el apartado II.1 pueden transformarse fácilmente en las correspondientes 1,3-diaminas mediante una reacción de desulfinilación muy simple, utilizando HCl en dioxano (300 mol%) a 0°C, en AcOEt como

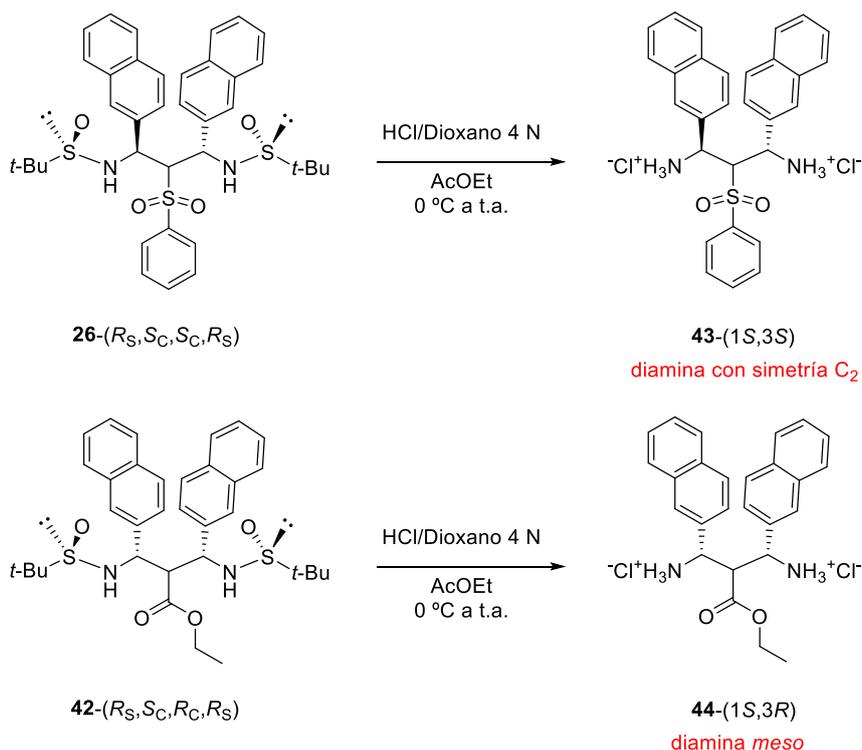
<sup>81</sup> Li, Y. S.; Peng, B.; Ma, L.; Cao, S. L.; Bai, L. L.; Yang, C. R.; Wan, C. Q.; Yan, H. J.; Ding, P. P.; Li, Z. F.; Liao, J.; Meng, Y. Y.; Wang, H. L.; Li, J.; Xu, X. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *127*, 137-146.

<sup>82</sup> Wong, E.; Giandomenico, C. M. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2451-2466.

<sup>83</sup>(a) Alama, A.; Tasso, B.; Novelli, F.; Sparatore, F. *Drug Discovery Today*, **2009**, *14*, 500-508; (b) Amir, M.-K.; Khan, S.-Z.; Hayat, F.; Hassan, A.; Butler, I.-S.; Rehman, Z.-U. *Inorganica Chimica Acta*, **2016**, *451*, 31-40; (c) Zhou, Z.; Chen, F.; Xu, G.; Gou, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 322-327.

## Capítulo II. Bis-sulfinamidas: síntesis y aplicaciones

disolvente. La diamina precipita en el medio de reacción como la sal en forma de hidrocloreuro, que se aísla con un alto grado de pureza por una simple filtración (esquema 13)

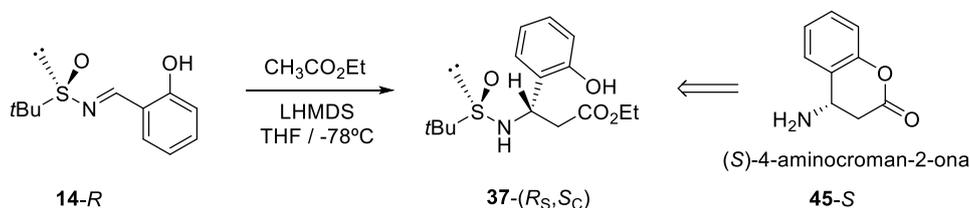


Esquema 13

De esta forma podemos obtener diaminas con simetría  $C_2$  o como un derivado *meso* (esquema 13), o con simetría  $C_1$  si la desulfinilación se lleva a cabo sobre una bisulfinamida con sustituyentes de diferente naturaleza en posición 1 y 3, que puede obtenerse en dos etapas utilizando en cada etapa sulfinilaminas diferentes.

### II.3. Síntesis estereoselectiva de 4-aminodihidrocumarinas.

En el estudio de la estereoselectividad de las adiciones del enolato del acetato de etilo sobre diversas *N-tert*-butilsulfiniliminas (tabla 2) se puso de manifiesto que la imina derivada del salicilaldehído presentaba un comportamiento singular, permitiendo obtener de forma totalmente diastereoselectiva el producto de la adición (entrada 4, tabla 2), con la creación de un nuevo estereogénico de configuración opuesta a la obtenida con el resto de sulfiniliminas (esquema 14) La sulfinamida **37**-(*R<sub>S</sub>*,*S<sub>C</sub>*) así obtenida presenta un interés especial, ya que puede considerarse un precursor directo de la (*S*)-4-amino-3,4-dihidrocumarina **45-S** en forma enantiopura.



Esquema 14

Las cumarinas en general y sus derivados 3,4-dihidrogenados en particular, se encuentran formando parte de diversos productos tanto de origen natural como sintético con actividad biológica (figura 31).<sup>84</sup> Por ejemplo, se han descrito dihidrocumarinas que pueden ejercer una actividad antimicrobiana,<sup>85</sup> estrogénica,<sup>86</sup> antioxidante,<sup>87</sup> antitumoral,<sup>85a</sup>

<sup>84</sup> Wang, Y.; Pan, J.; Jiang, R.; Wang, Y.; Zhou, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 195-200.

<sup>85</sup> (a) Modranka, J.; Albercht, A.; Jakibowski, R.; Krawczyk, H.; Rózalcki, M.; Krajewska, U.; Janecka, A.; Wyrebska, A.; Rozalska, B.; Janecki, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 5017-5026; (b) Sun, J.; Ding, W.-X.; Hong, X.-P.; Zhang, K.-Y.; Zou, Y. *Chemistry of Natural Compounds*, **2012**, *48*, 16-22.

<sup>86</sup> Roelens, F.; Huvaere, K.; Dhooge, W.; Van Cleemput, M.; Comhaire, F.; Keukeleire, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 1042-1051.

## Capítulo II. Bis-sulfinamidas: síntesis y aplicaciones

---

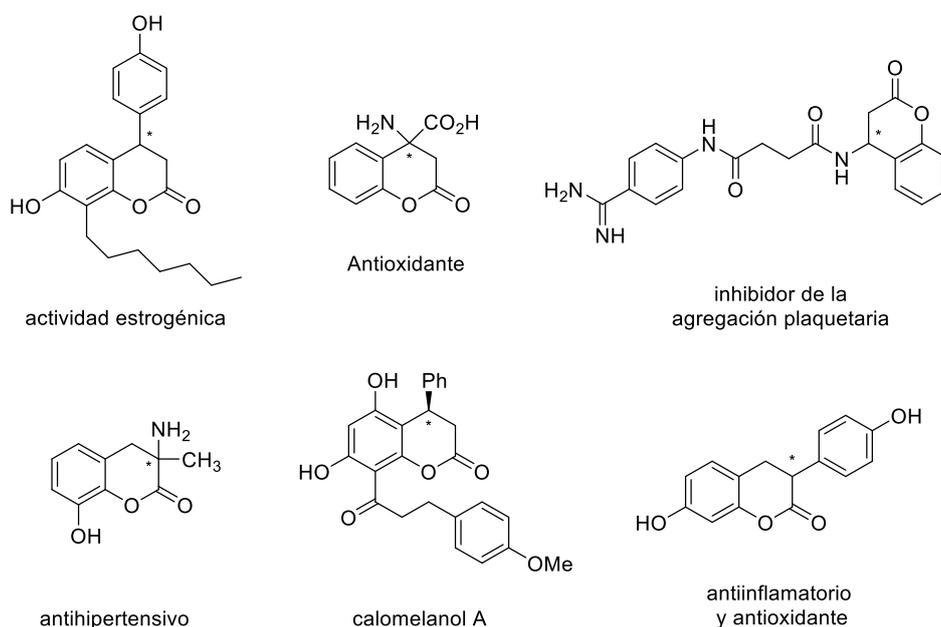
inmunomoduladora,<sup>85b</sup> antihipertensiva, antiagregante plaquetario<sup>88</sup> e incluso antiinflamatoria.<sup>89</sup> La naturaleza quiral de muchos de estos derivados ha impulsado el desarrollo de métodos de síntesis estereoselectivos para acceder a ellos en forma enantiopura. En concreto, las 3 y 4-aminocumarinas pueden considerarse como derivados de  $\alpha$ - o  $\beta$  aminoácidos y, aunque son muchas las metodologías desarrolladas para la síntesis enantioselectiva de aminoácidos, hasta ahora no se ha descrito una aproximación efectiva y general que permita obtener 4-amino-dihidrocumarinas diferentemente sustituidas en forma enantiopura.

---

<sup>87</sup> (a) Zhang, K.; Ding, W.; Sun, J.; Zhang, B.; Lu, F.; Lai, R.; Zou, Y.; Yedid, G. *Biochimie*, **2014**, *107*, 203-210; (b) Zhang, X.-F.; Wang, H.-M.; Song, Y.-L.; Nie, L.-N.; Wang, L.-F.; Liu, B.; Shen, P.-P.; Liu, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 949-953.

<sup>88</sup> (a) Rico, J. G. *Tetrahedron Letters*, **1994**, *35*, 6599-6602; (b) Rico, J. G.; Lindmark, R. J.; Rogers, T. E.; Bovy, P. R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7948-7951; (c) Clark, J.-D.; Weisenburger, G.-A.; Anderson, D.-K.; Colson, P.-J.; Edney, A.-D.; Gallagher, D.-J.; Kleine, H.-P.; Knable, C.-M.; Lantz, M.-K.; Moore, C.-M.-V.; Murphy, J.-B.; Rogers, T.-E.; Ruminski, P.-G.; Shah, A.-S.; Storer, N.; Wise, B.-E. *Organic Process Research & Development*, **2004**, *8*, 51-61; (d) Clark, J. D.; Collins, J. T.; Kleine, H. P.; Weisenburger, G. A.; Anderson, D. K. *Organic Process Research & Development*, **2004**, *8*, 571-575; (e) Clark, J. D.; Anderson, D. K.; Banaszak, D. V.; Brown, D. B.; Czyzewski, A. M.; Edeny, A. D.; Forouz, P.S.; Gallagher, D. J.; Iskos, V. H.; Kleine, H. P.; Knable, C. M.; Lantz, M. K.; Lapack, M. A.; Moore, C. M. V.; Muellner, F. W.; Murphy, J. B.; Orihuela, C. A.; Pietz, M. A.; Rogers, T. E.; Ruminski, P. G.; Santhanam, H. K.; Schilke, T. C.; Shah, A. S.; Sheikh, A. Y.; Weisenburger, G. A.; Wise, B. E. *Organic Process Research & Development*, **2009**, *13*, 1008-1013; (f) Roger, B. P.; Masatern, M.; Gerace, R. J.; Edward, R. T. WO Patent. WO931203, 1993.

<sup>89</sup> Cordero, M. D.; de Miguel, M.; Carmona-López, I.; Bonal, P.; Campa, F.; Moreno-Fernández, A. M. *Neuroendocrinol. Lett.* **2010**, *31*, 169-173.



**Figura 31.** Derivados dihidrocoumarínicos con actividad biológica

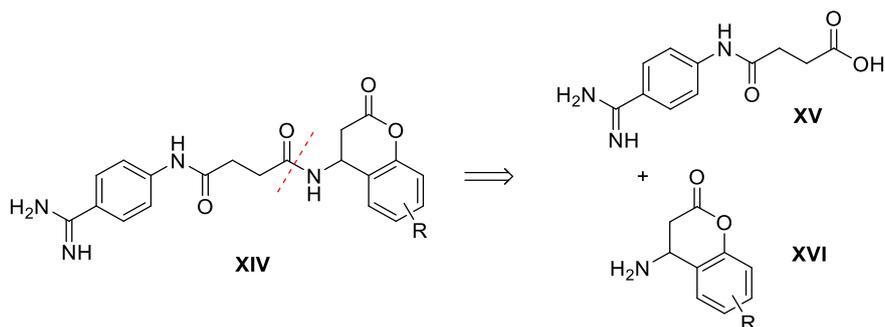
En concreto, nuestro interés se ha centrado en el desarrollo de una aproximación para la síntesis estereoselectiva de derivados quirales de dihidrocoumarinas con un grupo amino en posición 4, cuya estructura forma parte de los inhibidores de la agregación plaquetaria representados en la figura anterior. Estos derivados 4-amino dihidrocoumarínicos han demostrado ser inhibidores de la integrina  $\alpha_v\beta_3$ , una glicoproteína de adhesión transmembrana que está implicada, además de en la coagulación, en otros procesos fisiopatológicos como la inflamación y la angiogénesis.<sup>90</sup>

<sup>90</sup> (a) Barczyk, M.; Carracedo, S.; Gullberg, D. *Cell. Tissue Res.* **2010**, *339*, 269-280; (b) Serini, G.; Valdembri, D.; Bussolino, F. *Experimental Cell Research*, **2006**, *312*, 651-658; (c) Hynes, R.-O. *J. Cell. Biol.* **2012**, *196*, 671-679; (d) Van der Flier, A.; Sonnenberg, A. *Cell Tissue Res*, **2001**, *305*, 285-298.

## Capítulo II. Bis-sulfinamidas: síntesis y aplicaciones

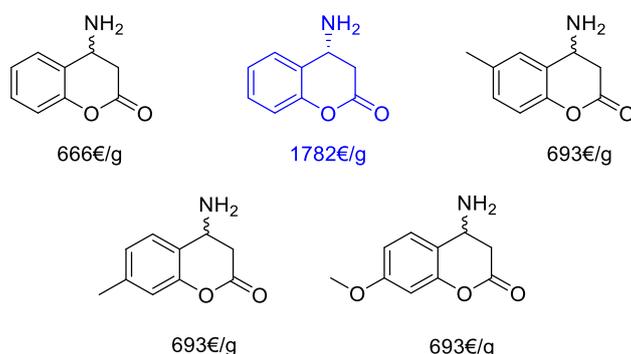
---

Hasta la fecha, la única aproximación sintética desarrollada para obtener este antiagregante en su forma enantioméricamente pura, transcurre con un proceso de resolución de racematos, de acuerdo con el siguiente esquema retrosintético,<sup>86b</sup> esquema 15.



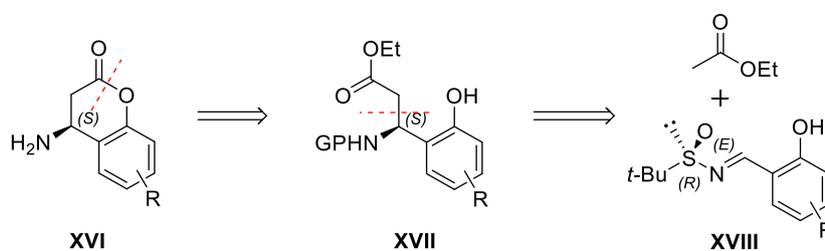
Esquema 15

En este punto, cabe mencionar que el sintón **XVI** (esquema 15) se encuentra disponible en una casa comercial. En concreto, son comercialmente asequibles los cinco derivados que se muestran en la siguiente figura, y de éstos, sólo uno en forma enantiopura (figura 31), aunque con un elevado coste económico.



**Figura 31.** Estructura y precio de algunas 4-amino-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-onas disponibles comercialmente.<sup>91</sup>

Como alternativa, a continuación presentamos una síntesis enantioselectiva que permite obtener de manera eficaz ambos enantiómeros de este antiagregante, a partir de materias primas de bajo coste. El método desarrollado permite modificar a voluntad la naturaleza de los sustituyentes en el anillo aromático (esquema 16), importante si se quiere estudiar su implicación en la selectividad por la integrina  $\alpha_v\beta_3$  y por tanto en su acción terapéutica.



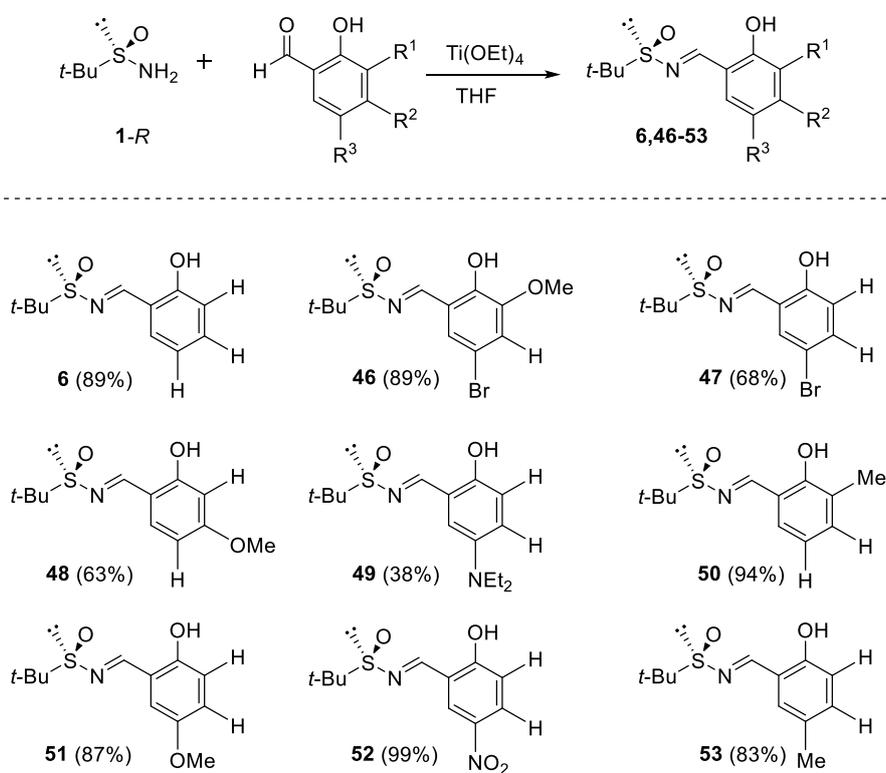
**Esquema 16**

Siguiendo una ruta análoga a la descrita anteriormente, se prepararon en primer lugar una pequeña quimioteca de *N*-terc-butilsulfinilimas 6,48-55 derivadas de *o*-hidroxibenzaldehídos

<sup>91</sup> www.chem-space.com

## Capítulo II. Bis-sulfinamidas: síntesis y aplicaciones

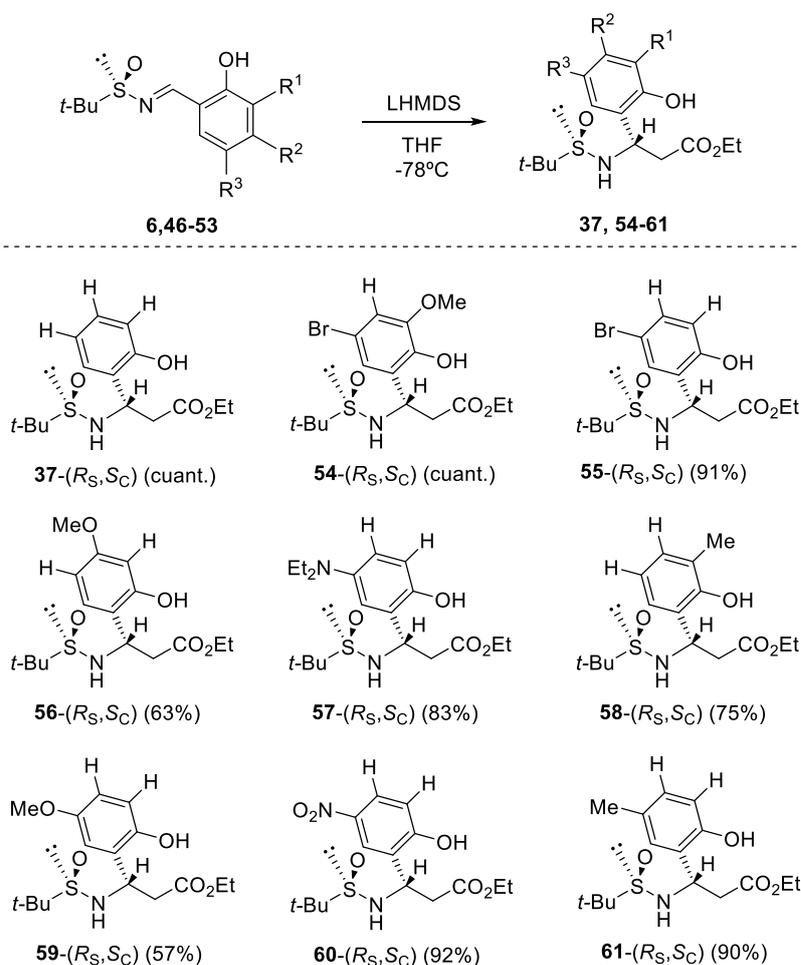
que presentan en el anillo aromático uno o más sustituyentes con diferentes características estéricas y electrónica. Para ello se hizo reaccionar la (*R*)-*tert*-butilsulfinamida (110 mol%) con el aldehído adecuado (100 mol%) en presencia de  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  (110 mol%), utilizando THF como disolvente y a temperatura ambiente. Tras agitar durante 24 horas, se obtuvieron las correspondientes iminas con rendimientos químicos que van de buenos a excelentes (esquema 17)



Esquema 17

Seguidamente, se estudió la adición del enolato del acetato de etilo sobre el doble enlace  $\text{C}=\text{N}$  que constituye la etapa más importante de esta ruta sintética, pues en ella se genera el centro quiral presente en la dihidrocumarina final. En todos los casos las adiciones transcurrieron de

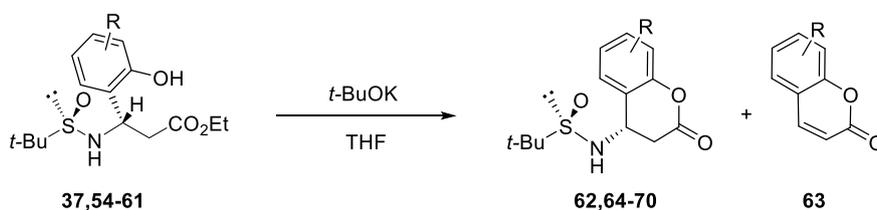
forma totalmente estereoselectiva, al igual que con el derivado del salicilaldehído no sustituido, obteniendo un único diastereoisómero, en menos de una hora y con elevados rendimientos químicos, sin necesidad de generar previamente el enolato (esquema 18). Las condiciones óptimas consisten en adicionar LHMDS (390 mol%) a una disolución de la sulfinilimina (100 mol%) y acetato de etilo (400 mol%) en THF a  $-78^{\circ}\text{C}$ .



Esquema 18

## Capítulo II. Bis-sulfinamidas: síntesis y aplicaciones

Tanto los derivados aromáticos ricos en electrones como los electrón-deficientes rindieron los productos de la adición con rendimientos elevados y total diastereoselectividad, aislándose el diastereoisómero ( $R_S, S_C$ ) como único producto. Cabe destacar que en el caso del derivado *o*-metilado **58**-( $R_S, S_C$ ) se aisló un subproducto que resultó ser la lactona **62**-( $R_S, S_C$ ), siendo éste el producto que deseamos obtener en la siguiente etapa. La formación del anillo de croman-2-ona implica una ciclación intramolecular mediante una reacción de transesterificación entre el hidroxilo fenólico y el éster etílico. Desafortunadamente, los intentos de ciclación utilizando condiciones básicas no fueron satisfactorios ya que se obtienen siempre cantidades considerables del producto de eliminación **63**, esquema 19.

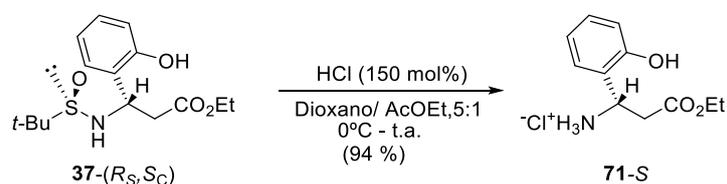


Esquema 19

Se añade *tert*-butóxido de potasio 60 mol% a 0 °C y dejamos subir la temperatura hasta temperatura ambiente para que tenga lugar la reacción. A pesar de prolongar el tiempo de reacción, ésta no progresa, obteniéndose una pequeña cantidad del producto ciclado, y recuperándose la mayor parte del producto de partida. Al añadir una cantidad de base por encima de los 0,6 equivalentes, se obtuvo mayoritariamente el producto resultante de la eliminación **63**.

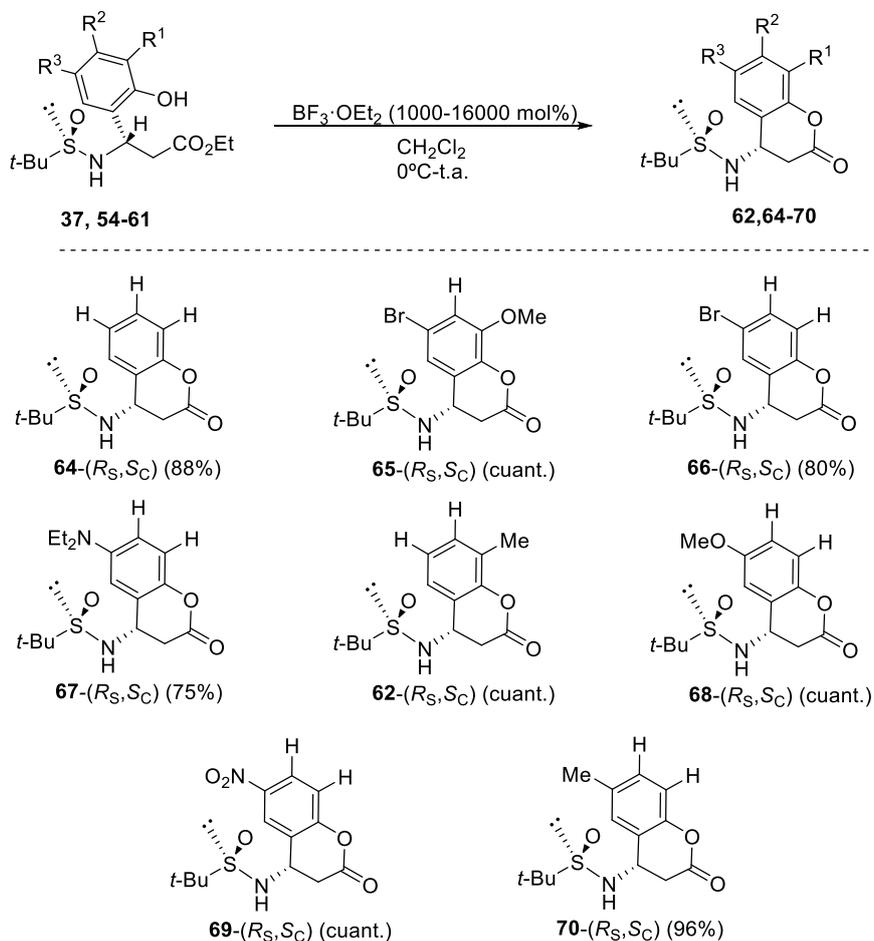
Para evitar la formación del producto de eliminación, se intentó llevar a cabo la ciclación en condiciones ácidas. El tratamiento de las *N-tert*-butilsulfinamidas con ácido trifluoroacético o con una disolución de ácido clorhídrico en dioxano, rinde los correspondientes productos de

desulfinilación, y no se produce la ciclación. El tratamiento con 150 mol% de una disolución de HCl en dioxano 4N, y usando AcOEt como disolvente, rinde la correspondiente sal de amonio que precipita en el medio. El sólido se filtra, obteniendo con alto gran grado de pureza el correspondiente  $\beta$ -aminoéster **71-S** (esquema 20) En realidad, estos  $\beta$ -aminoésteres constituyen en sí mismos unos precursores directos de análogos del antiagregante plaquetario **46** como profármacos de cadena abierta, ya que una simple hidrólisis del éster etílico conduce a los correspondientes  $\beta$ -aminoácidos que son los productos activos.<sup>86a,86b</sup>



Esquema 20

Al modificar la naturaleza del catalizador ácido se comprueba que la ciclación tiene lugar en presencia de trifluoruro de boro eterato como ácido de Lewis, obteniéndose los derivados de 4-aminocroman-2-ona deseados, con rendimientos elevados que en muchos casos llegan a ser cuantitativos, esquema 21.



Esquema 21

La reacción transcurre en ausencia de desulfinilación, obteniéndose en todos los casos el grupo amino protegido en forma de *N-terc*-butilsulfinamida. Con objeto de favorecer la ciclación, las reacciones se llevaron a cabo en condiciones de gran dilución y en algunos casos fue necesario utilizar cantidades de ácido de Lewis muy elevadas para que se consuma por completo el producto de partida. Las reacciones finalizan generalmente en 24 horas y tras neutralización,

extracción y evaporación del disolvente, se obtienen los productos deseados **62,64-70**-( $R_S,S_C$ ) con rendimientos elevados (que llegan a ser cuantitativos) y en buen estado de pureza, no siendo necesaria su posterior purificación.

El análisis de Rayos X del derivado de cumarina **62**-( $R_S,S_C$ ) confirmó la estereoquímica ( $S$ ) asignada del carbono estereogénico, C-4 (figura 32)

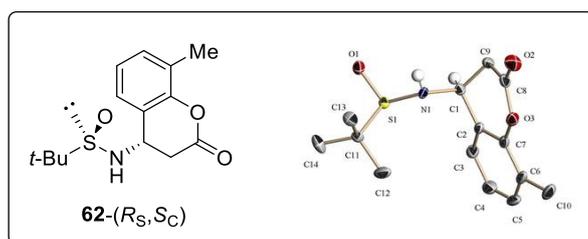
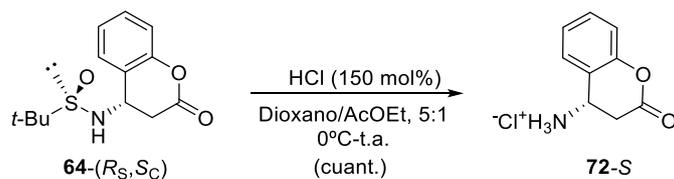


Figura 32. Rayos X de la bis-sulfinamida **62**-( $R_S,S_C$ )

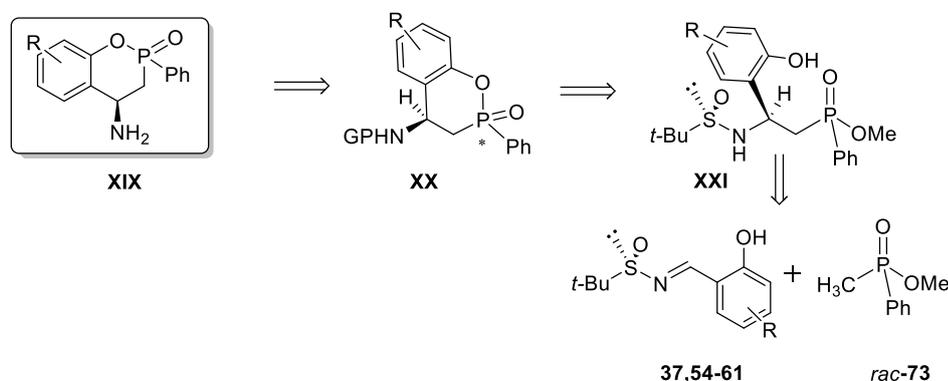
La desprotección del grupo amino puede llevarse a cabo en las condiciones ya conocidas de desulfinilación, y para comprobarlo se utilizó como sustrato modelo la croman-2-ona **64**-( $R_S,S_C$ ), el sustrato más simple que no posee ningún sustituyente en el anillo aromático. El tratamiento con HCl (150 mol%) en una mezcla de dioxano:AcOEt (5:1) como disolvente, rindió cuantitativamente el producto de desulfinilación en forma de clorhidrato **72-S**, esquema 22. La adición de una mayor cantidad del ácido conlleva una apertura del ciclo para dar el hidroxilácido



Esquema 22

## Capítulo II. Bis-sulfinamidas: síntesis y aplicaciones

Habiendo desarrollado una ruta sintética enantioselectiva y altamente eficiente para la síntesis de la 4-aminocroman-2-ona, a continuación se abordó la síntesis de análogos fosforados, como posibles bioisómeros de los derivados carboxilados, figura 33. En estos derivados el átomo de fósforo constituye un nuevo centro estereogénico y por lo tanto son posibles 4 estereoisómeros diferentes. El análisis del esquema retrosintético muestra que estos derivados pueden prepararse siguiendo una aproximación similar a la anterior, mediante adición del metilfosfinil carbanión a las diferentes *N-terc*-butilsulfinilimas.<sup>49b,92</sup>

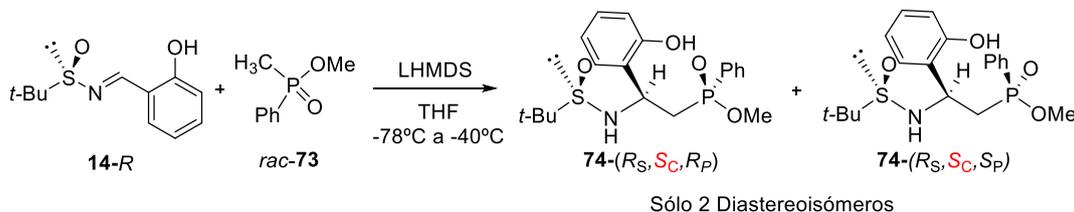


**Figura 33.** Retrosíntesis de los derivados cumarínimos de fósforo

Utilizando como sustrato modelo la sulfinilimina derivada del aldehído salicílico **14-R** se hizo reaccionar con el metil fenilfosfinato de metilo racémico *rac-73*, en presencia de LHMDs (450 mol%) en THF. La base se adiciona a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se deja que suba la temperatura hasta  $-40^{\circ}\text{C}$ , obteniéndose tan sólo dos de los cuatro posibles diastereoisómeros en proporciones

<sup>92</sup> (a) Benabra, A.; Alcudia, A.; Khiar, N.; Fernández, I.; Alcudia, F. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 3353-3356; (b) Fernández, I.; Khiar, N.; Roca, A.; Benabra, A.; Alcudia, A.; Espartero, J.-L.; Alcudia, F. *Tetrahedron Letters*, **1999**, *40*, 2029-2032; (c) Chelouan, A.; Recio, R.; Borrego, L.-G.; Álvarez, E.; Khiar, N.; Fernández, I. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3258-3261.

equimoleculares, la *N-tert*-butilsulfinilimina, se consume por completo lo que indica que la reacción transcurre con alto rendimiento químico (esquema 23)

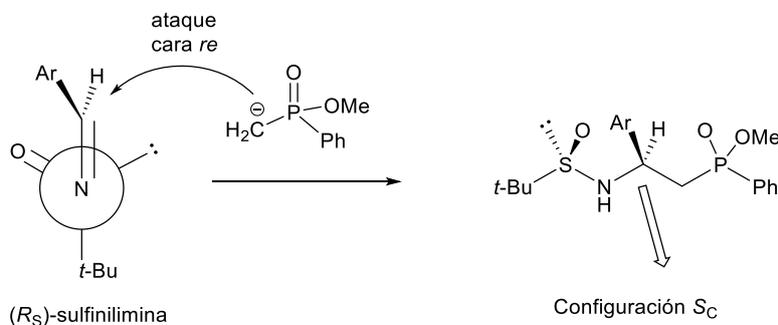


Esquema 23

Teniendo en cuenta la estereoquímica de los reactivos (sulfinamida *R* y fosfinato racémico), cada pareja de diastereoisómeros obtenida deben tener configuraciones idénticas en el azufre y opuestas en el fósforo, por lo que quedaría por determinar la configuración del nuevo centro estereogénico carbonado que se genera en el transcurso de la reacción. Si la estereoquímica viene controlada por el grupo sulfinilo, ambos aductos deben tener configuración idéntica en el carbono, mientras que si la configuración estuviera determinada por el grupo fosfinilo, los productos obtenidos deberían presentar configuraciones opuestas en el carbono. Admitiendo para esta sulfinilimina un comportamiento similar al observado en otros análogos no hidroxilados en el anillo aromático,<sup>49b</sup> se puede predecir que ambos diastereoisómeros **74**-(*R<sub>S</sub>*,*S<sub>C</sub>*,*R<sub>P</sub>*) y **74**-(*R<sub>S</sub>*,*S<sub>C</sub>*,*S<sub>P</sub>*) y poseen la misma estereoquímica en el nuevo centro estereogénico carbonado como resultado del control de la estereoquímica ejercido por el grupo *tert*-butilsulfinilo, mientras que la estereoquímica del fósforo en el fosfinato que actúa como nucleófilo no influye sobre el curso estereoquímico de la reacción.

El resultado estereoquímico de la adición se puede justificar mediante un estado de transición no coordinado donde el ataque del nucleófilo tiene lugar por la cara menos impedida del doble enlace imínico, es decir, por la cara *re* como se indica en la figura 34, con independencia de la configuración del fosfinato. La reacción es por lo tanto estereoselectiva con cada fosfinato de

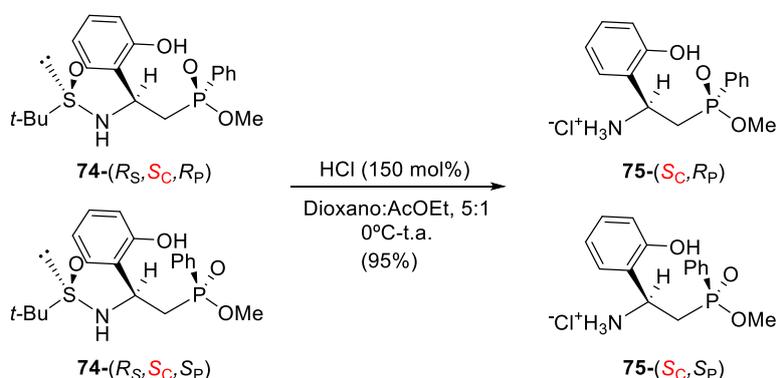
metilo del racémico, obteniéndose una relación 1:1 de ambos diastereoisómeros **74** ( $R_S, S_C, R_P$ ) y **74** ( $R_S, S_C, S_P$ ), epímeros en el fósforo.



**Figura 34.** Estado de transición en la adición del fenilmetilfosfinato de metilo a la *N*-sulfinilimina

Los intentos de separación y purificación de ambos diastereoisómeros por cromatografía en columna fueron infructuosos, ya que los productos se degradan, por lo que se procedió a la desulfinilación del crudo de reacción.

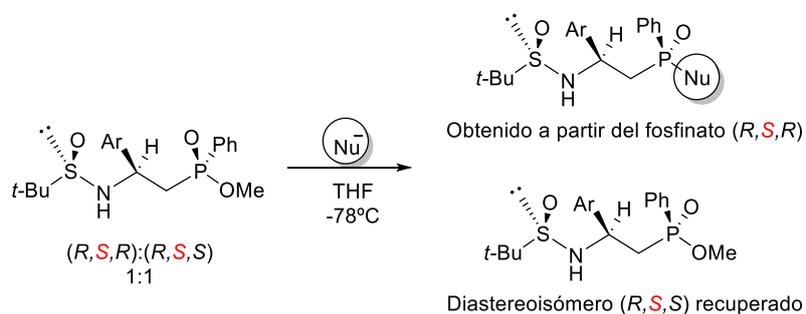
Así, el tratamiento de **74** ( $R_S, S_C, R_P$ ) y **74** ( $R_S, S_C, S_P$ ), con una disolución 4N de HCl en dioxano (150 mol%) en una mezcla de dioxano:AcOEt en proporción 5:1 como disolvente, a 0°C, rinde el producto no ciclado, resultado de la desulfinilación y con rendimiento casi cuantitativo (esquema 24) Partiendo de la mezcla de epímeros en el fósforo, la desulfinilación rinde la mezcla de ambos diastereoisómeros que presenta configuraciones idénticas en el carbono y contrarias en el fósforo (esquema 24) Al igual que comentamos en el apartado anterior, estos ésteres fosfínicos constituyen en sí mismos posibles profármacos de cadena abierta.<sup>86a,86b</sup>



Esquema 24

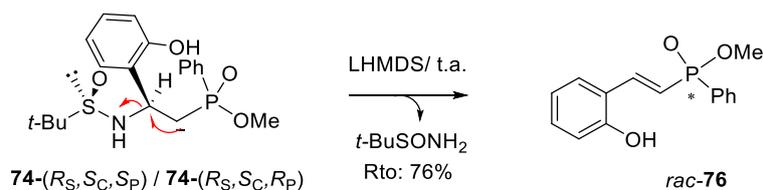
Teniendo en cuenta que la formación del ciclo en nuestros derivados implica un ataque nucleofílico intramolecular del hidroxilo fenólico sobre el fosfinato, nos pareció adecuado llevar a cabo los ensayos de ciclación sobre la mezcla de ambos fosfinatos epímeros en el fósforo, con objeto de estudiar al mismo tiempo la posibilidad de una resolución cinética en el proceso. Cabe destacar, que ambos epímeros en el fósforo de otros sustratos análogos, con diferentes anillos aromáticos en el carbono quiral, han mostrado una diferencia significativa en cuanto a la reactividad del grupo fosfinato frente a diferentes nucleófilos (magnesianos, amiduros,...), transcurriendo la reacción con resolución cinética.<sup>49b</sup> Es decir, en las condiciones adecuadas, reacciona sólo uno de los epímeros en el fósforo (el de configuración  $(R_S, S_C, R_P)$ ) y se recupera inalterado el otro fosfinato de configuración  $(R_S, S_C, S_P)$ , (esquema 25).

## Capítulo II. Bis-sulfinamidas: síntesis y aplicaciones



Esquema 25

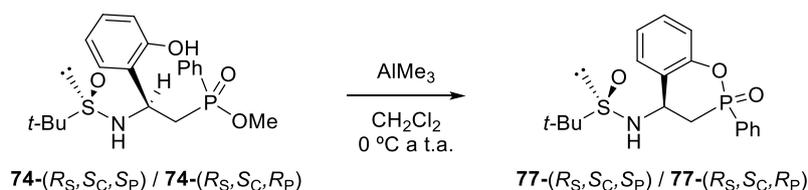
Los ensayos de ciclación de **74**-(*R<sub>S</sub>*,*S<sub>C</sub>*,*R<sub>P</sub>*) y **74**-(*R<sub>S</sub>*,*S<sub>C</sub>*,*S<sub>P</sub>*), en medio básico fueron infructuosos, ya que conducen al producto de eliminación **76**, esquema 26.



Esquema 26

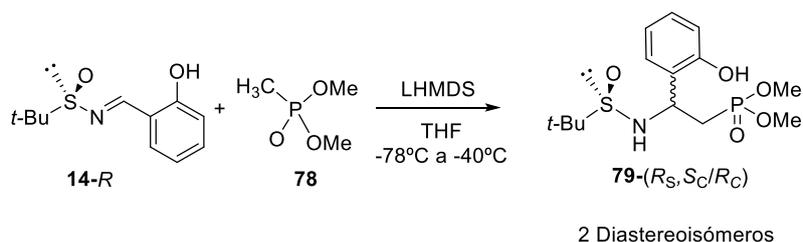
Al aplicar unas condiciones idénticas a las que nos han permitido obtener los derivados de croman-2-onas, utilizando trifluoruro de boro eterato (16000 mol%) como ácido de Lewis, a una disolución de los fosfinatos de metilo **74**-(*R<sub>S</sub>*,*S<sub>C</sub>*,*R<sub>P</sub>*) y **74**-(*R<sub>S</sub>*,*S<sub>C</sub>*,*S<sub>P</sub>*), en diclorometano a 0°C y dejando posteriormente que se alcance la temperatura ambiente, tan sólo se obtuvo el producto de degradación. Afortunadamente, al modificar el ácido de Lewis, utilizando 100 mol% de trimetil aluminio (AlMe<sub>3</sub>) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, adicionando a 0°C y dejando subir la temperatura hasta temperatura ambiente, se obtuvieron los productos de la ciclación, aunque no llega a consumirse el producto de partida, ni con tiempos de reacción prolongados (hasta tres días). La adición de una mayor cantidad de AlMe<sub>3</sub> degrada el producto. Tampoco

en este caso fue posible llevar a cabo la purificación por columna cromatográfica, aislándose tan solo una pequeña cantidad de la mezcla de los dos diastereoisómeros, (11%), aunque el espectro de RMN de protón mostraba una conversión del 69% (esquema 27)



Esquema 27

Con objeto de simplificar la síntesis de análogos fosforados, decidimos utilizar metilfosfonato de dimetilo como nucleófilo, evitando así la presencia de los dos epímeros en el fósforo en el producto de adición. (esquema 28)

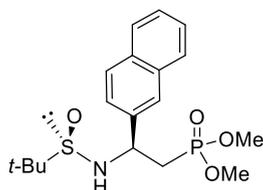


Esquema 28

Desafortunadamente, la adición de este nucleófilo sobre la sulfinilimina, independientemente de la cantidad de base (LHMDS) adicionada, transcurre de forma no estereoselectiva. Este hecho resulta sorprendente, ya que la adición sobre sulfiniliminas no hidroxiladas en el anillo aromático transcurre de forma totalmente estereoselectiva.<sup>49b</sup> Sin embargo en nuestro caso se obtienen dos diastereoisómeros, que son epímeros en el carbono. La asignación configuracional de ambos diastereoisómero se hizo en base a las características

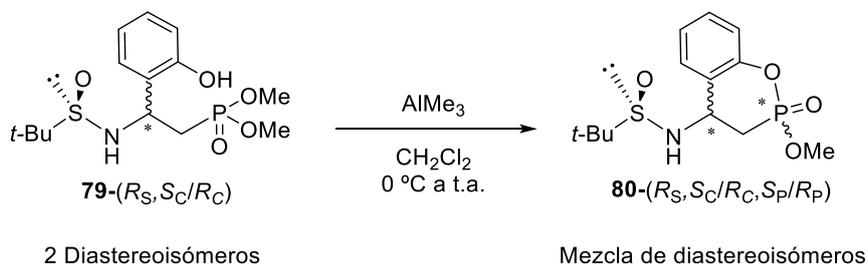
## Capítulo II. Bis-sulfinamidas: síntesis y aplicaciones

espectroscópicas por comparación con los datos de un análogo previamente descrito por nuestro grupo (figura 35)<sup>49b</sup>



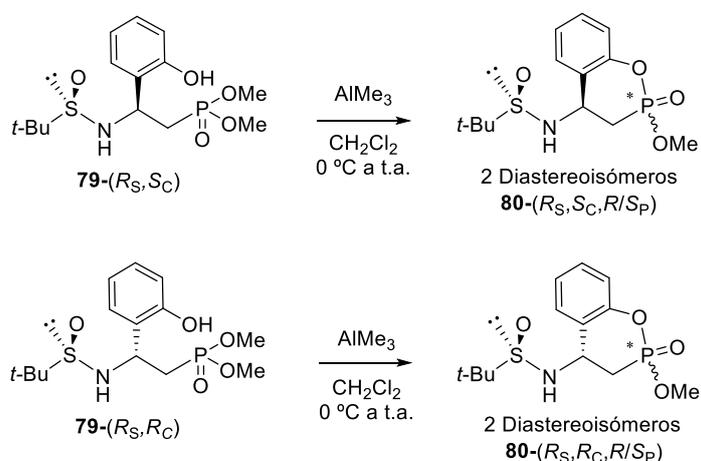
**Figura 35.** Estructura del análogo 2-naftilo del producto de adición del metil fosfonato de metilo a la sulfinilimina *o*-hidroxilada.

Teniendo en cuenta que el fósforo en el fosfonato es proquiral, al ciclar se generará un centro estereogénico, por lo que podríamos llegar a obtener 4 diastereoisómeros diferentes. Al tratar la mezcla de diastereoisómeros (*rac*-**79**) con  $\text{AlMe}_3$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $0^\circ\text{C}$ , tiene lugar la ciclación, obteniéndose una mezcla compleja de diastereoisómeros y quedando parte de producto de partida sin reaccionar (esquema 29).



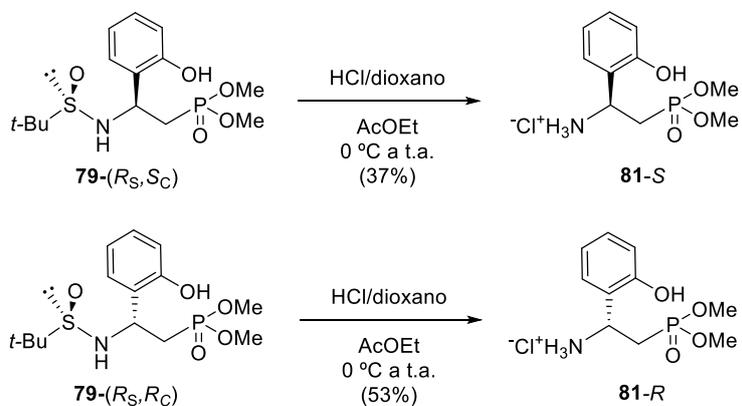
**Esquema 29**

Cuando la reacción se llevó a cabo con cada diastereoisómero, **79**-( $R_S, S_C$ ) y **79**-( $R_S, R_C$ ), previamente separados por cromatografía en columna, con cada uno de ellos se obtuvo la mezcla de los dos posibles diastereoisómeros epímeros en el fósforo (esquema 30).



Esquema 30

Por último, la desulfonilación con HCl en AcOEt de cada uno de los dos fosfonatos no ciclados diastereoisómeros, **79**-( $R_S, S_C$ ) y **79**-( $R_S, R_C$ ), rindió el correspondiente éster metílico del ácido  $\beta$ -aminofosfónico en forma de clorhidrato, con características espectroscópicas idénticas por ser enantiómeros, esquema 31.



Esquema 31

### II.4. Conclusiones.

Se ha desarrollado y optimizado un procedimiento general para la síntesis de una nueva familia de 1,3-bis-sulfinilpropil derivados, con diferentes sustituyentes y quiralidad sobre la cadena carbonada, mediante un proceso de doble adición de nucleófilos carbonados sobre N-terc-butilsulfiniliminas. Como nucleófilos se han utilizado los aniones generados a partir de metil fenil sulfona y de acetato de etilo en presencia de LHMDs.

En las adiciones del enolato del acetato de etilo como nucleófilo, el estudio de la estereoselectividad de los procesos de mono adición nucleófila ha permitido determinar el efecto estereodirector de la cantidad de LHMDs, empleada como base, sobre el curso estereoquímico de la adición. Se trata de un proceso estereodivergente y en las condiciones óptimas, la reacción transcurre de forma totalmente estereoselectiva.

La adición sobre sulfinilaldiminas derivadas de salicilaldehidos diferentemente sustituidos ha permitido desarrollar una metodología fácil, económica y general para la síntesis de 4-aminocumarinas enantiopuras de interés farmacológico. De forma análoga se han preparado sus isómeros fosforados.

La desulfinilación de 1,3-bis-sulfinamidas, en condiciones ácidas, ha permitido preparar los correspondientes 1,3-diaminoderivados enantiopuros, con rendimientos cuantitativos.

Hasta ahora, como precursores de complejos metales de rodio, estas bis-sulfinamidas no han proporcionado una actividad catalítica apreciable en las adiciones de ácidos arilborónicos sobre cetonas  $\alpha,\beta$  insaturadas y sobre trifluorometil aril cetonas catalizadas por rodio. Tan sólo catalizaron las adiciones 1,4 con un muy bajo rendimiento químico, obteniendo siempre productos racémicos. Actualmente, y como objetivo a corto plazo

planeamos realizar el estudio de este tipo de ligandos en otras transformaciones catalíticas promovidas por otros metales de transición, y como bases de Lewis en organocatálisis.

## II.5. Parte experimental.

### II.5.1. Métodos generales.

Todas las reacciones se han efectuado bajo atmósfera de inerte, usando material de vidrio previamente secado en estufa y disolventes recientemente destilados y secos.

El seguimiento de las reacciones se ha efectuado por cromatografía en capa fina empleando cromatofolios de gel de sílice tipo 60F<sub>25</sub>H de un espesor de capa de 0,2 mm (Merck). El análisis de las placas se ha llevado a cabo en una lámpara de UV de 254/365 nm y mediante revelado con ácido fosfomolibdico, ninhidrina, ácido sulfúrico o vainillina.

La purificación y separación de los productos de las reacciones se ha realizado, en su mayor parte, mediante cromatografía en columna bajo presión (cromatografía flash), utilizando como fase estacionaria gel de sílice de tipo 60, con un tamaño de partícula de 35-70  $\mu\text{m}$ . En cada caso se indica el eluyente empleado, así como las proporciones de los disolventes en volumen-volumen. En aquellos casos en los que el aislamiento y purificación del producto de reacción se realiza mediante cristalización, se indica el disolvente empleado.

Los puntos de fusión se han determinado en un aparato Gallemkamp en tubos capilares abiertos y no están corregidos.

Las rotaciones ópticas  $[\alpha]_D^{20}$  se han determinado a 20°C en un polarímetro Perkin-Elmer 341MC, empleando luz amarilla de Na ( $\lambda = 589 \text{ nm}$ ) y celdas de 1 dm de longitud. En cada caso se indica el disolvente utilizado así como la concentración (c en g/100 mL).

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se han realizado a temperatura ambiente y el disolvente utilizado se encuentra indicado. Los desplazamientos químicos (en

ppm) se han referido al disolvente utilizado. Los espectros de  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  RMN se han registrado en los aparatos Bruker DRX-300, y DRX-500. En cada caso se indican los desplazamientos químicos en la escala  $\delta$  (ppm), el número de protones (calculado por integración) y el valor de las constantes de acoplamiento  $J$  (Hz).

Los espectros de masas (EM) se han registrado en un espectrómetro Kratos EM-80RFA 241 MC usando técnicas de impacto electrónico o FAB.

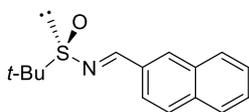
Los excesos enantioméricos se han determinado en un cromatógrafo Agilent Technologie 1200 empleado las columnas quirales Phenomenex Lux 5  $\mu\text{M}$  cellulose-1, Daicel AD, ASH, OD-H y OJ-H, el flujo (mL/min) y el eluyente que se indica en cada caso.

### II.5.2. Bis-sulfinamidas.

#### Procedimiento general de síntesis de *N*-*terc*-sulfiniliminas.

A una disolución de (*R*)-*terc*-butanosulfinamida **1-R** (100 mol%) y el aldehído correspondiente (110 mol%) en THF, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, se adiciona lentamente  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  (110 mol%) Una vez consumido el producto de partida, la mezcla de reacción se hidroliza con una disolución saturada de NaCl. La suspensión obtenida, se filtra sobre una placa de celita. El filtrado se lava con una disolución saturada de NaCl, se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y la fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Tras evaporar el disolvente a presión reducida, el crudo de la reacción se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose la correspondiente *N*-sulfinilimina en forma enantiopura.

#### (*R*)-*N*-[(2-naftil)-metiliden]-2-metil-2-propanosulfinamida, **11-R**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la (*R*)-*terc*-butilsulfinamida **1-R** (5 g, 41,3 mmol) y el 2-naftalenaldehído **2** (5,86 mL, 37,5 mmol) en THF (20 mL). Tras un tiempo de reacción de 24

horas, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:10) Se obtiene **11-R** (9,18 g, 35,4 mmol) como un sólido blanco.

**Rto:** 95%

**P.f.:** 112-113°C

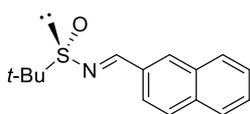
**[ $\alpha$ ]<sub>20</sub><sup>D</sup>:** -173,7 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,76 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,04 (dd,  $J = 1,5$  y  $8,6$  Hz, 1H), 7,96-7,94 (m, 1H), 7,91-7,87 (m, 2H), 7,61-7,54 (m, 2H), 1,30 (s, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  162,9, 135,6, 133,2, 132,6, 132,0, 129,3, 129,0, 128,4, 128,1, 127,1, 124,0, 58,0, 22,8 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NOSNa [M+Na]<sup>+</sup>: 282,0918; encontrado 282,0923 (-1,9435 ppm)

#### (S)-N-[(2-naftil)-metiliden]-2-metil-2-propanosulfinamida, **11-S**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la (*S*)-*tert*-butilsulfinamida **1-S** (2 g, 16,50 mmol) y el 2-naftalenaldehído **2** (2,34 mL, 16,50 mmol) en THF (20 mL). Tras un tiempo de reacción de 24

horas, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:10). Se obtiene **11-S** (3,69 g, 14,26 mmol) como un sólido blanco.

**Rto:** 95%

**P.f.:** 115°C

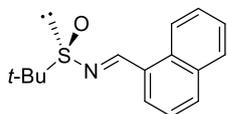
**[ $\alpha$ ]<sub>20</sub><sup>D</sup>:** +178,1 (c 1, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-RMN:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,75 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,04 (dd,  $J = 1,5$  y  $8,6$  Hz, 1H), 7,96-7,94 (m, 1H), 7,94-7,93 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,59-7,53 (m, 2H), 1,30 (s, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  162,9, 135,5, 133,1, 132,5, 131,9, 129,3, 129,0, 128,3, 128,1, 127,0, 124,0, 58,0, 22,8 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NOSNa [M+Na]<sup>+</sup>: 282,0913; encontrado 282,0923 (-3,6866 ppm)

**(R)-N-[(1-naftil)-metiliden]-2-metil-2-propanosulfinamida, 12-R**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la (*R*)-*tert*-butilsulfinamida **1-R** (1 g, 8,25 mmol) y el 1-naftalenaldehído **3** (1,02 mL, 7,5 mmol) en THF (20 mL). Tras un tiempo de reacción de 24 horas, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:10). Se obtiene **12-R** (1,8 g, 6,95 mmol) como un sólido blanco.

**Rto:** 93%

**P.f.:** 61°C

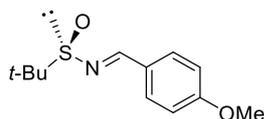
**[ $\alpha$ ]<sub>20</sub><sup>D</sup>:** -1,0 (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9,17 (s, 1H), 9,03 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,66-7,63 (m, 1H), 7,59-7,56 (m, 2H), 1,33 (s, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  126,7, 134,1, 133,4, 132,1, 131,4, 129,6, 129,0, 128,2, 126,6, 125,4, 124,5, 57,8, 22,8 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>ONNaS [M+Na]<sup>+</sup>: 282,0918; encontrado 282,0923 (-1,8258 ppm)

**(R)-N-(4-metoxibenciliden)-2-metil-2-propanosulfinamida, 13-R**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la (*R*)-*tert*-butilsulfinamida **1-R** (2 g, 16,50 mmol) y el *p*-metoxifenilaldehído **5** (1,83 mL, 15 mmol) en THF (20 mL). Tras un tiempo de reacción de 24

horas, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:8).

Se obtiene **13-R** (2,90 g, 12,12 mmol) como un sólido blanco.

**Rto:** 81%

**P.f.:** 95-97°C

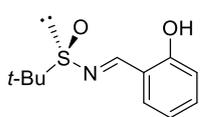
**[ $\alpha$ ]<sub>20</sub><sup>D</sup>:** -59,8 (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,51 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H), 6,97 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 1,25 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 163,2, 161,9, 131,4, 127,5, 114,5, 57,7, 55,6, 22,7 ppm.

EMAR: calculado para C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>NNaS [M+Na]<sup>+</sup>: 262,0865; encontrado 262,0872 (-2,6765 ppm)

**(*R*)-*N*-(2-hidroxibenciliden)-2-metil-2-propanosulfinamida, 14-*R***



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la (*R*)-*tert*-butilsulfinamida **1-*R*** (2 g, 16,50 mmol) y el salicilaldehído **6** (1,57 mL, 15 mmol) en THF (20 mL). Tras un tiempo de reacción de 24 horas, el residuo

obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:5). Se obtiene **14-*R*** (3 g, 13,32 mmol) como un sólido blanco.

Rto: 89%

P.f.: 93-94°C.

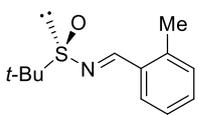
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +61.4 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,03 (sa, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,04-6,97 (m, 2H), 1,27 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 165,8, 160,6, 135,1, 133,7, 120,2, 118,7, 117,7, 58,2, 22,6 ppm.

EMAR: calculado para C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>NNaS [M+Na]<sup>+</sup>: 248,0711; encontrado 248,0716 (-1,9426 ppm)

**(*R*)-*N*-(2-metilbenciliden)-2-metil-2-propanosulfinamida, 15-*R***



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la (*R*)-*tert*-butilsulfinamida **1-*R*** (5 g, 41,3 mmol) y el 2-metilbenzaldehído **7** (4,34 mL, 37,5 mmol) en THF (20 mL). Tras un tiempo de reacción de 20 horas, el

residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:12). Se obtiene **15-*R*** (7,64 g, 34,2 mmol) como un líquido amarillo.

Rto: 91%

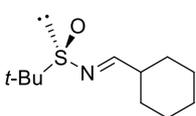
$[\alpha]_{20}^D$ : -130,1 (*c* 1,0, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,85 (s, 1H), 7,90 (dd, *J* = 0,7 y 7,7 Hz, 1H), 7,38 (td, *J* = 1,2 y 7,5 Hz, 1H), 7,30-7,24 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,27 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 161,9, 139,6, 132,4, 132,1, 131,5, 129,7, 126,5, 57,7, 22,7, 20,1 ppm.

EMAR: calculado para C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>ONNaS [M+Na]<sup>+</sup>: 246,0923; encontrado 246,0918 (-1,9383 ppm)

**(*R*)-*N*-(ciclohexiliden)-2-metil-2-propanosulfinamida, 16-*R***



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la (*R*)-*tert*-butilsulfinamida **1-*R*** (2 g, 16,5 mmol) y el ciclohexanaldehído **8** (1,83 mL, 15 mmol) en THF (20 mL). Tras un tiempo de reacción de 24 horas, el residuo

obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:12). Se obtiene **16-*R*** (2,84 g, 13,17 mmol) como un líquido naranja.

Rto: 88%

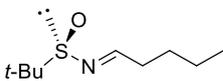
$[\alpha]_{20}^D$ : -197,9 (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,94 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 2,46-2,41 (m, 1H), 1,86-1,84 (m, 2H), 1,78-1,75 (m, 2H), 1,68-1,64 (m, 1H), 1,34-1,30 (m, 4H), 1,26-1,22 (m, 1H), 1,16 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172,8, 56,5, 44,1, 29,5, 26,0, 25,5, 25,5, 22,4 ppm.

EMAR: calculado para C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>ONS [M+H]<sup>+</sup>: 216,1411; encontrado 216,1417 (-2,7205 ppm)

**(*R*)-*N*-(pentiliden)-2-metil-2-propanosulfinamida, 17-*R***



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la (*R*)-*tert*-butilsulfinamida **1-*R*** (2 g, 16,50 mmol) y el valeraldehído **9** (0,93 mL, 15

mmol) en THF (20 mL). Tras un tiempo de reacción de 24 horas, el residuo obtenido se purifica

mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:15). Se obtiene **17-R** (0,68 g, 3,6 mmol) como un líquido amarillo.

**Rto:** 24%

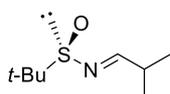
$[\alpha]_{20}^D$ : -228,1 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,01 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 2,46 (td, *J* = 4,8 y 7,4 Hz, 2H), 1,55 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,34 (sext, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,13 (s, 9H), 0,88 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169,8, 56,5, 35,9, 27,6, 22,4, 13,8 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>ONNaS [M+Na]<sup>+</sup>: 212,1080; encontrado 212,1075 (-2,3167 ppm)

**(R)-N-(isopropiliden)-2-metil-2-propanosulfinamida, 18-R**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la (*R*)-*tert*-butilsulfinamida **1-R** (5 g, 41 mmol) y el isopropilaldehído **10** (5,59 mL, 61,5 mmol) en THF (20 mL). Tras un tiempo de reacción de 24 horas, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:20). Se obtiene **18-R** (7,29 g, 22,10 mmol) como un líquido amarillo.

**Rto:** cuant.

$[\alpha]_{20}^D$ : -253,2 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,93; (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 2,70-2,61 (m, 1H), 1,19 (s, 9H), 1,12 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H), 1,10 (t, *J* = 2,4 Hz, 3H) ppm.

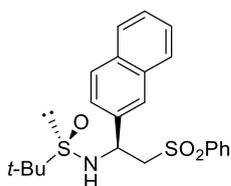
<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 173,9, 56,7, 35,1, 22,5, 19,1 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>ONS [M+H]<sup>+</sup>: 176,1100; encontrado 176,1104 (-1,8118 ppm)

**Procedimiento general de síntesis de (*R*)-*tert*-butilsulfinamidas.**

Sobre una disolución de la correspondiente (*R*)-*tert*-butilsulfinilimina (100 mol%) y el correspondiente nucleófilo (110 mol%) en THF, bajo atmósfera inerte y a -78°C, se añade gota a gota LHMDS 1M (300 mol%) Una vez consumido el producto de partida, la mezcla de reacción se hidroliza con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La fase acuosa se extrae con AcOEt y las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Tras evaporar el disolvente a presión reducida, el crudo de la reacción se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/Hex 1:3), obteniéndose el producto correspondiente de forma enantiopura.

