

T 942 - 1



UNIVERSIDAD
de SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA Y FARMACEUTICA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
SECRETARIA GENERAL

Queda registrada este Tesis Doctoral
al folio 29 número 8 del libro
correspondiente.

Sevilla, 23 - 10 - 96

El Jefe del Negociado de Tesis,

Reina de Hillo

**SULFÓXIDOS Y BIS-SULFÓXIDOS QUIRALES:
PREPARACIÓN Y APLICACIONES SINTÉTICAS**

Memoria presentada por el Licenciado
Víctor Javier Guerrero de la Rosa
para optar al Grado de Doctor en
Farmacia

Victor Guerrero

R-11983

T 942



UNIVERSIDAD
de SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA Y FARMACEUTICA

° B° LOS DIRECTORES

ELIPE ALCUDIA GONZALEZ
Catedrático de Química Orgánica
del Departamento de Química
Orgánica y Farmacéutica de la
Universidad de Sevilla.

JOSE MANUEL LLERA FERNANDEZ
Profesor Titular de Química Orgánica
del Departamento de Química
Orgánica y Farmacéutica de la
Universidad de Sevilla.

les 810940



DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA
Y FARMACEUTICA
FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

**D. FELIPE ALCUDIA GONZALEZ, CATEDRATICO
Y DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE QUIMICA
ORGANICA Y FARMACEUTICA DE LA FACULTAD
DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD DE
SEVILLA,**

C E R T I F I C A: Que, el trabajo de la presente Memoria de Tesis Doctoral **“SULFOXIDOS Y BIS-SULFOXIDOS QUIRALES: PREPARACION Y APLICACIONES SINTETICAS”** es un trabajo de investigación original, realizado por **D. Víctor J. Guerrero de la Rosa**, bajo la dirección del Dr. José Manuel Llera Fernández, Profesor Titular del Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica y la mía propia.

Y para que conste a efectos de presentación de la Memoria para obtener el Título de Doctor por parte del interesado, expido el presente en Sevilla veintidos de Octubre de mil novecientos noventa y seis.



UNIVERSIDAD
de SEVILLA

RECTORADO

Se recuerda que en aquellos Tribunales en los que se propongan **tres miembros de la Universidad de Sevilla**, y en la suplencia se propongan igualmente profesores de esta Universidad, en caso de ausencia de cualquier componente de fuera, **no podrá constituirse el Tribunal con la suplencia.**

Igualmente ocurre con los Tribunales en los que por ausencia de cualquier miembro y la actuación de uno de los suplentes quedara constituido por **tres miembros de un mismo Departamento.**

INTRODUCCION

La Síntesis Orgánica ha sido indiscutiblemente uno de los campos que han tenido un desarrollo más espectacular en el presente siglo. La repercusión de sus logros conseguidos, hasta el momento presente, la convierte en el principal responsable del alto nivel de vida y bienestar alcanzado en el Mundo Occidental.

El avance de esta rama de la Química, sobre todo en los últimos años, se debe al alto nivel de desarrollo de la Química Orgánica, en campos tan diversos como la formulación de mecanismos de reacción, la introducción del análisis conformacional a moléculas orgánicas y a los estados de transición de las diferentes reacciones, al desarrollo de métodos espectroscópicos y técnicas cromatográficas, que han permitido la rápida separación y caracterización de las sustancias químicas, a la aplicación de lógica al diseño sintético, y al descubrimiento de nuevos reactivos selectivos y estereoselectivos.

Los proceso estereoselectivos se hacen necesarios cuando una molécula proquiral presenta varios puntos idénticos (grupos funcionales, por ejemplo) susceptibles de reaccionar con el mismo reactivo. En general, cualquier producto destinado a interaccionar con el organismo humano o cualquier ser vivo, no puede estar formado por un racémico. De las alternativas posibles para la obtención de compuestos ópticamente puros, la que implica la separación de enantiómeros supondría, como mínimo, la pérdida de la mitad del producto sintetizado. La segunda alternativa es la síntesis preferencial de uno de ellos, que se consigue con un reactivo asimétrico (quiral). La aplicación práctica de la Síntesis Asimétrica se circunscribe sólo al último cuarto de siglo.

