

2.12820 T 972



**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**  
**FACULTAD DE FARMACIA**  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y FARMACÉUTICA

**SÍNTESIS**  
**DE**  
**DERIVADOS DE AZUFRE HOMOQUIRALES**

A handwritten signature in black ink, which reads "Aránzazu Roca". The signature is enclosed within a hand-drawn oval.

Memoria presentada por la Licenciada  
Aránzazu María Roca Vinardell para  
optar al Grado de Licenciado en Farmacia

Sevilla, 1998

CB\$ 1159894



**Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica**

FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

La Dra. Dña. Inmaculada Fernández Fernández, Profesora Titular de Química Orgánica y Farmacéutica y el Dr. D. Felipe Alcudia González, Catedrático de Química Orgánica y Farmacéutica de la Universidad de Sevilla, directora y tutor, respectivamente, del trabajo "*Síntesis de derivados de azufre homoquirales*" realizado por la Licenciada en Farmacia Aránzazu María Roca Vinardell para optar al Grado de Licenciada, autorizan la presentación del mismo al considerar que han alcanzado los objetivos inicialmente previstos.

Sevilla, 29 de junio de 1998

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke at the end.

Dra. Dña. Inmaculada Fernández Fernandez

A handwritten signature in black ink, featuring a stylized 'F' and 'A' followed by a long horizontal stroke.

Dr. D. Felipe Alcudia González

DR. D. JUAN ANTONIO GALBIS PÉREZ, CATEDRÁTICO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y FARMACÉUTICA DE LA FACULTAD DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA.

**CERTIFICA:** Que la presente Tesis de Licenciatura, titulada “*Síntesis de derivados de azufre homoquirales*”, que presenta para aspirar al Grado de Licenciada en Farmacia la Lda. Dña. Aránzazu María Roca Vinardell, ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica, bajo la dirección de la Dra. Dña. Inmaculada Fernández Fernández y la tutoría de el Dr. D. Felipe Alcudia González, durante el tiempo requerido y reuniendo los requisitos exigidos en este tipo de trabajos.

Y para que así conste, se firma el presente certificado en la ciudad de Sevilla a uno de julio de mil novecientos noventa y ocho.



Fdo. Juan Antonio Galbis Pérez

La presente Memoria de Licenciatura ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla, bajo la dirección de la Dra. Dña. Inmaculada Fernández Fernández, Profesora Titular de Química Orgánica y Farmacéutica, a quien expreso mi gratitud por su dedicación, apoyo y estímulo.

Asímismo, expreso mi agradecimiento a:

Dr. D. Felipe Alcudia González, Catedrático de Química Orgánica y Farmacéutica y tutor de esta Memoria por sus atenciones y consejos.

Dr. D. Juan Antonio Galbis Pérez, Catedrático y Director del Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica, por las facilidades dadas para la realización de esta Memoria de Licenciatura.

Dr. D. Nouredine Khiar, del Departamento de Química Orgánica del CSIC de la Cartuja, por el registro de los espectros de RMN y sus siempre acertados consejos.

Dr. D. José Luis Espartero Sánchez, Profesor Asociado de Química Orgánica y Farmacéutica, por el registro de los espectros de RMN, así como las aportaciones prestadas en todo momento.

Los servicios de RMN de la Universidad de Sevilla.

Mis compañeros de Departamento, que hicieron más agradable la realización de este trabajo; especialmente, Ana Alcudia Cruz y Abdelhak Benabra.

Dr. D. Antonio Ortega Álvaro, Becario de Investigación del Departamento de Neurociencias de la Universidad de Cádiz, por su inestimable ayuda a la hora de presentar esta Memoria.

La Dirección General de Investigación Científica y Técnica (DGICYT), por la  
financiación del proyecto de investigación PB-94-1431.

**A mis padres**

**A Joaquín**

## *Indice*

---

<b>1.- Introducción</b> .....	12
<b>2.- Antecedentes</b> .....	18
<b>2.1.- Síntesis asimétrica de sulfóxidos</b> .....	19
<b>2.1.1.- Oxidación enantioselectiva de un sulfuro proquiral</b> .....	19
<b>2.1.1.1.- Oxidación química</b> .....	19
<b>2.1.1.2.- Oxidación enzimática</b> .....	23
<b>2.1.2.- Resolución cinética de una mezcla de sulfóxidos</b> enantiómeros.....	24
<b>2.1.3.- Sustitución nucleofílica sobre un azufre quiral</b> .....	26
<b>2.2.- Efecto de la base en la síntesis de sulfinatos quirales</b> .....	35
<b>3.- Resultados y discusión</b> .....	40
<b>3.1.- Síntesis de metanosulfinatos quirales</b> .....	41
<b>3.1.1.- Efecto de la base en la síntesis de sulfinatos de diferentes</b> alcoholes quirales.....	41
<b>3.1.2.- Determinación de la configuración del azufre en los</b> sulfinatos.....	45
<b>3.1.3.- Asignación de los espectros de RMN de los</b> sulfinatos diastereómeros.....	48
<b>3.1.3.1.- Descripción de las técnicas de RMN utilizadas</b> .....	49
<b>3.1.3.2.- Asignación de los espectros de RMN</b> .....	54
<b>3.1.4.- Modelo explicativo de la inducción asimétrica</b> .....	61
<b>3.2.- Efecto de la base en la síntesis de sulfinamidas y tiosulfinatos</b> .....	68
<b>3.2.1.- Síntesis de sulfinamidas quirales</b> .....	68
<b>3.2.1.1.- Preparación de la 3-desoxi-3- N-etilamino-1,2;5,6-</b> <b>di-O-isopropiliden-<math>\alpha</math>-D-glucofuranosa, 44</b> .....	68
<b>3.2.1.2.- Síntesis de R- y S-metanosulfinamidas</b> .....	72

3.2.2.- Síntesis de tiosulfatos quirales.....	74
3.2.2.1.- Síntesis de la 3-desoxi-1,2;5,6-di- <i>O</i> -isopropiliden-3-tio- $\alpha$ - <i>D</i> -glucofuranosa, 49.....	75
3.2.2.2.- Síntesis de <i>R</i> - y <i>S</i> -tiometanosulfatos.....	75
<b>4.- Parte experimental .....</b>	<b>78</b>
4.1.- Métodos Generales.....	79
4.2.- Síntesis de productos de partida.....	81
4.2.1.- Cloruro de metanosulfino.....	81
4.2.2.- 3-Desoxi-1,2:5,6-di- <i>O</i> -isopropiliden-3-yodo- $\alpha$ - <i>D</i> -alofuranosa, 40.....	81
4.2.3.- 3-Desoxi-1,2:5,6-di- <i>O</i> -isopropiliden-3-hidroxi- $\alpha$ - <i>D</i> -alofuranosa, 39.....	82
4.2.4.- 3-Desoxi-1,2:5,6-di- <i>O</i> -isopropiliden-3- <i>O</i> -trifil- $\alpha$ - <i>D</i> -alofuranosa, 41.....	83
4.2.5.- 3-Azido-3-desoxi-1,2:5,6-di- <i>O</i> -isopropiliden- $\alpha$ - <i>D</i> -glucofuranosa, 42.....	84
4.2.5.1.- Método A.....	84
4.2.5.2.- Método B.....	85
4.2.6.- 3-Amino-3-desoxi-1,2:5,6-di- <i>O</i> -isopropiliden- $\alpha$ - <i>D</i> -glucofuranosa, 43.....	86
4.2.7.- 3-Desoxi-3- <i>N</i> -etilamino-1,2:5,6-di- <i>O</i> -isopropiliden- $\alpha$ - <i>D</i> -glucofuranosa, 44.....	87
4.2.8.- 3-Desoxi-3- <i>S</i> -ciano-1,2:5,6-di- <i>O</i> -isopropiliden- $\alpha$ - <i>D</i> -glucofuranosa, 48.....	88
4.2.9.- 3-Desoxi-1,2:5,6-di- <i>O</i> -isopropiliden-3-tio- $\alpha$ - <i>D</i> -glucofuranosa, 49.....	88
4.3.- Preparación de <i>R</i> - y <i>S</i> -metanosulfatos de alcoholes quirales.....	89

---

4.3.1.- Procedimiento General.....	89
4.3.1.1.- Método A.....	89
4.3.1.2.- Método B.....	90
4.3.2.- $R_S$ - y $S_S$ -Metanosulfinato de 1,2:5,6-di- <i>O</i> -ciclohexiliden - $\alpha$ - <i>D</i> -glucofuranosa, (35 <i>R</i> y 35 <i>S</i> ).....	90
4.3.3.- $R_S$ - y $S_S$ -Metanosulfinato de (1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> , 3 <i>S</i> , 5 <i>R</i> )- isopinocanfeol, (38 <i>R</i> y 38 <i>S</i> ).....	91
4.3.4.- $R_S$ - y $S_S$ -Metanosulfinato de (1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 5 <i>R</i> )- isomentol, (37 <i>R</i> y 37 <i>S</i> ).....	92
4.3.5.- $R_S$ - y $S_S$ -Metanosulfinato de [(1 <i>S</i> )- <i>endo</i> ]- borneol, (36 <i>R</i> y 36 <i>S</i> ).....	93
4.4.- Obtención de metil <i>p</i> -tolil sulfóxido escalémico.....	94
4.5.- Preparación de metanosulfinamidas quirales.....	95
4.5.1.- Procedimiento general.....	95
4.5.2.- ( $R_S$ ) - y ( $S_S$ )-3-desoxi-3-( <i>N</i> -etil, <i>N</i> -metilsulfinil) amino-1,2:5,6-di- <i>O</i> -isopropiliden- $\alpha$ - <i>D</i> - glucofuranosa, (45 <i>R</i> y 45 <i>S</i> ).....	95
4.6.- Preparación de tiometanosulfinatos quirales.....	96
4.6.1.- Procedimiento general.....	96
4.6.2.- ( $R_S$ ) - y ( $S_S$ )-3-desoxi-3- <i>S</i> -metilsulfinil-1,2:5,6-di- <i>O</i> - isopropiliden- $\alpha$ - <i>D</i> -glucofuranosa, (50 <i>R</i> y 50 <i>S</i> ).....	97
5.- Conclusiones .....	98
6.- Bibliografía .....	101

## ABREVIATURAS

**DAG**= Diaceton-*D*-glucosa.

**DCG**= Diciclohexiliden-*D*-glucosa.

**DIPEA**= Diisopropiletilamina.

**DMF**= Dimetilformamida.

**DMSO**= Dimetilsulfóxido.

**e.d.**= exceso diastereomérico.

**e.e.**= exceso enantimérico.

**L.A.H.**= Hidruro de litio y aluminio.

**o.p.**= Ópticamente puro.

**Py**= Piridina.

**p.eb.**= Punto de ebullición.

**p.f.**= Punto de fusión.

**Rdto.**= Rendimiento.

**THF**= Tetrahidrofurano.

**TMS**= Tetrametilsilano.

**U.V.**= Ultra violeta.

**RMN**= Resonancia Magnética Nuclear.

**FID**= Free Induction Decay (Caída Libre de Inducción)

**ppm**= partes por millón.

## ***1.- Introducción***

Uno de los aspectos más interesantes de la química orgánica actual consiste en el diseño y síntesis de productos biológicamente activos, especialmente moléculas de bajo peso molecular que puedan actuar restableciendo algún tipo de alteración fisiológica. Al estar constituidos los receptores celulares por compuestos quirales, la mayor parte de los fármacos también poseen centros quirales en su estructura que deben presentar la configuración adecuada para poder interactuar con aquellos. En general, tan solo uno de los estereoisómeros del fármaco en cuestión posee la actividad deseada (eutómero) y, aunque en la mayoría de los casos su enantiómero es inactivo, existen desafortunadamente algunos ejemplos en los que el enantiómero no deseado (distómero) presenta una elevada toxicidad.

Por esta razón, la búsqueda de nuevas metodologías que permitan la síntesis asimétrica de productos enantioméricamente puros, ha despertado un gran interés desde hace algunos años. En este sentido, los sulfóxidos quirales han sido ampliamente utilizados como auxiliares quirales en síntesis asimétrica. Esto se debe a la gran estabilidad configuracional del grupo sulfinilo, unido a las grandes diferencias estéricas y estereoelectrónicas existentes entre los sustituyentes unidos al átomo de azufre quiral (un par de electrones, un oxígeno y dos sustituyentes carbonados diferentes entre sí). En general, los sulfóxidos inducen una alta estereoselectividad, tanto en procesos de formación de enlace C-C como en la reducción de dobles enlaces C=X (X=heteroátomo), y se pueden eliminar fácilmente una vez que han cumplido su misión como inductor.

Por otra parte, existen diversas moléculas con actividad biológica que presentan en su estructura un grupo sulfinilo quiral, tales como: la esparsomicina<sup>1</sup> (antifúngico de amplio espectro de acción), el oxisurano y análogos<sup>2</sup> (con actividad inmunosupresora), el RP49356 (activador de la cadena de potasio), el omeprazol (inhibidor irreversible de la bomba de protones, que reduce la acidez) o el sulforafano (estimulante de la

producción de enzimas que eliminan las toxinas de las células cancerígenas, figura 1.1.

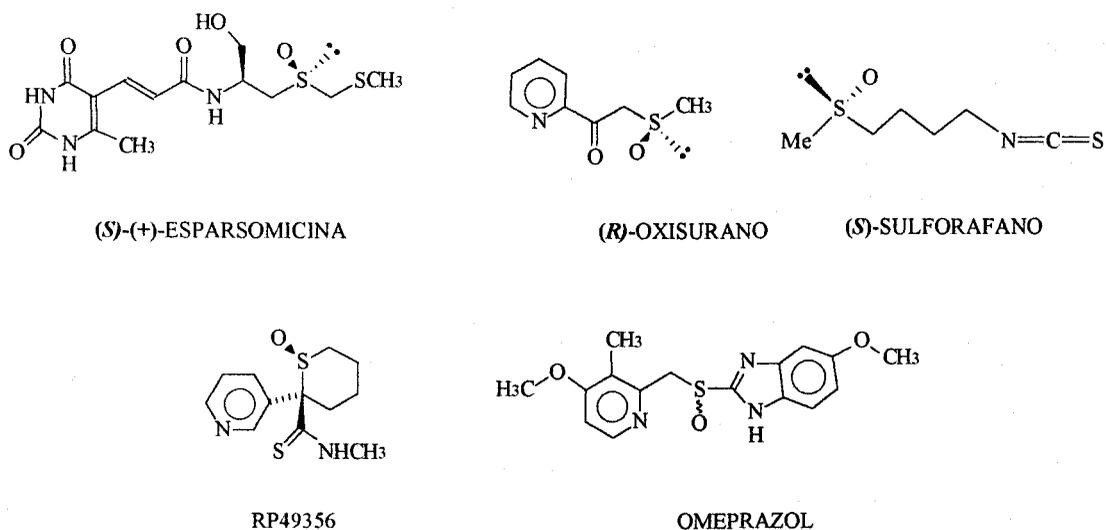


Figura 1.1

Por todo ello, resulta de sumo interés el desarrollo de nuevos métodos de síntesis que permitan la preparación de cualquier tipo de sulfóxido homoquiral de forma fácil y eficaz. En este sentido, en nuestros laboratorios se viene desarrollando desde hace algunos años una línea de investigación encaminada a la búsqueda de nuevas metodologías de síntesis de sulfóxidos ópticamente puros, con resultados tan importantes y espectaculares como el denominado “Método de la Diacetona-*D*-glucosa (DAG)”<sup>36</sup> que permite preparar alcano- o arenosulfonatos de la configuración deseada en el azufre (precursor directo de un sulfóxido o.p.), utilizando DAG como alcohol quiral. Se observó, por vez primera, que la naturaleza de la base aquiral (DIPEA o Py) utilizada en la reacción entre un cloruro de sulfinilo y la DAG determinaba el curso estereoquímico de la reacción, figura 1.2.

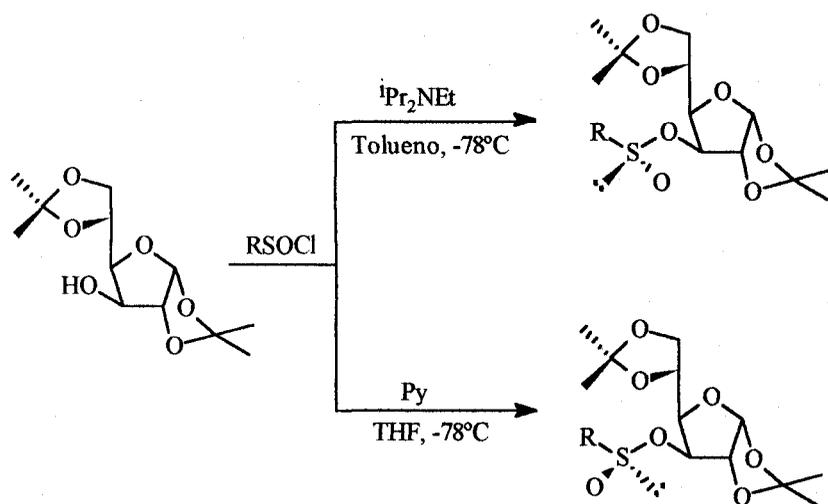


Figura 1.2.

Así, en presencia de Py se obtenía de forma mayoritaria el sulfinato de configuración ( $R$ ) en el azufre, y al cambiar la base, de Py a DIPEA, se obtenía el sulfinato ( $S$ ), epímero en el azufre, como producto mayoritario.

La ausencia de referencias en la literatura sobre algún tipo de efecto de la base en la síntesis de ésteres quirales del ácido sulfinico, sugirió la necesidad de realizar un estudio más amplio sobre esta reacción. Por ello, en la presente Memoria de Licenciatura abordamos la síntesis asimétrica de sulfínatos de diversos alcoholes quirales, en diferentes condiciones.

En primer lugar, nos interesa determinar si la influencia de la base sobre el curso estereoquímico de la reacción entre un cloruro de sulfinilo y un alcohol quiral es un efecto general en la síntesis de ésteres sulfinicos de alcoholes quirales, o si por el contrario, se trata tan solo de un caso particular de los sulfínatos de la diaceton- $D$ -glucosa.

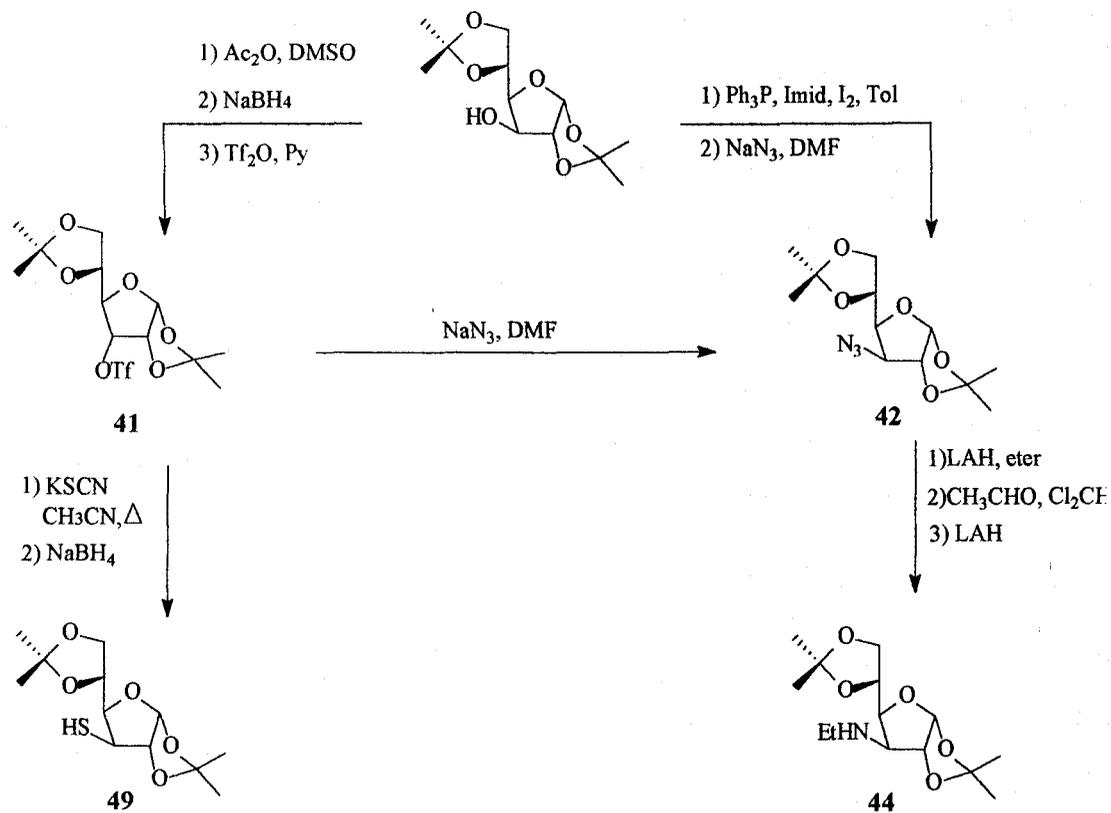


Figura 1.3

## ***2.- Antecedentes.***

---

### ***2.1.- Síntesis asimétrica de sulfóxidos.***

#### ***2.1.1.- Oxidación enantioselectiva de un sulfuro proquiral.***

##### ***2.1.1.1.- Oxidación química.***

##### ***2.1.1.2.- Oxidación enzimática.***

#### ***2.1.2.- Resolución cinética de una mezcla de sulfóxidos enantiómeros.***

#### ***2.1.3.- Sustitución nucleofílica sobre un azufre quiral.***

### ***2.2.- Efecto de la base en la síntesis de sulfinatos quirales.***

---

En el siguiente apartado comentaremos brevemente los diferentes métodos descritos en la literatura para la preparación de sulfóxidos quirales.

## 2.1.- Síntesis asimétrica de sulfóxidos.

A excepción de los alilsulfóxidos, los sulfínilderivados son, en condiciones normales, compuestos configuracionalmente estables y su preparación puede llevarse a cabo mediante uno de los tres métodos siguientes:

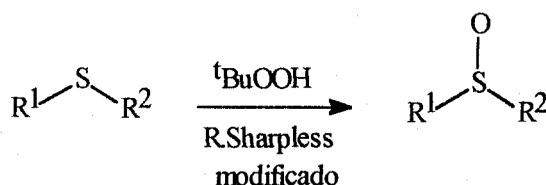
- a) *Oxidación enantioselectiva de un sulfuro proquiral.*
- b) *Resolución cinética de una mezcla de sulfóxidos enantiómeros.*
- c) *Sustitución nucleofílica sobre un azufre quirale (de sulfinato, sulfínamida, etc).*

### 2.1.1.- Oxidación enantioselectiva de un sulfuro proquiral.

La oxidación asimétrica de un sulfuro proquiral con un agente oxidante quirale puede considerarse como una de las aproximaciones más atractivas para la síntesis de sulfóxidos homoquirales. En los últimos años, han aparecido numerosas publicaciones dentro de este área, pudiendo clasificarse las metodologías descritas en dos grandes grupos: a) Oxidación química y b) Oxidación enzimática.

#### 2.1.1.1.- Oxidación química.

En 1984, aparecieron publicados independientemente los primeros trabajos de Kagan<sup>3</sup> y Modena<sup>4</sup>, en los que una modificación del reactivo de Sharpless, desarrollado para la epoxidación asimétrica de alcoholes alílicos, permitía obtener a partir de sulfuros proquirales, los correspondientes alquil aril sulfóxidos con excesos enantioméricos variables (e.e.: 24-96%), esquema 2.1.



Esquema 2.1

Las condiciones óptimas encontradas por Kagan para llevar a cabo esta oxidación, implicaban la utilización de hidropéroxido de *tert*-butilo en presencia de  $\text{Ti}(\text{OPr})_4$ : (+)-DET :  $\text{H}_2\text{O}$  (1:2:1), mientras que en el caso de Modena el reactivo utilizado es  $\text{Ti}(\text{OPr})_4$ : (+)-DET :  $\text{Bu}^t\text{OOH}$  en relación 1:4:2.

Un estudio más profundo llevado a cabo por Kagan<sup>5</sup>, puso de manifiesto un incremento de la pureza óptica de los sulfóxidos obtenidos al utilizar como agente oxidante hidropéroxido de cumeno en lugar de hidropéroxido de *tert*-butilo. Aunque esta aproximación resulta interesante para la preparación de una amplia gama de aril metil sulfóxidos, cuando aumenta el volumen estérico del grupo alquilo disminuye considerablemente la pureza óptica del sulfóxido obtenido y, por otra parte, los dialquilsulfóxidos se obtienen en general con baja enantioselectividad, por lo que la aplicabilidad de esta metodología resulta bastante limitada.

Posteriormente, Davis y col. propusieron la utilización de N-sulfoniloxaziridina, **1**,<sup>6</sup> y N-sulfamiloxaziridina, **2**,<sup>7</sup> (figura 2.1), enantioméricamente puras como agentes de oxidación asimétrica de sulfuros, obteniéndose enantioselectividades tan solo moderadas.

La utilización de (-)- $\alpha,\alpha$ -diclorocanforsulfonilaziridina **3**,<sup>8</sup> publicada posteriormente por Davis, proporcionó mejores resultados con diversos sustratos,

superando en algunos casos los e.e. obtenidos por Kagan. Además, eligiendo la oxaziridina adecuada era posible obtener el sulfóxido con la configuración deseada en el azufre.