**(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)-*N*-[(*S*)-1-naftalen-2-il]-2-fenilsulfonyl)etil]-2-metil-2-propanosulfinamida, **20**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la (*R*)-*tert*-butilsulfinilimina **11-R** (100 mg, 0,39 mmol) y la fenilmetilsulfona **19** (66,3 mg, 0,43 mmol). Tras un tiempo de reacción de 30 minutos, se obtiene **20**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*) (175,3 mg, 0,42 mmol) como un aceite amarillo.

**Rto:** cuant.

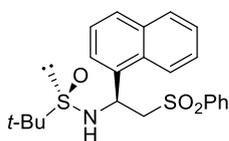
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -10,4 (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,80-7,74 (m, 6H), 7,52-7,46 (m, 3H), 7,41-7,38 (m, 3H), 5,18 (q, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,76 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 3,83 (fragmento AB de un sistema ABX,  $\Delta\nu$  = 0,41 ppm, *J*<sub>AX</sub> = 4,5 Hz, *J*<sub>BX</sub> = 8,3 Hz, *J*<sub>AB</sub> = 14,2 Hz, 2H), 1,22 (s, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  139,6, 135,6, 133,9, 133,4, 133,2, 129,3, 129,0, 128,2, 127,9, 127,7, 126,7, 126,6, 125,1, 61,6, 56,6, 55,2, 22,6 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>NS<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 416,1349; encontrado 416,1345 (-0,9630 ppm)

**(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)-*N*-[(*S*)-1-naftalen-1-il]-2-fenilsulfonyl)etil]-2-metil-2-propanosulfonamida, **21**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la (*R*)-*tert*-butilsulfonilimina **12-R** (100 mg, 0,39 mmol) y la fenilmetilsulfona **19** (66,3 mg, 0,43 mmol). Tras un tiempo de reacción de 1,5 horas, se obtiene **21**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*) (159,8 mg, 0,39 mmol) como un sólido marrón.

**Rto:** 99%

**P.f.:** 146°C

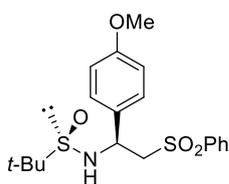
**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -24,3 (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,82 (dd, *J* = 7,8 y 21,6 Hz, 2H), 7,61-7,46 (m, 6H), 7,41 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,14 (s, 1H), 3,96 (fragmento AB de un sistema ABX, Δ*v* = 0,56 ppm, *J*<sub>AX</sub> = 2,6 Hz, *J*<sub>BX</sub> = 9,3 Hz, *J*<sub>AB</sub> = 13,9 Hz, 2H), 1,16 (s, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 139,5, 134,1, 134,0, 133,1, 130,8, 130,0, 129,5, 129,3, 129,1, 128,0, 126,9, 126,1, 125,7, 125,2, 123,1, 61,1, 56,2, 22,6 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>NS<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 416,1349; encontrado 416,1337 (-2,8547 ppm)

**(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)-*N*-[(*S*)-4-metoxifenil]-2-fenilsulfonyl)etil]-2-metil-2-propanosulfonamida, **22**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la (*R*)-*tert*-butilsulfonilimina **13-R** (100 mg, 0,42 mmol) y la fenilmetilsulfona **19** (71,9 mg, 0,46 mmol). Tras un tiempo de reacción de 30 minutos, se obtiene **22**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*) (174,1 mg, 0,44 mmol) como un aceite amarillo.

**Rto:** 96%

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -19,7 (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,82-7,80 (m, 2H), 7,61-7,59 (m, 1H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,22-7,20 (m, 2H), 6,81-6,78 (m, 2H), 4,95 (q, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,69

## Capítulo II. Bis-sulfinamidas: síntesis y aplicaciones

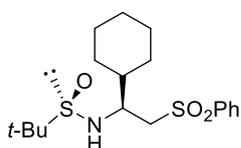
---

(fragmento AB de un sistema ABX,  $\Delta\nu = 0,42$  ppm,  $J_{AX} = 4,6$  Hz,  $J_{BX} = 8,4$  Hz,  $J_{AB} = 14,1$  Hz, 2H), 1,20 (s, 9H) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,9, 139,7, 133,9, 130,4, 129,4, 129,1, 127,9, 114,5, 56,4, 55,4, 54,5, 22,6 ppm.

**EMAR:** calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{NNaS}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 418,1117; encontrado 418,1111 (-1,5958 ppm)

### **(*R*,*S*,*S*)-*N*-[(*S*)-ciclohexil]-2-fenilsulfonyl)etil]-2-metil-2-propanosulfinamida, 23-(*R*,*S*,*S*)**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la (*R*)-*tert*-butilsulfinilimina **16-R** (100 mg, 0,46 mmol) y la fenilmetilsulfona **19** (79,8 mg, 0,51 mmol). Tras un tiempo de reacción de 2 horas, se obtiene **23-(*R*,*S*,*S*)** (214,9 mg, 0,58 mmol) como un sólido naranja.

**Rto:** cuant.

**P.f.:** 123-124°C

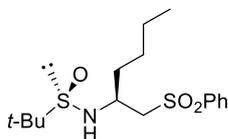
**$[\alpha]_D^{20}$ :** -13,9 (*c* 1,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,92-7,91 (m, 2H), 7,66-7,63 (m, 1H), 7,58-7,55 (m, 2H), 4,07 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 3,69-3,64 (m, 1H), 3,35 (fragmento AB de un sistema ABX,  $\Delta\nu = 118,5$  ppm,  $J_{AX} = 3,1$  Hz,  $J_{BX} = 8,4$  Hz,  $J_{AB} = 14,2$  Hz, 2H), 1,91-1,84 (m, 1H), 1,78-1,72 (m, 4H), 1,66-1,63 (m, 1H), 1,22 (s, 9H), 1,14-0,84 (m, 4H) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  140,1, 133,9, 129,5, 128,0, 58,8, 57,1, 56,5, 41,3, 29,5, 28,9, 26,3, 26,0, 26,0, 22,7 ppm.

**EMAR:** calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{NNaS}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 394,1481; encontrado 394,1476 (-1,3531 ppm)

**(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)-*N*-[(*S*)-butil]-2-fenilsulfonil)etil]-2-metil-2-propanosulfonamida, **24**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la (*R*)-*tert*-butilsulfonilimina **17-R** (100 mg, 0,53 mmol) y la fenilmetilsulfona **19** (90,6 mg, 0,58 mmol). Tras un tiempo de reacción de 1,5 horas, se obtiene **24**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*) (151,6 mg, 0,44 mmol) como un aceite amarillo.

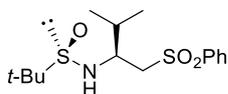
Rto: 83%

$[\alpha]_D^{20}$ : -45,4 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,94-7,92 (m, 2H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,58-7,54 (m, 2H), 4,27 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 3,89-3,83 (m, 1H), 3,41 (fragmento AB de un sistema ABX, Δ*v* = 0,52 ppm, *J*<sub>AX</sub> = 3,4 Hz, *J*<sub>BX</sub> = 8,0 Hz, *J*<sub>AB</sub> = 14,1 Hz, 2H), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,76-1,69 (m, 1H), 1,39-1,25 (m, 5H), 1,21 (s, 9H), 0,89-0,85 (m, 4H) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 140,1, 134,0, 129,6, 128,0, 61,5, 56,2, 52,0, 34,2, 28,1, 22,7, 22,3, 14,0 ppm.

**(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)-*N*-[(*S*)-isopropil]-2-fenilsulfonil)etil]-2-metil-2-propanosulfonamida, **25**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la (*R*)-*tert*-butilsulfonilimina **18-R** (60 mg, 0,34 mmol) y la fenilmetilsulfona **19** (24,3 mg, 0,16 mmol). Tras un tiempo de reacción de 24 horas, se obtiene **25**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*) (45,1 mg, 0,14 mmol) como un sólido beige.

Rto: 85%

P.f.: 112-113°C

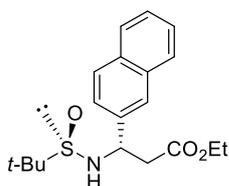
$[\alpha]_D^{20}$ : -17,1 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,93-7,51 (m, 2H), 7,65 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,58-7,55 (m, 2H), 4,04 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,68-3,64 (m, 1H), 3,33 (fragmento AB de un sistema ABX, Δ*v* = 0,25 ppm, *J*<sub>AX</sub> = 3,1 Hz, *J*<sub>BX</sub> = 8,5 Hz, *J*<sub>AB</sub> = 14,2 Hz, 2H), 2,25-2,22 (m, 1H), 1,22 (s, 9H), 0,93 (dd, *J* = 6,8 y 12,7 Hz, 6H) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  140,0, 134,0, 129,6, 128,0, 58,5, 57,7, 56,6, 31,7, 22,7, 19,0, 18,2 ppm.

**EMAR:** calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{NNaS}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 354,1168; encontrado 354,1160 (-0,21397 ppm)

**( $R_S, S_C$ )-*N*-3-(*tert*-Butilsulfinamido)-3-(2-naftil)propanoato de etilo, **36**-( $R_S, S_C$ )**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la (*R*)-*tert*-butilsulfinilimina **11-R** (100 mg, 0,39 mmol), acetato de etilo **35** (18  $\mu\text{L}$ , 0,18 mmol) y LHMDS (0,18 mL, 0,18 mmol). Tras un tiempo de reacción de 24 horas, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:2) Se obtiene **36**-( $R_S, S_C$ ) (45,17 mg, 0,13 mmol) como un líquido amarillo.

**Rto:** 73%

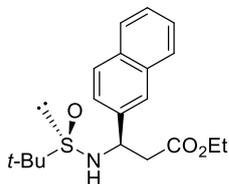
$[\alpha]_D^{20}$ : -24,6 (*c* 0,5,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H-RMN}$ : (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,85-7,81 (m, 4H), 7,51-7,47 (m, 3H), 5,05-5,01 (m, 1H), 4,14-4,04 (m, 2H), 3,98 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 3,02 (fragmento AB de un sistema ABX,  $\Delta u = 0,22$   $J_{AX} = 6,2$  Hz,  $J_{BX} = 7,9$  Hz,  $J_{AB} = 15,6$  Hz, 2H), 1,21 (s, 9 H), 1,19 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ : (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171,0, 138,3, 133,4, 133,3, 128,9, 128,3, 127,8, 126,5, 126,4, 126,3, 125,2, 60,9, 56,4, 56,3, 42,0, 22,7, 14,3 ppm.

**EMAR:** calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{NNaS}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  370,1430, encontrado: 370,1447 (-4,5546 ppm)

**(*R<sub>s</sub>*,*R<sub>c</sub>*)-*N*-3-(*tert*-Butilsulfonamido)-3-(2-naftil)propanoato de etilo, **36**-(*R<sub>s</sub>*,*R<sub>c</sub>*)**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la (*R*)-*tert*-butilsulfonilimina **11-R** (500 mg, 1,93 mmol), acetato de etilo **35** (86  $\mu$ L, 0,88 mmol) y LHMDS (4,38 mL, 4,38 mmol). Tras un tiempo de reacción de 24 horas, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:2) se obtiene **36**-(*R<sub>s</sub>*,*R<sub>c</sub>*) (178 mg, 0,51 mmol) como un sólido blanco.

**Rto:** 58%

**P.f.:** 138°C

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -71,2 (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>)

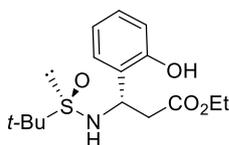
**<sup>1</sup>H-RMN:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,84-7,80 (m, 4H), 7,49-7,44 (m, 3H), 4,98 -4,94 (m, 1H), 4,78 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H) 4,13 (cd, *J* = 1,5 y 7,2 Hz, 2H), 2,94 (fragmento AB de un sistema ABX,  $\Delta u$  = 0,04 *J*<sub>AX</sub> = 5,6 Hz, *J*<sub>BX</sub> = 7,6 Hz, *J*<sub>AB</sub> = 13,8 Hz, 2H), 1,24 (s, 9 H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  138,1, 128,7, 128,2, 127,8, 126,8, 126,5, 126,4, 125,0, 61,2, 55,9, 42,4, 22,8, 14,3 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>NNaS [M+Na]<sup>+</sup> 370,1432, encontrado: 370,1447

(-4,1670 ppm)

**(*R<sub>s</sub>*,*S<sub>c</sub>*)-*N*-3-(*tert*-Butilsulfonamido)-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo, **37**-(*R<sub>s</sub>*,*S<sub>c</sub>*)**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la (*R*)-*tert*-butilsulfonilimina **14-R** (440 mg, 1,95 mmol) y acetato de etilo **35** (0,77 mL, 7,81 mmol) en THF (25 mL) y LHMDS 1M (7,62 mL, 7,62 mmol). Tras un tiempo de reacción de 3,5 horas, se obtiene **37**-(*R<sub>s</sub>*,*S<sub>c</sub>*) (625,40 mg, 2

mmol) como un sólido amarillo de bajo punto de fusión.

**Rto:** cuant.

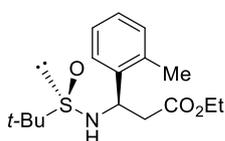
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -53,8 (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,63 (sa, 1H), 7,16-7,11 (m, 2H), 6,86-6,80 (m, 2H), 5,29-5,28 (m, 1H), 4,92 (dt, *J* = 5,2 y 8,9 Hz, 1H), 4,12 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,75 (fragmento AB de un sistema ABX, Δ*v* = 1,69 ppm, *J*<sub>AX</sub> = 5,2 Hz, *J*<sub>BX</sub> = 8,9 Hz, *J*<sub>AB</sub> = 16,3 Hz, 2H), 1,24 (s, 9H), 1,20 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172,3, 155,5, 129,6, 128,8, 125,5, 120,2, 117,1, 61,3, 56,4, 54,4, 40,6, 22,9, 14,4 ppm.

EMAR: calculado para C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>NS [M+H]<sup>+</sup>: 314,1410; encontrado 314,1421 (-3,3348 ppm)

**(*R*<sub>s</sub>,*R*<sub>c</sub>)-*N*-3-(*terc*-Butilsulfinamido)-3-(2-metilfenil)propanoato de etilo, **38**-(*R*<sub>s</sub>,*R*<sub>c</sub>)**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la (*R*)-*terc*-butilsulfinilimina **15-R** (100 mg, 0,43 mmol), acetato de etilo **35** (42 μL, 0,43 mmol) y LHMDS (2,15 mL, 2,15 mmol). Tras un tiempo de reacción de 45 minutos, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:2) Se obtiene **38**-(*R*<sub>s</sub>,*R*<sub>c</sub>) (45,1 mg, 0,15 mmol) como un aceite marrón.

Rto: 34 %

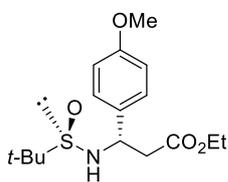
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -280,2 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-RMN: (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,32-7,31 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 3H), 5,04-5,01 (m, 1H), 4,60 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,12 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,81 (fragmento AB de un sistema ABX, Δ*u* = 0,04, *J*<sub>AX</sub> = 5,6 Hz, *J*<sub>BX</sub> = 7,9 Hz, *J*<sub>AB</sub> = 15,8 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,22-1,98 (m, 12H) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN: (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171,5, 138,6, 136,1, 130,8, 127,8, 126,8, 126,4, 61,0, 55,7, 51,4, 41,6, 22,7, 19,5, 14,2 ppm.

EMAR: calculado para C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>NS [M+H]<sup>+</sup> 312,1628, encontrado: 312,1631 (0,9328 ppm)

**(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)-N-3-(*tert*-Butilsulfonamido)-3-(4-metoxifenil)propanoato de etilo, 39-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la (*R*)-*tert*-butilsulfonilimina **13-R** (100 mg, 0,42 mmol), acetato de etilo **35** (41  $\mu$ L, 0,42 mmol) y LHMDS (2,09 mL, 2,09 mmol). Tras un tiempo de reacción de 1 hora, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:2) Se obtiene **39-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)** (102 mg, 0,31 mmol) como un sólido amarillo.

**Rto:** 74%

**P.f.:** 98-99°C

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -56,8 (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>)

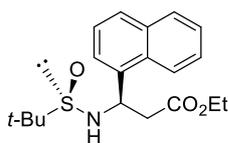
**<sup>1</sup>H-RMN:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,26-7,24 (m, 2H), 6,88-6,86 (m, 2H), 4,76-4,72 (m, 1H), 4,61 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H) 4,13 (dd, *J* = 1,5 y 7,2 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,83-2,81 (m, 2H), 1,24-1,21 (m, 12H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  171,5, 159,5, 138,8, 128,6, 114,2, 61,1, 55,7, 55,4, 55,1, 42,1, 22,8, 14,3 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>NNaS [M+Na]<sup>+</sup> 350,1391, encontrado: 350,1397

(-1,6010 ppm)

**(*R<sub>S</sub>,R<sub>C</sub>*)-N-3-(*tert*-Butilsulfonamido)-3-(1-naftil)propanoato de etilo, 40-(*R<sub>S</sub>,R<sub>C</sub>*)**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la (*R*)-*tert*-butilsulfonilimina **12-R** (200 mg, 0,77 mmol), acetato de etilo **35** (34  $\mu$ L, 0,35 mmol) y LHMDS (1,75 mL, 1,75 mmol). Tras un tiempo de reacción de 7 horas, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:2) Se obtiene **40-(*R<sub>S</sub>,R<sub>C</sub>*)** (62 mg, 0,18 mmol) como un aceite amarillo.

**Rto:** 51%

$[\alpha]_D^{20}$ : -82 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 8,17 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H) 7,88 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,58-7,44 (m, 4H), 5,61-5,57 (m, 1H), 4,81-4,80 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,16-4,10 (m, 2H), 3,07-3,05 (m, 2H), 1,22 (s, 9H), 1,20 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171,6, 136,3, 134,2, 130,9, 129,2, 128,8, 126,5, 125,9, 125,4, 125,1, 123,3, 61,1, 56,0, 57,7, 41,8, 22,8, 14,2 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>NNaS [M+Na]<sup>+</sup> 370,1447, encontrado: 370,1437 (-2,8006 ppm)

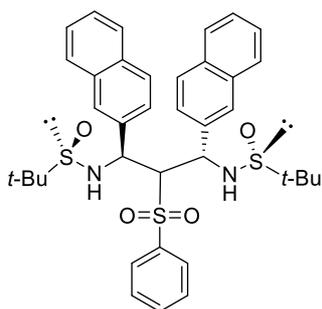
### Procedimiento general para la síntesis de 1,3-bisulfinamidas.

Método A: Sobre una disolución de la correspondiente (*R*)-*terc*-butilsulfinilimina (220 mol%) y el correspondiente nucleófilo (100 mol%) en THF, bajo atmósfera inerte y a -78°C, se añade gota a gota LHMDS 1M (500 mol%) Cuando el nucleófilo es AcOEt, la adición de la base debe hacerse de manera escalonada. Una vez consumido el producto de partida, la mezcla de reacción se hidroliza con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La fase acuosa se extrae con AcOEt y las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Tras evaporar el disolvente a presión reducida, el crudo de la reacción se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el producto correspondiente de forma enantiopura.

Método B: Sobre una disolución de la correspondiente sulfinamida (110 mol%) sintetizada previamente y (*R*)-*terc*-butilsulfinilimina (100 mol%) en THF, bajo atmósfera inerte y a -78°C, se añade gota a gota LHMDS 1M (300 mol%) Una vez consumido el producto de partida, la mezcla de reacción se hidroliza con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La fase acuosa se extrae con AcOEt y las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Tras evaporar el

disolvente a presión reducida, el crudo de la reacción se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el producto correspondiente de forma enantiopura

**(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,S<sub>C</sub>,R<sub>S</sub>*)-*N,N'*-bis-(*tert*-Butilsulfinil)-1,3-di-(2-naftil)-2-(fenilsulfonyl)-1,3-diaminopropano, 26-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,S<sub>C</sub>,R<sub>S</sub>*)**



Se sintetiza siguiendo el método A a partir de la (*R*)-*tert*-butilsulfinilimina **11-R** (0,67 g, 2,57 mmol), fenilmetilsulfona **19** (182,5 mg, 1,16 mmol) y LHMDS (7 mL, 7 mmol). Tras un tiempo de reacción de 24 horas, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:4) se obtiene **26**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,S<sub>C</sub>,R<sub>S</sub>*) (0,66 g, 0,98 mmol) como un sólido blanco.

**Rto:** 85%

**P.f.:** 146 °C

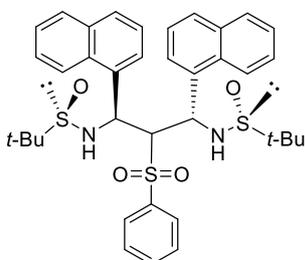
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -74,2 (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,96 (s, 1H), 7,80-7,77 (m, 3H), 7,72 (dd, *J* = 8,5 y 13,2 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,51-7,42 (m, 5H), 7,36 (dd, *J* = 1,6 y 8,5 Hz, 1H), 7,13-7,10 (m, 1H), 6,85-6,81 (m, 4H), 6,31 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,10 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 5,91 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,42 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,61 (dd, *J* = 4,9 y 6,7 Hz, 1H), 4,18-4,03 (m, 2H), 3,75 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,39 (dd, *J* = 1,8 y 8,6 Hz, 1H), 1,23 (s, 9H), 1,22 (s, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 140,9, 137,9, 135,6, 133,1, 133,0, 132,9, 132,7, 128,6, 128,5, 128,5, 128,5, 128,4, 128,3, 128,0, 127,6, 127,5, 127,1, 126,8, 126,5, 126,3, 125,5, 76,0, 59,4, 58,1, 56,8, 53,5, 23,2, 23,1 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>37</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>NaS<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 697,2194; encontrado 697,2199 (-0,7347 ppm)

**(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,S<sub>C</sub>,R<sub>S</sub>*)-*N,N'*-bis-(*tert*-Butilsulfinil)-1,3-di-(1-naftil)-2-(fenilsulfonyl)-1,3-diaminopropano, **27**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,S<sub>C</sub>,R<sub>S</sub>*)**



Se sintetiza siguiendo el método A a partir de la (*R*)-*tert*-butilsulfinilimina **12-R** (100 mg, 0,39 mmol), fenilmetilsulfona **19** (28,1 mg, 0,18 mmol) y LHMDS (0,89 mL, 0,89 mmol) Tras un tiempo de reacción de 15 horas, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 3:4) Se obtiene **27**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,S<sub>C</sub>,R<sub>S</sub>*) (81,0 mg, 0,12 mmol) como un sólido

blanco.

**Rto:** 67%

**P.f.:** 138°C

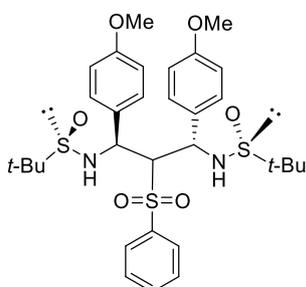
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +195,0 (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,55 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 8,07-8,02 (dd, *J* = 8,1 y 19,8 Hz, 2H), 7,96 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,71 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,59-7,46 (m, 4H), 7,42 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,19 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,03-6,95 (m, 4H), 6,84 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,16 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,33 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,16 (s, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,08 (s, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 141,5, 134,9, 134,5, 134,0, 132,9, 130,6, 129,8, 129,3, 128,7, 128,6, 128,0, 127,6, 127,3, 126,2, 126,1, 125,3, 124,4, 121,6, 120,3, 67,9, 58,0, 57,3, 56,8, 47,5, 23,5, 23,1 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>37</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>NaS<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 697,2184; encontrado 697,2199 (-2,1657 ppm)

**(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,S<sub>C</sub>,R<sub>S</sub>*)-*N,N'*-bis-(*tert*-Butilsulfinil)-1,3-di-(4-metoxifenil)-2-(fenilsulfonyl)-1,3-diaminopropano, **28**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,S<sub>C</sub>,R<sub>S</sub>*)**



Se sintetiza siguiendo el método B a partir de la (*R*)-*tert*-butilsulfinilimina **13-R** (133,1 mg, 0,56 mmol), la (*R*)-*tert*-butilsulfonamida **22**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*) (200 mg, 0,51 mmol) y LHMDS (1,53 mL, 1,53 mmol). Tras un tiempo de reacción de 24 horas, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (isopropanol/hexano 1:20) Se obtiene **28**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,S<sub>C</sub>,R<sub>S</sub>*) (255,7 mg, 0,4 mmol) como un sólido blanco.

**Rto:** 79%

Se sintetiza siguiendo el método A a partir de la (*R*)-*tert*-butilsulfinilimina **13-R** (500 mg, 2,09 mmol), la fenilmetilsulfona **19** (148,3 mg, 0,95 mmol) y LHMDS (4,75 mL, 4,75 mmol) Tras un tiempo de reacción de 24 horas, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 2:3) se obtiene **28**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,S<sub>C</sub>,R<sub>S</sub>*) (475,1 mg, 0,75 mmol) como un sólido blanco.

**Rto:** 79%

**P.f.:** 148-150°C

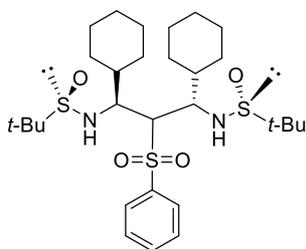
**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -31,4 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,41 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,10 (m, 4H), 6,78 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,69 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,80 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 5,69 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 5,59 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,11 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,25 (dd, *J* = 1,8 y 8,1 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 1,22 (s, 9H), 1,21 (s, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 159,4, 158,8, 141,2, 133,1, 132,7, 130,5, 129,8, 128,9, 128,9, 127,3, 113,9, 113,7, 76,7, 58,8, 57,8, 56,7, 55,4, 53,5, 23,2, 23,0 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>31</sub>H<sub>42</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>NaS<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 652,2097; encontrado 652,2097 (-0,4342 ppm)

**(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,S<sub>C</sub>,R<sub>S</sub>*)-*N,N'*-bis-(*tert*-Butilsulfinil)-1,3-diciclohexil-2-(fenilsulfonil)-1,3-diaminopropano, **29**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,S<sub>C</sub>,R<sub>S</sub>*)**



Se sintetiza siguiendo el método A a partir de la (*R*)-*tert*-butilsulfinilimina **16-R** (1 g, 4,64 mmol), fenilmetilsulfona **19** (362,7 mg, 2,32 mmol) y LHMDS (11,6 mL, 11,6 mmol). Tras un tiempo de reacción de 24 horas, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:3) Se obtiene **29**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,S<sub>C</sub>,R<sub>S</sub>*) (360 mg, 0,61 mmol) como un sólido blanco.

**Rto:** 26%

**P.f.:** 204-206°C

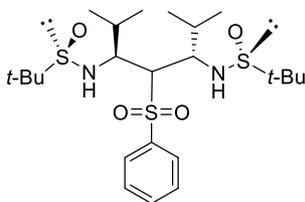
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -24,5 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,85-7,83 (m, 2H), 7,67-7,58 (m, 3H), 4,27 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,91 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,74 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,63 (td = *J* = 2,2 y 8,6 Hz, 1H), 3,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,29 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 2,13-2,06 (m, 1H), 1,99-1,97 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 5H), 1,71-1,69 (m, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,27 (s, 9H), 1,21-1,01 (m, 5H), 0,99-0,90 (m, 3H), 0,78 (m, 1H), 0,66 (ddd, *J* = 3,4 y 12,2 Hz, 1H), 0,36 (ct, *J* = 3,4 y 12,9 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  142,8, 129,7, 127,4, 68,7, 61,7, 60,1, 57,9, 57,5, 47,7, 39,2, 32,2, 31,4, 31,1, 26,9, 26,8, 26,5, 26,3, 26,3, 26,0, 25,6, 23,5, 23,2 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>29</sub>H<sub>51</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>S<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 587,3005; encontrado 587,2992 (-2,2145 ppm)

**(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>S<sub>C</sub>R<sub>S</sub>*)-*N,N'*-bis-(*tert*-Butilsulfinil)-1,3-diisopropil-2-(fenilsulfonyl)-1,3-diaminopropano, 30-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>S<sub>C</sub>R<sub>S</sub>*)**



Se sintetiza siguiendo el método A a partir de la (*R*)-*tert*-butilsulfinilimina **18-R** (1 g, 5,7 mmol), fenilmetilsulfona **19** (445,6 mg, 2,85 mmol) y LHMDS (14,25 mL, 14,25 mmol). Tras un tiempo de reacción de 24 horas, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:2) Se obtiene **30**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>S<sub>C</sub>R<sub>S</sub>*) (88,7 mg, 0,18 mmol) como un sólido blanco.

**Rto:** 6%

Se sintetiza siguiendo el método B a partir de la (*R*)-*tert*-butilsulfinilimina **18-R** (240,4 mg, 1,37 mmol), la (*R*)-*tert*-butilsulfinamida **25**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*) (500 mg, 1,51 mmol) y LHMDS (4,53 mL, 4,53 mmol). Tras un tiempo de reacción de 24 horas, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (isopropanol/hexano 1:20) se obtiene **30**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>S<sub>C</sub>R<sub>S</sub>*) (111,68 mg, 0,22 mmol) como un sólido blanco.

**Rto:** 16%

**P.f.:** 78-79°C

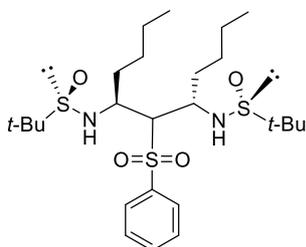
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +3,2 (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,85-7,84 (m, 2H), 7,65-7,62 (m, 1H), 7,59-7,56 (m, 2H), 4,25 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,86 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,63-3,57 (m, 2H), 3,27 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 2,52-2,42 (s, 1H), 2,23 (qd, *J* = 2,6 y 6,8 Hz, 1H), 1,34 (s, 9H), 1,27 (s, 9H), 1,18 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H), 1,10 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,97 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,22 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  142,3, 133,7, 129,6, 127,6, 70,2, 62,7, 60,2, 57,8, 57,5, 33,4, 29,1, 23,3, 23,2, 22,2, 21,4, 20,8, 20,8, 15,5 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>23</sub>H<sub>43</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>S<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 507,2379; encontrado 507,2364 (-3,0337 ppm)

**(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,S<sub>C</sub>,R<sub>S</sub>*)-*N,N'*-bis-(*tert*-Butilsulfinil)-1,3-dipentil-2-(fenilsulfonyl)-1,3-diaminopropano, 31-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,S<sub>C</sub>,R<sub>S</sub>*)**



Se sintetiza siguiendo el método A a partir de la (*R*)-*tert*-butilsulfinilimina **17-R** (0,4 g, 2,12 mmol), fenilmetilsulfona **19** (165,6 mg, 1,06 mmol) y LHMDS (5,3 mL, 5,3 mmol). Tras un tiempo de reacción de 24 horas, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:3) se obtiene **31**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,S<sub>C</sub>,R<sub>S</sub>*) (150,3 mg, 0,28 mmol) como un sólido blanco.

**Rto:** 26%

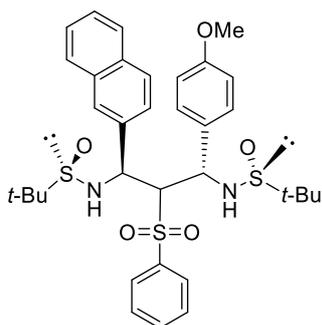
**P.f.:** 192°C

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -41 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,85-7,83 (m, 2H), 7,61 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,53 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 4,13 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,80-3,71 (m, 2H), 3,61 (t, *J* = 3,5 Hz, 1H), 2,01-1,87 (m, 3H), 1,78-1,70 (m, 1H), 1,37-1,15 (m, 27H), 1,05-0,97 (m, 1H), 0,81-0,76 (m, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  141,0, 133,9, 129,8, 127,8, 71,4, 56,6, 56,5, 56,4, 55,1, 33,8, 33,6, 28,5, 28,5, 22,9, 22,8, 22,2, 22,2, 13,9, 13,8 ppm.

**(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,S<sub>C</sub>,R<sub>S</sub>*)-*N,N'*-bis-(*tert*-Butilsulfinil)-1-(1-naftil)-3-(4-metoxifenil)-2-(fenilsulfonyl)-1,3-diaminopropano, 32-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,S<sub>C</sub>,R<sub>S</sub>*)**



Se sintetiza siguiendo el método B a partir de la (*R*)-*tert*-butilsulfinilimina **11-R** (665,5 mg, 2,57 mmol), (*R*)-*tert*-butilsulfinamida **22-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)** (1 g, 2,55 mmol) y LHMDS (7,65 mL, 7,65 mmol). Tras un tiempo de reacción de 24 horas, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (isopropanol/hexano 1:20) Se obtiene **32**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,S<sub>C</sub>,R<sub>S</sub>*) (1,27 g, 0,19 mmol) como un sólido blanco.

**Rto:** 76%

**P.f.:** 122-123°C

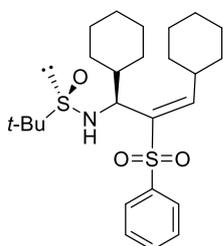
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -64,5 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,77-7,74 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,47-7,44 (m, 3H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,00 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,89 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,82 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,10 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,82 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 5,73 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,29 (dd, *J* = 7,0 y 8,8 Hz, 1H), 4,52 (dd, *J* = 2,0 y 9,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,24 (s, 9H), 1,16 (s, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  141,2, 135,7, 133,1, 132,8, 132,6, 129,2, 128,7, 128,4, 128,4, 127,9, 127,6, 127,3, 127,0, 126,8, 126,5, 126,3, 113,7, 76,5, 59,4, 58,0, 56,8, 55,4, 53,8, 23,2 23,0 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>34</sub>H<sub>42</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>NaS<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 677,2148; encontrado 677,2145 (-0,3944 ppm)

**(*R<sub>s</sub>,S<sub>c</sub>,E*)-N-[(1,3-diciclohexil-2-fenilsulfonyl)-2-propenil]-2-metil-2propanesulfinamida, 33-  
(*R<sub>s</sub>,S<sub>c</sub>,E*)**



Como subproducto de **29** se obtiene **33**-(*R<sub>s</sub>,S<sub>c</sub>,E*) (324,3 mg, 0,70 mmol) como un sólido blanco.

**Rto:** 51%

**P.f.:** 132-133°C

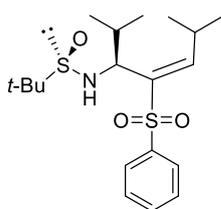
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +17,3 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,84-7,83 (m, 2H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,53-7,50 (m, 2H), 6,74 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,99 (dd, *J* = 9,0 y 10,5 Hz, 1H), 2,42-2,35 (m, 1H), 2,26-2,23 (m, 1H), 1,78-1,64 (m, 8H), 1,61-1,52 (m, 4H), 1,26-1,20 (m, 5H), 1,12 (s, 9H), 0,92-0,84 (m, 1H), 0,61 (sa, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  140,7, 133,2, 129,3, 128,0, 56,3, 31,9, 31,8, 31,3, 31,0, 26,1, 26,1, 25,9, 25,7, 25,2, 22,7, 22,6 ppm.

EMAR: calculado para  $C_{25}H_{40}O_3NS_2$   $[M+H]^+$ : 466,2444; encontrado 466,2432 (-2,6327 ppm)

**(*R*<sub>S</sub>,*S*<sub>C</sub>,*E*)-*N*-[(1,3-diisopropil-2-fenilsulfonyl)-2-propenil]-2-metil-2propanesulfonamide, 34-  
(*R*<sub>S</sub>,*S*<sub>C</sub>,*E*)**



Como subproducto de **30**, se obtiene **34**-(*R*<sub>S</sub>,*S*<sub>C</sub>,*E*) (278,6 mg, 0,72 mmol) como un sólido blanco.

Rto: 25%

P.f.: 157-158°C

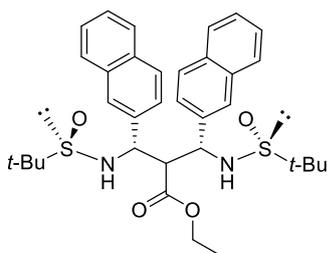
$[\alpha]_D^{20}$ : +33,8 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,84-7,83 (m, 2H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,52-7,49 (m, 2H), 6,67 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,91 (dd, *J* = 8,4 y 10,6 Hz, 1H), 2,78-2,70 (m, 1H), 2,04-1,99 (m, 1H), 1,10 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,09 (s, 9H), 1,06 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,02 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,55-0,54 (m, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 151,6, 140,8, 133,3, 129,3, 128,0, 56,2, 28,3, 22,4, 21,9, 21,8, 20,9, 20,3 ppm.

EMAR: calculado para  $C_{19}H_{32}O_3NS_2$   $[M+H]^+$ : 386,1818; encontrado 386,1805 (-3,4016 ppm)

**(*R*<sub>S</sub>,*S*<sub>C</sub>,*R*<sub>C</sub>,*R*<sub>S</sub>)-*N,N'*-bis-(*tert*-Butilsulfinil)-1,3-di-(2-naftil)-2-(etoxicarbonil)-1,3-diaminopropano, 42-(*R*<sub>S</sub>,*S*<sub>C</sub>,*R*<sub>C</sub>,*R*<sub>S</sub>)**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general del método A a partir de la (*R*)-*tert*-butilsulfinilimina **11-R** (200 mg, 0,77 mmol), acetato de etilo **35** (34 μg, 0,35 mmol) y LHMDS (1,75 mL, 1,75 mmol) Tras un tiempo de reacción de 24 horas, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:2)

se obtiene **42**-(*R*<sub>S</sub>,*S*<sub>C</sub>,*R*<sub>C</sub>,*R*<sub>S</sub>) (168,4 mg, 0,28 mmol) como un sólido blanco.

Rto: 79%

Se sintetiza siguiendo el método B a partir de la (*R*)-*terc*-butilsulfinamida **36**-(*R<sub>S</sub>S<sub>C</sub>*) (50 mg, 0,14 mmol), la (*R*)-*terc*-butilsulfinilimina **11-R** (37,3 mg, 0,14 mmol) y LHMDS (0,86 mL, 0,86 mmol). Tras un tiempo de reacción de 24 horas, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:1) se obtiene **42**-(*R<sub>S</sub>S<sub>C</sub>R<sub>C</sub>R<sub>S</sub>*) (69,2 mg, 0,11 mmol) como un sólido blanco

**Rto:** 79%

**P.f.:** 104,4°C

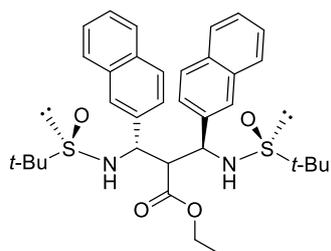
**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -29,6 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,03 (s, 1H), 7,91-7,88 (m, 2H), 7,83-7,81 (m, 3H), 7,76-7,74 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,50-7,47 (m, 4H), 5,07 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,17-4,02 (m, 2H), 3,43 (dd, *J* = 5,4 Hz y 8,5 Hz, 1H), 1,20 (s, 9H), 1,17 (s, 9H), 1,07 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172,7, 138,1, 137,4, 133,6, 133,4, 133,3, 133,1, 129,2, 128,9, 128,6, 128,0, 127,9, 127,8, 127,7, 127,4, 124,6, 124,4, 61,5, 60,6, 59,0, 56,7, 56,3, 22,8, 22,7, 14,2 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>34</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>NaS<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 629,2451; encontrado 629,2478 (-4,3974 ppm)

**(*R<sub>S</sub>S<sub>C</sub>S<sub>C</sub>S<sub>S</sub>*)-*N,N'*-bis-(*terc*-Butilsulfinil)-1,3-di-(2-naftil)-2-(etoxicarbonil)1,3-diaminopropano, **42**-(*R<sub>S</sub>S<sub>C</sub>S<sub>C</sub>S<sub>S</sub>*)**



Se sintetiza siguiendo el método B a partir de la (*R*)-*terc*-butilsulfinamida **36**-(*R<sub>S</sub>S<sub>C</sub>*) (50 mg, 0,14 mmol), la (*S*)-*terc*-butilsulfinilimina **11-S** (37,3 mg, 0,14 mmol) y LHMDS (0,86 mL, 0,86 mmol). Tras un tiempo de reacción de 24 horas, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna

(AcOEt/hexano 1:3) se obtiene **42**-(*R<sub>S</sub>S<sub>C</sub>S<sub>C</sub>S<sub>S</sub>*) (24,5 mg, 0,04 mmol) como un aceite amarillo

**Rto:** 28%

## Capítulo II. Bis-sulfinamidas: síntesis y aplicaciones

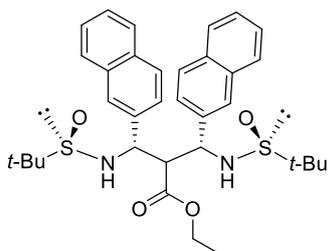
$[\alpha]_D^{20}$ : -39,2 (c 0,5, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,87-7,75 (m, 6H), 7,69 (s, 1H), 7,50-7,40 (m, 7H), 5,10 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,00 (dd, *J* = 6,2 y 8,9 Hz, 1H), 4,96-4,95 (m, 2H), 3,66-3,57 (m, 2H), 3,53-3,50 (m, 1H), 1,14 (s, 9H), 1,13 (s, 9H), 0,59 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171,6, 138,0, 135,0, 133,5, 133,4, 133,2, 133,1, 129,1, 128,7, 128,3, 128,2, 127,8, 127,7, 126,7, 126,6, 126,5, 126,4, 125,9, 125,0, 60,9, 59,8, 59,0, 57,1, 56,3, 55,8, 29,8, 22,9, 22,9, 13,6 ppm.

EMAR: calculado para C<sub>34</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>NaS<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 629,2478; encontrado 629,2469 (-1,4094 ppm)

**(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,R<sub>C</sub>,S<sub>S</sub>*)-*N,N'*-bis-(*terc*-Butilsulfinil)-1,3-di-(2-naftil)-2-(etoxicarbonil)1,3-diaminopropano, 42-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,R<sub>C</sub>,S<sub>S</sub>*)**



Se sintetiza siguiendo el método B a partir de la (*R*)-*terc*-butilsulfinamida **36**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*) (50 mg, 0,14 mmol), la (*S*)-*terc*-butilsulfinilimina **11-S** (37,3 mg, 0,14 mmol) y LHMDS (0,86 mL, 0,86 mmol). Tras un tiempo de reacción de 24 horas, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna

(AcOEt/hexano 1:3) se obtiene **42**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,R<sub>C</sub>,S<sub>S</sub>*) (18,4 mg, 0,03 mmol) como un aceite marrón.

Rto: 21%

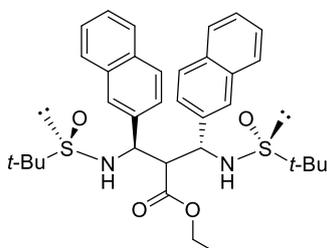
$[\alpha]_D^{20}$ : 0 (c 0,5, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,86 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,83-7,79 (m, 4H), 7,73 (s, 2H), 7,49-7,47 (m, 4H), 7,39-7,37 (m, 2H), 4,66 (dd, *J* = 7,4 y 10,2 Hz, 2H), 4,50 (d, *J* = 10,4, 2H), 4,00 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,47 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,26-1,24 (m, 18H), 0,95 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172,6, 137,3, 133,4, 133,3, 129,2, 128,2, 127,9, 126,6, 126,5, 124,2, 61,3, 60,7, 59,3, 56,8, 29,8, 22,9, 14,0 ppm.

EMAR: calculado para C<sub>34</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>NaS<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 629,2478; encontrado 629,2469 (-1,4542 ppm)

**(*R<sub>S</sub>,R<sub>C</sub>,R<sub>C</sub>,R<sub>S</sub>*)-*N,N'*-bis-(*tert*-Butilsulfinil)-1,3-di-(2-naftil)-2-(etoxicarbonil)1,3-diaminopropano, **42**-(*R<sub>S</sub>,R<sub>C</sub>,R<sub>C</sub>,R<sub>S</sub>*)**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general del método B a partir de la (*R*)-*tert*-butilsulfonamida **36**-(*R<sub>S</sub>,R<sub>C</sub>*) (50 mg, 0,14 mmol), la (*R*)-*tert*-butilsulfinilimina **11**-(*R<sub>S</sub>*) (37,3 mg, 0,14 mmol) y LHMDS (0,86 mL, 0,86 mmol). Tras un tiempo de reacción de 24 horas, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:3) se obtiene **42**-(*R<sub>S</sub>,R<sub>C</sub>,R<sub>C</sub>,R<sub>S</sub>*) (27,6

mg, 0,05 mmol) como un aceite amarillo.

**Rto:** 32%

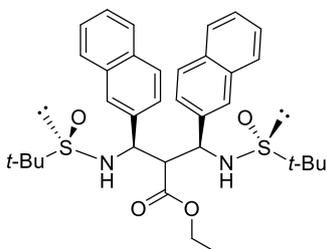
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -31,8 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,91 (s, 1H), 7,87-7,82 (m, 3H), 7,81-7,78 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 1,3 y 8,5 Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 4H), 7,31 (dd, *J* = 1,3 y 8,5 Hz, 1H), 5,72 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 5,18 (t, *J* = 7,5, 1H), 4,97 (dd, *J* = 4,1 y 6,9 Hz, 1H), 3,99-3,84 (m, 2H), 3,66 (dd, *J* = 4,1 y 7,2 Hz, 1H), 1,27 (s, 9H), 1,22 (s, 9H), 0,89 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  171,6, 138,4, 136,7, 133,3, 133,3, 133,1, 132,9, 128,6, 128,5, 128,4, 128,2, 127,8, 127,4, 126,4, 126,4, 126,4, 126,3, 125,6, 124,9, 61,5, 60,9, 58,5, 58,0, 56,4, 56,4, 29,8, 23,0 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>34</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>NaS<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 629,2478; encontrado 629,2472 (-0,9781 ppm)

**(*R<sub>S</sub>,R<sub>C</sub>,S<sub>C</sub>,R<sub>S</sub>*)-*N,N'*-bis-(*tert*-Butilsulfinil)-1,3-di-(2-naftil)-2-(etoxicarbonil)1,3-diaminopropano, **42**-(*R<sub>S</sub>,R<sub>C</sub>,S<sub>C</sub>,R<sub>S</sub>*)**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general del método B a partir de la (*R*)-*tert*-butilsulfinamida **36**-(*R<sub>S</sub>,R<sub>C</sub>*) (50 mg, 0,14 mmol), la (*R*)-*tert*-butilsulfinilimina **11**-(*R*) (37,3 mg, 0,14 mmol) y LHMDS (0,86 mL, 0,86 mmol). Tras un tiempo de reacción de 24 horas, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:3) se obtiene **42**-(*R<sub>S</sub>,R<sub>C</sub>,S<sub>C</sub>,R<sub>S</sub>*) (16,7 mg, 0,03 mmol) como un aceite gris.

**Rto:** 19%

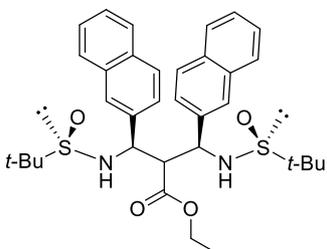
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -26,9 (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,04 (s, 1H), 7,91-7,89 (m, 2H), 7,83-7,81 (m, 3H), 7,76-7,74 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53 (dd, *J* = 1,5 y 8,5 Hz, 1H), 7,50-7,46 (m, 4H), 7,26-7,24 (m, 1H), 5,11 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,88-4,84 (m, 1H), 4,63 (t, *J* = 5,7, 1H), 4,21 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,17-4,01 (m, 2H), 3,44 (dd, *J* = 5,3 y 8,5 Hz, 1H), 1,20 (s, 9H), 1,17 (s, 9H), 1,07 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  172,6, 138,0, 137,3, 133,6, 133,4, 133,3, 133,1, 129,2, 128,8, 128,6, 128,0, 127,9, 127,8, 127,4, 126,6, 126,4, 126,4, 124,6, 124,4, 61,5, 60,6, 59,0, 56,7, 56,3, 29,8, 22,8, 22,7 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>34</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>NaS<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 629,2478; encontrado 629,2469 (-1,4596 ppm)

**(*R<sub>S</sub>,R<sub>C</sub>,S<sub>C</sub>,S<sub>S</sub>*)-*N,N'*-bis-(*tert*-Butilsulfinil)-1,3-di-(2-naftil)-2-(etoxicarbonil)1,3-diaminopropano, 42-(*R<sub>S</sub>,R<sub>C</sub>,S<sub>C</sub>,S<sub>S</sub>*)**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general del método B a partir de la (*R*)-*tert*-butilsulfinamida **36**-(*R<sub>S</sub>,R<sub>C</sub>*) (50 mg, 0,14 mmol), la (*S*)-*tert*-butilsulfinilimina **11**-(*S*) (37,3 mg, 0,14 mmol) y LHMDS (0,86 mL, 0,86 mmol). Tras un tiempo de reacción de 24 horas, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:1) se obtiene **42**-(*R<sub>S</sub>,R<sub>C</sub>,S<sub>C</sub>,S<sub>S</sub>*) (14,4 mg, 0,02 mmol) como un aceite amarillo.

**Rto:** 17%

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** 0 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,84-7,82 (m, 8H), 7,51-7,48 (m, 4H), 7,36 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,84 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,71 (d, *J* = 6,3, 2H), 4,20 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,46 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,15-1,12 (m, 21 H) ppm.

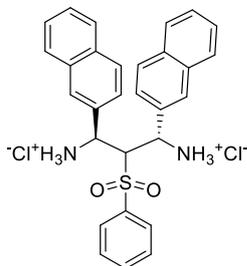
**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  172,5, 137,6, 133,4, 133,2, 128,9, 128,4, 127,8, 127,3, 126,5, 126,4, 124,8, 61,9, 59,5, 59,4, 56,3, 29,9, 22,7, 14,2 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>34</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>NaS<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 629,2478; encontrado 629,2469 (-1,4417 ppm)

### II.5.3. 1,3-Diaminas quirales.

A una disolución de la correspondiente sulfinamida (100 mol%) en AcOEt, a 0°C y bajo atmósfera inerte, se adiciona gota a gota una disolución de HCl en dioxano 4N (150 mol%) y posteriormente se deja subir la temperatura hasta temperatura ambiente. Una vez que desaparece el producto de partida, se adiciona Et<sub>2</sub>O, se forma un precipitado que se filtra y se lava con Et<sub>2</sub>O y hexano, obteniéndose el correspondiente producto desulfinilado con alto grado de pureza.

**(1S,3S)-cloruro de 1,3-di(2-naftil)-2-(fenilsulfonyl)propano-1,3-diamonio, 43-(1S,3S)**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la bis-sulfinamida **26**-( $R_S, S_C, S_C, R_S$ ) (600 mg, 0,88 mmol) y HCl (0,66 mL, 2,64 mmol). Tras un tiempo de reacción de 24 horas, el residuo obtenido se purifica por filtración y se obtiene **43**-(1S,3S) (405,7 mg, 0,75 mmol) como un sólido blanco.

**Rto:** 85%

**P.f.:** 155°C

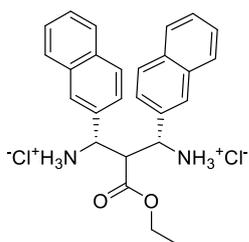
$[\alpha]_D^{20}$ : -48,9 (*c* 1, MeOH)

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz, MeOD):  $\delta$  7,90 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 7,84-7,82 (m, 1H), 7,77-7,72 (m, 3H), 7,68 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,63 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,57 (dd,  $J = 1,3$  y 8,5 Hz, 1H), 7,54-7,45 (m, 5H), 7,40 (m, 2H), 7,10 (dd,  $J = 1,6$  y 8,6 Hz, 1H), 5,47 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 5,35 (dd,  $J = 5,0$  y 7,1 Hz, 1H), 5,09 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz, MeOD):  $\delta$  144,3, 141,2, 140,0, 139,6, 139,3, 139,0, 136,3, 135,9, 135,7, 135,2, 134,5, 134,4, 134,4, 134,1, 133,8, 133,6, 133,6, 133,5, 133,2, 133,1, 130,3, 130,2, 73,8, 60,3, 59,1 ppm.

**EMAR:** calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 467,1788; encontrado a 467,1780 (-1,5799 ppm)

**(1S,3R)-cloruro de 1,3-di(2-naftil)-2-(etoxicarbonil)propano-1,3-diamonio, 44-(1S,3R)**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la bis-sulfinamida **42**-( $R_S, S_C, R_C, R_S$ ) (0,22 g, 0,33 mmol) y HCl (0,26 mL, 1 mmol). Tras un tiempo de reacción de 1,5 horas, el residuo obtenido se purifica por filtración y se obtiene **44**-(1S,3R) (157 mg, 0,33 mmol) como un sólido blanco.

**Rto:** cuant.

P.f: 142°C

$[\alpha]_D^{20}$ : 0 (c 1, MeOH)

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz, MeOD):  $\delta$  7,88 (s, 2H), 7,85 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,81-7,79 (m, 4H), 7,54-7,50 (m, 4H), 7,39 (dd,  $J = 1,5$  y 8,6 Hz, 2H), 4,46 (c,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 3,99 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 1,29 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz, MeOD):  $\delta$  176,0, 140,0, 139,4, 137,3, 135,9, 134,2, 133,8, 133,6, 133,3, 129,5, 69,6, 61,0, 59,4, 19,3 ppm.

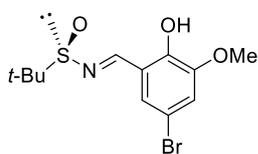
EMAR: calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 399,2067; encontrado a 399,2062 (-1,3777 ppm)

#### II.5.4. 4-aminodihidrocumarinas.

##### Procedimiento general de síntesis de *N-terc*-sulfiniliminas.

A una disolución de (*R*)-*terc*-butanosulfinamida **1-R** (100 mol%) y el aldehído correspondiente (110 mol%) en THF, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, se adiciona lentamente  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  (110 mol%) Una vez consumido el producto de partida, la mezcla de reacción se hidroliza con una disolución saturada de NaCl. La suspensión obtenida, se filtra sobre una placa de celita. El filtrado se lava con una disolución saturada de NaCl, se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y la fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Tras evaporar el disolvente a presión reducida, el crudo de la reacción se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose la correspondiente *N*-sulfinilimina en forma enantiopura.

##### (*R*)-*N*-(5-bromo-2-hidroxi-3-metoxibenciliden)-2-metil-2-propanosulfinamida, **46-R**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de de la (*R*)-*terc*-butilsulfinamida **1-R** (2,36 g, 19,50 mmol) y el 5-bromo-2-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (4,15 g, 18 mmol) en THF (20 mL). Tras un

## Capítulo II. Bis-sulfinamidas: síntesis y aplicaciones

---

tiempo de reacción de 24 horas, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:8). Se obtiene **46-R** (4.73 g, 14.12 mmol) como un sólido amarillo.

**Rto:** 78%

**P.f.:** 130-133°C

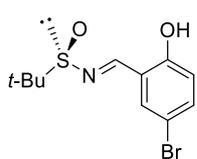
$[\alpha]_D^{20}$ : +10,5 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,23 (sa, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,24 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,25 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 164,4, 149,6, 149,4, 126,3, 119,3, 119,1, 111,1, 58,3, 56,7, 22,4 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>NBrNaS [M+Na]<sup>+</sup>: 355,9927; encontrado 355,9926 (0,0525 ppm)

### (*R*)-*N*-(5-bromo-2-hidroxibenciliden)-2-metil-2-propanosulfinamida, **47-R**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la (*R*)-*tert*-butilsulfinamida **1-R** (2 g, 16,5 mmol) y el 5-bromosalicilaldehído (3,02 g, 15 mmol) en THF (20 mL). Tras un tiempo de reacción de 5 horas, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano

1:5). Se obtiene **47-R** (3,12 g, 10,26 mmol) como un sólido amarillo.

**Rto:** 69%

**P.f.:** 90-93°C

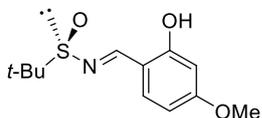
$[\alpha]_D^{20}$ : -61,4 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,04 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,59 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 2,5 y 8,8 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 1,26 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 164,5, 159,4, 137,4, 135,3, 119,8, 119,5, 111,6, 58,2, 22,4 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>NBrNaS [M+Na]<sup>+</sup>: 325,9815; encontrado 325,9821 (-1,7095 ppm)

**(R)-N-(2-hidroxi-4-metoxibenciliden)-2-metil-2-propanosulfinamida, 48-R**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la (*R*)-*tert*-butilsulfinamida **1-R** (2 g, 16,5 mmol) y el 2-hidroxi-4-metoxibenzaldehído (2,28 g, 15 mmol) en THF (20 mL). Tras un tiempo de reacción de 24 horas, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:10). Se obtiene **48-R** (2,42 g, 9,49 mmol) como un sólido blanco.

**Rto:** 63%

**P.f.:** 131-133°C

$[\alpha]_D^{20}$ : +90,4 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,32 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,54 (dd, *J* = 2,4 y 8,6 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,25 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 165,3, 164,3, 162,7, 134,9, 112,6, 107,9, 101,3, 57,7, 55,7, 22,4 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>NNaS [M+Na]<sup>+</sup>: 278,0815; encontrado 278,0821 (-2,3323 ppm)

**(R)-N-(2-hidroxi-4-dimetilaminobenciliden)-2-metil-2-propanosulfinamida, 49-R**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de de la (*R*)-*tert*-butilsulfinamida **1-R** (1,38 g, 11,4 mmol) y el 4-(dietilamino)-salicilaldehído (2 g, 10,3 mmol) en THF (20 mL) después de adicionar Ti(OEt)<sub>4</sub> (3,27 mL, 15,60 mmol). Tras un tiempo de reacción de 7 días, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:10). Se obtiene **49-R** (1,70 g, 9,49 mmol) como un sólido naranja.

**Rto:** 82%

**P.f.:** 92-95°C

$[\alpha]_D^{20}$ : +123,3 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

## Capítulo II. Bis-sulfinamidas: síntesis y aplicaciones

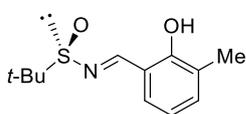
---

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11,29 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,23 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 6,27 (dd,  $J = 2,5$  y  $8,8$  Hz, 1H), 6,16 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 3,40 (c,  $J = 7,2$  Hz, 4H), 1,22 (s, 9H), 1,21 (t,  $J = 7,1$  Hz, 6H) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  163,1, 162,7, 152,9, 135,1, 108,5, 104,4, 97,5, 57,4, 44,8, 22,3, 12,8 ppm.

**EMAR:** calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 297,1624; encontrado 297,1631 (-2,3441 ppm)

### (*R*)-*N*-(2-hidroxi-3-metilbenciliden)-2-metil-2-propanosulfinamida, **50-R**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la (*R*)-*tert*-butilsulfinamida **1-R** (2 g, 16,5 mmol) y el 2-hidroxi-3-metilbenzaldehído (1,82 g, 15 mmol) en THF (20 mL). Tras un tiempo de reacción de 24 horas, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:10). Se obtiene **50-R** (3,39 g, 14,16 mmol) como un sólido amarillo.

**Rto:** 94%

**P.f.:** 51-53°C

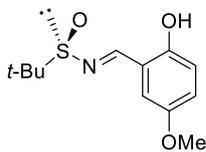
$[\alpha]_D^{20}$ : +100,7 (c 1,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11,26 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,33-7,31 (m, 2H), 6,90 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,27 (s, 9H) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165,8, 158,7, 135,9, 131,2, 126,6, 119,6, 117,8, 57,9, 22,4, 15,6 ppm.

**EMAR:** calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{NNaS}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 262,0866; encontrado 262,0872 (-2,4396 ppm)

**(R)-N-(2-hidroxi-5-metoxibenciliden)-2-metil-2-propanosulfinamida, 51-R**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la (*R*)-*tert*-butilsulfinamida **1-R** (2 g, 16,5 mmol) y el 2-hidroxi-5-metoxibenzaldehído (1,72 g, 15 mmol) en THF (20 mL). Tras un tiempo de reacción de 24 horas, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna

(AcOEt/hexano 1:5). Se obtiene **51-R** (3,33 g, 13,04 mmol) como un sólido amarillo.

**Rto:** 87%

**P.f.:** 123-126°C

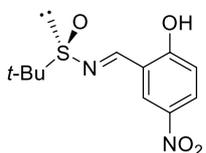
**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +20,9 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,62 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,06 (dd, *J* = 3,0 y 9,0 Hz, 1H), 6,96-6,95 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,26 (s, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 165,3, 154,7, 152,9, 122,6, 118,4, 118,0, 115,8, 58,0, 56,1, 22,4 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>NNaS [M+Na]<sup>+</sup>: 278,0814; encontrado 278,0821 (-2,4840 ppm)

**(R)-N-(2-hidroxi-5-nitobenciliden)-2-metil-2-propanosulfinamida, 52-R**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la (*R*)-*tert*-butilsulfinamida **1-R** (2 g, 16,5 mmol) y el 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído (2,50 g, 15 mmol) en THF (20 mL). Tras un tiempo de reacción de 24 horas, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna

(AcOEt/hexano 1:10). Se obtiene **52-R** (2,09 g, 7,73 mmol) como un sólido amarillo.

**Rto:** 52%

**P.f.:** 144-147°C

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -108,6 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

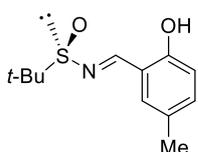
## Capítulo II. Bis-sulfinamidas: síntesis y aplicaciones

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11,88 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,46 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 8,33 (dd,  $J = 2,8$  y  $9,2$  Hz, 1H), 7,13 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 1,29 (s, 9H) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165,1, 164,2, 140,8, 129,5, 129,1, 118,4, 117,5, 58,4, 22,3 ppm.

**EMAR:** calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 271,0740; encontrado 271,0747 (-2,7731 ppm)

### (*R*)-*N*-(2-hidroxi-5-metilbenciliden)-2-metil-2-propanosulfinamida, 53-*R*



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la (*R*)-*tert*-butilsulfinamida **1-*R*** (2 g, 16,5 mmol) y el 2-hidroxi-5-metilbenzaldehído (2,04 g, 15 mmol) en THF (20 mL). Tras un tiempo de reacción de 24 horas, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:10). Se obtiene **53-*R*** (2,98 g, 12,45 mmol) como un sólido amarillo.

**Rto:** 83%

**P.f.:** 127-129°C

$[\alpha]_D^{20}$ : +21,2 (c 1,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,83 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,93-6,91 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,26 (s, 9H) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165,6, 158,3, 135,8, 133,4, 129,2, 118,1, 117,3, 57,9, 22,4, 20,4 ppm.

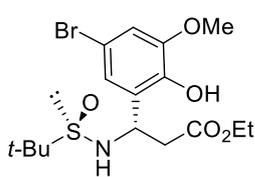
**EMAR:** calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{NNaS}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 262,0865; encontrado 262,0872 (-2,6297 ppm)

### Procedimiento general de síntesis de (*R*)-*tert*-butilsulfinamidas.

Sobre una disolución de la correspondiente (*R*)-*tert*-butilsulfinilimina (100 mol%) y el correspondiente nucleófilo (110 mol%) en THF, bajo atmósfera inerte y a -78°C, se añade gota a gota LHMDS 1M (300 mol%). Una vez consumido el producto de partida, la mezcla de reacción se hidroliza con una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . La fase acuosa se extrae con AcOEt

y las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Tras evaporar el disolvente a presión reducida, el crudo de la reacción se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/Hex 1:3), obteniéndose el producto correspondiente de forma enantiopura.

**(R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>)-N-3-(*terc*-Butilsulfinamido)-3-(2-hidroxi-5-bromo-3-metoxifenil)propanoato de etilo, 54-(R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>)**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la (*R*)-*terc*-butilsulfinilimina **46-R** (1 g, 3 mmol) y acetato de etilo **35** (1,18 mL, 12 mmol) en THF (25 mL) y LHMDS 1M (11,7 mL, 11,7 mmol). Tras un tiempo de reacción de 2,5 horas, se obtiene **54-(R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>)** (1,28 g, 3,05

mmol) como un sólido blanco.

**Rto:** cuant.

**P.f.:** 117-119°C

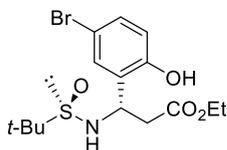
**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -36,0 (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,00 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,01-4,97 (m, 1H), 4,85 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,11 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,94 (fragmento AB de un sistema ABX, Δ*v* = 0,05 ppm, *J*<sub>AX</sub> = 5,7 Hz, *J*<sub>BX</sub> = 7,2 Hz, *J*<sub>AB</sub> = 15,9 Hz, 2H), 1,23-1,20 (m, 12H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171,4, 147,6, 142,6, 128,1, 123,2, 113,7, 111,6, 61,1, 56,5, 56,1, 52,2, 40,6, 22,8, 14,3 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>NBrNaS [M+Na]<sup>+</sup>: 444,0452; encontrado 444,0451 (0,2058 ppm)

**(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)-N-3-(*tert*-Butilsulfonamido)-3-(2-hidroxi-5-bromofenil)propanoato de etilo, 55-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la (*R*)-*tert*-butilsulfonilimina **47-R** (500 mg, 1,64 mmol) y acetato de etilo **35** (0,65 mL, 6,57 mmol) en THF (25 mL) y LHMDS 1M (6,40 mL, 6,40 mmol). Tras un tiempo de reacción de 15 horas, se obtiene **55-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)** (584 mg, 1,49 mmol) como un sólido amarillo de bajo punto de fusión.