Entre los reactivos asimétricos capaces de producir una alta inducción asimétrica se encuentran los sulfóxidos, Además de su alta eficacia como inductores quirales, su interés se debe a que presentan una gran versatilidad como sintones quirales por su fácil eliminación o transformación.

En la presente Tesis Doctoral se describe la preparación de diferentes sulfóxidos y bis-sulfóxidos ópticamente puros y algunas de sus aplicaciones en síntesis asimétrica.

La Memoria se divide en los siguientes capítulos:

1. Síntesis de Sulfóxidos ópticamente puros. Preparación de sulfóxidos de interés biológico
2. Utilización de bis-sulfóxidos en el proceso SPAC
3. Utilización de γ -Hidroxisulfóxidos- α,β -insaturados en síntesis asimétrica.
4. Conclusiones.
5. Bibliografía.

INDICE

Capítulo I: Síntesis de sulfóxidos ópticamente puros de interés biológico 1

1.1. Introducción	5
1.2. Antecedentes	
1.2.1. Reacciones de Sustitución Nucleofílica en el Azufre	5
1.2.2. Oxidación de Sulfuros Asimétricos	16
1.2.2.1 Oxidación Química Asimétrica	16
1.2.2.2 Oxidación Asimétrica Enzimática	20
1.3 Objetivos	23
1.4. Resultados y Discusión	27
1.4.1. Síntesis de (+)-(R)-Metil- <i>p</i> -tolilsulfóxido 21-(R)	27
1.4.2. Síntesis del (-),(S)-Metil- <i>p</i> -tolilsulfóxido 21-(S).	31
1.4.3. Síntesis de los Sulfóxidos (R) y (S)-(<i>p</i> -Clorofenil)metilsulfóxido 29-(R) y 29-(S)	33
1.4.4. Síntesis de los Sulfóxidos Enantioméricos (S) y (R)-Metil-(<i>p</i> -metoxifenil)sulfóxido 33-(R) y 33-(S)	35
1.4.5. Síntesis de los Sulfóxidos (R) y (S)-Metil (1-naftil) sulfóxido 36-(R) y 36-(S)	38
1.4.6. Síntesis de (+)-(R)-Metil-2-metoxi-1-naftilsulfóxido 38-(R)	41
1.4.7. Síntesis de los Esteres Metílicos de la N-(Benciloxicarbonil)-	

(R)-S-oxo-S-metil-L-Cisteína 41-(R) y 41-(S)	42
1.4.8. Síntesis de los Esteres Metílicos de la N-(Benciloxicarbonil)- S-oxo-S-propil-L-cisteína 47-(R) y 47-(S)	47
1.4.9. Síntesis Formal de Análogos del Antibiótico Esparsomicina	51
Capítulo II: Utilización de Bis-Sulfóxidos en el Proceso SPAC	57
2.1.- Introducción y Objetivos	59
2.2.- Antecedentes	61
2.2.1. Transposición [2,3] Sigmatrópica en Sulfóxidos Alílicos	61
2.2.2 Condensación Knoevenagel Hidroxilativa (proceso SPAC)	72
2.2.2.1 Descubrimiento de la Reacción	72
2.2.2.1.1 Reacción de α -Fenilsulfinilacrilatos con Piridina	72
2.2.2.1.2. Reacción de Fenilsulfinilacetatos con Aminas	73
2.2.2.2 Influencia de la Quiralidad del Azufre	76
2.2.2.3 Influencia del Sustituyente en el Azufre	83
2.2.2.4 Influencia de un Auxiliar Quiral Adicional	87
2.2.2.5 Reacción con Aldehidos Quirales	89
2.3. Resultados y Discusión	97
2.3.1 Síntesis del (S,S)-bis(<i>p</i> -Tolilsulfinil) Metano	99

2.4.2 Utilización de (S,S) bis-(*p*-Tolilsulfinil) Metano 99
 en el Proceso SPAC 98

2.3.3 Reacción SPAC de Diferentes bis-Sulfóxidos:
 Influencia de los Sustituyentes del Anillo Aromático 103

2.3.3.1 Influencia de un Centro Quiral en el Aldehído
 sobre el Proceso SPAC 117

2.3.3.2 Influencia de una Base Quiral 125

Capítulo III: Utilización de γ -Hidroxisulfóxidos α,β -Insaturados
 en síntesis asimétrica 127