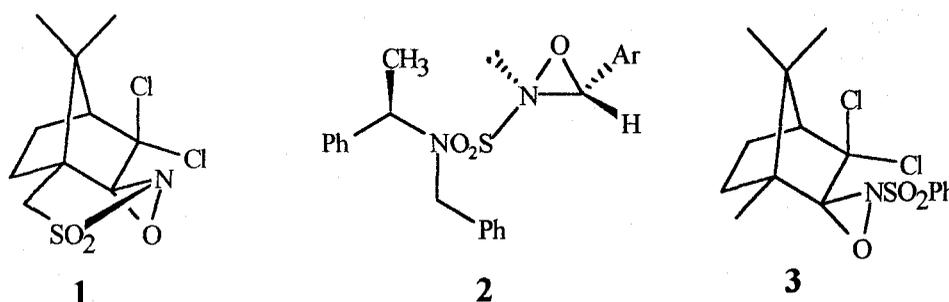
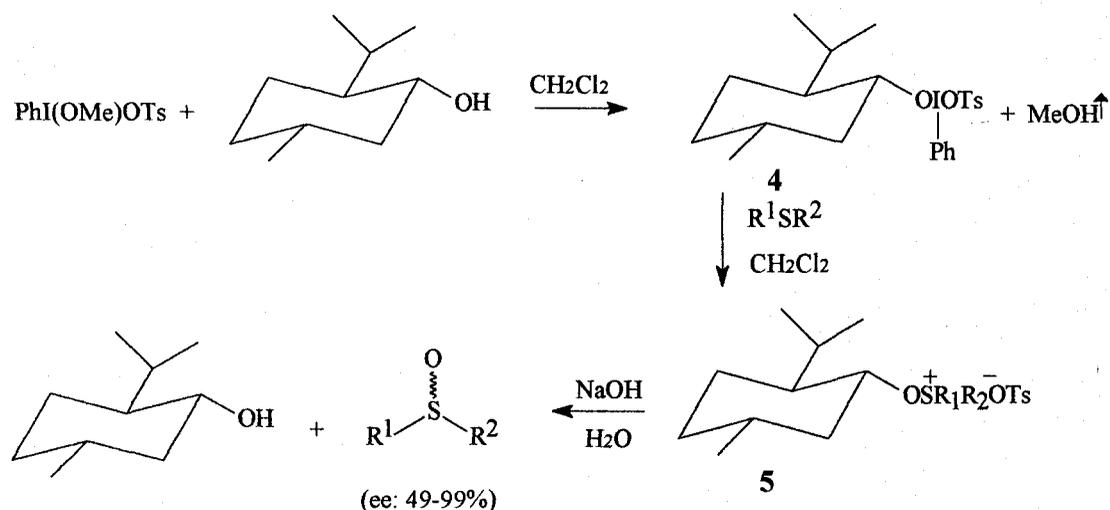


Figura 2.1

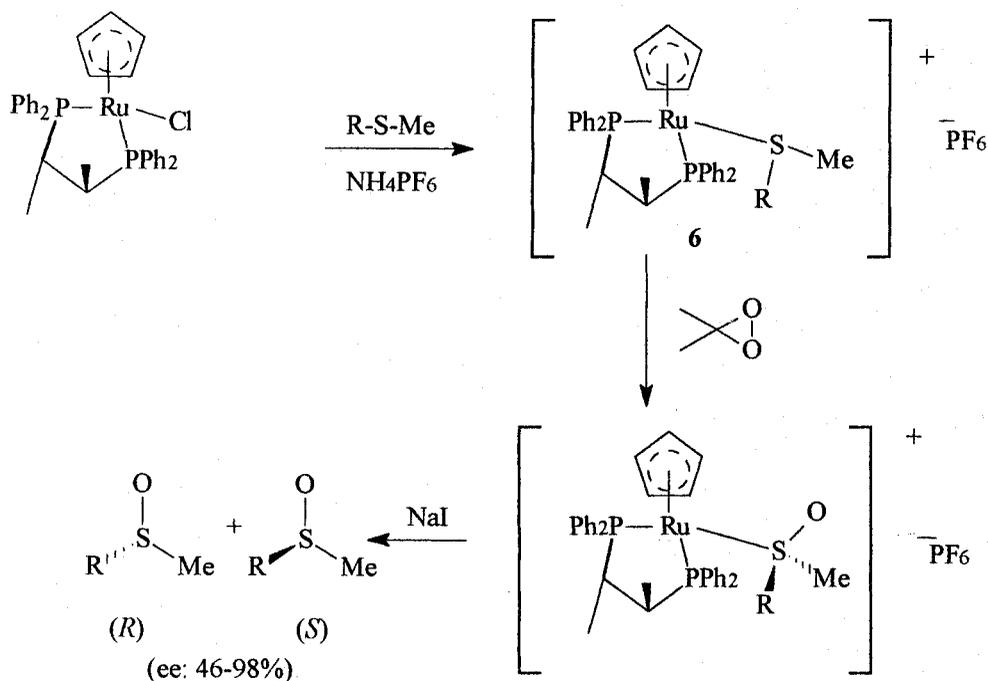
Resulta interesante la utilización de yodanos en los que el Yodo (III) se encuentra unido a un grupo alcóxido homoquiral, 4,<sup>9</sup> como agente oxidante de sulfuros a sales de alcoxisulfonio, 5, precursores directos de sulfóxidos quirales, esquema 2.1.



Esquema 2.2

El grado de inducción asimétrica con que transcurre la oxidación parece estar determinado por factores de tipo estérico, por lo que en algunos casos, se obtiene la sal de sulfonio como una mezcla de diastereoisómeros que deben ser separados antes de proceder a su transformación en los correspondientes sulfóxidos.

Otra aproximación al problema consiste en la utilización de complejos quirales de metales de transición, **6**, en los que el tioéter proquiral constituye uno de los ligandos,<sup>10</sup> siendo oxidado mediante un reactivo de transferencia de oxígeno, como el dimetildioxirano, esquema 2.3.



Esquema 2.3

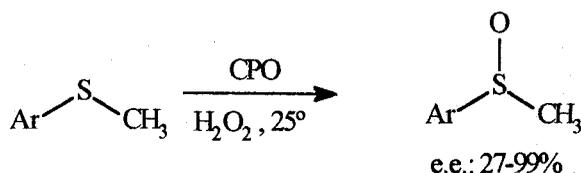
Cabe esperar que la utilización de otras bifosfinas como ligandos quirales bidentados con simetría  $\text{C}_2$ , proporcione en el futuro mejores estereoselectividades.

### 2.1.1.2.- Oxidación enzimática

Las transformaciones de tioéteres en sulfóxidos por métodos enzimáticos no suelen ser procesos muy estereoselectivos, por lo que no se puede considerar como un método general de síntesis asimétrica de sulfóxidos. Sin embargo, resulta ser una alternativa muy atractiva para la obtención de los mismos cuando se aplica a los sustratos adecuados.

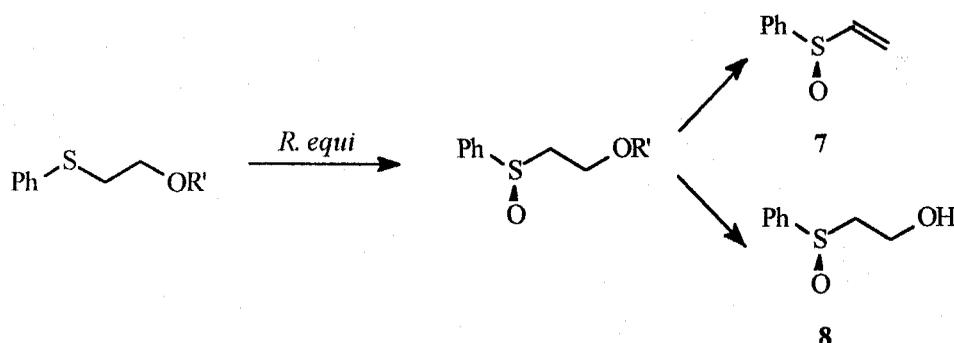
En este sentido, se han obtenido buenos resultados en algunas biotransformaciones, ya sea utilizando enzimas aisladas (tales como: las monooxigenasas de *Pseudomonas sp.*<sup>11</sup>, la cloroperoxidasa del *Calderomices fumago*<sup>12</sup> o las tolueno y naftalenodioxigenasas<sup>13</sup> y la dioxigenasa<sup>14</sup> de las *Pseudomonas putida*) o con células completas, principalmente hongos (tales como: el *Aspergillus niger*<sup>15</sup>, la *Mortierella isabelina*<sup>16</sup>, el *Helmintosporium sp.*<sup>17</sup> o la bacteria *Corynebacterium equi*<sup>18</sup>).

La estructura del sulfuro de partida influye de manera decisiva sobre el curso estereoquímico de la oxidación obteniéndose los sulfóxidos correspondientes con purezas ópticas comprendidas en un amplio rango de valores. Así, la oxidación catalizada por cloroperoxidasa (CPO) utilizando  $H_2O_2$  o  $Bu^tOOH$  como oxidante<sup>12</sup> permite obtener un número considerable de aril metil sulfóxidos con altos e.e., esquema 2.4. Las mayores enantioselectividades se obtienen en el caso de los arilsulfuros sustituidos en posición *para* debido a los factores de tipo estérico y electrónico.



Esquema 2.4

La utilización de *Rhodococcus equi* IFO 3730<sup>19</sup> permite la obtención de  $\alpha$ -hidroxiethyl y vinyl sulfóxidos homoquirales, esquema 2.5.

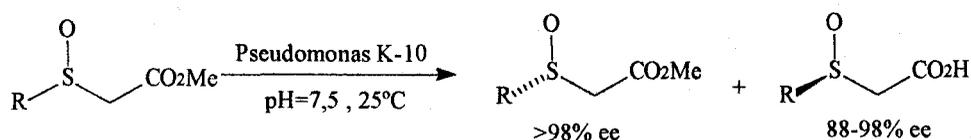


Esquema 2.5

Los mejores resultados se obtienen con el éter metílico ( $\text{R}'=\text{Me}$ ) o el MOM ( $\text{R}'=\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ) derivado (e.e. >90%). La eliminación de metanol en el primero rinde el vinylsulfóxido 7, mientras que la desprotección del MOM permite obtener el hidroxisulfóxido 8. Ambos compuestos son sintones de gran interés en síntesis asimétrica.

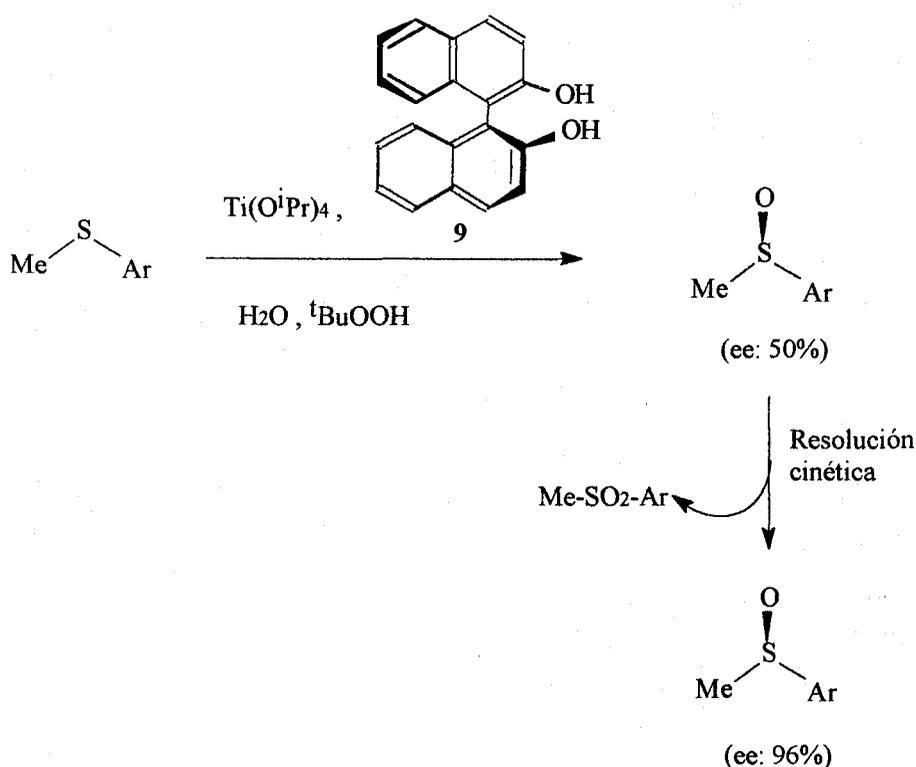
### 2.1.2.- Resolución cinética de una mezcla de sulfóxidos enantiómeros.

La resolución cinética observada en el proceso de hidrólisis enzimática de  $\alpha$ -sulfinilacetatos racémicos<sup>20</sup>, ha permitido obtener estos y los correspondientes ácidos derivados con excelentes e.e.<sup>21</sup>, esquema 2.6.



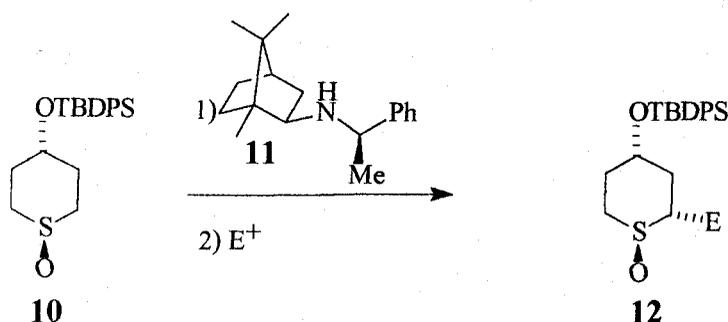
Esquema 2.6

En 1992, apareció una modificación al método de oxidación asimétrica de Kagan, utilizando (*R*)-(+)-binaftol, **9**, en lugar de tartrato de dietilo, como ligando quiral<sup>22</sup>, esquema 2.7. Con esta aproximación se conseguían obtener algunos aril metilsulfóxidos con mejores e.e., gracias al proceso de resolución cinética que tiene lugar en una etapa posterior a la oxidación del sulfuro, en la que uno de los sulfóxidos enantiómeros se sobreoxida a sulfona. El complejo de binaftol con titanio no solo cataliza el proceso de oxidación asimétrica sino que también es responsable del proceso de resolución cinética.



Esquema 2.7

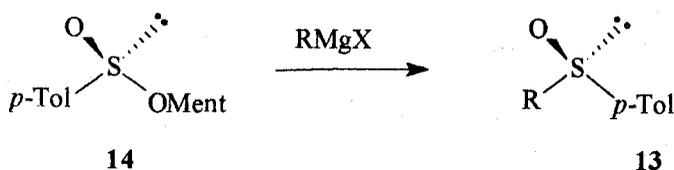
Este mismo año Simpkin y col.<sup>23</sup> llevaron a cabo un proceso de resolución cinética por desprotonación de un sulfóxido cíclico, **10**, con un amiduro homoquiral, **11**, y posterior tratamiento con un electrófilo, esquema 2.8, obteniendo e.e. tan solo moderados.



Esquema 2.8

### 2.1.3.- Sustitución nucleofílica sobre un azufre quiral.

La preparación de *p*-tolilsulfóxidos homocirales, 13, a partir de *p*-toluenosulfinato de mentilo diastereoméricamente puro, 14, mediante la denominada “síntesis de Andersen”, apareció publicada en 1962,<sup>24</sup> y es sin lugar a dudas, el procedimiento más utilizado desde entonces para la obtención de arilsulfóxidos homocirales, esquema 2.9.

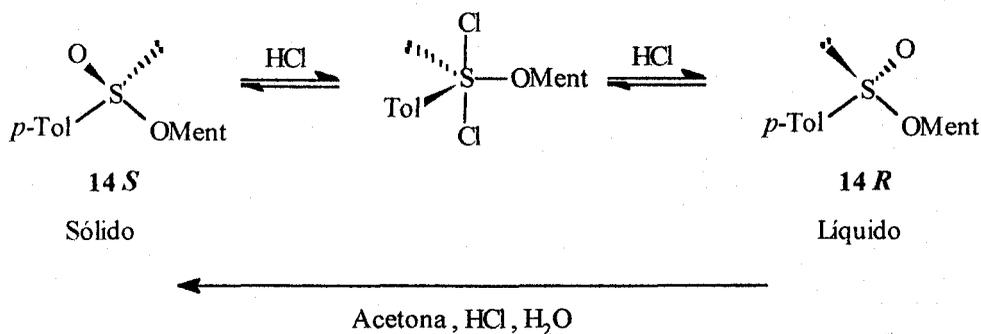


Esquema 2.9

El desplazamiento nucleofílico del alcoholato (mentóxido) mediante el ataque del reactivo de Grignard sobre el azufre del éster sulfínico, transcurre con inversión de la configuración, rindiendo el correspondiente sulfóxido. El éster sulfínico de partida se

obtiene a partir de un alcohol quiral, generalmente (-)-mentol, como una mezcla de sulfinatos de mentilo diastereoisómeros [(2 ó 3):1] que deben ser separados antes de proceder a su reacción con el organometálico. En el mejor de los casos, este método tan solo permite acceder fácilmente a una de las dos series de arilsulfóxidos enantiómeros, ya que solo uno de los dos arilsulfinatos de mentilo, epímeros en el azufre, suele ser cristalino. Esta metodología no permite obtener alcanosulfinatos ya que estos no pueden ser purificados mediante cristalización, por tratarse en general de líquidos.

Hubieron de transcurrir 18 años hasta que Mioskowski y Solladié,<sup>25</sup> en 1980, consiguieron resolver el problema de la baja selectividad observada en la preparación del *p*-toluenosulfinato de metilo, mediante la epimerización del azufre sulfinílico con HCl como catalizador ácido, esquema 2.10.

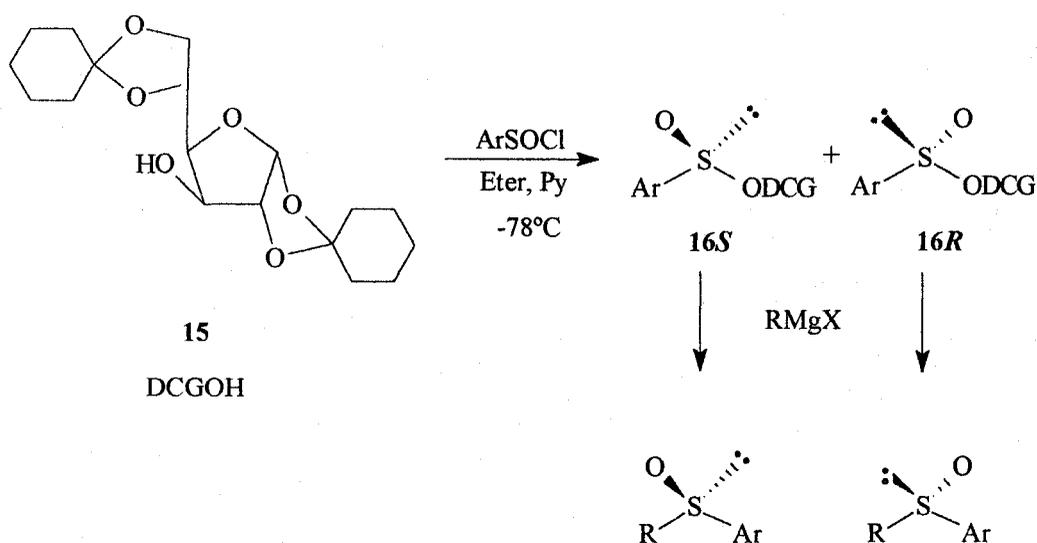


**Esquema 2.10**

El sulfinato de configuración *S*, cristalino y poco soluble en acetona, precipita y el equilibrio existente en disolución se desplaza hacia la formación de este producto, pudiendo aislarse el diastereoisómero **14S** o.p. con alto rendimiento (90%) tras varias cristalizaciones sucesivas. Aunque esta modificación supone una mejora considerable del método original, la principal limitación de la reacción de Andersen sigue residiendo

precisamente en la utilización de (*S*)-*p*-toluenosulfinato de mentilo como fuente del sulfóxido quiral, lo que determina que uno de los sustituyentes del grupo sulfinilo siempre sea un resto *p*-tolilo. Esto explica que hasta ahora el grupo *p*-tolilsulfinilo haya sido el más comúnmente utilizado en síntesis asimétrica vía sulfóxidos.

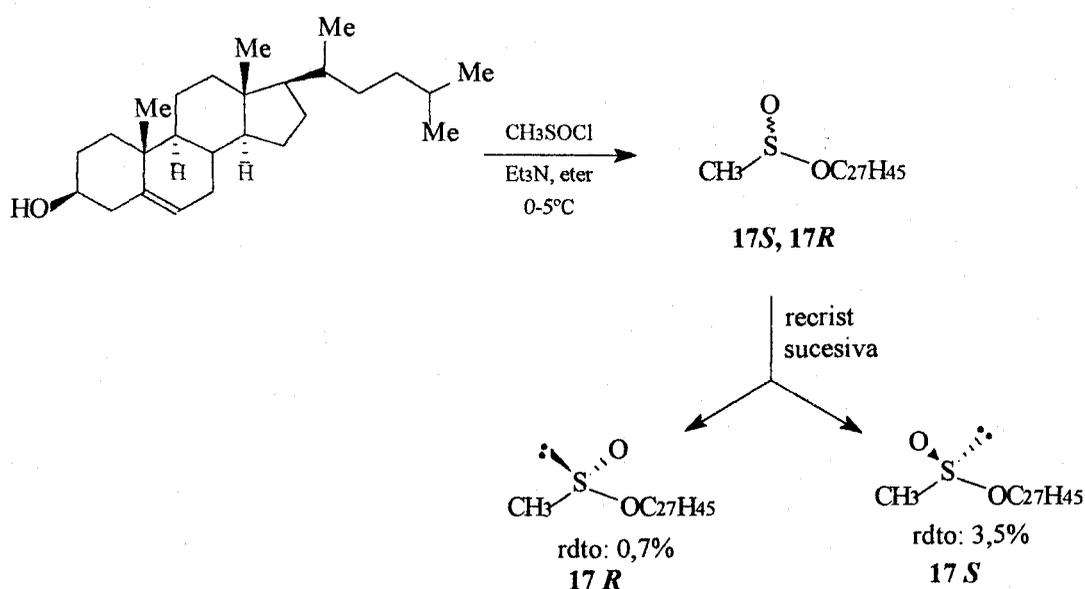
Un año después (1981), apareció publicada una comunicación sobre la utilización de ciclohexiliden-*D*-glucosa, **15**, como alcohol quiral para la preparación de arenosulfonatos<sup>26</sup> y su posterior conversión en arilsulfóxidos o.p, esquema 2.11.



Esquema 2.11

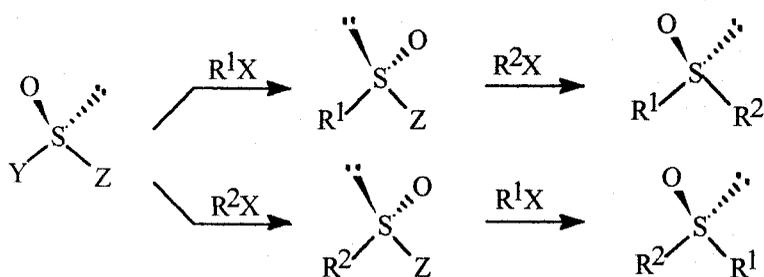
Sin embargo, este trabajo no suponía un avance substancial sobre métodos ya conocidos, puesto que los ésteres sulfinicos se obtenían con excesos diastereoméricos tan solo moderados (e.d: 39-52%), y la separación de ambos sulfonatos resultaba ser difícil. El método de Andersen seguía siendo, por consiguiente, la mejor alternativa para la obtención del diaril y aril alquil sulfóxidos o.p, pero el problema de la preparación de dialquilsulfóxidos homoquirales seguía sin resolver, ya que los correspondientes alcanosulfonatos de partida no podían obtenerse ópticamente puros. Este era el caso de

los metanosulfonatos de mentilo, compuestos líquidos cuyos intentos de separación habían sido infructuosos. A fin de resolver este problema, en 1984, Andersen y Mikolajczyk<sup>27</sup> utilizaron (-)-colecsterol en lugar de (-)-mentol como alcohol quiral, lo cual les permitió obtener (-)-(S)- y (+)-(R)-metanosulfonato de colesterido diastereoméricamente puros tras varias recristalizaciones, pero con rendimientos muy bajos (3,5% y 0,7%, respectivamente), esquema 2.12.



Esquema 2.12

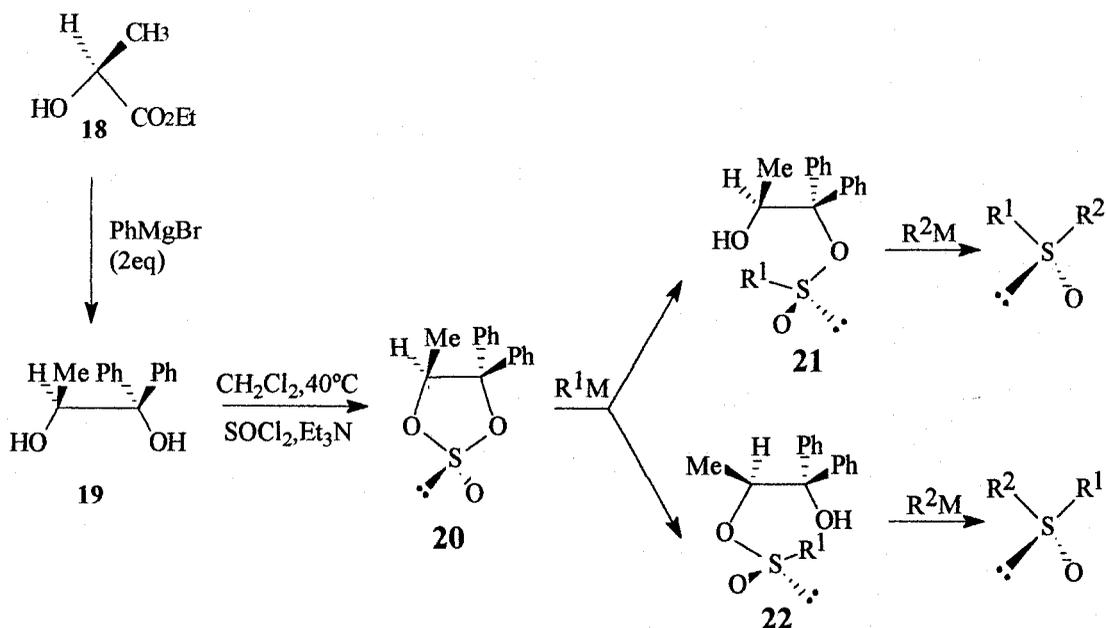
Los bajos rendimientos obtenidos hacían necesario el desarrollo de otros métodos que resolvieran la problemática existente y, en este sentido, diversos grupos desarrollaron nuevas estrategias basadas en la preparación de compuestos en los que el grupo sulfínico quiral estuviese flanqueado por dos grupos salientes diferentes. Esto podía permitir que, mediante dos tratamientos sucesivos con dos reactivos organometálicos diferentes se obtuviesen sulfóxidos homoquirales, esquema 2.13.



Y, Z = grupos salientes.