**Rto:** 91%

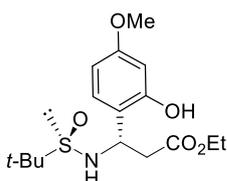
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -54,4 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,81 (sa, 1H), 7,27-7,26 (m, 2H), 7,22 (dd, *J* = 2,5 y 8,6 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,24 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,91-4,88 (m, 1H), 4,15 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,90 (fragmento AB de un sistema ABX,  $\Delta\nu$  = 0,10 ppm, *J*<sub>AX</sub> = 5,1 Hz, *J*<sub>BX</sub> = 9,0 Hz, *J*<sub>AB</sub> = 16,1 Hz, 2H), 1,26 (s, 9H), 1,24 (t, 7,2 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  171,8, 154,5, 132,2, 131,2, 127,4, 118,8, 111,9, 61,3, 56,3, 52,7, 40,1, 22,8, 14,2 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>NBrNaS [*M*+Na]<sup>+</sup>: 414,0343; encontrado 414,0345 (-0,4164 ppm)

**(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)-N-3-(*tert*-Butilsulfonamido)-3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)propanoato de etilo, 56-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de de la (*R*)-*tert*-butilsulfonilimina **48-R** (1 g, 3,92 mmol) y acetato de etilo **35** (1,54 mL, 15,66 mmol) en THF (25 mL) y LHMDS 1M (15,28 mL, 15,28 mmol). Tras un tiempo de reacción de 3 horas, se obtiene **56-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)** (1,33 mg, 3,89 mmol) como un sólido blanco de bajo punto de fusión.

**Rto:** cuant.

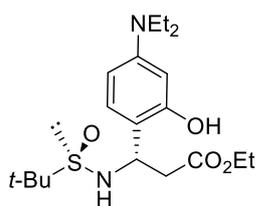
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -57,1 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,81 (sa, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,39-6,36 (m, 2H), 5,21 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,90-4,86 (m, 1H), 4,12 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,98 (fragmento AB de un sistema ABX, Δ*v* = 0,13 ppm, *J*<sub>AX</sub> = 5,4 Hz, *J*<sub>BX</sub> = 8,9 Hz, *J*<sub>AB</sub> = 16,1 Hz, 2H), 1,23 (s, 9H), 1,21 (t, 7,2 Hz, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172,1, 160,7, 156,5, 129,1, 117,7, 105,8, 102,4, 61,0, 56,0, 52,3, 53,2, 40,6, 22,7, 14,2 ppm.

EMAR: calculado para C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub>NNaS [M+Na]<sup>+</sup>: 366,1343; encontrado 366,1346 (-0,8025 ppm)

**(*R<sub>S</sub>*,*S<sub>C</sub>*)-*N*-3-(*tert*-Butilsulfinamido)-3-(2-hidroxi-4-dietilaminofenil)propanoato de etilo, 57-(*R<sub>S</sub>*,*S<sub>C</sub>*)**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la (*R*)-*tert*-butilsulfinilimina **49-R** (500 mg, 1,69 mmol) y acetato de etilo **35** (0,66 mL, 6,74 mmol) en THF (25 mL) y LHMDS 1M (6,58 mL, 6,58 mmol). Tras un tiempo de reacción de 20 horas, se obtiene **57-(*R<sub>S</sub>*,*S<sub>C</sub>*)** (540,7 mg, 1,40 mmol) como un sólido amarillo.

Rto: 83%

P.f.: 58 °C

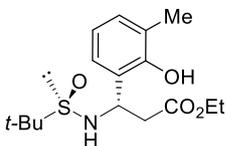
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -54,5 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,95 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,25-6,20 (m, 2H), 5,18 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,79-4,15 (m, 1H), 4,14 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,30 (c, *J* = 7,1 Hz, 4H), 2,92 (fragmento AB de un sistema ABX, Δ*v* = 0,18 ppm, *J*<sub>AX</sub> = 4,6 Hz, *J*<sub>BX</sub> = 9,5 Hz, *J*<sub>AB</sub> = 16,3 Hz, 2H), 1,27-1,24 (m, 12H), 1,14 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172,2, 156,5, 129,5, 104,4, 100,7, 96,7, 61,0, 55,6, 53,2, 40,1, 31,2, 22,7, 14,1, 12,6 ppm.

EMAR: calculado para C<sub>19</sub>H<sub>33</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>S [M+Na]<sup>+</sup>: 385,2155; encontrado 385,2156 (-0,2714 ppm)

**(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)-*N*-3-(*tert*-Butilsulfonamido)-3-(2-hidroxi-3-metilfenil)propanoato de etilo, 58-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de de la (*R*)-*tert*-butilsulfonilimina **50-R** (500 mg, 2,09 mmol) y acetato de etilo **35** (0,82 mL, 8,36 mmol) en THF (25 mL) y LHMDS 1M (8,14 mL, 8,14 mmol). Tras un tiempo de reacción de 2 horas, se obtiene **58-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)** (514,2 mg, 1,57 mmol) como un sólido amarillo de bajo punto de fusión.

**Rto:** 75%

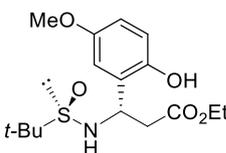
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -69,8 (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,73 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,78 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,26 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 4,88-4,85 (m, 1H), 4,15 (ddd, *J* = 1,4, 7,1 y 13,8 Hz, 2H), 2,93 (fragmento AB de un sistema ABX,  $\Delta\nu$  = 0,22 ppm, *J*<sub>AX</sub> = 4,3 Hz, *J*<sub>BX</sub> = 9,9 Hz, *J*<sub>AB</sub> = 16,4 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,26 (s, 9H), 1,24 (t, 7,2 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  172,1, 153,6, 131,2, 126,5, 126,3, 124,0, 120,3, 61,3, 55,9, 54,0, 39,4, 22,7, 16,0, 14,2 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub>NNaS [M+Na]<sup>+</sup>: 350,1392; encontrado 350,1397 (-1,3050 ppm)

**(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)-*N*-3-(*tert*-Butilsulfonamido)-3-(2-hidroxi-5-metoxifenil)propanoato de etilo, 59-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la (*R*)-*tert*-butilsulfonilimina **51-R** (500 mg, 2,22 mmol) y acetato de etilo **35** (0,87 mL, 8,88 mmol) en THF (25 mL) y LHMDS 1M (8,65 mL, 8,65 mmol). Tras un tiempo de reacción de 2 horas, se obtiene **59-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)** (0,44 mg, 1,28 mmol) como un sólido blanco de bajo punto de fusión.

**Rto:** 58%

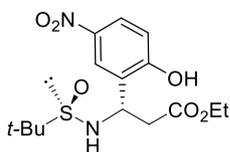
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -52,4 (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,01 (sa, 1H), 6,78-6,76 (m, 1H), 6,71-6,69 (m, 2H), 5,24 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,88-4,85 (m, 1H), 4,13 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,95 (fragmento AB de un sistema ABX, Δ*v* = 0,15 ppm, *J*<sub>AX</sub> = 5,1 Hz, *J*<sub>BX</sub> = 9,0 Hz, *J*<sub>AB</sub> = 16,2 Hz, 2H), 1,24, (s, 9H), 1,22 (t, *J* = 7,0 Hz) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172,0, 153,2, 149,0, 126,1, 117,8, 114,6, 114,0, 61,1, 56,1, 55,9, 54,0, 40,3, 22,7, 14,2 ppm.

EMAR: calculado para C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub>NNaS [M+Na]<sup>+</sup>: 366,1342; encontrado 366,1346 (-0,8623 ppm)

**(*R<sub>S</sub>*,*S<sub>C</sub>*)-*N*-3-(*terc*-Butilsulfinamido)-3-(2-hidroxi-5-nitrofenil)propanoato de etilo, 60-(*R<sub>S</sub>*,*S<sub>C</sub>*)**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la (*R*)-*terc*-butilsulfinilimina **52-R** (1 g, 3,70 mmol) y acetato de etilo **35** (1,5 mL, 14,8 mmol) en THF (25 mL) y LHMDS 1M (14,41 mL, 14,41 mmol). Tras un tiempo de reacción de 2 horas, se obtiene **60-(*R<sub>S</sub>*,*S<sub>C</sub>*)** (1,22 g, 3,39 mmol)

como un sólido amarillo.

Rto: 92%

P.f.: 90-92 °C

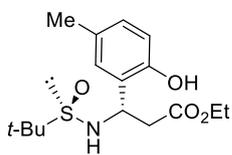
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -79,2 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,75 (sa, 1H), 8,16 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 2,8 y 8,9 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 9Hz, 1H), 5,31 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 5,16-5,12 (m, 1H), 4,18 (ddd, *J* = 0,7, 7,2 y 14,3 Hz, 2H), 2,87-2,85 (m, 2H), 1,31 (s, 9H), 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171,6, 161,3, 140,7, 126,4, 125,5, 124,6, 116,3, 61,4, 56,6, 50,2, 40,0, 22,8, 14,2 ppm.

EMAR: calculado para C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>NaS [M+Na]<sup>+</sup>: 381,1091; encontrado 381,1091 (0,1425 ppm)

**(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)-*N*-3-(*tert*-Butilsulfinamido)-3-(2-hidroxi-5-metilfenil)propanoato de etilo, 61-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la (*R*)-*tert*-butilsulfinilimina **53-R** (1 g, 4,18 mmol) y acetato de etilo **35** (1,64 mL, 16,72 mmol) en THF (25 mL) y LHMDS 1M (16,28 mL, 16,28 mmol). Tras un tiempo de reacción de 2 horas, se obtiene **61-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)** (1,23 g, 3,77mmol) como un sólido amarillo de bajo punto de fusión.

**Rto:** 90%

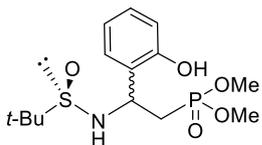
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -50,5 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,02 (sa, 1H), 6,98-6,94 (m, 2H), 6,75 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,26 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,84-4,80 (m, 1H), 4,14 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,96 (fragmento AB de un sistema ABX,  $\Delta\nu$  = 0,19 ppm, *J*<sub>AX</sub> = 4,9 Hz, *J*<sub>BX</sub> = 9,3 Hz, *J*<sub>AB</sub> = 16,2 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,25 (s, 9H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  172,1, 153,0, 130,1, 129,5, 129,3, 124,6, 117,1, 61,1, 56,0, 54,5, 40,1, 22,7, 20,6, 14,2 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub>NNaS [M+Na]<sup>+</sup>: 350,1393; encontrado 350,1397 (-0,9852 ppm)

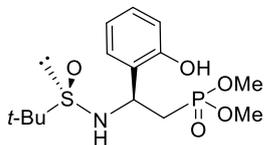
**(*R<sub>S</sub>,R<sub>C</sub>/S<sub>C</sub>*)- 2-*N*-(*tert*-Butilsulfinamido)-2-(2'-hidroxifenil)etilfosfonato de dimetilo, 79-(*R<sub>S</sub>,R<sub>C</sub>/S<sub>C</sub>*)**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la *N-tert*-butilsulfinilimina **14-R** (1 g, 4,44 mmol), metil fosfonato de dimetilo **78** (0,48 mL, 4,44 mmol en THF (25 mL), se añade LHMDS 1M (22,2 mL, 22,2 mmol) y se deja subir hasta -60°C. El crudo de la reacción se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (isopropanol/hexano 1:30), obteniéndose una mezcla de **79-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)** y **79-(*R<sub>S</sub>,R<sub>C</sub>*)** (1,12 g, 3,20 mmol).

**Rto:** 75%

**(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)- 2-*N*-(*tert*-Butilsulfonamido)-2-(2'-hidroxifenil)etilfosfonato de dimetilo, 79-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)**



Se obtiene como un sirupo marrón (579,4 mg, 1,66 mmol)

**Rto:** 37%

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +13,9 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

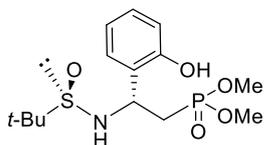
**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CHCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9,26 (sa, 1H), 7,10 (dd, *J* = 1,6 y 7,5 Hz, 1H), 6,79 (td, *J* = 1,7 y 7,5 Hz, 1H), 6,71 (td, *J* = 1,1 y 7,4 Hz, 1H), 6,22 (dd, *J* = 0,9 y 8,0 Hz, 1H), 5,24 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 4,63-4,56 (m, 1H), 3,58 (d, *J* = 11,0 Hz, 3H), 3,50 (d, *J* = 10,9 Hz, 3H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,43-2,35 (m, 1H), 1,27 (s, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CHCl<sub>3</sub>):  $\delta$  154,8, 129,5, 128,0, 126,9, 126,8, 119,3, 116,8, 57,6, 56,8, 56,4 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 6,5 Hz), 31,9 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 138,2 Hz), 22,7 ppm.

**<sup>31</sup>P-RMN** (202 MHz, CHCl<sub>3</sub>):  $\delta$  30,3 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub>NPS [M+H]<sup>+</sup>: 350,1186; encontrado 350,1185 (-0,2435 ppm)

**(*R<sub>S</sub>,R<sub>C</sub>*)-2-*N*-(*tert*-Butilsulfonamido)-2-(2'-hidroxifenil)etilfosfonato de dimetilo, 79-(*R<sub>S</sub>,R<sub>C</sub>*)**



Se obtiene como un aceite marrón (386,8 mg, 1,11 mmol)

**Rto:** 25%

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -96,3 (c 1, CDCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CHCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,82 (sa, 1H), 7,19 (dd, *J* = 1,5 y 7,5 Hz, 1H), 7,12 (td, *J* = 1,6 y 7,7 Hz, 1H), 6,84-6,80 (m, 2H), 5,59 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 5,00-4,95 (m, 1H), 3,74 (d, *J* = 10,9 Hz, 3H), 3,65 (d, *J* = 11,0 Hz, 3H), 2,48-2,36 (m, 2H), 1,28 (s, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CHCl<sub>3</sub>):  $\delta$  155,2, 129,4, 128,2, 126,1 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 13,4 Hz), 120,0, 116,8, 56,1, 53,3 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 6,6 Hz), 52,5 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 6,5 Hz), 50,8, 31,5 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 135,0 Hz), 22,8 ppm.

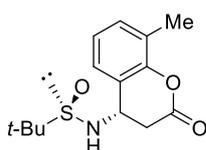
**<sup>31</sup>P-RMN** (202 MHz, CHCl<sub>3</sub>):  $\delta$  30,6 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub>NPS [M+H]<sup>+</sup>: 350,1186; encontrado 350,1184 (-0,4431 ppm)

**Procedimiento general para la síntesis de 4-(*N*-sulfinamido)-croman-2-ona**

Sobre una disolución de la correspondiente sulfinamida (100 mol%) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, bajo atmósfera inerte y a 0°C, se añade BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (1000 mol%) La reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante 24 h. Una vez consumido el producto de partida, la mezcla de reacción se hidroliza con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y las fases orgánicas reunidas se lavan con una disolución saturada de NaCl y se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Tras evaporar el disolvente a presión reducida se obtiene el producto correspondiente de forma enantiopura, con un alto grado de pureza.

**(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)-4-(*N*-*tert*-Butilsulfinamido)-8-metil-croman-2-ona, 62-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de **58**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*) (200 mg, 0,61mmol) y BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (0,75 mL, 6,11 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 mL). Se obtiene **62**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*) (172,0 mg, 0,61 mmol) como un sólido blanco.

**Rto:** cuant.

**P.f.:** 154-156°C

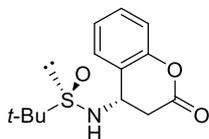
**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -99,8 (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,27 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,73 (c, *J* = 4,7 Hz, 1H), 3,47 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 3,00 (fragmento AB de un sistema ABX, Δ*v* = 0,16 ppm, *J*<sub>AX</sub> = 5,0 Hz, *J*<sub>BX</sub> = 4,2 Hz, *J*<sub>AB</sub> = 15,9 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,14 (s, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 166,4, 149,7, 132,1, 126,9, 126,5, 124,2, 122,1, 56,3, 50,3, 37,8, 22,6, 15,8 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>NNaS [M+Na]<sup>+</sup>: 304,0966; encontrado 304,0978 (-3,8943 ppm)

**(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)-4-(*N*-*terc*-Butilsulfinamido)-croman-2-ona, 64-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de **37**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*) (500 mg, 1,60 mmol) y BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (2,95 mL, 23,9 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 mL). Se obtiene **64**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*) (364,8 mg, 1,40 mmol) como un sólido verde.

**Rto:** 88%

**P.f.:** 61-63°C

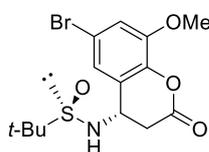
**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -71,1 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,45-7,47 (m, 1H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,20-7,18 (m, 1H), 7,12-7,10 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,76 (c, *J* = 4,6 Hz, 1H), 3,46 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 3,02 (fragmento AB de un sistema ABX, Δ*v* = 0,19 ppm, *J*<sub>AX</sub> = 5,0 Hz, *J*<sub>BX</sub> = 4,2 Hz, *J*<sub>AB</sub> = 15,9 Hz, 2H), 1,15 (s, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 166,1, 151,5, 130,6, 129,0, 124,7, 122,3, 117,6, 59,3, 50,1, 37,9, 22,6 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>NNaS [M+Na]<sup>+</sup>: 290,0814; encontrado 290,0821 (-2,6909 ppm)

**(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)-6-Bromo-4-(*N*-*terc*-butilsulfinamido)-8-metoxi-croman-2-ona, 65-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de **54**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*) (200 mg, 0,48 mmol) y BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (5,90 mL, 47,5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 mL). Tras un tiempo de reacción de 12 días, se obtiene **65**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*) (175,6 mg, 0,47 mmol) como un sólido marrón.

**Rto:** cuant.

**P.f.:** 79-80°C

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -70,4 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

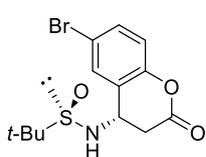
**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,18 (d, *J* = 2Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,70 (c, *J* = 5 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,47 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,00 (fragmento AB de un sistema ABX, Δ*v* = 0,20 ppm, *J*<sub>AX</sub> = 5,5 Hz, *J*<sub>BX</sub> = 4,3 Hz, *J*<sub>AB</sub> = 16,0 Hz, 2H), 1,18 (s, 9H) ppm.

## Capítulo II. Bis-sulfonamidas: síntesis y aplicaciones

$^{13}\text{C}$ -RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  164,8, 148,8, 140,0, 125,1, 122,7, 117,2, 116,7, 56,6, 50,2, 37,6, 29,8, 22,6 ppm.

EMAR: calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{NBrNaS}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 398,0017; encontrado 398,0032 (-3,9196 ppm)

### **( $R_S, S_C$ )-6-Bromo-4-(*N*-*terc*-butilsulfonamido)-croman-2-ona, 66-( $R_S, S_C$ )**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de **55**-( $R_S, S_C$ ) (200 mg, 0,51 mmol) y  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0,63 mL, 5,1 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (75 mL). Se obtiene **66**-( $R_S, S_C$ ) (127,9 mg, 0,37 mmol) como un sólido verde.

Rto: 80%

P.f.: 68-70°C

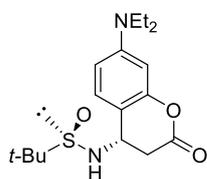
$[\alpha]_D^{20}$ : -33.7 (c 1,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,58 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,50-7,48 (dd,  $J = 2,4$  y 8,6 Hz, 1H), 6,99 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 4,72 (c,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 3,59 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 3,02 (fragmento AB de un sistema ABX,  $\Delta\nu = 0,18$  ppm,  $J_{\text{AX}} = 5,6$  Hz,  $J_{\text{BX}} = 4,3$  Hz,  $J_{\text{AB}} = 16,1$  Hz, 2H), 1,17 (s, 9H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165,4, 150,5, 133,5, 131,5, 124,7, 119,3, 117,3, 56,6, 50,0, 37,5, 22,6 ppm.

EMAR: calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{NBrNaS}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 367,9920; encontrado 367,9926 (-1,8197 ppm)

### **( $R_S, S_C$ )-4-(*N*-*terc*-Butilsulfonamido)-7-dietilamino-croman-2-ona, 67-( $R_S, S_C$ )**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de **57**-( $R_S, S_C$ ) (200 mg, 0,52 mmol) y  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (10,24 mL, 83,20 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (75 mL). Tras un tiempo de reacción de 7 días, se obtiene **67**-( $R_S, S_C$ ) (131,9 mg, 0,39 mmol) como un sólido verde.

**Rto:** 75%

**P.f.:** 70-72°C

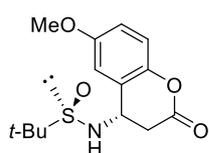
$[\alpha]_D^{20}$ : -15,5 (c 8,0, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,22-7,21 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J* = 2,6 y 8,6 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 4,64 (c, *J* = 4,3 Hz, 1H), 3,51 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,34 (c, *J* = 7,1 Hz, 4H), 2,95 (fragmento AB de un sistema ABX, Δ*v* = 0,13 ppm, *J*<sub>AX</sub> = 4,2 Hz, *J*<sub>BX</sub> = 4,2 Hz, *J*<sub>AB</sub> = 16,0 Hz, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H), 1,14 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 167,1, 152,9, 149,6, 129,9, 107,7, 107,5, 99,7, 56,0, 49,7, 44,6, 38,5, 22,6, 12,6 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 339,1728; encontrado 339,1737 (-2,6407 ppm)

**(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)-4-(*N*-*terc*-Butilsulfonamido)-6-metoxi-croman-2-ona, 68-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de **59-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)** (200 mg, 0,58 mmol) y BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (0,72 mL, 5,82 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 mL). Se obtiene **68-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)** (172,7 mg, 0,58 mmol) como un sólido negro de bajo punto de fusión.

**Rto:** cuant.

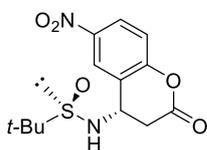
$[\alpha]_D^{20}$ : -27,4 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,03 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 3 y 8,9 Hz, 1H), 4,70 (c, *J* = 5 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,47 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 2,99 (fragmento AB de un sistema ABX, Δ*v* = 0,20 ppm, *J*<sub>AX</sub> = 4,3 Hz, *J*<sub>BX</sub> = 5,4 Hz, *J*<sub>AB</sub> = 16,1 Hz, 2H), 1,16 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 166,4, 156,4, 145,2, 123,4, 118,4, 115,7, 113,7, 56,4, 56,0, 50,4, 37,9, 22,6 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>NNaS [M+Na]<sup>+</sup>: 320,0914; encontrado 320,0927 (-3,9530 ppm)

**(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)-4-(*N*-*tert*-Butilsulfinamido)-6-nitro-croman-2-ona, 69-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de **60**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*) (200 mg, 0,56 mmol) y  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (11,4 mL, 89,6 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (75 mL). Tras un tiempo de reacción de 7 días, se obtiene **69**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*) (175,4 mg, 0,56 mmol) como un sólido naranja.

**Rto:** cuant.

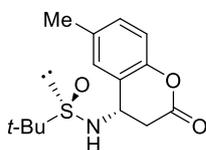
**P.f.:** 68-70°C

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -94,7 (*c* 0,25,  $\text{CHCl}_3$ )

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,41 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,30 (dd, *J* = 2,7 y 8,9 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,89 (c, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,70 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,14 (fragmento AB de un sistema ABX,  $\Delta\nu$  = 0,22 ppm, *J*<sub>AX</sub> = 6,3 Hz, *J*<sub>BX</sub> = 4,5 Hz, *J*<sub>AB</sub> = 16,2 Hz, 2H), 1,22 (s, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  164,2, 155,6, 144,5, 126,3, 124,5, 124,2, 118,6, 56,9, 50,1, 37,3, 22,6 ppm.

**(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)-4-(*N*-*tert*-Butilsulfinamido)-6-metil-croman-2-ona, 70-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*)**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de **61**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*) (200 mg, 0,61 mmol) y  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0,75 mL, 6,11 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (75 mL). Se obtiene **70**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*) (164,8 mg, 0,59 mmol) como un sólido marrón.

**Rto:** 96 %

**P.f.:** 143-145°C

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -48,7 (*c* 1,  $\text{CHCl}_3$ )

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,24 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 1,7 y 8,3 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,70 (c, *J* = 4,5 Hz, 1H), 3,46 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 2,98 (fragmento AB de un sistema ABX,  $\Delta\nu$  = 0,15 ppm, *J*<sub>AX</sub> = 4,8 Hz, *J*<sub>BX</sub> = 4,2 Hz, *J*<sub>AB</sub> = 16,0 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,15 (s, 9H) ppm.

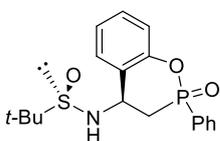
$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166,4, 149,4, 134,4, 131,1, 129,4, 121,9, 117,3, 56,2, 50,1, 37,9, 22,6, 20,9 ppm.

**EMAR:** calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{NNaS}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 304,0966; encontrado 304,0978 (- 3,8280 ppm)

**Procedimiento general para la síntesis de 4-(N-sulfinamido)-2-fosfocroman-2-ona**

Sobre una disolución de la correspondiente sulfinamida (100 mol%) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , bajo atmósfera inerte y a  $0^\circ\text{C}$ , se añade gota a gota  $\text{AlMe}_3$  (100 mol%). La reacción se deja en agitación a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se hidroliza con agua destilada y el precipitado que se forma se filtra sobre un lecho de celita. La fase acuosa se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y las fases orgánicas reunidas se lavan con una disolución saturada de  $\text{NaCl}$  y se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Tras evaporar el disolvente, el crudo de la reacción se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice ( $\text{AcOEt}$ ).

**( $R_S, S_C, R_P/S_P$ )-4-(N-terc-Butilsulfinamido)-6-metil-2-fosfocroman-2-ona **77**-( $R_S, S_C, R/S_P$ )**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de **74**-( $R_S, S_C$ ) (700 mg, 1,77 mmol) y  $\text{AlMe}_3$  (0,89 mL, 1,77 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (75 mL). Tras un tiempo de reacción de 72 horas, el crudo de la reacción se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice ( $\text{AcOEt}$ ), obteniéndose una mezcla de **77**-( $R_S, S_C, R_P$ ) y **77**-( $R_S, S_C, R_P$ ) (131,9 mg, 0,39 mmol) como un sirupo marrón.

**Rto:** 11%

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CHCl}_3$ ):  $\delta$  7,84-7,78 (m, 4H), 7,69 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,62-7,55 (m, 3H), 7,51-7,45 (m, 4H), 7,32-7,29 (m, 2H), 7,16-7,13 (m, 2H), 7,08 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,05 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 5,09-5,02 (m, 1H), 4,93-4,85 (m, 1H), 4,71 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 3,92 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 2,65-2,57 (m, 2H), 2,53-2,43 (m, 2H), 1,23 (s, 9H), 1,13 (s, 9H) ppm.

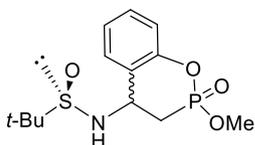
## Capítulo II. Bis-sulfinamidas: síntesis y aplicaciones

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CHCl<sub>3</sub>): δ 150, 4 (d,  $J_{C-P}$  = 6,9 Hz), 150,2 (d,  $J_{C-P}$  = 7,5 Hz), 133,4 (d,  $J_{C-P}$  = 2,7 Hz), 133,3 (d,  $J_{C-P}$  = 2,7 Hz), 131,5 (d,  $J_{C-P}$  = 11,0 Hz), 131,4 (d,  $J_{C-P}$  = 11,0 Hz), 130,4, 130,2, 129,2, 129,0 (d,  $J_{C-P}$  = 13,6 Hz), 128,9 (d,  $J_{C-P}$  = 13,7 Hz), 126,4 (d,  $J_{C-P}$  = 7,2 Hz), 125,8 (d,  $J_{C-P}$  = 10,1 Hz), 124,6, 119,8, 119,8, 119,7, 56,7, 56,4, 52,6 (d,  $J_{C-P}$  = 6,7 Hz), 51,7 (d,  $J_{C-P}$  = 4,4 Hz), 33,5 (d,  $J_{C-P}$  = 82,2 Hz), 31,9 (d,  $J_{C-P}$  = 87,7 Hz), 22,8, 22,6 ppm.

**<sup>31</sup>P RMN** (202 MHz, CHCl<sub>3</sub>): δ 34,9 y 34,0 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>NNaPS [M+Na]<sup>+</sup>: 386,0950; encontrado 386,0944 (-1,7260 ppm)

### (*R<sub>S</sub>*,*R*/*S<sub>C</sub>*)-4-(*N*-terc-Butilsulfinamido)-6-metil-2-fosfocroman-2-ona, 80-(*R<sub>S</sub>*,*R*/*S<sub>C</sub>*)



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la mezcla de **79-(*R<sub>S</sub>*,*S<sub>C</sub>*)** y **79-(*R<sub>S</sub>*,*S<sub>C</sub>*)** (500 mg, 1,43 mmol) y AlMe<sub>3</sub> (0,72 mL, 1,43 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL). Tras un tiempo de reacción de 10 días, el crudo de la reacción se purifica mediante cromatografía en columna de

gel de sílice (AcOEt), obteniéndose una mezcla compleja de distintos diastereoisómeros **80** (83,2 mg, 0,26 mmol) como un sirupo marrón

**Rto:** 18%

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CHCl<sub>3</sub>): δ 7,59-7,53 (m, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,16 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 1H), 7,04 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 4,97-4,84 (m, 1H), 3,88-3,82 (m, 3H), 2,50-2,39 (m, 2H), 1,26-1,23 (m, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CHCl<sub>3</sub>): δ 150,5 (d,  $J_{C-P}$  = 6,5 Hz), 130,6, 130,1, 129,4, 125,0, 124,9, 119,9 (d,  $J_{C-P}$  = 7,5 Hz), 119,8 (d,  $J_{C-P}$  = 8,1 Hz), 56,7, 56,6, 53,2 (d,  $J_{C-P}$  = 5,7 Hz), 53,0 (d,  $J_{C-P}$  = 7,4 Hz), 52,8 (d,  $J_{C-P}$  = 6,6 Hz), 52,5 (d,  $J_{C-P}$  = 6,2 Hz), 29,8, 29,1 (d,  $J_{C-P}$  = 126,4 Hz), 28,6 (d,  $J_{C-P}$  = 127,0 Hz), 22,8, 22,7 ppm.

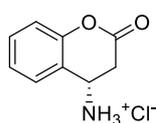
**<sup>31</sup>P RMN** (202 MHz, CHCl<sub>3</sub>): δ 22,2 y 21,6 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>NPS [M+H]<sup>+</sup>: 318,0923; encontrado 318,0924 (0,1432 ppm)

**Procedimiento general para la síntesis de análogos del sintón con actividad antiagregante plaquetaria.**

A una disolución de la correspondiente sulfinamida (100 mol%) en AcOEt, a 0°C y bajo atmósfera inerte, se adiciona gota a gota una disolución de HCl en dioxano 4N (150 mol%) y posteriormente se deja subir la temperatura hasta temperatura ambiente. Una vez que desaparece el producto de partida, se adiciona Et<sub>2</sub>O, se forma un precipitado que se filtra y se lava con Et<sub>2</sub>O y hexano, obteniéndose el correspondiente producto desulfinilado con alto grado de pureza.

**(S)-Hidrocloruro de (S)-4-amino-croman-2-ona, 74-(S)**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de **64**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>*) (200 mg, 0,77 mmol) y HCl en dioxano 4N (0,29 mL, 1,15 mmol). Se obtiene **72-S** (144,0 mg, 0,72 mmol) como un sólido blanco.

**Rto:** 94%

**P.f.:** 144°C

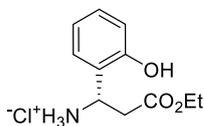
**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +12,0 (c 1, MeOH)

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, MeOD): δ 7,27-7,24 (m, 2H), 6,92-6,88 (m, 2H), 4,81, (dd, *J* = 5,9 y 8 Hz, 1H), 3,12 (fragmento AB de un sistema ABX, Δ*v* = 0,14 ppm, *J*<sub>AX</sub> = 6,0 Hz, *J*<sub>BX</sub> = 8,2 Hz, *J*<sub>AB</sub> = 17,0 Hz, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, MeOD): δ 172,2, 156,5, 131,8, 129,8, 122,9, 121,1, 116,9, 50,6, 37,6 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 147,0441; encontrado 147,0438 (-1,7362 ppm)

**Hidrocloruro de (S)-3-amino-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo, 71-(S)**



sólido blanco.

**Rto:** 96%

**P.f.:** 169-170°C

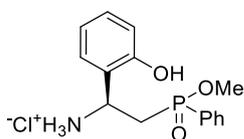
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -18,4 (c 1, MeOH)

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, MeOD):  $\delta$  7,26-7,24 (m, 2H), 6,93-6,87 (m, 2H), 4,83-4,80, (m, 1H), 4,18-4,12 (m, 2H), 3,12 (fragmento AB de un sistema ABX,  $\Delta\nu$  = 0,13 ppm,  $J_{AX}$  = 6,5 Hz,  $J_{BX}$  = 7,9 Hz,  $J_{AB}$  = 16,8 Hz, 2H), 1,22 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, MeOD):  $\delta$  171,7, 156,5, 131,8, 129,9, 122,8, 121,0, 116,9, 62,3, 50,5, 37,8, 14,4 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 210,1118; encontrado 210,1125 (-3,1080 ppm)

**Hidrocloruro de (S)-2-amino-2-(2-hidroxifenil)etil fenilfosfinato de metilo, 75-(S<sub>C</sub>,R<sub>P</sub>)/(S<sub>C</sub>,S<sub>P</sub>)**



como un sólido blanco.

**Rto:** 95%

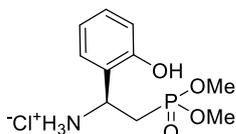
**P.f.:** 166°C

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, MeOD):  $\delta$  7,69-6,55 (m, 9H), 4,71-4,62 (m, 1H), 3,57-3,54 (2d, 3H), 3,20-2,94 (m, 1H), 2,80-2,61 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz, MeOD):  $\delta$  156,6, 156,5, 134,4, 134,0, 133,5, 132,7, 132,6, 132,6, 132,6, 132,2, 132,0, 131,0, 130,5, 130,4, 130,2, 129,8, 129,6, 122,6, 121,6, 120,9, 120,8, 116,9, 116,7, 52,3, 52,0, 50,3, 50,2, 33,6, 32,8, 31,9 ppm.

**EMAR:** calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{NP}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 292,1087; encontrado 292,1097 (-3,3059 ppm)

#### Hidrocloruro de (S)-2-amino-2-(2-hidroxifenil)fosfonato de dimetilo, 81-(S)



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general de desulfonilación a partir de **79**-( $R_S, S_C$ ) (74,1 mg, 0,23 mmol) y HCl en dioxano 4N (87,5  $\mu\text{L}$ , 0,35 mmol). Se obtiene **81-S** (24,0 mg, 0,08 mmol) como un aceite marrón.

**Rto:** 37%

$[\alpha]_D^{20}$ : -35,3 (c 1, MeOH)

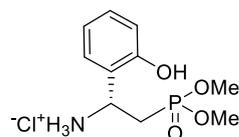
$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz, MeOD):  $\delta$  7,30-7,27 (m, 2H), 6,95-6,90 (m, 2H), 4,69 (td,  $J = 5,6$  y  $9,2$  Hz, 1H), 3,66 (d,  $J = 11,1$  Hz, 3H), 3,53 (d,  $J = 11,1$  Hz, 3H) 2,93-2,84 (m, 1H), 2,60-2,52 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz, MeOD):  $\delta$  157,5, 132,0, 131,5, 123,5 (d,  $J_{\text{C-P}} = 5,5$  Hz), 121,9, 117,8, 54,4 (d,  $J_{\text{C-P}} = 6,6$  Hz), 54,2 (d,  $J_{\text{C-P}} = 6,5$  Hz), 50,9, 29,6 (d,  $J_{\text{C-P}} = 143,3$  Hz) ppm.

$^{31}\text{P-RMN}$  (202 MHz, MeOD):  $\delta$  28,1 ppm.

**EMAR:** calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{NP}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 246,0890; encontrado 246,0891 (0,4338 ppm)

#### Hidrocloruro de (R)-2-amino-2-(2-hidroxifenil)fosfonato de dimetilo, 81-(R)



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general de desulfonilación a partir de **79**-( $R_S, R_C$ ) (75,3 mg, 0,24 mmol) y HCl en dioxano 4N (90  $\mu\text{L}$ , 0,36 mmol). Se obtiene **81-R** (36,0 mg, 0,13 mmol) como un aceite marrón.

**Rto:** 53%

$[\alpha]_D^{20}$ : +36,5 (c 1, MeOH)

## Capítulo II. Bis-sulfinamidas: síntesis y aplicaciones

---

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, MeOD):  $\delta$  7,31-7,26 (m, 2H), 6,95 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 6,92 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 4,72-4,68 (m, 1H), 3,64 (d,  $J = 11,1$  Hz, 3H), 3,52 (d,  $J = 11,1$  Hz, 3H), 2,95-2,86 (m, 1H), 2,64-2,56 (m, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, MeOD):  $\delta$  157,5, 132,9, 131,5, 123,4 (d,  $J_{C-P} = 5,0$  Hz), 121,8, 117,8, 54,4 (d,  $J_{C-P} = 6,9$  Hz), 54,2 (d,  $J_{C-P} = 6,4$  Hz), 50,8, 29,5 (d,  $J_{C-P} = 143,2$  Hz) ppm.

**<sup>31</sup>P RMN** (202 MHz, MeOD):  $\delta$  28,1 ppm.

**EMAR:** calculado para  $C_{10}H_{17}O_4NP$   $[M+H]^+$ : 246,0890; encontrado 246,0891 (0,4424 ppm)

**Capítulo III. Ligandos quirales bidentados en catálisis organometálica mediada por Rh.**

**III.1. Ligandos quirales bidentados de tipo sulfinamido/sulfóxido.**

Los ligandos quirales bidentados SO/SO que han sido desarrollados hasta el momento se pueden dividir en tres grupos: bis-sulfóxidos, bis-sulfiniliminas y bis-sulfinamidas.

Tanto las bis-sulfiniliminas como las bis-sulfinamidas, ya han sido comentadas en los Capítulos I y II, por lo tanto, en cuanto a los bis-sulfóxidos, cabe mencionar que fueron utilizados por vez primera a finales de los 70, en la reacción de hidrogenación catalizada por rutenio<sup>7</sup> y han sido aplicados con éxito en diferentes reacciones de transformación enantioselectiva, tales como la reacción de Diels-Adler catalizada por hierro,<sup>10</sup> la sustitución alílica catalizada por paladio,<sup>93</sup> la reacción de Reissert<sup>94</sup> o la reacción organocatalítica de alilación de benzoilhidrazinas (figura 36).

---

<sup>93</sup> Tokunoh, R.; Sodeoka, M.; Aoe, K.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8035-8038.

<sup>94</sup> Ichikawa, E.; Suzuki, M.; Yabu, K.; Albert, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11808-11809.

Capítulo III. Ligandos quirales bidentados en catálisis organometálica mediada por Rh

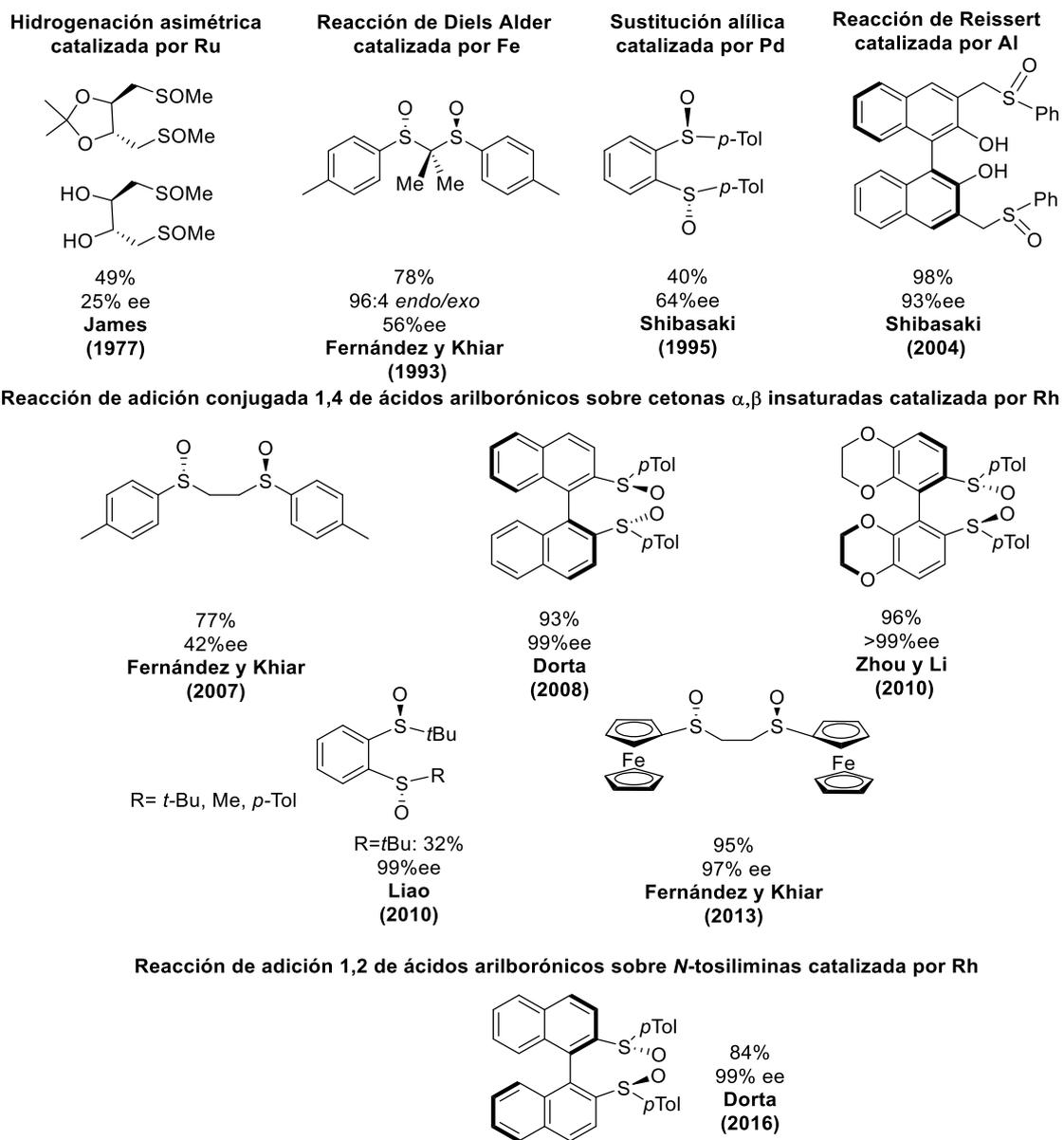


Figura 36. Representación de ligandos quirales bis-sulfóxidos utilizados en catálisis organometálica.

Sin embargo, no sería hasta finales de la primera década del 2000, cuando se reconoció su interés como agente de coordinación de diferentes metales de transición, al conseguir enantioselectividades elevadas que podían competir con las conseguidas con otros catalizadores bien conocidos y descritos en la literatura. En este sentido, en 2008 el grupo del Dr. Dorta encontró que los sulfóxidos atropisómeros con simetría  $C_2$  eran uno de los mejores ligandos para la reacción de adición 1,4 de ácidos borónicos a ciclohexenonas catalizada por Rh.<sup>95</sup> Este resultado, que resultaba competitivo frente a los conseguidos con los dienos quirales introducidos simultáneamente por Hayashi y Carreira a mediados de los 2000,<sup>96</sup> desencadenó la búsqueda de nuevos sulfóxidos quirales como ligandos, destacando las aportaciones realizadas por los grupos de Zhou<sup>97</sup> y Liao<sup>98</sup> en este campo. Los ligandos desarrollados por Liao se basan en la utilización de un anillo de benceno que actúa como esqueleto rígido para la síntesis de sulfóxidos en posiciones 1 y 2.<sup>99</sup>

En nuestro caso, decidimos estudiar la capacidad de los bis-sulfóxidos  $C_2$  simétricos con un puente de etileno como ligandos quirales en este tipo de procesos. Nuestros bis-sulfóxidos, a diferencia de los ligandos anteriores, se caracterizan por la flexibilidad conformacional del fragmento de etano que actúa como puente de unión entre ambos azufres, lo que nos ha proporcionado excelentes resultados y que ya han sido comentados en el capítulo I.

Si bien es cierto que la mayoría de ligandos SO/SO utilizados en catálisis asimétrica organometálica poseen un eje de simetría  $C_2$ , la experiencia demuestra que los resultados que

---

<sup>95</sup> Mariz, R.; Luan, X.; Gatti, M.; Linden, A.; Dorta, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2172-2173.

<sup>96</sup> (a) Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3364-3366; (b) Defieber, C.; Grutzmacher, H.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4482-4502; (c) Johnson, J. B.; Rovis, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2008**, *47*, 840-871; (d) Shintani, R.; Hayashi, T. *Aldrichim. Acta* **2009**, *42*, 31-38.

<sup>97</sup> Chen, Q. A.; Dong, X.; Chen, M. W.; Wang, D. S.; Zhou, Y. G.; Li, Y. X. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1928-1931.

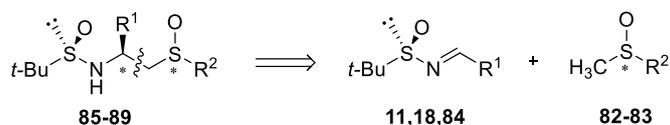
<sup>98</sup> a) Chen, J.; Lang, F.; Zhang, X.; Cun, L.; Zhu, J.; Deng, J.; Liao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4552-4553; b) Zhang, X.; Chen, J.; Han, F.; Cun, L.; Liao, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1443-1446.

<sup>99</sup> Han, F.; Chen, G.; Zhang, X.; Liao, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2928-2931.

han proporcionado los ligandos con ambos tipos de simetría ( $C_1$  y  $C_2$ ) han sido excelentes indistintamente. Por tanto, en este apartado se presenta una nueva aproximación modular de síntesis de ligandos quirales bidentados con simetría  $C_1$  y *pseudo*- $C_2$  a partir de una estructura común donde existen dos centros de coordinación quirales que corresponden a sendos átomos de azufre.

### III.1.1. Diseño y síntesis.

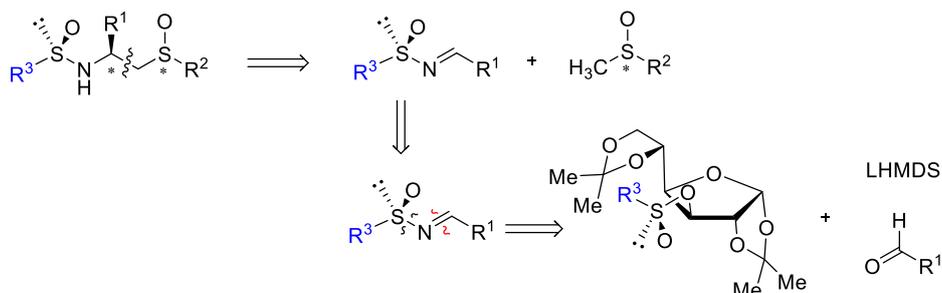
Como veremos a continuación, el diseño de este tipo de ligandos sulfinamida/sulfóxido presenta la ventaja de ser una aproximación efectiva, general y simple que nos permite seleccionar el tipo de simetría  $C_1$  o  $C_2$  que nos interese. Al igual que en el caso del ligando bidentado SO/SO FerBisox,<sup>14</sup> desarrollado por nuestro grupo, incluimos en su estructura dos azufre sulfinílicos, ambos quirales en el azufre, como elementos de coordinación al metal, aunque en este caso son de diferente naturaleza: sulfóxido y sulfinamida, figura 37.



**Figura 37.** Retrosíntesis de ligandos de tipo sulfinamida/sulfóxido a partir de *N-terc*-butilsulfiniliminas

Como se indica en el esquema retrosintético, figura 37, la síntesis implica una adición nucleofílica de un metilsulfinilcarbanión sobre una *N-terc*-butilsulfinilaldimina. Por lo tanto, la estructura del ligando es fácilmente modulable, pudiéndose modificar la estereoquímica de ambos azufres, así como la naturaleza de los grupos  $R^1$  y  $R^2$ . Llegado el caso, también podría sustituirse el grupo *terc*-butilo de la sulfinamida por otro grupo arilo o alquilo de diferente naturaleza estérica o electrónica. En este sentido, disponemos de la metododología adecuada

para sintetizar diferentes alquil o arilsulfoniliminas, el método de la DAG descrito en nuestro grupo de investigación,<sup>23,100</sup> esquema 32, pero en esta Tesis mantendremos en todos los casos el grupo *tert*-butilsulfonamido.



Esquema 32

En principio la diferente naturaleza de los dos grupos funcionales que aportan el azufre como elemento de coordinación al metal, sulfonamida y sulfóxido, determina que la simetría del ligando obtenido siempre sea de tipo  $C_1$ . Sin embargo, seleccionando adecuadamente el metilsulfóxido de partida, tanto la naturaleza del grupo  $R^2$  como la estereoquímica del azufre, podremos obtener un ligando que se puede considerar *pseudo*- $C_2$  simétrico, figura 38.

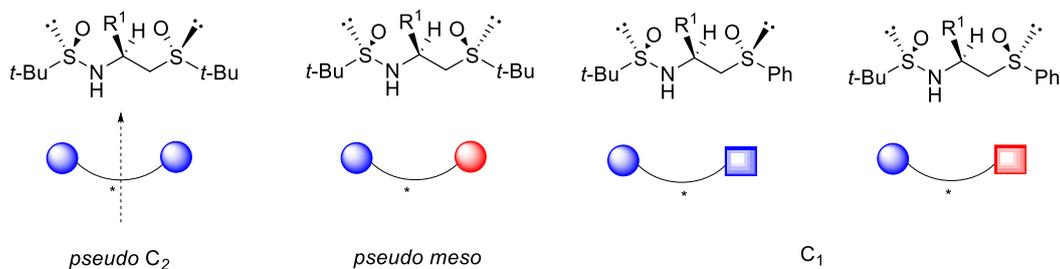
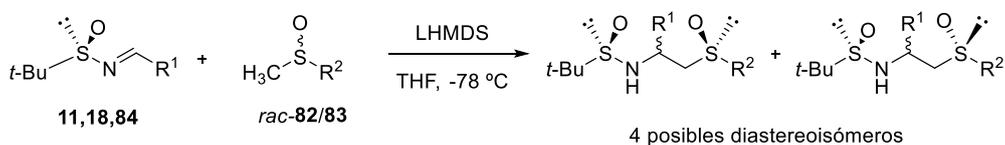


Figura 38. Simetría de ligandos de tipo sulfonamida/sulfóxido en función de los sustituyentes

<sup>100</sup> Khair, N.; Fernández, I.; Alcudia, F. *Tetrahedron Letters*, **1994**, 35(31), 5719-5722.

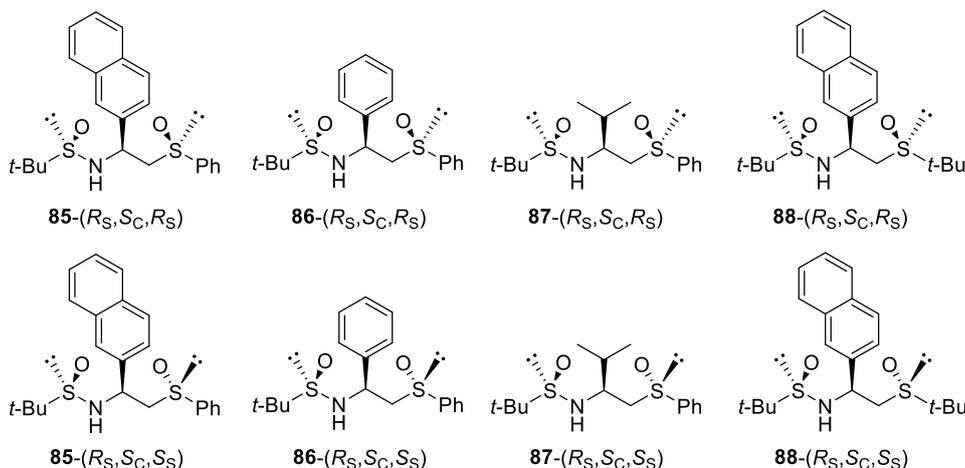
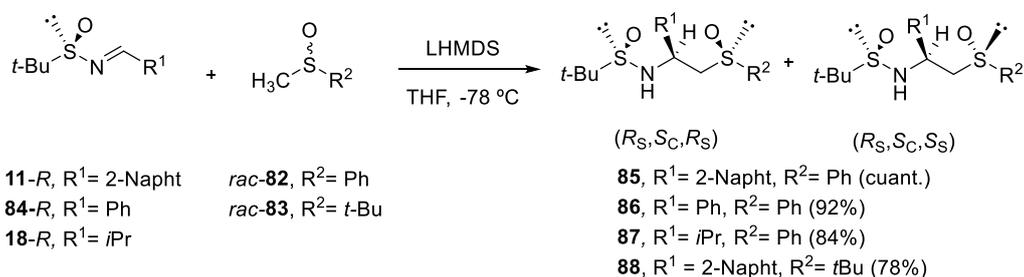
Utilizando las *tert*-butilsulfinilimas como sustratos quirales de partida, la síntesis de estos ligandos se basa en la capacidad inductora del grupo *tert*-butilsulfinilo en las adiciones nucleofílicas sobre el doble enlace imínico de las *tert*-butilsulfinilimas. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el metil sulfinilcarbanión utilizado como nucleófilo posee un azufre estereogénico en alfa al carbono carbaniónico y por lo tanto podría influir o, en caso extremo, controlar la estereoquímica del centro estereogénico que se genera en el proceso, esquema 33.



Esquema 33

La adición de los correspondientes metil sulfóxidos racémicos sobre las diferentes (*R*)-*N-tert*-butilsulfinilimas **11,18,84** se llevó a cabo, a -78 °C, adicionando LHMDS (300 mol%) a una disolución de ambos reactivos en THF, esquema 34. En todos los casos la reacción finaliza en menos de media hora, obteniendo con rendimientos muy altos, tan sólo dos de los cuatro posibles diastereoisómeros en proporciones equimoleculares, esquema 34.

### Capítulo III. Ligandos quirales bidentados en catálisis organometálica mediada por Rh



**Esquema 34**

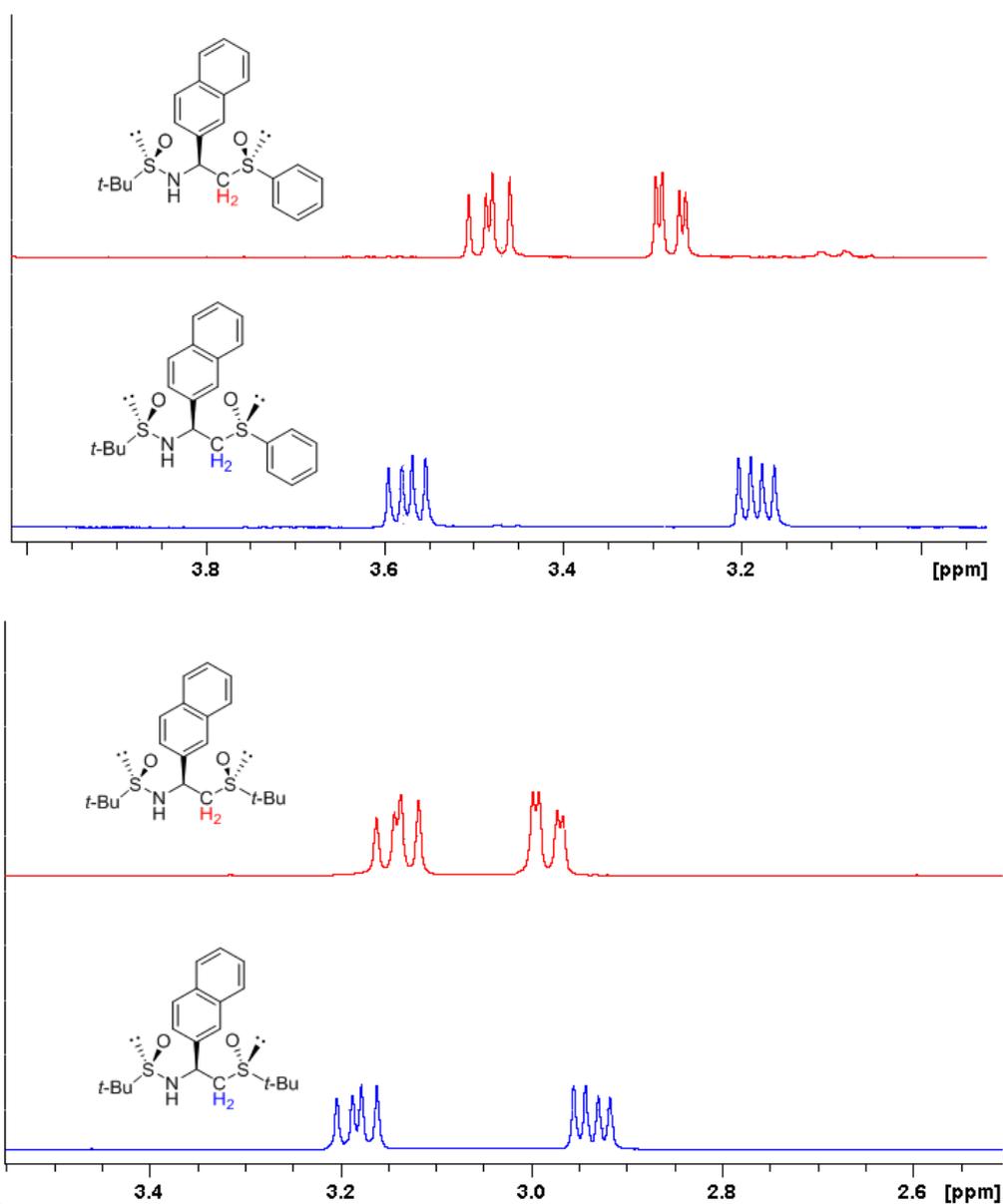
Teniendo en cuenta la estereoquímica de los reactivos (sulfinamida *R* y metilsulfóxido racémico), cada pareja de diastereoisómeros obtenida deben tener configuraciones idénticas en el azufre de la sulfinamida y opuestas en el azufre del sulfóxido, por lo que queda por determinar la configuración del nuevo centro estereogénico carbonado. Si la estereoquímica viene controlada por el grupo *terc*-butilsulfinamido, ambos diastereoisómeros deben tener configuración idéntica en el carbono, mientras que si la estereoquímica está determinada por el grupo sulfínico del nucleófilo racémico, los productos deben presentar configuraciones opuestas en el carbono.

Todas las parejas de diastereoisómeros obtenidas presentan factores de resolución cromatográfica diferentes, lo que permitió su separación mediante cromatografía en columna, obteniéndolos en forma diastereomericamente pura. El análisis de los espectros de RMN de protones muestra que los componentes de las parejas de diastereoisómeros presentan patrones de acoplamiento similares. Así, el diastereoisómero menos polar (menor valor de Rf en AcOEt) presenta una no-equivalencia  $\Delta\nu$  de los protones metilénicos en posición  $\alpha$  al sulfóxido, significativamente inferior a la que se observa en el caso del diastereoisómero más polar (85-88 Hz frente a 85-88 Hz respectivamente), tabla 4.

**Tabla 4.** Valores de  $\Delta\nu$  (Hz) de los protones metilénicos del sistemas ABX de los diastereoisómeros de cada pareja de ligandos **N**-( $R_S, S_C, R/S_S$ ) y **N**-( $R_S, S_C, R/S_S$ )

Diastereoisómeros	Valores de $\Delta\nu$ (Hz)			
	87	86	85	88
<b>Menor polaridad</b> ( $R_S, S_C, R_S$ )	0	90	100	80
<b>Mayor polaridad</b> ( $R_S, S_C, S_S$ )	95	200	195	125

En la siguiente figura se representa a modo de ejemplo la señal correspondiente a los metilenos de cada uno de los diastereoisómeros de dos parejas de ligandos, derivadas del fenil y *terc*-butilsulfoxidos, figura 39.



**Figura 39.** Espectros de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de ambos diastereoisómeros ( $R_S, S_C, R_S$ ) en rojo y ( $R_S, S_C, S_S$ ) en azul, de la señal del metileno para los compuestos **85** y **88**.

### Capítulo III. Ligandos quirales bidentados en catálisis organometálica mediada por Rh

Para determinar la configuración del nuevo centro estereogénico, se llevó a cabo la recristalización de los productos obtenidos en diferentes disolventes, obteniéndose cristales del diastereoisómero menos polar de varios derivados, que resultaron ser adecuados para determinar su estructura mediante difracción de rayos X. De esta forma se pudo asignar la configuración ( $R_S, S_C, R_S$ ) para todos ellos, figura 40.

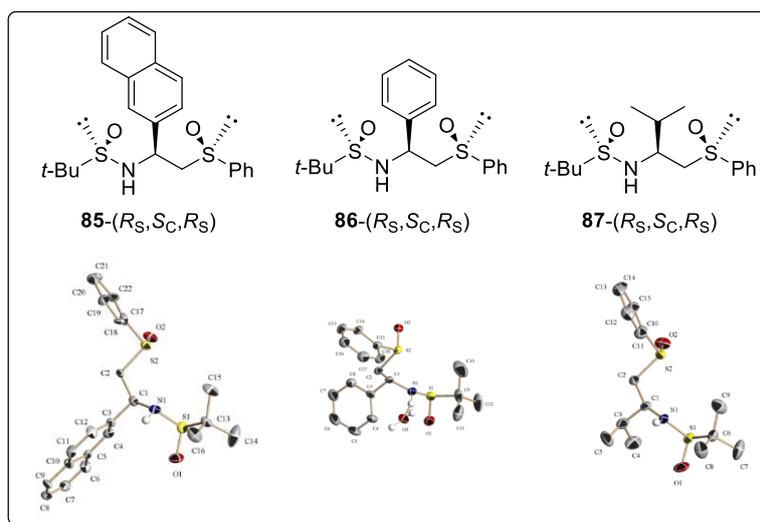
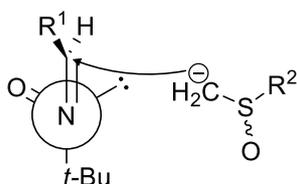


Figura 40. Diagrama ORTEP de los ligandos **85**, **86** y **87**.

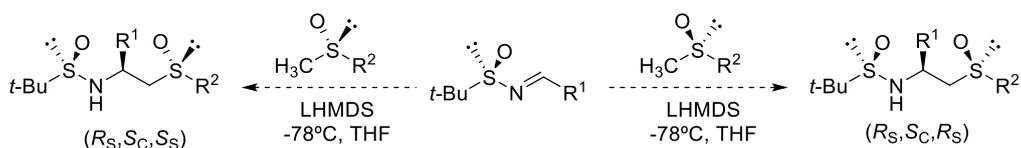
Por otra parte, en el caso de C-arilderivados **85**-( $R_S, S_C, R_S$ ) y **86**-( $R_S, S_C, R_S$ ) se puede observar que no es operativa una interacción de tipo pi-pi entre los anillos aromáticos, ya que éstos no presentan una disposición paralela. Naftil e isopropilderivados, **85**-( $R_S, S_C, R_S$ ) y **87**-( $R_S, S_C, R_S$ ), presentan una conformación similar, lo que podría atribuirse a la estabilización por puente de hidrógeno entre el hidrógeno de la sulfonamida y el oxígeno del sulfóxido. Sin embargo la medida de las distancias en N-H.....O-S, superiores a 4 Å ponen de manifiesto que esta interacción no es operativa en esta conformación, por lo que deben ser otros factores de tipo estereoelectrónicos los que determinan su mayor estabilidad.

La estereoquímica del carbono en estos derivados es el resultado de la adición del metilsulfinil carbanión por la cara *re* del doble enlace C=N de la sulfinilimina. Es decir, podemos proponer que el carbanión del sulfóxido de configuración (*R*) se adiciona por la cara menos impedida de la sulfinilimina en un estado de transición no coordinado, similar al propuesto para otros metilcarbaniones (aquirales como son las metilsulfonas o metilfosfonatos, y quirales como los metilfosfinatos) generándose el producto de configuración *S* en el carbono, figura 41. Según este modelo la estereoquímica inducida será independiente de la configuración del grupo sulfinilo del nucleófilo. De esta forma cada pareja de diastereoisómeros debe presentar idéntica configuración en el azufre de la sulfinamida y el carbono estereogénico y configuraciones contrarias en el sulfóxido (esquema 34)



**Figura 41.** Representación de la adición del carbanión a la sulfinilimina en un estado de transición no coordinado.

Cabe esperar que los componentes de cada pareja de ligandos epímeros en el azufre proporcionen resultados significativamente diferentes como precursores de catalizadores quirales en catálisis organometálica. Una vez determinado en el ligando óptimo, la configuración que debe tener el sulfóxido, podremos sintetizar el ligando con la estereoquímica deseada de forma estereoselectiva partiendo del enantiómero del metilsulfóxido adecuado en forma enantiopura, en lugar del racémico (esquema 35)



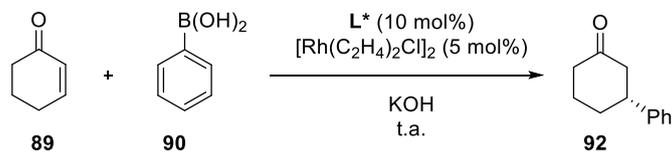
Esquema 35

### III.1.2. Reacción de adición enantioselectiva 1,4 de ácidos arilborónicos a cetonas $\alpha,\beta$ -insaturadas.

Todos los ligandos sintetizados fueron utilizados como precursores de catalizadores quirales organometálicos de Rh(I) en la reacción de adición 1,4 de ácidos arilborónicos a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas. Los resultados obtenidos se comentan a continuación.