3.1 Introducción y Objetivos 129

3.2. Resolución Enzimática de γ -Hidroxisulfóxidos α,β -Insaturados 131

3.2.1 Introducción 131

3.2.2 Antecedentes 133

3.2.2.1 Hidrólisis Enzimática Mediada por Lipasas 135

3.2.2.2. Esterificación Enzimática Mediada por Lipasas 138

3.2.3 Resultados y Discusión 141

3.2.3.1 Elección del Biocatalizador 141

3.2.3.2 Resolución Enzimática de los γ -Hidroxisulfóxidos-
 α,β -Insaturados 101 144

3.2.3.3. Asignación de la Configuración de 129 y 130 146

3.3. Sustitución Nucleofílica de Acetatos Alílicos Catalizada por Pd(0)	153
3.3.1 Introducción	153
3.3.1.1 Naturaleza de la reacción	153
3.3.1.2. Estereoquímica del Proceso	155
3.3.1.3 Regioselectividad del Proceso	160
3.3.2 Resultados y Discusión	165
3.3.2.1 Introducción	165
3.4.2.2 Condiciones de Reacción	165
3.4.2.3 Regio y Estereoquímica	167
3.4 Síntesis de 2-(<i>p</i> -Tolilsulfinil)-Buten-2-óidos	179
3.5.1 Introducción y antecedentes	179
3.5.2 Resultados y Discusión	185
4. <i>Parte Experimental</i>	191
4.1 Métodos Generales	193
4.2 Métodos Sintéticos	195
5. <i>Resumen y Conclusiones</i>	301
6. <i>Bibliografía</i>	309

CAPITULO I

SINTESIS DE SULFOXIDOS OPTICAMENTE PUROS DE INTERES BIOLÓGICO

1.1 INTRODUCCION

Uno de los grandes retos que presenta hoy día la Química Orgánica es la síntesis de moléculas quirales. En efecto, los compuestos de interés terapéutico o alimentario han de ser suministrados en forma ópticamente pura, por lo que es altamente recomendable la síntesis asimétrica de estos derivados.

En la obtención de compuestos quirales se requiere la utilización de sustancias ópticamente activas en algún momento del proceso sintético, siendo los sulfóxidos quirales especialmente útiles en este campo¹. Los sulfóxidos poseen una estructura tipo piramidal dando lugar a parejas de estereoisómeros en aquellos casos en los que los sustituyentes carbonados son diferentes (figura 1). La eficacia como inductores quirales de estos compuestos en síntesis asimétrica es debida a las diferencias estéricas y esteroelectrónicas que presentan los sustituyentes de un azufre sulfinílico.

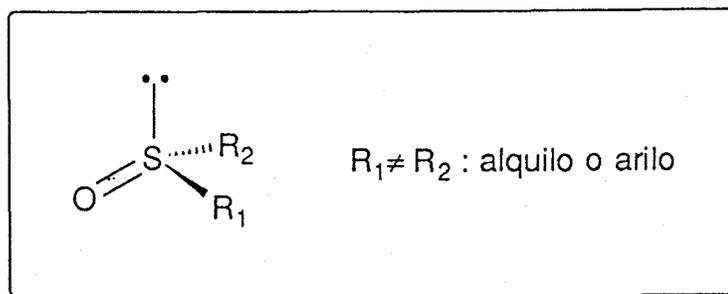


Figura 1. Estructura de un compuesto sulfinílico quiral

Por otra parte, los sulfóxidos son capaces de incrementar la acidez de hidrógenos en posiciones carbonadas adyacentes debido a la estabilización del carbanión correspondiente. Esta propiedad, junto con la facilidad con la que el azufre sulfinílico puede ser eliminado o transformado en otro grupo funcional,

convierte a los sulfóxidos en auxiliares sintéticos extraordinariamente versátiles.

Los sulfóxidos se han empleado en reacciones tan diversas como las adiciones tipo Michael de nucleófilos a sulfóxidos α,β -insaturados, formación de enlaces C-C a través de carbaniones estabilizados por sulfóxidos, reacciones Diels-Alder de sulfóxidos vinílicos y reducciones asimétricas de β -cetosulfóxidos.