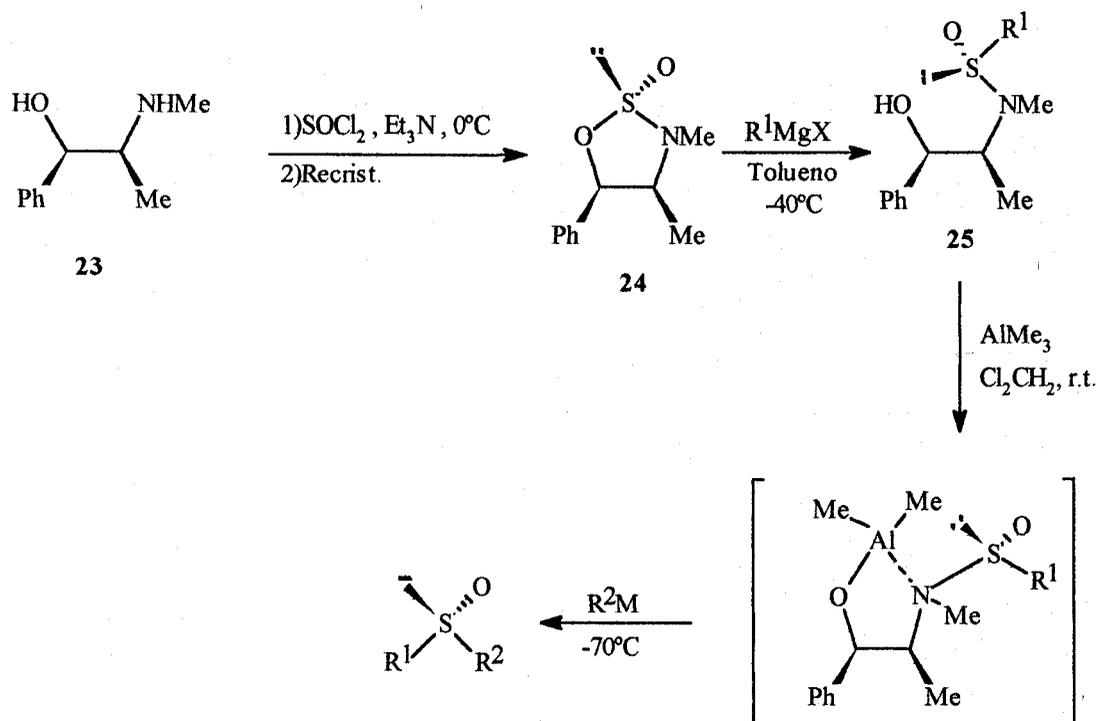
Esquema 2.13

Seguindo esta aproximación, Kagan y col.<sup>28</sup> prepararon en 1989 el sulfito quiral **20**, derivado del (*S*)-lactato de etilo **18**, esquema 2.14.



Esquema 2.14

El sulfito **20** se obtiene mayoritariamente junto con su epímero en el azufre, y debe ser purificado mediante varias recristalizaciones de hexano (65% rdto.). El ataque del organometálico sobre **20** podría dar lugar, en principio, a uno de los sulfinatos **21** y **22**, o a una mezcla de ambos. En el caso de organometálicos muy voluminosos como el bromuro de *terc*-butilmagnesio ( $R^1M=Bu^tMgBr$ ), la reacción transcurre con buena regioselectividad (5:95) obteniéndose el sulfinato **22** como resultado del ataque por la zona menos impedida. Curiosamente, la regioselectividad se invierte a favor de **21** cuando se utilizan organometálicos poco impedidos (90:10). Un segundo desplazamiento sobre **21** ó **22** con otro organometálico rinde el correspondiente sulfóxido homoquiral. Los mejores resultados se obtuvieron en el caso de los *terc*-butilsulfinil derivados, en los que el sulfinato **22** ( $R^1 = \textit{terc}$ -Butilo) pudo purificarse fácilmente mediante recristalización.

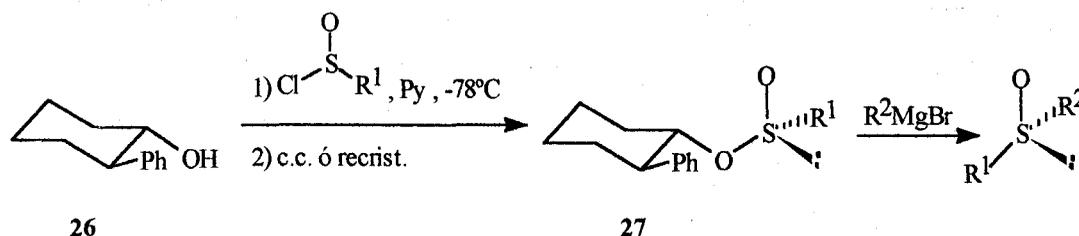


Esquema 2.15

Con objeto de evitar los problemas de regioselectividad derivados del ataque de diversos organometálicos sobre el sulfito de partida, Benson y Snyder (1991)<sup>29</sup> llevaron a cabo una modificación de la metodología publicada a mediados de los 70 por Wudl y Lee<sup>30</sup>, utilizando como intermedio clave la oxatiazolidina S-óxido **24**, derivada de la efedrina **23**, esquema 2.15.

En este caso, el tratamiento de **24** con magnesianos proporciona regioselectivamente la sulfinamida **25** que se purifica mediante cristalización. La segunda adición del magnesiano requiere la activación previa de la sulfinamida mediante quelación con Al Me<sub>3</sub>. La reacción del quelato con el magnesiano transcurre con inversión de la configuración en el átomo del azufre, obteniéndose algunos sulfóxidos con buenos rendimientos químicos y elevada pureza óptica. Sin embargo, en otros casos (R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = Ph, esquema 2.15) los rendimientos y e.d. fueron tan solo moderados.

En este mismo año, Whitesell y Wong,<sup>31</sup> publicaban un procedimiento similar al método de Andersen utilizando (+) o (-)-*trans*-2-fenilciclohexanol en lugar de (-)-mentol como auxiliar quiral, esquema 2.16.

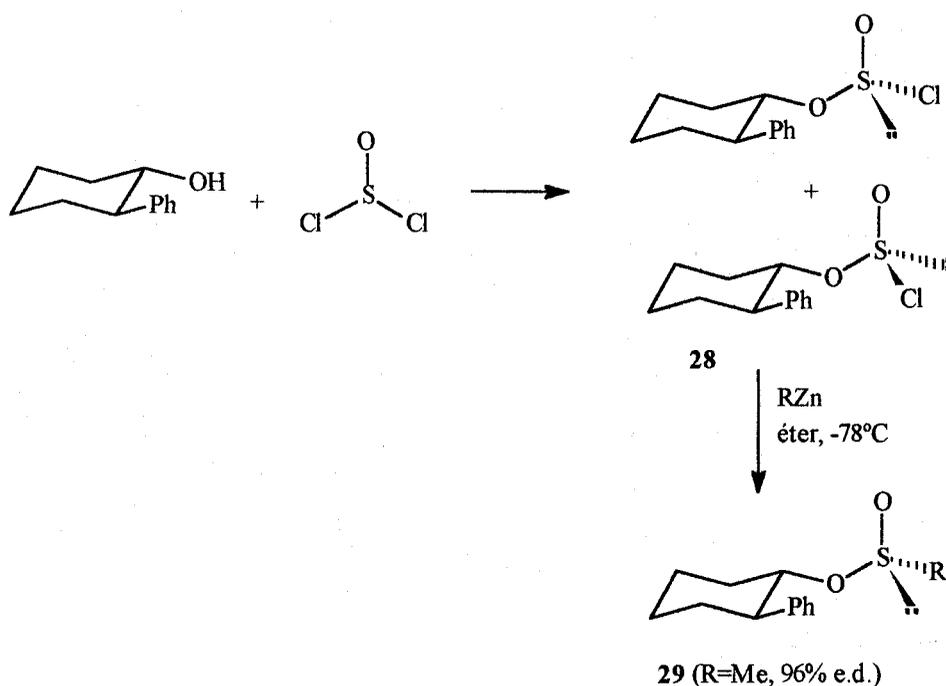


Esquema 2.16

El tratamiento del alcohol **26** con exceso de cloruro de sulfinilo rinde el correspondiente sulfinato como una mezcla de epímeros en el azufre [(4-10):1], siendo

necesario llevar a cabo una cromatografía en columna o recristalización para aislar el diastereoisómero mayoritario **27** ópticamente puro.

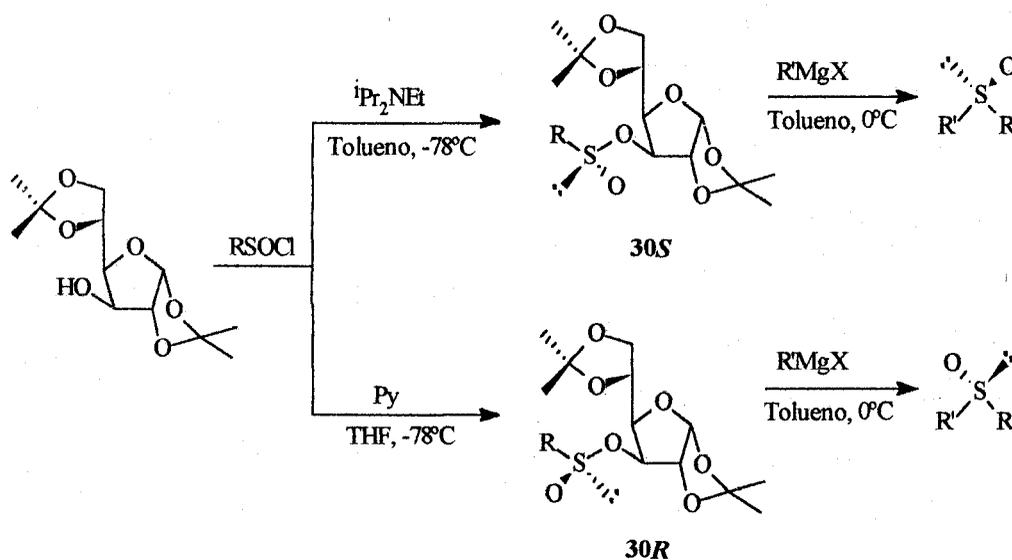
Cuando el alcohol **26** se hizo reaccionar con cloruro de tionilo<sup>32</sup>, en lugar de cloruro de sulfinilo, se obtuvieron los clorosulfonatos **28**, que por tratamiento con dialquilcinc rindieron los correspondientes sulfonatos **29** en buen estado de pureza, esquema 2.17.



Esquema 2.17

Desafortunadamente, los excesos diastereoméricos disminuyen considerablemente en el caso del arilcinc (u otros arilmetales), por lo que la aplicabilidad del método queda limitada a la presencia de sulfóxidos en los que al menos uno de los sustituyentes es un grupo alquilo.

Al no existir descrita en la literatura una metodología, de carácter general, que permitiese acceder a cualquier tipo de sulfóxido o.p., en nuestro laboratorio se decidió abordar este problema. Se trataba pues, de desarrollar un método fácil, eficaz y general que permitiese la síntesis de los dos sulfonatos epímeros en el azufre o.p., como precursores directos para la obtención de sulfóxidos enantioméricamente puros. Adicionalmente, la preparación de sulfonatos homoquirales presentaba en si misma un interés añadido, ya que existen algunos arenosulfonatos de *n*-alquilo que poseen aplicaciones como cristales líquidos.<sup>35</sup> Como fruto de la investigación llevada a cabo, se desarrolló el denominado “*método de la diaceton-D-glucosa*”,<sup>36</sup> esquema 2.18, que hasta el momento ha dado excelentes resultados para la síntesis de diaril, dialquil y aril alquil sulfóxidos homoquirales.



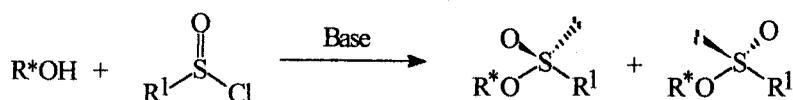
Esquema 2.18

Como se indica en el esquema, utilizando diaceton-*D*-glucosa como único inductor quiral, y mediante reacción con un cloruro de areno- o alcanosulfinilo en presencia de la base adecuada (DIPEA o Py), se puede obtener el sulfonato con la

configuración deseada en el azufre (*S* o *R*, respectivamente). Se trata pues de un método general para la síntesis de cualquier tipo de alquil o aril sulfóxido, siendo su única limitación la preparación del cloruro de sulfinilo de partida. Como puede verse existe una influencia directa de la base empleada sobre el curso estereoquímico de la reacción, que describiremos con más detalle en el apartado siguiente.

## 2.2.- Efecto de la base en la síntesis de sulfinatos quirales.

Como se ha comentado en el apartado anterior, uno de los métodos más generales para la síntesis asimétrica de sulfinatos consiste en la condensación de un alcohol secundario quiral con un cloruro de alcan- o arenosulfinilo en presencia de una base, esquema 2.19.

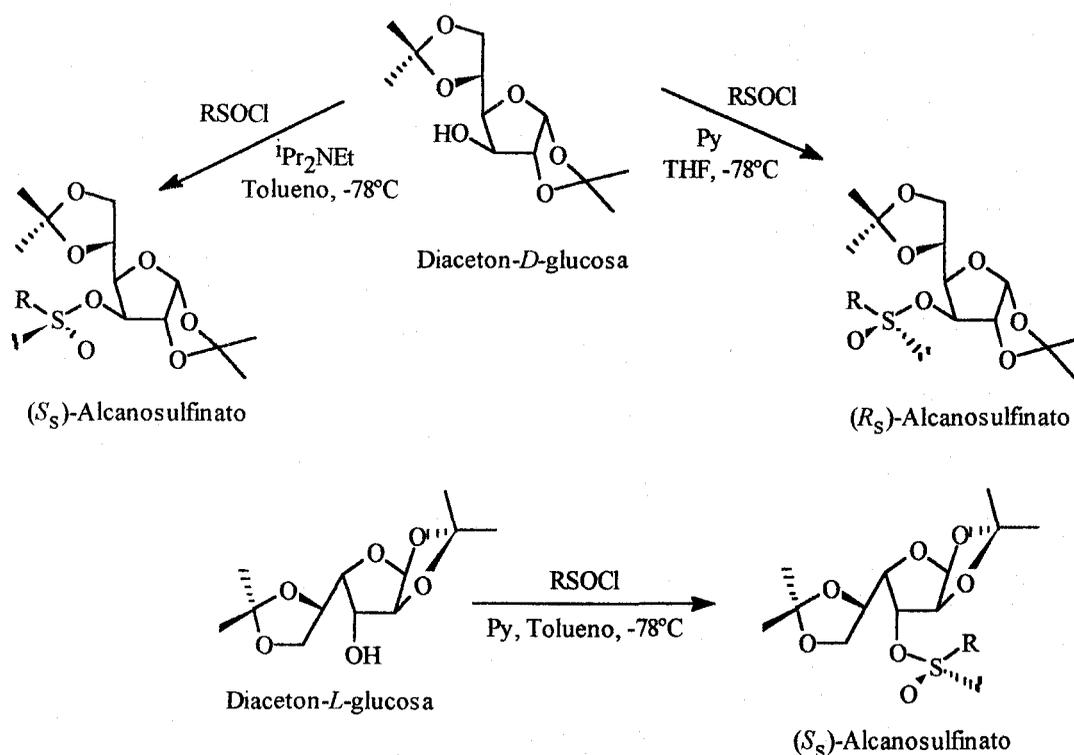


Esquema 2.19

En general, se suele utilizar Py para neutralizar el clorhídrico que se genera en el transcurso de la reacción, no adjudicándose a la base un papel determinante sobre el curso estereoquímico de la reacción.

Con estos antecedentes, y con objeto de desarrollar un método eficaz para la preparación de metilsulfóxidos homoquirales, en nuestro laboratorio se abordó la síntesis de metanosulfinato de diacetón-*D*-glucosa con cloruro de metanosulfinilo en presencia de Py, obteniéndose el (*R<sub>S</sub>*)-metanosulfinato o.p. (R=Me, esquema 2.20) con alto rendimiento (87%) tras purificación en columna cromatográfica de la mezcla de reacción (donde había un 7% del otro diastereoisómero). Sorprendentemente, cuando

su utilizó *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, en lugar de Py, se obtuvo con un rendimiento elevado (90%) el otro diastereómero, (*S*<sub>S</sub>)-metanosulfinato, tras purificación por cristalización, (esquema 2.20, R=Me).



Esquema 2.20

El cambio drástico observado en la estereoquímica de la reacción cuando se modificó la naturaleza de la amina aquiral promovió que se llevase a cabo un estudio sistemático del efecto de la base sobre el curso estereoquímico de esta reacción. Para ello se hizo reaccionar la DAG con cloruro de metano sulfinilo, a  $-78^\circ\text{C}$ , en varios disolventes y en presencia de diferentes aminas. Los resultados obtenidos mostraron que el curso estereoquímico de la reacción venía determinado directamente por la naturaleza de la base, tabla 2.1.

**Tabla 2.1:** Influencia de la base y el disolvente en la estereoquímica de la reacción de la DAG con cloruro de metanosulfinilo.

Base	Disolvente	(R)/(S)
Piridina	THF	93/7
	Tolueno	83/17
	Et <sub>2</sub> O	84/16
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	76/24
	CH <sub>3</sub> CN/THF	73/27
DMPA	THF	78/22
Imidazol	THF	82/18
<sup>i</sup> Pr <sub>2</sub> NEt	Tolueno	≤2/≥98
	THF	≤2/≥98
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	≤2/≥98
Colidina	THF	37/63
	Tolueno	17/83
Me <sub>2</sub> NPh(DMA)	THF	42/58
	Tolueno	37/63
NEt <sub>3</sub>	THF	17/83
	Tolueno	≤2/≥98

Según los datos recogidos en la tabla 2.1, las aminas pueden clasificarse, en función del sulfinato mayoritario obtenido, en uno de estos grupos:

Bases “tipo A” o bases de “tipo Py”: incluyen Py, DMAP, e imidazol y dan lugar a la formación mayoritaria del (*R*)-metanosulfinato de DAG.

Bases “tipo B” o bases de “tipo DIPEA”: incluyen DIPEA, Et<sub>3</sub>N, colidina y

DMA, originando la formación mayoritaria del (*S*)-metanosulfonato de DAG.

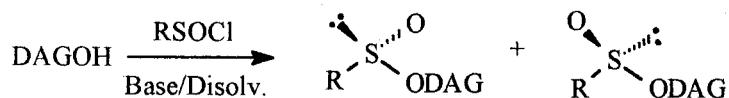
Es decir, las aminas alifáticas, incluyendo aminas terciarias estéricamente impedidas, se comportan como la DIPEA mientras que aquellas bases que poseen un nitrógeno de tipo heterocíclico, con poco impedimento estérico, actúan como la Py. En general, no existe correlación entre la fuerza básica de la amina y su influencia sobre el curso estereoquímico del proceso, siendo el volumen estérico el único factor que parece controlar la esteoselectividad de la reacción.

Por otra parte, la naturaleza del disolvente también determina en cierta medida los excesos diastereoméricos. Así, las bases de "tipo Py" dan los mayores e.d. en THF, mientras que los e.d. obtenidos con las bases "tipo DIPEA" son mayores en tolueno.

Se observó así, por vez primera, que el curso estereoquímico en la formación de sulfonatos depende no solo del alcohol quiral utilizado sino fundamentalmente de la naturaleza de la base aquiral. Utilizando DAG como único inductor de la quiralidad y cambiando simplemente la base de Py a DIPEA se puede obtener el (*S*<sub>8</sub>)-metanosulfonato o.p. en lugar del diastereoisómero *R*<sub>8</sub>. Es decir, la utilización de DAG en presencia de DIPEA equivale a utilizar Py como base y cambiar el inductor de quiralidad utilizando un alcohol quiral considerablemente más caro como es el diacetón derivado de la (-)-L-glucosa (azúcar no natural) en lugar de DAG, esquema 2.20.

Posteriormente, la metodología se generalizó preparando otros alcanos- u arenosulfonatos, a partir de los correspondientes cloruros de alcanos- y arenosulfonilo, que presentaron un comportamiento análogo al descrito anteriormente para el cloruro de metanosulfonilo, tabla 2.2.

Tabla 2.2: Reacción de la DAG con diferentes cloruros de sulfinilo.



Entrada	R	Base	Disolvente	R/S	Rdto. %
1	Me	Piridina	THF	93/7	87
2	Me	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt	Tolueno	≤2/≥98	90
3	Et	Piridina	THF	83/14	85
4	Et	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt	Tolueno	≤2/≥98	90
5	<i>n</i> -Pr	Piridina	THF	85/15	75
6	<i>n</i> -Pr	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt	Tolueno	4/96	80
7	<i>i</i> -Pr	Piridina	THF	≥98/≤2	56
8	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt	Tolueno	≤2/≥98	50
9	<i>p</i> -Tol	Piridina	THF	86/14	84
10	<i>p</i> -Tol	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt	Tolueno	6/94	87

La asequibilidad de los productos de partida, unido al nuevo “efecto de la base” observado, hacen que esta metodología sea una de las rutas más simples, generales y potentes para la obtención de los dos posibles alcanosulfinatos y arenosulfinatos homocirales, epímeros en el azufre.

## **3.- Resultados y Discusión**

---

### **3.1.- Síntesis de metanosulfinatos quirales.**

3.1.1.- Efecto de la base en la síntesis de sulfinatos de diferentes alcoholes quirales.

3.1.2.- Determinación de la configuración del azufre en los sulfinatos.

3.1.3.- Asignación de los espectros de RMN de los sulfinatos diastereómeros.

3.1.3.1.- Descripción de las técnicas de RMN utilizadas.

3.1.3.2.- Asignación de los espectros de RMN.

3.1.4.- Modelo explicativo de la inducción asimétrica.

### **3.2.- Efecto de la base en la síntesis de sulfinamidas y tiosulfinatos.**

3.2.1.- Síntesis de sulfinamidas quirales.

3.2.1.1.- Preparación de la 3-desoxi-3-N-etilamino-1,2:5,6-di-O-isopropiliden- $\alpha$ -D-glucofuranosa, 44

3.2.1.2.- Síntesis de R- y S-metanosulfinamidas.

3.2.2.- Síntesis de tiosulfinatos quirales.

3.2.2.1.- Síntesis de la 3-desoxi-1,2:5,6-di-O-isopropiliden-3-tio- $\alpha$ -D-glucofuranosa,, 49.

3.2.2.2.- Síntesis de R- y S-tiometanosulfinatos.

---

### 3.1.- Síntesis de metanosulfinatos quirales.

Analizando los antecedentes existentes en la literatura para la síntesis de sulfinatos quirales, en general, y de metanosulfinatos homoquirales, en particular, podemos concluir que el “método de la diaceton-*D*-glucosa” resulta ser la alternativa que en la actualidad presenta mayores ventajas para la preparación de los mismos.

A la vista de los buenos resultados obtenidos con este método de síntesis de sulfinatos decidimos llevar a cabo un estudio más profundo de esta reacción utilizando distintos alcoholes quirales, en lugar de DAG, y analizando el efecto de la base con cada uno de ellos. Los resultados obtenidos se describen a continuación.

#### 3.1.1.- Efecto de la base en la síntesis de sulfinatos de diferentes alcoholes quirales.

Los factores que originalmente determinaron la elección de la DAG como alcohol quiral en la síntesis de sulfinatos quirales eran de tipo práctico y económico puesto que se trata de un producto comercial y barato. Adicionalmente, el análisis detallado de su estructura indicaba que podía ser un buen inductor quiral, ya que en él el grupo hidroxilo se encuentra situado entre un hidrógeno del carbono C-2 y un resto quiral de *D*-gliceraldehído en C-4, es decir, está flanqueado por dos grupos funcionales muy distintos desde un punto de vista estérico y estereo electrónico. En principio, la estructura quiral de la DAG podía justificar la obtención de uno de los sulfinatos epímeros en el azufre de forma mayoritaria, pero no permitía explicar, al menos de forma intuitiva, la inversión observada en la estereoselectividad al cambiar de base.

Con objeto de determinar si el efecto de la base sobre el curso estereoquímico de la reacción era un fenómeno general en la síntesis de sulfinatos quirales, decidimos

estudiar la reacción del cloruro de metanosulfinilo con diferentes alcoholes secundarios quirales, tales como: 1,2:5,6-di-*O*-ciclohexiliden- $\alpha$ -*D*-glucofuranosa **31**, (1*S*, 2*S*, 3*S*, 5*R*)-(+)-*isopinocanfeol* **32**, (1*S*, 2*R*, 5*R*)-(+)-*isomentol* **33** y [(1*S*)-*endo*]-(-)-*borneol* **34**, representados en la figura 3.1.

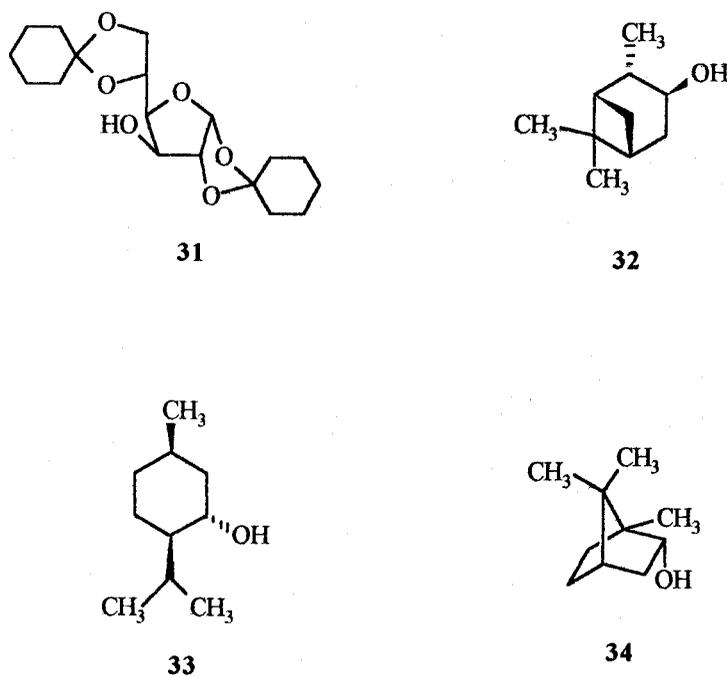
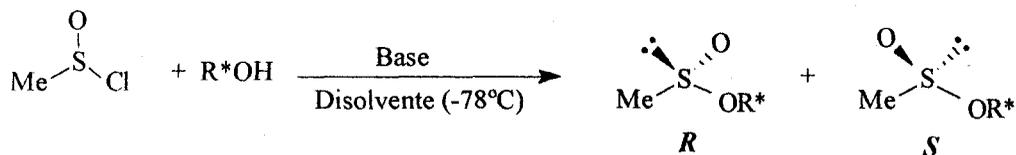


Figura 3.1

Para llevar a cabo dicho estudio, se utilizaron las condiciones de reacción óptimas determinadas previamente para cada tipo de base con la DAG: a) DIPEA en tolueno a  $-78^{\circ}\text{C}$  y b) Py en THF a  $-78^{\circ}\text{C}$ .

Los resultados obtenidos se encuentran recogidos en la tabla 3.1, donde también se incluyen los resultados obtenidos previamente con la DAG, colesterol y mentol.<sup>36a</sup>

Tabla 3.1: Reacción del cloruro de metanosulfínico con diferentes alcoholes quirales.