En primer lugar intentamos determinar el ligando óptimo tomando como reacción de referencia la adición de ácido fenilborónico **89** sobre la 2-ciclohexen-1-ona **90**, en las condiciones óptimas determinadas previamente, 10 mol% de ligando quiral, 4,5 mol% del precursor de rodio  $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$  **91** y disolución acuosa de potasa 2,5M como base previamente desoxigenada, en diferentes disolventes (tolueno, metanol, cloruro de metileno). La reacción se mantiene con agitación hasta que se consume la cetona de partida y los resultados obtenidos se indican en la tabla 5.

**Tabla 5:** Adición 1,4 enantioselectiva del ácido fenilborónicos (**89**) a la 2-ciclohexen-1-ona (**90**) utilizando los ligandos **85-88** como precursores catalíticos.



Entrada	Ligando	Disolvente	Rto. <sup>b</sup> (%)	R/S <sup>c</sup>	ee (%)
1	 <b>85-(R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,R<sub>S</sub>)</b>	Tol	61%	97:3	94
2		MeOH	74%	93:7	86
3		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	94%	95:5	90
4	 <b>85-(R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,S<sub>S</sub>)</b>	Tol	34%	92:8	84
5		MeOH	66%	63:37	26
6	 <b>86-(R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,R<sub>S</sub>)</b>	Tol	73%	98:2	96
7		MeOH	66%	90:10	80
8	 <b>86-(R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,S<sub>S</sub>)</b>	Tol	49%	91:9	82
9		MeOH	23%	76:24	52

### Capítulo III. Ligandos quirales bidentados en catálisis organometálica mediada por Rh

11	 <b>87</b> -( <i>R</i> <sub>S</sub> , <i>S</i> <sub>C</sub> , <i>R</i> <sub>S</sub> )	Tol	85%	<b>99,4:0,6</b>	<b>99</b>
12	 <b>87</b> -( <i>R</i> <sub>S</sub> , <i>S</i> <sub>C</sub> , <i>S</i> <sub>S</sub> )	Tol	90%	89:11	78
13	 <b>88</b> -( <i>R</i> <sub>S</sub> , <i>S</i> <sub>C</sub> , <i>R</i> <sub>S</sub> )	Tol	27%	50:50	0
14	 <b>88</b> -( <i>R</i> <sub>S</sub> , <i>S</i> <sub>C</sub> , <i>S</i> <sub>S</sub> )	Tol	30%	50:50	0

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 10 mol % de ligando, 4,5 mol % [Rh(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Cl]<sub>2</sub>. <sup>b</sup> Rendimiento de producto aislado por columna cromatográfica; <sup>c</sup> ee determinado por HPLC mediante una columna quiral Phenomenex Lux 5 $\mu$ M cellulose-1: hexano/iPrOH 96/4, flujo 0,5 mL/min.

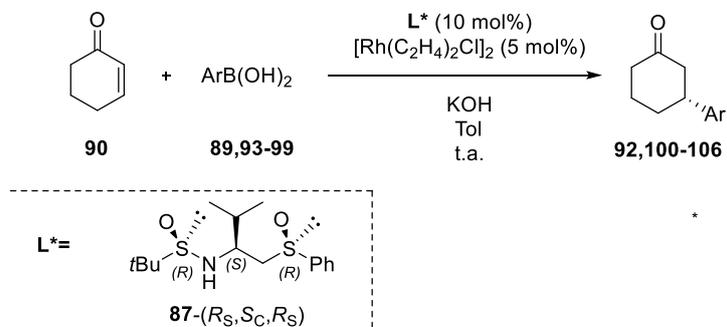
Sorprendentemente, los resultados obtenidos indican que a diferencia de los fenilsulfóxidos (entradas 1-12, tabla 5), los *tert*-butilsulfóxidos no son ligandos adecuados para esta reacción, ya que rinden los correspondientes productos de adición con bajos rendimientos químicos y en ausencia de enantioselectividad (entradas 13 y 14, tabla 5). En principio, la ausencia de estereoselectividad en el caso del *tert*-butilderivado **88**-(*R*<sub>S</sub>,*S*<sub>C</sub>,*R*<sub>S</sub>) (entrada 13, tabla 5) podría justificarse si admitimos que se trata de un ligando con simetría pseudo-*meso*, sin embargo aunque su epímero **87**-(*R*<sub>S</sub>,*S*<sub>C</sub>,*S*<sub>S</sub>) (entrada 14, tabla 5) correspondería a un ligando pseudo-C<sub>2</sub> simétrico, tampoco resulta ser adecuado. Por lo tanto, son los fenilsulfóxidos, todos ellos ligandos con simetría C<sub>1</sub>, los que han proporcionado el producto de adición con rendimientos

y enantioselectividades que van de buenos a excelentes, siempre a favor del enantiómero de configuración *R*, como resultado de la inserción del grupo arilo del ácido borónico por la cara que resulta de la inserción del grupo arilo por la cara *re* de la olefina. En general las reacciones transcurren con mayor enantioselectividad utilizando tolueno como disolvente (comparar entradas 1, 4, 6 y 8 vs 2, 5, 7 y 9 respectivamente, tabla 5). En cuanto a la quiralidad en el azufre, se obtienen mejores rendimientos químicos y estereoquímicos con los ligandos que presentan configuración *R* en el sulfóxido (comparar entradas 1, 6 y 11 vs 4, 8 y 12, respectivamente). Al comparar estos derivados homoquirales de configuración en ambos azufres, se comprueba que una modificación de la naturaleza del anillo aromático, al pasar de fenilo a naftilo, no provoca un incremento en la enantioselectividad del proceso (ee del 96% y 94% respectivamente, entradas 6 y 1, tabla 5). Sin embargo cuando se sustituye por un grupo isopropilo, la enantioselectividad aumenta sensiblemente, obteniendo los mejores resultados con el ligando **87**-(*R*<sub>S</sub>,*S*<sub>C</sub>,*R*<sub>S</sub>) (entrada 11, tabla 5) con el que se obtiene un 99% de enantioselectividad. Afortunadamente, con los rendimientos químicos son también superiores en el caso de los isopropilderivados.

Por lo tanto, seleccionamos el sulfenamida-sulfóxido **87**-(*R*<sub>S</sub>,*S*<sub>C</sub>,*R*<sub>S</sub>) como ligando quiral idóneo para esta reacción y pasamos a estudiar la generalidad del proceso utilizando 2-ciclohexen-1-ona **90** como sustrato modelo y varios ácidos arilborónicos con diferentes características estéricas y electrónicas del anillo aromático. Los resultados obtenidos se indican en la tabla 6

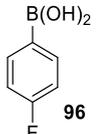
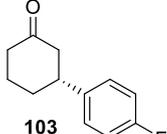
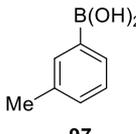
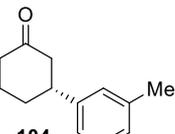
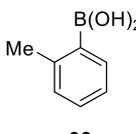
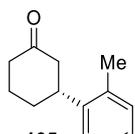
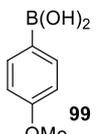
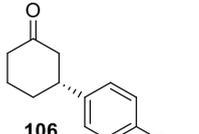
Capítulo III. Ligandos quirales bidentados en catálisis organometálica mediada por Rh

**Tabla 6:** Adición 1,4 enantioselectiva de ácidos arilborónicos (**89,93-99**) a la 2-ciclohexen-1-ona (**90**) utilizando el ligando **87**-( $R_S, S_C, R_S$ ) como precursor de catalizador.



Entrada	Ac. Borónico	Producto <sup>a</sup>	Rto. <sup>b</sup> (%)	R/S	Ee (%)
1			85%	99,4:0,6	99 <sup>c</sup>
2			86%	92:8	84 <sup>d</sup>
3			73%	96:4	93 <sup>e</sup>
4			85%	99,6:0,4	99 <sup>e</sup>

### Capítulo III. Ligandos quirales bidentados en catálisis organometálica mediada por Rh

5	 <b>96</b>	 <b>103</b>	80%	100:0	>99 <sup>f</sup>
6	 <b>97</b>	 <b>104</b>	67%	99,1:0,9	99 <sup>e</sup>
7	 <b>98</b>	 <b>105</b>	89%	99,4:0,6	99 <sup>e</sup>
8	 <b>99</b>	 <b>106</b>	74%	99,3:0,7	99 <sup>e</sup>

<sup>a</sup> En todas las reacciones se usa 10 mol % de ligando **1-R** con 4,5 mol %  $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$ ; <sup>b</sup> rendimiento de producto aislado por columna cromatográfica; <sup>c</sup> ee determinado por HPLC mediante una columna quiral Phenomenex Lux 5 $\mu\text{M}$  cellulose-1: hexano/*i*PrOH 96/4, flujo 0,5 mL/min.; <sup>d</sup> ee determinado por HPLC mediante una columna quiral Chiracel OJ: hexano/*i*PrOH 90/10, flujo 0,5 mL/min.; <sup>e</sup> ee determinado por HPLC mediante una columna quiral Chiracel AS-H: hexano/*i*PrOH 90/10, flujo 0,7 mL/min.; <sup>f</sup> ee determinado por HPLC mediante una columna quiral Chiracel OJ: hexano/*i*PrOH 90/10, flujo 0,7 mL/min.

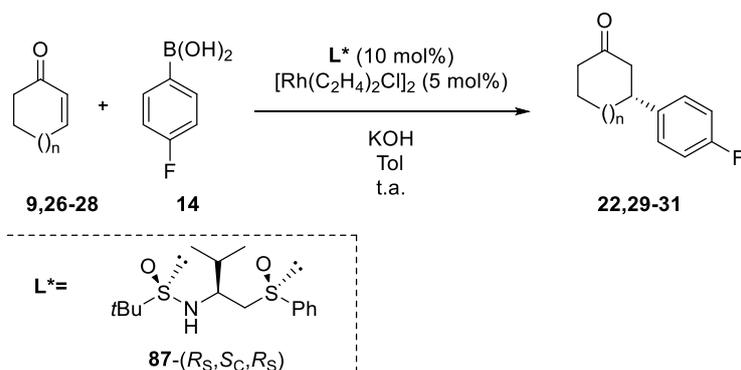
Como se observa en la Tabla 6, en todos los casos se obtuvieron los correspondientes productos de adición 1,4 con rendimientos químicos de buenos a excelentes (67-89%) y con enantioselectividades muy elevadas, generalmente iguales o superiores al 99% ee.

Con este ligando, la estereoselectividad del proceso es independiente de factores de tipo electrónicos, ya que los ácidos borónicos con sustituyentes en el anillo aromático tanto donadores (entradas 2, 6, 7 y 8, tabla 6) como aceptores de electrones (entrada 5, tabla 6), rinden los productos de adición con rendimientos químicos y estereoquímicos muy elevados.

En cuanto a los factores de tipo estéricos, cabe destacar que en este caso la posición en la que se encuentra el sustituyente del anillo aromático (*orto*, *meta* o *para*) en el ácido arilborónico no influye significativamente sobre el rendimiento químico del proceso. En este sentido, al comparar los tolilderivados (entradas 2, 6 y 7, tabla 6), los menores rendimientos se obtuvieron en el caso del ligando sustituido en *meta* (rto.: 67%, entrada 6), obteniéndose rendimientos químicos superiores y similares en el caso de los derivados en *orto* y *para* (89% y 86%, entradas 7 y 2, respectivamente). En cuanto a la enantioselectividad, se podría pensar que la sustitución del ácido arilborónico en *orto* puede erosionar la enantioselectividad, ya que al comparar los excesos enantioméricos obtenidos con el ácido 1- y 2-naftilborónico (entradas 3 y 4, 93% y 99% ee respectivamente) la menor enantioselectividad corresponde al ácido 1-naftilborónico. Sin embargo en el caso de los ácidos tolilborónicos, los derivados sustituidos en *orto* y *meta* proporcionan enantioselectividades idénticas, del 99%, similares a las del fenilderivado no sustituido (entrada 1, tabla 6), y superiores a la del derivado sustituido en *para*, que fue del 84%. Por lo tanto no se puede atribuir la diferencia de enantioselectividad a factores de tipo estéricos.

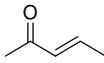
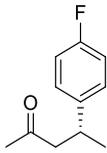
Por último, pasamos a estudiar la generalidad del proceso en lo referente a la estructura del sustrato carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado, y para ello, llevamos a cabo la adición del ácido *p*-fluorofenilborónico **96**, el ácido borónico que había proporcionado total enantioselectividad sobre la ciclohexenona **90**, sobre diferentes cetonas tanto cíclicas (ciclopentenona y cicloheptenona), con anillos de diferente tamaño, como acíclicas ((*E*)-3-penten-2-ona). Los resultados obtenidos se indican en la tabla 7.

**Tabla 7:** Adición 1,4 enantioselectiva del ácido *p*-fluorofenilborónico (**96**) a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas (**90**, **107-109**) utilizando el ligando **87**-( $R_S, S_C, R_S$ ) como precursor de catalizador de rodio.



Entrada <sup>a</sup>	Cetona	Producto	Rto. <sup>b</sup> (%)	R/S	ee (%)
1			80%	100:0	>99 <sup>c</sup>
2			88%	92:8	84 <sup>d</sup>
3			82%	97:3	94 <sup>e</sup>

### Capítulo III. Ligandos quirales bidentados en catálisis organometálica mediada por Rh

4	 109	 112	64%	67:33	34 <sup>e</sup>
---	--	--	-----	-------	-----------------

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 10 mol % de ligando **87**-(*R<sub>S</sub>*,*S<sub>C</sub>*,*R<sub>S</sub>*), 4,5 mol % [Rh(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Cl]<sub>2</sub>; <sup>b</sup> Rendimiento de producto aislado por columna cromatográfica; <sup>c</sup> ee determinado por HPLC mediante una columna quiral Chiracel OJ: hexano/iPrOH 90/10, flujo 0,7 mL/min.; <sup>d</sup> ee determinado por HPLC mediante una columna quiral Chiracel OB: hexano/iPrOH 90/10, flujo 0,5 mL/min.; <sup>e</sup> ee determinado por HPLC mediante una columna quiral Chiracel AS-H: hexano/iPrOH 98/02, flujo 0,7 mL/min.

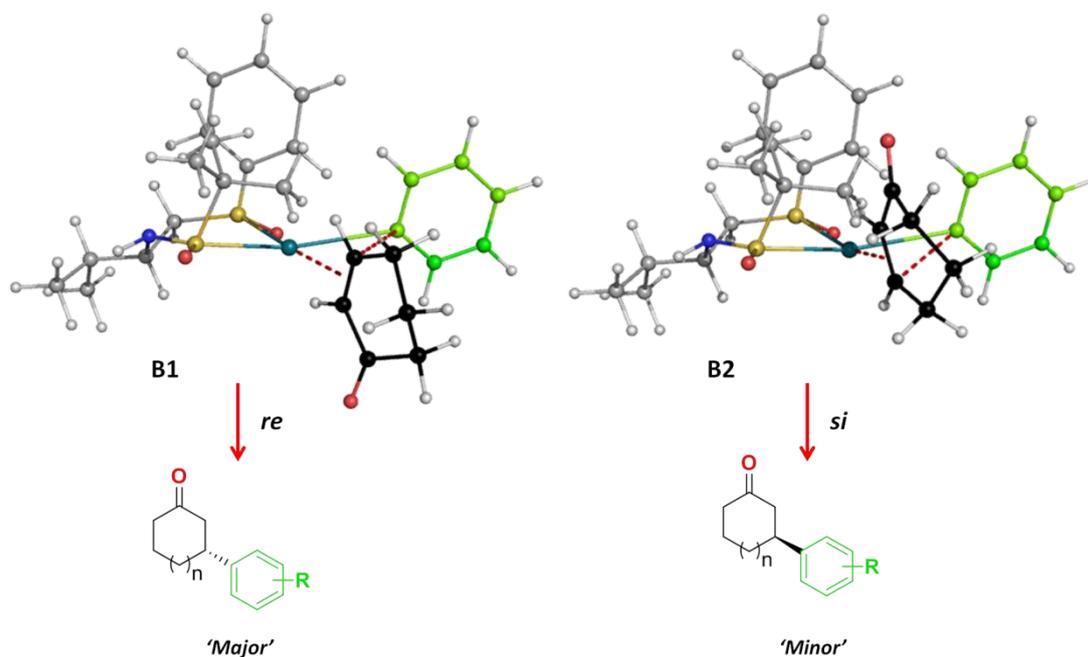
En primer lugar se observa que en el caso del derivado acíclico, la 3-penten-2-ona **109**, (entrada 4, tabla 7), la enantioselectividad del proceso disminuye considerablemente. Como ya se comentó en el capítulo anterior, también con estos ligandos se obtienen peores resultados con la cetona acíclica.

Por el contrario, la adición del ácido arilborónico sobre la ciclopentenona **107** rindió la correspondiente 3-(4-fluorofenil)-ciclopentanona **110** (entrada 2, tabla 7) con un rendimiento elevado (88%) y elevada enantioselectividad (84% ee), aunque algo inferior al obtenido previamente con la 2-ciclohexenona como sustrato (entrada 1, tabla 7). En el caso de la enona de 7 miembros **108** (entrada 3, tabla 7), de nuevo se obtiene el producto de adición **111** con rendimiento químico y enantioselectividad elevados (82% y 94%, respectivamente). Por lo tanto, se demuestra que ligando **87**-(*R<sub>S</sub>*,*S<sub>C</sub>*,*R<sub>S</sub>*) no es específico de un único sustrato sino que es, también, efectivo con otros sistemas insaturados.

**Justificación de la enantioselectividad.**

Según el ciclo catalítico propuesto para las adiciones catalizadas por rodio de ácidos arilborónicos a cetonas activadas, la inserción del grupo arilo en el metal se lleva a cabo en posición *anti* a la sulfenamida del ligando **87**-( $R_S, S_C, R_S$ ) que forma parte del complejo de rodio, debido al efecto *trans* (figura 41).

De este modo, de los dos posibles intermedios, B1 y B2, que se originan por coordinación del sustrato al intermedio de rodio con este grupo arilo insertado en el metal, el estado de transición B1 debe ser mucho más favorable que el B2, dado que en este último caso, el oxígeno carbonílico de la cetona queda enfrentado al grupo *terc*-butilo del ligando, aumentando así el impedimento estérico. Por lo tanto, la adición del anillo aromático al doble enlace en B1, que implica un ataque por la cara *re* del mismo, seguido de transmetalación, justifica la formación del enantiómero mayoritario con elevado ee (Figura 41)



**Figura 41.** Estructuras de los estados de transición, B1 y B2, propuestas para el ataque del grupo arilo sobre las caras *re* y *si* de la ciclohexenona.

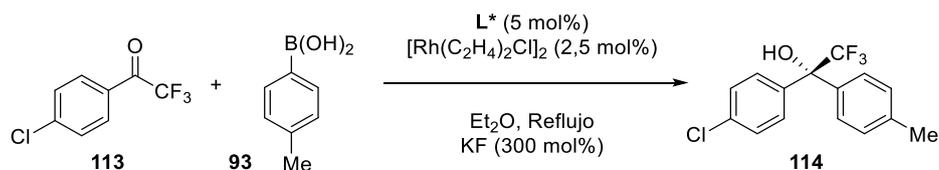
### III.1.3. Reacción enantioselectiva de adición 1,2 de ácidos arilborónicos a cetonas trifluorometiladas.

En este apartado se indican los resultados obtenidos al utilizar la misma batería de ligandos de tipo sulfonamida-sulfóxido **85-85** como precursores de catalizadores en la reacción de adición 1,2 de ácidos arilborónicos a cetonas trifluorometiladas, con objeto de obtener los correspondientes alcoholes trifluorometilados en su forma enantiopura, y determinar el ligando idóneo para este proceso.

### Capítulo III. Ligandos quirales bidentados en catálisis organometálica mediada por Rh

Para ello, seleccionamos como reacción modelo la adición del ácido *p*-tolilborónico **93** sobre la trifluorometil-*p*-clorofenilcetona **113**. La adición se llevó a cabo utilizando las condiciones de reacción optimizadas previamente, 5 mol% de ligando quiral, 2,5 mol% del precursor de rodio  $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$ , calentando a reflujo y utilizando KF como base, en éter etílico como disolvente. Desafortunadamente, la mayoría de los ligandos resultaron ser inactivos, recuperándose la cetona de partida sin reaccionar. En la tabla 8 se indican los resultados obtenidos con los dos únicos ligandos con los que se obtuvo el trifluorometil carbinol, siendo uno de ellos el isopropil derivado que ha proporcionado resultados excelentes en las adiciones 1,4 anteriormente comentadas.

**Tabla 8:** Adición del ácido *p*-tolilborónico **93** a la trifluorometil *p*-clorofenil cetona **113** catalizada por rodio, en presencia de los ligandos quirales **85**-(*R*<sub>S</sub>,*S*<sub>C</sub>,*S*<sub>S</sub>) y **87**-(*R*<sub>S</sub>,*S*<sub>C</sub>,*S*<sub>S</sub>).



Entrada	Ligando	Rto. <sup>b</sup> (%)	R/S	e.e. (%) <sup>c</sup>
1	 <b>86</b> -( <i>R</i> <sub>S</sub> , <i>S</i> <sub>C</sub> , <i>S</i> <sub>S</sub> )	29%	86:14	72%
2	 <b>87</b> -( <i>R</i> <sub>S</sub> , <i>S</i> <sub>C</sub> , <i>S</i> <sub>S</sub> )	14%	92:8	84%

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 5 mol % de ligando, 2,5 mol %  $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$ ; <sup>b</sup> Rendimiento de producto aislado por columna cromatográfica; <sup>c</sup> ee <sup>c</sup> Determinado mediante HPLC quiral utilizando una columna Chiralcel OJ-H.

Desafortunadamente, con ambos ligandos se obtuvieron los acoholes trifluorometilados con rendimientos químicos muy bajos y enantioselectividad tan sólo moderada.

Este resultado pone de manifiesto una vez más, que la especificidad de los ligandos quirales en catálisis asimétrica es un hecho muy frecuente y la dificultad que entraña el diseño de ligandos que sean de aplicabilidad general en diferentes procesos catalíticos.

#### III.2. Ligandos quirales bidentados de tipo sulfinamido/olefina (sulfolefinas).

Como hemos comentado en los dos últimos apartados (III.1.1 y III.1.2), existe la necesidad de disponer de ligandos no sólo eficaces en las adiciones 1,2 y 1,4, sino que sean estables a la humedad y al oxígeno, y cuya síntesis sea asequible y versátil.

En este sentido, uno de los elementos de coordinación más interesantes que han aparecido últimamente en el panorama de la catálisis asimétrica son las olefinas quirales. Aunque la química de coordinación de los complejos metal-olefina es conocida desde hace tiempo, las aplicaciones de estos complejos en catálisis son sumamente escasas.<sup>101</sup> Este hecho, debe atribuirse a la noción generalizada de que estos complejos poseen una estabilidad limitada. Las olefinas quirales coordinantes pueden disociarse en el transcurso del ciclo catalítico, induciendo por lo tanto una erosión en la inducción asimétrica. La labilidad de los complejos metal-olefina debe ciertamente tomarse en consideración cuando se plantea su uso en catálisis; sin embargo, un gran número de procesos asimétricos han sido eficientemente

---

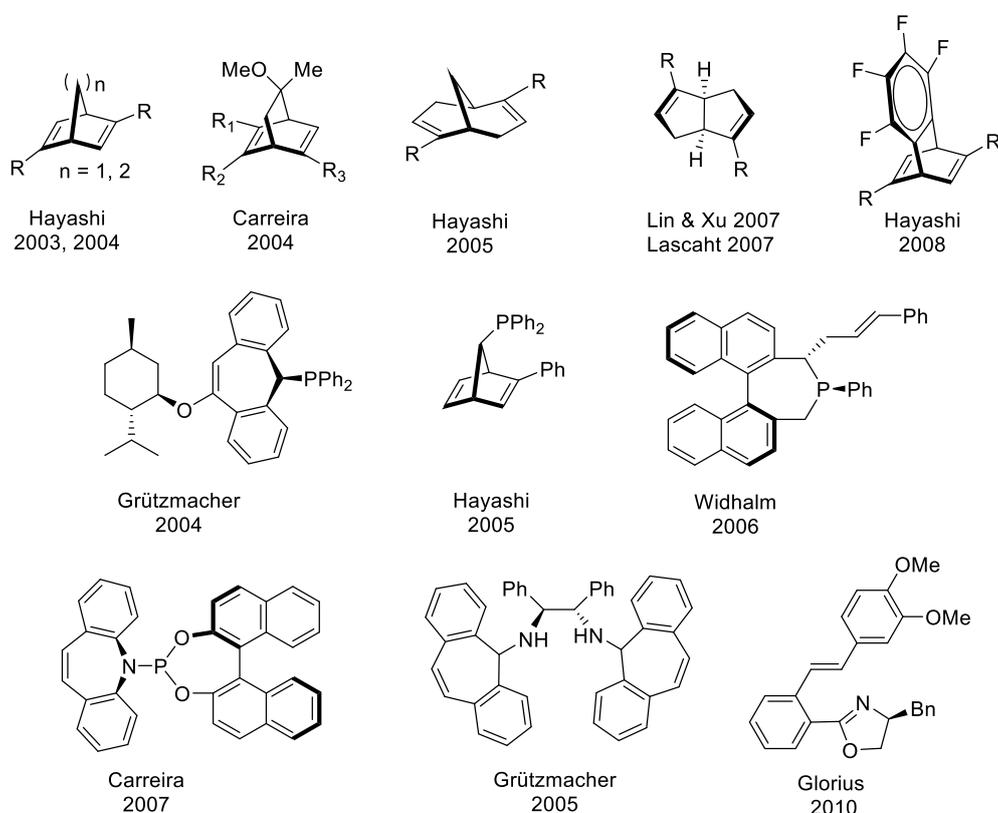
<sup>101</sup> (a) Shintani, R.; Ueyama, K.; Yamada, I.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3425-3427; (b) Shintani, R.; Okamoto, K.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4757-4759; (c) Nishimura, T.; Nagaosa, M.; Hayashi, T. *Chemistry Letters*, **2008**, *37*, 860-861; (d) Defieber, C.; Paquin, J.-F.; Serna, S.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3873-3876; (e) Wang, Z.-Q.; Feng, C.-G.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5336-5337; (f) Fischer, C.; Defieber, C.; Suzuki, T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*(6), 1628-1629.

catalizados utilizando olefinas quirales desde su primer uso por Hayashi (2003),<sup>102</sup> y Carreira (2004) (figura 16).<sup>99d</sup> En algunos casos, las olefinas quirales han sobrepasado en actividad a los ligandos fosforados. Estos resultados, son consecuencia de la estabilidad de los complejos metal-olefina debido a la coordinación del metal con olefinas conformacionalmente restringidas, o por combinación con otros elementos donadores tales como el fósforo o el nitrógeno (figura 42).<sup>103</sup>

---

<sup>102</sup> Hayashi, T.; Ueyama, K.; Tokunaga, N.; Yoshida, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*(38), 11508-11509.

<sup>103</sup> (a) Maire, P.; Deblon, S.; Breher, F.; Geier, J. Böhrer, C.; Rüegger, H.; Schönberg, H.; Grützmacher, H. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4198-4205; (b) Maire, P.; Breher, F.; Grützmacher, H. *Ang. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*(39), 6325-6329; (c) Defieber, C.; Ariger, M.; Moriel, P.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3139-3143; (d) Shintani, R.; Duan, W.-L.; Nagano, T.; Okada, A.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4611-4614; (e) Hahn, B. T.; Tewes, F.; Fröhlich, R.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1143-1146; (f) Kasak, P.; Arion, V. B.; Widhalm, M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*(22), 3084-3090.

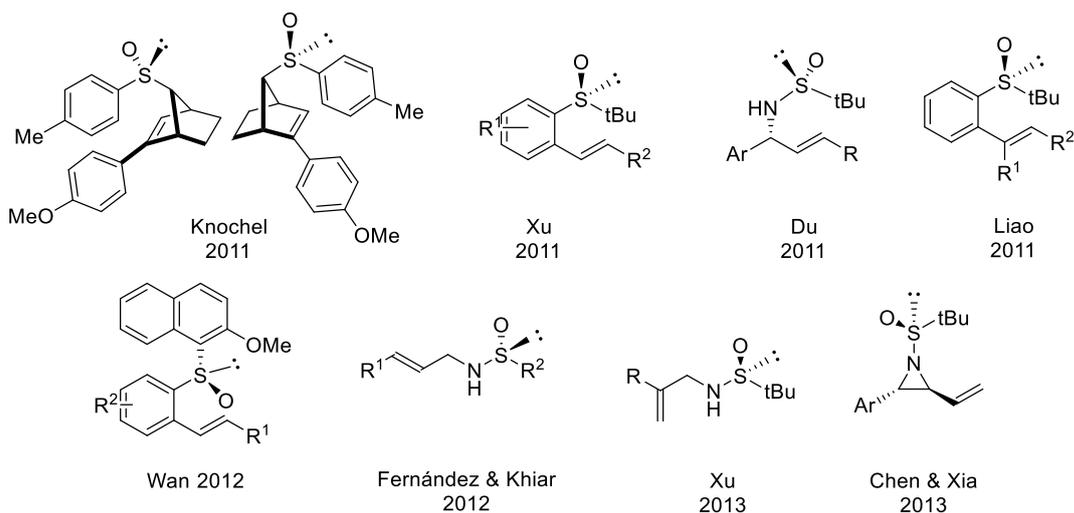


**Figura 42.** Ligandos quirales de tipo dieno y olefina-fósforo/nitrógeno utilizados como precursores de catalizadores quirales de Rh(I) en la adición conjugada

A principios de esta década, los grupos de Knochel, Xu y Du encontraron, de forma independiente y simultánea, que los derivados sulfóxido-olefina constituyen excelentes precursores de catalizadores en las reacciones de adición 1,4, mediadas por Rh (figura 17)<sup>96b,104</sup> Sin embargo, la síntesis de estos ligandos no es trivial y en el caso del *p*-tolilderivado, implica

<sup>104</sup> (a) Thaler, T.; Guo, L. N.; Steib, A. K.; Raducan, M.; Karaghiosoff, K.; Mayer, P.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3182-3185; (b) Qi, W.-Y.; Zhu, T.-S.; Xu, M.-H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3410-3413; (c) Wang, Y.; Feng, X.; Du, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4954-4957.

una separación cromatográfica de diastereoisómeros. Paralelamente a nuestro trabajo en este campo,<sup>14,21</sup> los grupos de Wan, Chen y Xia desarrollaron otros ligandos sulfóxido-olefina y sulfenamido-olefina (figura 43) para la misma transformación.<sup>41,105</sup>



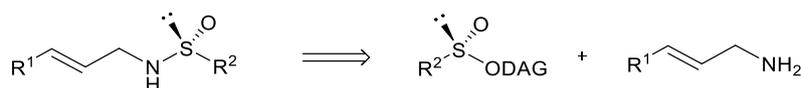
**Figura 43.** Ligandos quirales de tipo azufre-olefina utilizados como precursores de catalizadores quirales de Rh(I) en la adición conjugada

Teniendo en cuenta nuestra propia experiencia en la utilización de sulfonamidas en reacciones de adición 1,4 catalizadas por rodio<sup>14,18,19,20,21</sup> y en la preparación de sulfonamidas quirales,<sup>106</sup> el Grupo de Investigación donde se ha desarrollado esta Tesis Doctoral presentó, en 2012, una serie de ligandos mixtos de tipo sulfonamida-olefina (figura 44)<sup>21</sup> Estos ligandos son derivados de alilaminas y contienen un átomo de azufre como único centro

<sup>105</sup> (a) Zhu, T.-S.; Xu, M.-H. *Chin. J. Chem.* **2013**, *31*, 321-328; (b) Chen, Q.; Chen, C.; Guo, F.; Xia, W. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6433-6435.

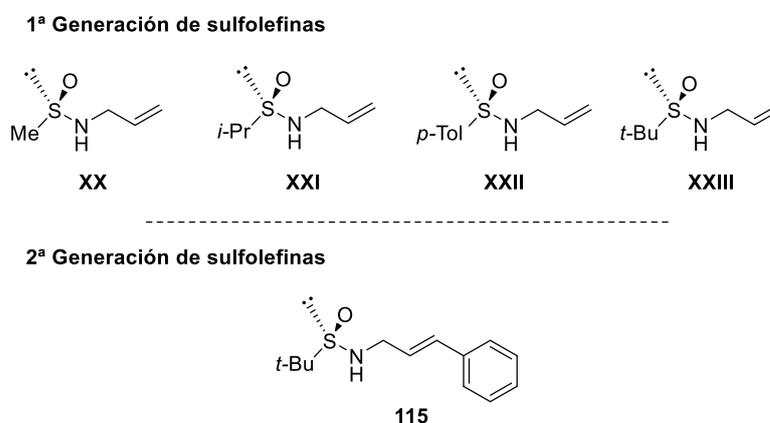
<sup>106</sup> (a) Chelouan, A.; Jiménez, R.; Khair, N.; Fernández, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *31*, 6935-6944; (b) Fernández, I.; Valdivia, V.; Gori, B.; Alcudia, F.; Alvarez, E.; Khair, N. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1307-1310; (c) Fernández, I.; Valdivia, V.; Khair, N. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 745-748.

estereogénico. Denominados como “sulfolefinas”, fueron sintetizados en un único paso de reacción y a partir de un agente sulfinilante diastereoméricamente puro, suprimiendo así la exigencia de utilizar la *terc*-butilsulfinamida descrita anteriormente (figura 44).



**Figura 44.** Síntesis de ligandos mixtos de tipo sulfinamida-olefina.

Teniendo en cuenta que existe un gran número de alilaminas comercialmente asequibles, la generalidad del proceso depende fundamentalmente de la capacidad de la metodología de síntesis del agente sulfinilante para generar diversidad estereoquímica y molecular. Afortunadamente, la metodología de la DAG<sup>23,98</sup> brindó una herramienta ideal para este proceso y permitió la síntesis de una primera generación de ligandos sulfolefina (figura 44), quedando demostrado, que el grupo *terc*-butilsulfinilo está directamente relacionado con la mejora de la enantioselectividad del proceso, lo que dio lugar a una sulfolefina de segunda generación (**115**) donde se incluyó un sustituyente de tipo arilo sobre el doble enlace C=C (Figura 45)



**Figura 45.** Ligandos de tipo sulfinamida-olefina desarrollados por nuestro Grupo de Investigación.

En concreto, esta sulfolefina **115** (figura 45), es uno de los primeros y escasos ejemplos de ligando quiral mixto de tipo sulfinamida/olefina descritos en la bibliografía,<sup>103b,107</sup> y fue diseñado y utilizado por nuestro Grupo como precursor del catalizador quiral en la adición de ácidos borónicos a alquenos y cetonas activadas promovida por rodio, utilizando disolventes orgánicos e incluso agua como medio de reacción seguro y económico.<sup>18,21</sup> Los resultados obtenidos en las adiciones 1,4 a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, tanto cíclicas como acíclicas fueron excelentes en cuanto a rendimientos químicos y enantioselectividad se refiere (84-99% ee)<sup>18</sup>

<sup>107</sup> (a) Jin, S. S.; Wang, H.; Zhu, T. S.; Xu, M. H. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1764-1768; (b) Feng, X.; Nie, Y.; Zhang, L.; Yang, J.; Du, H. *Tetrahedron Letters*, **2014**, *55*, 4581-4584; (c) Feng, X.; Nie, Y.; Yang, J.; Du, H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 624-627; (d) Liu, Z.; Feng, X.; Du, H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3154-3157; (e) Feng, X.; Wei, B.; Yang, J.; Du, H. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5927-5929; (f) Feng, X.; Wang, Y.; Wei, B.; Yang, J.; Du, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3300-3303; (g) Wang, H.; Li, Y.; Xu, M.-H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3962-3965; (h) Li, Y.; Zhu, D.-X.; Xu, M.-H. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11659-11661; (i) Wang, H.; Xu, M.-A. *Synthesis*, **2013**, *45*, 2125-2133; (j) Wang, H.; Jiang, T.; Hu, M.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 971-974; (k) Zhu, T. S.; Jin, S. S.; Xu, M. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 780-783; (l) Wen, Q.; Zhang, L.; Xiong, J.; Zeng, Q. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 5360-5364; (m) Jiang, T.; Chen, W.-W.; Xu, M.-H. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2138-2141; (n) Low, D.-W.; Pattison, G.; Wiczysty, M.-D.; Churchill, G.-H.; Lam, H.-W. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2548-2551; (ñ) Jin, S.-S.; Wang, H.; Xu, M.-H. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7230-7232.

### Capítulo III. Ligandos quirales bidentados en catálisis organometálica mediada por Rh

---

Por el contrario, en el caso de las adiciones 1,2 a trifluorometilcetonas, los excesos enantioméricos conseguidos en la síntesis de los correspondientes alcoholes quirales, fueron sólo de moderados a buenos, llegando a un 78% ee, en el mejor de los casos.

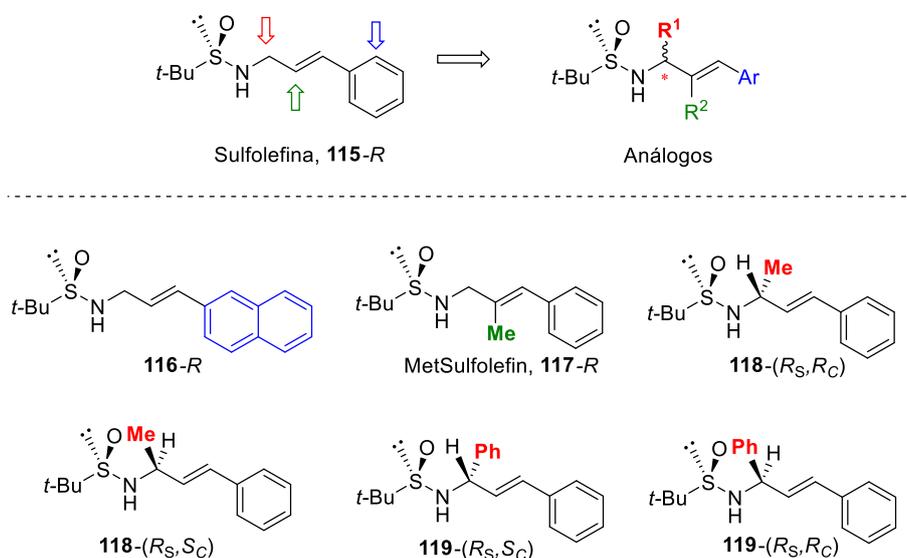
Por tanto, para determinar la influencia de cada grupo funcional presente en la estructura de la sulfolefina sobre el curso estereoquímico de la reacción, y optimizar los resultados obtenidos en las reacciones de adición 1,2, es necesario diseñar diferentes análogos y estudiar su efectividad como ligandos quirales en catálisis organometálica.

Es dentro de este contexto donde se presenta, en el siguiente apartado de esta Memoria, el diseño, la síntesis y la aplicación en catálisis asimétrica organometálica de una nueva generación de sulfolefinas como ligandos quirales mixtos bidentados.

Cabe mencionar que la metodología de la DAG es la única que nos permite modular la naturaleza del sustituyente en el azufre sulfinílico, pero una vez demostrada la superioridad del grupo *terc*-butilsulfinilo,<sup>21</sup> y considerando que ambos enantiómeros de la *terc*-butilsulfinamida son comercialmente accesibles a un precio muy asequible, resulta más ventajoso, en este caso, preparar las nuevas sulfolefinas a partir de estos sustratos. Por tanto, Es esta aproximación la que, como veremos a continuación, hemos seguido en esta Tesis Doctoral.

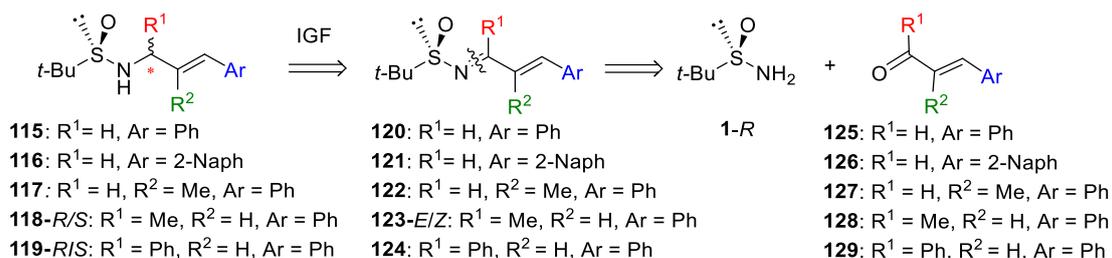
### III.2.1. Síntesis de análogos de la sulfolefina.

Los ligandos cuyas estructuras se encuentran representadas en la figura 46, han sido diseñados con objeto de determinar la influencia que, sobre el rendimiento químico y estereoquímico, ejerce la presencia de sustituyentes de diferente naturaleza en los dos carbonos olefínicos (ligandos **116** y **117**, figura 46) y en posición alílica (compuestos **118** y **119**, figura 46). Por una parte preparamos el naftilderivado para determinar la influencia de la sustitución del anillo aromático de fenilo sobre la olefina en **115**, por otro grupo aromático más voluminoso como es el grupo naftilo en **116**. Por otra parte, nos pareció interesante comprobar la influencia de la sustitución sobre el carbono oléfínico no terminal, incorporando un grupo metilo en esta posición en el ligando **117**. Por otra parte, en el caso de los derivados **118** y **119**, la presencia de un nuevo centro estereogénico, al incorporar un grupo metilo o fenilo en posición alílica, nos permitiría estudiar la influencia de su estereoquímica sobre la enantioselectividad del proceso catalítico. En todos los casos se mantuvo el grupo *terc*-butilo sobre el azufre sulfinílico en la estructura de estos ligandos, ya que como se comentó anteriormente estudios previos habían puesto de manifiesto que la presencia de un grupo estéricamente impedido en esta posición, resulta ser beneficioso para la enantioselectividad del proceso catalítico.<sup>21</sup>



**Figura 46.** Estructura de análogos de la sulfolefina

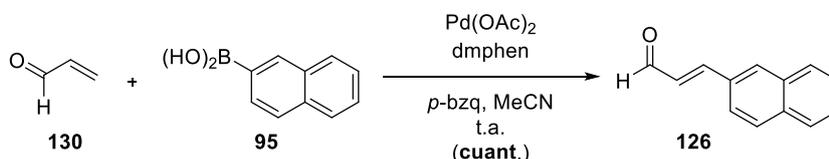
Un análisis retrosintético muestra que estos ligandos pueden prepararse fácilmente a partir de las correspondientes sulfinilimas (**120-125**, figura 47), que a su vez pueden obtenerse mediante condensación de la *tert*-butilsulfinamida **1-R**, un compuesto quiral comercial y económicamente asequible, con el correspondiente derivado carbonílico (aldehído o cetona) **125-129**, figura 47.



**Figura 47.** Análisis retrosintético de la síntesis de ligandos de tipo sulfinamido-olefinas,

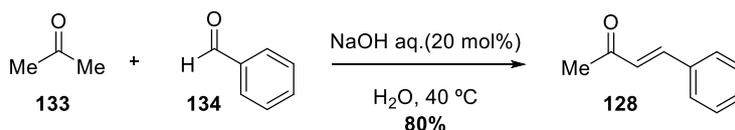
Por lo tanto, en primer lugar abordamos la síntesis de aquellos compuestos carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturados que no son comerciales. En concreto, se prepararon el (*E*)-3-(naftalen-2-il)acrilaldehído **126**, la (*E*)-4-fenilbut-3-en-2-ona **128**.

El aldehído **126** se obtuvo con elevado rendimiento, mediante una reacción de acoplamiento  $Csp^2-Csp^2$ , de tipo Heck, a partir de acroleína **130** y ácido 2-naftilborónico **95**, en presencia de *p*-benzoquinona (*p*-bzq) **131** y neocuproína (dmphen) **132**, utilizando acetato de paladio como catalizador y acetonitrilo como disolvente (esquema 36)



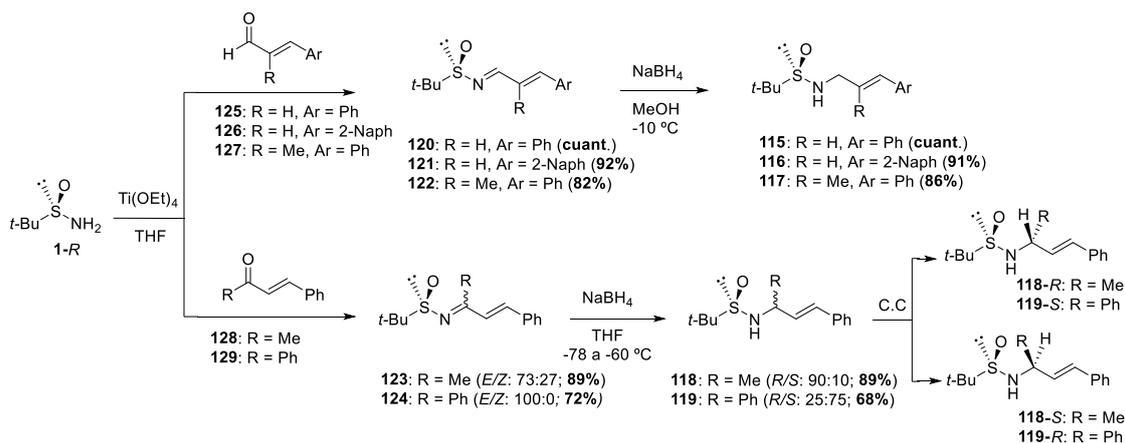
Esquema 36.

Por su parte, la cetona **128** se obtuvo mediante una reacción de condensación aldólica cruzada (esquema 37). Para ello, a una mezcla de benzaldehído **133** en acetona **134** en exceso y agua, se añadió una disolución acuosa de NaOH al 5% como base. La mezcla se calentó a 40 °C durante 3,5 horas, y tras evaporar el exceso de acetona y extraer con AcOEt, se obtuvo la cetona **128** deseada, con buen rendimiento y alto grado de pureza (esquema 37)



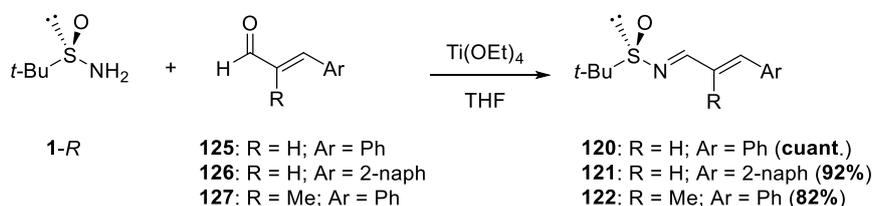
Esquema 37

Disponiendo ya de los sustratos de partida, se prepararon los diferentes ligandos **115-119**, siguiendo la ruta sintética que se indica en el esquema 38 que comentaremos brevemente a continuación.



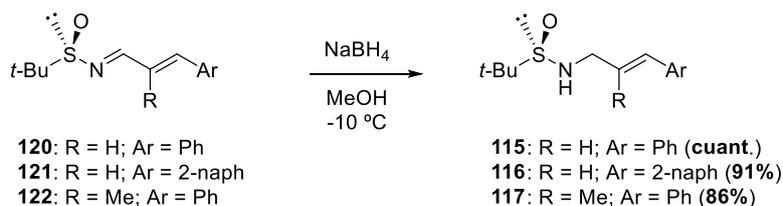
Esquema 38

Para la síntesis de los ligandos **115-117**, con el grupo sulfonamido como único centro estereogénico, la primera etapa de condensación de la (*R*)-*tert*-butanosulfonamida **1-R** y el aldehído **125-127**, utilizando  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  como ácido de Lewis, se completa en 24 horas, con rendimientos muy elevados (82%-cuant.) La reacción rinde exclusivamente las sulfiniliminas de configuración *E*, como producto de control termodinámico, con menor impedimento estérico, esquema 39.



Esquema 39

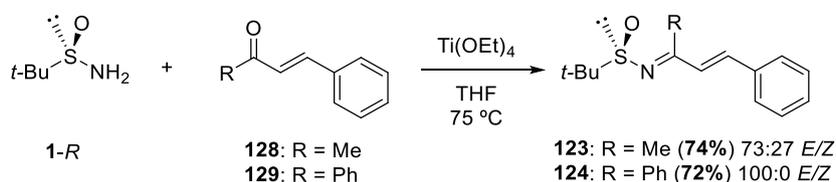
La segunda etapa consiste en la reducción del enlace imínico, utilizando  $\text{NaBH}_4$  como agente reductor y metanol como disolvente, enfriando a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  y dejando subir la temperatura hasta temperatura ambiente. Tras purificación en columna cromatográfica, se obtienen así las sulfonil-olefinas **115-117** de forma enantiopura con un elevado rendimiento (esquema 40) La reacción transcurre de forma quimioselectiva, reduciéndose tan sólo el doble enlace imínico  $\text{C=N}$  y manteniéndose inalterado el doble enlace  $\text{C=C}$ .



Esquema 40

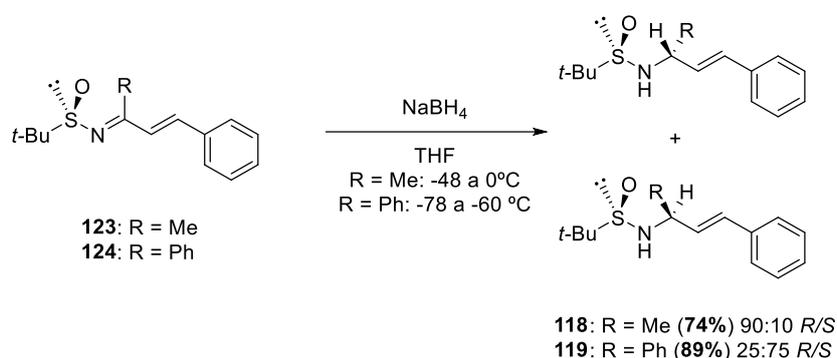
A diferencia de las sulfonamido-olefinas **115-117** que se caracterizan por la presencia de un único centro estereogénico en el azufre, en los ligandos **118 y 119** existen dos centros estereogénicos, el azufre sulfonílico y el carbono alílico. Su síntesis tiene lugar de forma análoga, comenzando por la condensación de la (*R*)-*tert*-butanosulfonamida **1-R** con una cetona, en lugar de un aldehído, por lo que es necesario calentar a  $75\text{ }^\circ\text{C}$  para que la reacción tenga lugar. De esta forma se obtienen las sulfonilcetiminas **123-124** con buenos rendimientos. En el caso del derivado metilado **123**, se obtiene una mezcla de los dos posibles diastereoisómeros *E/Z* en

proporción 73:27, mientras que en el caso del fenilderivado **124** tan sólo se obtiene exclusivamente el diastereoisómero de configuración *E* (esquema 41)



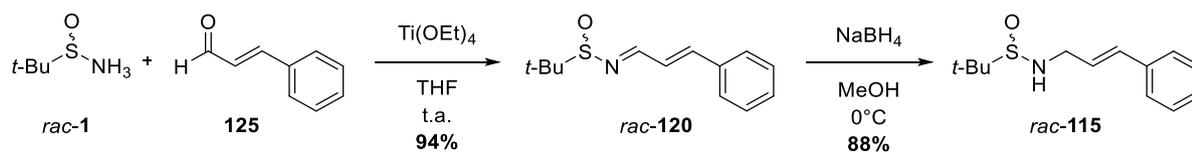
Esquema 41

La reducción del doble enlace imínico de las cetiminas **123** y **124** genera un nuevo centro estereogénico sobre el carbono alílico, cuya estereoquímica viene determinada por el grupo *tert*-butilsulfinilo. Se comprueba que en ambos casos la reducción no tiene lugar de forma totalmente diastereoselectiva, obteniéndose ambos epímeros en el nuevo centro estereogénico, y por lo tanto es necesario realizar la separación cromatográfica de las dos sulfinamidas diastereoisómeras **118-119**. Por lo tanto, decidimos llevar a cabo la reducción del metilderivado **123** sobre la mezcla de ambos diastereoisómeros *E/Z* sin separación previa. En este sentido cabe destacar el incremento del exceso diastereomérico observado en la reducción, con respecto a la proporción de los diastereoisómeros *E/Z* de partida. Se pasa de una proporción de 73:27 de las sulfiniliminas **123-E:123-Z** a una relación 90:10 de sulfinamidas diastereoisómeras **118-R:118-S** (esquema 42). Por su parte, la reducción de la sulfinilcetimina **124** rinde las sulfinamidas **119-R:119-S** en una relación 25:75.



Esquema 42

Por otra parte, se preparó la sulfolefina racémica *rac-115*, como precursor del correspondiente catalizador de rodio racémico, que nos permite obtener en cada caso los productos finales de los distintos procesos estudiados en forma racémica y utilizarlos como referencia para poner a punto las condiciones de separación cromatográfica de ambos enantiómeros, en el análisis de la enantioselectividad mediante HPLC quiral. La metodología de síntesis de *rac-115* es idéntica a la indicada anteriormente, pero utilizando *tert*-butilsulfinamida racémica *rac-1* y cinamaldehído **125** como sustratos de partida (esquema 43).

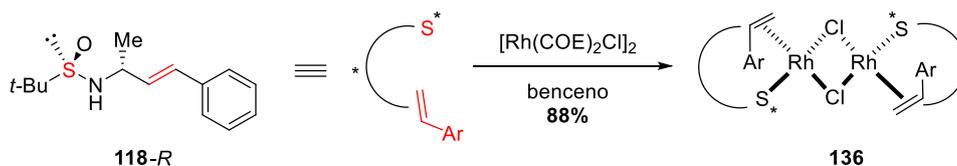


Esquema 43

### III.2.2. Estudios estructurales sobre los complejos de rodio con sulfolefinas.

Como ya se ha comentado anteriormente, las sulfolefinas con tres heteroátomos diferentes y un doble enlace pueden coordinarse al metal de diferentes maneras. Con el objeto de determinar el tipo de coordinación en la estructura de los complejos intermedios, se ha llevado a cabo un estudio estructural de los correspondiente complejo de rodio, tanto en disolución como en estado sólido. Parte de este trabajo se realizó en colaboración con el Grupo de Investigación del Profesor Romano Dorta de la Universidad FAU-Erlangen-Nürnberg (Erlangen, Alemania), a través una estancia predoctoral.

Para este estudio, se escogió como ligando la sulfolefina **118-R** con un carbono quiral. La síntesis del complejo se llevó a cabo mediante reacción del ligando **118-R** (100 mol%) con el dímero de rodio el clorobis(cicloocteno)rodio (I) **135** (50 mol%) en benceno, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón. Tras una noche en agitación, se lava el precipitado formado con pentano, dando lugar al correspondiente complejo de Rh(I) **136** como un sólido de color amarillo con un alto rendimiento químico. Igual que el ligando de partida, el complejo **136** es estable a temperatura ambiente, a la humedad y al oxígeno del aire (esquema 44)



Esquema 44

El espectro de RMN del complejo (figura 47) muestra un patrón de desplazamientos químicos en acuerdo con una coordinación del ligando al rodio a través del azufre y del doble enlace, tabla 9. En este sentido, y como se puede apreciar de los datos espectroscópicos del complejo, tabla los protones del doble enlace C=C, así como al protón en posición alílica son fuertemente afectados. Aunque en menor medida, el protón del átomo de N, los protones del grupo metilo del nuevo centro quiral y aquéllos del grupo *terc*-butilo se ven también afectados, al contrario que los protones del anillo de fenilo que no registrarán ningún cambio destacable.

**Tabla 9.** Diferencia entre los desplazamientos químicos (ppm) de protones del ligando libre **118-R** con su complejo de rodio **136** ( $\Delta\delta$ )<sup>a</sup>.

	Ligando <b>118-R</b>	Complejo <b>136</b>	$\Delta\delta$
NH	3,33	3,60	0,27
-NH-CH-	4,13-4,06	3,21	-0,85-0,93
-NH-CH-CH <sub>3</sub>	1,38	1,90	0,52
-CH=CH-Ph	6,26	4,40	-1,86
-CH=CH-Ph	6,58	4,40	-2,18
-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	7,41-7,23	7,37-7,16	-0,04-0,06
-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	1,21	1,49	0,28

<sup>a</sup> $\Delta\delta = \delta_i(\text{complejo}) - \delta_i(\text{ligando})$

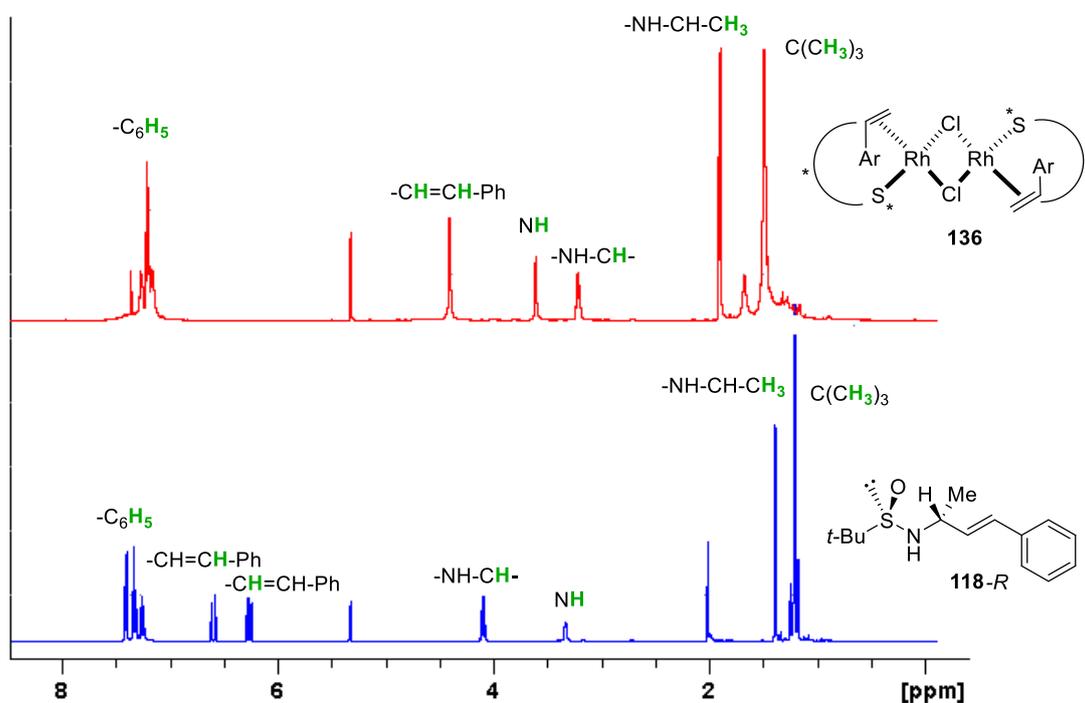
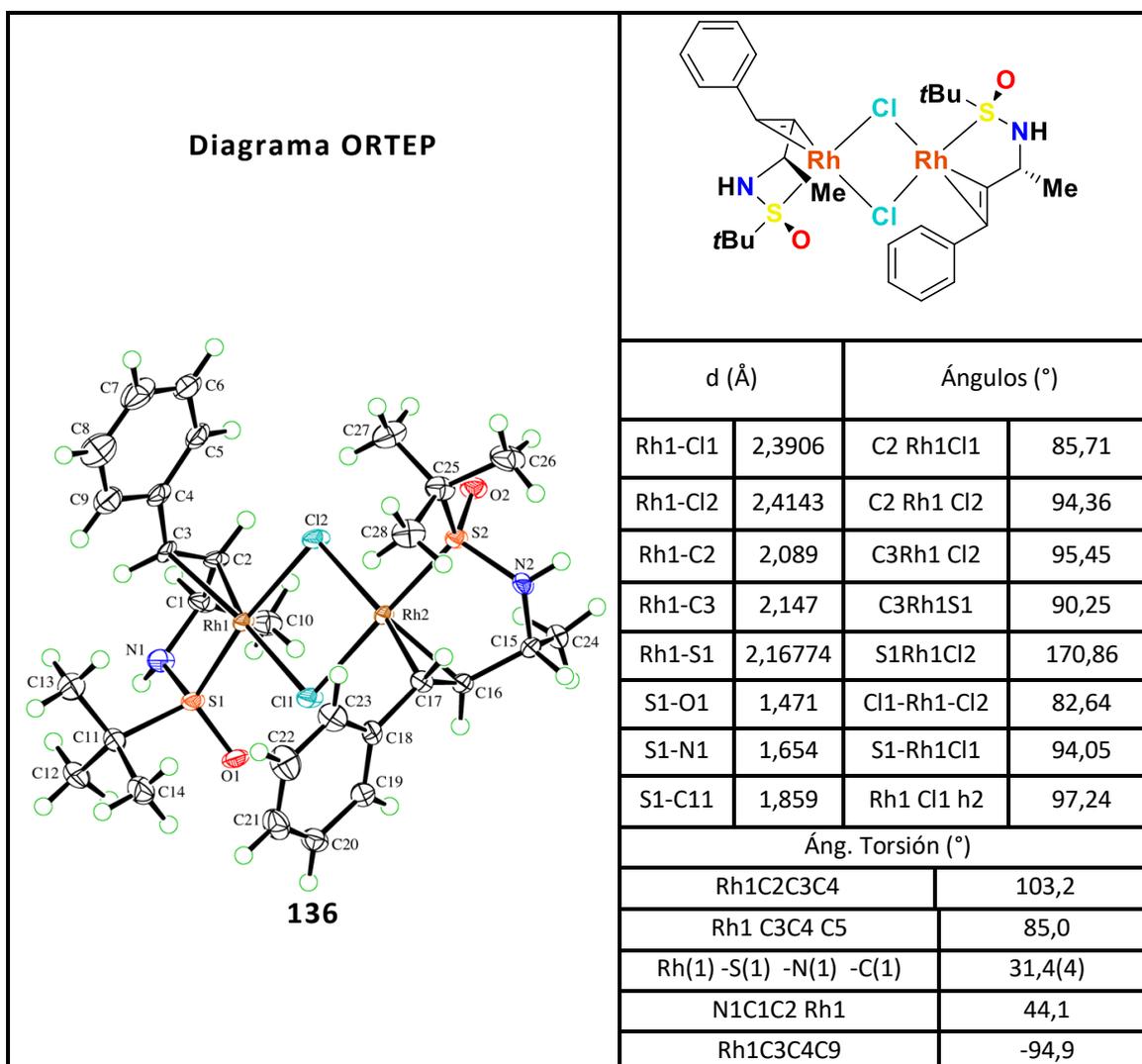


Figura 47. Superposición de espectros de RMN para  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 500MHz) del ligando **118-R** (azul) y del complejo **136** (rojo)

Afortunadamente se obtuvieron cristales adecuados para el estudio del complejo **136** mediante difracción de rayos-X (tabla 10). Como se puede observar y como era de esperar, el átomo de azufre y el doble enlace actúan como elementos de coordinación del rodio, formando un anillo de 5 miembros. Según se muestra en la Figura 48, el nuevo complejo formado tiene un eje de simetría  $\text{C}_2$ , al colocarse ambos ligandos en posición *trans* uno respecto del otro.

Tabla 10. Diagrama ORTEP del complejo 136 (tabla de datos)



La geometría en torno al rodio es plano cuadrada, ligeramente distorsionada, con ángulos de S(1)-Rh(1)-Cl(1) de 94,05 (5)°, C(3)-Rh(1)-S(1) de 90,25 (17)°, y Cl(1)-Rh(1)-Cl(2) de 82,64 (5)°, típico de complejos neutros de rodio (I). Las distancias de enlace Rh(1)-S(1) = 2,16774 (2) Å presenta valores típicos del enlace Rh-SO<sub>2</sub> (2,17 Å). Las distancias Rh-Cl [Rh(1)-Cl(1) = 2,3906 (13) Å y Rh(1)-Cl(2) = 2,4143(14) Å] están en el mismo rango que en los complejos de Rh(I) conocidos.<sup>71f</sup> Por otra parte, resulta interesante observar que no existe una gran diferencia entre las distancias de enlace *trans* al átomo de azufre de la sulfinamida Rh1-Cl = 2,4143 Å y el enlace *trans* a la olefina Rh1-Cl2 = 2,3906 Å, lo que parece indicar que la sulfinamida tiene una influencia *trans* parecida a la olefina.

#### III.2.3. Reacción de adición 1,2 de ácido fenilborónico a *N*-tosilaminas.

Las diarilmetilaminas son bloques moleculares que se encuentran de manera frecuente en productos naturales y en compuestos con actividad farmacológica tal es como la tianeptina,<sup>108</sup> cetizirina,<sup>109</sup> Meclozina, Solifenacina,<sup>110</sup> BM+21.1326,<sup>111</sup> SNC80<sup>112</sup> o el ARM434 (figura 49)<sup>113</sup>

---

<sup>108</sup> (a) Gassaway, M. M.; Rives, M. L.; Kruegel, A. C.; Javitch, J. A.; Sames, D. *Translational Psychiatry*, **2014**, *1*, 1-5; (b) Oluyomi, O.; Datla, K. P.; Curzon, G. *Neuropharmacology*, **1997**, *36*, 383-387.

<sup>109</sup> (a) Han, Z.; Krishnamurthy, D.; Grover, P.; Fang, Q. K.; Pflum, D. A.; Senanayake, C. H. *Tetrahedron Letters*, **2003**, *44*, 4195-4197; (b) Pflum, D. A.; Krishnamurthy, D.; Han, Z.; Wald, S. A.; Senanayake, C. H. *Tetrahedron Letters*, **2002**, *43*, 923-926.

<sup>110</sup> Minor, D. L.; Wyrick, S. D.; Charifson, P. S.; Watts, V. J.; Nichols, D. E.; Mailman, R. B. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4317-4328.