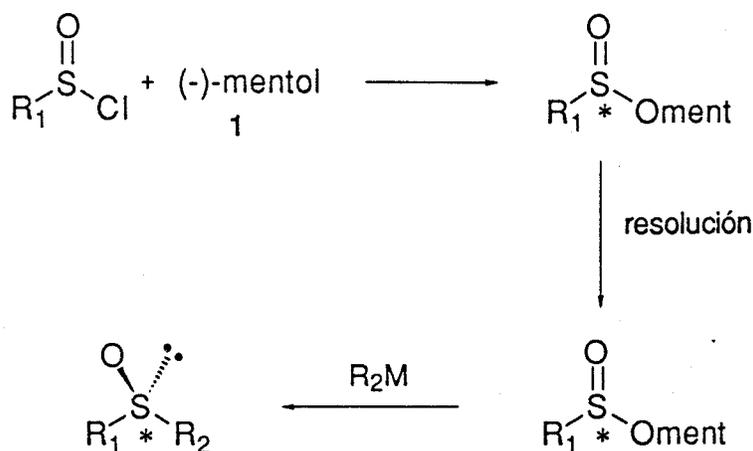
1.2 ANTECEDENTES

Tanto para la preparación de sulfóxidos quirales de interés biológico, como para el uso de estos compuestos como auxiliares en síntesis asimétrica, es necesario contar con métodos de síntesis altamente estereoselectivos y de aplicación general. Aunque los métodos de síntesis de sulfóxidos quirales descritos en la literatura son muy numerosos¹ es posible su clasificación en dos tipos diferentes atendiendo a los mecanismos de las reacciones de preparación:

- 1) Reacciones de sustitución nucleofílica en el azufre.
- 2) Oxidación de sulfuros asimétricos.

1.2.1. Reacciones de Sustitución Nucleofílica en el Azufre

El método de síntesis de sulfóxidos ópticamente puros más popular y de aplicación más general se basa en el protocolo diseñado por Andersen², consistente en la transformación de un alcohol quiral, generalmente (-)-mentol **1**, en una mezcla de sulfinatos diastereoisómeros. Tras la resolución de dicha mezcla, el sulfinato homoquiral resultante se somete a una reacción de sustitución nucleofílica con un reactivo organometálico³. Este último paso transcurre en general con inversión total de la configuración en el átomo de azufre (esquema 1).