Entrada	Alcohol	Sulfinato	Base <sup>a</sup>	Rdto. (%)	Rel.dia. <i>R:S</i>	e.d. (%)
1	DCG	35	Py	53%	94:6	88
2		35	DIPEA	92%	≤2:≥98	96
3	Borneol	36	Py	61%	26:74	48
4		36	DIPEA	68%	62:38	24
5	Isomentol	37	Py	86%	35:65	30
6		37	DIPEA	95%	60:40	20
7	Isopinocaneol	38	Py	80%	54:46	8
8		38	DIPEA	92%	35:65	30
9	DAG	30	Py	87%	93:7	86
10		30	DIPEA	90%	≤2:≥98	96
11	Colesterol	17	Py	Cuant.	48:52	4
12		17	DIPEA	Cuant.	53:47	6
13	Mentol	51	Py	Cuant.	72:28	44
14		51	DIPEA	Cuant.	29:71	42

<sup>a</sup>Cuando se utiliza Py como base, el disolvente empleado es THF. Cuando la base es DIPEA, se utiliza tolueno como disolvente.

Afortunadamente, todos los alcoholes quirales mostraron un comportamiento similar al observado con la DAG. Es decir, en todos los casos la estereoquímica del sulfinato obtenido mayoritariamente viene determinada por la base utilizada, observándose una inversión de la estereoselectividad al cambiar de Py a DIPEA.

Todos los sulfinatos se obtuvieron con altos rendimientos químicos y los e.d. se determinaron en base a los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de los crudos de reacción, como describiremos en el apartado 3.1.3.

En general, las parejas de sulfinatos, epímeros en el azufre, no se encuentran lo suficientemente resueltas como para llevar a cabo una separación cromatográfica por lo que todos los estudios espectroscópicos y la determinación de la configuración en el azufre del diastereoisómero mayoritario se realizaron sobre las mezclas obtenidas de ambos sulfinatos.

Como se desprende de la tabla 3.1, los mejores resultados estereoquímicos se obtuvieron con DCG como alcohol quiral. Los resultados obtenidos con este alcohol eran previsibles teniendo en cuenta que la DCG posee una estructura similar a la DAG y, por consiguiente, los efectos estéricos y estereoelectrónicos presentes en ellas deben ser análogos. Así, en presencia de Py se obtuvo el isómero **35R** con un e.d. del 88%, mientras que el sulfinato **35S** se obtuvo mayoritariamente (e.d.=96%) cuando se utilizó DIPEA como base (tabla 3.1, entradas 1 y 2).

El isopinocanfeol presenta un comportamiento similar al de la DCG, pero los e.d. son sensiblemente inferiores (8% con Py y 30% con DIPEA, tabla 3.1, entradas 7 y 8).

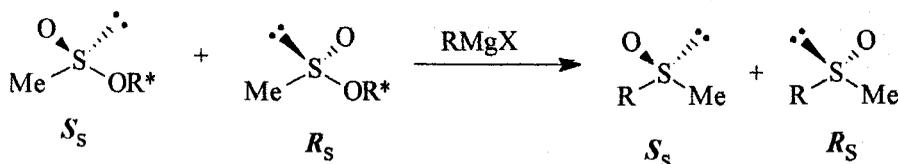
En lo referente al borneol e *isomentol*, los e.d. son moderados (20-48%) obteniéndose en presencia de Py el sulfinato **36S** y **37S**, respectivamente, como producto mayoritario (entradas 3 y 5). Al utilizar DIPEA como base se invierte de nuevo la estereoselectividad obteniéndose el sulfinato **36R** y **37R** en mayor proporción (entradas 4 y 6, tabla 3.1). Los menores e.d. se obtuvieron con el colesterol (entradas 11 y 12, tabla 3.1).

Con todos los alcoholes quirales, a excepción del isopinocanfeol y el mentol, la inducción asimétrica es mayor con DIPEA que con Py.

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que el “efecto de la base” en la síntesis de sulfinatos quirales no es un fenómeno exclusivo de la DAG sino que puede generalizarse al resto de los alcoholes quirales. Este resultado es de sumo interés ya que, por primera vez, se demuestra de forma general que modificando un reactivo aquiral, como son la Py y la DIPEA, se puede cambiar el curso estereoquímico de la reacción entre un cloruro de sulfinilo y un alcohol quiral.

### 3.1.2.- Determinación de la configuración del azufre en los sulfinatos.

Una vez determinada, mediante  $^1\text{H-RMN}$ , la proporción en que se obtienen en cada experiencia las parejas de sulfinatos epímeros en el azufre, era necesario asignar a cada sulfinato la configuración absoluta del azufre. Para ello, las mezclas de sulfinatos diastereómeros de cada experimento, debían transformarse en un sulfóxido conocido y medirse la rotación específica de las muestras obtenidas, purificadas previamente por cromatografía en columna, esquema 3.1.



Esquema 3.1

La reacción de los metanosulfinatos con un alquil o aril Grignard rinde los correspondientes alquil metil o aril metil sulfóxidos enantiómeros en el azufre. En

concreto, utilizamos bromuro de *p*-tolilmagnesio como reactivo de Grignard, y obtuvimos los correspondientes metil *p*-tolil sulfóxidos, (esquema 3.1, R=*p*-tolilo). En dichas reacciones, una inversión de la configuración del azufre conduce del (*R<sub>S</sub>*)-metanosulfinato al (*R<sub>S</sub>*)-metil *p*-tolilsulfóxido<sup>37</sup> (de acuerdo con las reglas de CIP de prioridades de los sustituyentes). El hecho de que la configuración absoluta del sulfóxido final, el metil *p*-tolil sulfóxido (figura 3.2), sea conocida nos permite asignar la configuración absoluta de nuestros sulfinatos precursores.

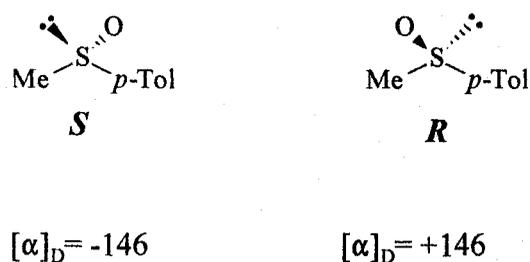
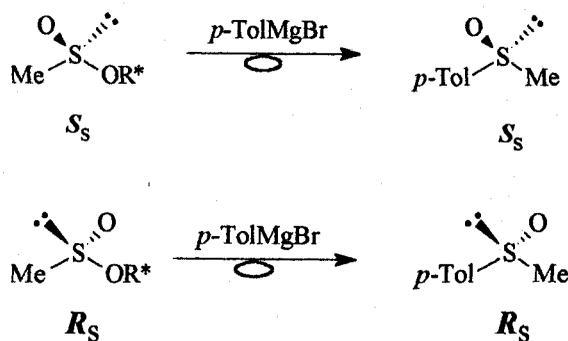


Figura 3.2

Asumiendo que el proceso correspondiente al desplazamiento del alcóxido por el magnesiano transcurre con inversión total de la configuración sobre el azufre (esquema 3.2), podemos determinar en cada caso la configuración del sulfinato obtenido mayoritariamente.



Esquema 3.2

Para una muestra compuesta por una mezcla de ( $R_S$ )- y ( $S_S$ )-metil  $p$ -tolil sulfóxidos con predominio de uno de los dos enantiómeros, el valor del poder rotatorio corresponderá a una media ponderada de las rotaciones específicas de cada uno de los dos enantiómeros, y vendrá dado por la ecuación 3.1, siendo  $n_R$  y  $n_S$  las fracciones molares de los respectivos enantiómeros.

$$[\alpha]_{D(R+S)} = n_R \cdot [\alpha]_R + n_S \cdot [\alpha]_S = (n_R - n_S) \cdot 146. \quad \text{Ecuación 3.1}$$

$$- [\alpha]_R = [\alpha]_S$$

Obviamente, el método se basa en el conocimiento independiente de la rotación óptica específica de uno de los dos enantiómeros puros y en el examen de muestras de mezclas de enantiómeros químicamente puras. Para ello se admite que si la muestra a examinar es físicamente homogénea, normalmente el método que haya podido usarse para su purificación química, como es en nuestro caso la cromatografía sobre una fase acquiral, no altera su composición.

Por consiguiente, la proporción en que aparecen los sulfóxidos en la muestra final debe ser idéntica a la proporción en que se encuentran los sulfinatos en la muestra de la cual proceden. De tal forma que, si el signo del poder rotatorio es negativo indica que el sulfóxido de configuración  $S$  predomina en la mezcla y, por consiguiente, esta muestra proviene de una mezcla de sulfinatos en la que el diastereoisómero mayoritario debe poseer la configuración  $S$  en el azufre.

$$[\alpha]_{D(R+S)} < 0 \Rightarrow n_R < n_S$$

De forma análoga, si el signo del poder rotatorio medido para la mezcla de sulfóxidos es positivo, nos indica que en los sulfinatos de partida debe predominar el diastereoisómero de configuración  $R$  en el azufre.

$$[\alpha]_{D(R+S)} > 0 \Rightarrow n_R > n_S$$

Siguiendo este procedimiento se determinaron las configuraciones absolutas de los sulfinatos mayoritarios obtenidos en cada experimento, como viene recogido en la tabla 3.1.

Según estos resultados, la DCG y el isopinocafeol, al igual que la DAG y el mentol, rinden mayoritariamente el  $R_S$ - metanosulfinato cuando se utiliza Py como base (entradas 1, 7, 9 y 13, respectivamente) y el  $S_S$ - metanosulfinato en presencia de DIPEA (entradas 2, 8, 10 y 14). Por su parte, el borneol y el isomentol, junto con el colesterol, dan lugar a la formación del sulfinato de configuración  $S_S$  como producto mayoritario en presencia de Py (entradas 3, 5 y 11). Cuando se cambia la base a DIPEA se obtiene su epímero  $R_S$  mayoritariamente (entradas 4, 6 y 12). La esteroquímica del alcohol quiral de partida es, por consiguiente, un factor determinante de la esteroquímica de los sulfinatos finales.

### 3.1.3.- Asignación de los espectros de RMN de los sulfinatos diastereómeros.

La asignación de las señales de RMN de cada sulfinato en las mezclas de reacción no resultó ser una tarea trivial. Esto es debido a que los espectros de los alcoholes utilizados en la síntesis de los sulfinatos presentan un cierto grado de complicación, unido al hecho de que la asignación de las señales debe llevarse a cabo sobre las mezclas de los dos sulfinatos diastereómeros sin separación previa.

A fin de salvar esta dificultad fue necesario realizar diferentes experimentos bidimensionales de resonancia (COSY, TOCSY, HMQC, etc), junto con los ya rutinarios espectros monodimensionales (1D) de protones,  $^1\text{H}$ -RMN, y carbono,  $^{13}\text{C}$ -

RMN. A continuación describiremos brevemente las técnicas espectroscópicas utilizadas.

### 3.1.3.1.- Descripción de las técnicas de RMN utilizadas.

La espectroscopia de resonancia magnética nuclear se basa en la observación de que los núcleos magnéticos (como  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ , etc.) pueden absorber energía a radiofrecuencias características cuando son sometidos a la acción de un campo magnético intenso. La frecuencia de resonancia de un núcleo particular, expresada en forma de desplazamiento químico ( $\delta$ ), es sensible a su entorno químico, y esto hace de la RMN una técnica muy útil en estudios estructurales. Además, las señales de resonancia presentan una estructura fina, el llamado acoplamiento espín-espín o escalar, que proviene de las interacciones con los electrones de los enlaces compartidos de núcleos cercanos. Así, cada molécula presenta un espectro de RMN característico que puede servir de *huella dactilar*. Esta técnica también es útil para los estudios conformacionales ya que permite obtener información de la distancia entre dos núcleos que están próximos en el espacio. Su carácter no destructivo la hace muy adecuada para la resolución de problemas estructurales, permitiendo proponer una estructura inicial para una nueva molécula. Sin embargo, en la práctica esta técnica se suele combinar con otras prácticas analíticas.

#### - RMN monodimensional (1D).

Para describir un experimento básico monodimensional (1D), podemos suponer dos núcleos, A y B, con espín = 1/2, por ejemplo dos protones. Cuando la mezcla se sitúa en un campo magnético estático externo,  $B_0$ , todos los núcleos se alinean en esta

misma dirección. Parte de los espines se alinean en el mismo sentido del campo, que presentará un nivel energético ligeramente inferior a la orientación en sentido opuesto, produciéndose una pequeña diferencia de población entre los dos estados. La magnetización neta resultante se puede representar con un vector paralelo a la dirección del campo y orientado en su mismo sentido. Un experimento 1D sencillo, *pulso+ adquisición*, comienza con la aplicación de un pulso de radiofrecuencia corto y de alta potencia en dirección perpendicular al campo principal. Este pulso genera un campo magnético adicional,  $B_1$ , que actúa sobre la magnetización neta de la muestra y la lleva al plano perpendicular,  $xy$ , para dar lugar a una magnetización transversal. Debido a que el pulso de radiofrecuencia es muy corto, 2-20 $\mu$ s, existe una incertidumbre característica en su frecuencia que hace que sea posible excitar un amplio rango de frecuencia de  $^1\text{H}$  con un único pulso. La magnetización de los espines A y B precesiona en el plano  $xy$  induciendo una señal de radiofrecuencia oscilante en dicho plano, que es lo que se detecta en un espectro de RMN, figura 3.3.

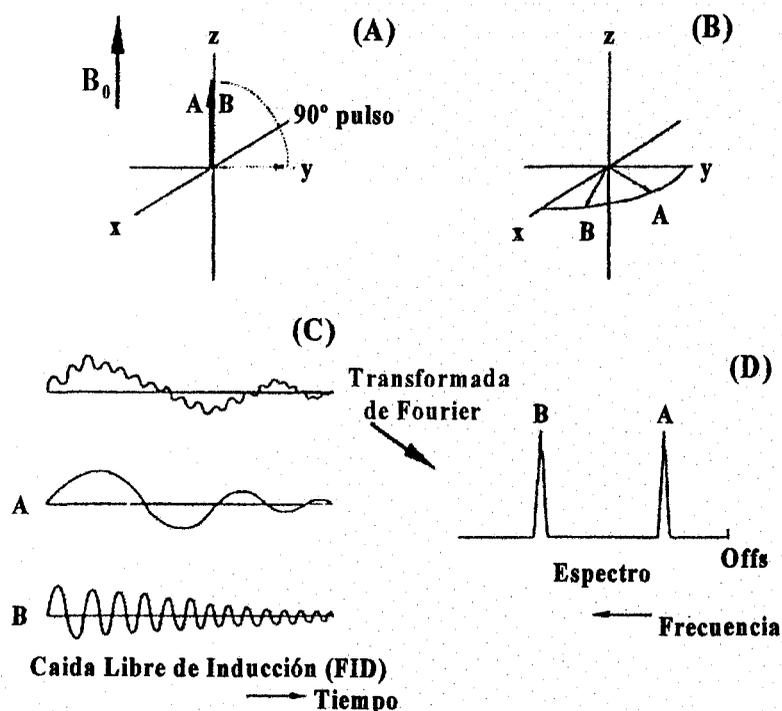


Figura 3.3

Debido a los procesos de relajación, esta señal decae con el tiempo y retorna al equilibrio. Esta señal se denomina FID (caída libre de inducción o free induction decay) y en el ejemplo, la FID total es la suma de las frecuencias procedentes de los espines A y B de la muestra. La FID es una señal en el dominio del tiempo que, por medio de la transformada de Fourier, se convierte en un espectro en el dominio de la frecuencia, proporcionando en este caso dos picos, A y B. La posición de resonancia de estos picos se denomina desplazamiento químico y se expresa en partes por millón (ppm) con respecto a una señal de referencia. Una vez que los espines A y B han retornado al equilibrio puede darse el siguiente pulso. La relación señal-ruido de un espectro se mejora sumando las FIDs correspondientes a varias acumulaciones.

**-RMN bidimensional (2D).**

La principal diferencia entre experimentos 1D y 2D de RMN es la adición de uno o más pulsos de radiofrecuencia y un tiempo variable,  $t_1$ , que se incrementa después de cada adquisición, denominado tiempo de evolución. La mayoría de los experimentos bidimensionales pueden descomponerse esquemáticamente en cuatro periodos: Preparación, evolución ( $t_1$ ), mezcla y adquisición ( $t_2$ ). Las diversas secuencias de pulso 2D se diferencian en el periodo de mezcla, en el que los espines interactúan unos con otros. Las dos interacciones principales que se pueden seleccionar en este periodo son:

- Interacciones a través del espacio, debidas a la relajación cruzada.
- Interacciones a través de enlaces, acoplamiento espín-espín.

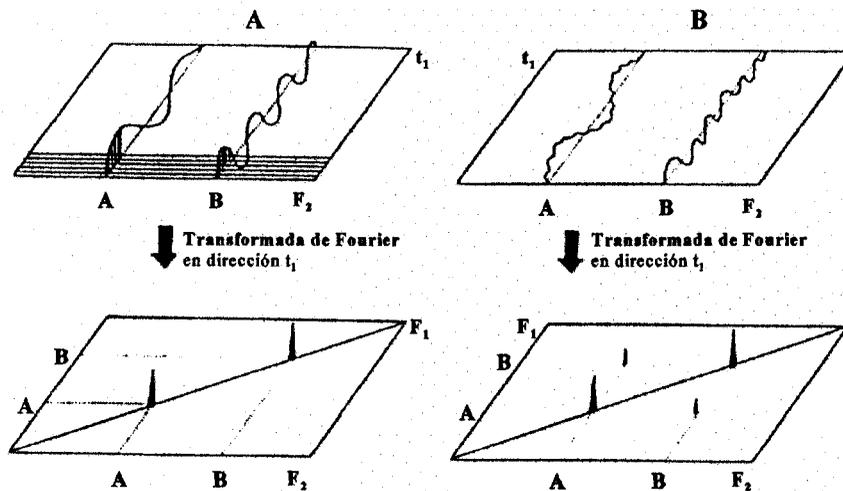


Figura 3.4

Durante el periodo de preparación se permite a los espines volver al estado de

equilibrio térmico y durante el periodo de adquisición se detecta la magnetización transversal creada por el último pulso. Si los espines no interactúan durante el periodo de mezcla, solamente aparecen los denominados picos diagonales. Sin embargo, si durante el periodo de mezcla los espines han interactuando entre sí, aparecen los picos de cruces, figura 3.4. Normalmente los espectros 2D se representan como mapas de contorno análogos a las representaciones de las montañas en los mapas.

Además de los espectros 1D de protones,  $^1\text{H}$ -RMN, y carbono,  $^{13}\text{C}$ -RMN, los experimentos de RMN que nos han permitido la asignación de cada sulfinato en las mezclas de diastereómeros obtenidas son:

**- TOCSY**, (Total Correlation Spectroscopy)

Es uno de los experimentos más importantes ya que permite obtener correlaciones entre todos los protones pertenecientes al mismo sistema de espines, en nuestro caso, entre todos los protones pertenecientes a un mismo diastereómero, figura 3.5.

**- COSY**. ( Correlation Spectroscopy)

El experimento COSY fue el primer experimento bidimensional propuesto y sigue siendo hoy día uno de los más utilizados. Este experimento proporciona información sobre los protones acoplados directamente, figura 3.5.

**- HMQC**. (Heteronuclear multiple-quantum coherence spectroscopy), **HSQC**  
(Heteronuclear single-quantum coherence spectroscopy).

Los experimentos HMQC y HSQC pertenecen a una de las familias de experimentos heteronucleares que han ganado una gran popularidad en los últimos años. Con este tipo de experimentos se pueden correlacionar las resonancias de cada carbono con sus protones directamente enlazados, figura 3.5.

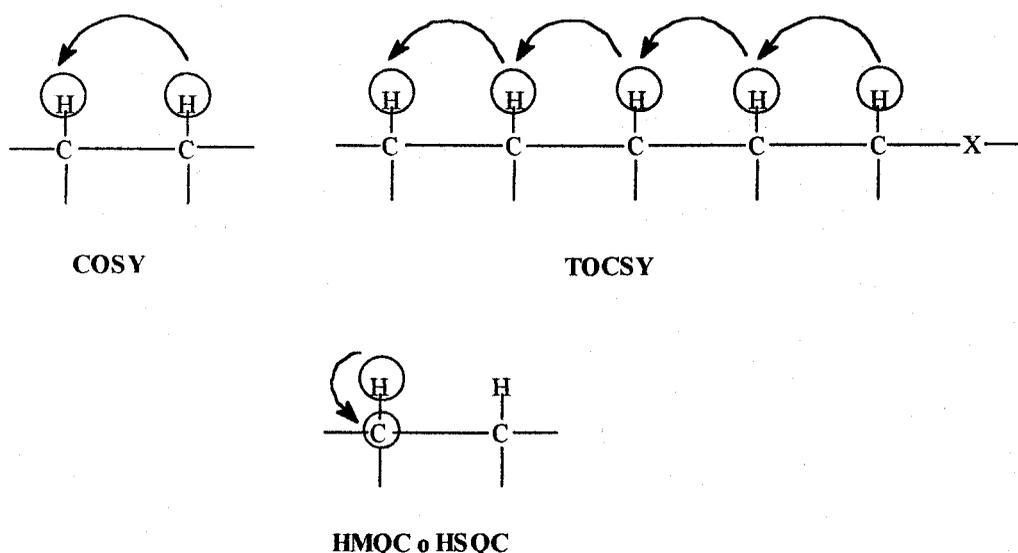


Figura 3.5

Se han desarrollado experimentos en los que se combina el experimento HMQC con otros experimentos (COSY, TOCSY, NOESY) en los que se aprovecha la dispersión existente en la dimensión de  $^{13}\text{C}$  para disminuir el grado de acoplamiento que aparece en determinadas zonas de los espectros homonucleares en los que se basa.

### 3.1.3.2.- Asignación de los espectros de RMN.

Como ya comentamos anteriormente, la asignación de los espectros de RMN para cada sulfonato se llevó a cabo sobre las mezclas de reacción constituidas por las parejas de sulfonatos diastereoisómeros, *R* y *S*.

En todos los espectros se observó un desplazamiento hacia campo más bajo del protón unido al carbono que porta el hidroxilo cuando se transforman los alcoholes en

sus correspondientes sulfinatos.

En los derivados de la DCG, la asignación de las señales de cada sulfinato fue fácil ya que la estructura de este alcohol es relativamente simple y se disponía de muestras en la que había prácticamente solo uno de los dos sulfinatos. Con el resto de los alcoholes la asignación es más difícil y fue necesario realizar otras experiencias.

A modo de ejemplo describiremos, de forma detallada, el proceso seguido para la asignación de cada una de las señales que aparecen en los espectros obtenidos para los metanosulfinatos del isopinocanfeol.

Las figuras 3.6 y 3.7 corresponden a los espectros de las mezclas de sulfinatos obtenidos utilizando Py y DIPEA como base, respectivamente.

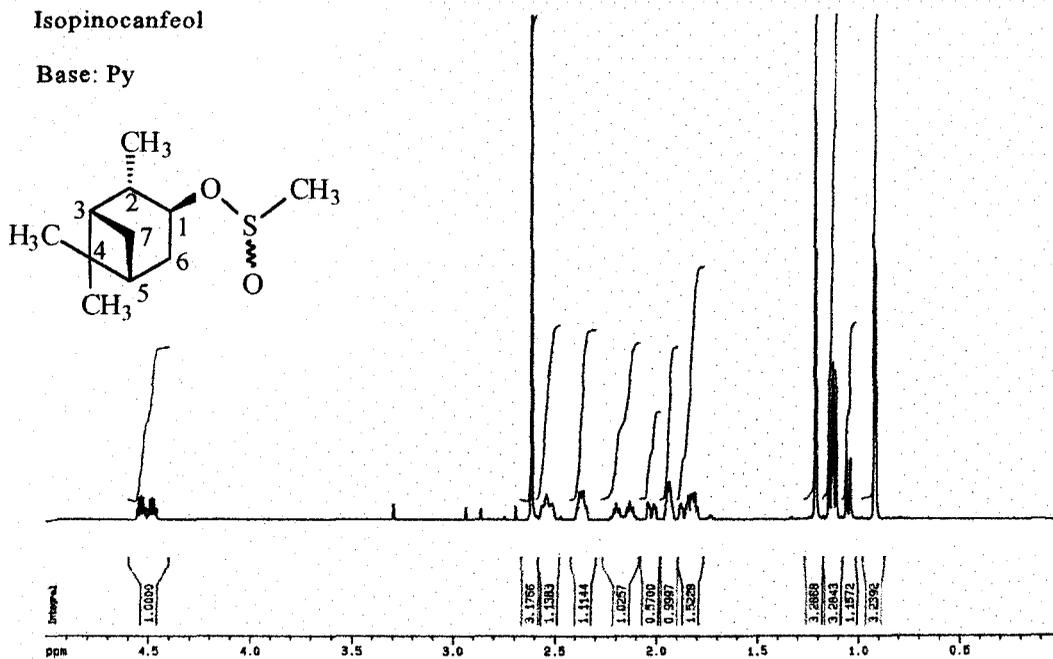


Figura 3.6

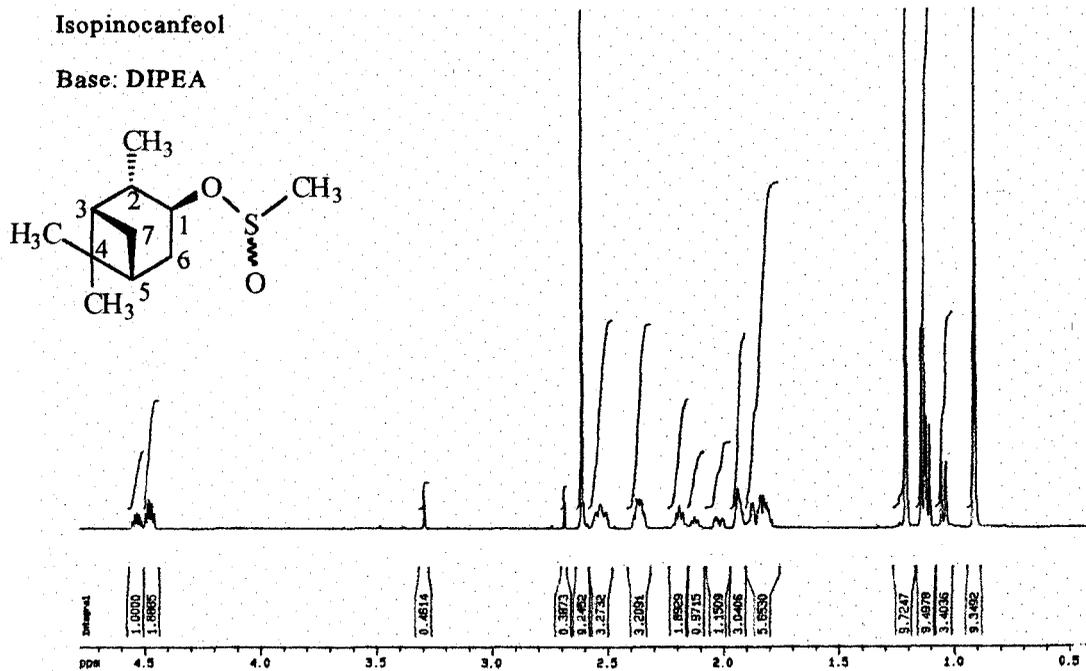


Figura 3.7

En la zona de campo más bajo aparecen dos multipletes (a 4,48, y 4,42 ppm) corespondientes a los protones unidos al carbono, C-1, que porta el grupo sulfinilo. Atendiendo a la intensidad relativa de estas señales y los singuletes de uno de los dos metilos en C-4 (a 0,86 y 0,85 ppm) se comprueba, de forma evidente, que hay una inversión en la estereoselectividad al cambiar de base. A la misma conclusión llegamos al observar los dos dobletes a 1,06 y 1,08 ppm, que deben corresponder al grupo metilo en C-2. El singulete a 1,15 ppm corresponde al otro metilo C-4 y a 2,61 ppm aparece el singulete del metilo sulfinílico de los dos diastereoisómeros.