<sup>111</sup> (a) Mertens, A.; Zilch, H.; König, B.; Schäfer, W.; Poll, T.; Kampe, W.; Seidel, H.; Leser, U.; Leinert, H. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2526-2535; (b) Ren, J.; Esnouf, R. M.; Hopkins, A. L.; Stuart, D. I.; Stammers, D. K. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3845-3851.

<sup>112</sup> Calderon, S. N.; Rothman, R. B.; Porreca, F.; Flippen-Anderson, J. L.; McNutt, R. W.; Xu, H.; Smith, L. E.; Bilsky, E. J.; Davis, P.; Rice, K. C. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2125-2128.

<sup>113</sup> Li, M.; Yucel, B.; Adrio, J.; Bellomo, A.; Walsh, P. J. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2383-2391.

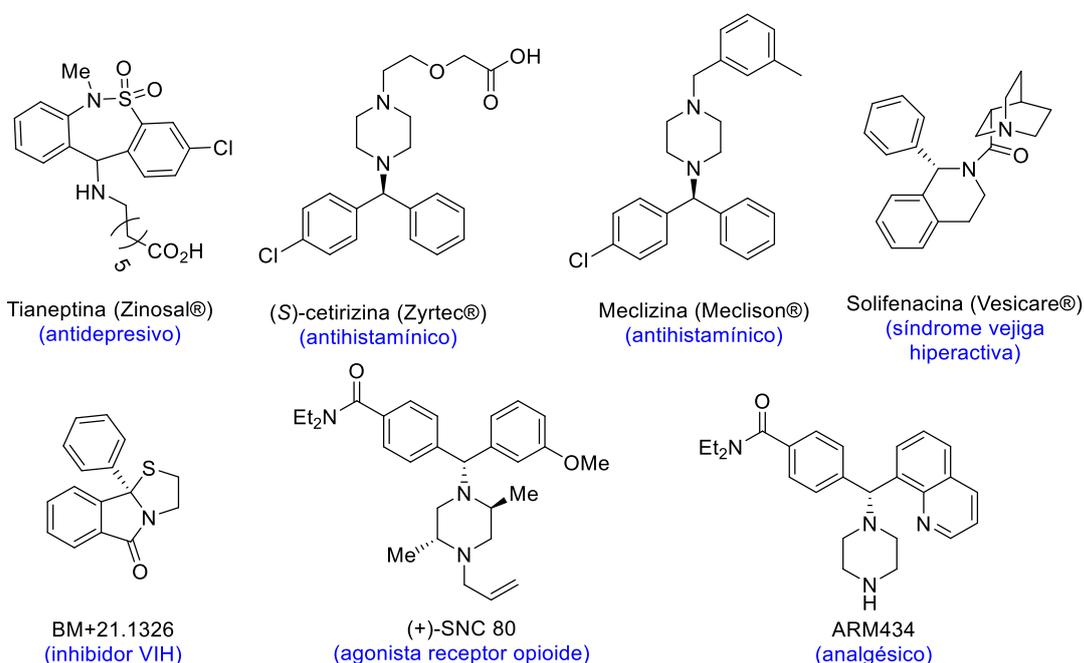


Figura 49. Diarilmetilaminas con actividad farmacológica.

Debido a la amplia utilidad de las diariletilaminas en química médica, el desarrollo de nuevas aproximaciones para acceder a ella en forma enantiopura es de gran interés, con la ventaja de su potencial inmediata aplicabilidad industrial. Una de las principales aproximaciones para acceder a estos compuestos es la adición de reactivos organometálicos a iminas. La estereoselectividad del proceso es generalmente controlada mediante el uso de ligandos coordinantes tipo O/N, o con auxiliares quirales. La arilación de las aldiminas catalizada con metales de transición, otra de las aproximaciones para acceder a las diarilmetilaminas, presenta la ventaja de poder utilizar agentes arilantes más suaves y menos reactivos tales como los ácidos borónicos.

En este sentido el uso de los ácidos borónicos como agentes arilantes ha sido ampliamente utilizado junto con catalizadores quirales de Pd y de rodio en la arilación asimétrica de iminas.

Hasta la fecha un gran número de ligandos quirales han sido utilizados en esta transformación incluyendo fosfinas,<sup>114</sup> fosfitos,<sup>115</sup> fosforoamiditos,<sup>116</sup> olefinas<sup>117</sup> y bis-sulfóxidos<sup>118</sup> (figura 50), que en presencia del precursor adecuado de rodio rinden las aminas quirales con buenos rendimientos y excelente excesos enantioméricos. De los diferentes ligandos utilizados cabe destacar el uso de dienos quirales utilizados por vez primera por el grupo de Hayashi, y que rinden los correspondientes diarilmetilaminas con excelentes rendimientos y excesos enantioméricos.<sup>115a,115b</sup> Posteriormente, el grupo de Senanayake en 2014 llevó a cabo dicha adición con total éxito mediante un ligando de tipo fosfina/olefina (figura 50), aunque con una carga de catalizador más alta.<sup>115c</sup> Hasta la fecha la carga de catalizador más baja (0,25 mol%) en esta transformación ha sido conseguida recientemente por el grupo de Reto Dorta utilizando bis-sulfóxidos atropoisoméricos con simetría C<sub>2</sub>.<sup>116</sup>

---

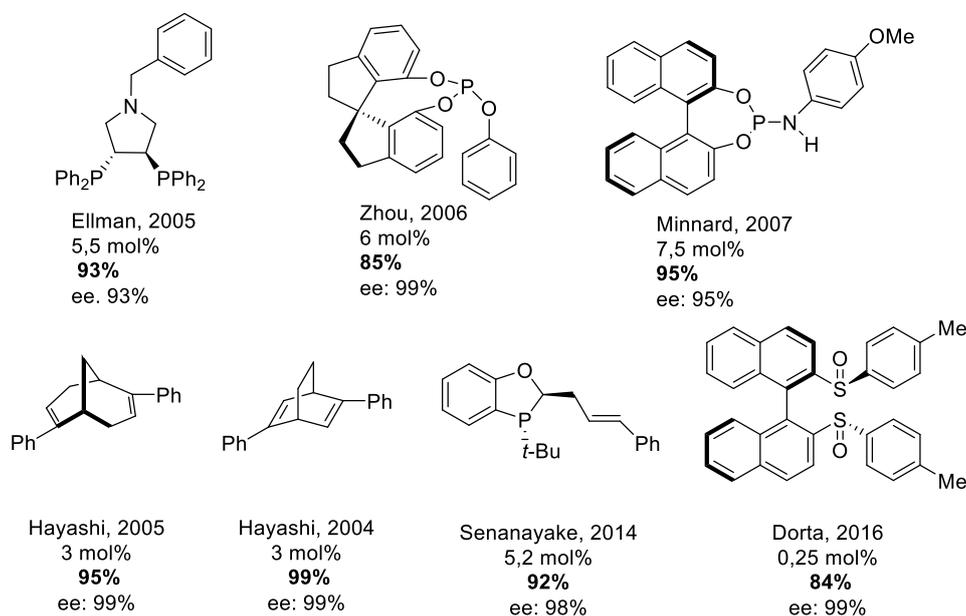
<sup>114</sup> Weix, D. J.; Shi, Y.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1092-1093.

<sup>115</sup> Duan, H-F.; Jia, Y.-J.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Org. Lett.* **2006**, *8(12)*, 2567-2569.

<sup>116</sup> Jagt, R. B. C.; Toullec, P. Y.; Geerdink, D.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L.; Minnaard, A. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2789-2791.

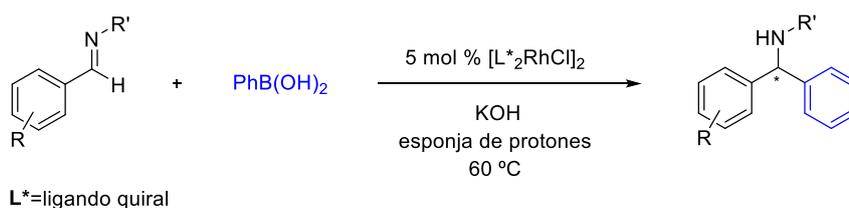
<sup>117</sup> (a) Tokunaga, N.; Otomaru, Y.; Okamoto, K.; Ueyama, K.; Shintani, R.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13584-13585; (b) Otomaru, Y.; Kina, A.; Shintani, R.; Hayashi, T. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 1673-1679; (c) Sieber, J. D.; Chennamadhavuni, D.; Fandrick, K. R.; Qu, B.; Han, Z. S.; Savoir, J.; Ma, S.; Samankumara, L. P.; Grinberg, N.; Lee, H.; Song, J. J.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5494-5497.

<sup>118</sup> Zhao, G.-Z.; Sipos, G.; Salvador, A.; Ou, A.; Gao, P.; Skelton, B.; Dorta, R. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1759-1766.



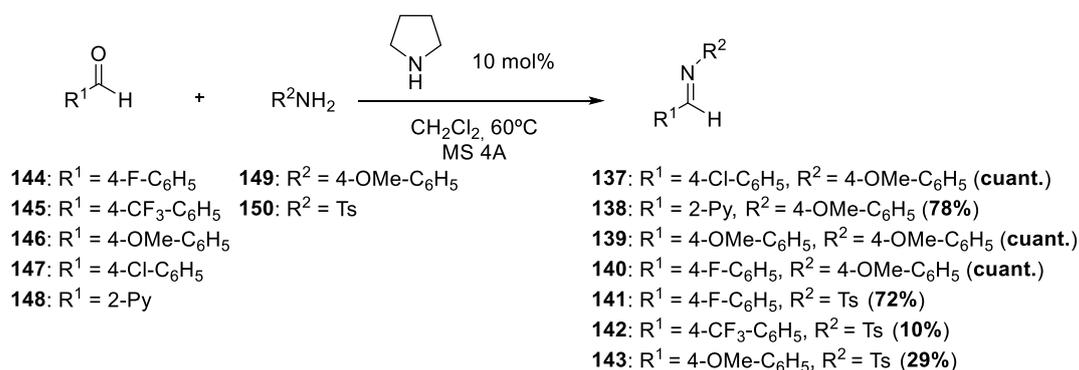
**Figura 50.** Ligandos quirales utilizados en la adición 1,2 de ácidos arilborónicos a *N*-tosiliminas.

Por nuestra parte, una vez obtenido y caracterizado el precursor avanzado del catalizador de rodio **136**, y enmarcado también dentro de la estancia predoctoral en el grupo del Prof. Romano Dorta, decidimos determinar su capacidad catalítica en la síntesis enantioselectiva de diarilaminas mediante adición asimétrica 1,2 del ácido fenilborónico sobre aldiminas, (Figura 51)



**Figura 51.** Reacción general de adición 1,2 enantioselectiva del ácido fenilborónico a aldiminas.

Para llevar a este estudio, fue necesaria la síntesis en primer lugar de diferentes iminas **137-143** como sustratos de partida. La síntesis de estas iminas ha sido llevada a cabo en diclorometano a 60°C, mediante la condensación del correspondiente aldehído **57-61** con *p*-metoxianilina **62** o *p*-toluensulfonamida **63**, utilizando un 10 mol% de pirrolidina como catalizador, en presencia de tamiz molecular 4Å (esquema 45)<sup>119</sup>



Esquema 45

Siguiendo este procedimiento, se obtuvieron las iminas derivadas de la 4-metoxianilina **137-140** con excelentes rendimientos químicos, mientras las tosyliminas **141-143** han sido aisladas con bajos rendimientos debido a su alta inestabilidad.<sup>115c</sup>

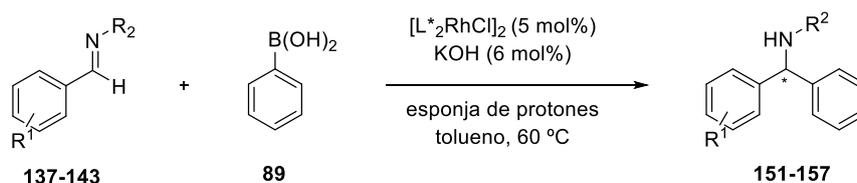
Seguidamente, se ha llevado a cabo el estudio de la reacción de adición 1,2 utilizando las condiciones óptimas descritas en la literatura consistente en el uso de tolueno como disolvente a 60°C, en presencia de esponja de protón y de KOH como base (esquema 45).<sup>116</sup> En todos los caso se empleó 5 mol% del complejo preformado o bien 5 mol% de complejo formado *insitu* con fines comparativos, y los resultados se encuentra recogidos en la tabla 11.

<sup>119</sup> Morales, S.; Guijarro, F.-G.; García-Ruano, J.-L.; Cid, M.-B. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1082-1089.

### Capítulo III. Ligandos quirales bidentados en catálisis organometálica mediada por Rh

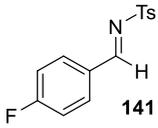
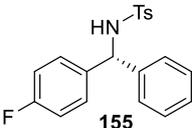
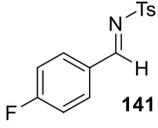
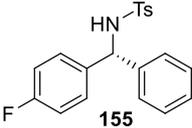
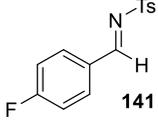
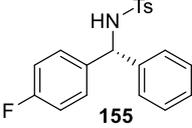
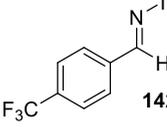
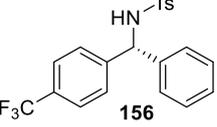
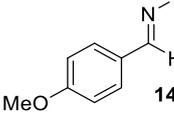
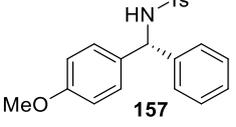
Mientras que la reacción no tuvo éxito con las iminas **137-140**, sí que fue con las tosyliminas **141-143**, las cuales son mejores electrófilos y por tanto, más reactivas al tener el doble enlace N=C activado. Los resultados se muestran en la tabla 8.

**Tabla 11.** Adición 1,2 del ácido fenilborónico a aldiminas catalizada por el complejo de rodio **136**.



Entrada	Imina	Producto	Rto. <sup>b</sup> (%)	ee <sup>c</sup> (%)
1			NR	---
2			NR	---
3			NR	---
4			NR	---

Capítulo III. Ligandos quirales bidentados en catálisis organometálica mediada por Rh

5	 141	 155	68%	84%
6 <sup>d</sup>	 141	 155	65%	80%
7 <sup>e</sup>	 141	 155	87%	79%
8	 142	 156	36%	57%
9	 143	 157	47%	82%

<sup>a</sup> En todas las reacciones se usa 5 mol % de catalizador de rodio y tolueno como disolvente. <sup>b</sup> rendimiento de producto aislado por columna cromatográfica; <sup>c</sup> ee determinado por HPLC mediante una columna quiral OD\_H: hexano/iPrOH 70/30, flujo 0,7 mL/min. <sup>d</sup> La reacción se llevó a cabo con la formación del complejo *in situ*. <sup>e</sup> se utilizó dioxano como disolvente.

Una de las primeras conclusiones que se puede sacar de los resultados obtenidos (tabla 8, entradas 1-4), es la no reactividad de las iminas derivadas de la *p*-metoxianilina **149** como electrófilo en este tipo de reacción. Es de destacar, que este resultado concuerda con los resultados reportados en la literatura, y que apunta la necesidad de utilizar iminas más reactivas. En este sentido, el uso de tosiliminas **141-143** como electrófilos, permitió que la reacción tuviera lugar (entradas 5-9, tabla 11), rindiendo las correspondientes aminas quirales **155-157** con rendimientos moderados y buena enantioselectividad (hasta un 84% ee) Es de

destacar que el empleo del complejo de Rh(I) **136**, como intermedio avanzado del catalizador, rinde la amina quiral **155** con un 84% de ee (entrada 5, tabla 11), mejorando así la enantioselectividad obtenida con el catalizador formado *in situ* (entrada 6, tabla 11) El cambio de disolvente de tolueno a dioxano mejoro el rendimiento químico, aunque en detrimento de la enantioselectividad del proceso (entrada 7, tabla 11) A excepción del la tosilimina con el grupo *p*-trifluorometilo **142** (entrada 8, tabla 11), que rinde la correspondiente amina **156** con bajos rendimiento (36%) y baja enantioselectividad, las otras dos tosiliminas utilizadas rinden el compuesto con rendimientos moderado y buenas enantioselectividades (entradas 5 y 9, tabla 11) Estos estudios preliminares, son muy prometedores y justifican el esfuerzo que se sigue realizando en el grupo de investigación para mejorarlos. En este sentido, la alta modularidad de los ligandos sulfolefinas, asociada a la simplicidad de la ruta sintética desarrollada para acceder a ellos nos permiten ser muy optimistas.

#### III.2.4. Reacción de adición enantioselectiva 1,4 de ácidos arilborónicos a cetonas $\alpha,\beta$ -insaturadas.

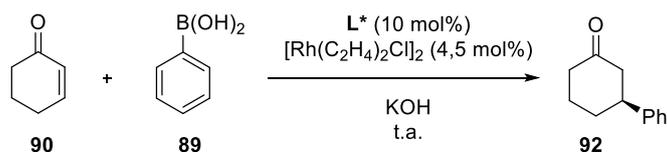
En primer lugar estudiamos los ligandos (**115-119**) como precursores de catalizadores de Rh(I) en la reacción de adición 1,4 de ácidos arilborónicos a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, proceso para el que la sulfolefina **115** habia demostrado su alta capacidad como catalizador quiral.

Seleccionamos como reacción modelo la adición del ácido fenilborónico **89** sobre la 2-ciclohexen-1-ona **90**. La reacción se llevó a cabo utilizando las condiciones previamente optimizadas, es decir: 10 mol% del ligando quiral, 4,5 mol% del precursor de rodio  $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$  **91**, y una disolución acuosa de potasa 2,5 M como base previamente desoxigenada. La reacción se agita a temperatura ambiente hasta que se consume la

### Capítulo III. Ligandos quirales bidentados en catálisis organometálica mediada por Rh

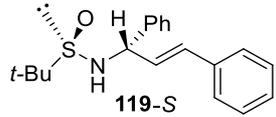
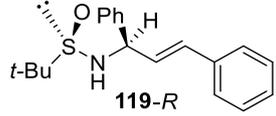
ciclohexenona de partida. En general, la reacción se completa en menos de 30 minutos y los resultados obtenidos se indican en la tabla 12.

**Tabla 12:** Adición 1,4 enantioselectiva de ácido fenilborónico (**89**) a la 2-ciclohexen-1-ona (**90**) utilizando los ligandos **115-119** como precursor del catalizador de rodio.



Entrada	Ligando	Disolvente	Rto. <sup>b</sup> (%)	R/S <sup>d</sup>	ee (%)
1		MeOH	96%	2:98	96
2		MeOH	80%	<b>1:99</b>	<b>98</b>
3		Tol	23%	87:13	74
4		MeOH	79%	79:21	58
5		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	56%	75:25	50
6		Tol	84%	5:95	90
7 <sup>c</sup>		Tol	90%	4:96	92
8		MeOH	78%	2:98	96
9		Tol	83%	7:93	86
10		MeOH	67%	2:98	96

### Capítulo III. Ligandos quirales bidentados en catálisis organometálica mediada por Rh

11	 119-S	MeOH	79%	<b>0:100</b>	<b>&gt;99</b>
12	 119-R	MeOH	83%	3:97	94

<sup>a</sup> Todas las reacciones se llevaron a cabo utilizando 10 mol % de ligando y 4,5 mol % de  $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$ ; <sup>b</sup> Rendimiento de producto aislado por columna cromatográfica; <sup>c</sup> Se utilizó 10 mol % del complejo de Rh preformado **136**; <sup>d</sup> ee determinado mediante HPLC con una columna quiral Phenomenex Lux 5 $\mu$ M cellulose-1: hexano/iPrOH 96/4, flujo 0,5 mL/min.

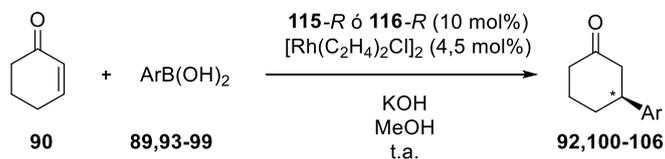
Como puede observarse en la tabla, a excepción del ligando **117**, el resto de los ligandos ensayados presentan una elevada capacidad catalítica, aislándose el producto de adición 1,4 con rendimientos químicos que van de buenos a excelentes y con una elevada enantioselectividad, siendo el producto mayoritario el enantiómero de configuración *S*. La enantioselectividad del proceso aumenta utilizando MeOH como disolvente. La naturaleza del anillo aromático (fenilo a naftilo) y del sustituyente del carbono alílico no influyen significativamente sobre la enantioselectividad del proceso. Sorprendentemente, en el caso del ligando **117**, se obtiene como producto mayoritario el enantiómero *R*, de configuración contraria al obtenido con el resto de los ligandos, a pesar de que en **117** se mantiene la misma configuración del azufre sulfínico que en los ligandos **115** y **116**, siendo éste el único centro estereogénico presente en estos ligandos (entradas 1-5, tabla 12). Es decir, la introducción de un grupo metilo en posición vinílica del ligando **117** invierte el curso estereoquímico de la reacción de adición y, al mismo tiempo, se produce una disminución de la enantioselectividad, con ee sólo moderados (50-74% ee). Los mejores resultados se obtienen con los ligandos **116** y **119-S** (entradas 2 y 11, tabla 12), con los que la adición es altamente estereoselectiva, obteniéndose el enantiómero *S* como único producto de la adición en el caso del ligando **119-**

S, mejorando el resultado obtenido previamente con la sulfolefina **115**. Por lo tanto, en base a este resultado, podemos seleccionar **119-S** como ligando tipo sulfinamida-olefina óptimo de la reacción de referencia y pasar a estudiar el alcance del proceso en la adición 1,4 con diferentes ácidos arilborónicos y diversas cetonas activadas. Pero, para seleccionar nuestro candidato nos hemos basado en su simplicidad sintética. Teniendo en cuenta que ambos ligandos se obtienen de forma análoga, en dos etapas, pero en el caso del ligando **119-S** es necesario llevar a cabo una última separación cromatográfica con muy bajos rendimientos, continuamos nuestro estudio con el ligando **116**.

Para ello, se seleccionó la 2-ciclohexen-1-ona **90** como sustrato modelo y se hizo reaccionar con una serie de ácidos arilborónicos **89,93-99** de diferente naturaleza. Las adiciones se llevaron a cabo en las mismas condiciones descritas anteriormente y, al igual que antes, se comprobó que en todos los casos la reacción se completa en menos de 30 minutos y los resultados obtenidos se indican en la Tabla 13.

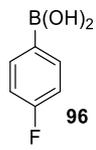
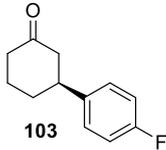
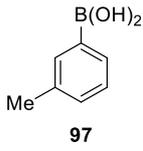
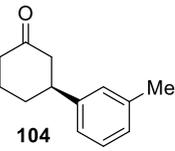
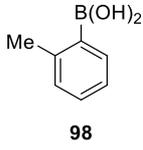
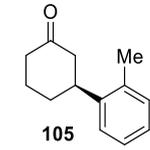
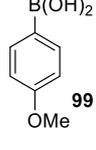
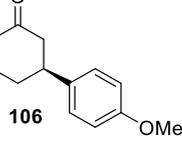
Con objeto de comparar la bondad del ligando **116**, derivado del naftilo, frente a la sulfolefina **115** de referencia, se han incluido los resultados correspondientes a ambos ligandos. Este estudio no se había realizado previamente con el ligando **116** y por lo tanto llevamos a cabo el estudio de generalización de forma paralela con ambos ligandos.

**Tabla 13:** Adición 1,4 enantioselectiva de ácidos arilborónicos (**89,93-99**) a la 2-ciclohexen-1-ona (**90**) utilizando los ligandos **115-R** y **116-R** como precursor de catalizador.



Entrada	Ácido arilborónico	Producto <sup>a</sup>	L*	Rto. <sup>b</sup> (%)	(S/R)	ee (%)
1			115	96	98 : 2	96 <sup>c</sup>
2			116	80	99 : 1	98 <sup>c</sup>
3			115	90	99:1	98 <sup>d</sup>
4			116	95	98:2	96 <sup>d</sup>
5			115	98	98:2	96 <sup>e</sup>
6			116	Cuant.	89:11	78 <sup>e</sup>
7			115	89	98:2	96 <sup>e</sup>
8			116	73	95:5	90 <sup>e</sup>

Capítulo III. Ligandos quirales bidentados en catálisis organometálica mediada por Rh

9			115	75	98:2	96 <sup>f</sup>
10			116	88	99:1	98 <sup>f</sup>
11			115	84	99:1	98 <sup>e</sup>
12			116	85	98:2	96 <sup>e</sup>
13			115	86	98:2	96 <sup>e</sup>
14			116	73	98:2	96 <sup>e</sup>
15			115	cuant	98:2	96 <sup>e</sup>
16			116	94	97:3	94 <sup>e</sup>

<sup>a</sup> En todas las reacciones se usa 10 mol % de ligando **115-R** ó **116-R** con 4,5 mol %  $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$ ; <sup>b</sup> rendimiento de producto aislado por cromatografía; <sup>c</sup> ee determinado por HPLC mediante una columna quiral Phenomenex Lux 5 $\mu\text{M}$  cellulose-1: hexano/*i*PrOH 96/4, flujo 0,5 mL/min.; <sup>d</sup> ee determinado por HPLC mediante una columna quiral Chiracel OJ: hexano/*i*PrOH 90/10, flujo 0,5 mL/min.; <sup>e</sup> ee determinado por HPLC mediante una columna quiral Chiracel AS-H: hexano/*i*PrOH 90/10, flujo 0,7 mL/min.; <sup>f</sup> ee determinado por HPLC mediante una columna quiral Chiracel OJ: hexano/*i*PrOH 90/10, flujo 0,7 mL/min.

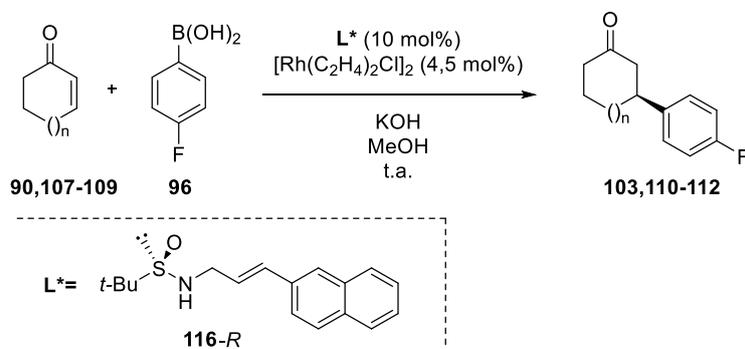
Como se observa en la Tabla 13, con ambos ligandos se obtuvieron los correspondientes productos de adición 1,4 con rendimientos químicos que van de buenos a excelentes (73%-cuant.) y una elevada enantioselectividad. La reacción es independiente de factores de tipo electrónicos, ya que los ácidos borónicos con sustituyentes en el anillo

aromático tanto donadores como aceptores de electrones, rinden los productos de adición con buenos rendimientos químicos y estereoquímicos. Cabe destacar que en este caso la posición en la que se encuentra el sustituyente del anillo aromático (*orto*, *meta* o *para*) en el ácido arilborónico no influye significativamente sobre el rendimiento químico del proceso. En este sentido, los menores rendimientos se obtuvieron en el caso del ligando **115** con el ácido *p*-fluorofenilborónico (tabla 4, entrada 13) y con el ligando **116** con los ácidos 2-naftilborónico **95** (rto.: 73%) y el *orto*-metilborónico **93** (rto.: 73%) (tabla 13, entradas 8 y 14, respectivamente), que presentan sustitución en las posiciones *meta* y *orto* respectivamente, por lo que este resultado no debe atribuirse a cuestiones de tipo estérico. Sin embargo, la sustitución en *orto* puede erosionar la enantioselectividad en determinados casos con el ligando **116**, como se deduce al comparar los excesos enantioméricos obtenidos con el ácido 1- y 2-naftilborónico (entradas 6 y 8, 78% y 90% ee respectivamente) obteniendo menor enantioselectividad en el caso del ácido 1-naftilborónico **94** (entrada 6, tabla 13)

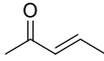
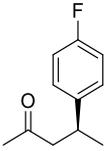
De acuerdo con estos resultados ambos ligandos pueden considerarse similares frente a distintos ácidos arilborónicos, ya que a veces rinden la misma enantioselectividad (entradas 13 y 14, tabla 13), mientras que en unos casos es la sulfolefina **115**, quien rinde ee ligeramente superiores (entradas 3 y 4, 5 y 6, 7 y 8, 11 y 12, 15 y 16, tabla 13) y en otros la sulfolefina **116** (entradas 1 y 2, 9 y 10, tabla 13).

Por último, para determinar la generalidad del proceso, estudiamos la adición del ácido *p*-fluorofenilborónico **96**, uno de los ácidos arilborónicos utilizados en el estudio anterior, como reactivo modelo, sobre diferentes cetonas tanto cíclicas (ciclopentenona **107**) y cicloheptenona **108**) como acíclicas ((*E*)-3-penten-2-ona **109**), los resultados se indican en la tabla 14.

**Tabla 14:** Adición 1,4 enantioselectiva del ácido *p*-fluorofenilborónico (**96**) a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas (**90,107-109**) utilizando el ligando **116-R** como precursor de catalizador de rodio.



Entrada <sup>a</sup>	Cetona	Producto	Rto. <sup>b</sup> (%)	R/S	ee (%)
1			88%	1:99	98 <sup>c</sup>
2			77%	1:99	98 <sup>d</sup>
3			83%	4:96	92 <sup>e</sup>

4	 <b>119</b>	 <b>112</b>	84%	34:66	32 <sup>e</sup>
---	---	---	-----	-------	-----------------

<sup>a</sup> Las reacciones se llevaron a cabo en presencia de 10 mol% de ligando **116-R** con 4,5 mol%  $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$ ; <sup>b</sup> Rendimiento de producto aislado por columna cromatográfica; <sup>c</sup> ee determinado por HPLC mediante columna quiral Chiracel OJ: hexano/*i*PrOH 90/10, flujo 0,7 mL/min.; <sup>d</sup> ee determinado por HPLC mediante columna quiral Chiracel OB: hexano/*i*PrOH 90/10, flujo 0,5 mL/min.; <sup>e</sup> ee determinado por HPLC mediante columna quiral Chiracel AS-H: hexano/*i*PrOH 98/02, flujo 0,7 mL/min.

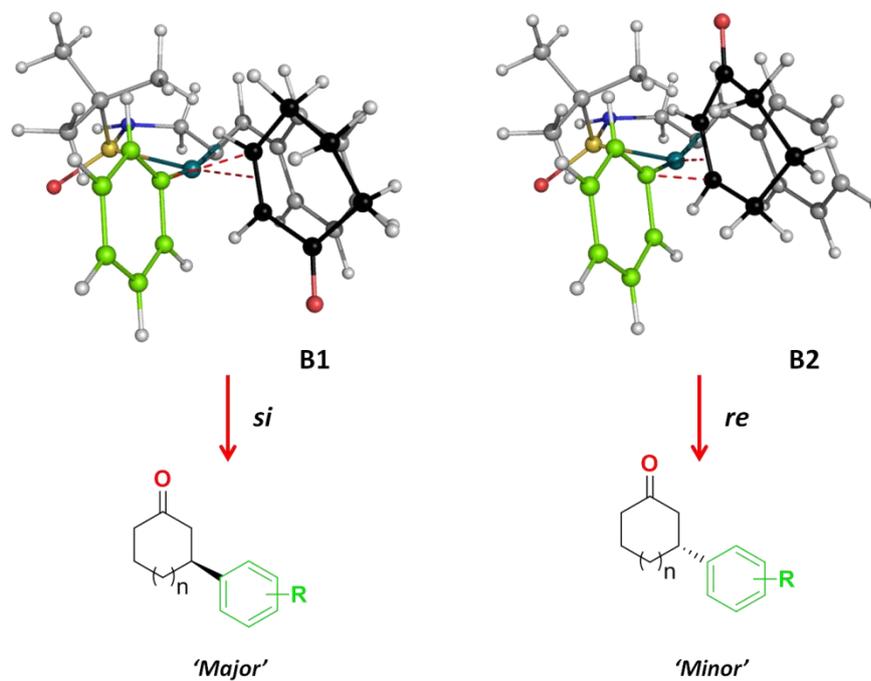
La adición del ácido arilborónico sobre la ciclopentenona **107** rindió la correspondiente 3-(4-fluorofenil)-ciclopentanona **110** (entrada 2, tabla 14) con un rendimiento elevado (77%) y muy alta enantioselectividad (98% ee), similar al resultado obtenido previamente con la 2-ciclohexenona **90** como sustrato (entrada 2, tabla 14), indicando que el ligando **116-R** no es específico de un único sustrato sino que es, también, efectivo con otros sistemas insaturados. Esta hipótesis se confirma por el resultado obtenido con la enona de 7 miembros **108** (entrada 3, tabla 14), que rinde el producto de adición **111** con rendimiento químico y enantioselectividad elevados (83% y 92%, respectivamente)

Por último, en el caso de la enona acíclica **109** (entrada 4, tabla 14), la enantioselectividad del proceso para dar el producto de adición **112** disminuye considerablemente. Hay que tener en cuenta que la adición 1,4 de ácidos arilborónicos catalizada por Rh(I) a este tipo de sustratos es un proceso más difícil y la mayor parte de los catalizadores descritos en la literatura rinden el producto de adición con una enantioselectividad tan sólo moderada.

**Justificación de la enantioselectividad.**

Según el ciclo catalítico propuesto para las adiciones catalizadas por rodio de ácidos arilborónicos a cetonas activadas, la inserción del grupo arilo en el metal se lleva a cabo en posición *anti* al doble enlace de la sulfolefina **115** que forma parte del complejo de rodio, debido al efecto *trans* (figura 51).

De este modo, de los dos posibles intermedios, B1 y B2, que se originan por coordinación del sustrato al intermedio de rodio con este grupo arilo insertado en el metal, el estado de transición B1 debe ser mucho más favorable que el B2, dado que en este último caso, el oxígeno carbonílico de la cetona queda enfrentado al grupo *terc*-butilo del ligando, aumentando así el impedimento estérico. Por lo tanto, la adición del anillo aromático al doble enlace en B1, que implica un ataque por la cara *si* del mismo, seguido de transmetalación, justifica la formación del enantiómero mayoritario con elevado ee (figura 51)



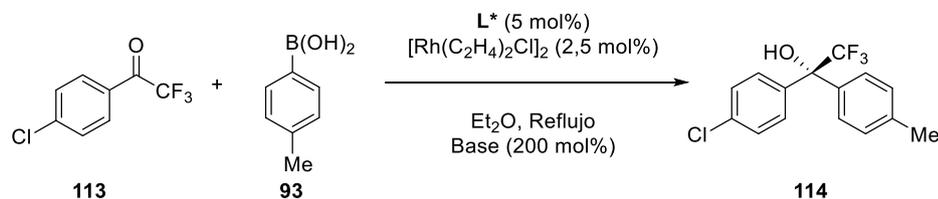
**Figura 51.** Estructuras de los estados de transición, B1 y B2, propuestas para el ataque del grupo arilo sobre las caras *si* y *re* de la ciclohexenona.

**III.2.5. Reacción enantioselectiva de adición 1,2 de ácidos arilborónicos a cetonas trifluorometiladas.**

En este apartado se indican los resultados obtenidos al utilizar la misma batería de ligandos sulfamidamida-olefina **115-119** como precursores de catalizadores en la reacción de adición 1,2 de ácidos arilborónicos a cetonas trifluorometiladas. Hay que tener en cuenta que, a diferencia de las adiciones 1,4, los resultados obtenidos al utilizar el ligando sulfolefina **115** en las adiciones 1,2 de ácidos arilborónicos sobre trifluorometil cetonas catalizadas por rodio, aunque eran prometedores, resultaban claramente mejorables, ya que tan sólo se obtuvieron enantioselectividades moderadas (ente un 50 y 78 % ee)<sup>20</sup>

Comenzamos por ensayar los diferentes ligando **115-119** en la reacción modelo de adición del ácido *p*-tolilborónico **93** sobre trifluorometil *p*-clorofenilcetona **113**. La reacción se llevó a cabo utilizando 5 mol% de ligando quiral, 2,5 mol% del precursor de rodio  $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$  **91**, en dietil éter, calentando a reflujo durante 3 horas y utilizando KF o  $\text{K}_2\text{CO}_3$  como base. Los resultados obtenidos se indican en la tabla 15.

**Tabla 15:** Adición del ácido *p*-tolilborónico **93** a la trifluorometil *p*-clorofenil cetona **113** catalizada por rodio, en presencia de los ligandos quirales **115-119**.



Entrada	Ligando	Base	Rto. <sup>b</sup> (%)	( <i>R</i> : <i>S</i> ) <sup>c</sup>	ee (%)
1		KF	90	87 : 13	74
2		K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	81	88 : 12	76
3		KF	86	89 : 11	78
4		K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	74	89 : 11	78
5		KF	99	97 : 3	94
6		K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	77	<b>98 : 2</b>	<b>96</b>
7		KF	93	87 : 13	74
8		K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	84	86 : 14	72
9		KF	81	86 : 14	72
10		K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	80	85 : 15	70
11		KF	51 <sup>d</sup>	80 : 20	60
12		KF	33 <sup>d</sup>	84 : 16	68

<sup>a</sup> Todas las reacciones se llevaron a cabo con 0,67 mmol de la cetona **113**, 1,34 mmol del ácido borónico **93**, 2,01 mmol de base (KF o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), 5 mol% de ligando **115-119**, y 2,5 mol % de [Rh(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Cl]<sub>2</sub> **91** a reflujo en éter etílico durante 3 horas; <sup>b</sup> Producto aislado por columna cromatográfica; <sup>c</sup> Determinado mediante HPLC quiral utilizando

### Capítulo III. Ligandos quirales bidentados en catálisis organometálica mediada por Rh

---

una columna Chiralcel OJ-H<sup>®</sup>.<sup>d</sup> La cetona de partida no se consume a pesar de prolongar el tiempo de reacción durante toda la noche.

Como se puede deducir de la tabla, los ligandos **115-118** demostraron ser precursores de catalizadores de rodio activos en la reacción de adición, obteniéndose el trifluorometil carbinol **114** con rendimientos químicos elevados (entradas 1-10, tabla 15).

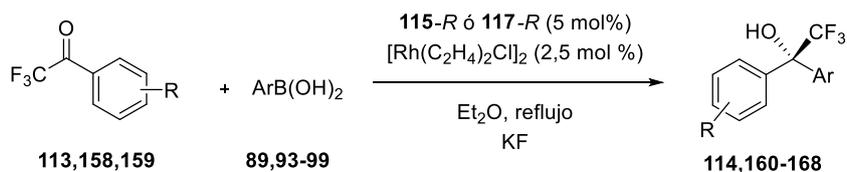
Sin embargo, se observa una disminución significativa en el rendimiento químico de la adición en el caso de los dos diastereoisómeros del fenil derivado **119-S** y **119-R** (entradas 11 y 12, tabla 15), indicando la menor actividad catalítica de todos los ligandos. La naturaleza de la base, ya sea fluoruro de potasio o carbonato de potasio no influye significativamente en los rendimientos químicos ni en la estereoselectividad del proceso (entradas 1-10, tabla 15). Comparando los resultados obtenidos con los diferentes ligandos, se ve claramente que la naturaleza del sustituyente en posición alílica, ya sea de configuración *R* o *S*, tampoco influye sobre la selectividad del proceso. De hecho, los excesos enantioméricos obtenidos con los ligandos metil-sustituídos en posición alílica **118-R** y **118-S** (entradas 7-10, tabla 15) fueron similares a los proporcionados por el ligando sulfolefina **115** que no presenta ningún sustituyente en esta posición (comparar entradas 7 y 9 frente a 1, tabla 15), aunque se observa una ligera disminución de la enantioselectividad en el caso los ligandos fenil-sustituídos en posición alílica (entradas 11 y 12, tabla 15) indicativa de su menor capacidad inductiva.

Afortunadamente, la modificación de la naturaleza de los sustituyentes sobre la posición vinílica condujo a mejores resultados. Se observó una ligera mejora, aunque no se puede considerar significativa, al emplear el ligando **116** con un grupo naftilo en lugar del grupo fenilo presente en la sulfolefina **115** (comparar entradas 3 y 1, tabla 15). Sin embargo, los excelentes resultados obtenidos con el ligando **117**, que presenta un grupo metilo adicional en el doble enlace, pone de manifiesto la importancia de la sustitución sobre el carbono de la posición

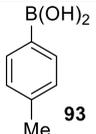
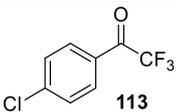
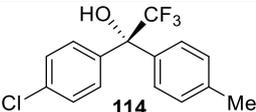
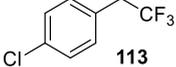
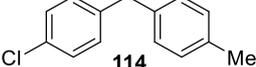
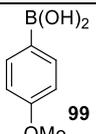
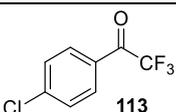
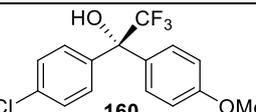
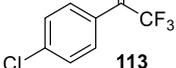
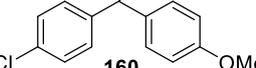
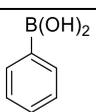
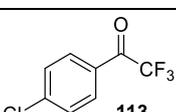
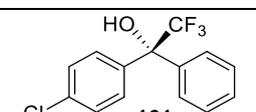
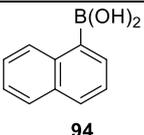
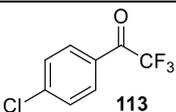
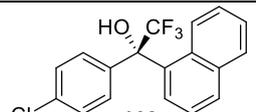
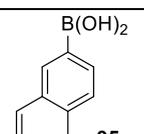
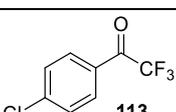
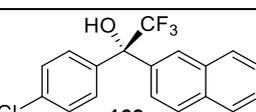
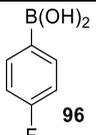
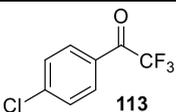
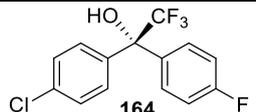
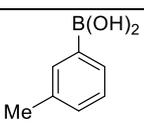
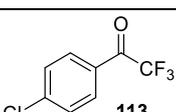
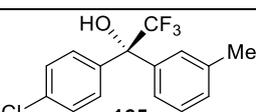
vinílica no terminal en este tipo de ligandos. Así, en presencia del ligando **117** la reacción rindió el carbinol **114** con una elevada enantioselectividad, logrando hasta un 96% ee (entrada 6, tabla 15). Esto representa una importante mejora sobre los resultados obtenidos previamente con el ligando Sulfolefina **115**, en términos de enantioselectividad (comparar entradas 5 y 6 frente a 1 y 2, tabla 15)<sup>20</sup>

Alentados por los buenos resultados obtenidos con esta sulfinamido-olefina **117**, a la que hemos denominado "MetSulfolefina", decidimos estudiar la aplicabilidad de la reacción con este ligando utilizando ácidos arilborónicos con anillos aromáticos con diferentes características estéricas y electrónicas y distintas trifluorometil cetonas. Teniendo en cuenta que, como ya se indicó en la tabla 15, la naturaleza de la base no influye sobre la enantioselectividad, todas las adiciones se llevaron a cabo utilizando solo KF. Las adiciones se llevaron a cabo en las mismas condiciones de reacción que habían sido puestas a punto previamente. Esto es, utilizando 5 mol% de ligando **MetSulfolefina 117**, en dietil éter, a reflujo y utilizando KF como base. De nuevo se comprobó que en todos los casos la reacción se completa en menos de 3 horas. Los resultados obtenidos se indican en la tabla 16.

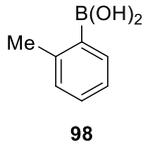
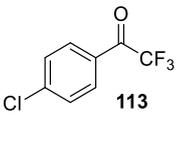
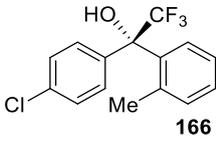
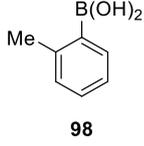
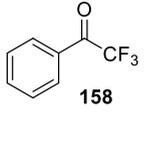
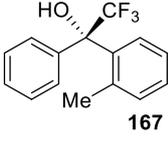
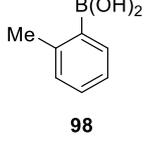
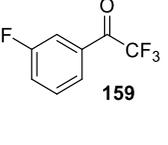
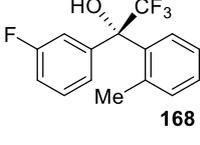
**Tabla 16.** Generalización de la adición enantioselectiva de ácidos arilborónicos a trifluorometil cetonas catalizada por rodio en presencia de MetSulfolefina **117** como ligando quiral.<sup>a</sup>



Capítulo III. Ligandos quirales bidentados en catálisis organometálica mediada por Rh

Entrada	Ácido Borónico	Cetona	Producto	L*	Rto. <sup>b</sup> (%)	ee(%)
1				117	99	96 <sup>d</sup>
2				115	99	64 <sup>d</sup>
3				117	81	94 <sup>c</sup>
4				115	90	62 <sup>c</sup>
5				117	94	90 <sup>d</sup>
6				117	71	96 <sup>d</sup>
7				117	86	90 <sup>c</sup>
8				117	83	94 <sup>e</sup>
9				117	91	>99 <sup>d</sup>

### Capítulo III. Ligandos quirales bidentados en catálisis organometálica mediada por Rh

10				117	83	>99 <sup>d</sup>
11				117	94	94 <sup>d</sup>
12				117	92	>99 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Todas las reacciones se llevaron a cabo utilizando 0,67 mmol de cetona, 1,34 mmol del ácido arilborónico, 2,01 mmol de KF, 5 mol% del ligando **115-R** ó **117-R**, y 2,5 mol % de  $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$  **91** calentando a reflujo en éter dietílico durante 3 horas. <sup>b</sup> Producto aislado por columna cromatográfica. <sup>c</sup> ee determinado por HPLC mediante una columna quiral Chiracel OD-H: hexano/iPrOH 95/5, flujo 0,5 mL/min.; <sup>d</sup> ee determinado por HPLC mediante una columna quiral Chiracel AD: hexano/iPrOH 99/1, flujo 0,8 mL/min.; <sup>e</sup> ee determinado por HPLC mediante una columna quiral Chiracel OD-H: hexano/iPrOH 99/1, flujo 0,6 mL/min.

Como se puede observar en la Tabla 16, en todos los casos se obtuvieron los correspondientes trifluorometil carbinolos quirales con rendimientos químicos elevados (80-98%) y enantioselectividades excelentes. Los resultados son independientes de factores estéricos de ambos reactivos. En primer lugar se seleccionó la 4-clorofenil trifluorometil cetona **113** como sustrato modelo y se hizo reaccionar con una serie de ácidos arilborónicos de diferente naturaleza **89,93-99** (entradas 1-12, tabla 16). Como puede observarse los ácidos borónicos con un sustituyente electrodonador en el anillo aromático (**93, 97-99**) o aceptor de electrones (**96**) rinden los correspondientes productos de la adición con rendimientos químicos muy elevados. Una de las primeras conclusiones que se extrae del análisis de esta tabla es la superioridad del ligando MetSulfolefina **117** frente a la Sulfolefina **115** en términos de estereoselectividad (entradas 1-4, tabla 16). La enantioselectividad de la adición de los ácidos arilborónicos **93** y **99** a la cetona **113** son significativamente superiores cuando se utiliza la

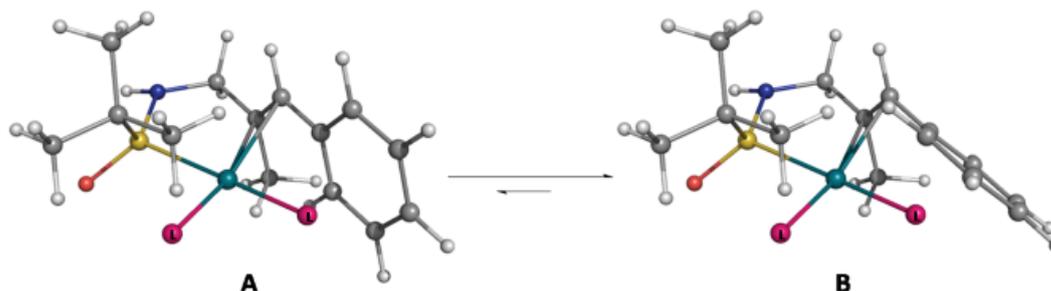
MetSulfolefina **117** como ligando, obteniendo ee del 96% y 94% respectivamente entradas 1 y 3, tabla 16), frente a los ee del 65% obtenidos con la Sulfolefina **115** (entradas 2 y 4, tabla 16). Cabe destacar que con el ligando **117** no sólo pueden adicionarse los anillos aromáticos con sustituyentes en *para* con enantioselectividades muy altas y buenos rendimientos químicos (entradas 1,3 y 8, tabla 16), sino también los anillos aromáticos con sustituyentes en posiciones *orto* o *meta* (entradas 6, 7, 9 y 10, tabla 16). Como prueba de ello, en la adición del ácido 3-metilborónico **97** a la trifluorometil cetona **113** para dar el trifluorometil carbinol **165** con rendimiento químico muy elevado (91%) y tan sólo se detecta un único enantiómero por HPLC quiral (entrada 9, tabla 16). Es interesante comprobar que a pesar de que los ácidos arilborónicos estéricamente impedidos suelen ser menos reactivos y rinden los productos con bajas enantioselectividades con los catalizadores hasta ahora descritos en la bibliografía, con el ligando MetSulfolefina **117** rinden los productos de adición con buenos rendimientos y de forma casi totalmente enantioselectiva. Tal es el caso de la adición de los ácidos 1-naftilborónico **94** y 2-metilborónico **98** a la trifluorometil cetona **113** que rinden los correspondientes trifluorometil carbinoles **162** y **166** con alto rendimientos químicos y ee del 96% y >99% respectivamente (entradas 6 y 10, tabla 16). A nuestro entender, se trata de una de las mejores enantioselectividades obtenidas hasta ahora en este tipo de transformaciones.

Por último, en el caso de la cetofenona no sustituida **158**, se obtuvo el producto de adición **167** con elevada enantioselectividad (94% ee) y rendimiento químico (94%) (entrada 11, tabla 16). La enantioselectividad fue superior en el caso de la cetona meta-fluorosustituida **159** que rindió el carbinol **168** con ee superior al 99% y rendimiento del 92% (entrada 12, tabla 16).

**Justificación de la enantioselectividad.**

Los resultados obtenidos demuestran de forma indiscutible que la presencia del grupo metilo en la posición olefínica del ligando **117** es el responsable de la mejora significativa observada en la enantioselectividad de las adiciones 1,2 de ácidos arilborónicos a trifluorometil cetonas. Este hecho puede interpretarse como el resultado de la influencia que sus efectos estéricos y electrónicos ejercen sobre la reorganización de los estados de transición de los complejos de coordinación intermedios (figura 52)

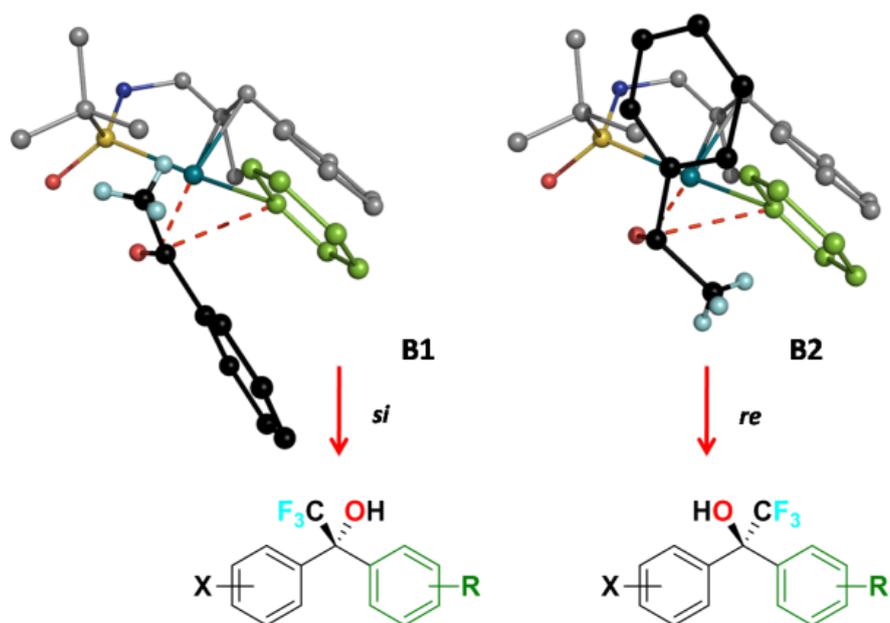
En este sentido, aunque los ligandos de tipo sulfinamida-olefina pueden coordinarse con el rodio de diferentes formas, estudios previos de RMN y RX han demostrado que generalmente actúan como ligandos bidentados con capacidad para coordinarse al metal a través del azufre y del doble enlace.



**Figura 52.** Conformaciones, A (minoritaria) y B (mayoritaria), propuestas para el complejo de Rh del ligando **117**, de geometría plano-cuadrada [3-RhL<sub>2</sub>].

En el complejo intermedio del ligando **117** con el rodio, de geometría plano-cuadrada, figura 25, proponemos que la existencia de una interacción estérica desestabilizante entre el grupo metilo en posición *cis*-vinílica con el grupo fenilo, impide que éste se disponga de forma coplanar con el doble enlace (conformación A) y rote para situarse ligeramente fuera del plano

(conformación B) para minimizar esta interacción. En esta conformación B el grupo fenilo se encuentra apantallado la misma cara que el grupo *terc*-butilo, siendo éste un factor clave en el curso estereoquímico del proceso, aumentando la enantioselectividad del mismo, figura 53.



**Figura 53.** Posibles estructura de los estados de transición, B1 y B2, propuestas para el ataque del grupo arilo sobre las caras *si* y *re* de la trifluorometil cetona.

De los dos posibles intermedios, B1 y B2, que se originan por coordinación del sustrato al intermedio de rodio con el grupo arilo insertado en el metal, según el ciclo catalítico propuesto para las adiciones, catalizadas por rodio, de ácidos arilborónicos a cetonas activadas, el estado de transición B1 debe ser mucho más favorable que el B2 en el caso de la MetSulfolefina **117**. Por lo tanto, la adición del anillo aromático al grupo carbonilo en B1, que implica un ataque

por la cara *si* del mismo, seguido de transmetalación justifica la formación el enantiómero mayoritario con elevado ee (figura 52)

### **III.3. Conclusiones.**

#### **III.3.1. Ligandos quirales bidentados (SO/SO) con estructura de sulfinamida/sulfóxido.**

La adición de metilsulfinilcarbaniones sobre diferentes N-terc-butilsulfinilimas ha permitido obtener una familia de nuevos ligandos bidentados que presentan dos azufres estereogénicos como elementos de coordinación al metal y un centro quiral adicional en la cadena carbonada.

La adición transcurre de forma totalmente estereoselectiva y en el mismo sentido con ambos sulfóxidos enantiómeros, siendo el grupo terc-butilsulfinilo quien controla el curso estereoquímico de la adición. La estereoquímica se justifica en base a un estado de transición de tipo no coordinado.

Estos derivados han demostrado una buena actividad catalítica como precursores de catalizadores de rodio en las adiciones 1,4-de ácidos arilborónicos a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas. Por el contrario, no son efectivos en la síntesis de trifluorometilcarbinoles mediante adiciones 1,2- a trifluorometilcetonas.

La ( $R_S, S_C, R_S$ )-N-(2-fenilsulfinil-2-isopropil)etil terc-butilsulfinamida ha resultado ser el ligando de tipo sulfinamida-sulfóxido, óptimo para las adiciones 1,4 de ácidos arilborónicos de diferente naturaleza, sobre cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas cíclicas, con anillos de diferente tamaño. En general se obtienen los productos de adición con elevados rendimientos químicos y enantioselectividades, que llegan a ser superiores o iguales al 99% de ee

**III.3.2. Ligandos quirales bidentados (SO/Olefina) con estructura de tipo sulfinama/olefina.**

Se ha preparado una familia de derivados con estructura de sulfinamida olefina como ligandos quirales bidentados en solo dos etapas, mediante reducción de las correspondientes N-*terc*-butilsulfiniliminas  $\alpha,\beta$ -insaturadas. Los resultados confirman el gran potencial de estos ligandos sulfolefinas en catálisis asimétrica, por su simplicidad estructural, estabilidad química y estabilidad ópticas. Su alta modularidad han permitido optimizar su estructura para dos importantes reacciones enantioselectivas de formación enlace C-C catalizadas por rodio, de manera muy rápida y con bajos costes.

Por una parte, se ha puesto a punto un catalizador eficiente para la adición 1,4 de ácidos borónicos a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas. Estos estudios han mostrado que tanto el anillo aromático de la olefina como el sustituyente del nuevo centro quiral carbonado, en posición vicinal de la sulfinamida, pueden ayudar a mejorar la ya muy alta capacidad catalítica y enantioselectiva de estos ligandos. La inversión en la enantioselectividad observada al incorporar un grupo metilo en el carbono olefínico en el ligando MetSulfolefina ((*R*)-(*E,E*)-*N*-(3-Fenil-2-metil-2-propeniliden) *terc*-butilsulfinamida), revela la intervención de efectos sutiles en los estados de transición intermedios, y permiten pronosticar la posibilidad de desarrollar ligandos capaces de generar ambos enantioméros utilizando la misma fuente de quiralidad.

Por otra parte, en las adiciones 1,2- de ácidos arilborónicos a trifluorometil cetonas, se pone de manifiesto con más claridad el efecto de la sustitución en la posición vinílica de estos ligandos sobre su reactividad. En el caso del ligando Metsulfolefina, la simple incorporación de un grupo metilo en posición vinílica ha permitido mejorar ostensiblemente la enantioselectividad de la reacción de adición de ácidos arilborónicos sobre trifluorometil cetonas y obtener diferentes trifluorometil carbinoles quirales con altos rendimientos

químicos y excelentes o totales enantioselectividades. Por todo ello, este ligando puede ser considerado como uno de los mejores desarrollados para este proceso hasta ahora.

Como el resto de las sulfolefinas, este ligando es estable frente al oxígeno y la humedad y se obtiene en gran escala en tan sólo dos etapas con alto rendimiento, a partir de sustancias comerciales económicamente asequibles, características importantes para su aplicabilidad industrial.

Los resultados descritos en este capítulo confirman el gran potencial de los ligandos sulfolefinas en catálisis asimétrica. Su simplicidad estructural, estabilidad química, estabilidad óptica, y su alta modularidad han permitido optimizar su estructura para dos importantes reacciones de formación enlace C-C de manera muy rápida y con bajos costes.

En la primera parte, se ha puesto a punto un catalizador eficiente para la adición 1,4 de ácidos borónicos a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas. Estos estudios han mostrado que tanto el anillo aromático de la olefina como el sustituyente del nuevo centro quiral en posición vicinal de la sulfonamida, pueden ayudar a mejorar la ya muy alta capacidad catalítica y enantioselectiva de estos ligandos. El cambio del enantiómero mayoritario observado con la incorporación de un grupo metilo en la olefina revela la intervención de efectos sutiles en los estados de transición intermedios, y permiten pensar en la posibilidad de desarrollar ligandos capaces de generar ambos enantiómeros utilizando la misma fuente de quiralidad.

En la segunda parte del capítulo, se pone de manifiesto con más claridad la intervención de efectos sutiles en la reactividad de estos ligandos, con el ligando Metsulfolefina. La simple incorporación de un grupo metilo en posición vinílica ha permitido

mejorar mucho la enantioselectividad de la reacción de adición de ácidos arilborónicos sobre trifluorometil cetonas.

Este nuevo ligando ha permitido obtener diferentes trifluorometil carbinos quirales con altos rendimientos químicos y excelentes o totales enantioselectividades. Por todo ello, este ligando puede ser considerado como uno de los mejores desarrollados para este proceso hasta ahora. Como todas las sulfolefinas, este ligando es estable frente al oxígeno y la humedad y se obtiene en gran escala en tan sólo dos etapas con alto rendimiento, a partir de sustancias comerciales económicamente asequibles, características importantes para su aplicabilidad industrial.

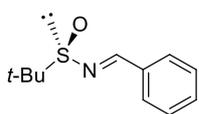
#### III.4. Parte experimental.

##### III.4.1. Sulfinamida sulfóxidos.

###### Síntesis de *N-terc-butilsulfiniliminas*.

Las *N-terc-butilsulfiniliminas* han sido sintetizadas siguiendo el procedimiento general indicado en el apartado II.5.2. del Capítulo II de esta Tesis, donde se encuentra además la descripción correspondiente a las *N-terc-butilsulfiniliminas 11-R* y *18-R*.

###### (*R*)-*N*-benciliden-2-metil-2-propanosulfinamida, **84-R**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la (*R*)-*terc*-butilsulfinamida **1-R** (5 g, 41,3 mmol) y el benzaldehído **133** (3,81 ml, 37,5 mmol) en THF (20 mL). Tras un tiempo de reacción de 24 horas, el residuo

obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:50) Se obtiene **84-R** (6,31 g, 30,2 mmol) como un líquido amarillo.

**Rto:** 80%

$[\alpha]_D^{20}$ : -122 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,58 (s, 1H), 7,84-7,83 (m, 2H), 7,51-7,44 (m, 3H), 1,26 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 163,1, 134,4, 132,7, 129,7, 129,3, 58,0, 22,9 ppm.

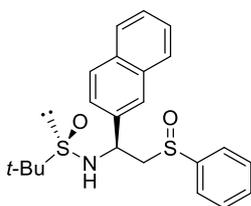
**EMAR:** calculado para C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>ONS [M+H]<sup>+</sup>: 210,0947; encontrado 210,0940 (-3,4204 ppm)

###### Procedimiento general para la síntesis de los ligandos de tipo sulfinamido/sulfóxido.

Sobre una disolución de la correspondiente (*R*)-*terc*-butilsulfinilimina (100 mol%) y el correspondiente sulfóxido racémico (100 mol%) en THF (30 mL), bajo atmósfera inerte y a -78°C, se añade gota a gota LHMDs 1M (300 mol%) Una vez consumido el producto de partida,

la mezcla de reacción se hidroliza con una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (25 mL). La fase acuosa se extrae con AcOEt (3x40 mL) y las fases orgánicas reunidas se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. El producto se obtiene como una mezcla equimolar de dos diastereoisómeros epímeros en el azufre sulfínico del grupo sulfóxido, que son separados mediante cromatografía en columna.

**$(R_S, S_C, R/S_S)$ -N-[(S)-1-naftalen-2-il]-2-fenilsulfinil)etil]-2-metil-2-propanosulfinamida, **85**- $(R_S, S_C, R/S_S)$**

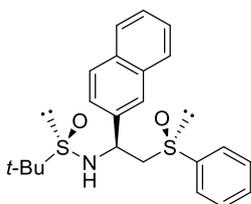


Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la (*R*)-*tert*-butilsulfinilimina **11-R** (1 g, 3,86 mmol), fenilmetilsulfóxido **82** (541,1 mg, 3,86 mmol) y LHMDS (11,58 mL, 11,58 mmol) Tras un tiempo de reacción de 60 minutos, se obtiene **85**- $(R_S, S_C, R/S_S)$  (1,54 g, 3,86 mmol) como un sólido blanco. La mezcla de ambos epímeros se realiza mediante cromatografía en columna, utilizando AcOEt/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  en proporción 1:4 como mezcla de eluyentes.

**Rto:** cuant.

**$(R_S, S_C, R_S)$ -N-[(S)-1-naftalen-2-il]-2-fenilsulfinil)etil]-2-metil-2-propanosulfinamida, **85**- $(R_S, S_C, R_S)$**

Se obtiene **85**- $(R_S, S_C, R_S)$  como un sólido blanco (632,2 mg, 1,58 mmol)



**Rto:** 41%

**P.f.:** 176-177°C

**$[\alpha]_D^{20}$ :** +79,9 (c 1,  $\text{CHCl}_3$ )

**$^1\text{H-RMN}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,85-7,80 (m, 4H), 7,66-7,64 (m, 2H), 7,53-7,47 (m, 6H), 5,15-5,11 (m, 1H), 4,74 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 3,33 (fragmento

AB de un sistema ABX,  $\Delta\nu = 0,20$  ppm,  $J_{\text{AX}} = 3,5$  Hz,  $J_{\text{BX}} = 9,7$  Hz,  $J_{\text{AB}} = 13,2$  Hz, 2H), 1,24 (s, 9H) ppm.

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  143,8, 137,2, 133,4, 133,3, 131,4, 131,2, 129,6, 129,5, 129,1, 128,3, 127,9, 126,7, 126,6, 126,4, 125,2, 124,1, 123,7, 64,9, 57,0, 55,6, 22,8 ppm.

**EMAR:** calculado para  $C_{22}H_{25}O_2NNaS_2$   $[M+Na]^+$ : 422,1219; encontrado 422,1212 (-1,6776 ppm)

**$(R_S, S_C, S_S)$ -*N*-[(*S*)-1-naftalen-2-il]-2-fenilsulfinil)etil]-2-metil-2-propanosulfinamida, **85-****

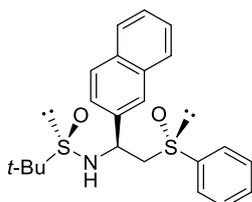
**$(R_S, S_C, S_S)$**

Se obtiene **85**- $(R_S, S_C, S_S)$  como un sólido blanco (531,3 mg, 1,33 mmol)

**Rto:** 35%

**P.f.:** 178°C

**$[\alpha]_D^{20}$ :** -76,70 (c 1,  $CHCl_3$ )



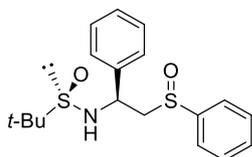
**$^1H$ -RMN** (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,88-7,82 (m, 4H), 7,65-7,63 (m, 2H), 7,51-

7,50 (m, 6H), 5,10-5,06 (m, 1H), 4,40 (d,  $J = 4,1$  Hz, 1H), 3,38 (fragmento AB de un sistema ABX,  $\Delta\nu = 0,39$  ppm,  $J_{AX} = 6,8$  Hz,  $J_{BX} = 7,5$  Hz,  $J_{AB} = 13,1$  Hz, 2H), 1,23 (s, 9H) ppm.