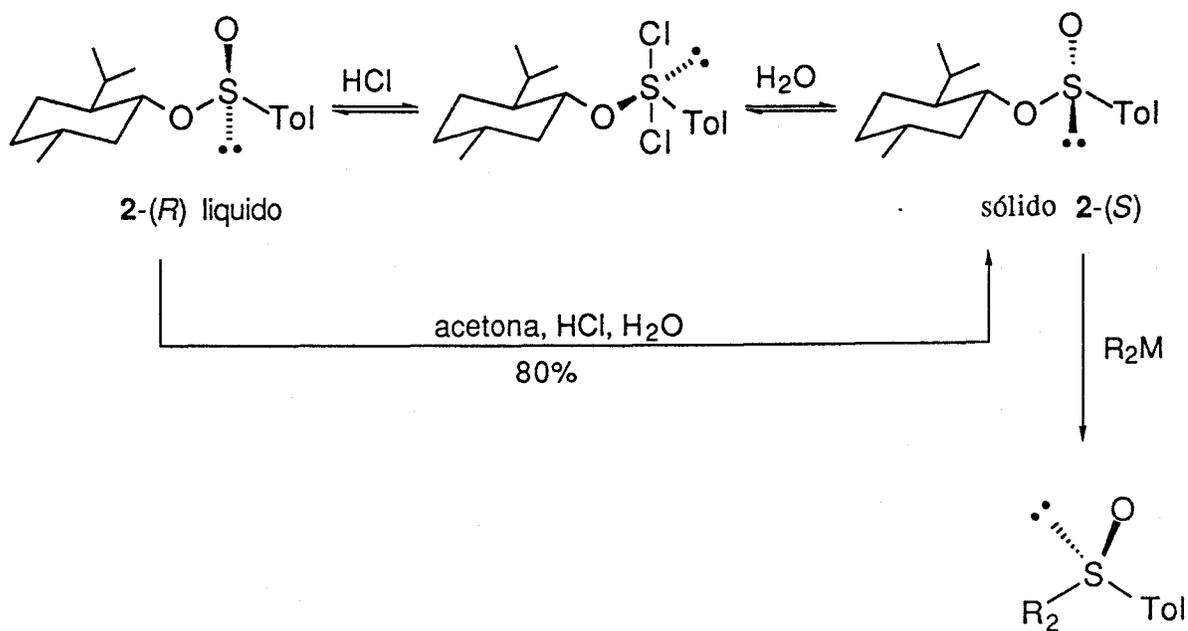


Esquema 1

En general, el proceso de formación de sulfinatos se produce con muy baja selectividad cinética por lo que la resolución de la mezcla de diastereoisómeros resulta normalmente laboriosa y necesita varios pasos.

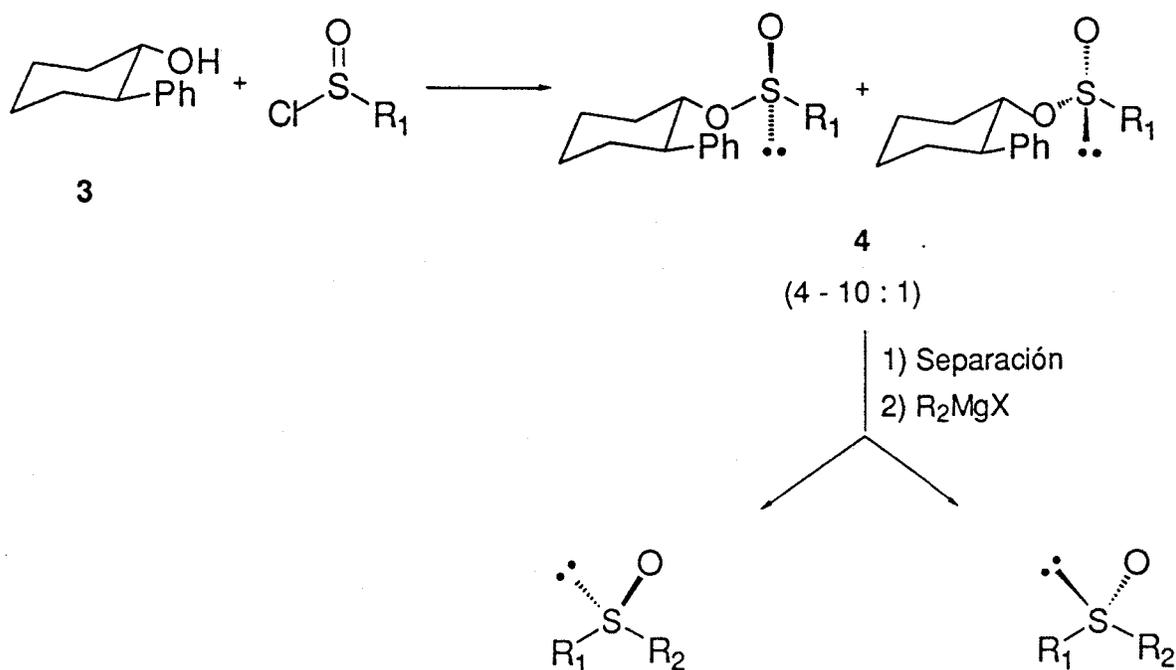
Un caso especial resulta ser el de los *p*-toluenosulfinatos de mentilo **2**. Aunque su síntesis transcurre con baja estereoselectividad, Solladie⁴ ha conseguido mejorar el proceso a través de la epimerización del azufre con ácido clorhídrico. El diastereoisómero *S* cristaliza del medio de reacción desplazándose el equilibrio (esquema 2).

De esta manera se obtiene el (*S*)-*p*-toluenosulfinato de mentilo **2-(S)**, ópticamente puro y con buen rendimiento. Debido a este hecho los (*R*) alquil y aril-*p*-tolilsulfóxidos son los derivados sulfinílicos más utilizados en síntesis (esquema 2). En efecto, la modificación de Solladie⁴ al método de Andersen² ha permitido la síntesis de diferentes sulfóxidos, especialmente diaril o alquilarilsulfóxidos.