Las señales del resto de los protones aparecen en la zona comprendida entre 2,6 y 1,7 ppm, junto con un doblete a 0,99 ppm. Para llevar a cabo su asignación, en primer lugar se registraron los espectros TOCSY de ambos sulfinatos, figuras 3.8 y 3.9. para ello se seleccionó la señal que aparece en torno a 4,5 ppm para uno y otro isómero. Cuando se selecciona el multiplete a 4,48 ppm se obtienen las señales correspondientes al sulfinato *R*, minoritario con Py, figura 3.8. Cuando se lleva a cabo la misma operación con el multiplete a 4,42 ppm, aparecen las señales del sulfinato *S*, producto mayoritario con Py, figura 3.9. Lógicamente, en el TOCSY solo aparecen las señales que se encuentran relacionadas a través del mismo sistema de espín y, por consiguiente, no se observan los singuletes del grupo metilsulfinilo ni los metilos en C-4.

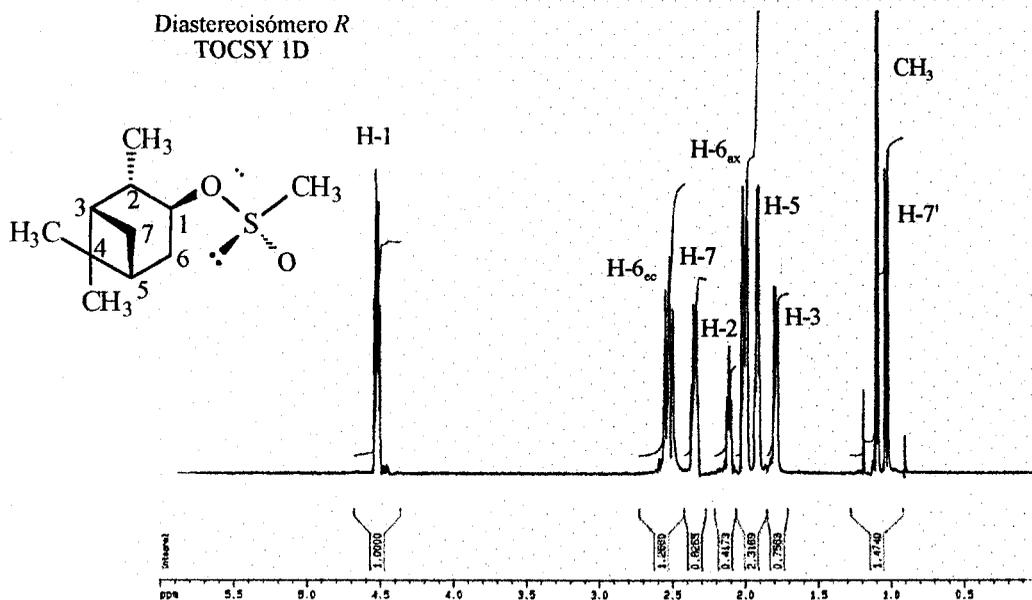


Figura 3.8

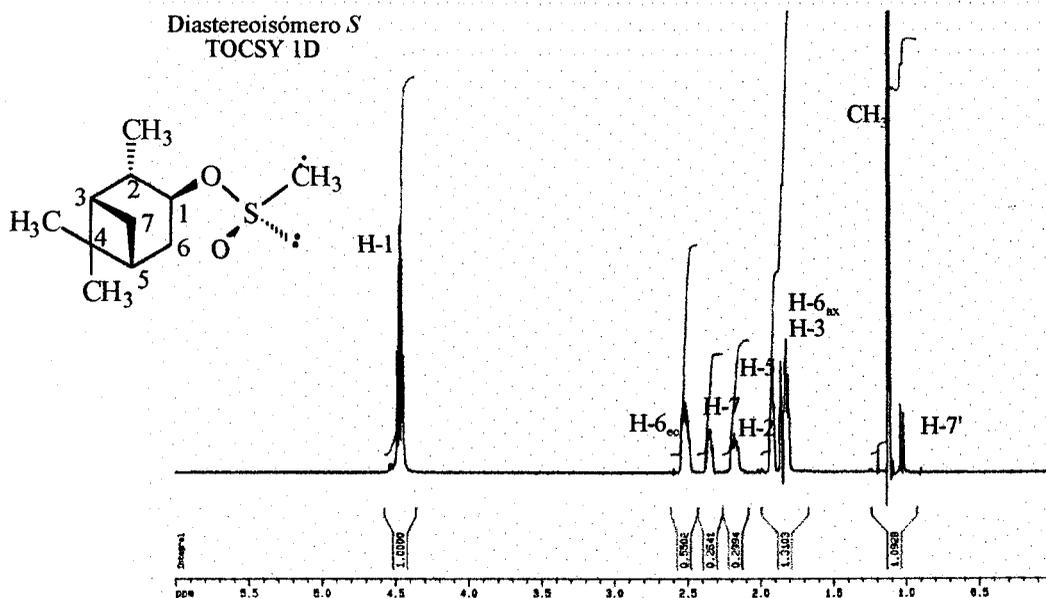


Figura 3.9

En la figura 3.10 se representa el experimento COSY de la muestra obtenida con Py como base.

A partir de las señales de H-1 podemos asignar las correspondientes a los protones acoplados con él, es decir, H-2, H-6 y H-6'. Una vez identificado H-2, que debe estar acoplado con el metilo en C-2, podríamos asignar H-3. Sin embargo, la constante de acoplamiento  $J_{2,3}$  debe ser muy pequeña y no se observa dicho acoplamiento por lo que H-3 solo debe estar acoplado con H-7 y H-7'. Un razonamiento análogo se puede aplicar para H-5, que debe estar acoplado con H-6 y H-6'. Una vez asignada la señal de H-5, se puede localizar H-7 y H-7', por estar acoplados con él. En último lugar queda H-3 que, como se desprende del espectro, tan solo se acopla con uno de los protones en C-7.

Quedan de esta forma asignados todos los protones de ambos sulfinatos, lo cual nos permite identificar las señales del espectro del  $^{13}\text{C}$ -RMN mediante el experimento HMQC que aparece en la figura 3.11.

Un procedimiento análogo se llevó a cabo en el caso de los sulfinatos del isomentol y del *endo*-borneol pudiendo asignarse todas las señales de  $^{13}\text{C}$ -RMN y  $^1\text{H}$ -RMN gracias a la combinación de las distintas técnicas espectroscópicas. En la parte experimental aparecen descritos los espectros de cada uno de estos sulfinatos.

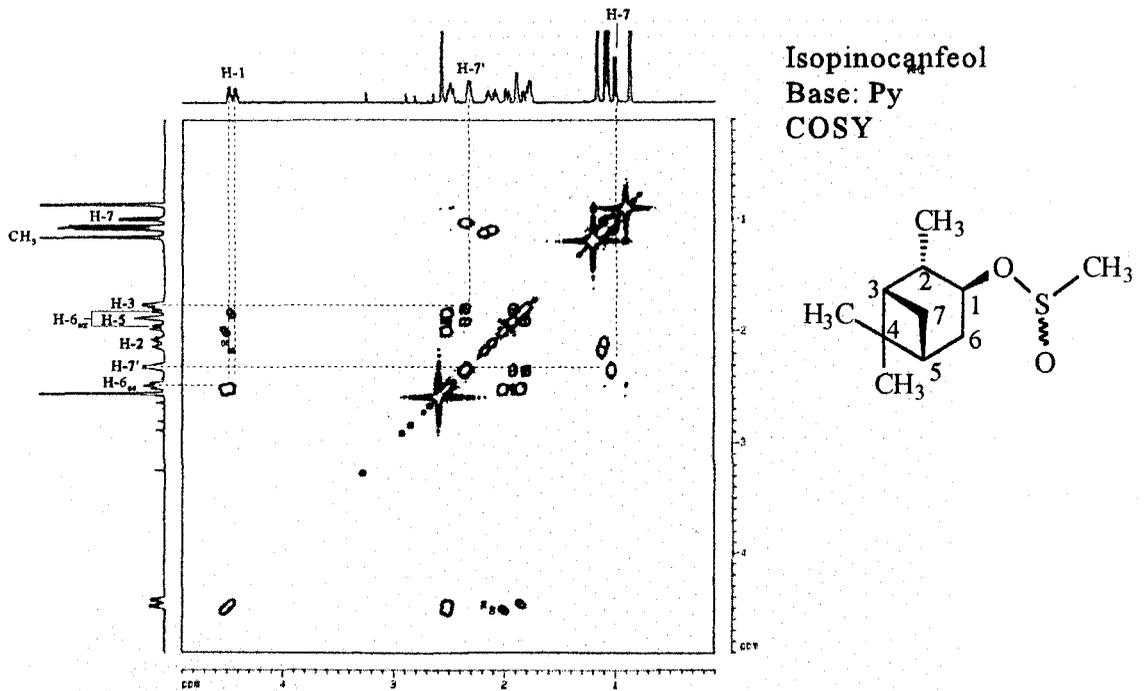


Figura 3.10

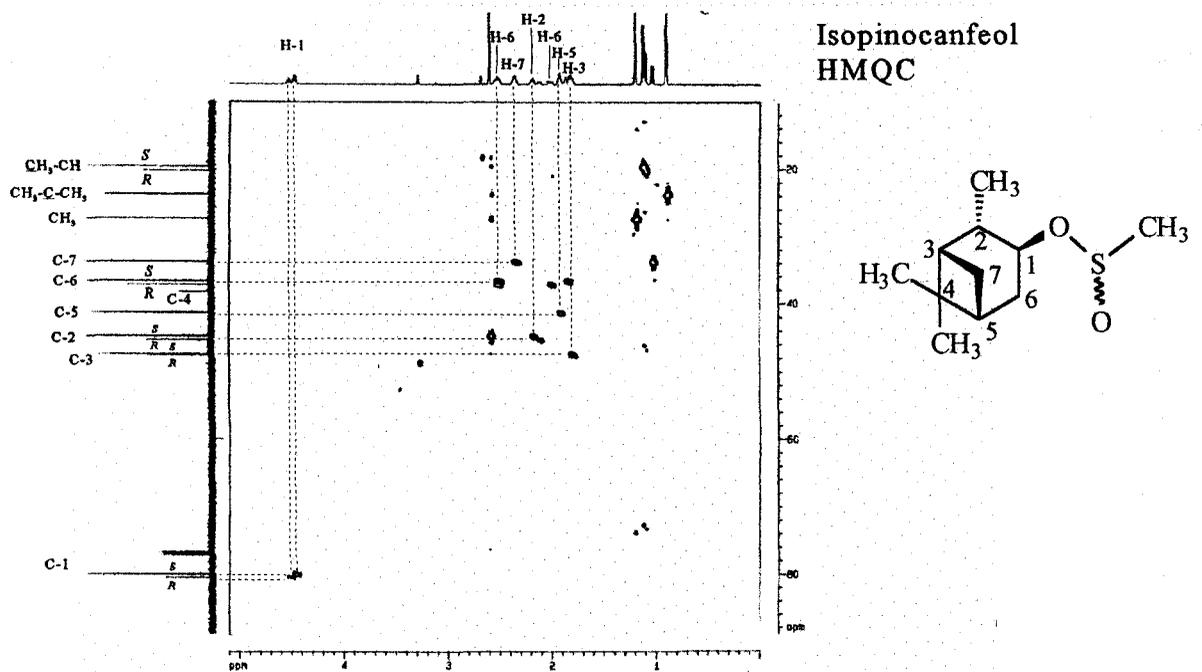
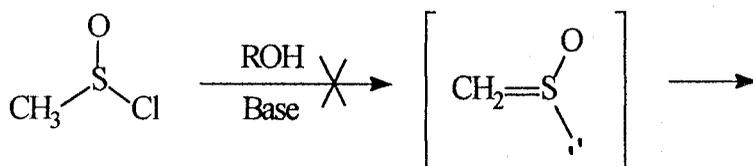


Figura 3.11

### 3.1.4.- Modelo explicativo de la inducción asimétrica.

Los resultados obtenidos experimentalmente demuestran, de forma inequívoca, que la diastereoselectividad en la síntesis de sulfonatos depende de la base utilizada. Por lo tanto, el mecanismo propuesto debe reflejar, de alguna forma, la influencia de la base sobre el curso estereoquímico de la reacción.

En este sentido, es bien conocido<sup>38</sup> que la reacción de los cloruros de sulfinilo con alcoholes en presencia de una base no transcurren a través de un sulfino intermedio, esquema 3.3.



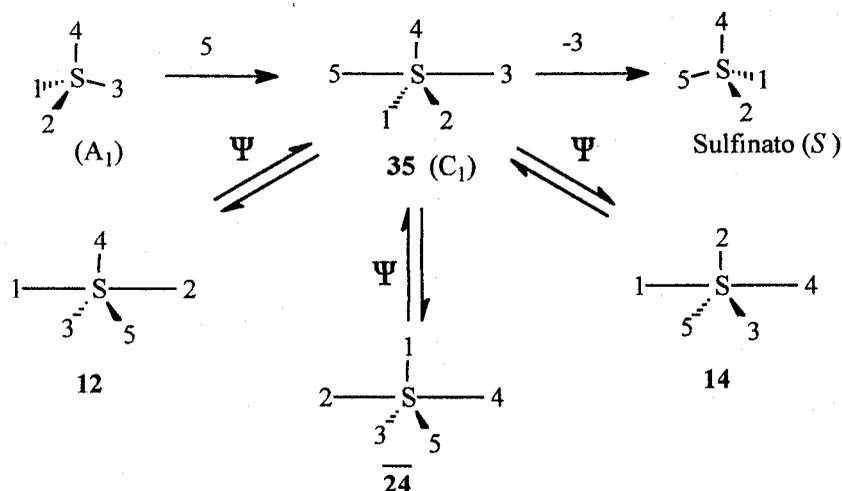
Esquema 3.3

Por su parte Mislow y col.<sup>39</sup> han demostrado que la reacción entre un alcohol quiral y un cloruro de sulfinilo en presencia de una base transcurre con control cinético.

En principio, podría proponerse el caso extremo en el que la DAG, bajo la influencia de la base, reacciona con solo uno de los dos cloruros de sulfinilo enantiómeros. Se trataría en este caso de un proceso de resolución cinética. Sin embargo, este no es el caso ya que se obtuvieron los mismo rendimientos químicos y e.e. cuando se utilizaron 1,2 ó 2,0 equivalentes de  $\text{MeSOCl}$ . Por lo tanto, el primer paso del proceso podría consistir en un equilibrio que implique al cloruro de sulfinilo y la base en cuestión. De esta forma la sulfonamida racémica formada sería la “especie activa” que reaccionaría con el azúcar.

A fin de explicar la diastereoselectividad observada en este proceso, proponemos la formación de un sulfurano intermedio que puede evolucionar sufriendo sucesivas pseudorrotaciones durante la reacción,<sup>40</sup> esquemas 3.5 y 3.6. Este mecanismo sería similar al propuesto por Mikolajczyk para la reacción de sulfinamidas quirales con alcoholes<sup>41</sup> y que es, a su vez, análogo al fenómeno de pseudorrotación descrito en detalle por Mislow<sup>39b</sup> para los fosforanos (derivados pentavalentes de fósforo).

En nuestro caso aplicaremos el mismo razonamiento a cada una de las hipotéticas sulfinamidas intermedias en las que el átomo de azufre se encuentra tetracoordinado. Si consideramos la sulfinamida intermedia  $A_1$ , esquema 3.4, y utilizamos los descriptores 1, 2, 3 y 4 para representar los sustituyentes unidos al azufre, 4 correspondería al par de electrones y 3 al único grupo saliente, es decir, la amina. Por su parte, 5 representa el alcohol quiral que actuando como nucleófilo debe atacar al azufre. En el esquema 3.4 se indican las diferentes transformaciones que deben tenerse en cuenta una vez formado el sulfurano intermedio  $C_1$  (35) a la hora de proponer un posible mecanismo.



Esquema 3.4

Todo sulfurano pentavalente puede representarse mediante los dos descriptores situados en las posiciones apicales. La ausencia de una barra en la parte superior (MN) indica que la disposición de los sustituyentes ecuatoriales es tal que debe seguirse una trayectoria en el sentido de las agujas del reloj para pasar del sustituyente con el descriptor menor al mayor. Una barra en la parte superior de los descriptores ( $\overline{MN}$ ), indica una trayectoria en sentido contrario al de las agujas del reloj.

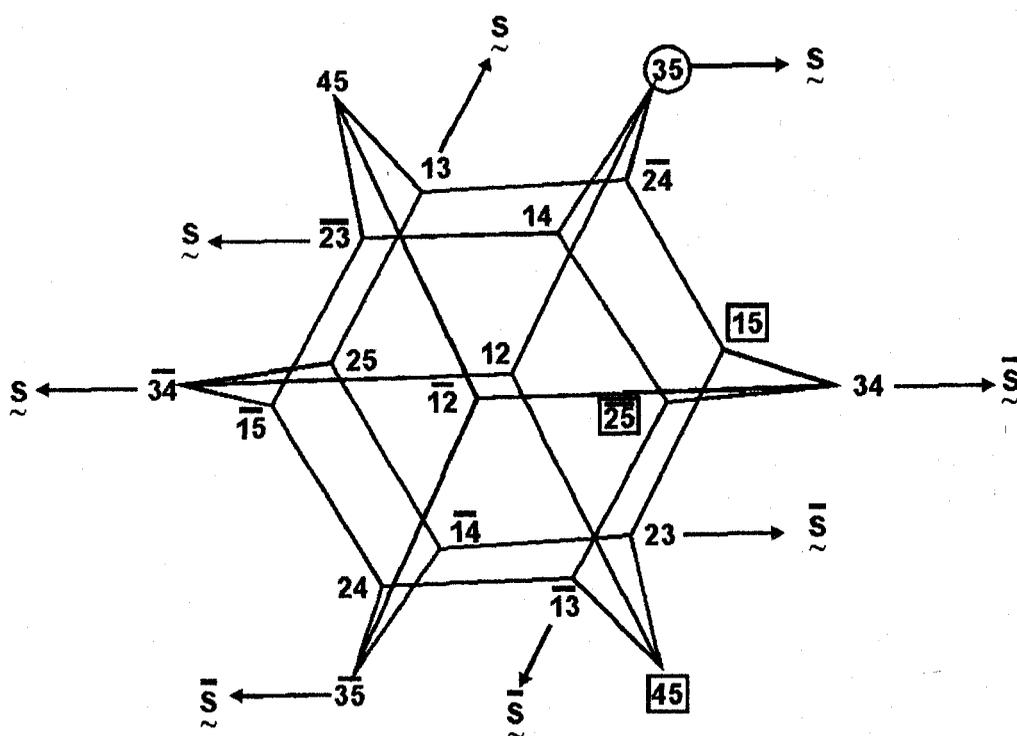


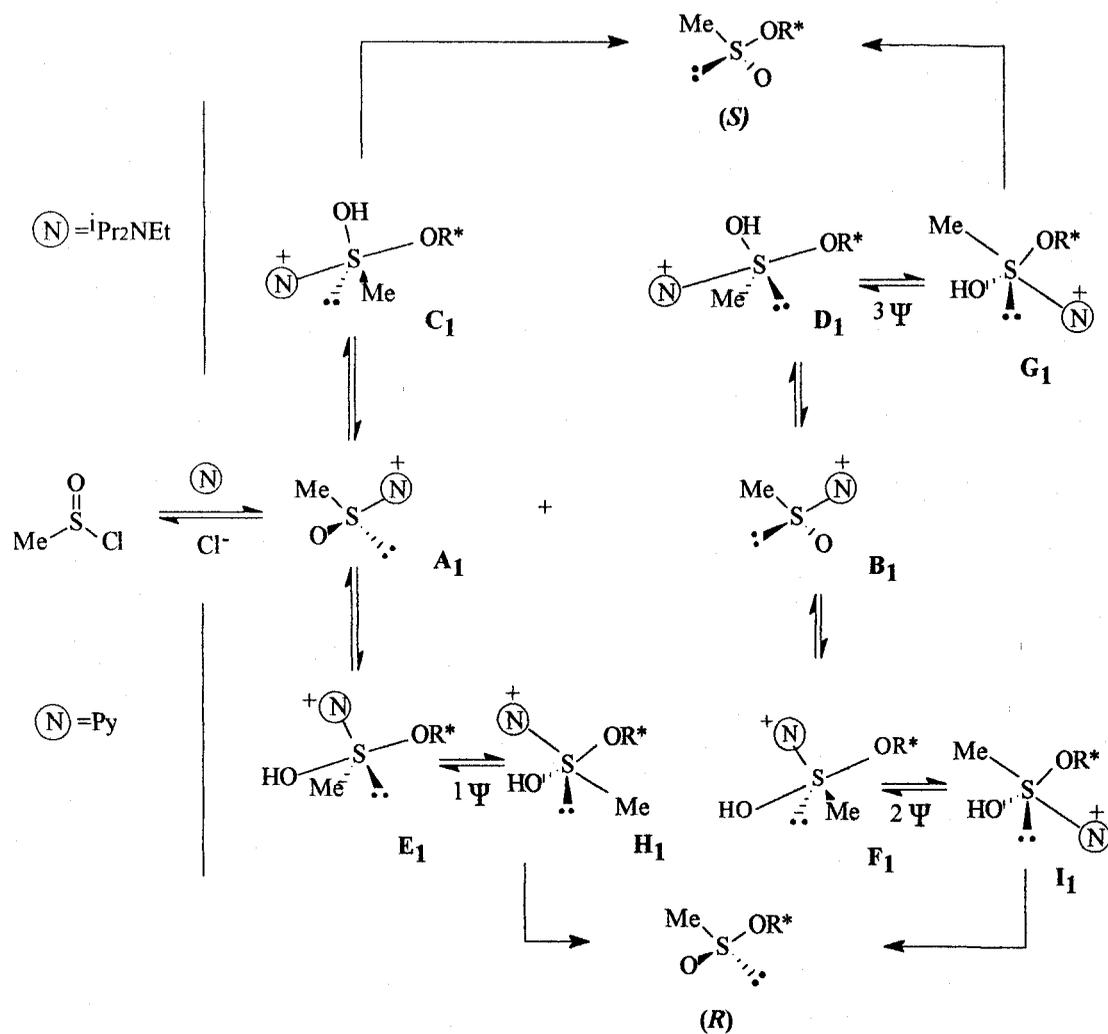
Figura 3.12

La figura 3.12, representa el diagrama de Desargues-Levi <sup>42</sup> y en él se recogen el conjunto de sulfuranos que resultan de considerar todas las interconversiones posibles mediante pseudorrotaciones de Berry. Cada uno de los sulfuranos isómeros se sitúan en

cada uno de los vértices del poliedro. Las especies que se formarían como resultado del ataque de 5 (esquema ) en apical sobre A<sub>1</sub>, se encuentran señaladas mediante un círculo (si el ataque es por el lado opuesto al grupo saliente 3 ) o un cuadrado (si el ataque de 5 tiene lugar por otro posición diferente). Admitiendo que el grupo saliente 3 debe ser expulsado desde una posición apical, es evidente que el producto final, el sulfinato, debe provenir de algunos de los sulfuranos donde uno de los dígitos del descriptor sea el número 3. Es decir, hay 8 de estos sulfuranos que pueden así dar lugar a un sulfinato con inversión o con retención de la configuración.

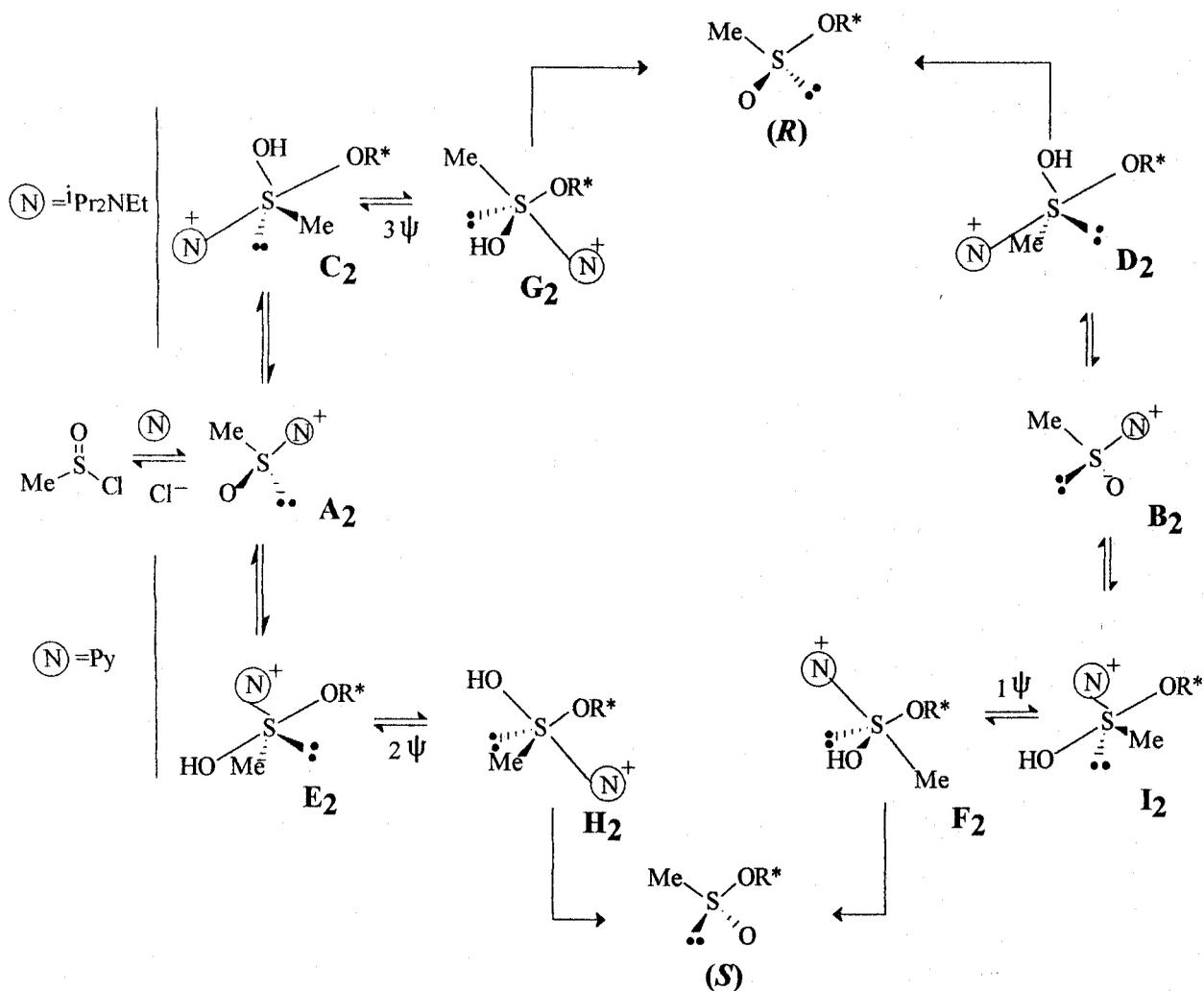
A la vista de este esquema, es obvio que hemos de asumir unas ciertas restricciones a la hora de proponer el mecanismo ya que, en caso contrario la situación sería excesivamente compleja. En todos los casos supondremos que la dirección de ataque del nucleófilo (es decir, el alcohol) tiene lugar por una posición apical del sulfurano y que el grupo saliente también debe situarse en posición apical antes de ser expulsado.<sup>42</sup> Por otra parte, un par de electrones puede considerarse como el grupo menos electronegativo existente y, por tanto, su apicofilia debe ser extremadamente baja. Análogamente, el grupo Me poco voluminoso y de baja electronegatividad se situará preferentemente en una de las posiciones ecuatoriales.