**$^{13}C$ -RMN** (125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  144,1, 137,0, 133,5, 133,4, 131,6, 129,6, 129,4, 128,3, 127,9, 127,0, 126,7, 124,8, 124,2, 64,9, 56,7, 56,7, 22,7 ppm.

**EMAR:** calculado para  $C_{22}H_{25}O_2NNaS_2$   $[M+Na]^+$ : 422,1219; encontrado 422,1212 (-1,6089 ppm)

**$(R_S, S_C, R/S_S)$ -*N*-[(*S*)-1-fenil-2-fenilsulfinil)etil]-2-metil-2-propanosulfinamida, **86-** $(R_S, S_C, R/S_S)$**

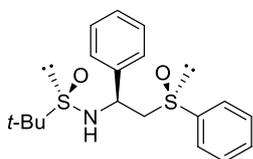


Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la (*R*)-*tert*-butilsulfinilimina **84-R** (500 mg, 2,39 mmol), fenilmetilsulfóxido **82** (334,9 mg, 2,39 mmol) y LHMDS (7,17 mL, 7,17 mmol) Tras un tiempo de reacción de 10 minutos se obtiene **86**- $(R_S, S_C, R/S_S)$  (766,8 mg, 2,19

mmol) como un sólido blanco. La mezcla de ambos epímeros se realiza mediante cromatografía en columna, utilizando  $AcOEt/CH_2Cl_2$  en proporción 1:4 como mezcla de eluyentes.

**Rto:** 92%

**(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,R<sub>S</sub>*)-N-[(*S*)-1-fenil-2-fenilsulfinil]etil]-2-metil-2-propanosulfonamida, **86**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,R<sub>S</sub>*)**



Se obtiene **86**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,R<sub>S</sub>*) como un sólido blanco (357.6 mg, 1,02 mmol)

**Rto:** 43%

**P.f.:** 161-162°C

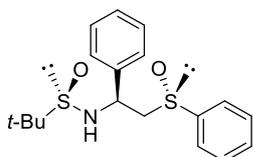
**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +121 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,63-7,66 (m, 2H), 7,52-7,48 (m, 3H), 7,39-7,37 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 1H), 4,97-4,93 (m, 1H), 4,61 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,25 (fragmento AB de un sistema ABX, Δ*v* = 0,18 ppm, *J*<sub>AX</sub> = 3,6 Hz, *J*<sub>BX</sub> = 9,8 Hz, *J*<sub>AB</sub> = 13,3 Hz, 2H), 1,24 (s, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 143,9, 140,0, 131,3, 129,5, 129,4, 129,1, 128,5, 127,3, 124,1, 65,2, 56,9, 55,5, 22,8 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub>NNaS<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 372,1062; encontrado 372,1056 (-1,8345 ppm)

**(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,S<sub>S</sub>*)-N-[(*S*)-1-fenil-2-fenilsulfinil]etil]-2-metil-2-propanosulfonamida, **86**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,S<sub>S</sub>*)**



Se obtiene **86**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,S<sub>S</sub>*) como un sólido blanco (366,5 mg, 1,05 mmol)

**Rto:** 44%

**P.f.:** 121-123°C

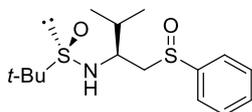
**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -99,7 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,64-7,62 (m, 2H), 7,53-7,50 (m, 3H), 7,42-7,37 (m, 4H), 7,35-7,33 (m, 1H), 4,89 (td, *J* = 4,5 y 7,1 Hz, 1H), 4,31 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 3,28 (fragmento AB de un sistema ABX, Δ*v* = 0,40 ppm, *J*<sub>AX</sub> = 6,7 Hz, *J*<sub>BX</sub> = 7,6 Hz, *J*<sub>AB</sub> = 13,2 Hz, 2H), 1,22 (s, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 144,1, 139,9, 131,6, 129,6, 129,3, 128,9, 127,5, 124,2, 65,2, 56,7, 56,6, 22,7 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub>NNaS<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 372,1062; encontrado 372,1055 (-1,9723 ppm)

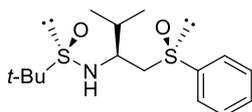
**(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,R/S<sub>S</sub>*)-*N*-[(*S*)-1-isopropil-2-fenilsulfinil]etil]-2-metil-2-propanosulfonamida, **87**-  
(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,R/S<sub>S</sub>*)**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la (*R*)-*tert*-butilsulfinilimina **18-R** (1 g, 5,7 mmol), fenilmetilsulfóxido **82** (799,8 mg, 5,7 mmol) y LHMDS (17,1 mL, 17,1 mmol) Tras un tiempo de reacción de 60 minutos se obtiene **87**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,R/S<sub>S</sub>*) (1,50 g, 4,77 mmol) como un sólido blanco. La mezcla de ambos epímeros se realiza mediante cromatografía en columna, utilizando AcOEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en proporción 1:4 como mezcla de eluyentes.

**Rto:** 84%

**(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,R<sub>S</sub>*)-*N*-[(*S*)-1-isopropil-2-fenilsulfinil]etil]-2-metil-2-propanosulfonamida, **87**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,R<sub>S</sub>*)**



Se obtiene **87**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,R<sub>S</sub>*) como un sólido blanco (275,5 mg, 0,87 mmol)

**Rto:** 15%

**P.f.:** 152-153 °C

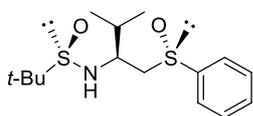
**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +149,8 (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,64-7,62 (m, 2H), 7,53-7,48 (m, 3H), 3,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,72-3,68 (m, 1H), 2,85-2,84 (m, 2H), 2,20-2,13 (m, 1H), 1,29 (s, 9H), 0,97 (d, *J* = 2,3, 3H), 0,96 (d, *J* = 2,2 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 144,5, 131,1, 129,5, 123,9, 62,6, 58,0, 56,9, 32,7, 22,9, 19,2, 18,1 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub>NNaS<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 338,1219; encontrado 338,1216 (-0,7350 ppm)

**(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,S<sub>S</sub>*)-*N*-[(*S*)-1-isopropil-2-fenilsulfinil]etil]-2-metil-2-propanosulfonamida, **87**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,S<sub>S</sub>*)**



Se obtiene **87**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,S<sub>S</sub>*) como un sólido blanco (342,1 mg, 1,09 mmol)

**Rto:** 19%

**P.f.:** 127°C

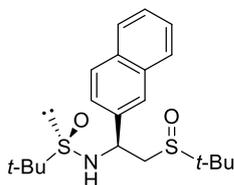
$[\alpha]_D^{20}$ : -72,4 (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,68-7,66 (m, 2H), 7,55-7,50 (m, 3H), 3,72 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,43-3,38 (m, 1H), 2,99 (fragmento AB de un sistema ABX, Δ*v* = 0,19 ppm, *J*<sub>AX</sub> = 4,3 Hz, *J*<sub>BX</sub> = 8,8 Hz, *J*<sub>AB</sub> = 13,4 Hz, 2H), 2,18-2,12 (m, 1H), 1,26 (s, 9H), 0,96 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,84 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 144,1, 131,6, 129,6, 124,5, 61,5, 56,6, 56,8, 32,5, 22,8, 18,6, 17,6 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub>NNaS<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 338,1219; encontrado 338,1217 (-0,6447 ppm)

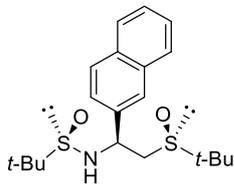
**(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,R/S<sub>S</sub>*)-*N*-[(*S*)-1-naftalen-2-il-2-*terc*-butilsulfinil]etil]-2-metil-2-propanosulfonamida, **88**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,R/S<sub>S</sub>*)**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la (*R*)-*terc*-butilsulfinilimina **11-R** (725 mg, 2,80 mmol), *terc*-butilmetilsulfóxido racémico **83** (336,5 mg, 2,80 mmol) y LHMDS (8,40 mL, 8,40 mmol) Tras un tiempo de reacción de 60 minutos se obtiene **88**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,R/S<sub>S</sub>*) (829,7 mg, 2,19 mmol) como un sólido blanco. La mezcla de ambos epímeros se realiza mediante cromatografía en columna, utilizando AcOEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en proporción 1:2 como mezcla de eluyentes.

**Rto:** 78%.

**(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,R<sub>S</sub>*)-*N*-[(*S*)-1-naftalen-2-il-2-*terc*-butilsulfinil]etil]-2-metil-2-propanosulfinamida, **88**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,R<sub>S</sub>*)**



Se obtiene **88**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,R<sub>S</sub>*) como un sólido blanco (480,8 mg, 1,27 mmol)

**Rto:** 45%

**P.f.:** 158-160°C

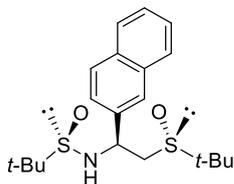
**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +70,5 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,90 (s, 1H), 7,85-7,80 (m, 3H), 7,53-7,47 (m, 3H), 5,19-5,16 (m, 1H), 4,83 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,06 (fragmento AB de un sistema ABX, Δ*v* = 0,16 ppm, *J<sub>AX</sub>* = 3,1 Hz, *J<sub>BX</sub>* = 9,5 Hz, *J<sub>AB</sub>* = 12,7 Hz, 2H), 1,24 (s, 9H), 1,21 (s, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 137,9, 133,4, 133,2, 128,9, 128,3, 127,8, 126,5, 126,4, 126,3, 125,2, 56,9, 55,2, 53,4, 52,8, 23,0, 22,7 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>O<sub>2</sub>NNaS<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 402,1532; encontrado 402,1532 (-1,6532 ppm)

**(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,S<sub>S</sub>*)-*N*-[(*S*)-1-naftalen-2-il-2-*terc*-butilsulfinil]etil]-2-metil-2-propanosulfinamida, **88**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,S<sub>S</sub>*)**



Se obtiene **88**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,S<sub>S</sub>*) como un sólido beige (348,9 mg, 0,92 mmol)

**Rto:** 33%

**P.f.:** 148-160°C

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -42,4 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,91 (s, 1H), 7,89-7,82 (m, 3H), 7,55 (dd, *J* = 1,1 y 8,5 Hz, 1H), 7,51-7,47 (m, 2H), 5,07-5,03 (m, 1H), 4,91 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 3,06 (fragmento AB de un sistema ABX, Δ*v* = 0,25 ppm, *J<sub>AX</sub>* = 6,1 Hz, *J<sub>BX</sub>* = 8,1 Hz, *J<sub>AB</sub>* = 12,8 Hz, 2H), 1,24 (s, 9H), 1,23 (s, 9H) ppm.

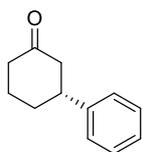
**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 137,5, 133,5, 133,4, 129,2, 128,3, 127,9, 127,0, 126,6, 125,0, 57,7, 56,7, 53,9, 52,1, 22,9, 22,7 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>O<sub>2</sub>NNaS<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 402,1532; encontrado 402,1525 (-1,6532 ppm)

**Procedimiento general de adición 1,4 de ácidos arilborónicos sobre enonas catalizadas por Rh(I).**

Sobre una disolución del ligando **87**-( $R_S, S_C, R_S$ ) (10 mol%), el dímero de clorobis(etilen)rodio (4,5 mol%) y el correspondiente ácido arilborónico (200 mol%), en tolueno seco y bajo atmósfera inerte, se adiciona la correspondiente cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada (100 mol%) y una disolución acuosa de KOH 2,5 M (60 mol%) previamente desoxigenada. La reacción se agita a temperatura ambiente y, tras consumirse el producto de partida, se adiciona agua destilada. La fase acuosa se extrae con AcOEt y los residuos orgánicos se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna, utilizando AcOEt/Hex en proporción 1:50 como mezcla de eluyentes.

**(R)-3-fenilciclohexan-1-ona, 92-R.**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general partiendo del ácido fenilborónico **89** (252,4 mg, 2,07 mmol), el ligando **87**-( $R_S, S_C, R_S$ ) (32,5 mg, 0,1 mmol),  $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$  **91** (17,9 mg, 0,05 mmol) y 2-ciclohexen-1-ona **90** (0,1 mL, 1,03 mmol) Se obtiene el producto **92-R** (142,8 mg, 0,88 mmol) como un líquido

incolore.

**Rto:** 85%

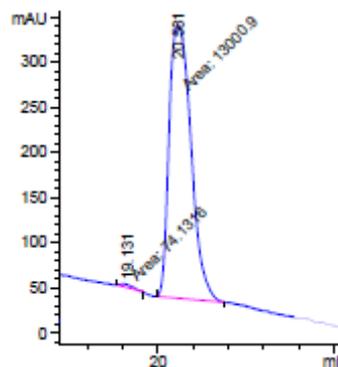
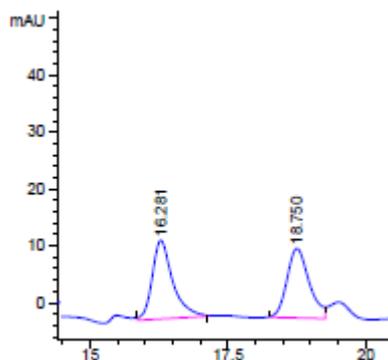
**ee:** 99%

**$^1\text{H-RMN}$**  (500 MHz):  $\delta$  7,36 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 7,28-7,25 (m, 3H), 3,04 (tt,  $J = 4,0$  y 11,8 Hz, 1H), 2,65-2,38 (m, 4H), 2,20-2,15 (m, 1H), 2,14-2,09 (m, 1H), 1,93-1,76 (m, 2H) ppm.

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (125 MHz):  $\delta$  210,0, 144,4, 128,7, 176,6, 49,0, 44,8, 41,2, 32,8, 25,6 ppm.

**EMAR:** calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ONa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 247,1093$ ; encontrado 247,1094 (0,4228 ppm)

HPLC: Columna Phenomenex Lux 5 $\mu$ M cellulose-1, hexano/isopropanol (90:10), flujo 0,5 mL/min., 23 °C,  $t_R$  = 19,1 min. (isómero-S),  $t_R$  = 20,6 min. (isómero-R)

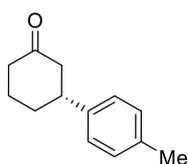


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %	Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	16.281	BB	0.3850	358.19986	51.2697	1	19.131	MM	0.3572	74.13161	0.5670
2	18.750	BV	0.4203	340.45786	48.7303	2	20.581	MM	0.7186	1.30009e4	99.4330

Rac-92

92-R (obtenido con 87-( $R_S, S_C, R_S$ ))

### (*R*)-3-(4-Metilfenil)ciclohexanona, 100-R



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general partiendo del ácido *p*-tolilborónico **93** (281,3 mg, 2,07 mmol), el ligando **87**-( $R_S, S_C, R_S$ ) (32,5mg, 0,1 mmol), [Rh(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Cl]<sub>2</sub> **91** (17,9 mg, 0,05 mmol) y 2-ciclohexen-1-ona **90** (0,1 mL, 1,03 mmol) Se obtiene el producto **100-R** (167,2 mg, 0,89 mmol) como

un líquido amarillo.

Rto: 86%

ee: 88%

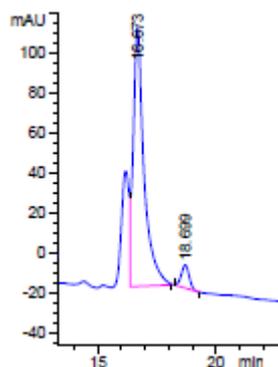
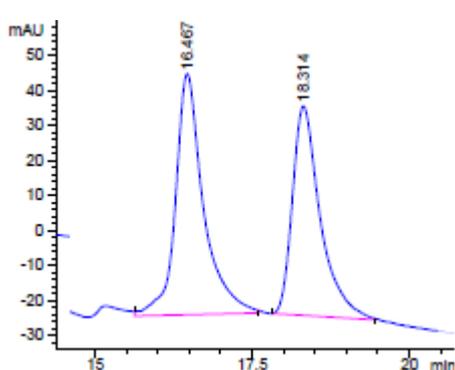
<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz):  $\delta$  7,15-7,11 (m, 4H), 2,98 (tt,  $J = 3,9$  y 11,8 Hz, 1H), 2,61-2,32 (m, 7H), 2,16-2,11 (m, 1H), 2,09-2,05 (m, 1H), 1,88-1,73 (m, 2H) ppm.

### Capítulo III. Ligandos quirales bidentados en catálisis organometálica mediada por Rh

$^{13}\text{C}$ -RMN (125 MHz):  $\delta$  211,2, 141,6, 136,4, 129,5, 126,6, 49,2, 44,5, 41,3, 33,0, 25,7, 21,1 ppm.

EMAR: calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ONa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 211,1093$ ; encontrado 211,1093 (-0,3305 ppm)

HPLC: columna OJ Hexano:Isopropanol (90:10), flujo 0,5 mL/min a 23 °C. Tiempo de retención:  $t_R = 16,7$  min (isómero-*R*),  $t_R = 18,5$  min (isómero-*S*)  
HPLC: columna OJ Hexano:Isopropanol (90:10), flujo 0,5 mL/min a 23 °C. Tiempo de retención:  $t_R = 16,7$  min (isómero-*R*),  $t_R = 18,7$  min (isómero-*S*)

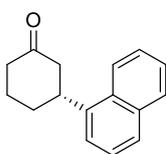


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %	Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	16.467	VB	0.4457	2137.06030	53.6846	1	16.673	VB	0.4603	4152.03320	93.9845
2	18.314	BB	0.4589	1843.71082	46.3154	2	18.699	BB	0.3263	265.75098	6.0155

*Rac*-**100**

**100-R** (obtenido con **87**-(*R*<sub>S</sub>,*S*<sub>C</sub>,*R*<sub>S</sub>))

#### (*R*)-3-(1-naftil)-ciclohexan-1-ona, **101-R**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general partiendo del ácido 1-naftalenborónico **94** (356 mg, 2,07 mmol), el ligando **87**-(*R*<sub>S</sub>,*S*<sub>C</sub>,*R*<sub>S</sub>) (32,5 mg, 0,1 mmol),  $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$  **91** (17,9 mg, 0,05 mmol) y 2-ciclohexen-1-ona **90** (1,03 mmol, 0,1 mL) Se obtiene el producto **101-R** (169,7 mg, 0,76 mmol)

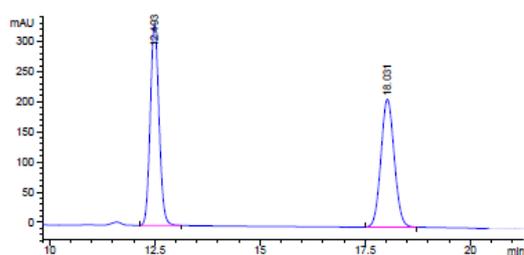
como un líquido marrón.

Rto: 73%

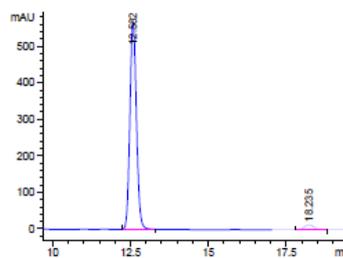
ee: 92%

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz):  $\delta$  8,05 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,88 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,76 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,55-7,46 (m, 3H), 7,40 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1H), 3,87 (tt,  $J = 3,6$  y 11,5 Hz, 1H), 2,79-2,75 (m, 1H), 2,69-2,64 (m, 1H), 2,58-2,53 (m, 1H), 2,49-2,43 (m, 1H), 2,26-2,17 (m, 2H), 2,05-1,88 (m, 2H) ppm.

HPLC: Columna ASH Hexano:Isopropanol (90:10), flujo 0,7 mL/min a 23 °C. Tiempo de retención:  $t_R = 12,6$  min (isómero-*R*),  $t_R = 18,2$  min (isómero-*S*)



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	12.493	BB	0.2256	4853.66113	50.9302
2	18.031	BB	0.3434	4676.37012	49.0698

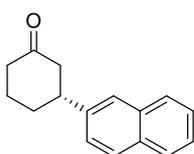


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	12.582	BB	0.2271	8324.33887	96.3073
2	18.235	BB	0.3361	319.18118	3.6927

**Rac-101**

**101-*R*** (obtenido con **87**-(*R*<sub>S</sub>,*S*<sub>C</sub>,*R*<sub>S</sub>))

**(*R*)-3-(2-naftil)ciclohexan-1-ona, 102-*R***



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general partiendo del ácido 2-naftalenborónico **95** (356 mg, 2,07 mmol), el ligando **87**-(*R*<sub>S</sub>,*S*<sub>C</sub>,*R*<sub>S</sub>) (32,5 mg, 0,1 mmol),  $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$  **91** (17,9 mg, 0,05 mmol) y 2-ciclohexen-1-ona **90** (0,1 mL, 1,03 mmol) Se obtiene el producto, **102-*R*** (195,1 mg, 0,87 mmol)

como un sólido blanco.

Rto: 85%

### Capítulo III. Ligandos quirales bidentados en catálisis organometálica mediada por Rh

p.f.: 105 °C

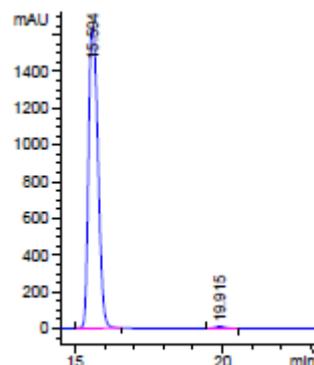
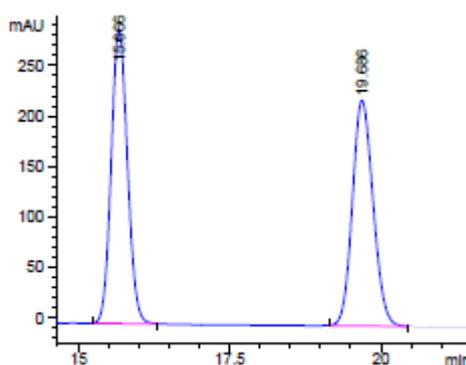
ee: 99%

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz):  $\delta$  7,82-7,79 (m, 3H), 7,64 (sa, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,37 (dd,  $J = 1,9$  y 8,5 Hz, 1H), 3,18 (tt,  $J = 4,0$  y 11,8 Hz, 1H), 2,71-2,61 (m, 2H), 2,52-2,47 (m, 1H), 2,45-2,39 (m, 1H), 2,21-2,15 (m, 2H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz):  $\delta$  211,0, 141,9, 133,7, 132,6, 128,5, 127,8, 127,8, 126,3, 125,8, 125,5, 124,9, 49,0, 44,9, 41,4, 32,9, 25,7 ppm.

**EMAR:** calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ONa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 247,1093; encontrado 247,1095 (0,7842 ppm)

**HPLC:** Columna ASH Hexano:Isopropanol (90:10), flujo 0,7 mL/min a 23 °C. Tiempo de retención:  $t_R = 15,6$  min (isómero-*R*),  $t_R = 19,9$  min (isómero-*S*)

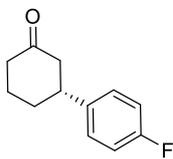


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %	Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	15.666	BB	0.2903	5452.53857	50.5868	1	15.594	BB	0.3559	3.65541e4	99.3537
2	19.686	BB	0.3721	5326.04199	49.4132	2	19.915	BB	0.3626	237.79961	0.6463

**Rac-102**

**102-R** (obtenido con **87**-( $R_S, S_C, R_S$ ))

**(R)-3-(4-fluorofenil)ciclohexan-1-ona, 103-R**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general partiendo del ácido 4-fluorofenilborónico **96** (289,63 mg, 2,07 mmol), el ligando **87**-(*R<sub>S</sub>*,*S<sub>C</sub>*,*R<sub>S</sub>*) (32,5 mg, 0,1 mmol), [Rh(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Cl]<sub>2</sub> **91** (17,9 mg, 0,05 mmol) y 2-ciclohexen-1-ona **90** (0,1 mL, 1,03 mmol) Se obtiene el producto **103-R** (158,8 mg, 0,83 mmol)

como un líquido amarillo.

**Rto:** 80%

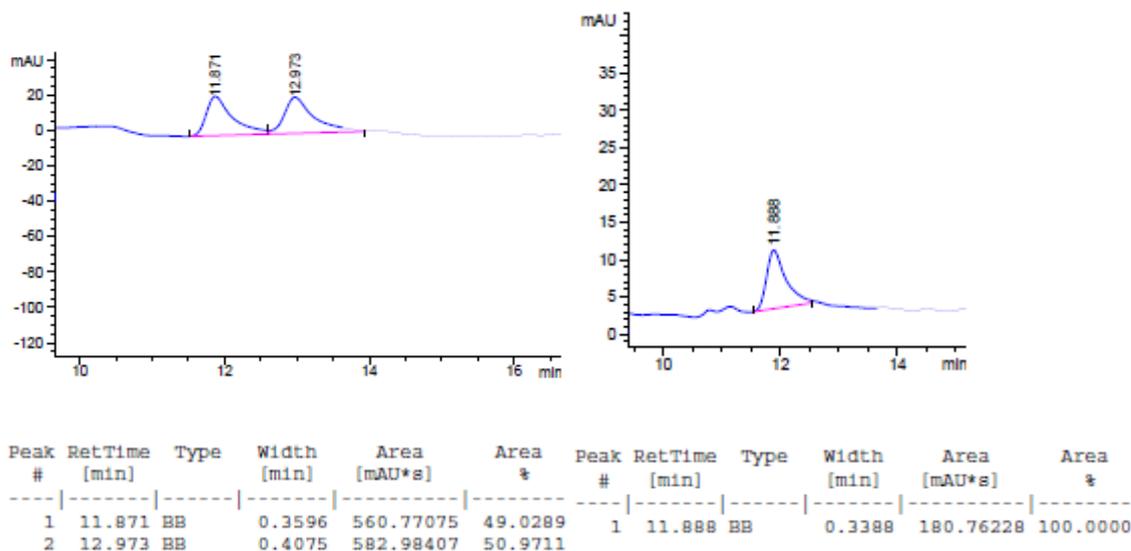
**ee:** 100%

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz): δ 7,18-7,16 (dd, *J* = 5,4 Hz, 2H), 7,02-6,98 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 2,99 (tt, *J* = 3,7 y 11,3, 1H), 2,59-2,55 (m, 1H), 2,50-2,43 (m, 2H), 2,39-2,33 (m, 1H), 2,16-2,11 (m, 1H), 2,08-2,05 (m, 1H), 1,85- 1,72 (m, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz): δ 210,7, 162,6, 160,7, 140,2, 128,1, 128,1, 115,6, 115,5, 49,2, 44,1, 41,2, 33,0, 25,5 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>OF [M+H]<sup>+</sup>: 193,1023; encontrado 193,1021 (-0,9242 ppm)

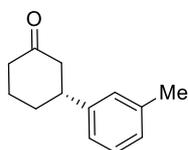
**HPLC:** columna OJ Hexano:Isopropanol (90:10), flujo 0,7 mL/min a 23 °C. Tiempo de retención: *t<sub>R</sub>* = 11,9 min (isómero-*R*), *t<sub>R</sub>* = 12,9 min (isómero-*S*)



*Rac-103*

*103-R* (obtenido con *103-(R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,R<sub>S</sub>)*)

**(*R*)-3-(*m*-tolil)ciclohexan-1-ona, *104-R***



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general partiendo del ácido 3-metilfenilborónico **97** (281,44 mg, 2,07 mmol), el ligando **87-(R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,R<sub>S</sub>)** (32,5 mg, 0,1 mmol), [Rh(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Cl]<sub>2</sub> **91** (17,9 mg, 0,05 mmol) y 2-ciclohexen-1-ona **90** (0,1 mL, 1,03 mmol) Se obtiene el producto **104-R** (130,7 mg, 0,69 mmol)

como un líquido amarillo.

**Rto:** 67%

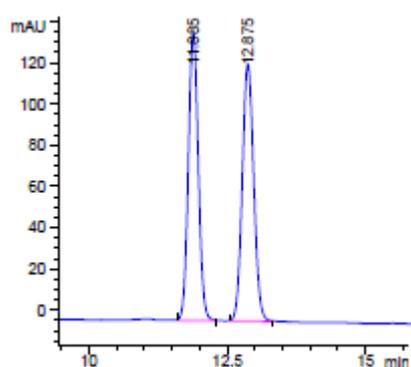
**ee:** 99%

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz): δ 7,22 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,03 (m, 3H), 2,97 (tt, *J* = 3,9 y 11,8 Hz, 1H), 2,61-2,24 (m, 3H), 2,41-2,33 (m, 4H), 2,17-2,12 (m, 1H), 2,09-2,06 (m, 1H), 1,89-1,73 (m, 2H) ppm.

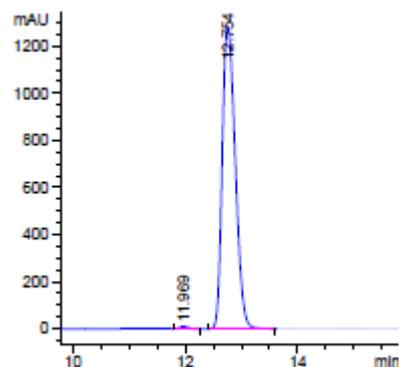
<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz): δ 221,1, 144,5, 138,4, 128,7, 127,5, 123,7, 49,1, 44,9, 41,3, 32,9, 25,7, 21,6 ppm.

**EMAR:** calculado para  $C_{13}H_{16}ONa$   $[M+Na]^+$ : 211,1093; encontrado 211,1093 (-0,3896 ppm)

**HPLC:** Columna ASH Hexano:Isopropanol (90:10), flujo 0,7 mL/min a 23 °C. Tiempo de retención:  $t_R = 11,9$  min (isómero-*S*),  $t_R = 12,8$  min (isómero-*R*)



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	11.885	BB	0.1963	1752.51514	49.3797
2	12.875	BB	0.2241	1796.54810	50.6203

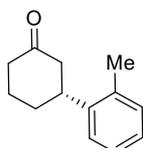


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	11.969	VB	0.1640	107.33387	0.5168
2	12.754	BB	0.2560	2.06622e4	99.4832

**Rac-104**

**104-R**(obtenido con **87**-(*R<sub>S</sub>*,*S<sub>C</sub>*,*R<sub>S</sub>*))

**(R)-3-(*o*-tolil)ciclohexan-1-ona, 105-R**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general partiendo del ácido *o*-tolilborónico **98** (281,4 mg, 2,07 mmol), el ligando **87**-(*R<sub>S</sub>*,*S<sub>C</sub>*,*R<sub>S</sub>*) (32,5 mg, 0,1 mmol),  $[Rh(C_2H_4)_2Cl]_2$  **91** (17,9 mg, 0,05 mmol) y 2-ciclohexen-1-ona **90** (0,1 mL, 1,03 mmol) Se obtiene el producto **105-R** (172,3 mg, 0,92 mmol) como un líquido amarillo.

**Rto:** 89%

**ee:** 99%

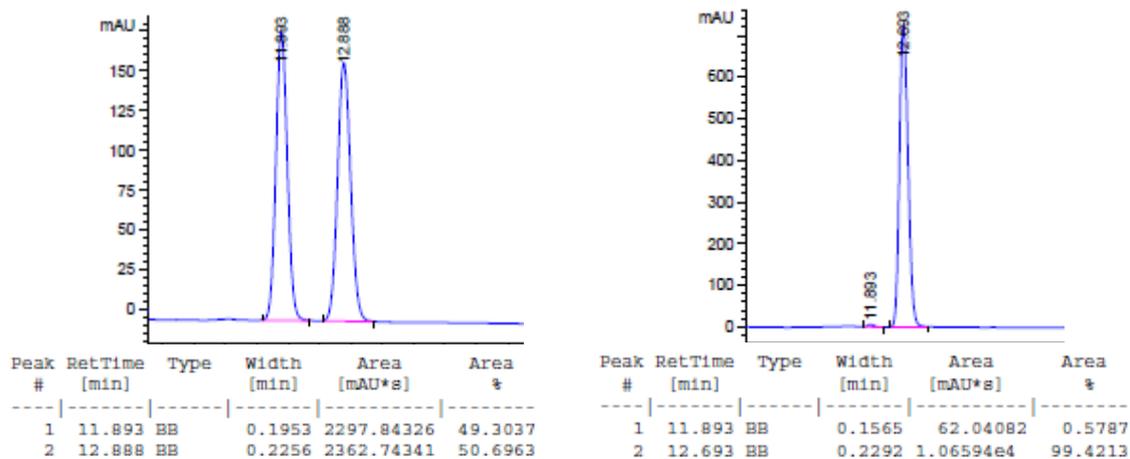
**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz):  $\delta$  7,21 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,05- 7,00 (m, 3H), 2,97 (tt,  $J = 4,0$  y 11,8 Hz, 1H), 2,60-2,49 (m, 2H), 2,47-2,43 (m, 1H), 2,39-2,29 (m, 4H), 2,16-2,12 (m, 1H), 2,09-2,04 (m, 1H), 1,88-1,72 (m, 2H) ppm.

### Capítulo III. Ligandos quirales bidentados en catálisis organometálica mediada por Rh

$^{13}\text{C}$ -RMN (125 MHz):  $\delta$  211,2, 144,5, 138,4, 128,7, 127,6, 127,5, 123,7, 49,1, 44,9, 41,3, 32,9, 25,7, 21,6 ppm.

**EMAR:** calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ONa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 211,1093; encontrado 211,1092 (-0,5007 ppm)

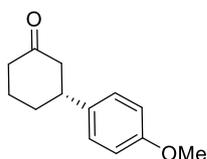
**HPLC:** Columna ASH Hexano:Isopropanol (90:10), flujo 0,7 mL/min a 23 °C. Tiempo de retención:  $t_R = 11,9$  min (isómero-*S*),  $t_R = 12,7$  min (isómero-*R*)



**Rac-105**

**105-R** (obtenido con **87**-(*R*<sub>S</sub>,*S*<sub>C</sub>,*R*<sub>S</sub>))

#### **(R)**-3-(4-metoxifenil)ciclohexan-1-ona, **106-R**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general partiendo del ácido *p*-metoxiborónico **99** (314,5 mg, 2,07 mmol), el ligando **87**-(*R*<sub>S</sub>,*S*<sub>C</sub>,*R*<sub>S</sub>) (32,5 mg, 0,1 mmol),  $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$  **91** (17,9 mg, 0,05 mmol) y 2-ciclohexen-1-ona **90** (1,03 mmol, 0,1 mL) Se obtiene el producto **106-R** (155,0 mg, 0,76 mmol)

como un líquido amarillo.

**Rto:** 74%

**ee:** 99%

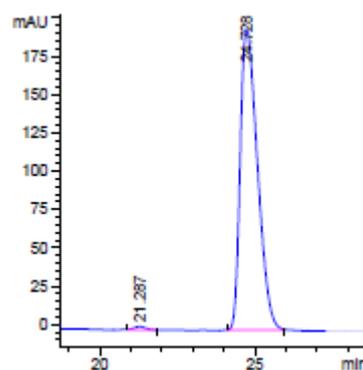
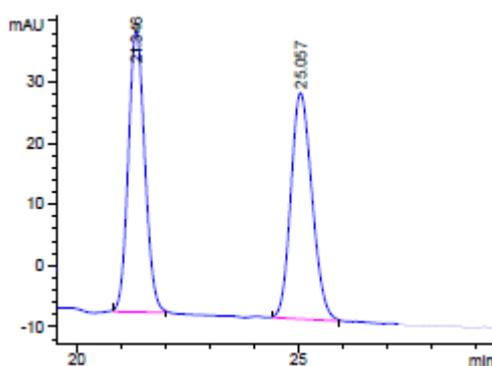
### Capítulo III. Ligandos quirales bidentados en catálisis organometálica mediada por Rh

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz):  $\delta$  7,13 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 6,86 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,97 (tt,  $J = 3,9$  y  $11,7$  Hz, 1H), 2,59-2,55 (m, 1H), 2,51-2,43 (m, 2H), 2,40-2,33 (m, 1H), 2,16-2,11 (m, 1H), 2,07-2,05 (m, 1H), 1,85-1,72 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz):  $\delta$  211,2, 158,5, 136,7, 127,6, 114,2, 55,4, 49,4, 44,1, 41,3, 33,2, 25,6 ppm.

**EMAR:** calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 227,1043$ ; encontrado 227,1041 (-0,4804 ppm)

**HPLC:** Columna ASH Hexano:Isopropanol (90:10), flujo 0,7 mL/min a 23 °C. Tiempo de retención:  $t_{\text{R}} = 21,3$  min (isómero-S),  $t_{\text{R}} = 24,7$  min (isómero-R)

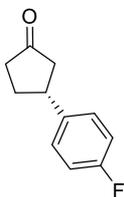


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %	Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	21.346	BB	0.4017	1189.75806	49.2255	1	21.287	BB	0.3521	50.99859	0.6712
2	25.057	BB	0.5134	1227.19653	50.7745	2	24.728	BB	0.6034	7547.67090	99.3288

**Rac-106**

**106-R** (obtenido con **87**-( $R_S, S_C, R_S$ ))

**(R)-3-(4-fluorofenil)ciclopentan-1-ona, 110-R**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general, partiendo del ácido 4-fluorofenilborónico **96** (334 mg, 2,39 mmol), el ligando **87**-(*R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,R<sub>S</sub>*) (37,5 mg, 0,12 mmol), [Rh(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Cl]<sub>2</sub> **91** (20,8 mg, 0,05 mmol) y ciclopenten-1-ona **107** (1,19 mmol, 0,1 mL) Se obtiene el producto **110-R** (186,6 mg, 1,05 mmol) como un líquido incoloro.

**Rto:** 88%

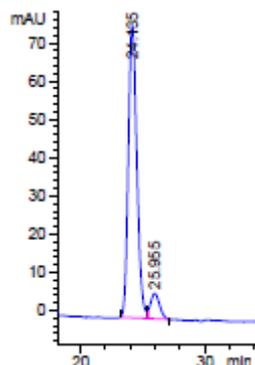
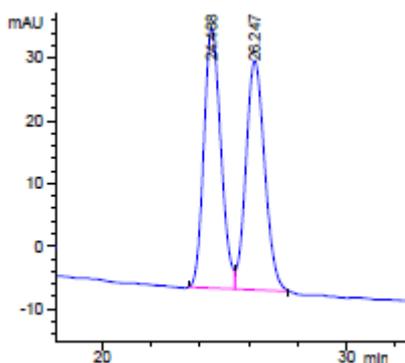
**ee:** 84%

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz): δ 7,21 (dd, *J* = 5,4 y 8,4 Hz, 2H), 7,03 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,40 (tt, *J* = 6,9 y 11,1 Hz, 1H), 2,66 (dd, *J* = 7,5 y 18,0 Hz, 1H), 2,49-2,40 (m, 2H), 2,34-2,26 (m, 2H), 1,99-1,91 (m, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz): δ 218,0, 162,8, 160,8, 138,8, 128,3, 128,2, 115,7, 115,5, 46,0, 41,7, 38,9, 31,4 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>OF [M+H]<sup>+</sup> = 179,0857; encontrado 179,0864 (-1,4245 ppm)

**HPLC:** Columna OB Hexano:Isopropanol (90:10), flujo 0,5 mL/min a 23 °C. Tiempo de retención: t<sub>R</sub> = 24,1 min (isómero-*R*), t<sub>R</sub> = 26,0 min (isómero-*S*)

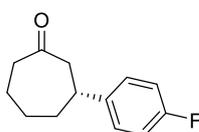


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %	Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	24.488	BV	0.7393	1991.51221	50.5546	1	24.135	BB	0.7425	3664.82837	91.5202
2	26.247	VB	0.8218	1947.81934	49.4454	2	25.955	BB	0.6121	339.56421	8.4798

*Rac*-**110**

**110-R** (obtenido con **87**-(*R<sub>S</sub>*,*S<sub>C</sub>*,*R<sub>S</sub>*))

**(*R*)-3-(4-fluorofenil)cicloheptan-1-ona, **111-R****



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general, partiendo del ácido 4-fluorofenilborónico **96** (251,86 mg, 1,8 mmol), el ligando **87**-(*R<sub>S</sub>*,*S<sub>C</sub>*,*R<sub>S</sub>*) (28,4 mg, 0,09 mmol), [Rh(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Cl]<sub>2</sub> **91** (15,95 mg, 0,04 mmol) y 2-ciclohepten-1-ona **108** (0,90 mmol, 0,1 mL) Se obtiene el producto **111-R** (152,2 mg, 0,74 mmol) como un sólido blanco de bajo punto de fusión.

**Rto:** 82%

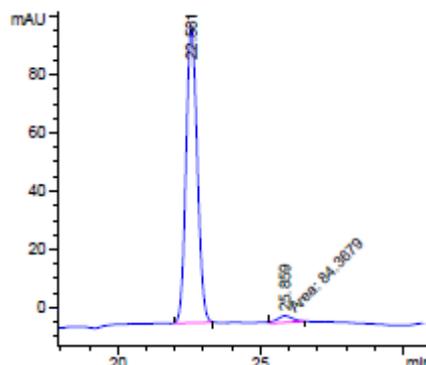
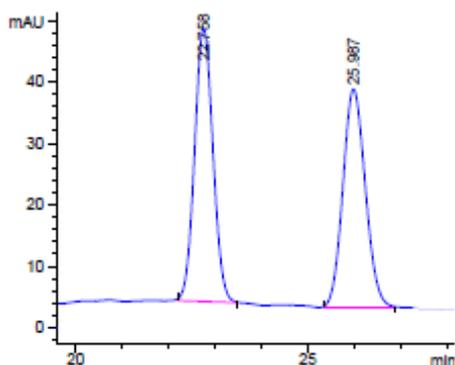
**ee:** 94%

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz): δ 7,13 (dd, *J* = 5,4 y 8,6 Hz, 2H), 6,98 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 2,92-2,86 (m, 2H), 2,64-2,53 (m, 3H), 2,07-1,96 (m, 3H), 1,75-1,67 (m, 2H), 1,53-1,45 (m, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz): δ 213,2, 162,5, 160,5, 142,7, 128,0, 127,9, 115,6 115,4, 51,5, 44,0, 42,2, 39,5, 29,3, 24,2 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>OF [M+H]<sup>+</sup> = 207,1180; encontrado 207,1178 (-0,5923 ppm)

**HPLC:** Columna ASH Hexano:Isopropanol (90:10), flujo 0,7 mL/min a 23 °C. Tiempo de retención: *t<sub>R</sub>* = 22,6 min (isómero-*R*), *t<sub>R</sub>* = 25,9 min (isómero-*S*)



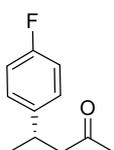
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	22.758	BB	0.4263	1220.90515	50.6535
2	25.987	BB	0.5234	1189.40442	49.3465

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	22.581	BB	0.4251	2783.80273	97.0585
2	25.859	MM	0.6182	84.36787	2.9415

*Rac*-**111**

**111-R** (obtenido con **87**-(*R*<sub>S</sub>,*S*<sub>C</sub>,*R*<sub>S</sub>))

**(R)-4-(4-fluorofenil)pentan-2-ona, 112-R**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general partiendo del ácido 4-fluorofenilborónico **96** (226,9 mg, 2,06 mmol), el ligando **87**-(*R*<sub>S</sub>,*S*<sub>C</sub>,*R*<sub>S</sub>) (32,5 mg, 0,1 mmol), [Rh(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Cl]<sub>2</sub> **91** (18,3 mg, 0,05 mmol) y 3-penten-2-ona **109** (1,03 mmol, 0,1 mL) Se obtiene el producto **112-R** (118,8 mg, 0,66 mmol) como un líquido

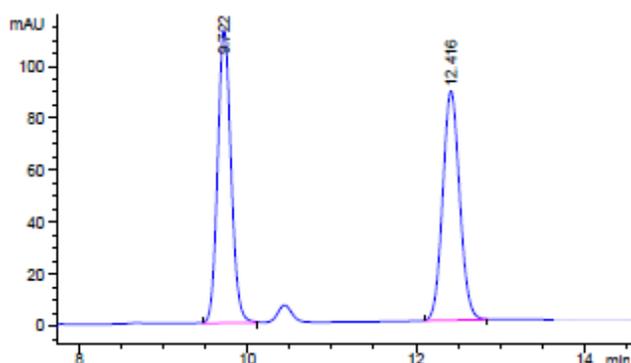
amarillo.

Rto: 64%

ee: 34%

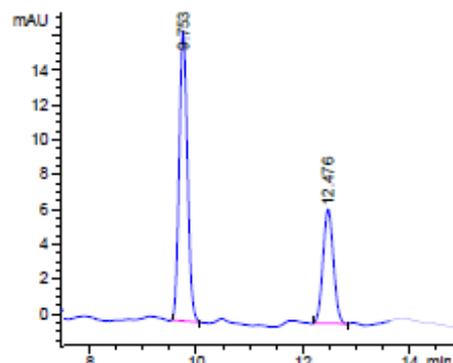
<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz), <sup>13</sup>C-RMN (125 MHz) y EMAR: descritos en el capítulo I.

HPLC: Columna ASH Hexano:Isopropanol (90:10), flujo 0,7 mL/min a 23 °C. Tiempo de retención: t<sub>R</sub> = 9,8 min (isómero-*R*), t<sub>R</sub> = 12,5 min (isómero-*S*)



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	9.722	BB	0.1709	1247.40381	50.2482
2	12.416	BB	0.2153	1235.08093	49.7518

**Rac-112**

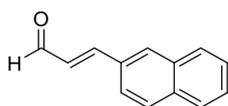


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	9.753	BB	0.1681	180.03445	66.9193
2	12.476	BB	0.2125	88.99757	33.0807

**112-R** (obtenido con **87**-( $R_S, S_C, R_S$ ))

### III.4.2. sulfolefinas

#### Síntesis del (*E*)-3-(2-naftil)acrilaldehído, **126**



Sobre una mezcla de acroleína **130** (0,2 mL, 3 mmol), *p*-benzoquinona (324,3 mg, 3 mmol) y ácido 2-naftalenborónico **95** (1,03 mg, 6 mmol) bajo atmósfera inerte y a temperatura ambiente, se adiciona una disolución de Pd(OAc)<sub>2</sub> (13,5 mg, 0,06 mmol) y neocuproína (15 mg, 0,07 mmol) en acetonitrilo seco (20 mL) que había sido previamente agitada durante 30 min. a temperatura ambiente. Tras 24 h en agitación, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna usando como eluyente una mezcla de Hexano/AcOEt en proporción 3:1, obteniéndose **126** (554,6 mg, 3,02 mmol) como un sólido marrón.

**Rto:** cuant.

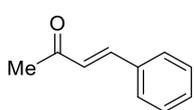
p.f.: 123-124°C

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz): δ 9,76 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,87 (c, *J* = 8,7 Hz, 3H), 7,67 (dd, *J* = 1,5 y 8,6 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 6,83 (dd, *J* = 7,7 y 15,9 Hz, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz): δ 193,7, 152,8, 134,8, 133,4, 131,7, 130,8, 129,1, 128,9, 128,9, 128,0, 127,9, 127,1, 123,7 ppm.

EMAR: calculado para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 183,0804; encontrado 183,0802 (-1,5528 ppm)

#### (*E*)-4-Fenilbut-3-en-2-ona, **128**



Sobre una suspensión de benzaldehído **133** (10,16 mL, 100 mmol, 100 mol%) acetona **134** (20 mL, 269 mmol, 2690 mol%) y agua (40 mL) a 40°C se adiciona, gota a gota, una disolución acuosa de NaOH al 5% (16 mL, 20

mol%) Tras 3,5 h en agitación, se evapora la acetona a presión reducida. La fase acuosa se extrae con AcOEt (3x40 mL) y la fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, obteniéndose **128** (11,66 g, 79,76 mmol) como un sólido amarillo de bajo punto de fusión con alto grado de pureza.

Rto: 80%

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz): δ 7,55-7,50 (m, 3H), 7,40-7,39 (m, 3H), 6,72 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H) ppm.

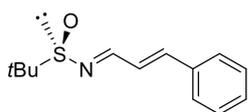
<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz): δ 198,5, 143,5, 134,6, 130,6, 129,1, 128,4, 127,3, 27,6 ppm.

EMAR: calculado para C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 147,0804; encontrado 147,0805 (0,5430 ppm)

### Procedimiento general de síntesis de *N*-sulfinilimas

Sobre una disolución de *tert*-butilsulfonamida **1-R** (110 mol%) y del correspondiente aldehído (100 mol%) en THF seco (10 mL), a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte, se adiciona lentamente Ti(OEt)<sub>4</sub> (110 mol%). Una vez consumido el producto de partida, la mezcla de reacción se hidroliza con una disolución saturada de NaCl (30 mL) y la suspensión obtenida, se filtra sobre un lecho de celita. El filtrado se lava con disolución saturada de NaCl (40 mL), se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x40 mL) y la fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Tras evaporar el disolvente a presión reducida, el crudo de la reacción se purifica mediante cromatografía en columna y el eluyente se indica en cada caso.

### (*R,E,E*)-*N*-(3-fenil-2-propeniliden) *tert*-butilsulfonamida, **120-R**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la *N-tert*-butilsulfonamida **1-R** (5 g, 41,3 mmol), cinamaldehído **125** (4,72 mL, 37,5 mmol) y Ti(OEt)<sub>4</sub> (8,7 mL, 41,3 mmol). Tras purificación en columna

cromatográfica utilizando Hexano/AcOEt como mezcla de eluyentes en proporción 10:1, se obtiene **120** (8,89 g, 37,5 mmol) como un sólido amarillo de bajo punto de fusión.

**Rto:** cuant.

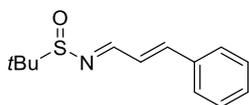
**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -332,3 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,37 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,54-7,52 (m, 2H), 7,41-7,37 (m, 3H), 7,23 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 9,2 y 15,9 Hz, 1H), 1,23 (s, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 163,9, 146,4, 135,2, 130,3, 129,1, 128,0, 125,7, 57,7, 22,6 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NOSNa [M+Na]<sup>+</sup>: 258,0923; encontrado 258,0919 (-1,6739 ppm)

***rac*-(*E,E*)-*N*-(3-fenil-2-propeniliden) *tert*-butilsulfinamida, *rac*-120**



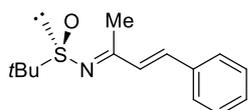
Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de una mezcla racémica de *tert*-butilsulfinamida *rac*-1 (500 mg, 4,13 mmol), cinamaldehído **125** (0,47 mL, 3,75 mmol) y Ti(OEt)<sub>4</sub> (0,87 mL, 4,13 mmol) Tras purificación en columna cromatográfica utilizando Hexano/AcOEt como mezcla de eluyentes en proporción 10:1, se obtiene *rac*-**120** (831,2 mg, 3,53 mmol) como un sólido blanco.

Rdto: 94%

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz) y <sup>13</sup>C-RMN (125 MHz): Este compuesto presenta idénticas características espectroscópicas que el compuesto **120-R**.

EMAR: calculado para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NOSNa [M+Na]<sup>+</sup>: 258,0923; encontrado 258,0919 (-1,6739 ppm)

**(*R*,2*E*/*Z*,3*E*)-*N*-4-(Fenil)but-3-en-2-iliden *tert*-butilsulfinamida, **123-R****

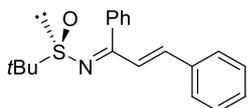


Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la (*R*)-*tert*-butilsulfinamida **1-R** (4,56 g, 37,6 mmol), fenilvinil metil cetona **128** (5 g, 34,2 mmol) y Ti(OEt)<sub>4</sub> (7,9 mL, 37,6 mmol) Tras purificación en columna cromatográfica utilizando Hexano/AcOEt como mezcla de eluyentes en proporción 20:1, se obtiene **123** (6,27 g, 25,1 mmol) como un líquido amarillo correspondiente a una mezcla 73:27 de productos con configuración *EE:EZ*.

Rto: 74%

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz): δ 7,93 (d, *J* = 16Hz, 0,3H), 7,54-7,51 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 3H), 7,27 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 16,2 Hz, 0,4H), 6,84 (d, *J* = 16,4 Hz, 0,7H), 2,55 (s, 2H), 2,42 (s, 1H), 1,28 (s, 9H) ppm.

**(*R,E,E*)-*N*-1,3-(Difenil)prop-2-en-1-iliden *tert*-butilsulfinamida, **124-R****



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la *N-tert*-butilsulfinamida **1-R** (5 g, 41,3 mmol), 1,3-difenil-2-propenona **129** (8,6 g, 41,3 mmol) y Ti(OEt)<sub>4</sub> (8,66 mL, 41,3 mmol) Tras purificación en columna cromatográfica utilizando Hexano/AcOEt como mezcla de eluyentes en proporción 20:1, se obtiene **124** (9,23 g, 29,7 mmol) como un sólido amarillo de bajo punto de fusión.

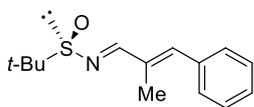
**Rto:** 72%

<sup>1</sup>H-RMN: (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,08-8,02 (m, 1H), 7,66-7,64 (m, 2H), 7,52-7,50 (m, 3H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,37-7,35 (m, 3H), 6,90 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 1,35 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN: (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 145,0, 144,1, 135,4, 132,9, 130,8, 130,7, 130,2, 129,1, 129,0, 128,8, 128,7, 128,6, 128,4, 128,2, 122,6, 122,3, 58,5, 22,9 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ONS [M+H]<sup>+</sup>: 312,1417; encontrado 312,1417 (0,2788 ppm)

**(*R,E,E*)-*N*-(3-Fenil-2-metil-2-propeniliden) *tert*-butilsulfinamida, **122-R****



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la (*R*)-*tert*-butanosulfinamida **1-R** (1 g, 8,25 mmol), α-metilcinamaldehído **127** (7,50 mmol, 1,05 mL) y Ti(OEt)<sub>4</sub> (8,25 mmol, 1,73 mL) Tras purificación en columna cromatográfica se obtiene **122-R** como un líquido amarillo (1,53 g, 6,13 mmol)

**Rto:** 82%

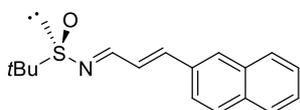
<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,30 (s, 1H), 7,46-7,45 (m, 2H), 7,42-7,39 (m, 2H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,10 (sa, 1H), 2,20 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,24 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 167,2, 144,2, 136,0, 135,3, 128,8, 128,6, 57,5, 27,6, 13,2 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NOS [M+H]<sup>+</sup>: 250,1260; encontrado 250,1255 (-2,2111 ppm)

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -401,4 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

**(R,E,E)-N-[3-(2-naftil)-2-propeniliden] *tert*-butilsulfinamida, 121-R**



Se sintetiza utilizando el procedimiento general a partir de (*R*)-*tert*-butilsulfinamida **1-R** (208,8 mg, 1,72 mmol), (*E*)-3-(2-naftalen)acrilaldehído **126** (285,4 mg, 1,72 mmol) y Ti(OEt)<sub>4</sub> (0,36 mL, 1,72 mmol) Tras purificación en columna cromatográfica utilizando Hexano como eluyente, se obtiene **121-R** (410,2 mg, 1,44 mmol) como un sólido blanco.

**Rto:** 92%

**p.f.:** 116-117 °C

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -287,2 (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz): δ 8,44 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,92 (sa, 1H), 7,87-7,82 (m, 3H), 7,79 (dd, *J* = 1,7 y 8,6 Hz, 1H), 7,53-7,50 (m, 2H), 7,39 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 1,26 (s, 9H) ppm.

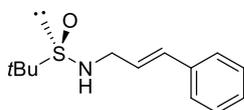
**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz): δ 163,9, 146,5, 134,3, 133,5, 132,7, 129,8, 128,9, 128,7, 127,9, 127,4, 126,9, 125,9, 123,5, 57,8, 22,7 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>ONa [M+Na]<sup>+</sup>: 308,1080; encontrado 308,1074 (-1,8850 ppm)

**Procedimiento general de síntesis de sulfolefinas.**

Sobre una disolución de la *N*-sulfinilimina correspondiente (100 mol%) en MeOH seco (50 mL), bajo atmósfera inerte y a 0°C se adiciona, en porciones, NaBH<sub>4</sub> (200 mol%) Una vez consumido el producto de partida, se añade una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) y la fase acuosa se extrae con AcOEt (3 x 30 mL) Las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Tras evaporar el disolvente a presión reducida, el crudo de la reacción se purifica mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla de disolventes Hexano/AcOEt en las proporciones que se indican en cada caso.

**(R)-N-(E)-(3-fenil-2-propen-1-il) terc-butilsulfinamida, 115-R**



Se obtiene siguiendo el procedimiento general a partir de la sulfinilimina **120-R** (500 mg, 2,13 mmol) y NaBH<sub>4</sub> (160,75 mg, 4,25 mmol) Tras purificación en columna cromatográfica utilizando Hexano/AcOEt como mezcla de eluyentes en proporción 5:1, se obtiene **115** (505,58 mg, 2,13 mmol) como un sólido amarillo.

**Rto:** cuant.

**P.f.** 51-53°C

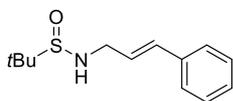
**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -40,2 (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz): δ 7,37-7,36 (m, 2H), 7,29 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,23-7,20 (m, 1H), 6,57 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 6,26 (dt, *J* = 6,4 y 15,8 Hz, 1H), 3,94-3,88 (m, 1H), 3,36 (sa, 1H), 1,19 (s, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz): δ 136,8, 132,2, 128,7, 127,8, 127,1, 126,5, 55,6, 47,8, 22,5 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>ONNaS [M+Na]<sup>+</sup>: 260,1080; encontrado 260,1084 (1,8732 ppm)

**rac-N-(E)-(3-fenil-2-propen-1-il) terc-butilsulfinamida, rac-115**



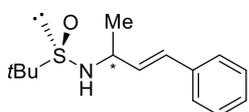
Se obtiene siguiendo el procedimiento general a partir de la sulfinilimina **rac-120** (740 mg, 3,14 mmol) y NaBH<sub>4</sub> (237,9 mg, 6,29 mmol) Tras purificación en columna cromatográfica utilizando Hexano/AcOEt como mezcla de eluyentes en proporción 5:1, se obtiene **rac-115** (653,7 mg, 2,75 mmol) como un líquido amarillo.

**Rto:** 88%

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz) y **<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz): Este compuesto presenta idénticas características espectroscópicas que el compuesto **N**.

**EMAR:** calculado para C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>ONNaS [M+Na]<sup>+</sup>: 260,1080; encontrado 260,1084 (1,8732 ppm)

**(*R,R/S,3E*)-*N*-4-(Fenil)but-3-en-2-il *tert*-butilsulfinaida, 118**

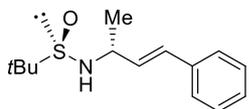


Se obtiene siguiendo el procedimiento general a partir de la sulfonilimina **123** (6,25 g, 25,1 mmol) y NaBH<sub>4</sub> (3,8 g, 6,29 mmol) a -48°C.

Se obtiene **118** (5,63 mg, 22,4 mmol) como una mezcla de diastereoisómeros en proporción 90:10, que tras purificación en columna cromatográfica utilizando Hexano/AcOEt como mezcla de eluyentes en proporción 5:1, se obtienen los correspondientes **N-R** y **N-S** en forma diastereoméricamente pura.

**Rto:** 89%

**(*R,R,E*)-*N*-4-(Fenil)but-3-en-2-il *tert*-butilsulfinaida, 118-R**



Se obtiene **118-R** (3,81 g, 15,2 mmol) como un líquido amarillo.

**Rdto:** 60%

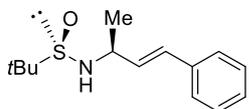
$[\alpha]_D^{20}$ : -19,2 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz): δ 7,39-7,38 (m, 2H), 7,33-7,30 (m, 2H), 7,27-7,20 (m, 2H), 6,58 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 6,22 (dd, *J* = 7,2 y 15,2 Hz, 1H), 4,15-4,11 (m, 1H), 3,27 (d, *J* 3,8 Hz, 1H), 1,39 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,23 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz): δ 136,6, 132,3, 131,9, 128,7, 127,9, 126,6, 55,6, 53,1, 22,7, 21,5 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>ONNaS [M+Na]<sup>+</sup>: 274,1236; encontrado 274,1235 (-0,4202 ppm)

**(*R,S,E*)-*N*-4-(Fenil)but-3-en-2-il *tert*-butilsulfinaida, 118-S**



Se obtiene **118-S** (0,76 g, 3 mmol) como un líquido amarillo.

**Rdto:** 12%

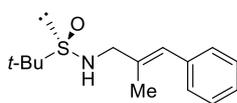
$[\alpha]_D^{20}$ : -121,9 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz):  $\delta$  7,38-7,37 (m, 2H), 7,31 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,26-7,24 (m, 1H), 6,56 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1H), 6,07 (dd,  $J = 7,2$  y  $16,0$  Hz, 1H), 4,18-4,12 (m, 1H), 3,16 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 1,42 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H), 1,23 (s, 9H) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz):  $\delta$  136,8, 131,9, 131,1, 128,7, 127,8, 126,6, 55,6, 53,4, 23,2, 22,7 ppm.

**EMAR:** calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{ONNaS}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 274,1236; encontrado 274,1235 (-0,4152 ppm)

#### **(*R,E*)-*N*-3-Fenil-2-metilprop-2-en-2-il *terc*-butilsulfinamida, **117-R****



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la sulfinilimina

**122-R** (750 mg, 3 mmol) y  $\text{NaBH}_4$  (113,8 mg, 6 mmol) Tras purificación en columna cromatográfica utilizando Hexano/AcOEt como mezcla de

eluyentes en proporción 3:1, se obtiene **117-R** como un sólido blanco (651,5 mg, 2,59 mmol)

**Rdto:** 86%

**P.f.:** 72-73°C

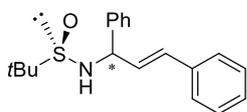
$[\alpha]_D^{20}$ : -47,9 (*c* 1,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,35-7,32 (m, 2H), 7,27-7,26 (m, 2H), 7,24-7,21 (m, 1H), 6,50 (sa, 1H), 3,82 (fragmento AB de un sistema ABX,  $\Delta\nu = 58,7$  ppm,  $J = 7,5, 5,1$  y  $14,0$  Hz, 2H), 3,32 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 1,91 (d,  $J = 0,8$  Hz, 3H), 1,26 (s, 9H) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  137,5, 135,5, 129,0, 128,3, 127,7, 126,8, 56,0, 54,2, 22,8, 16,4 ppm.

**EMAR:** calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NOS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 274,1236; encontrado 274,1231 (-1,9480 ppm)

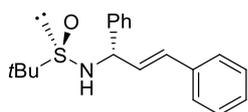
**(R,R/S,3E)-N-1,3-(Difenil)prop-2-en-1-il *tert*-butilsulfinamida, 119**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la sulfinilimina **124-R** (1 g, 3,21 mmol) y NaBH<sub>4</sub> (242 mg, 6,40 mmol) Se obtiene **119** (679,3 mg, 2,16 mmol) como una mezcla de diastereoisómeros en proporción 75:25, que tras purificación en columna cromatográfica utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt como mezcla de eluyentes en proporción 50:1, se obtienen los correspondientes **119-R** y **119-S** en forma diastereoméricamente pura.

**Rdto:** 68%

**(R,S,3E)-N-1,3-(Difenil)prop-2-en-1-il *tert*-butilsulfinamida, 119-S**



Se obtiene **119-S** (67,7 mg, 0,22 mmol, 7%) como un sólido amarillo.

**P.f.:** 82-84°C

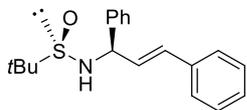
**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -51,6 (c 0,5, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,42-7,41 (m, 2H), 7,38-7,36 (m, 4H), 7,32-7,29 (m, 3H), 7,28-7,22 (m, 1H), 6,62 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 6,38 (dd, *J* = 7,6 y 15,8 Hz, 1H), 5,15 (dd, *J* = 3,2 y 7,5 Hz, 1H), 3,57 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 1,24 (s, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 140,8, 136,4, 132,2, 130,8, 128,8, 128,7, 128,7, 128,1, 128,0, 128,0, 126,8, 61,5, 56,0, 22,8 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>ONNaS [M+Na]<sup>+</sup>: 336,1391; encontrado 336,1393 (-0,5849 ppm)

**(R,R,3E)-N-1,3-(Difenil)prop-2-en-1-il *tert*-butilsulfinamida, N-R**



Se obtiene **119-R** (330,6 mg, 1,05 mmol, 33%) como un sólido amarillo.

**P.f.:** 118°C

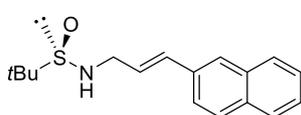
**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -110 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,42 (d,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 7,37 (t,  $J = 7,9$  Hz, 4H), 7,32-7,28 (m, 3H), 7,25-7,22 (m, 1H), 6,70 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H), 6,24 (dd,  $J = 8,0$  y 15,8 Hz, 1H), 5,15 (dd,  $J = 2,1$  y 8,0 Hz, 1H), 3,56 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 1,27 (s, 9H) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  141,9, 136,6, 132,7, 129,8, 129,1, 128,7, 128,2, 128,0, 127,3, 126,8, 61,2, 55,8, 22,9 ppm.