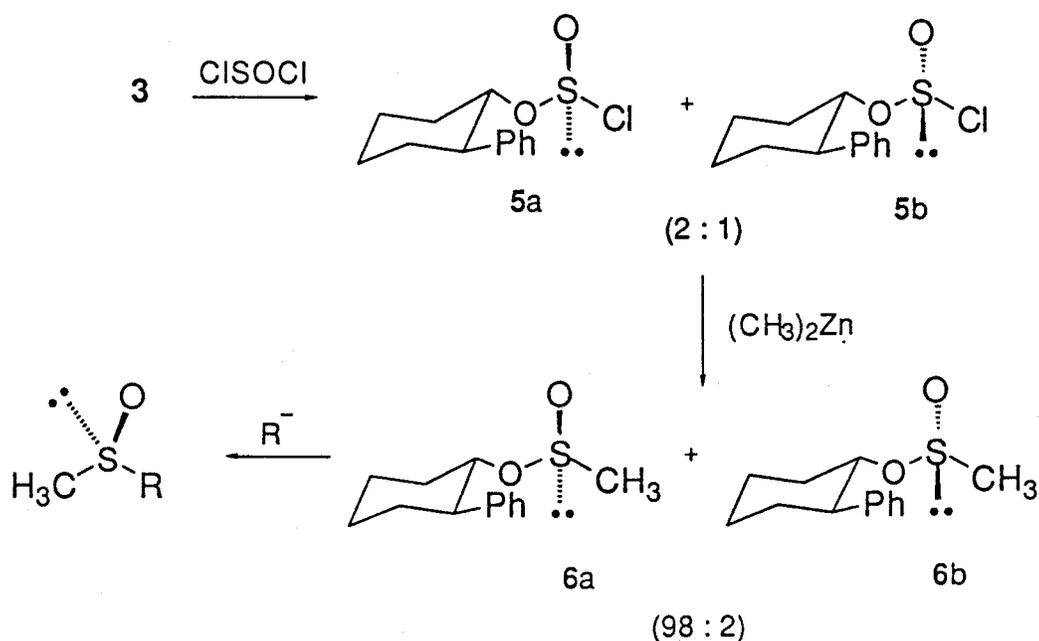
Esquema 2

El mismo esquema sintético se ha utilizado con otros auxiliares quirales. Así, Withesell y Wong⁵ han descrito un método basado en la utilización de *trans*-2-fenilciclohexanol **3** como auxiliar quiral. A partir de este alcohol se obtienen los sulfinatos **4** en una relación 4-10 :1, con la ventaja adicional de que ambos derivados pueden ser separados por técnicas cromatográficas y en algunos casos por cristalización del isómero mayoritario. El tratamiento de dichos sulfinatos ópticamente puros con reactivos de Grignard da lugar a sulfóxidos homoquirales (esquema 3).