La reacción seguirá la ruta indicada en el esquema 3.5 o 3.6, dependiendo de la estructura del alcohol quiral R\*OH y las posibles interacciones que aparezcan en los sulfuranos.



$\text{R}^*\text{OH} = \text{DAG, mentol, DCG, isopinocanfeol.}$

Esquema 3.5



$\text{R}^*\text{OH}$ =colesterol, borneol, isomentol.

Esquema 3.6

Así, el esquema 3.5 representa el comportamiento observado en el caso de la DCG, el isopinocanfeol, la DAG y el mentol, con los que se obtiene mayoritariamente el sulfinato  $\text{S}_S$  con DIPEA y el sulfinato  $\text{R}_S$  con Py. Según este esquema, la DIPEA, voluminosa y electronegativa, y el alcohol quiral  $\text{R}^*\text{OH}$  se colocan en las posiciones

apicales originando los sulfuranos  $C_1$  y  $D_1$ . El sulfurano  $C_1$  evoluciona directamente al sulfinato  $S_S$ . La formación del sulfurano  $D_1$  está menos favorecida debido a interacciones entre el resto  $R^*$  del alcohol y el metilo, por lo que la reacción evolucionaría a través del sulfurano  $C_1$ . Alternativamente, la obtención del sulfinato  $S_S$  mayoritariamente podría explicarse admitiendo la formación de los dos sulfuranos  $C_1$  y  $D_1$ . Este último, mediante pseudorrotaciones consecutivas daría el sulfurano  $G_1$ , que evoluciona rindiendo el  $S$ -sulfinato.

Cuando se utiliza Py como base, se forman los sulfuranos  $E_1$  y  $F_1$  en los que el alcohol se sitúa en una de las posiciones apicales y la base poco voluminosa en ecuatorial. El sulfurano  $E_1$  mediante una simple pseudorrotación se transforma en  $H_1$  que evoluciona dando el sulfinato  $R_S$ , mientras que el sulfurano  $F_1$  debe sufrir dos pseudorrotaciones sucesivas para transformarse en  $I_1$  que evoluciona rindiendo también el sulfinato  $R_S$ , esquema 3.5.

El mecanismo propuesto para el borneol, isomentol y colesterol, representado en el esquema 3.6 es análogo al anterior. En él, la estructura particular de los alcoholes proporciona en cada caso una estabilidad diferente a los sulfuranos intermedios dando lugar a los resultados recogidos en la tabla y comentados anteriormente. En este caso, el sulfinato  $R_S$  se obtiene a partir del sulfurano  $D_2$  o  $G_2$ . Este último se forma a partir de  $C_2$  mediante tres pseudorrotaciones sucesivas. Cuando se utiliza Py, el sulfinato  $S_S$  se formaría mayoritariamente a partir de los sulfuranos  $H_2$  y  $F_2$ . El primero de ellos se obtiene mediante dos pseudorrotaciones de  $E_2$  y el segundo por una pseudorrotación simple de  $I_2$ .

En este punto conviene recordar que los datos experimentales no permiten confirmar, por el momento, el mecanismo exacto y que los mecanismos propuestos tan solo representan una aproximación que permite justificar los resultados obtenidos.

## 3.2.- Efecto de la base en la síntesis de sulfonamidas y tiosulfonatos.

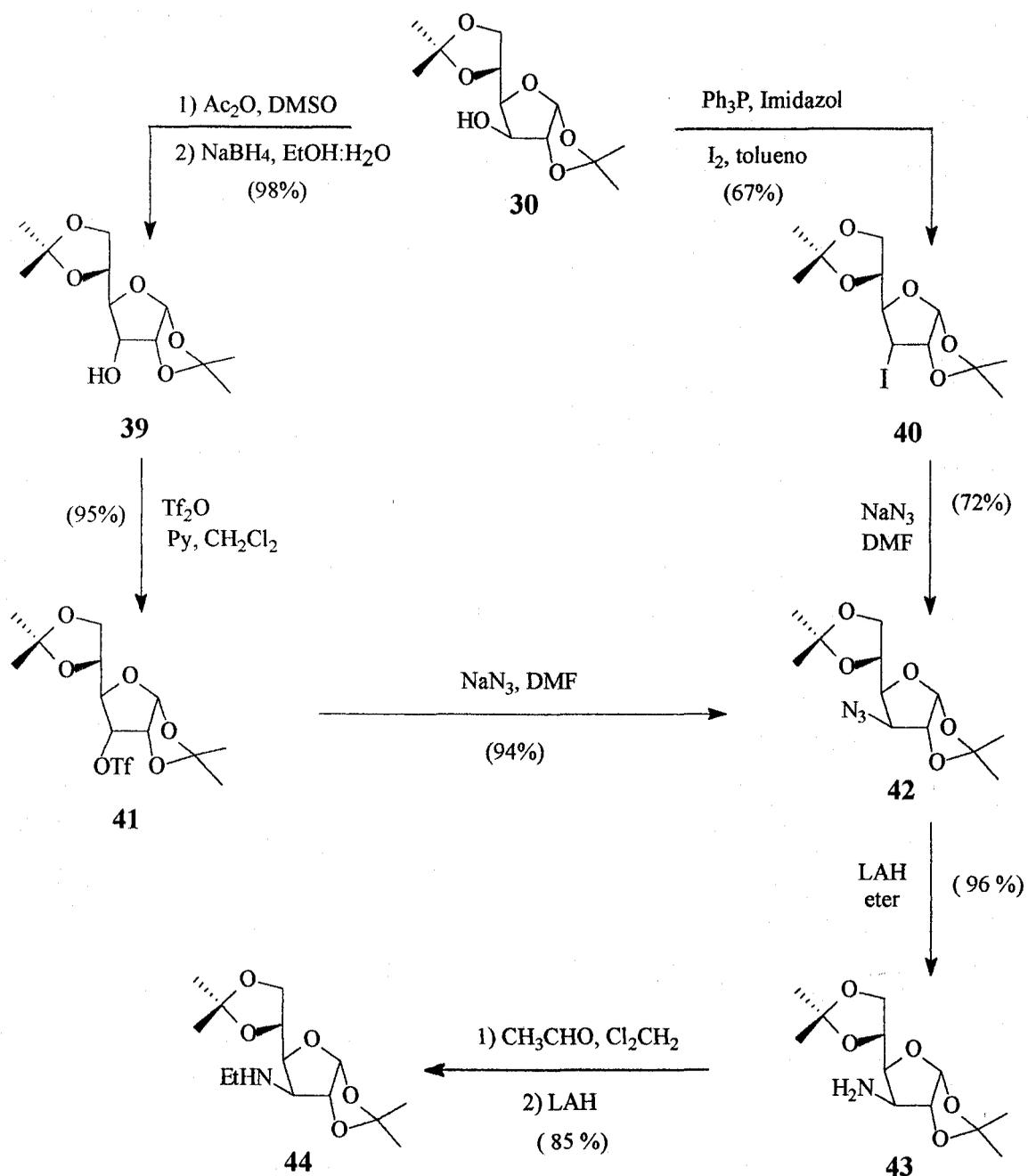
### 3.2.1.- Síntesis de sulfonamidas quirales.

Basándonos en los buenos resultados obtenidos con el “método de la DAG” para la preparación de (*R*)- y (*S*)-sulfonatos homoquirales y habiendo demostrado que se trata de un comportamiento general de los alcoholes quirales (ver apartado 3.1.1), abordamos el estudio de las sulfonamidas. Nuestro objetivo era determinar si el curso estereoquímico de la reacción de una amina secundaria quiral con un cloruro de sulfonilo venía determinado, o influenciado en alguna medida, por la naturaleza de la base presente en el medio (Py o DIPEA).

#### 3.2.1.1.- Síntesis de la 3-desoxi-3-N-etilamino-1,2:5,6-di-*O*-isopropilideno- $\alpha$ -*D*-glucofuranosa

Como ya comentábamos en el apartado 3.1.1, de los datos obtenidos con diferentes alcoholes quirales se deduce que la DAG, junto con la DCG, resulta ser el inductor quiral más efectivo en este tipo de reacción y, por ello, decidimos utilizar una amina cuya estructura fuera análoga a la DAG. En este sentido, la 3-desoxi-3-N-etilamino-1,2:5,6-di-*O*-isopropilideno- $\alpha$ -*D*-glucofuranosa **44**, se presentaba como un sustrato muy prometedor y abordamos su preparación siguiendo la ruta indicada en el esquema 3.7.

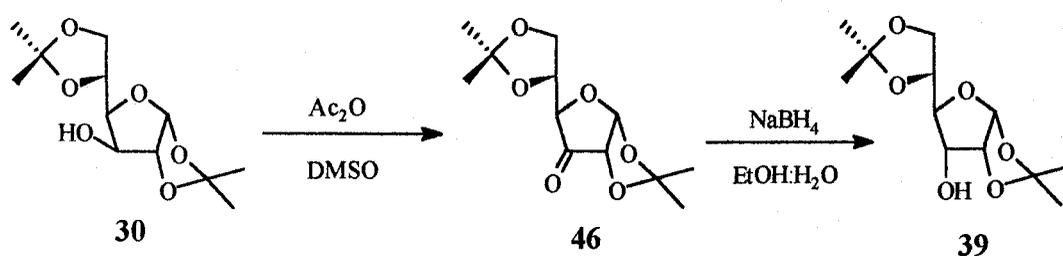
La síntesis de la amina **44** se llevó a cabo a partir de la DAG, que es un producto comercial fácilmente asequible, siguiendo dos rutas sintéticas diferentes, esquema 3.7.



Esquema 3.7

Aunque los grupos hidroxilos de carbohidratos suelen ser difíciles de oxidar, en

nuestro caso la oxidación de la DAG se completó en 24 horas utilizando DMSO en anhídrido acético. Se obtuvo así, tras eliminar el disolvente por destilación, la cetona **46** (esquema 3.8), que se utilizó en el paso siguiente sin purificación previa. Para ello, el crudo de reacción se disolvió en una mezcla de etanol:agua y se utilizó borohidruro sódico como reductor. De esta forma se accedió al derivado de la *D*-alosa **39** con un buen rendimiento (98%) tras purificación mediante columna cromatográfica. La reducción transcurre de forma totalmente estereoselectiva lo que permite obtener el producto **39** con la configuración en C-3, opuesta a la de la DAG de partida.

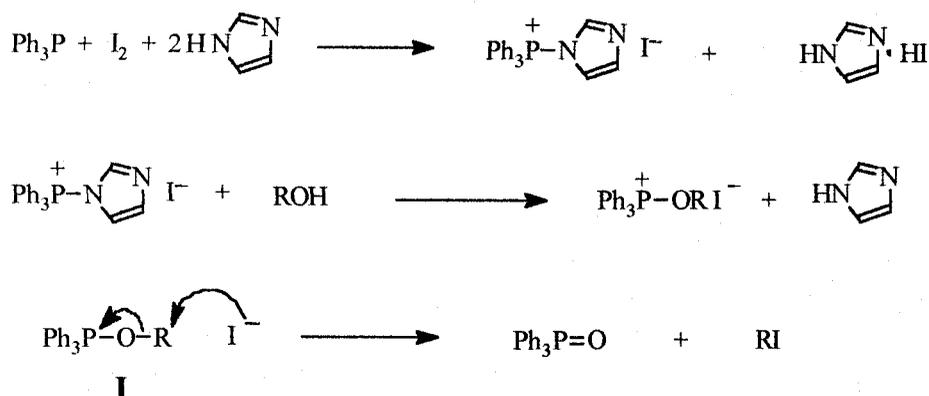


Esquema 3.8

El tratamiento del alcohol **39** con anhídrido trifluorometansulfónico en presencia de Py como base rindió el correspondiente triflato **41** donde el alcohol se ha transformado en un buen grupo saliente, trifluorometanosulfinato, lo que permite llevar a cabo una reacción de sustitución  $\text{S}_{\text{N}}2$  para obtener el azidoderivado **42**. Para ello, el triflato **41** se trató con azida sódica en DMF y, tras calentar durante 12 horas, se obtuvo la azida **42** con rendimiento casi cuantitativo (94%).

Este mismo compuesto **42** se preparó siguiendo una ruta alternativa a partir del yododerivado **40**. El tratamiento de la DAG con yodo en presencia de trifenilfosfina y piridina en tolueno, a reflujo, nos permitió obtener el derivado **40** con inversión de la configuración. La alta estereoselectividad con que transcurre el proceso puede

justificarse atendiendo al mecanismo propuesto para esta reacción de sustitución, esquema 3.9. El ataque del yoduro en el intermedio I debe producirse por la cara opuesta donde se encuentra el oxígeno, el cual se elimina en forma de óxido de trifetilfosfina.

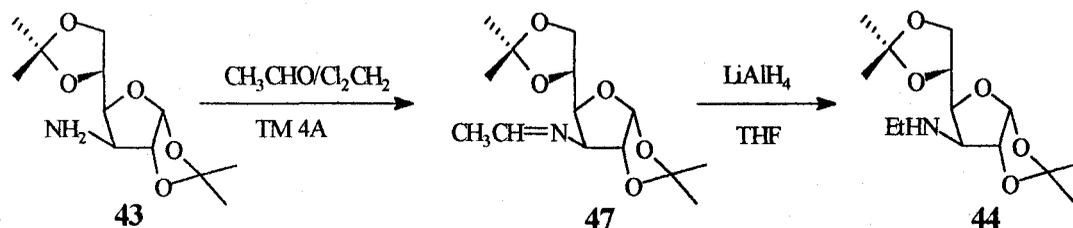


Esquema 3.9

Una vez obtenido el yododerivado **40**, su transformación en el azidoderivado **41** fue inmediata por tratamiento con azida sódica en DMF. De esta forma, siguiendo una secuencia de tan solo dos reacciones se consiguió llegar al compuesto deseado **42**. A pesar de haber reducido en esta ruta el número de pasos de reacción, de cuatro a tan solo dos, el rendimiento global resultó ser inferior por lo que preferimos utilizar la ruta sintética descrita en primer lugar. De esta forma se obtiene **42** con un rendimiento global del 87%, frente a un 48 % de rendimiento siguiendo el camino de síntesis que transcurre a través del yododerivado.

La reducción de la azida **42** con hidruro de litio y aluminio rindió la amina **43** de forma cuantitativa. La preparación de su N-etilderivado se llevó a cabo por reducción de la imina **47**, esquema 3.10. Este iminoderivado se obtuvo por tratamiento de **43** con acetaldehído, en presencia de tamiz molecular de 4Å, y una vez eliminado el disolvente a vacío se procedió a su reducción LAH sin purificación previa, a fin de evitar su

posible hidrólisis.

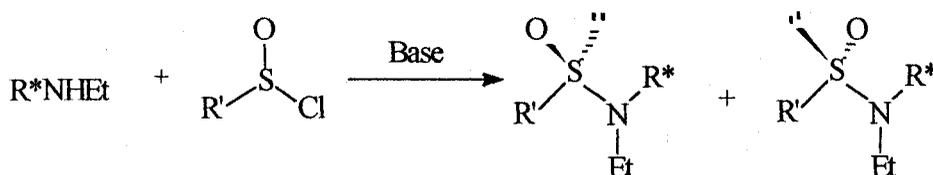


Esquema 3.10

Se obtuvo así con buen rendimiento (85 %), el N-etilamino derivado 44, el cual se utilizó a continuación para estudiar la estereoquímica de la reacción de formación de sus correspondientes sulfonamidas.

### 3.2.1.2.- Síntesis de *R*- y *S*- metanosulfonamidas.

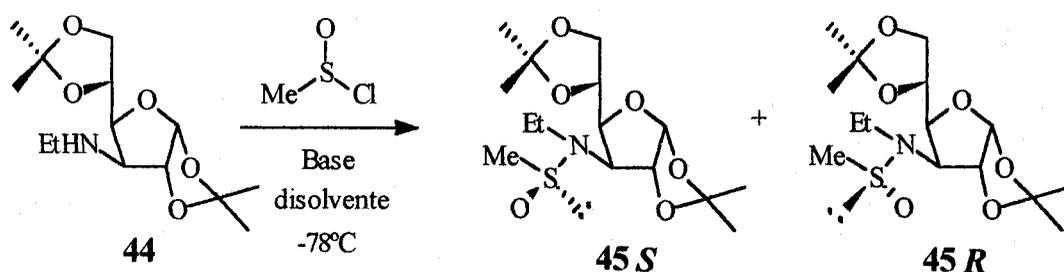
La preparación de sulfonamidas quirales en el azufre a partir de una amina quiral mediante tratamiento con cloruro de sulfinilo en presencia de una base, esquema 3.11, es un proceso análogo al de la síntesis de sulfonatos a partir de alcoholes quirales.



Esquema 3.11

Atendiendo a los resultados obtenidos en la síntesis de los metanosulfonatos de

diacetón-*D*-glucosa, era lógico pensar que en el caso de las sulfinamidas podría existir una cierta influencia de la naturaleza de la base sobre la estereoselectividad de la reacción. La estructura de la 3-desoxi-3-*N*-etilamino-1,2:5,6-di-*O*-isopropiliden- $\alpha$ -*D*-glucofuranosa **44**, análoga a la de la DAG, nos hacía prever un comportamiento similar al encontrado con este alcohol. Por ello decidimos utilizar las condiciones de reacción que habían proporcionado mejores resultados con la DAG, es decir, se hizo reaccionar la amina **44** con dos equivalentes de cloruro de metanosulfinilo en presencia de Py en THF y en presencia de DIPEA en tolueno, esquema 3.12. Los resultados obtenidos se recogen en la tabla 3.2.



Esquema 3.12

Tabla 3.2: Reacción del cloruro de metanosulfinilo con la amina **44**.

Entrada	Base	Disolvente	T*	Rel.Diastr (%)	e.d. (%)	Rdto. (%)
1	Py	THF	-78°C	75:25	50	70
2	DIPEA	THF	-78°C	95:5	90	82
3	DIPEA	Tolueno	-78°C	≥95:≥5	≥90	80
4	DIPEA	Tolueno	0°C	88:12	76	95

De los datos recogidos en la tabla 3.2 se desprende que existe una influencia de

la base sobre el curso estereoquímico de la reacción, aunque este efecto resulta ser menos significativo que en el caso de la diaceton-*D*-glucosa.

Los e.d. son superiores con DIPEA que con Py, obteniéndose la estereoselectividad más alta cuando se utiliza tolueno como disolvente (entrada 3, tabla 3.2). En estas condiciones se obtuvo mayoritariamente una sulfenamida con alto e.d. ( $\geq 90\%$ ).

Cuando se utilizó Py como base, la estereoselectividad de la reacción disminuyó considerablemente (e.d = 50%, entrada 1, tabla 3.2) aunque en este caso no llegó a invertirse.

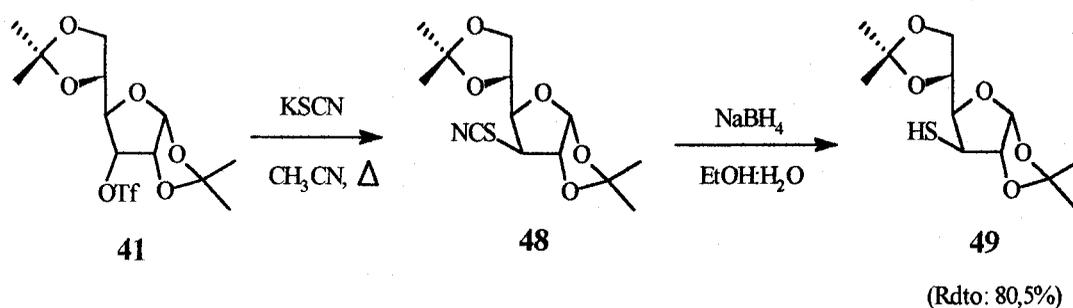
### **3.2.2.- Síntesis de tiosulfatos quirales.**

Una vez estudiada la influencia de la base en la síntesis asimétrica de sulfenamidas quirales, nos propusimos estudiar el efecto de la base en la preparación de tiosulfatos quirales. Un razonamiento similar al comentado anteriormente para la elección de **44** como amina quiral en la síntesis de sulfenamidas, nos condujo a la preparación de la 3-desoxi-1,2:5,6-di-*O*-isopropiliden-3-tio- $\alpha$ -*D*-glucofuranosa **49** como producto de partida quiral en la síntesis de tiosulfatos. Al igual que comentamos para **44**, era lógico prever que los efectos estéricos y estereoselectivos presentes en **49** fueran análogos a los de la DAG.

A continuación describimos el camino sintético seguido para la preparación del tiol **49**.

### 3.2.2.1.- Síntesis de la 3-desoxi-1,2:5,6-di-*O*-isopropiliden-3-tio- $\alpha$ -*D*-glucofuranosa 49.

La síntesis de tiol 49 se llevó a cabo siguiendo la ruta indicada en el esquema 3.13.

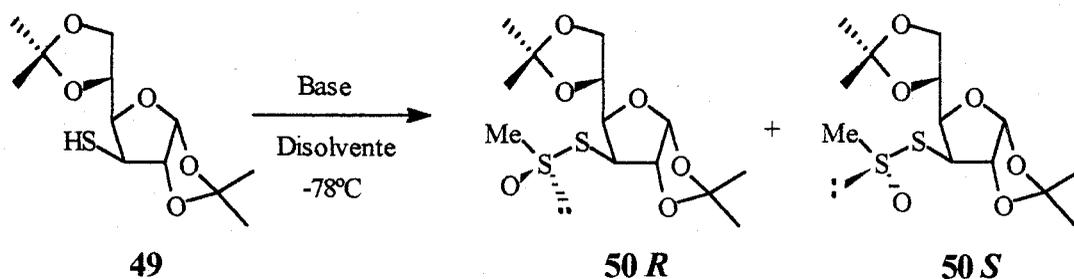


Esquema 3.13

El triflato 41 se preparó a partir de la diaceton-*D*-glucosa como se describió anteriormente (ver esquema 3.7), se hizo reaccionar con tiocianato potásico, calentado a reflujo en acetonitrilo. Se obtuvo así el tiocianato 48 como producto de la reacción de sustitución  $S_N2$  que tiene lugar, con la consiguiente inversión de la configuración C-3. La reducción de 48 con borohidruro sódico nos permite acceder fácilmente al tiol 49.

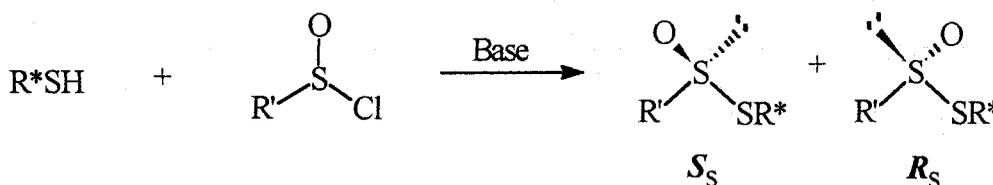
### 3.2.2.2.- Síntesis de *R*- y *S*-tiometanosulfinatos.

De forma análoga a la síntesis de sulfinatos y sulfinamidas, la reacción de un cloruro de sulfinilo con un tiol quiral, en presencia de una base, rinde los correspondientes tiosulfinatos diastereoisómeros, esquema 3.14.



Esquema 3.14

La similitud entre las estructuras de la DAG y el tiol **49** nos impulsaron a utilizar, al igual que con las sulfonamidas, las condiciones de reacción puestas a punto para la síntesis de sulfinatos de DAG. Es decir, se hizo reaccionar un equivalente del tiol **49** con dos equivalentes de cloruro de metanosulfinilo a  $-78^\circ\text{C}$  en dos condiciones diferentes: a) en presencia de Py en THF y b) en presencia de DIPEA o  $\text{Et}_3\text{N}$  en tolueno, esquema 3.15.



Esquema 3.15

Los resultados obtenidos se recogen en la tabla 3.3.

Tabla 3.3.- Reacción de cloruro de metanosulfinilo con 49.

Entrada	Base	Disolvente	Rel. Diastereosis (%)	e.d (%)
1	Py	THF	63:37	26
2	DIPEA	Tolueno	55:45	10
3	NEt <sub>3</sub>	Tolueno	53:47	6

Se observa que en este caso, la formación de los tiosulfinatos transcurre con baja estereoselectividad obteniéndose el mayor e.d. cuando se utiliza Py en THF (entrada 1, tabla 3.3).

Al igual que ocurría en el caso de las sulfinamidas, existe una cierta influencia de la naturaleza de la base sobre el grado de estereoselectividad del proceso, pero a diferencia de la síntesis de sulfinatos de alcoholes quirales, al modificar la base empleada no se invierte el curso estereoquímico de la reacción sino que tan solo disminuye los e.d al pasar de Py a DIPEA y a NEt<sub>3</sub>.

## ***4.- Parte Experimental.***

---

***4.1.- Métodos generales.***

***4.2.- Síntesis de productos de partida.***

***4.3.- Preparación de R- y S-metanosulfonatos de alcoholes quirales.***

***4.4.- Obtención de metil p-tolilsulfóxido escalémico.***

***4.5.- Preparación de metanosulfonamidas quirales.***

***4.6.- Preparación de tiometanosulfonatos quirales.***

---

#### 4.1.- Métodos Generales.

Los reactivos comerciales utilizados provenían de las firmas Aldrich, Fluka, Merck, Panreac y Sigma, empleándose sin purificación previa, salvo en los casos indicados.