**EMAR:** calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ONNaS}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 336,1391; encontrado 336,1393 (-0,4237 ppm)

**(*R,E*)-N-3-(2-naftil)-2-propen-1-il terc-butilsulfonamida, 116-R**



Se obtiene siguiendo el procedimiento general a partir de la sulfonilimina **121-R** (704,95 mg, 2,47 mmol) y  $\text{NaBH}_4$  (59,7 mg, 1,58 mmol) Tras purificación en columna cromatográfica utilizando

Hexano/ $\text{AcOEt}$  como mezcla de eluyentes en proporción 1:1, se obtiene **116-R** (412 mg, 1,43 mmol) como un sólido blanco.

**Rto:** 91%

**Pf:** 101 °C

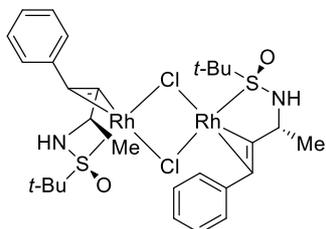
$[\alpha]_D^{20}$ : -28,7 ( $c$  1,0,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz):  $\delta$  7,80-7,77 (m, 3H), 7,73 (s, 1H), 7,60-7,58 (m, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 6,75 (d,  $J = 12,8$  Hz, 1H), 6,39 (dt,  $J = 6,4$  y 15,8 Hz, 1H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,96-3,90 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 1,26 (s, 9H) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz):  $\delta$  134,1, 133,7, 133,2, 132,8, 128,4, 128,1, 127,8, 127,1, 126,6 126,5, 126,1, 123,7, 60,0, 48,2, 27,8 ppm.

**EMAR:** calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ONNaS}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 310,1236; encontrado 310,1230 (-1,8432 ppm)

**Formación del complejo de rodio con el ligando 136:**



A una disolución del precursor de rodio **135** (427,8 mg, 0,6 mmol) en benceno seco (5 mL) se adiciona, gota a gota, una disolución del ligando **117** (300 mg, 1,19 mmol) en benceno seco (5 mL). A las 24 horas, se filtra el sólido generado, se lava con pentano seco y se seca a presión reducida. Se obtiene **136**

(412,9 mg, 0,53 mmol) como un sólido amarillo.

**Rto:** 88%

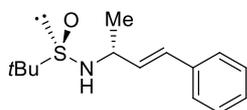
**P.f:** se degrada altas temperaturas.

$[\alpha]_D^{20}$ : +48,5 (c 0,5, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 7,37-7,16 (m, 5H), 4,40 (sa, 2H), 3,60 (sa, 1H), 3,21 (c, *J* = 6,6 Hz, 1H), 1,90 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 142,1, 129,3, 128,9, 128,2, 127,0, 69,5 (d, *J* = 16,3 Hz), 66,5 (d, *J* = 2,4 Hz), 61,1 (d, *J* = 14,3 Hz), 54,9, 25,5, 24,4 ppm.

**(*R,R,E*)-*N*-4-(Fenil)but-3-en-2-il *terc*-butilsulfinamida, 118-*R***



Caracterización del ligando **118-*R*** en CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

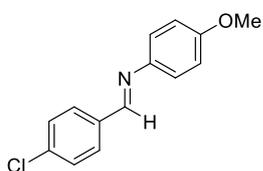
<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 7,41-7,40 (m, 2H), 7,33 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,27-7,23 (m, 1H), 6,58 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J* = 7,0 y 16,0 Hz, 1H), 4,13-4,06 (m, 1H), 3,33 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 1,38 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,21 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 137,4, 133,3, 130,9, 129,2, 129,0, 128,3, 60,8, 55,8, 22,9, 22,0 ppm.

**Procedimiento general de síntesis de diariliminas.**

A una disolución 0,3 M de la correspondiente amina en diclorometano seco y tamiz molecular 4 Å (1 g/mmol) se adiciona el correspondiente aldehído (100 mol%) y pirrolidina (10 mol%) La mezcla se agita y se calienta a 60°C. Tras desaparecer el producto de partida se filtra la mezcla sobre un lecho de celita.

***N*-(4-clorobenciliden)-4-metoxianilina, 137**

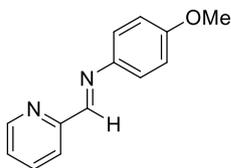


Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la 4-metoxianilina **149** (2 g, 16,2 mmol) y el 4-clorobenzaldehído (2,28 g, 16,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 mL). Tras un tiempo de reacción de 14 horas, se obtiene **137** (4,04 g, 16,4 mmol) como un sólido blanco.

**Rto:** cuant.

<sup>1</sup>H-RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,43 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H), 6,92 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), ppm.

***N*-(2-piridilen)-4-metoxianilina, 138**

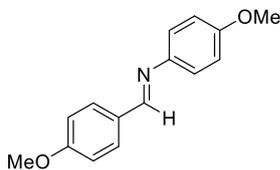


Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la 4-metoxianilina **149** (2 g, 16,2 mmol) y el 2-piridilcarboxaldehído (1,54 mL, 16,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 mL). Tras un tiempo de reacción de 20 horas, se obtiene **138** (2,67 g, 12,6 mmol) como un líquido marrón.

**Rto:** 78%

<sup>1</sup>H-RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,70-8,63 (m, 2H), 8,20-8,16 (m, 1H), 7,82-, 7,78 (m, 1H), 7,35-7,33 (m, 2H), 6,96-6,94 (m, 2H), 3,84 (s, 3H) ppm.

***N*-(4-metoxibenciliden)-4-metoxianilina, 139**

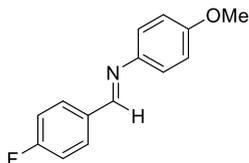


Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la 4-metoxianilina **149** (2 g, 16,2 mmol) y el *p*-anisaldehído (2,21 g, 16,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 mL). Tras un tiempo de reacción de 22 horas, se obtiene **139** (3,91 g, 16,2 mmol) como un sólido blanco.

**Rto:** cuant.

<sup>1</sup>H-RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,39 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,97-6,94 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,87 (s, 3H) ppm.

***N*-(4-fluorobenciliden)-4-metoxianilina, 140**

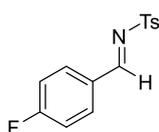


Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la 4-metoxianilina **149** (2 g, 16,2 mmol) y el *p*-fluorobenzaldehído (1,74 mL, 16,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 mL). Tras un tiempo de reacción de 24 horas, se obtiene **140** (3,70 g, 16,2 mmol) como un sólido blanco.

**Rto:** cuant.

<sup>1</sup>H-RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,43 (s, 1H), 7,84-7,82 (m, 2H), 7,23-7,15 (m, 4H), 7,12-7,08 (m, 2H), 3,86 (s, 3H) ppm.

***N*-(4-fluorobenciliden)-4-toluensulfonamida, 141**



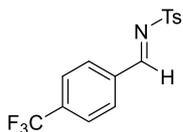
Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la *p*-toluensulfonamida **150** (2 g, 11,7 mmol) y el *p*-fluorobenzaldehído (1,26 mL, 11,7 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL). Tras un tiempo de reacción de 17 horas, el

sólido resultante se lava con pentano, obteniéndose **141** (2,33 g, 8,4 mmol) como un sólido amarillo.

**Rto:** 72%

$^1\text{H-RMN}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 9,03 (s, 1H), 7,92-7,84 (m, 4H), 7,34-7,14 (m, 4H), 2,39 (s, 3H) ppm.

***N*-(4-trifluorometilbenciliden)-4-toluensulfonamida, 142**

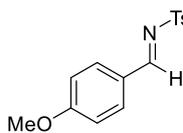


Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la *p*-toluensulfonamida **150** (2 g, 11,7 mmol) y el *p*-trifluorometilbenzaldehído (1,6 mL, 11,7 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL). Tras un tiempo de reacción de 26 horas, mezcla de sólidos se purifica por sublimación, obteniéndose **142** (0,40 g, 1,22 mmol) como un sólido blanco.

**Rto:** 10%

$^1\text{H-RMN}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 9,05 (s, 1H), 8,02 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 7,88 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,74 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,35 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 2,43 (s, 3H) ppm.

***N*-(4-metoxibenciliden)-4-toluensulfonamida, 143**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la *p*-toluensulfonamida **150** (1,06 g, 6,16 mmol) y el *p*-anisaldehído (0,75 mL, 6,16 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL). Tras un tiempo de reacción de 24 horas, el sólido resultante se purifica por sublimación, obteniendo **143** (0,40 g, 1,22 mmol) como un sólido amarillo.

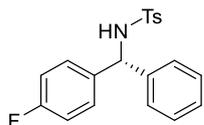
**Rto:** 10%

$^1\text{H-RMN}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,91 (s, 1H), 7,87-7,83 (m, 4H), 7,31-7,28 (m, 2H), 6,95-6,92 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,40 (s, 3H) ppm.

**Procedimiento general para la adición 1,2 de ácido fenilborónico a tosyliminas.**

Sobre una mezcla del complejo **136** (5 mol%), tosylimina (0,72 mmol) y ácido fenilborónico **89** (1,44 mmol) en tolueno seco, después de 10 minutos de agitación, se adiciona una disolución acuosa de KOH 0,1 M (6 mol%) La mezcla de reacción se deja 5 minutos en agitación y a continuación se adiciona una esponja de protones (0,72 mmol), se calienta a 60°C y se agita durante una noche. Transcurrido ese tiempo, se adiciona una disolución acuosa de HCl 0,1 M (8 mL), la fase acuosa se extrae con AcOEt (2x10 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla de AcOEt/Hex 1:50, aumentando la polaridad progresivamente hasta 1:10.

**(R)-N-((4-fluorofenil)(fenil)metil)-4-tolilsulfonamida, 155**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir del complejo **136** (28,1 mg, 0,04 mmol), la tosylimina **141** (200 mg, 0,72 mmol), el ácido fenilborónico **89** (175,9 mg, 1,44 mmol), la esponja de protones (154,6 mg, 0,72 mmol) en tolueno (3 mL), obteniendo **155-R** (174,3 mg, 0,49 mmol) como un sólido blanco.

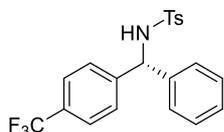
**Rto:** 68%

**ee:** 84%

**<sup>1</sup>H-RMN** (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,71 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,19-7,12 (m, 9H), 6,96-6,85 (m, 2H), 5,54-5,43 (m, 2H), 2,47 (s, 3H) ppm.

**HPLC:** Columna quiral Chiracel OD<sub>H</sub>: hexano/isopropanol (70:30), flujo 0,7 mL/min a 23°C. Tiempo de retención: *t<sub>R</sub>* = 8,78 min. (isómero-S), *t<sub>R</sub>* = 10,05 min. (isómero-R)

**(R)-N-((4-trifluorometilfenil)(fenil)metil)-4-tolilsulfonamida, 156**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir del complejo **136** (23,8 mg, 0,03 mmol), la tosylimina **142** (200 mg, 0,61 mmol), el ácido fenilborónico **89** (149 mg, 1,22 mmol), la esponja de protones (128,9 mg, 0,61 mmol) en tolueno (3 mL), obteniendo **156-R** (131,2 mg, 0,32 mmol) como un sólido blanco.

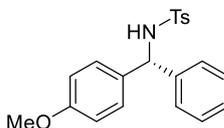
**Rto:** 53%

**ee:** 57%

**<sup>1</sup>H-RMN** (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,28-7,25 (m, 2H), 7,22-7,24 (m, 3H), 7,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,05-7,09 (m, 3H), 5,66 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,33 (sa, 1H), 2,37 (s, 3H) ppm.

**HPLC:** Columna quiral Chiracel OD<sub>H</sub>: hexano/isopropanol (70:30), flujo 0,7 mL/min a 23°C. Tiempo de retención: *t<sub>R</sub>* = 8,23 min. (isómero-*S*), *t<sub>R</sub>* = 11,15 min. (isómero-*R*)

**(R)-N-((4-metoxifenil)(fenil)metil)-4-tolilsulfonamida, 157**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir del complejo **136** (26,9 mg, 0,03 mmol), la tosylimina **143** (200 mg, 0,69 mmol), el ácido fenilborónico **89** (168,3 mg, 1,38 mmol), la esponja de protones (147,9 mg, 0,69 mmol) en tolueno (3 mL), obteniendo **157-R** (94,2 mg, 0,26 mmol) como un sólido blanco.

**Rto:** 37%

**ee:** 82%

**<sup>1</sup>H-RMN** (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,55 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,18-7,22 (m, 3H), 7,10-7,13 (m, 4H), 6,83-6,84 (m, 2H), 6,71-6,72 (m, 2H), 5,51 (m, 1H), 5,30 (sa, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,39 (s, 3H) ppm.

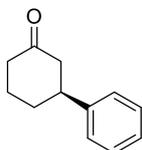
**HPLC:** Columna quiral Chiracel OD\_H: hexano/isopropanol (70:30), flujo 0,7 mL/min a 23°C.

Tiempo de retención:  $t_R = 10,03$  min. (isómero-S),  $t_R = 13,79$  min. (isómero-R)

**Procedimiento general de adición 1,4 de ácidos arilborónicos sobre enonas catalizada por Rh(I).**

Sobre una disolución del ligando **115-R** ó **117-R** (10 mol%), el dímero de clorobis(etilen)rodio **91** (4,5 mol%) y el correspondiente ácido arilborónico (200 mol%), en metanol seco y bajo atmósfera inerte, se adiciona la correspondiente cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada (100 mol%) y una disolución acuosa de KOH 2,5 M (60 mol%) previamente desoxigenada. La reacción se agita a temperatura ambiente y, tras consumirse el producto de partida, se adiciona agua destilada. La fase acuosa se extrae con AcOEt y los residuos orgánicos se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna, utilizando AcOEt/Hex en proporción 1:50 como mezcla de eluyentes.

**(S)-3-fenilciclohexan-1-ona, 92-S.**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general partiendo del ácido fenilborónico (252,4 mg, 2,07 mmol), el ligando **115-R** (24,5 mg, 0,1 mmol) o **116-R** (29,6 mg, 0,1 mmol),  $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$  **91** (17,9 mg, 0,05 mmol) y 2-ciclohexen-1-ona **90** (0,1 mL, 1,03 mmol) Se obtiene el producto **92-S** (171,4 mg, 0,99 mmol, **115-R**) ó (142,8 mg, 0,82 mmol, **116-R**) como un líquido incoloro.

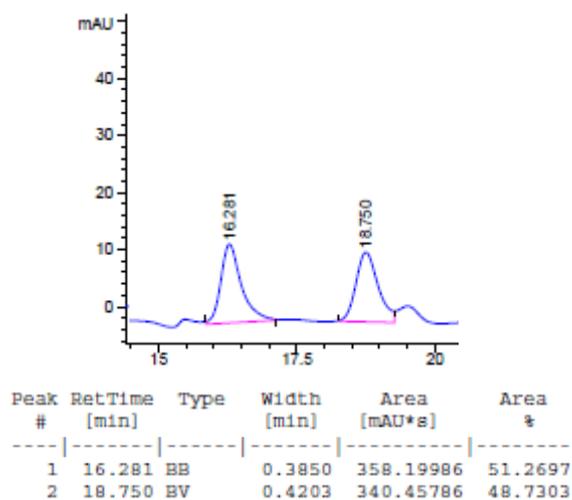
**Rto:** 96% (para **115-R**); 80% (para **116-R**)

**ee:** 96% (para **115-R**); 98% (para **116-R**)

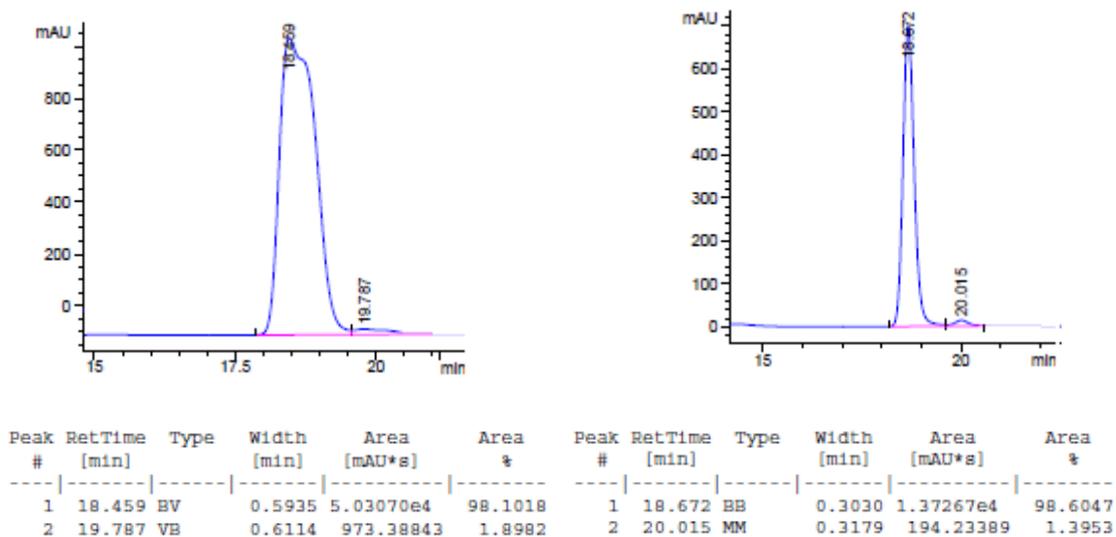
Los espectros de  $^1\text{H-RMN}$ ,  $^{13}\text{C-RMN}$  y **EMAR** se corresponden con los descritos anteriormente (apartado III.4.1.) para su enantiómero.

### Capítulo III. Ligandos quirales bidentados en catálisis organometálica mediada por Rh

**HPLC:** Columna Phenomenex Lux 5 $\mu$ M cellulose-1, hexano/isopropanol (90:10), flujo 0,5 mL/min., 23 °C,  $t_R$ =16,3 min. (isómero-S),  $t_R$ = 18,8 min. (isómero-R)



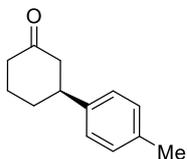
#### Rac-92



**92-S** (obtenido con **115-R**)

**92-S** (obtenido con **116-R**)

**(S)-3-(4-Metilfenil)ciclohexanona, 100-S.**



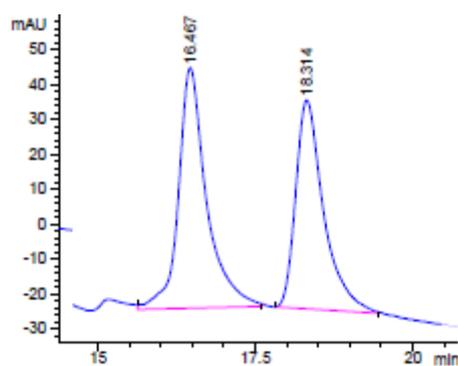
Se sintetiza siguiendo el procedimiento general partiendo del ácido *p*-tolilborónico **93** (281,3 mg, 2,07 mmol), el ligando **115-R** (24,5 mg, 0,1 mmol) **116-R** (29,6 mg, 0,1 mmol),  $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$  **91** (17,9 mg, 0,05 mmol) y 2-ciclohexen-1-ona **90** (0,1 mL, 1,03 mmol) Se obtiene el producto **100-S** (174,6 mg, 0,92 mmol, **115-R**) ó (138 mg, 0,98 mmol, **116-R**) como un líquido amarillo.

**Rto:** 90% (para **115-R**); 95% (para **116-R**)

**ee:** 98% (para **115-R**); 96% (para **116-R**)

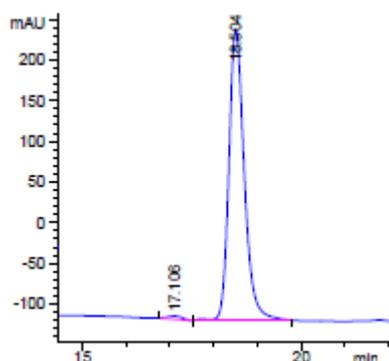
Los espectros de  $^1\text{H-RMN}$ ,  $^{13}\text{C-RMN}$  y **EMAR** se corresponden con los descritos anteriormente (apartado III.4.1.) para su enantiómero.

**HPLC:** columna OJ Hexano:Isopropanol (90:10), flujo 0,5 mL/min a 23°C. Tiempo de retención:  $t_R = 16,5$  min (isómero-*R*),  $t_R = 18,3$  min (isómero-*S*)



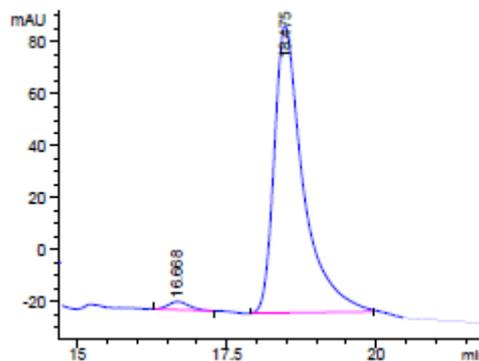
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	16.467	VB	0.4457	2137.06030	53.6846
2	18.314	BB	0.4589	1843.71082	46.3154

**Rac-100**



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	17.106	BV	0.3465	89.50735	1.0127
2	18.504	VB	0.3708	8749.14941	98.9873

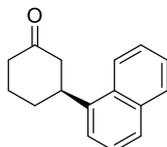
**100-S** (obtenido con **115-R**)



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	16.668	BB	0.3048	75.05614	1.9735
2	18.475	BB	0.4877	3728.17603	98.0265

**100-S** (obtenido con **116-R**)

**(S)-3-(1-naftil)ciclohexan-1-ona, 101-S.**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general partiendo del ácido 1-naftalenborónico **94** (356 mg, 2,07 mmol, para **115-R**) ó (134,2 mg, 0,78 mmol, para **116-R**), el ligando **115-R** (24,5 mg, 0,1 mmol) ó **116-R** (11,2 mg, 0,04 mmol),  $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$  **91** (17,9 mg, 0,04 mmol, para **115-R**) ó (6,8 mg, 0,02 mmol, para **116-R**) y 2-ciclohexen-1-ona **90** (0,1 mL, 1 mmol, para **115-R**) ó (0,39 mmol, 0,04 mL, para **116-R**) Se obtiene el producto **101-S** (226,3 mg, 1,01 mmol, **115-R**) ó (152 mg, 0,39 mmol, **116-R**) como un líquido marrón.

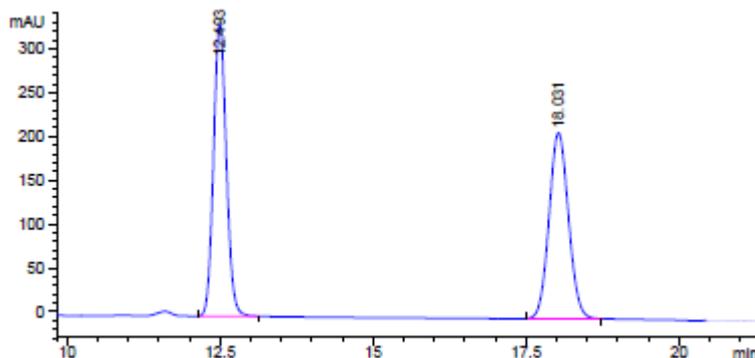
**Rto:** 98% (para **115-R**); cuant. (para **116-R**)

**ee:** 96% (para **115-R**); 78% (para **116-R**)

Los espectros de  $^1\text{H-RMN}$ ,  $^{13}\text{C-RMN}$  y **EMAR** se corresponden con los descritos anteriormente (apartado III.4.1.) para su enantiómero.

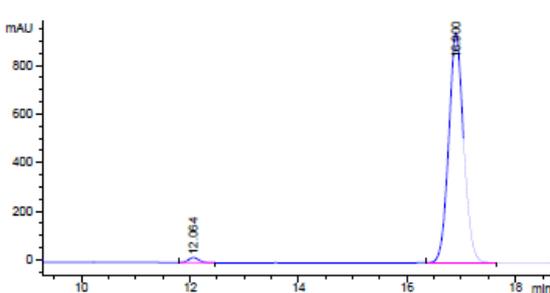
### Capítulo III. Ligandos quirales bidentados en catálisis organometálica mediada por Rh

**HPLC:** Columna ASH Hexano:Isopropanol (90:10), flujo 0,7 mL/min a 23°C. Tiempo de retención:  $t_R = 12,5$  min (isómero-*R*),  $t_R = 18,0$  min (isómero-*S*)



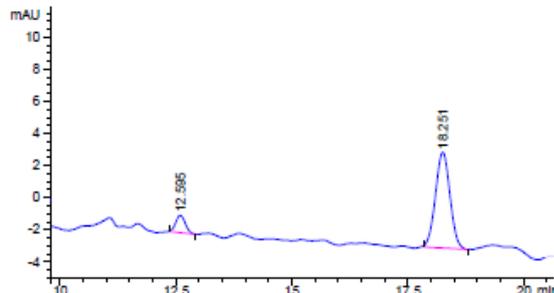
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	12.493	BB	0.2256	4853.66113	50.9302
2	18.031	BB	0.3434	4676.37012	49.0698

#### *Rac-101*



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	12.064	BB	0.2127	290.75549	1.5883
2	16.900	BB	0.2880	1.80150e4	98.4117

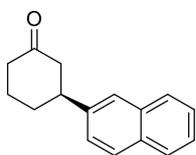
**101-S** (obtenido con **115-R**)



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	12.595	BB	0.2162	15.32496	10.5819
2	18.251	BB	0.3348	129.49727	89.4181

**101-S** (obtenido con **116-R**)

**(S)-3-(2-naftil)ciclohexan-1-ona, 102-S.**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general partiendo del ácido 2-naftalenborónico (356 mg, 2,07 mmol), el ligando **115-R** (24,5 mg, 0,1 mmol) ó **115-R** (29,6 mg, 0,1 mmol),  $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$  **91** (17,9 mg, 0,05 mmol) y 2-ciclohexen-1-ona **90** (0,1 mL, 1,03 mmol) Se obtiene el producto, **102-S** (205,2 mg, 0,91 mmol, **115-R**) ó (169,5 mg, 0,76 mmol, **116-R**) como un sólido blanco.

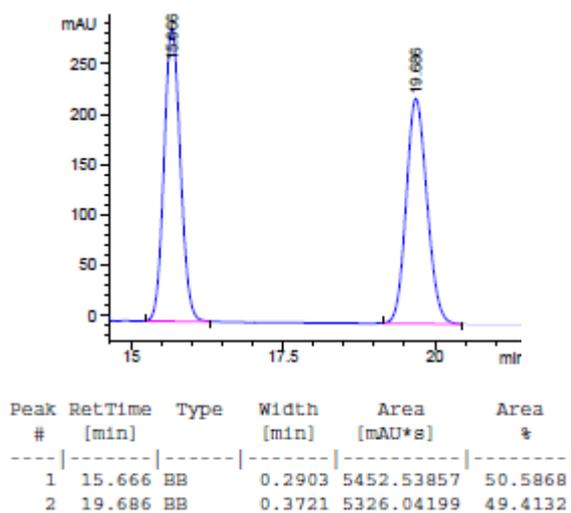
**p.f.:** 105°C

**Rto:** 89% (para **115-R**); 73% (para **116-R**)

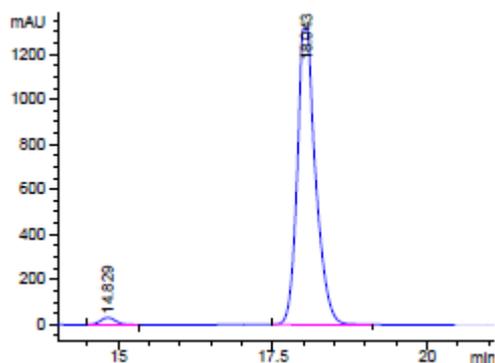
**ee:** 96% (para **115-R**); 90% (para **115-R**)

Los espectros de  $^1\text{H-RMN}$ ,  $^{13}\text{C-RMN}$  y **EMAR** se corresponden con los descritos anteriormente (apartado **III.4.1.**) para su enantiómero.

**HPLC:** Columna ASH Hexano:Isopropanol (90:10), flujo 0,7 mL/min a 23°C. Tiempo de retención:  $t_R = 15,7$  min (isómero-*R*),  $t_R = 19,7$  min (isómero-*S*)

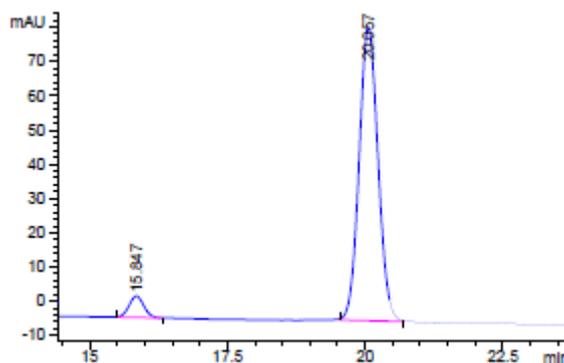


**Rac-102**



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	14.829	BB	0.2719	556.78094	1.9956
2	18.043	BB	0.2683	2.73440e4	98.0044

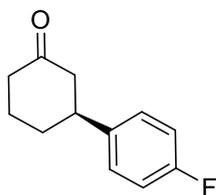
**102-S** (obtenido con **115-R**)



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	15.847	BB	0.2883	115.54415	5.3663
2	20.057	BB	0.3701	2037.58130	94.6337

**102-S** (obtenido con **116-R**)

**(S)-3-(4-fluorofenil)ciclohexan-1-ona, 103-S.**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general partiendo del ácido 4-fluorofenilborónico **96** (289,63 mg, 2,07 mmol), el ligando **115-R** (24,5 mg, 0,1 mmol) ó **116-R** (29,6 mg, 0,1 mmol),  $[Rh(C_2H_4)_2Cl]_2$  **91** (17,9 mg, 0,05 mmol) y 2-ciclohexen-1-ona **90** (0,1 mL, 1,03 mmol) Se obtiene el producto **103-S** (147,5 mg, 0,77 mmol, **115-R**) ó (174,2 mg, 0,91 mmol, **116-R**) como un líquido amarillo.

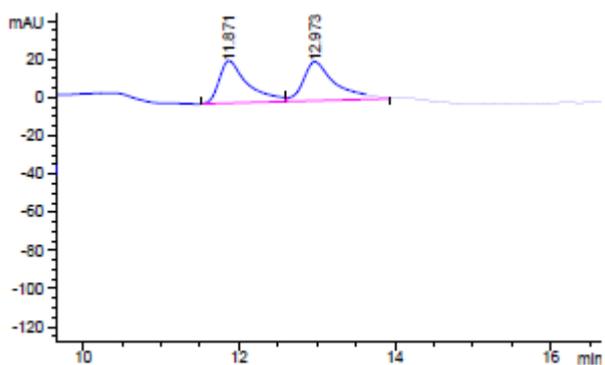
**Rto:** 75% (para **115-R**); 88% (para **116-R**)

**ee:** 96% (para **115-R**); 98% (para **116-R**)

Los espectros de  $^1H$ -RMN,  $^{13}C$ -RMN y EMAR se corresponden con los descritos anteriormente (apartado III.4.1.) para su enantiómero.

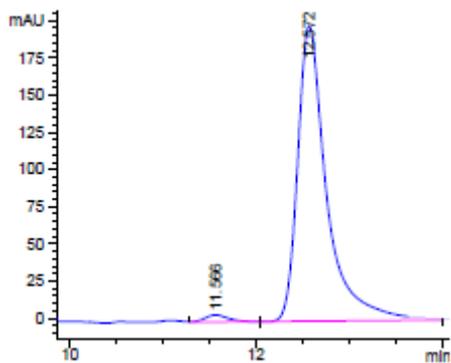
### Capítulo III. Ligandos quirales bidentados en catálisis organometálica mediada por Rh

**HPLC:** columna OJ Hexano:Isopropanol (90:10), flujo 0,7 mL/min a 23 °C. Tiempo de retención:  
 $t_R = 11,9$  min (isómero-*R*),  $t_R = 12,9$  min (isómero-*S*)



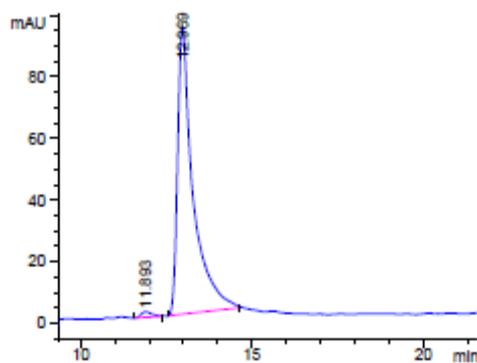
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	11.871	BB	0.3596	560.77075	49.0289
2	12.973	BB	0.4075	582.98407	50.9711

#### Rac-103



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	11.566	VV	0.2626	80.89291	1.8408
2	12.572	VB	0.3195	4313.55615	98.1592

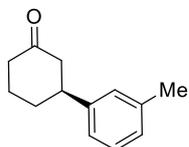
**103-S** (obtenido con 115-R)



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	11.893	BB	0.3082	38.86961	1.3085
2	12.969	BB	0.4404	2931.56763	98.6915

**103-S** (obtenido con 116-R)

**(S)-3-(*m*-tolil)ciclohexan-1-ona, 104-S.**



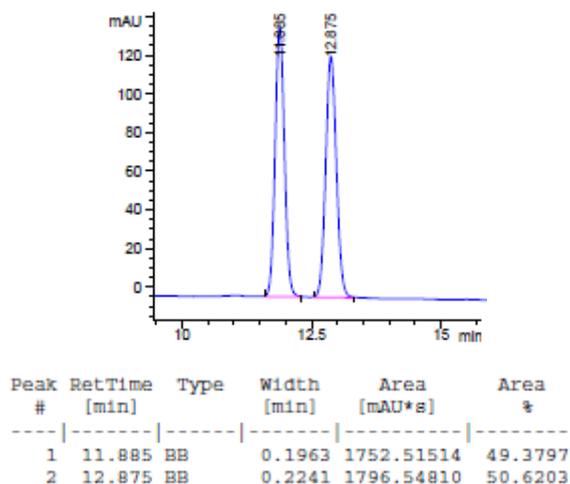
Se sintetiza siguiendo el procedimiento general partiendo del ácido 3-metilfenilborónico **97** (281,44 mg, 2,07 mmol), el ligando **115-R** (24,5 mg, 0,1 mmol) ó **116-R** (29,6 mg, 0,1 mmol),  $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$  **91** (17,9 mg, 0,05 mmol) y 2-ciclohexen-1-ona **90** (0,1 mL, 1,03 mmol) Se obtiene el producto **104-S** (162 mg, 0,86 mmol, **115-R**) ó (165 mg, 0,88 mmol, **116-R**) como un líquido amarillo.

**Rto:** 84% (para **115-R**); 85% (para **116-R**)

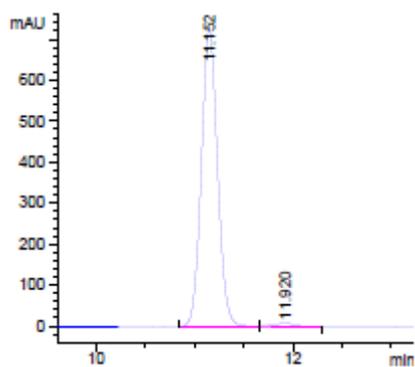
**ee:** 98% (para **115-R**); 96% (para **116-R**)

Los espectros de  $^1\text{H-RMN}$ ,  $^{13}\text{C-RMN}$  y **EMAR** se corresponden con los descritos anteriormente (apartado III.4.1.) para su enantiómero.

**HPLC:** Columna ASH Hexano:Isopropanol (90:10), flujo 0,7 mL/min a 23°C. Tiempo de retención:  $t_R = 11,9$  min (isómero-S),  $t_R = 12,9$  min (isómero-R)

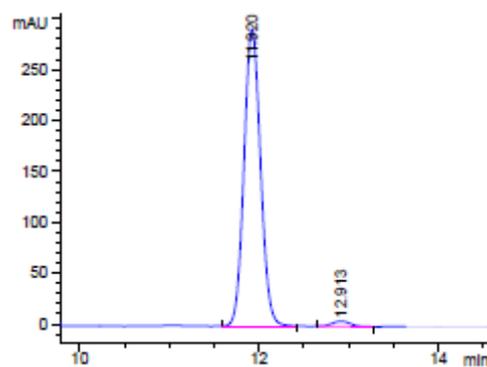


**Rac-104**



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	11.152	BB	0.1750	8273.81348	98.5753
2	11.920	BB	0.2159	119.57795	1.4247

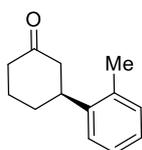
**104-S** (obtenido con **115-R**)



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	11.920	BB	0.1991	3732.90991	98.0815
2	12.913	BB	0.2151	73.01547	1.9185

**104-S** (obtenido con **116-R**)

**(S)-3-(*o*-tolil)ciclohexan-1-ona, 105-S.**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general partiendo del ácido *o*-tolilborónico (281,4 mg, 2,07 mmol), el ligando **115-R** (24,5 mg, 0,1 mmol) ó **116-R** (29,6 mg, 0,1 mmol),  $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$  **91** (17,9 mg, 0,05 mmol) y 2-ciclohexen-1-ona **90** (0,1 mL, 1,03 mmol) Se obtiene el producto **105-S** (165,8 mg, 0,88 mmol, **115-R**) ó (145 mg, 0,77 mmol, **116-R**) como un líquido amarillo.

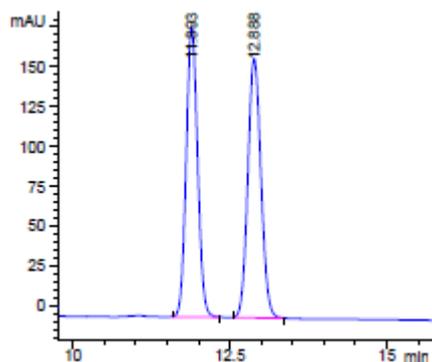
**Rto:** 86% (para **115-R**); 73% (para **116-R**)

**ee:** 96% (para **115-R**); 96% (para **116-R**)

Los espectros de  $^1\text{H-RMN}$ ,  $^{13}\text{C-RMN}$  y **EMAR** se corresponden con los descritos anteriormente (apartado **III.4.1.**) para su enantiómero.

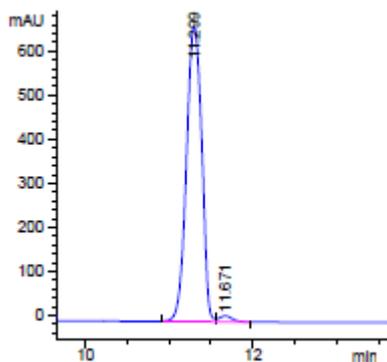
**HPLC:** Columna ASH Hexano:Isopropanol (90:10), flujo 0,7 mL/min a 23°C. Tiempo de retención:  $t_R = 11,9$  min (isómero-*S*),  $t_R = 12,9$  min (isómero-*R*)

Capítulo III. Ligandos quirales bidentados en catálisis organometálica mediada por Rh



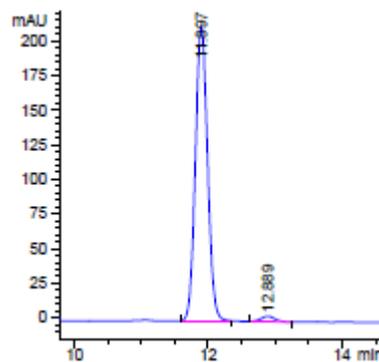
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	11.893	BB	0.1953	2297.84326	49.3037
2	12.888	BB	0.2256	2362.74341	50.6963

*Rac-105*



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	11.299	BV	0.2074	8464.82129	98.3674
2	11.671	VB	0.1592	140.49335	1.6326

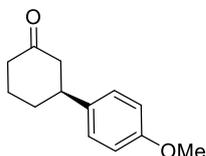
**105-S** (obtenido con **115-R**)



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	11.897	BB	0.1974	2694.14453	98.0672
2	12.889	BB	0.2193	53.09770	1.9328

**105-S** (obtenido con **115-R**)

**(S)-3-(4-metoxifenil)ciclohexan-1-ona, 106-S.**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general partiendo del ácido *p*-metoxiborónico **99** (314,5 mmol, 2,07 mmol, para **115-R**) ó (197,5 mg, 1,3 mmol, para **116-R**), el ligando **115-R** (24,5 mg, 0,1 mmol) ó **115-R** (18,6 mg, 0,07 mmol),  $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$  **91** (11,4 mg, 0,03 mmol) y 2-ciclohexen-1-ona **90**

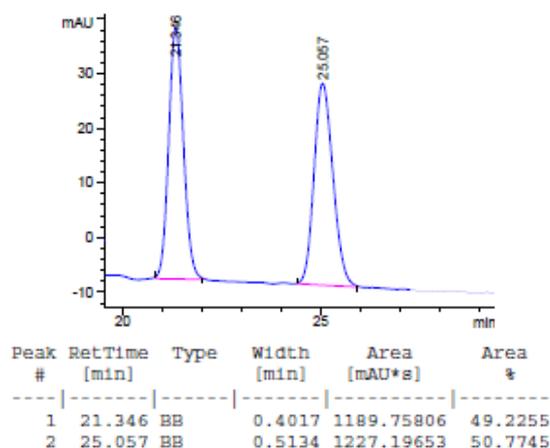
(1 mmol, 0,1 mL, para **115-R**) ó (0,65 mmol, 0,06 mL, para **116-R**) Se obtiene el producto **106-S** (215,9 mg, 1,03 mmol, **115-R**) ó (198,9 mg, 0,97 mmol, **116-R**) como un líquido amarillo.

**Rto:** cuant. (para **115-R**); 94% (para **116-R**)

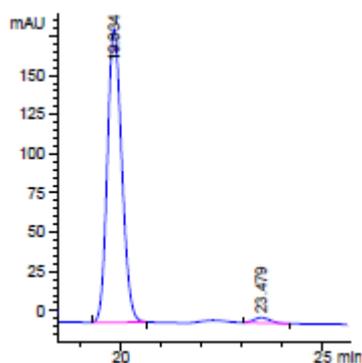
**ee:** 96% (para **115-R**); 94% (para **116-R**)

Los espectros de  $^1\text{H-RMN}$ ,  $^{13}\text{C-RMN}$  y **EMAR** se corresponden con los descritos anteriormente (apartado **III.4.1.**) para su enantiómero.

**HPLC:** Columna ASH Hexano:Isopropanol (90:10), flujo 0,7 mL/min a 23 °C. Tiempo de retención:  $t_R = 21,4$  min (isómero-S),  $t_R = 25,1$  min (isómero-R)

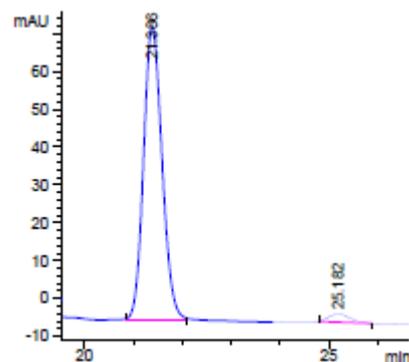


**Rac-106**



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	19.834	BB	0.3874	4636.38525	98.0736
2	23.479	BB	0.4197	91.06731	1.9264

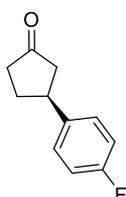
**106-S** (obtenido con **115-R**)



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	21.386	BB	0.4071	2019.77368	96.8046
2	25.182	BB	0.3920	66.67057	3.1954

**106-S** (obtenido con **116-R**)

**(S)-3-(4-fluorofenil)ciclopentan-1-ona, 110-S.**



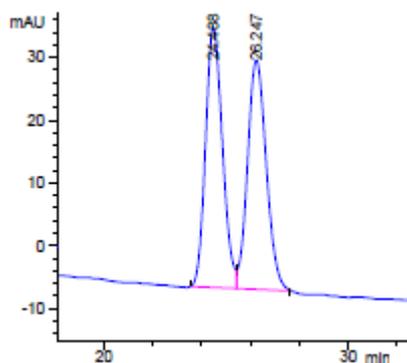
Se sintetiza siguiendo el procedimiento general, partiendo del ácido 4-fluorofenilborónico **96** (333,01 mg, 2,38 mmol), el ligando **116-R** (34,2 mg, 0,12 mmol),  $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$  **91** (21 mg, 0,05 mmol) y ciclopenten-1-ona **107** (1,19 mmol, 0,1 mL). Se obtiene el producto **110-S** (162,4 mg, 0,91 mmol) como un líquido incoloro.

**Rto:** 77%

**ee:** 98%

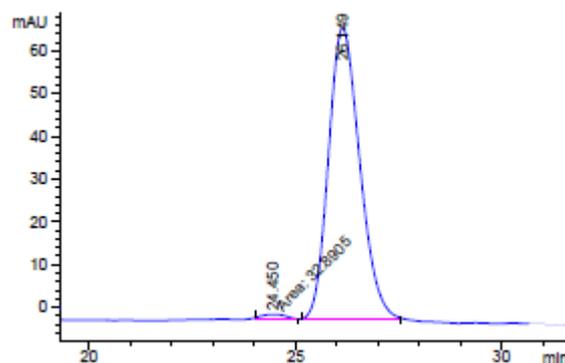
Los espectros de  $^1\text{H-RMN}$ ,  $^{13}\text{C-RMN}$  y **EMAR** se corresponden con los descritos anteriormente (apartado **III.4.1.**) para su enantiómero.

**HPLC:** Columna OB Hexano:Isopropanol (90:10), flujo 0,5 mL/min a 23 °C. Tiempo de retención:  $t_R = 24,5$  min (isómero-*R*),  $t_R = 26,2$  min (isómero-*S*)



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	24.488	BV	0.7393	1991.51221	50.5546
2	26.247	VB	0.8218	1947.81934	49.4454

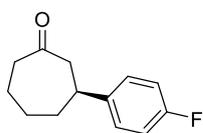
Rac-110



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	24.450	MM	0.6369	37.33311	1.0321
2	26.149	BB	0.8091	3579.80371	98.9679

110-S (obtenido con 116-R)

**(S)-3-(4-fluorofenil)cicloheptan-1-ona, 111-S.**



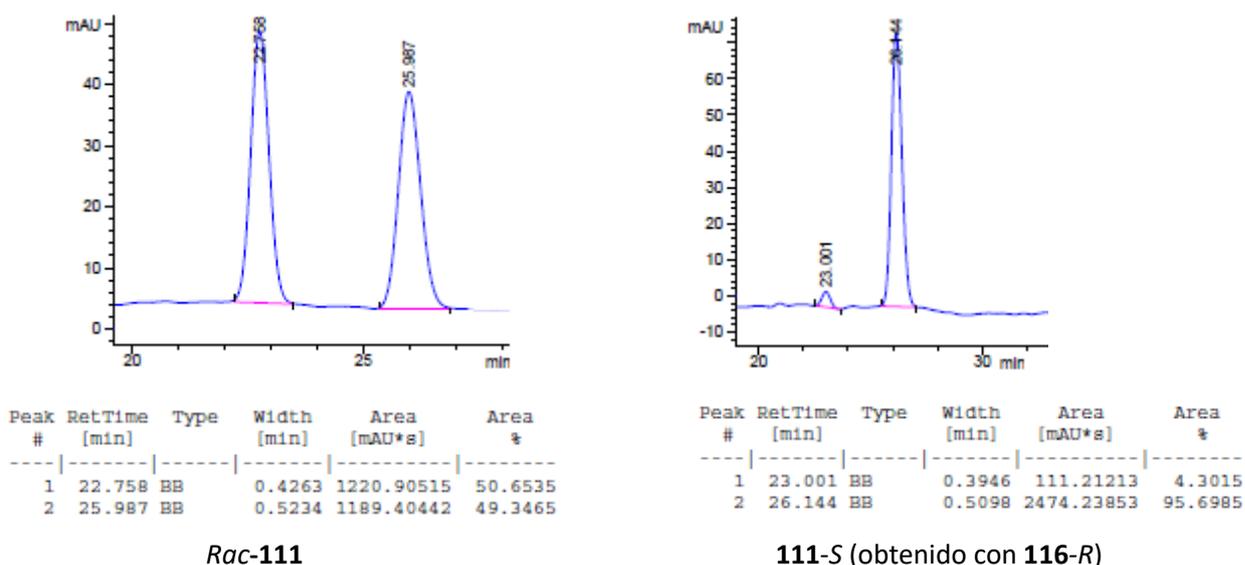
Se sintetiza siguiendo el procedimiento general, partiendo del ácido 4-fluorofenilborónico **96** (251,86 mg, 1,8 mmol), el ligando **116-R** (25,9 mg, 0,09 mmol),  $[Rh(C_2H_4)_2Cl]_2$  **91** (15,95 mg, 0,04 mmol) y 2-ciclohepten-1-ona **108** (0,90 mmol, 0,1 mL) Se obtiene el producto **111-S** (153,2 mg, 0,74 mmol) como un sólido blanco de bajo punto de fusión.

**Rto:** 83%

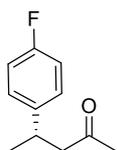
**ee:** 92%

Los espectros de  $^1H$ -RMN,  $^{13}C$ -RMN y EMAR se corresponden con los descritos anteriormente (apartado III.4.1.) para su enantiómero.

**HPLC:** Columna ASH Hexano:Isopropanol (90:10), flujo 0,7 mL/min a 23 °C. Tiempo de retención:  $t_R = 23$  min (isómero-R),  $t_R = 26,1$  min (isómero-S)



**(S)-4-(4'-fluorofenil)pentan-2-ona, 112-S.**



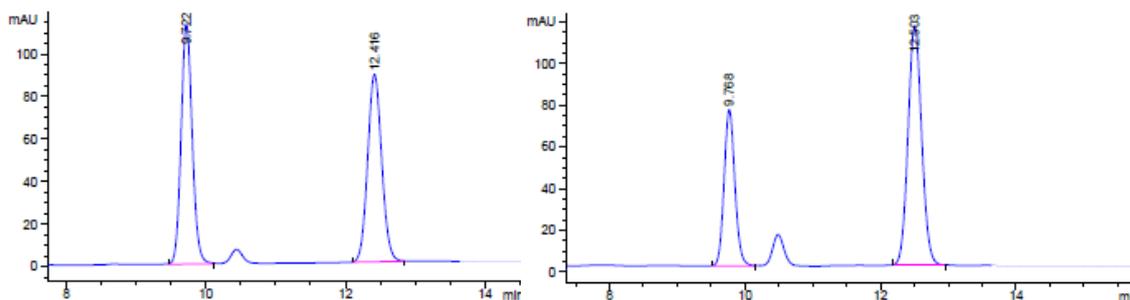
Se sintetiza siguiendo el procedimiento general partiendo del ácido 4-fluorofenilborónico **96** (226,9 mg, 2,06 mmol), el ligando **116-R** (29,6 mg, 0,1 mmol),  $[Rh(C_2H_4)_2Cl]_2$  **91** (18,3 mg, 0,05 mmol) y 3-pentan-2-ona **109** (1,03 mmol, 0,1 mL) Se obtiene el producto **112-S** (155,9 mg, 0,85 mmol) como un líquido amarillo.

**Rto:** 84%

**ee:** 32%

Los espectros de  $^1H$ -RMN,  $^{13}C$ -RMN y EMAR se corresponden con los descritos anteriormente (apartado III.4.1.) para su enantiómero.

**HPLC:** Columna ASH Hexano:Isopropanol (90:10), flujo 0,7 mL/min a 23 °C. Tiempo de retención:  $t_R = 9,8$  min (isómero-R),  $t_R = 12,5$  min (isómero-S)



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %	Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	9.722	BB	0.1709	1247.40381	50.2482	1	9.768	BB	0.1712	832.42963	34.0078
2	12.416	BB	0.2153	1235.08093	49.7518	2	12.503	BB	0.2180	1615.33203	65.9922

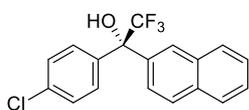
*Rac-112*

**112-S** (obtenido con **116-R**)

### Procedimiento general de adición 1,2 de ácidos arilborónicos sobre trifluorometil aril cetonas catalizada por Rh(I).

Sobre una mezcla de ácido arilborónico (200 mol%), trifluorometil aril cetona (100 mol%),  $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$  **91** (2,5 mol%), el ligando **117-R** (5 mol%) y fluoruro de potasio (300 mol%), bajo atmósfera de argón, se adiciona  $\text{Et}_2\text{O}$  seco (10 mL) y se calienta a reflujo. Una vez consumido el producto de partida, se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla de disolventes Hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  en proporción 4:1.

### (*S*)-1-(4-Clorofenil)-2,2,2-trifluoro-1-(2-naftil)etan-1-ol, **163-S**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de ácido 2-naftilborónico **95** (230,47 mg, 1,34 mmol), 4-clorofenil trifluorometil cetona **113** (0,1 mL, 0,67 mmol),  $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$  **91** (6,51 mg, 0,0017 mmol), el ligando **117-R** (8,42 mg, 0,034 mmol) y fluoruro de potasio (116,6 mg, 2,01 mmol)

### Capítulo III. Ligandos quirales bidentados en catálisis organometálica mediada por Rh

Tras purificación en columna cromatográfica se obtiene **163-S** (94,7 mg, 0,58 mmol) como un líquido incoloro.

**Rto:** 86%

**ee:** 90%

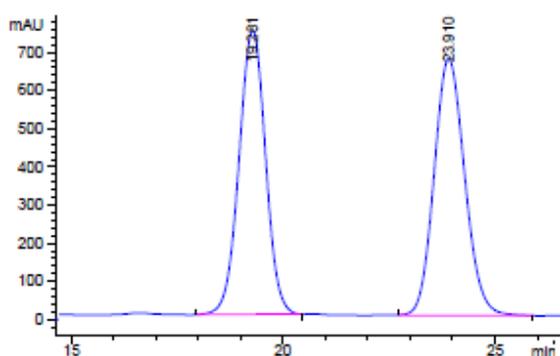
**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,07 (s, 1H), 7,89-7,87 (m, 1H), 7,85-7,81 (m, 2H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (dd, *J* = 1,4 Hz y 8,7 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 3,06 (sa, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 137,9, 136,4, 135,2, 133,4, 132,9, 129,4, 129,0, 128,8, 128,8, 127,9, 127,5, 127,0, 126,8, 125,5 (c, *J* = 287 Hz) 125,2, 79,7 (c, *J* = 29 Hz) ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>3</sub>O [M<sup>+</sup>]: 336,0522, encontrado 336,0523 (-0,2868 ppm)

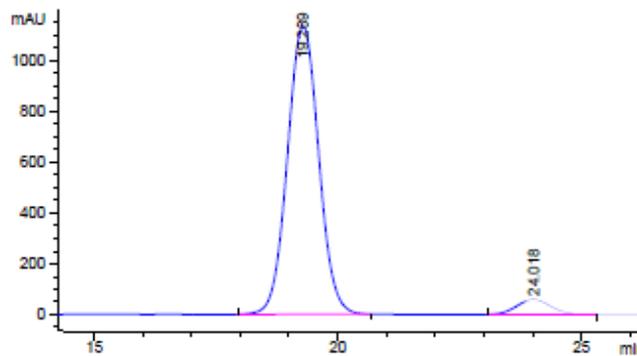
**HPLC:** columna quiral Chiracel OD-H: Hexano:Isopropanol (95:5), flujo 0,5 mL/min a 23°C.

Tiempo de retención: *t*<sub>R</sub> = 19,3 min. (isómero-*S*), *t*<sub>R</sub> = 24,0 min. (isómero-*R*)



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	19.281	BB	0.6823	3.24025e4	48.9472
2	23.910	BB	0.7886	3.37964e4	51.0528

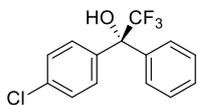
**Rac-163**



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	19.289	BB	0.6995	5.06690e4	94.5747
2	24.018	BB	0.7439	2906.63647	5.4253

**163-S** (obtenido con **117-R**)

**(R)-1-(4-clorofenil)-2,2,2-trifluoro-1-feniletan-1-ol, 161-R**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de ácido fenilborónico **89** (163,4 mg, 1,34 mmol), 4-clorofenil trifluorometil cetona **113** (0,1 mL, 0,67 mmol),  $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$  **91** (6,51 mg, 0,0017 mmol), el

ligando **117-R** (8,42 mg, 0,034 mmol) y fluoruro de potasio (116,6 mg, 2,01 mmol) Tras purificación en columna cromatográfica se obtiene **161-R** (180,7 mg, 0,63 mmol) como un líquido incoloro.

**Rto:** 94%

**Ee:** 90%

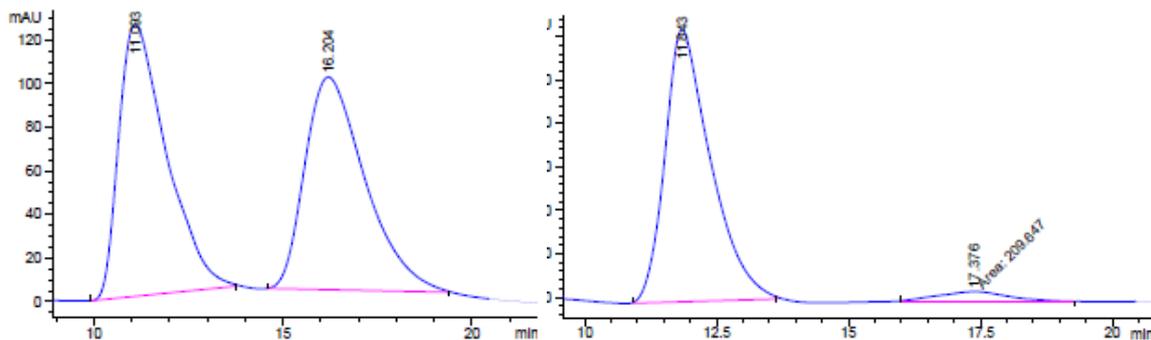
**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,49-7,47 (m, 2H), 7,43 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,38-7,36 (m, 3H), 7,33 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 2,90 (sa, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  139,39, 138,06, 135,16, 129,31 (d,  $J = 1,3$  Hz, 2C), 129,26, 128,78 (d,  $J = 5,5$  Hz, 4C), 127,61, 127,60, 125,45 (c,  $J = 286,2$  Hz, 1C), 79,52 (c,  $J = 28,7$  Hz, 1C) ppm.

**EMAR:** calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{OCIF}_3$  [ $\text{M}^+$ ]: 286,0367; encontrado 286,0366 (-0,1384 ppm)

**HPLC:** columna quiral Chiracel AD: hexano/isopropanol (99:01), flujo 0,8 mL/min a 23 °C.

Tiempo de retención:  $t_R = 11,9$  min. (isómero-*R*),  $t_R = 17,4$  min. (isómero-*S*)



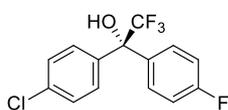
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %	Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	11.093	BB	1.2593	1.09250e4	50.2670	1	11.843	BB	0.8611	3782.42993	94.7484
2	16.204	BB	1.6569	1.08089e4	49.7330	2	17.376	MM	1.5527	209.64737	5.2516

*Rac-161*

**161-R** (obtenido con **117-R**)

**(R)-1-(4-clorofenil)-2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)etan-1-ol, 164-R**

Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de ácido 4-fluorofenilborónico **96**



(187,49 mg, 1,34 mmol), 4-clorofenil trifluorometil cetona **113** (0,1 mL, 0,67 mmol),  $[Rh(C_2H_4)_2Cl]_2$  **91** (6,51 mg, 0,0017 mmol), el ligando **117-R** (8,42 mg, 0,034 mmol) y fluoruro de potasio (116,6 mg, 2,01 mmol) Tras

purificación en columna cromatográfica se obtiene **164-R** (168,7 mg, 0,55 mmol) como un líquido incoloro.

**Rto:** 83%

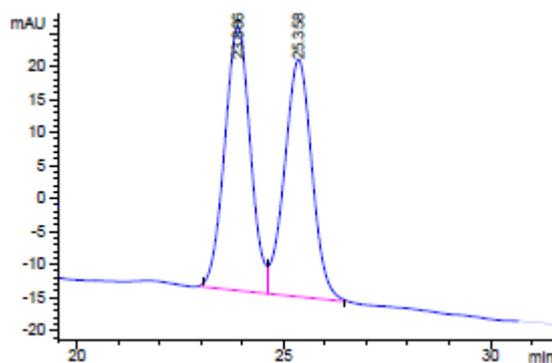
**ee:** 94%

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,45 (dd, *J* = 5,4 y 8,6 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,05 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 2,88 (sa, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 163,2 (d, *J* = 249,2 Hz), 137,9, 135,4, 135,1 (d, *J* = 3,1 Hz, 1C), 129,8, 129,7, 129,2, 128,9, 125,4 (c, *J* = 286,4 Hz), 115,8, 115,6, 79,2 (c, *J* = 29 Hz) ppm.

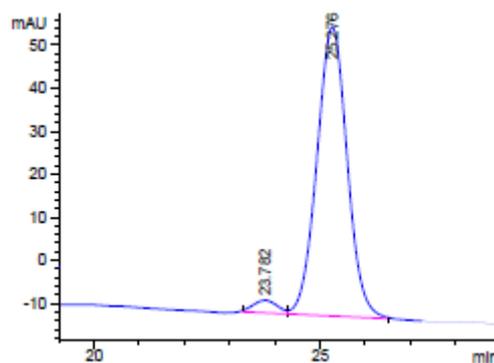
**EMAR:** calculado para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>ClF<sub>4</sub>O [M<sup>+</sup>]: 304,0278; encontrado 304,0273 (1,9284 ppm)

**HPLC:** columna quiral Chiracel OD-H: hexano/*i*PrOH 99/1, flujo 0,6 mL/min a 23°C. Tiempo de retención: *t<sub>R</sub>* = 23,8 min. (isómero-*S*), *t<sub>R</sub>* = 25,3 min. (isómero-*R*)



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	23.886	BV	0.6596	1723.60938	50.9582
2	25.358	VB	0.7046	1658.78979	49.0418

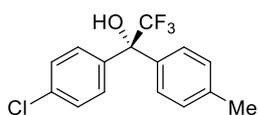
**Rac-164**



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	23.782	BV	0.4793	109.84563	3.3924
2	25.276	VB	0.7292	3128.13843	96.6076

**164-R (obtenido con 117-R)**

**(R)-1-(4-clorofenil)-2,2,2-trifluoro-1-(p-tolil)etan-1-ol, 114-R**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de ácido 4-tolilborónico **93** (182,2 mg, 1,34 mmol), 4-clorofenil trifluorometil cetona **113** (0,1 mL, 0,67 mmol), [Rh(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Cl]<sub>2</sub> **91** (6,51 mg, 0,0017 mmol), el ligando **117-R** (8,42 mg, 0,034 mmol) y fluoruro de potasio (116,6 mg, 2,01 mmol). Tras purificación en columna cromatográfica se obtiene **114-R** (198,3 mg, 0,66 mmol) como un líquido incoloro.

**Rto:** 99%

**ee:** 96%

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,43 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,36-7,32 (m, 4H), 7,18 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 2,85 (sa, 1H), 2,36 (s, 3H) ppm.

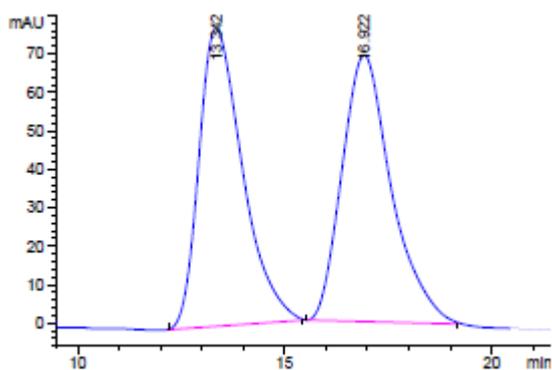
<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 139,2, 138,2, 136,5, 135,1, 129,5, 129,3, 128,7, 127,5, 127,5, 125,5 (c, *J* = 286 Hz), 79,4 (c, *J* = 28,9 Hz), 30,1, 21,4 ppm.

**EMAR:** calculado para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>3</sub>O [M<sup>+</sup>]: 299,0450; encontrado 299,0456 (-2,0329 ppm)

### Capítulo III. Ligandos quirales bidentados en catálisis organometálica mediada por Rh

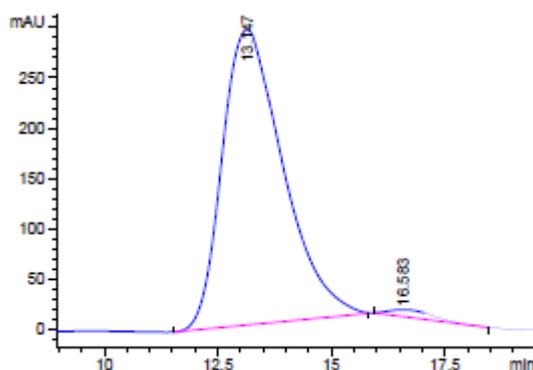
**HPLC:** columna quiral Chiracel AD: hexano/isopropanol (99:01), flujo 0,8 mL/min a 23°C.