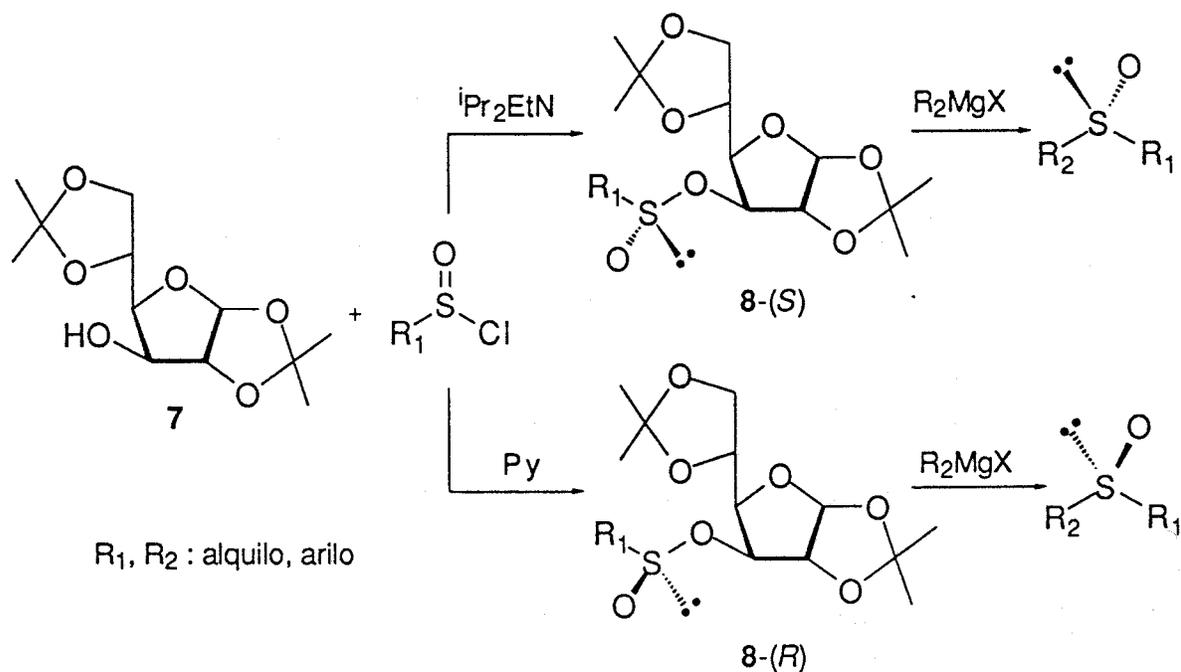
Esquema 3

Posteriormente, Withesell y Wong⁶ desarrollaron un método que no necesita cloruros de sulfinilo para la obtención de sulfinatos, aunque utiliza el mismo *trans*-2-fenilciclohexanol **3** como auxiliar quiral. La reacción de **3** con cloruro de tionilo origina los correspondientes clorosulfitos **5** que se transforman posteriormente en los metanosulfinatos **6** por tratamiento con dimetilcinc. Dichos metanosulfinatos se muestran enormemente reactivos, lo que permite la obtención de gran variedad de metilsulfóxidos ópticamente puros (esquema 4).