Las reacciones en atmósfera inerte se llevaron a cabo bajo atmósfera de argón.

Para la preparación de los disolventes anhidros se utilizaron las técnicas habituales: el THF y éter etílico se destilaron sobre sodio en presencia de benzofenona; el  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$  se destiló sobre  $\text{CaH}_2$ ; la DMF se presecó sobre óxido de bario y se destiló posteriormente (guardandola sobre tamiz molecular de 4Å) y el tolueno se secó sobre sódio.

El desarrollo de las reacciones se siguió mediante cromatografía en capa fina (ccf), utilizando cromatoplasmas de gel de sílice (Panreac) sobre láminas de aluminio en capas de 0,2 mm de espesor. La detección de los compuestos en las cromatoplasmas se ha realizado por exposición de las mismas a una fuente de luz UV ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ) y mediante revelado con ácido fosfomolibdico, vainillina o *p*-anisaldehido. La purificación y separación de los productos de reacción se ha realizado mediante cromatografía en columna a presión, utilizando gel de sílice tipo 60, con un tamaño de partícula de 230-400 mgh (Merck) como fase estacionaria. El eluyente empleado se indica en cada caso. Las proporciones de disolvente son siempre en volúmenes.

La evaporación de los disolventes se efectuaron a presión reducida y a temperaturas inferiores a 70°C.

Los puntos de fusión se han determinado en un aparato Gallenkamp en tubos

capilares abiertos y están sin corregir.

Los poderes rotatorios,  $[\alpha]_D$  se han medido a  $20 \pm 5^\circ\text{C}$  en un espectropolarímetro Perkin-Elmer 241MC, empleando luz amarilla de sodio ( $\lambda = 589 \text{ nm}$ ) y celdas de 1 dm de longitud. En cada caso se indica el disolvente y la concentración (g/100 mL) utilizados.

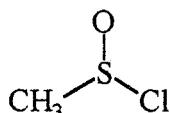
Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de protones ( $^1\text{H-RMN}$ ) se registraron a 200 o 500 MHz en espectrofotómetros Bruker 200 AC-P (200 MHz) y AMX-500 (500 MHz), respectivamente, en disolución de deuterocloroformo. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresaron en ppm (partes por millón) referidos a tetrametilsilano (TMS) como referencia interna ( $\delta = 0,00$ ). Los valores de las constantes de acoplamiento ( $J$ ) se miden en Hz. La multiplicidad de las señales se indica mediante las abreviaturas: s (singulete), d (doblete), t (triplete), dd (doble doblete), dc (doble cuartete), dt (doble triplete), td (triple doblete), ddd (doble doblete de dobletes), m (multiplete).

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13 ( $^{13}\text{C-RMN}$ ) se registraron a 50 o 125 MHz en espectrofotómetro Bruker 200 AC-P y AMX-500, respectivamente. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresan en ppm, usando TMS como referencia interna.

Para la interpretación de algunos espectros de protón y carbono se han empleado diversas técnicas: TOCSY (Total Correlation Spectroscopy), COSY (Correlation Spectroscopy), DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer), HMQC (Heteronuclear Multiple-Quantum Coherence Spectroscopy) y HSQC (Heteronuclear Single-Quantum Coherence Spectroscopy).

## 4.2.- Síntesis de productos de partida.

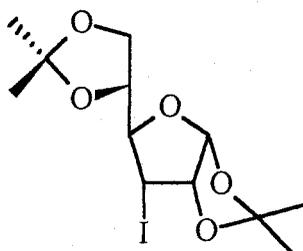
### 4.2.1.- Cloruro de metanosulfinilo.



Sobre una mezcla de 9,3 g de disulfuro de metilo (89 mL, 0,1 mol) y 11,4 mL de ácido acético glacial (0,2 mol), enfriada a  $-40^{\circ}\text{C}$ , se adicionan lentamente 25,7 mL de cloruro de sulfurilo (0,31 mol). Una vez finalizada la adición, la mezcla de reacción se agita 2h a  $-20^{\circ}\text{C}$ , 2h a temperatura ambiente y finalmente 1h a  $35^{\circ}\text{C}$ , para que se complete la reacción. A continuación, se eliminan los productos volátiles a presión reducida en el rotavapor sin calentar, y el líquido obtenido se destila obteniéndose 9,0g (92 %) de cloruro de metanosulfinilo, p.eb:  $55^{\circ}\text{C}$  (40 mm Hg).

$^1\text{H-RMN}(200\text{MHz})$   $\delta$ : 3,30(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

### 4.2.2.- 3-Desoxi-1,2:5,6-di-O-isopropiliden-3-yodo- $\alpha$ -D-alofuranosa, 40.



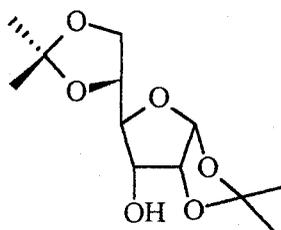
Sobre una disolución de 2,00g DAG (7,68 mmol, 1 equiv) en tolueno (100 mL), se adicionan 6,05g de trifenilfosfina (23,05 mmol, 3 equiv), 1,57g de imidazol (23,05,

3 equiv) y, por último, 3,90 de yodo (15,37 mmol, 2 equiv) lentamente. Tras calentar la mezcla a reflujo durante 24 horas, se deja enfriar, se adiciona disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 mL), y se agita durante 10 minutos. Se extrae con AcOEt (3x200 mL) y la fase orgánica se lava, sucesivamente, con disolución de tiosulfato sódico y disolución acuosa saturada de cloruro sódico. Se seca sobre sulfato sódico anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se disuelve en éter, se filtra, se evapora a vacío y se purifica mediante cromatografía en columna (eluyente, éter:hexano, 1:4), obteniéndose 1,90 g (67%) del yododerivado **40**,  $[\alpha]_D^{25} = +63^\circ$  (c. 1, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz)  $\delta$ : 5,78 (d, 1H,  $J=3,6$ Hz, H-1), 4,57 (dd, 1H,  $J=3,6$  y 4,5Hz, H-2), 4,33-3,98 (m, 4H, H-4, H-5, H-6, H-6'), 3,73 (dd, 1H,  $J=4,5$  y 9,8Hz, H-3), 1,52 (s, 3H, OCOMe<sub>2</sub>), 1,46 (s, 3H, OCOMe<sub>2</sub>), 1,34 (s, 6H, OCOMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (50 MHz)  $\delta$ : 111,6 (OCOMe<sub>2</sub>), 110,0 (OCOMe<sub>2</sub>), 103,1 (C-1), 81,6 (C-2), 81,4 (C-4), 75,4 (C-5), 65,7 (C-6), 26,5, 26,5, 26,3, 25,1 (4C, OCOMe<sub>2</sub>), 19,1 (C-3).

#### 4.2.3.- 3-Desoxi-1,2:5,6-di-O-isopropiliden-3-hidroxi- $\alpha$ -D-alofuranosa, **39**.<sup>45</sup>

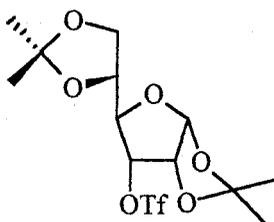


Sobre una disolución de 5,00 g de DAG (0,02 mol, 1 equiv) en anhídrido acético

(38,46 mL), se adicionan 57,5 mL de DMSO (0,8 mol, 40 equiv). Tras agitar 24 horas a temperatura ambiente, se elimina el disolvente a presión reducida. El sirupo obtenido se disuelve en una mezcla de etanol:agua (90:40 mL), y se adicionan 5,21 g de NaBH<sub>4</sub> (0,13 mol, 26 equiv). La reacción se agita durante 30 minutos, se hidroliza con agua y se extrae con AcOEt (8x100 mL). La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evapora a vacío. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (eluyente, AcOEt:hexano, 1:2), obteniéndose 4,90 g (98%) del alcohol **39**, como un sólido blanco. P.f. = 77°C;  $[\alpha]_D^{25} = +36,5$  (c, 0,5, agua).

<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz)  $\delta$ : 5,78 (d, 1,  $J=3,8$ Hz, H-1), 4,59 (dd, 1H,  $J=3,8$  y 5,2Hz, H-2), 4,33-4,24 (m, 1H, H-3), 4,09- 3,75(m, 4H, H-4, H-5, H-6, H-6'), 2,52 (d, 1H,  $J=8,3$ Hz, OH), 1,55 (s, 3H, OMe<sub>2</sub>CO), 1,44 (s, 3H, OMe<sub>2</sub>CO), 1,43 (s, 3H, OMe<sub>2</sub>CO), 1,36 (s, 3H, OMe<sub>2</sub>CO).

#### 4.2.4.- 3-Desoxi-1,2:5,6-di-O-isopropiliden-3-O-trifil- $\alpha$ -D-alofuranosa, **41**.<sup>45</sup>



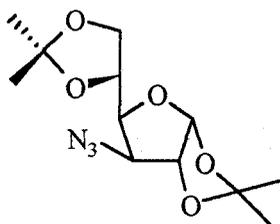
Sobre una disolución de 1,88 g de alcohol **39** (7,24 mmol, 1 equiv) y 1,17 mL de piridina (14,48 mmol, 2 equiv) en Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> anhidro (40 mL), enfriada a -15°C, se adicionan lentamente 1,46 mL de anhídrido triflico (8,69 mmol, 1,2 equiv). Tras agitar una hora, se hidroliza con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrae con Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (4x100mL). La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se

evapora el disolvente a vacío. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (eluyente, AcOEt:hexano, 1:5), obteniéndose 2,69 g (95%) del triflato **41**, como un sólido blanco. P.f. = 55°C,  $[\alpha]_D = +66$  (c. 2,1, acetona).

$^1\text{H-RMN}$  (200 MHz)  $\delta$ : 5,82 (d, 1H,  $J=3,8\text{Hz}$ , H-1), 4,88 (dd, 1H,  $J=5,2$  y  $6,8\text{Hz}$ , H-3), 4,75 (dd, 1H,  $J=3,8$  y  $5,2\text{Hz}$ , H-2), 4,20-3,85(m, 4H, H-4, H-5, H-6, H-6'), 1,56 (s, 3H,  $\text{OMe}_2\text{CO}$ ), 1,42 (s, 3H,  $\text{OMe}_2\text{CO}$ ), 1,36(s, 3H,  $\text{OMe}_2\text{CO}$ ), 1,33(s, 3H,  $\text{OMe}_2\text{CO}$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  (50 MHz)  $\delta$ : 118,3 (c,  $\text{CF}_3$ ), 114,4 y 107,3 (cuaternarios), 104,1 (C-1), 82,9 (C-2), 77,8 y 77,7 (C-4 y C-3), 75,1 (C-5), 66,2 (C-6), 26,8 26,5 , 26,2 y 24,7 ( $\text{CH}_3$ ).

#### 4.2.5.- 3-Azido-3-desoxi-1,2:5,6-di-O-isopropiliden- $\alpha$ -D-glucofuranosa, **42**.



##### 4.2.5.1.- Método A.

Sobre una disolución de 2,50 g del yododerivado **40** (6,67 mmol, 1 equiv) en DMF destilada (150 mL), se adicionan 7,90 g de  $\text{NaN}_3$  (121,6 mmol, 18 equiv). Tras calentar a reflujo durante 48 horas, la mezcla se deja enfriar, se trata con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se evapora el disolvente a vacío y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (eluyente, eter:hexano, 1:6), obteniéndose 1,39 g (72%) de la azida **42** como

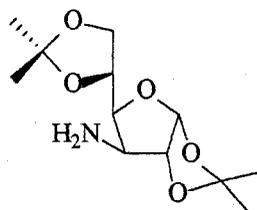
un sirupo incoloro.

#### 4.2.5.2.- Método B.

Sobre una disolución de 1,96 g del triflato **41** (5 mmol, 1 equiv) en DMF (40 mL) se adicionan 2,86 g de  $\text{NaN}_3$  (42,5 mmol, 8,5 equiv). Tras calentar a reflujo 24 horas, la mezcla se enfría, se hidroliza con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y se extrae con AcOEt (6x100 mL). La fase orgánica se lava con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evapora a vacío. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (eluyente, éter:hexano, 1:4), obteniéndose 1,34 g (94%) de la azida **42**, como un sirupo incoloro.

$^1\text{H-RMN}$  (200 MHz)  $\delta$ : 5,84(d, 1H,  $J=3,6\text{Hz}$ , H-1), 4,60 (d, 1H,  $J=3,6\text{Hz}$ , H-2), 4,15-4,00 (m, 4H, H-4, H-5, H-6, H-6'), 3,96 (dd, 1H,  $J=4,6$  y  $8,4\text{Hz}$ , H-3), 1,49(s, 3H,  $\text{OCOMe}_2$ ), 1,41(s, 3H,  $\text{OCOMe}_2$ ), 1,35(s, 3H,  $\text{OCOMe}_2$ ), 1,30(s, 3H,  $\text{OCOMe}_2$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  (50 MHz)  $\delta$ : 111,9( $\text{OCOMe}_2$ ), 109,2( $\text{OCOMe}_2$ ), 104,8 (C-1), 83,2(C-2), 80,2(C-4), 72,8(C-5), 67,4(C-6), 66,1(C-3), 26,6 , 26,4 , 25,9 , 24,9(4C,  $\text{OCOMe}_2$ ).

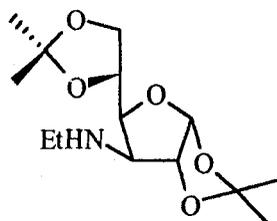
4.2.6.- 3-Amino-3-desoxi-1,2:5,6-di-O-isopropiliden- $\alpha$ -D-glucofuranosa, 43.

Sobre una disolución de 1,39 g de la azida **42** (4,86 mmol, 1 equiv) en THF (30 mL), se adicionan 4 mL de disolución 1,0 M de hidruro de litio y aluminio en éter (4 mmol, 3,3 equiv). Tras agitar durante una hora a 0°C, bajo atmósfera de argón, se adiciona 1,20 mL de disolución acuosa saturada de sulfato sódico anhidro, y el precipitado que aparece se elimina por filtración. El disolvente se evapora a vacío y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (eluyente, AcOEt:hexano, 3:1), obteniéndose 1,16 g (96%) de la amina **43**, como un sirupo incoloro.

$^1\text{H-RMN}$  (200 MHz)  $\delta$ : 5,85(d, 1H,  $J=3,6\text{Hz}$ , H-1), 4,35(d, 1H,  $J=3,6\text{Hz}$ , H-2), 4,19-3,90(m, 4H, H-4, H-5, H-6, H-6'), 3,52(d, 1H,  $J=2,9\text{Hz}$ , H-3), 1,48(s, 3H,  $\text{OCOME}_2$ ), 1,39(s, 3H,  $\text{OCOME}_2$ ), 1,33(s, 3H,  $\text{OCOME}_2$ ), 1,28(s, 3H,  $\text{OCOME}_2$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  (50 MHz)  $\delta$ : 111,5( $\text{OCOME}_2$ ), 109,3( $\text{OCOME}_2$ ), 105,0(C-1), 86,4(C-2), 81,3(C-4), 72,9(C-5), 68,1(C-6), 57,3(C-3), 26,8, 26,7, 26,1, 25,2(4C,  $\text{OCOME}_2$ ).

4.2.7.- 3-Desoxi-3-N-etilamino-1,2:5,6-di-O-isopropiliden- $\alpha$ -D-glucofuranosa, 44.

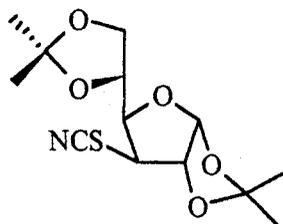


Sobre una disolución de 1,16 g de la amina **43** (4,49 mmol, 1 equiv) en  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$  anhidro (30 mL), en presencia de tamiz molecular 4Å, se adicionan 760  $\mu\text{L}$  de acetaldehído (13,47 mmol, 3 equiv), y se agita durante una hora a  $-78^\circ\text{C}$  bajo atmósfera de argón. A continuación se filtra, se evapora y sobre el residuo obtenido disuelto en THF (20 mL) se adicionan 5,6 mL de disolución 1,0 M de hidruro de litio y aluminio en éter (5,6 mmol, 5 equiv). Tras agitar durante una hora a  $0^\circ\text{C}$ , bajo atmósfera de argón se adiciona 1,68 mL de disolución acuosa saturada de sulfato sódico. Se filtra, se evapora el disolvente a vacío y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (eluyente, AcOEt:hexano, 2:1), obteniéndose 1,11 g (85 %) del amino derivado **44**, como un sirupo incoloro.

$^1\text{H-RMN}$  (200 MHz)  $\delta$ : 5,81(d, 1H,  $J=3,7\text{Hz}$ , H-1), 4,49(d, 1H,  $J=3,7\text{Hz}$ , H-2), 4,17-3,88(m, 4H, H-4, H-5, H-6, H-6'), 3,24(d, 1H,  $J=3,6\text{Hz}$ , H-3), 2,72(dc, 1H,  $J=7,1$  y  $11,3\text{Hz}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 2,59(dc, 1H,  $J=7,1$  y  $11,3\text{Hz}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 1,61(señal ancha, 1H, NH), 1,42(s, 3H,  $\text{OCOME}_2$ ), 1,33(s, 3H,  $\text{OCOME}_2$ ), 1,26(s, 3H,  $\text{OCOME}_2$ ), 1,23(s, 3H,  $\text{OCOME}_2$ ), 1,05(t, 3H,  $J=7,1\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  (50 MHz)  $\delta$ : 110,3( $\text{OCOME}_2$ ), 108,3( $\text{OCOME}_2$ ), 104,3(C-1), 82,8(C-2), 80,4(C-4), 72,1(C-5), 67,2(C-6), 63,2(C-3), 41,5( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 26,1, 25,4 y 24,6(4C,  $\text{OCOME}_2$ ), 14,1( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$ ).

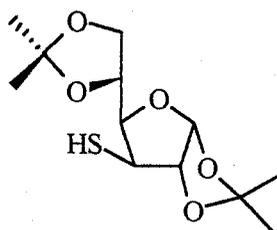
4.2.8.- 3-Desoxi-3-S-ciano-1,2:5,6-di-O-isopropiliden-3-tio- $\alpha$ -D- glucofuranosa, 48.<sup>46</sup>



Una mezcla de 2,00 g del triflato 41 (8,0 mmol, 1equiv) y 3,10 g de tiocianato potásico (32 mmol, 4 equiv) en acetonitrilo (75 mL) se calienta a 70°C durante 24 horas. Tras eliminar el disolvente a vacío, se añade agua (200 mL) al residuo obtenido y la fase acuosa se extrae con  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$  (4x150 mL), se seca sobre sulfato sódico anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (eluyente, AcOEt:hexano, 1:5), rindiendo 1,10 g del tiocianato 48 (71%) como un sólido blanco. P.f.=42-44°C;  $[\alpha]_D^{28} = 75,5^\circ$  (c.1,  $\text{CHCl}_3$ ).

<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz)  $\delta$ : 5,99(d, 1H,  $J=4,0\text{Hz}$ , H-1), 4,94(d, 1H,  $J=4,0\text{Hz}$ , H-2), 4,31-3,95(m, 4H, H-4, H-5, H-6, H-6'), 3,83(d, 1H,  $J=4,0\text{Hz}$ , H-3), 1,57 , 1,44 , 1,36 y 1,33(4s, 12H,  $\text{CH}_3$ ).

4.2.9.- 3-Desoxi-1,2:5,6-di-O-isopropiliden-3-tio- $\alpha$ -D- glucofuranosa, 49.<sup>46</sup>



Sobre una disolución de 1,63 mg de **48** (5,4 mmol, 1 equiv) en una mezcla de etanol:agua (163 mL) se adicionan lentamente 409,0 mg de NaBH<sub>4</sub> (10,8 mmol, 7 equiv). Tras agitar durante una hora, la reacción se hidroliza con ácido acético, y se evapora. El residuo obtenido se disuelve en agua (50 mL), se extrae con AcOEt (4x200 mL), se seca sobre sulfato sódico anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (eluyente, AcOEt:hexano, 1:15), obteniéndose 1,19 mg (80,5%) del tiol **49**, como un sirupo incoloro.

<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz) δ: 5,84(d, 1H, J=3,5Hz, H-1), 4,60(d,1H, J=3,5Hz, H-2), 4,36-4,29(m, 1H, H-5), 4,17-3,95(m, 3H, H-4, H-6, H-6'), 3,52(dd, 1H, J=3,5Hz, H-3), 1,49(s, 3H, OMe<sub>2</sub>CO), 1,39(s, 3H, OMe<sub>2</sub>CO), 1,34(s, 3H, OMe<sub>2</sub>CO), 1,28(s, 3H, OMe<sub>2</sub>CO).

<sup>13</sup>C-RMN (50 MHz) δ: 112,1 y 109,5(2C, cuaternarios), 87,5(C-2), 80,0(C-4), 74,1(C-5), 67,7(C-6), 45,3(C-3), 26,9, 26,6, 26,2 y 25,2(CH<sub>3</sub>).

### 4.3.- Preparación de R- y S-metanosulfinatos de alcoholes quirales.

#### 4.3.1.- Procedimiento General.

##### 4.3.1.1.- Método A.

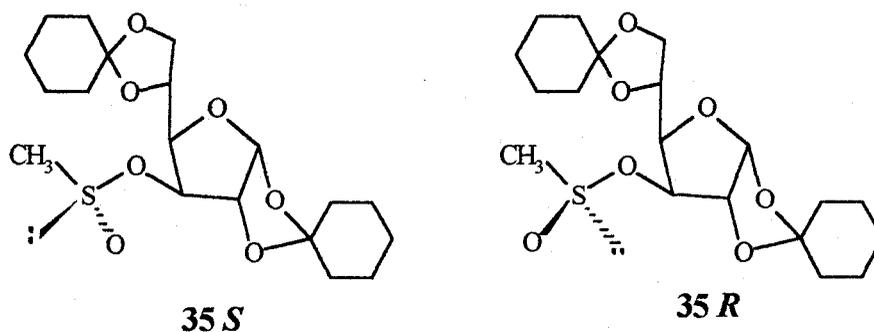
Sobre una disolución del alcohol quiral correspondiente (1 mmol, 1 equiv) en THF (5 mL), bajo atmósfera de argón y enfriando a -78°C, se adiciona sucesivamente Py (2 mmol, 2 equiv) y cloruro de metanosulfinilo (2 equiv). Tras agitar entre 4 y 24 horas, la reacción se hidroliza con agua y se extrae con AcOEt (5x10 mL). La fase orgánica se lava sucesivamente con disolución acuosa de ácido clorhídrico al 10%, disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y disolución acuosa saturada de

cloruro sódico. Se seca sobre sulfato sódico anhidro. Después de evaporar el disolvente a vacío, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna.

#### 4.3.1.2.- Método B.

La metodología es similar a la descrita en el método A, pero utilizando DIPEA en lugar de Py como base y tolueno como disolvente en lugar de THF.

#### 4.3.2.- $R_S$ - y $S_S$ -Metanosulfinato de 1,2:5,6-di-O-ciclohexiliden- $\alpha$ -D-glucofuranosa (35R y 35S).



#### Diastereoisómero 35R

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz)  $\delta$ : 5,89(d, 1H,  $J=3,5\text{Hz}$ , H-1), 4,70(d, 1H,  $J=2,7\text{Hz}$ , H-3), 4,69(d, 1H,  $J=3,5\text{Hz}$ , H-2), 4,10-3,90(m, 4H, H-4, H-5, H-6, H-6'), 2,68(s, 3H,  $\text{MeSO}_2$ ), 1,70-1,19(m, 22H,  $\text{OC}_6\text{H}_{11}\text{CO}$ ).

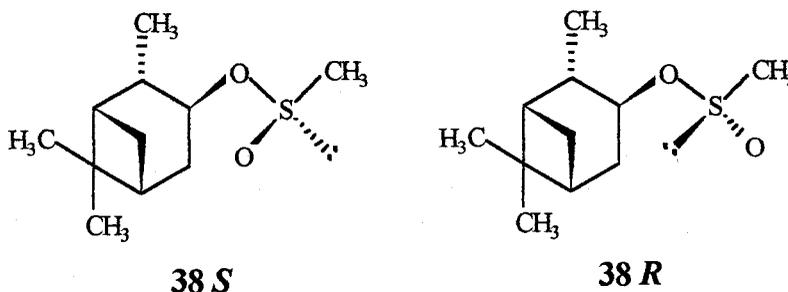
$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz)  $\delta$ : 113,1 y 109,9(cuaternarios,  $\text{C}_6\text{H}_{11}$ ), 105,0(C-1), 83,5(C-2), 83,3(C-5), 80,9(C-3), 72,1(C-4), 67,3(C-6), 44,7( $\text{CH}_3\text{SO}$ ), 36,6, 36,4, 35,6, 34,8, 25,1, 24,8, 24,0, 23,8(2C), 23,5(anillos de ciclohexilo).

**Diastereoisómero 35S**

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz)  $\delta$ : 5,92(d, 1H,  $J=3,6\text{Hz}$ , H-1), 4,82(d, 1H,  $J=2,7\text{Hz}$ , H-3), 4,61(d, 1H,  $J=3,6\text{Hz}$ , H-2), 4,28-4,22(m, 2H, H-4, H-5), 4,06(fragmento AB de un sistema ABX, 2H,  $\Delta\nu=52\text{Hz}$ ,  $J=8,5$ , 5,8 y 4,7Hz, H-6 y H-6'), 2,72(s, 3H,  $\text{MeSO}_2$ ), 1,74-1,38(m, 22H,  $\text{OC}_6\text{H}_{11}\text{CO}$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz)  $\delta$ : 113,2 y 109,9(cuaternarios,  $\text{C}_6\text{H}_{11}$ ), 104,7(C-1), 83,5(C-2), 80,5(C-5), 78,0(C-3), 71,9(C-4), 66,7(C-6), 44,3( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{SO}$ ), 36,5, 36,4, 35,8, 34,7, 25,2, 24,8, 23,8(2C), 23,5(anillos de ciclohexilo).

**4.3.3.-  $R_s$  - y  $S_s$  -Metanosulfinato de (1S, 2S, 3S, 5R)-isopinocanfeol (38R y 38S).**



**Diastereoisómero 38R**

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz)  $\delta$ : 4,48 (dt, 1H,  $J=9,7$  y  $4,7$  Hz, H-1), 2,6 (s, 3H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{SO}$ ), 2,55-2,50 (m, 1H, H-6), 2,38-2,34 (m, 1H, H-7), 2,15-2,10 (m, 1H, H-2), 2,05-1,98(m, 1H, H-6), 1,95-1,90 (m, 1H, H-5), 1,85-1,79 (m, 1H, H-3), 1,15(s, 3H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CCH}_3$ ), 1,06(d, 3H,  $J=7,4\text{Hz}$ ,  $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}$ ), 0,99(d, 1H,  $J=9,9\text{Hz}$ , H-7'), 0,86 (s, 3H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CCH}_3$ ).