Tiempo de retención:  $t_R = 13,2$  min. (isómero-*R*),  $t_R = 16,6$  min. (isómero-*S*)



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	13.342	BB	1.0997	5672.29590	49.6372
2	16.922	BB	1.2047	5755.21631	50.3628

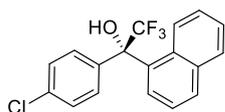
**Rac-114**



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	13.147	BB	1.3469	2.72772e4	98.2774
2	16.583	BB	0.8287	478.10104	1.7226

**114-R (obtenido con 117-R)**

#### (*S*)-1-(4-Clorofenil)-2,2,2-trifluoro-1-(1-naftil)etan-1-ol, 162-S



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de ácido 1-naftilborónico **94** (230,47 mg, 1,34 mmol), 4-clorofenil trifluorometil cetona **113** (0.1 mL, 0,67 mmol), [Rh(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Cl]<sub>2</sub> **91** (6,51 mg, 0,0017 mmol), el ligando **117-R** (8,42 mg, 0,034 mmol) y fluoruro de potasio

(116,6 mg, 2,01 mmol) Tras purificación en columna cromatográfica se obtiene **162-S** (160,6 mg, 0,48 mmol) como un líquido incoloro.

**Rto:** 71%

**ee:** 96%

### Capítulo III. Ligandos quirales bidentados en catálisis organometálica mediada por Rh

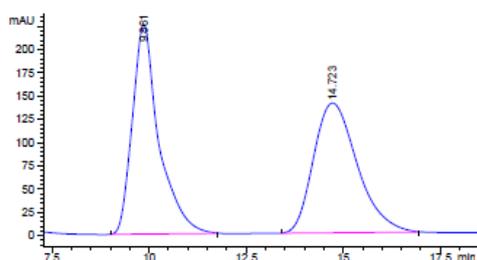
$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,92-7,89 (m, 3H), 7,83 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,51 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,42-7,37 (m, 3H), 7,28-7,23 (m, 3H), 3,14 (sa, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  137,3, 135,5, 135,1, 133,4, 131,1, 130,8, 129,4, 129,4, 128,7, 127,2, 126,5, 126,1, 126,0, 125,9 (c,  $J = 4$ Hz), 124,6, 124,2, 80,8 (c,  $J = 28$  Hz) ppm.

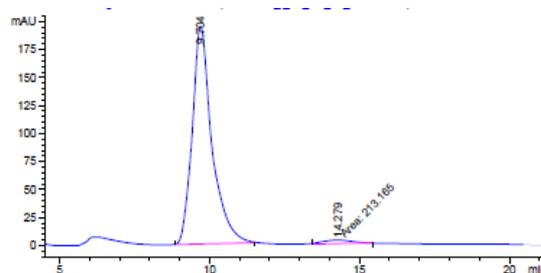
**EMAR:** calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{O}$  [ $\text{M}^+$ ]: 336,0517; encontrado 336,0523 (-1,9911 ppm)

**HPLC:** columna quiral Chiracel AD: hexano/isopropanol (99:01), flujo 0,8 mL/min a 23 °C.

Tiempo de retención:  $t_R = 9,7$  min. (isómero-S),  $t_R = 14,3$  min. (isómero-R)



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	9.861	BB	0.6833	1.06842e4	49.4388
2	14.723	BB	1.2255	1.09268e4	50.5612

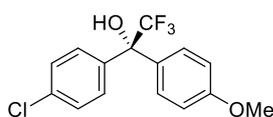


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	9.704	BB	0.6573	8877.12207	97.6550
2	14.279	MM	1.1165	213.16521	2.3450

**Rac-162**

**162-R** (obtenido con **117-R**)

#### **(R)-1-(4-Clorofenil)-2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxifenil)etan-1-ol, 160-R**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de ácido 4-metoxifenilborónico **99** (203,63 mg, 1,34 mmol), 4-clorofenil trifluorometil cetona **113** (0,1 mL, 0,67 mmol),  $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$  **91** (6,51 mg, 0,0017 mmol), el ligando **117-R** (8,42 mg, 0,034 mmol) y fluoruro de potasio (116,6 mg, 2,01 mmol) Tras purificación en columna cromatográfica se obtiene **160-R** (172,5 mg, 0,55 mmol) como un líquido incoloro.

### Capítulo III. Ligandos quirales bidentados en catálisis organometálica mediada por Rh

Rto: 81%

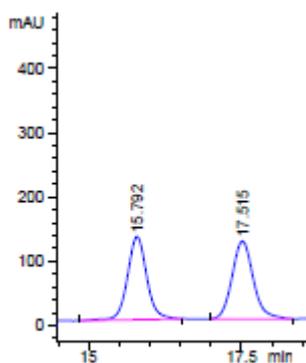
ee: 94%

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,43-7,37 (m,4H), 7,33 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 6,88 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,89 (sa, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  160,2, 138,3, 135,1, 131,5, 129,3, 129,3, 129,0, 129,0, 128,7, 128,7, 125,5 (c,  $J = 286,2$  Hz), 114,1, 79,3 (c,  $J = 29,1$  Hz), 55,6 ppm.

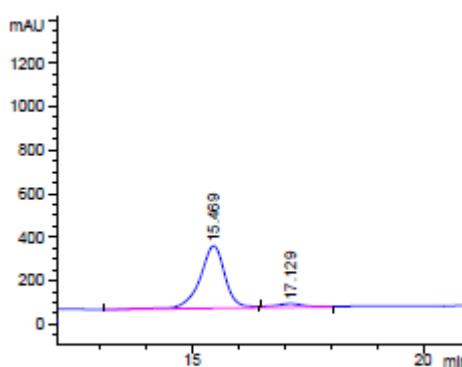
EMAR: calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{O}_2$  [ $\text{M}^+$ ]: 316,0476; encontrado 316,0472 (0,9909 ppm)

HPLC: columna quiral Chiracel OD-H: hexano/isopropanol (95:5), flujo 0,5 mL/min a 23 °C. Tiempo de retención:  $t_R = 15,47$  min. (isómero-R) Tiempo retención:  $t_R = 15,5$  min. (isómero-R),  $t_R = 17,1$  min. (isómero-S)



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	15.792	BB	0.3373	2852.53979	49.4419
2	17.515	BB	0.3689	2916.94043	50.5581

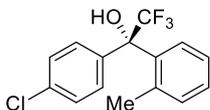
Rac-160



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	15.469	VB	0.5685	1.08968e4	96.8073
2	17.129	MM	0.4567	359.37708	3.1927

160-R (obtenido con 117-R)

**(S)-1-(4-Clorofenil)-2,2,2-trifluoro-1-(o-tolil)etan-1-ol, 166-S**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de ácido 2-tolilborónico **98** (182,19 mg, 1,34 mmol), 4-clorofenil trifluorometil cetona **113** (0,1 mL, 0,67 mmol),  $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$  **91** (6,51 mg, 0,0017 mmol), el ligando **117-R** (8,42 mg, 0,034 mmol) y fluoruro de potasio (116,6 mg, 2,01 mmol) Tras purificación en columna cromatográfica se obtiene **166-S** (167,4 mg, 0,56 mmol) como un líquido incoloro.

**Rto:** 83%

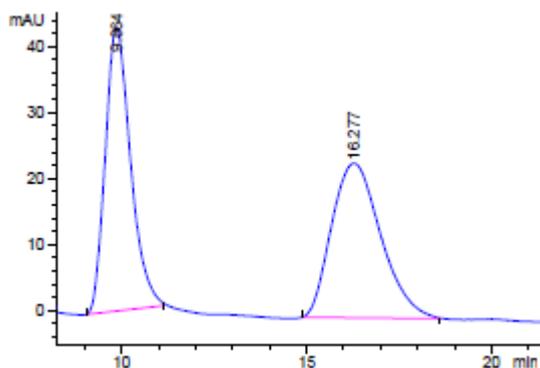
**ee:** >99%

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,43 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,33 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,28-7,24 (m, 3H), 7,18-7,17 (m, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,35 (sa, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  139,4, 138,6, 138,1, 135,1, 130,0, 129,3, 129,3, 128,7, 128,6, 128,2, 125,5 (c,  $J = 286,5$  Hz), 124,6, 79,5 (c,  $J = 28,7$  Hz), 21,9 ppm.

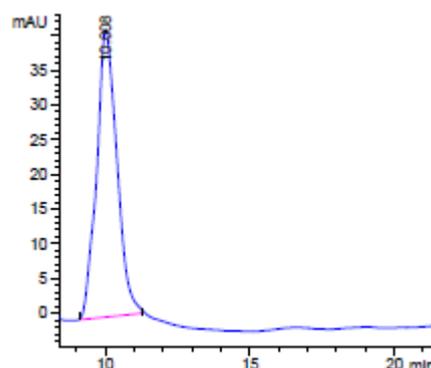
**EMAR:** calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{O}$  [ $\text{M}^+$ ]: 300,0524; encontrado 300,0523 (0,2492 ppm)

**HPLC:** columna quiral Chiracel AD: hexano/isopropanol (99:01), flujo 0,8 mL/min a 23 °C. Tiempo de retención:  $t_R = 10,01$  min. (isómero-S) Tiempo retención *rac-N*:  $t_R = 9,9$  min. (isómero-S),  $t_R = 16,3$  min. (isómero-R)



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	9.864	BB	0.7190	2034.67480	48.5033
2	16.277	BB	1.2157	2160.24390	51.4967

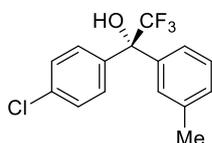
**Rac-166**



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	10.008	BB	0.6930	2019.77002	100.0000

**166-S (obtenido con 117-R)**

**(S)-1-(4-Clorofenil)-2,2,2-trifluoro-1-(*m*-tolil)etan-1-ol, 165-S**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de ácido 3-tolilborónico **97** (182,19 mg, 1,34 mmol), 4'-cloro-2,2,2-trifluoroacetofenona **113** (0,1 mL, 0,67 mmol), [Rh(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Cl]<sub>2</sub> **91** (6,51 mg, 0,0017 mmol), el ligando **117-R** (8,42 mg, 0,034 mmol) y fluoruro de potasio (116,6 mg, 2,01 mmol)

Tras purificación en columna cromatográfica se obtiene **165-S** (183,5 mg, 0,62 mmol) como un líquido incoloro.

**Rto:** 91%

**ee:** >99%

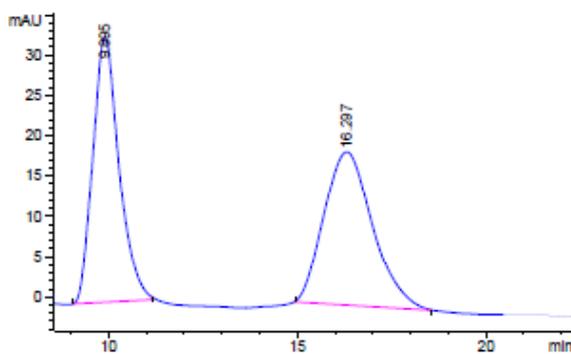
<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,42 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,28-7,25 (m, 3H), 7,18-7,17 (m, 1H), 2,88 (sa, 1H), 2,34 (s, 3H) ppm.

### Capítulo III. Ligandos quirales bidentados en catálisis organometálica mediada por Rh

$^{13}\text{C}$ -RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  139,4, 138,6, 138,1, 135,1, 130,0, 129,3, 129,3, 128,7, 128,7, 128,7, 128,2, 125,5 (c,  $J = 286,1$  Hz), 124,6, 79,5 (c,  $J = 29,1$  Hz), 21,9 ppm.

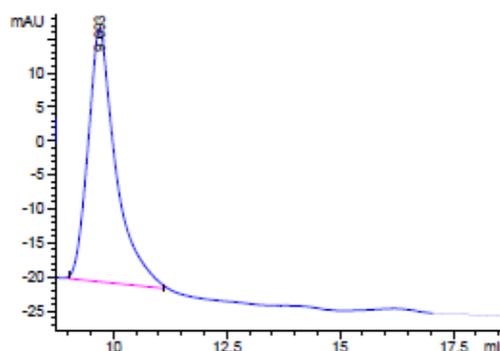
EMAR: calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{O}$  [ $\text{M}^+$ ]: 300,0525; encontrado 300,0523 (0,6558 ppm)

HPLC: columna quiral Chiracel AD: hexano/isopropanol (99:01), flujo 0,8 mL/min a  $23^\circ\text{C}$ .  
Tiempo de retención:  $t_R = 9,69$  min. (isómero-S) Tiempo retención:  $t_R = 9,9$  min. (isómero-S),  $t_R = 16,3$  min. (isómero-R)



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	9.895	BB	0.6959	1623.60974	48.2546
2	16.297	BB	1.1813	1741.06030	51.7454

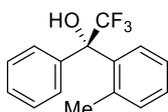
Rac-165



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	9.693	BB	0.5964	1576.76978	100.0000

165-S (obtenido con 117-R)

#### (S)-1-Fenil-2,2,2-trifluoro-1-(o-tolil)etan-1-ol, 167-S



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de ácido 2-tolilborónico **98** (193,6 mg, 1,42 mmol), fenil trifluorometil cetona **158** (0,1 mL, 0,71 mmol),  $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$  **91** (6,90 mg, 0,018 mmol), el ligando **117-R** (8,92 mg, 0,035 mmol) y fluoruro de potasio (124,1 mg, 2,14 mmol) Tras purificación en columna cromatográfica se obtiene **167-S** (177,8 mg, 0,67 mmol) como un líquido incoloro.

### Capítulo III. Ligandos quirales bidentados en catálisis organometálica mediada por Rh

Rto: 94%.

ee: 94%

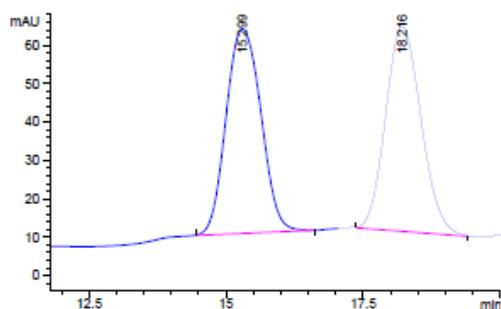
$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,51-7,49 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 7,29-7,23 (m, 2H), 7,17 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 2,85 (s, 1H), 2,35 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  139,7, 139,7, 138,4, 129,8, 128,9, 128,6, 128,5, 128,3, 127,7, 125,7 (c,  $J=286,3$  Hz, 1C), 124,8, 79,8 (c,  $J=28,6$  Hz, 1C) ppm.

EMAR: calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3$  [ $\text{M}^+$ ]: 249,0886; encontrado 249,0888 (0,7982 ppm)

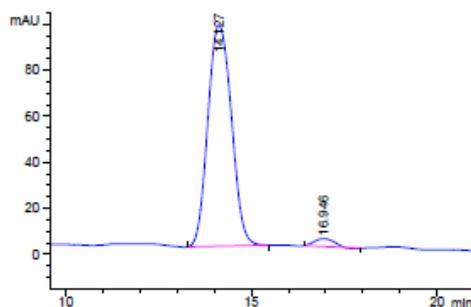
HPLC: columna quiral Chiracel AD: hexano/isopropanol (99:01), flujo 0,8 mL/min a 23 °C.

Tiempo de retención:  $t_R = 14,1$  min. (isómero-S),  $t_R = 16,9$  min. (isómero-R)



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	15.299	BB	0.7150	2361.37134	49.5181
2	18.216	BB	0.7054	2407.33423	50.4819

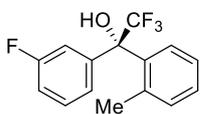
**Rac-167**



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	14.127	BB	0.7173	4248.27930	97.1507
2	16.946	BB	0.4907	124.59651	2.8493

**167-S** (obtenido con 117-R)

**(S)-2,2,2-Trifluoro-1-(3-fluorofenil)-1-(o-tolil)etan-1-ol, 168-S**



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de ácido 2-tolilborónico **98** (194,2 mg, 1,42 mmol), 3-fluorofenil trifluorometil cetona **159** (0,1 mL, 0,71 mmol),  $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$  **91** (6,90 mg, 0,018 mmol), el ligando

**117-R** (8,92 mg, 0,034 mmol) y fluoruro de potasio (124,5 mg, 2,14 mmol) Tras purificación en columna cromatográfica se obtiene **168-S** (186,2 mg, 0,66 mmol) como un líquido incoloro.

**Rto:** 92%

**ee:** >99%

**$^1\text{H}$ -RMN** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,35-7,25 (m, 6H), 7,19 (d,  $J=6,9$  Hz, 1H), 7,05 (t,  $J=7,7$  Hz, 1H), 2,94 (sa, 1H), 2,36 (s, 3H) ppm.

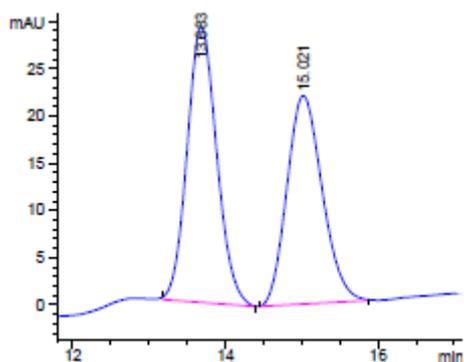
**$^{13}\text{C}$ -RMN** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  162,87 (d,  $J=246,2$  Hz, 1C), 142,00 (d,  $J=10$  Hz, 1C), 139,21,138,63,130,07-130,01 (m, 2C), 128,67, 128,09, 125,45 (c,  $J=251,7$  Hz, 1C), 124,58, 123,49, 115,67 (d,  $J=21,1$  Hz, 1C), 115,23 (d,  $J=23,8$  Hz, 1C), 79,47 (c,  $J=29,2$  Hz, 1C), 21,89 ppm.

**EMAR:** calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_4$  [ $\text{M}^+$ ]: 267,0791; encontrado 267,0795 (1.4568 ppm)

**HPLC:** columna quiral Chiracel AD: hexano/isopropanol (99:01), flujo 0,8 mL/min a 23 °C. Tiempo de retención:  $t_R = 13,65$  min. (isómero-S) Tiempo retención:  $t_R = 13,7$  min. (isómero-S),  $t_R = 15,0$  min. (isómero-R)

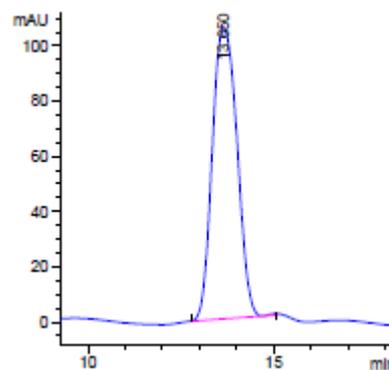
### Capítulo III. Ligandos quirales bidentados en catálisis organometálica mediada por Rh

---



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	13.683	BB	0.4173	788.58356	52.6088
2	15.021	BB	0.4916	710.37488	47.3912

**Rac-168**



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	13.650	BB	0.7569	4890.48096	100.0000

**168-S (obtenido con 117-R)**

## Conclusions

In this thesis we have developed an *approach* to the design and synthesis of three different families of bidentate chiral ligands, based on the *tert*-butylsulfinamido group, as precursors of rhodium catalysts and their application in enantioselective 1,2- and 1,4-additions of arylboronic acids to activated ketones (figure 1). For their synthesis, we have used *tert*-butylsulfinylimines as the starting chiral structure. Specifically, as shown in Figure 1, the designed ligands are bis-sulfinamides (I), sulfinamido / sulfoxides (II) and sulfinamido / olefines (III).

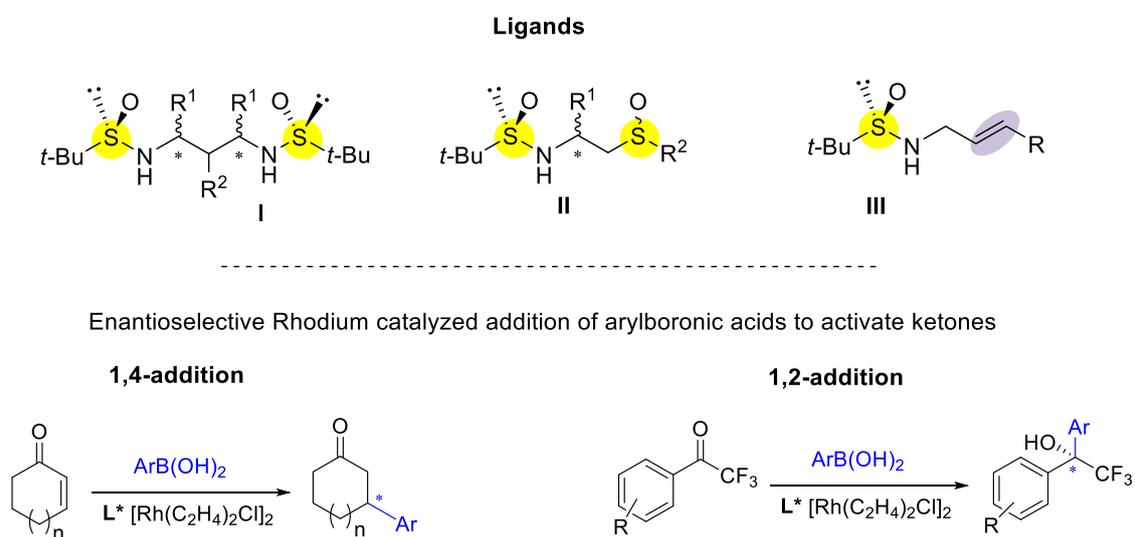


Figure 1

## Conclusions

---

The main conclusions drawn from this study are as follows:

**(1) 1,3-Bis-sulfinamides as chiral bidentate (SO / SO) ligands.**

We have developed a general procedure for the synthesis of a new family of 1,3-bis-sulfinamide derivatives, with various substituents and chirality on the bridge carbon chain. The synthesis proceeds by a double-addition of carbon nucleophiles on *N-tert*-butylsulfinylimines. As nucleophiles we have used the methyl phenyl sulfone and ethyl acetate anions generated in the presence of LHMDS.

The study of the stereochemical course of the nucleophilic monoaddition processes, using ethyl acetate enolate as nucleophile, has allowed to determine a stereodirector effect of the amount of LHMDS used as base. Thus, it is a stereodivergent process and, under optimum conditions, the reaction proceeds in a totally stereoselective manner.

The addition of the ethyl acetate enolate to sulfinylaldinimines derived from differently substituted salicylaldehydes has led to the development of an easy, economical and general methodology for the synthesis of enantiopure 4-aminocoumarins of pharmacological interest. Their phosphorus isosters have also been prepared.

Desulfinilation of 1,3-bis-sulfinamides under acidic conditions has allowed the preparation of the corresponding enantiopure 1,3-diamino derivatives, in quantitative yields.

Heretofore, as precursors of rhodium complexes, these bis-sulfinamides have not provided appreciable catalytic activity in the additions of arylboronic acids to  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones and trifluoromethyl aryl ketones. Only 1,4-additions were catalyzed with very low chemical yield, always obtaining racemic products. Currently, as a short-term objective, we plan to carry

out the study of this type of ligands in other catalytic transformations promoted by different transition metals, and as Lewis bases in organocatalysis.

### **(2) Sulfinamide / sulfoxides as chiral bidentate chiral (SO / SO) ligands.**

The addition of methylsulfinyl carbanions to different *N-tert*-butylsulfinylimines has led to a new family of bidentate ligands having two stereogenic sulfur as coordination elements to the metal, with an additional chiral center in the carbon chain.

The nucleophilic addition proceeds in a stereoselective manner with both enantiomeric sulfoxides, with the *N-tert*-butylsulfinyl group controlling the stereochemical course of the addition. The stereochemistry of the new chiral carbon can be justified on the basis of a non-coordinated transition state.

These derivatives have demonstrated good catalytic activity as precursors of rhodium catalysts in the 1,4-addition of arylboronic acids to  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones.

On the contrary, they are not effective in the synthesis of trifluoromethyl carbinols by the rhodium catalyzed 1,2-addition of arylboronic acids to trifluoromethyl ketones.

*(R<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>,R<sub>S</sub>)-N*-(2-phenylsulfinyl-2-isopropyl) ethyl *tert*-butylsulfinamide has proved to be the best sulfinamide-sulfoxide type ligand for 1,4 additions of arylboronic acids on  $\alpha,\beta$ -unsaturated cyclic ketones, with rings of different size. In general, the addition products are obtained with high chemical yields and enantioselectivities ( $\geq 99\%$  ee).

## Conclusions

---

### (3) Sulfinamide / olefin as chiral bidentate chiral (SO / Olefin) ligands.

A family of derivatives with sulfinamide olefin structure as bidentate chiral ligands has been prepared in only two steps, by reduction of the corresponding  $\alpha,\beta$ -unsaturated *N-tert*-butylsulfinylimines. The results confirm the great potential of these sulfolefin ligands in asymmetric catalysis, due to its structural simplicity, and chemical and optical stability. Its high modularity has allowed to optimize its structure for the two important enantioselective reactions of C-C bond formation catalyzed by rhodium, very quickly and with low costs.

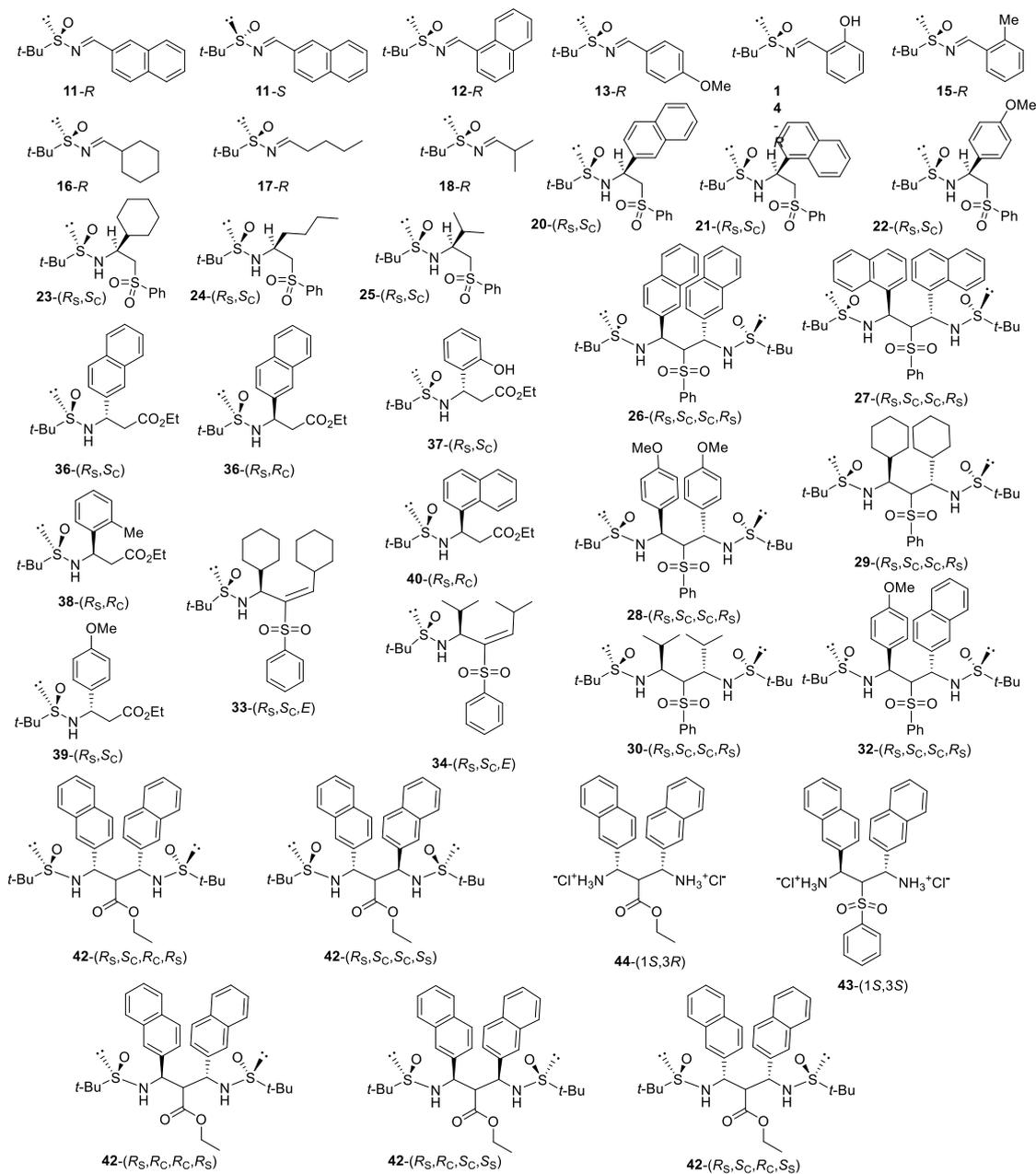
On the one hand, an efficient catalyst for the addition of 1,4-boronic acids to  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones has been developed. These studies have shown that both, the aromatic ring of the olefin and the substituent of the new carbon chiral center in the vicinal position of sulfinamide, play a significant role in improving the already very high enantioselective catalytic activity of these ligands. The inversion in the enantioselectivity of the process observed when incorporating a methyl group in the olefinic carbon in the ligand MetSulfolefin (*(R)-(E)-N*- (3-Phenyl-2-methyl-2-propenylidene) *tert*-butylsulfinamide), reveals the operativity of subtle effects in the intermediate transition states, and allows to predict the possibility of developing ligands capable of generating both enantiomers using the same source of chirality.

On the other hand, in the 1,2-additions of arylboronic acids to trifluoromethyl ketones, the effect of substitution on the vinyl position of these ligands on their activity becomes clearer. In the case of the MetSulfolefin ligand, the simple incorporation of a methyl group in the non-terminal vinylic position has ostensibly improve the enantioselectivity of the addition reaction of arylboronic acids on trifluoromethyl ketones, to give different chiral trifluoromethyl carbinols with high chemical yields and total enantioselectivities. For all this, this ligand can be considered as one of the best ligands developed for this process until now.

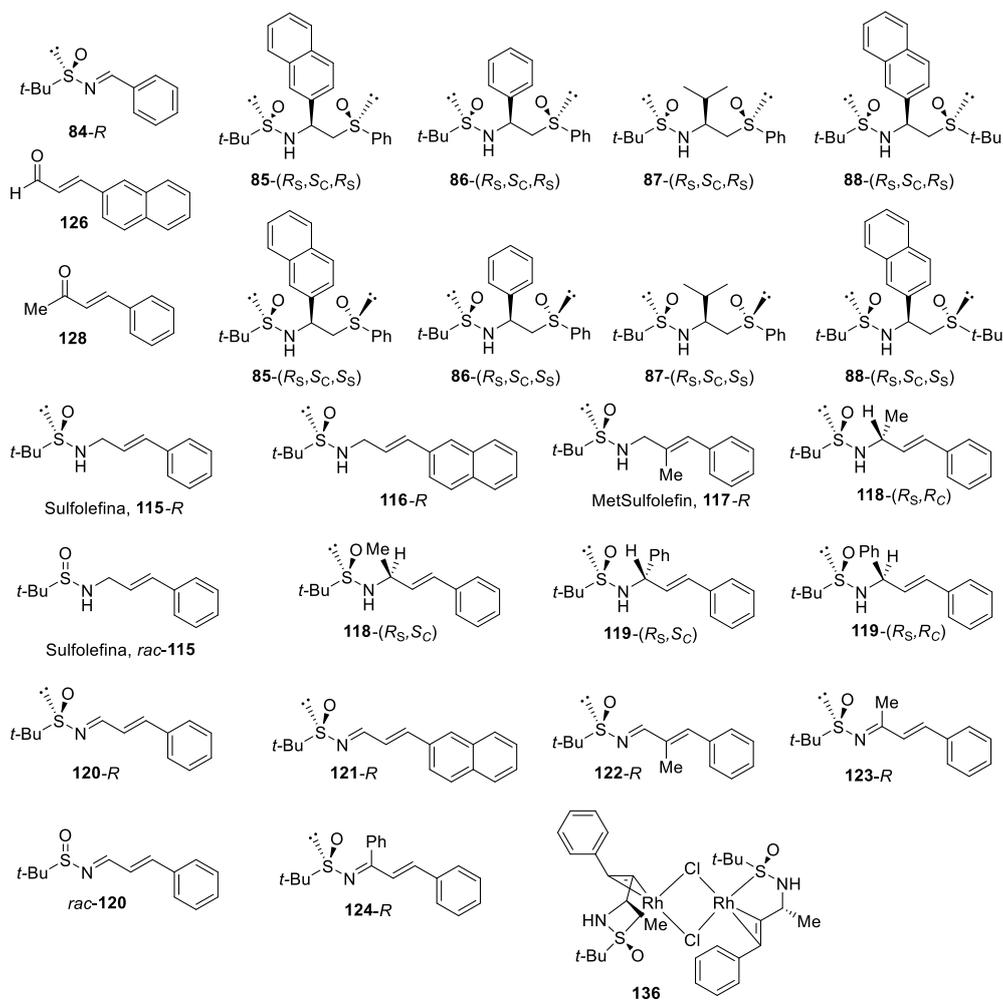
And for the rest of the sulfolefines, this ligand is stable in the presence of oxygen and moisture and is obtained on a large scale in only two high-throughput stages from commercially available substances, which is important for industrial applications.



Índice de compuestos

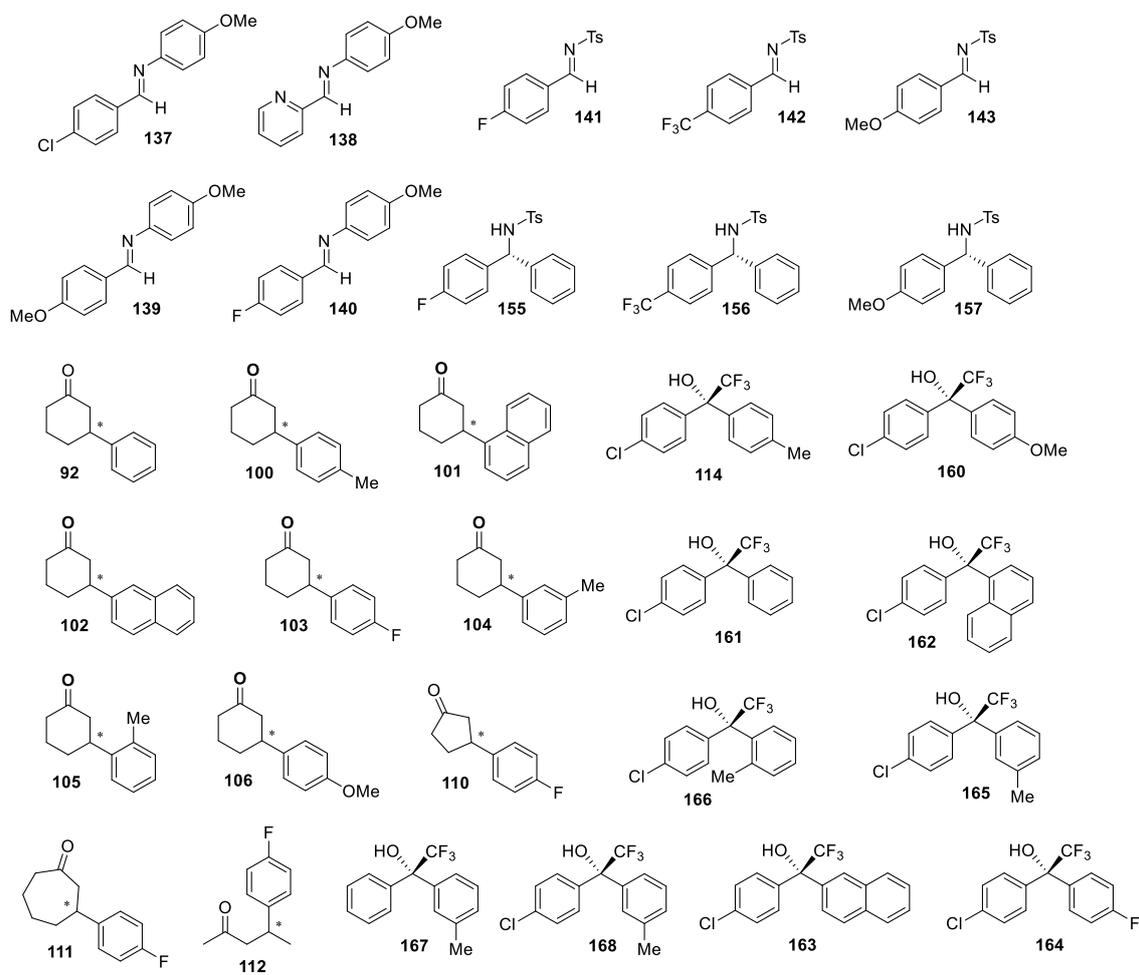






## Índice de compuestos

---



---

**Summary of the PhD Thesis untitled “New approximations for the stereoselective synthesis of chiral bidentate ligands and pharmacologically relevant molecules from N-tert-butylsulfinylimines”**

**Presented by M. Lorenzo Gabriel Borrego Sánchez de la Cuesta**

Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica, Universidad de Sevilla, C/ García González 12, 41012 Seville, Spain

### **I. Introduction and Objectives**

The significance of optically pure compounds in important areas such as agriculture, fragrance, and medicine is actually well recognized. As illustrative data, more than 50% of the drugs currently in the market are enantiopure compounds, and the main biologically significant molecules needed for basic biomedical studies, possess at least one chiral centre.<sup>120</sup> Consequently, the design of new and efficient processes allowing the synthesis of chiral compounds with high optical purities represent an important goal for academic and industrial synthetic chemists.<sup>121</sup> Among all the different ways to ensure chiral transition state, enantioselective catalysis is the method of choice, as it combines both efficiency and versatility. In the field of asymmetric catalysis, ligand design has played a central role for the development of efficient metal and organo-catalyzed processes.<sup>122</sup> Additionally, modern

---

<sup>120</sup> a) Stinson, S. C. *Chem. Eng. News* **2001**, 79, 45. (b) A. M. Rouhi. *Chem Eng. News* **2003**, 81,45.

<sup>121</sup> See 2001 Nobel Lectures. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 998.

<sup>122</sup> (a) Nelson, J. H. In *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*; J. Seyden-Penne, Ed.; Wiley-Interscience: New York, 1995; (b) D. A. Evans, J. S. Johnson, In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. I-III; E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Eds.; Springer: Berlin, 1999; (c) C. S. Kramer, S. Bräse, In *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis: Catalysts, Reactions, and Applications*. P. Dalko, Ed. Wiley-VCH: Weinheim, 2013;

## Summary

---

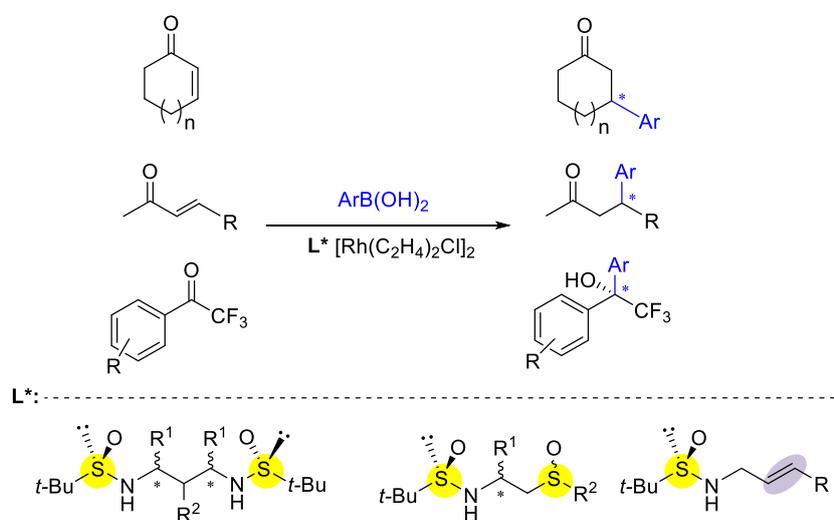
asymmetric catalysis requires ligands that are not only highly enantioselective but also structurally simple, chemically stable, and that both enantiomers are easily accessible by practical, cost effective synthetic approximations. In this sense, sulfinyl-based ligands present indubitable advantages for their application in asymmetric catalysis.<sup>123</sup> They are air, oxygen, and moisture stable, and currently a number of highly efficient approaches allow the rapid synthesis of both enantiomers of sulfinyl-based ligands and to easily modulate their structure.<sup>124</sup> Moreover, and much like the synthetically challenging P-chiral phosphines, they are ideally suited for the construction of diverse metal-ligand complexes with a well-defined chiral environment due to the close proximity of the chiral sulfur atom to the coordination sphere of the metal. On the other hand, the enantioselective addition of boronic acids to  $\alpha,\beta$  unsaturated substrates and to activated ketones are among the most powerful tools for the construction of C-C bonds in modern asymmetric synthesis. Based on these premises in the present PhD thesis, a number of  $C_1$  and  $C_2$  symmetric bidentate sulfinyl ligands have been designed and synthesized. The obtained ligands were assayed as catalyst precursors in the Rh(I)-catalyzed 1,4 and 1,2 additions of boronic acids to activated ketones, Scheme 1.

---

(d) W. Zhang, Y. Shi, X. Zhang, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1278-1290; (e) A. Pfaltz, W.J. Drury, *PNAS* 2004, *101*, 5723-5726.

<sup>123</sup> I. Fernández, N. Khiar, In *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis*; T. Toru, C. Bolm, Eds.; Wiley-VCH-Verlag:Weinheim, 2008, pp. 265; (b) B. M. Trost, M. Rao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5026-5043; (c) G. Sipos, E. M. Drinkel, R. Dorta, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3834-3860.

<sup>124</sup> (a) E. Wojaczynska, J. Wojaczynski, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4303-4356; (b) M. C. Carreño, G. Hernández-Torres, M. Ribagorda, A. Urbano, *Chem. Commun.* **2009**, 6129-6144; (c) C. H. Senanayake, D. Krishnamurthy, Z.-H. Lu, Z. Han, I. Gallou, *Aldrich. Chim. Acta* **2005**, *38*, 93-104; (d) I. Fernández, N. Khiar, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3651-3705.



Scheme 1

The specific objectives proposed in this PhD Thesis are as follows:

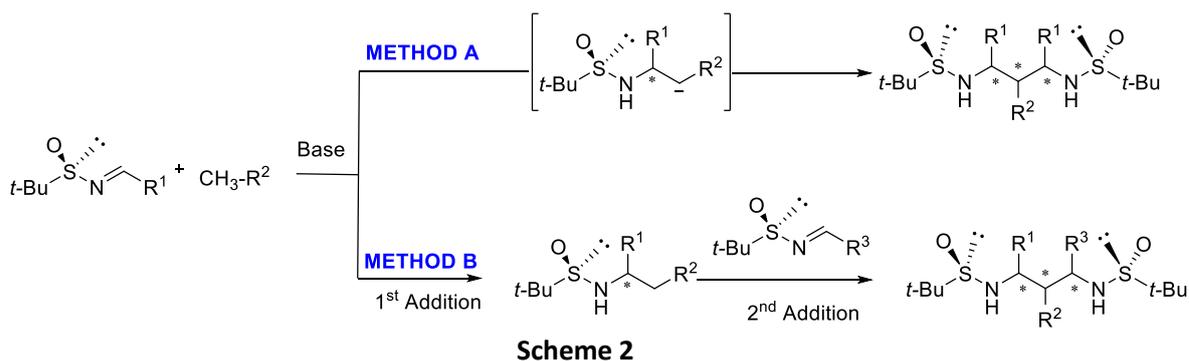
- 1) 1,3-Bis-sulfinamides as chiral  $C_2$ -symmetric SO/SO bidentate ligands, and as intermediate in the synthesis of pharmacologically relevant molecules.
- 2) Sulfinamido-Sulfoxides as chiral  $C_1$ -symmetric SO/SO ligands: Synthesis and application in Rh(I) catalyzed 1,2 and 1,4-additions of arylboronic acids to activated ketones
- 3) Sulfinamido-olefins as chiral  $C_1$ -symmetric SO/olefin ligands: Synthesis and application in Rh(I) catalyzed 1,2 and 1,4-additions of arylboronic acids to activated ketones

## Summary

### II. 1,3-Bis-sulfinamides as chiral C<sub>2</sub>-symmetric SO/SO bidentate ligands, and as intermediate in the synthesis of pharmacologically relevant molecules

#### II.1. Asymmetric synthesis of 1,3-bis-sulfinamides

As a first step in this research, a general procedure for the synthesis of a new family of 1,3-bis-sulfinyl-propyl derivatives with different substituents and chirality on the carbon chain has been developed and optimized. The procedure is based on a double-addition process of carbon nucleophiles on *N-tert*-butylsulfinylimines, either in one pot manner, method A Scheme 2, or in two steps through the isolation of the product derived from the first addition, method B, Scheme 2. The anions generated from methyl phenyl sulfone and ethyl acetate in the presence of LHMDS have been used as nucleophiles.



In the case of methyl phenyl sulfone anion the stereochemical outcome of the process has been determined by NMR study and confirmed by X-ray analysis. Following either method A or B, a number of optically pure bis-sulfinamides have been obtained in high yields, Figure 1

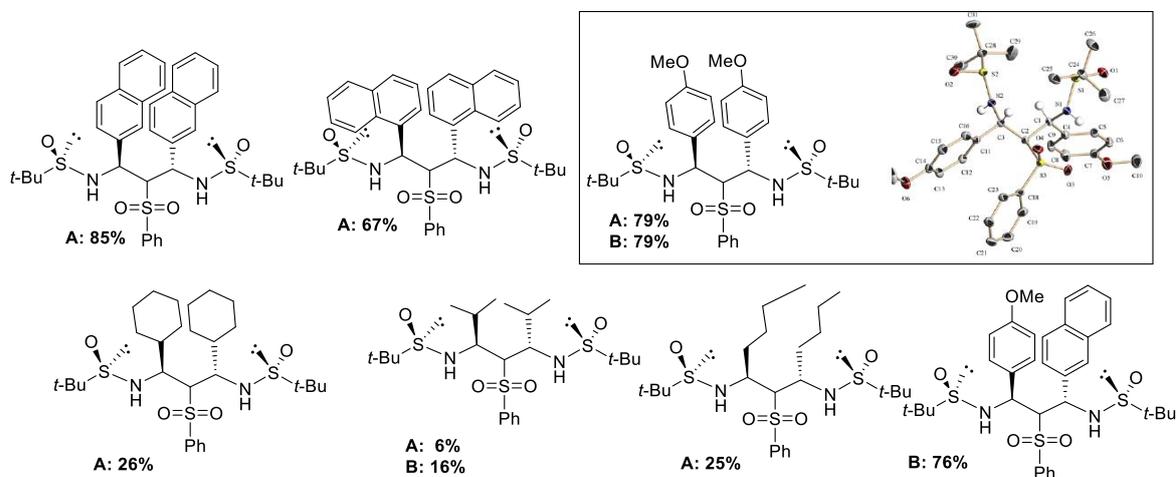
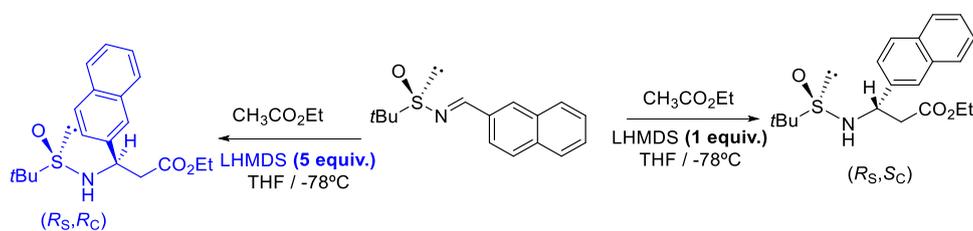


Figure 1

In the addition of the enolate of ethyl acetate as a nucleophile, the study of the stereoselectivity of the nucleophilic monoaddition processes has allowed to determine an interesting stereodirector effect of the amount of LHMDS, used as base, on the stereochemical course of the addition. This effect has allowed the discovery of a stereodivergent process for the synthesis of the two disatereomeric sulfonamides from a common intermediate, Scheme 3.



Scheme 3

## Summary

---

### II.2. Asymmetric Synthesis of 1,3-diamines

Interestingly, the desulfinylation of 1,3-bis-sulfinamides under acidic conditions has allowed the preparation of the corresponding enantiopure 1,3-diaminoderivatives, with quantitative yields, Figure 2. It is worthy to mention that 1,3-Diamines are important structural motifs existing in many natural products, pharmaceuticals, as well as in chiral ligands and auxiliaries used for transition-metal asymmetric catalysis and organocatalysis.<sup>125</sup>

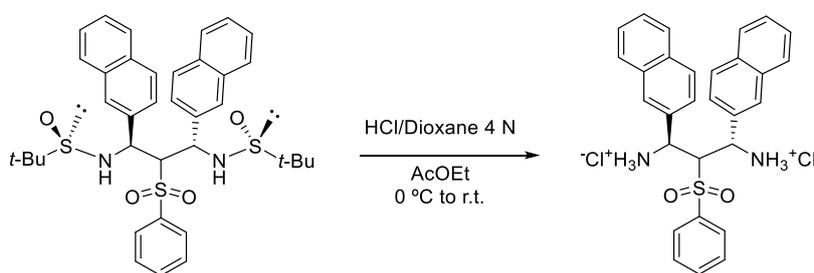


Figure 2

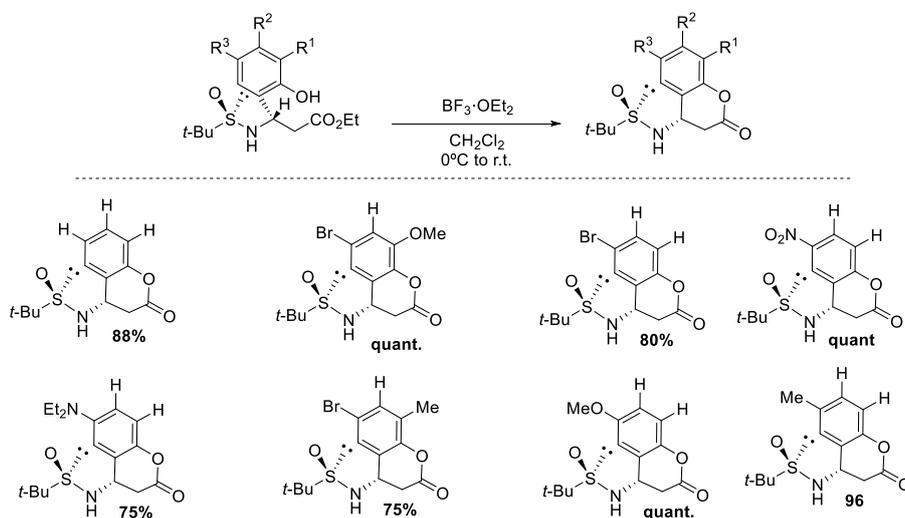
### II.3. Asymmetric Synthesis of 4-aminocoumarins.

Coumarins in general and their 3,4-dihydro derivatives in particular are found in various products of both, natural and synthetic origin, with interesting biological activity.<sup>126</sup> For example, dihydrocoumarins have been described to exert an antimicrobial, estrogenic, antioxidant, antitumor, immunomodulatory, antihypertensive, antiplatelet and even anti-inflammatory activity.

<sup>125</sup> Ji, X.; Huang, H. *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14*, 10557–10566

<sup>126</sup> (a) D.P. Kamat, S. G. Tilve, V. P. Kamat, J. K. Kirtany, *Org. Prep. Proced. Int.* **2015**, *47*,1; (b) F. Borges, F. Roleira, N. Milhazes, L. Santana, E. Uriarte, *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*,887; (c) R. D. H. Murray, *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12*, 477; d) M. Iinuma, T. Tanaka, M. Mizuno, T. Katsuzaki, H. Ogawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 1813; e) F. L. Hsu, G. Nonaka, I. Nishioka, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*,3142.

In the course of the synthesis of bis-sulfinamides, it has been observed that the addition of the enolate of ethyl acetate to *N*-sulfinylaldimines derived from differently substituted salicylaldehydes affords the corresponding adduct as a single diastereoisomer, in high chemical yield. The treatment of the obtained compound with boron trifluoride etherate as Lewis acid affords the cyclic 4-aminocroman-2-one in very high yield, Scheme 4. The easy desulfinylation of the obtained compounds has led to the development of an easy, cost-effective and general methodology for the synthesis of enantiopure 4-aminocoumarins of pharmacological interest. Their phosphorus isosteres have also been prepared in a similar way.



Scheme 4

Unfortunately, as precursors of rhodium complexes these bis-sulfinamides have not provided appreciable catalytic activity in the additions of arylboronic acids to activated ketones. Currently, and as a short-term objective, we plan to carry out the study of this type of ligands

## Summary

---

in other catalytic transformations promoted by other transition metals, and as Lewis bases in organocatalysis.<sup>127</sup>

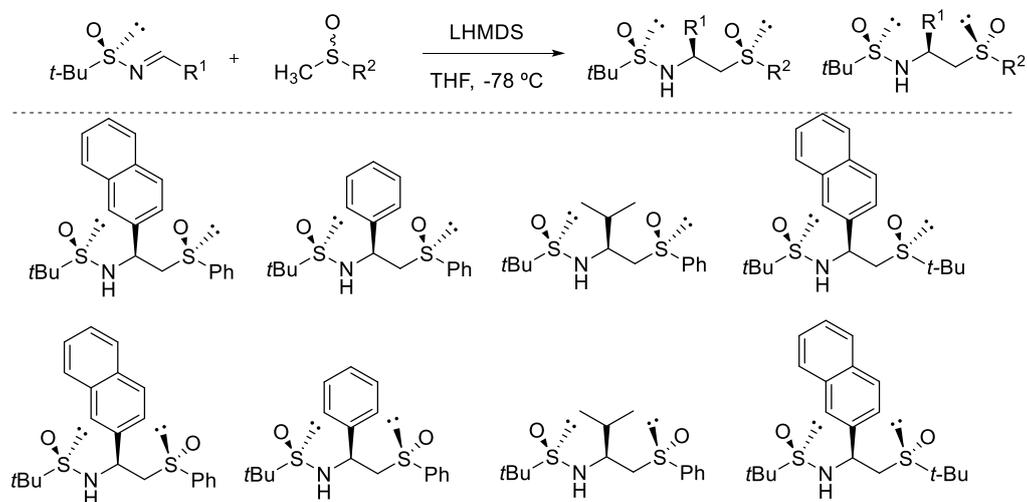
### **III- Sulfinamido-Sulfoxides as chiral C<sub>1</sub>-symmetric SO/SO ligands: Synthesis and application in Rh(I) catalyzed 1,2- and 1,4-additions of arylboronic acids to activated ketones.**

#### *III. 1. Synthesis of the ligands*

The addition of methylsulfinyl carbanions to different *N-tert*-butylsulfinylimines has allowed the synthesis of a new family of bidentate ligands having two stereogenic sulfurs as coordination elements to the metal and an additional chiral center in the carbon chain, Scheme 5.

---

<sup>127</sup> a) *Comprehensive Organic Chemistry*, Vols. 1 y 2, ( Eds.; Trost, B. M.; Fleming, I.), Wiley-VCH, Oxford, **1991**; b) Bloch, R, *Chem. Rev.* **1988**, *98*, 1407; c) Kobayashi, S.; Ishitani, H.; *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069.



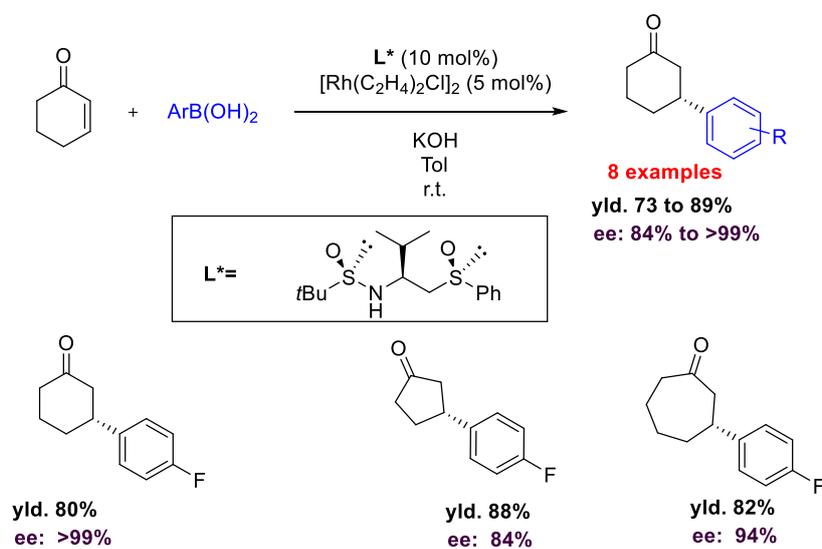
Scheme 5

The addition of the anions proceeds with total stereoselectivity and in the same direction with both enantiomeric sulfoxides, indicating that the *tert*-butylsulfinyl group controls the stereochemical course of the addition. The stereochemistry of the process has been justified on the basis of a non-coordinated transition state.

### III.2. Application in Rh(I) catalyzed 1,2- and 1,4-additions of arylboronic acids to activated ketones

Once obtained, the sulfinamido-sulfoxides ligands were assayed in the rhodium-catalyzed addition of arylboronic acids to activated ketones.

## Summary



**Scheme 6**

From all the tested ligands, the (*R*<sub>S</sub>, *S*<sub>C</sub>, *R*<sub>S</sub>)-*N*-(2-phenylsulfinyl-2-isopropyl)ethyl *tert*-butylsulfonamide has proved to be the optimal ligand. It allows the 1,4-additions of arylboronic acids of different nature, on different  $\alpha,\beta$ -unsaturated cyclic ketones, Scheme 6. In general, the addition products are obtained with high chemical yields and enantioselectivities, up to 99% ee.

#### IV. Sulfinamido-olefins as chiral C<sub>1</sub>-symmetric SO/olefin ligands.

##### IV. 1. Synthesis of the ligands

Within the chiral sulfinyl ligands developed recently, mixed sulfur/olefin ligands have shown excellent behaviour in Rh-catalyzed asymmetric catalysis.<sup>128</sup> In particular, simple *tert*-butylsulfinamide derivative derived from cinnamylamine which we named Sulfolefin, Figure 3, enclosing a chiral sulfur atom as the sole chiral center, proved to be efficient catalyst precursor for Rh-catalysed addition of arylboronic acids to activated ketones, including trifluoromethyl ketones, albeit with moderate enantioselectivities.<sup>129</sup> Taking into account these results, and in order to enhance the enantioselectivity, so that the process is of synthetic interest, we synthesized differently substituted *tert*-butylsulfinamide-olefin ligands, Figure 3. The ligands were designed in order to assess the importance of the substituents at both olefinic carbons and at the allylic position. We have also evaluated the influence of the stereochemistry of the chiral allylic carbon of this type of ligands on the stereochemical outcome of the rhodium-catalyzed reactions. These ligands have been prepared in only two steps, by reduction of the corresponding  $\alpha,\beta$ -unsaturated *N*-*tert*-butylsulfinylimines. The results confirm the great potential of these sulfolefin type ligands in asymmetric catalysis, due to its structural simplicity, chemical and optical stabilities. Its high modularity has allowed to optimize its

<sup>128</sup> a) R. Mariz, X. J. Luan, M. Gatti, A. Linden, R. Dorta, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2172-2173; (b) J. J. Burgi, R. Mariz, M. Gati, E. Drinkel, X. J. Luan, S. Blumenrit, A. Linden, R. Dorta, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2768-2771; (c) T. Thaler, L.-N. Guo, A. K. Steib, M. Raducan, K. Karaghiosoff, P. Maer, P. Knochel, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3182-3185; (d) X. Feng, Y. Wang, B. Wei, J. Yang, H. Du, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3300-3303; (e) G. Chen, J. Gui, L. Li, J. Liao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7681-7685; (f) X. Feng, B. Wei, J. Yang, H. Du, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5927-5929; (g) F. Xue, X.-C. Li, B.-S. Wan, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7256-7262; (h) Y. Wang, X. Feng, H. Du, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4954-4957.

<sup>129</sup> a) V. Valdivia, N. Bilbao, J. F. Moya, C. Rosales-Barrios, A. Salvador, R. Recio, I. Fernández, N. Khiar, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 3041-3047; (b) N. Khiar, A. Salvador, V. Valdivia, A. Chelouan, A. Alcudia, E. Álvarez, I. Fernández, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6510-6521; (c) N. Khiar, V. Valdivia, A. Salvador, A. Chelouan, A. Alcudia, I. Fernández, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1303-1307; (d) N. Khiar, A. Salvador, A. Chelouan, A. Alcudia, I. Fernández, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2366-2368.

## Summary

structure for two important enantioselective reactions of C-C bond formation catalyzed by rhodium, very quickly and with low costs.

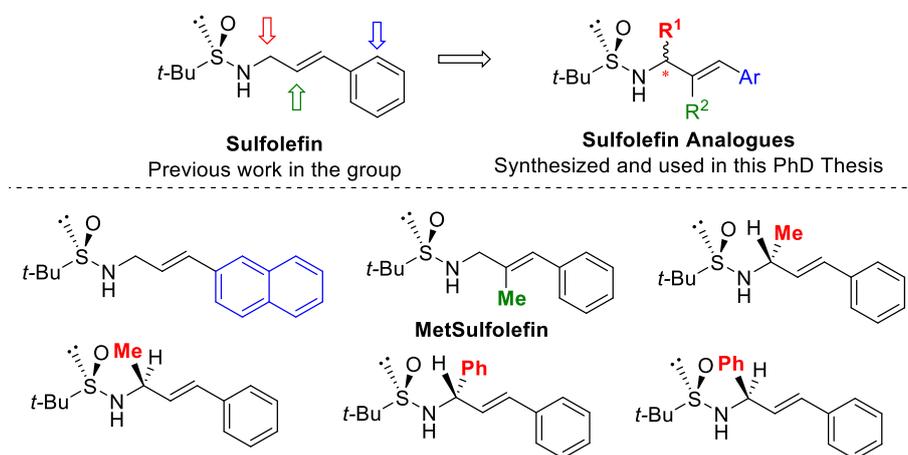
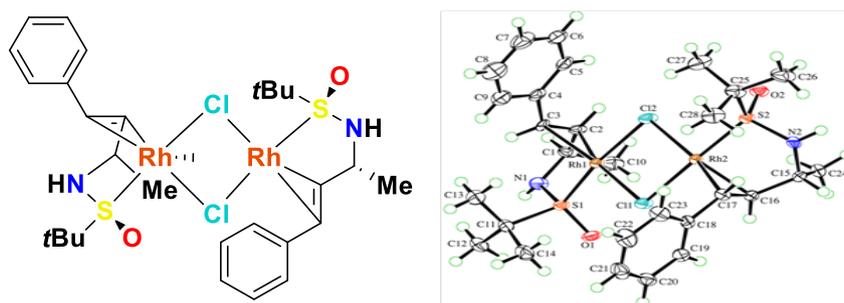


Figure 3

Firstly, structural studies on the way that sulfolefin ligands coordinates the rhodium have been carried out in solution by NMR, and pointed out that the sulfolefin acts as a bidentate ligand. X-ray analysis of a rhodium complex type  $[L^*RhCl]_2$  confirms that the sulfolefin indeed coordinates the rhodium through the sulfur and the olefin, Figure 4.



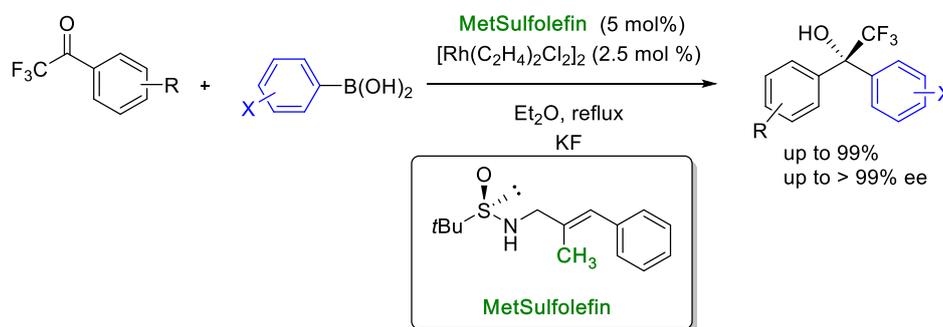
---

**Figure 4**

Once in hand, the new sulfolefins were assayed as Rh(I)-catalysts precursors for the conjugate addition of arylboronic acids to  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones and in the 1,2-addition of boronic acids to trifluoromethylated ketones. Firstly, an efficient catalyst for the 1,4-addition of arylboronic acids to  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones has been developed, Scheme 7. These studies have shown that both, the aromatic ring of the olefin and the substituent of the new carbon chiral center in the vicinal position of sulfinamide, can help to improve the already very high catalytic and enantioselective capacity of these ligands. The ligand with a naphthyl group in the terminal carbon of the olefin allows the 1,4-additions of arylboronic acids of different nature, on  $\alpha,\beta$ -unsaturated cyclic ketones with different ring size, Scheme 7. In general, the addition products are obtained with high chemical yields and enantioselectivities with up to 98% ee.

The inversion in the enantioselectivity observed when incorporating a methyl group in the olefinic carbon in the ligand MetSulfolefina ((*R*)-(*E*)-*N*-(3-phenyl-2-methyl-2-propenylidene) *tert*-butylsulfinamide), reveals the intervention of subtle effects in the intermediate transition states, and allows to predict the possibility of developing ligands capable of generating both enantiomers using the same source of chirality





Scheme 8

This ligand, as well as the rest of sulfolefin, is stable in the presence of oxygen and moisture and it can be obtained on a large scale in only two high-throughput steps from commercially available substances, which are important data for its industrial applications.

## V. Conclusions

In this PhD Thesis we have demonstrated the enormous potential of *N-tert*-butylsulfinylimines in the synthesis of ligands with a chiral sulfinyl group and the catalytic ability of these ligands in different rhodium-catalyzed processes. The results obtained allow us to be optimistic about (i) the use of sulfinyl ligands in other asymmetric catalysis processes, and (ii) be able to modulate the structure of these ligands, especially sulfolefin and sulfinamido-sulfoxide ligands, to generate stable, efficient, cost-effective and environmentally friendly catalysts for their applications in the enantioselective synthesis of added-value compounds.