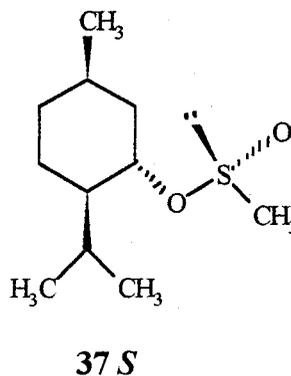
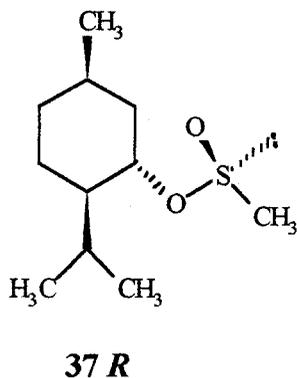
$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz)  $\delta$ : 88,5(C-1), 44,7(C-3), 45,4(C-2), 44,9( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{SO}$ ), 41,5 (C-5), 38,4(C-4), 37,3(C-6), 33,9(C-7), 27,4( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CCH}_3$ ), 23,8( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CCH}_3$ ), 20,3( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_3$ ).

**Diastereoisómero 38S**

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz)  $\delta$ : 4,42 (dt, 1H,  $J=9,6$  y  $4,8$  Hz, H-1), 2,61 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{SO}$ ), 2,55-2,50 (m, 1H, H-6), 2,38-2,34 (m, 1H, H-7), 2,21-2,15 (m, 1H, H-2), 1,95-1,90 (m, 1H, H-5), 1,89-1,79 (m, 2H, H-6' y H-3), 1,15 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CCH}_3$ ), 1,08 (d, 3H,  $J=7,4$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 0,99 (d, 1H,  $J=9,9$  Hz, H-7'), 0,85 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CCH}_3$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz)  $\delta$ : 80,1 (C-1), 47,5 (C-3), 44,9 ( $\text{CH}_3\text{SO}$ ), 44,8 (C-2), 41,4 (C-5), 38,4 (C-4), 36,8 (C-6), 33,9 (C-7), 27,4 ( $\text{CH}_3\text{CCH}_3$ ), 23,8 ( $\text{CH}_3\text{CCH}_3$ ), 19,7 ( $\text{CH}_3\text{CH}_3$ ).

**4.3.4.-  $R_s$  - y  $S_s$  -Metanosulfinato de (1S, 2R, 5R)-isomentol, (37R y 37S).**



**Diastereoisómero 37R**

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz)  $\delta$ : 4,39 (td, 1H,  $J=6,6$  y  $3,3$  Hz, H-1), 2,61 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{SO}_2$ ), 1,93-1,86 (m, 2H, H-5, H-7), 1,69-1,63 (m, 2H, H-3<sub>ec</sub>, H-6<sub>ec</sub>), 1,58-1,40 (m, 4H, H-6<sub>ax</sub>, H-3<sub>ax</sub>, H-4<sub>ec</sub> y H-2), 1,26-1,19 (m, 1H, H-4<sub>ax</sub>), 0,94 (d, 3H,  $J=6,8$  Hz,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 0,92 (d, 3H,  $J=7,0$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 0,88 (d, 3H,  $J=6,8$  Hz,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ).

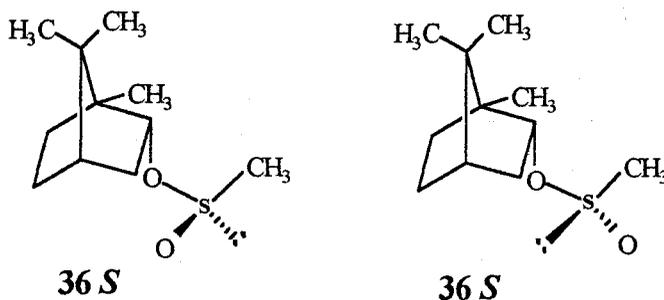
$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz)  $\delta$ : 77,4(C-1), 47,0(C-2), 44,7(CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>), 37,0(C-6), 29,7(C-4), 27,2(C-7), 26,0(C-5), 20,8(Me<sub>2</sub>C), 20,4(C-3,C-10), 18,7(Me<sub>2</sub>C).

**Diastereoisómero 37S**

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz)  $\delta$ : 4,39 (td, 1H,  $J=6,6$  y  $3,6$ Hz, H-1), 2,62(s, 3H, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>), 1,96 (m, 1H, H-7), 1,81-1,75(m, 2H, H-5 y H-6<sub>ec</sub>), 1,64-1,55(m, 2H, H-3<sub>ec</sub> y H-6<sub>ax</sub>), 1,51-1,42(m, 2H, H-3<sub>ax</sub> y H-4<sub>ec</sub>), 1,37-1,32(m, 1H, H-2), 1,28-1,18(m, 1H, H-4<sub>ax</sub>), 0,94(d, 3H,  $J=6,9$ Hz, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 0,92(d, 3H,  $J=7,0$ Hz, CH<sub>3</sub>CH), 0,87(d, 3H,  $J=6,9$ Hz, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH).

$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz)  $\delta$ : 79,0(C-1), 47,0(C-2), 44,7(CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>), 38,0(C-6), 29,7(C-4), 27,3(C-7), 26,0(C-5), 20,9(Me<sub>2</sub>C), 20,5(C-3), 20,4(C-10), 18,8(Me<sub>2</sub>C).

**4.3.5.- R<sub>s</sub> - y S<sub>s</sub> -Metanosulfinato de [(1S)-endo]-borneol, (36R y 36S).**



**Diastereoisómero 36S**

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz)  $\delta$ : 4,47-4,44(m, 1H, H-1), 2,62(s, 3H, CH<sub>3</sub>SO), 2,34-2,28(m, 1H, H-6<sub>ec</sub>), 1,89-1,84(m, 1H, H-3<sub>ec</sub>), 1,76-1,67(m, 2H, H-3<sub>ax</sub> y H-5), 1,31-1,24(m, 3H, H-4<sub>ax</sub>, H-4<sub>ec</sub> y H-6), 0,87(s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 0,84(s, 3H, CH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz)  $\delta$ : 85,7(C-1), 49,8 y 47,7(C-2 y C-7), 44,9(C-5), 44,3(MeSO),

37,3(C-6), 27,9(C-4), 26,5(C-3), 19,7(Me-C-7), 18,7(Me-C-7), 13,4(Me-C-2).

**Diastereoisómero 36R**

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz) δ: 4,42-4,40(m, 1H, H-1), 2,62(s, 3H, CH<sub>3</sub>SO), 2,31-2,24(m, 1H, H-6<sub>ec</sub>), 1,93-1,87(m, 1H, H-3<sub>ec</sub>), 1,75-1,66(m, 2H, H-3<sub>ax</sub> y H-5), 1,29-1,19(m, 2H, H-4<sub>ax</sub>, H-4<sub>ec</sub>), 1,13-1,11(dd, 1H, J=3,3 y 13,6Hz, H-6<sub>ax</sub>), 0,90(s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz) δ: 85,0(C-1), 49,6 y 48,0(C-2 y C-7), 44,8(C-5), 44,5(MeSO), 37,0(C-6), 28,1(C-4), 26,5(C-3), 19,8(Me-C-7), 18,7(Me-C-7), 13,0(Me-C-2).

**4.4.- Obtención de metil *p*-tolil sulfóxido escalémico.**



Sobre una disolución de una mezcla de metano sulfinatos diastereómeros, epímeros en el azufre, (1 equiv) en tolueno seco (10 mL), bajo atmósfera de argón y a 0°C, se adiciona una disolución de bromuro de *p*-tolilmagnesio (4 equiv). Tras agitar la mezcla durante una noche, se hidroliza con disolución acuosa saturada de cloruro amónico, se extrae con AcOEt (5x50 mL) y se seca sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evapora a vacío y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna obteniéndose una mezcla de *R*- y *S*-metil *p*-tolilsulfóxido en idéntica proporción a la de los sulfinatos de partida.

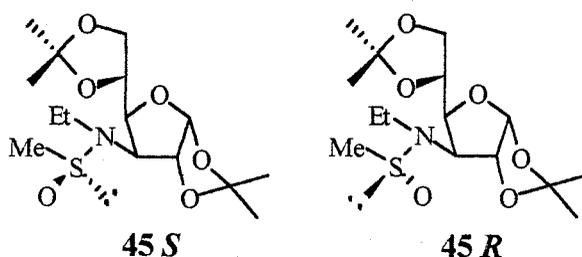
<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz) δ: 7,51(fragmento de un sistema AA'BB', 2H, CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7,25(7,51(fragmento de un sistema AA'BB', 2H, CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 2,65(s, 3H, CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 2,35(s, 3H, CH<sub>3</sub>SO).

## 4.5.- Preparación de metanosulfinamidas quirales.

### 4.5.1.- Procedimiento general.

Para la síntesis de las *R*- y *S*-metanosulfinamidas se siguió un procedimiento idéntico a los denominados métodos A y B, descritos para las síntesis de sulfinatos de alcoholes quirales (apartado 4.3.1.1 y 4.3.1.2), utilizando la amina **44** en lugar del alcohol quiral.

### 4.5.2.- (*R<sub>s</sub>*)- y (*S<sub>s</sub>*)-3-desoxi-3-(*N*-etil, *N*-metilsulfinil)-amino-1,2:5,6-di-*O*-isopropiliden- $\alpha$ -*D*-glucofuranosa **45R** y **45S**.



#### Diastereoisómero mayoritario

$^1\text{H-RMN}$  (200 MHz)  $\delta$ : 5,75(d, 1H,  $J=3,7\text{Hz}$ , H-1), 4,46(d, 3H,  $J=3,7\text{Hz}$ , H-2), 4,30(ddd, 1H,  $J=5,1$ , 6,0 y 9,5Hz, H-5), 4,13-3,85(m, 3H, H-4, H-6, H-6'), 3,75(d, 1H,  $J=3,7\text{Hz}$ , H-3), 3,61(dc, 1H,  $J=7,1$  y 15,3Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 3,07(dc, 1H,  $J=7,1$  y 15,3Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 2,55(s, 3H,  $\text{CH}_3\text{S}$ ), 1,42(s, 3H,  $\text{OMe}_2\text{CO}$ ), 1,31 (s, 3H,  $\text{OMe}_2\text{CO}$ ), 1,22(s, 3H,  $\text{OMe}_2\text{CO}$ ), 1,09(s, 3H,  $\text{OMe}_2\text{CO}$ ).

Diastereoisómero minoritario

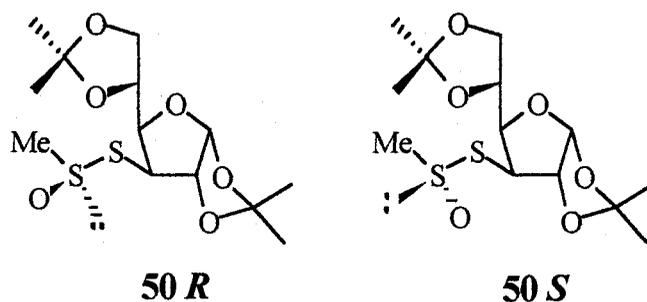
$^1\text{H-RMN}$  (200 MHz)  $\delta$ : 5,83(d, 1H,  $J=3,7\text{Hz}$ , H-1), 4,89(d, 3H,  $J=3,7\text{Hz}$ , H-2), el resto de los protones salen solapados con las señales correspondientes al otro diastereoisómero.

**4.6.- Preparación de tiometanosulfatos quirales.**

**4.6.1.- Procedimiento general.**

Se siguió un procedimiento similar al descrito en los apartados 4.3.1.1 y 4.3.1.2 para la síntesis de sulfatos de alcoholes, pero utilizando el tiol 49 en lugar del alcohol quiral.

4.6.2.- (*R*<sub>s</sub>)- y (*S*<sub>s</sub>)-3-desoxi-3-*S*-metilsulfinil-1,2:5,6-di-*O*-isopropiliden-  
 $\alpha$ -*D*-glucofuranosa, 50*R* y 50*S*.



Diastereoisómero mayoritario

<sup>1</sup>*H*-RMN (200 MHz)  $\delta$ : 5,83(d, 1H, *J*=4,0Hz, H-1), 4,94(d, 1H, *J*=4,0Hz, H-2), 4,30-3,85(m, 5H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-6'), 3,03(s, 3H, CH<sub>3</sub>S), 1,48, 1,35, 1,27 y 1,26(4s, 12H, OMe<sub>2</sub>CO).

Diastereoisómero minoritario

<sup>1</sup>*H*-RMN (200 MHz)  $\delta$ : 5,87(d, 1H, *J*=4,0Hz, H-1), 4,87(d, 1H, *J*=4,0Hz, H-2), 4,30-3,85(m, 5H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-6'), 3,01(s, 3H, CH<sub>3</sub>S), 1,48, 1,35, 1,27 y 1,26(4s, 12H, OMe<sub>2</sub>CO).

## ***5.- Conclusiones***

### **PRIMERA**

Se ha llevado a cabo la preparación de diversos metanosulfinitos mediante la reacción de cloruro de metanosulfinilo con diferentes alcoholes quirales secundarios, tales como: 1,2:5,6-di-*O*-ciclohexiliden- $\alpha$ -*D*-glucofuranosa, (+)-*Isopinocanfeol*, (+)-*Isomentol* y [(1*S*)-*endo*]-*Borneol*.

La reacción se llevó a cabo en dos condiciones diferentes, utilizando DIPEA y Py como bases, obteniéndose con los metanosulfinitos correspondientes buenos rendimientos químicos y excesos diastereoméricos comprendidos entre un 8 y 96%, dependiendo del alcohol y la base utilizados.

### **SEGUNDA**

En la preparación de todos los metanosulfinitos se observa una influencia directa de la naturaleza de la base empleada, DIPEA o Py, sobre el curso estereoquímico de la reacción, invirtiéndose la configuración en el azufre del sulfinito mayoritario al pasar de una a otra base. Este efecto se ha interpretado en base al fenómeno de pseudorrotación de un sulfurano pentavalente, propuesto como intermediario en el mecanismo de la reacción.

### **TERCERA**

La mayor estereoselectividad se obtiene en el caso de los metanosulfinitos derivados de la *D*-glucosa: Diaceton-*D*-glucosa (DAG) y dicitclohexiliden-*D*-glucosa (DCG), con exceso diastereoméricos comprendidos entre el 86% y el 96%.

#### **CUARTA**

El tratamiento de las mezclas de los metanosulfinatos diastereoméricos obtenidos en cada caso se han hecho reaccionan con bromuro de *p*-tolilmagnesio rinde los correspondientes metil *p*-tolilsulfóxidos escalémicos. El valor del poder rotatorio de los sulfóxidos así obtenido nos ha permitido determinar la configuración a nivel del azufre del sulfinato mayoritario en las muestras de partida.

#### **QUINTA**

Se ha preparado la 3-desoxi-3-N-etilamino-1,2:5,6-di-*O*-isopropiliden- $\alpha$ -*D*-glucofuranosa, y la 3-desoxi-1,2:5,6-di-*O*-isopropiliden- $\alpha$ -*D*-glucofuranosa, con buenos rendimientos utilizando DAG como producto de partida.

La reacción de cada una de ellas con cloruro de metanosulfinilo en presencia de DIPEA y Py, ha permitido obtener las correspondientes metanosulfinamidas y los tiometanosulfinatos.

#### **SEXTA**

Se observa una cierta influencia de la naturaleza de la base empleada sobre el curso estereoquímico de la reacción en la síntesis de metanosulfinamidas y metanosulfinatos, aunque dicho efecto resulta ser de mucha menos relevancia que en el caso de los sulfinatos análogos.

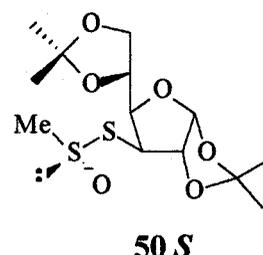
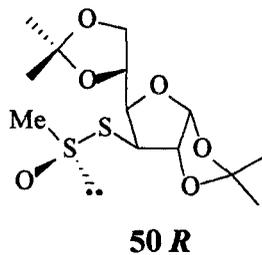
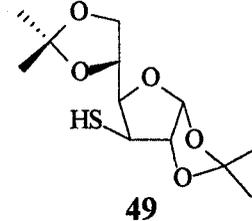
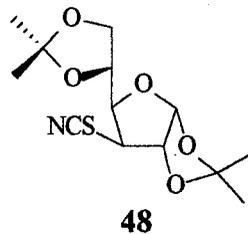
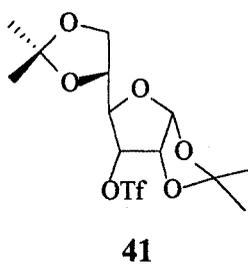
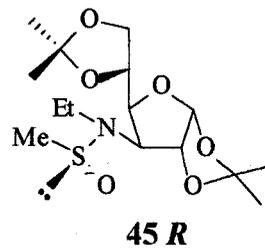
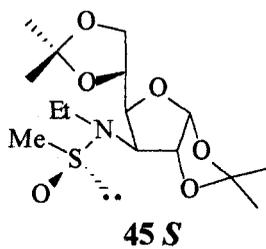
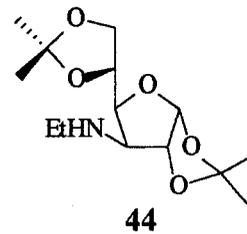
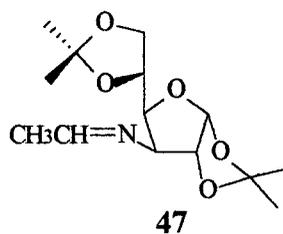
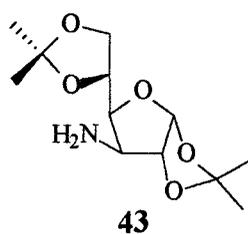
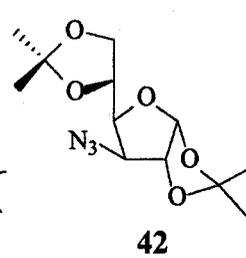
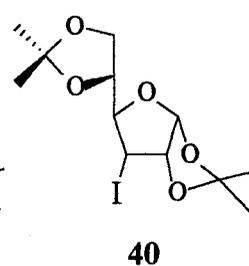
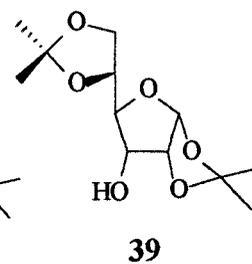
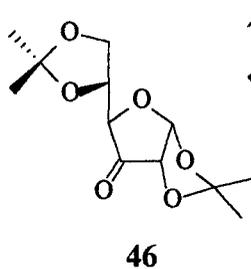
## ***6.- Bibliografía.***

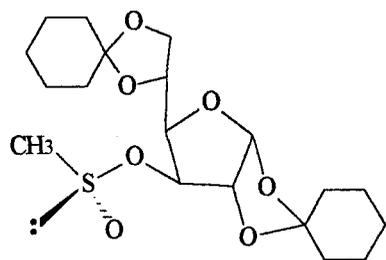
- 1.- N. Khiar, I. Fernández, F. Alcuía y D. H. Hua, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 699.
- 2.- H. El Ouazzani, N. Khiar, I. Fernández y F. Alcuía, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 87.
- 3.- P. Pitchen, E. Duñach, M. N. Deshmukh y H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 8188.
- 4.- F. Di Furia, G. Modena y R. Seraglia, *Synthesis*, **1984**, 325.
- 5.- H. B. Kagan y F. Rebiere, *Synlett*, **1990**, 643.
- 6.- F. A. Davis, J. C. Towson, M. C. Neismiller, S. Lal y P. J. Carroll, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 8477.
- 7.- F.A. Davis, J.P McCauly Jr, S. Chattopadhyay, M.E. Hara Karl, J. C. Ponson, N. H. Watson y I. Tavanaicpour, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 3370.
- 8.- F.A. Davis, R. T. Reddy y M. C. Weismiller, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 5964.
- 9.- D. G. Ray y G. F. Koser, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 5672.
- 10.- W. A. Schenk, J. Frish, W. Adam y F. Prechte, *Ange W Chem. Int. Ed. England.*, **1994**, 33, 1609.
- 11.- A. G. Katopodis, H. A. Smith y S. W. May, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110
- 12.- S. Colonna, N. Gaggero, L. Casella, G. Carrera y P. Pasta, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1992**, 3, 95.
- 13.- K. Lee, J. M. Brand y D. T. Gibson, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1995**, 212, 9.
- 14.- C. R. Allen, D. R. Boyd, H. Dalton, N. D. Sharma, S. Haughey, R. A. S. McMordie, B. T. McMurray, G. N. Sheldrake y K. Spoule, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 119.
- 15.- H. L. Holland, *Chem. Rev.*, **1988**, 88, 473.
- 16.- H. L. Holland, H. Popperl, R. N. Ninnis y P. C. Chenchaiian, *Can. J. Chem.*, **1985**, 63, 1118.
- 17.- E. Abushanab, D. Reed, F. Suruki y C. J. Sih, *Tetrahedron*, **1978**, 37, 3415.
- 18.- H. Otha, Y. Kato y G. Tsuchihashi, *Chemistry Lett.*, **1986**, 581.
- 19.- H. Otha, S. Matsumoto, Y. Okamoto y T. Sugia, *Chem. Lett.*, **1989**, 625.

- 20.- H. Otha, Y. Kato y G. Tsuchihashi, *Chemistry Lett.*, **1986**, 217.
- 21.- K. Burgess y I. Henderson, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 3633.
- 22.- N. Komatsu, M. Hashizume, T. Sugita y S. Uemura. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 7624-7626.
- 23.- P. J. Cox, A. Persad y N. S. Simpkins, *Synlett.*, **1992**, 194.
- 24.- K. K. Andersen, *Tetrahedron Lett.*, **1962**, 93.
- 25.- C. Mioskowski y G. Solladié, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *36*, 227.
- 26.- D. D. Ridley y M. A. Smal, *J. C. S. Chem. Comm.*, **1981**, *11*, 505.
- 27.- K. K. Andersen, B. Bujmicki, J. Drahowiez, M. Mikolajczyk y J. B. O'Brien, *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 4070.
- 28.- a) F. Rebiere y H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 3659.  
b) F. Rebiere, O. Samuel, L. Ricard y H. B. Kagan, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 5991.
- 29.- S. C. Benson y J. K. Snyder, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 5885.
- 30.- F. Wudl, T.B. k. Lee, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 6349.
- 31.- J. K. Whitsell y M. S. Wong, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 4552.
- 32.- J. K. Whitsell y M. S. Wong, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 597.
- 33.- D. A. Evans, M. M. Faul, L. Colombo, J. J. Bisaha, J. Clardy y D. Cherry, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 5977.
- 34.- R. Alonso, J. L. García-Ruano, P. Noheda y M. M. Zarzuelo, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 1133.
- 35.- J. F. Nicoud y Z. Cher Kaomi, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 1941.
- 36.- a) I. Fernández, N. Khair, J. M. Llera y F. Alcudia, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6689.  
b) J. M. Llera, I. Fernández y F. Alcudia, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *49*, 7299.
- 37.- G. Solladié, J. Hutt y A. Girardin, *Synthesis*, **1987**, 173.
- 38.- A. Heering, M. Jarpers y I. Schwermann, *Chem. Ber.*, **1979**, *112*, 2903.
- 39.- a) K. Mislow, M. M. Green, P. Laur, J. T. Melillo, T. Simmons y A. L. Ternay, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 1958.

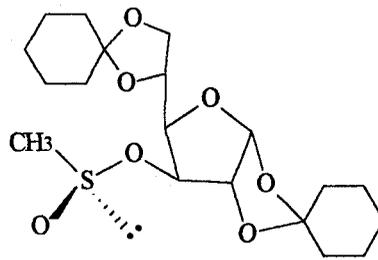
- b) M. Alexrod, P. Bickert, J. Jacobus, M. Green y K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 4835.
- 40.- R. S. Berry, *J. Chem. Phys.*, **1960**, *32*, 933.
- 41.- M. Mikolajczyk, J. D. Rabowicz y B. Bujnicki, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 5699.
- 42.- E. P. Kyba, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 4805.
- 43.- W. Sowa y G. H. S. Thomas, *Can. J. Chem.*, **1966**, *44*, 836.
- 44.- P. J. Garegg y B. Samuelsson, *J. C. S. Perkin*, **1980**, 2866.
- 45.- L. D. Hall y D. C. Miller, *Carbohydrate Research*, **1976**, *47*, 299-305.
- 46.- P. A. Risbood, T. S. Phillips y L. Goodman, *Carbohydrate Research*, **1981**, *94*, 101-107.
- 47.- R. W. Binkley y D. G. Hehemann, *Communications, J. O. C.*, **1978**, *43*, 3244.

# PRODUCTOS SINTETIZADOS

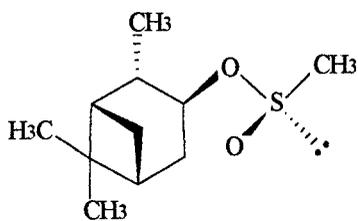




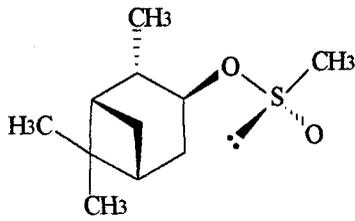
**35 S**



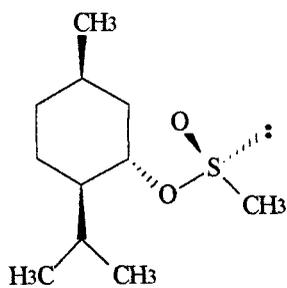
**35 R**



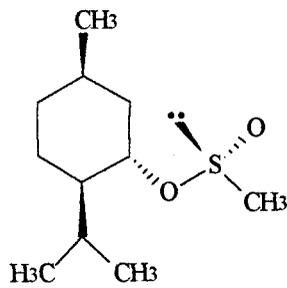
**38 S**



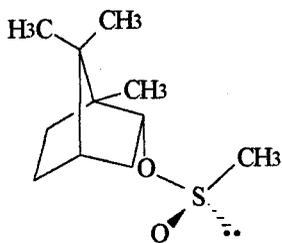
**38 R**



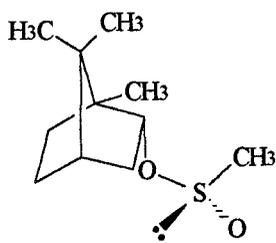
**37 R**



**37 S**



**36 S**



**36 S**