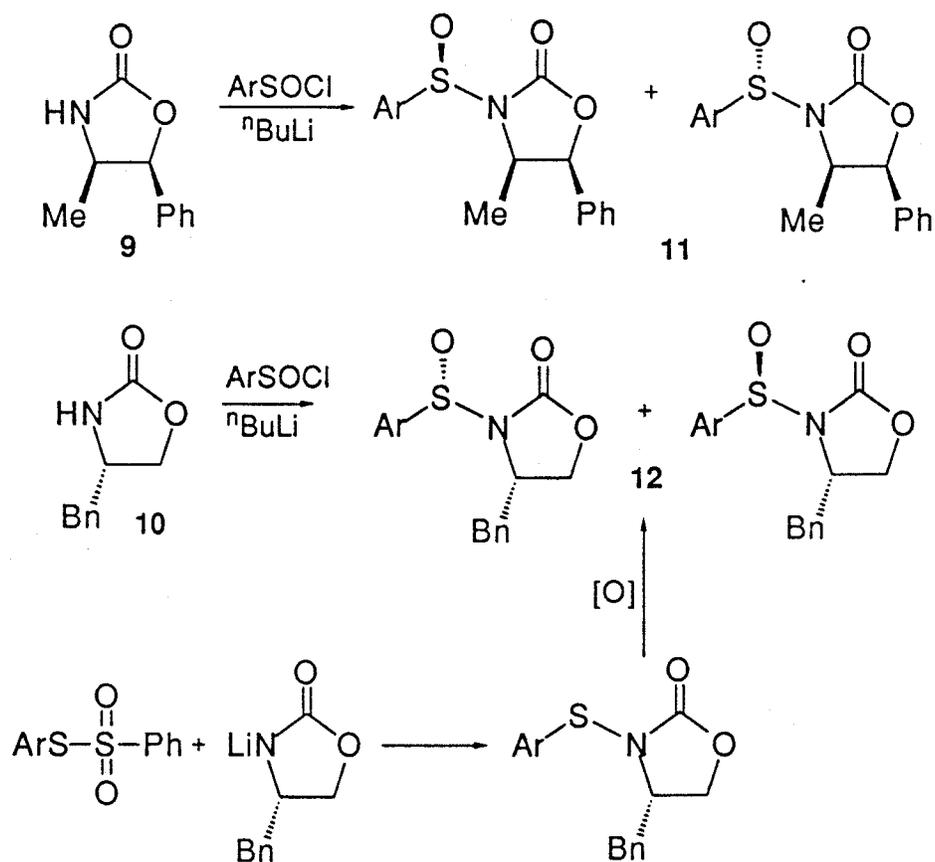
Esquema 4

Un método basado en la utilización de diacetón-D-glucofuranosa (DAG) **7** como auxiliar quiral ha sido desarrollado recientemente en nuestro laboratorio⁷. Dicho método permite la síntesis estereoselectiva de (*S*) o (*R*) sulfonatos de DAG **8** simplemente utilizando $^i\text{Pr}_2\text{EtN}$ o piridina como amina terciaria en la reacción de DAG con el correspondiente cloruro de sulfinilo. En general, cuando la DAG se hace reaccionar con un cloruro de sulfinilo, en presencia de $^i\text{Pr}_2\text{EtN}$, se obtienen los sulfonatos de configuración (*S*) en el azufre. La utilización de piridina, en cambio, rinde el sulfonato de configuración (*R*). Una gran variedad de alcano y arenosulfonatos de DAG se han sintetizado utilizando esta metodología, con altos rendimientos químicos y estereoquímicos. El tratamiento posterior de estos sulfonatos con reactivos de Grignard permite la obtención de alquil-aril, dialquil o diarilsulfóxidos con la configuración deseada (esquema 5).



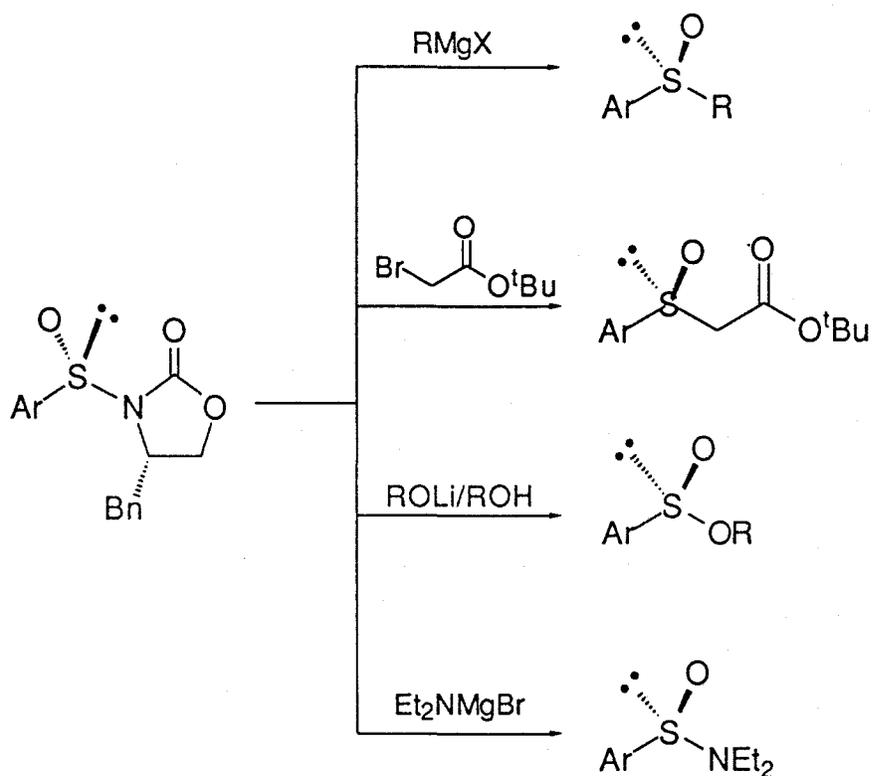
Esquema 5

La utilización por Evans⁸ de la oxazolidinonas **9** y **10**, derivadas de la (4*R*, 5*S*) norefedrina y (4*S*) fenilalanina, como auxiliares quirales, supone un pequeño giro en cuanto al planteamiento general de Andersen al obtenerse las sulfonamidas **11** y **12** en lugar de sulfinatos. Aunque estos derivados se obtienen con baja estereoselectividad (e.d. ≈ 50 %) presentan la ventaja de su fácil separación cromatográfica (esquema 6). Por otro lado, Evans describe la síntesis de *N*-sulfiniloxazolidinonas **12** por medio de la oxidación de *N*-aril o *N*-alquinoxazolidinas **13**. Dicho proceso se muestra igualmente poco selectivo aunque presenta la ventaja de que la elección del agente oxidante permite la selección del diasterómero mayoritario (esquema 6).



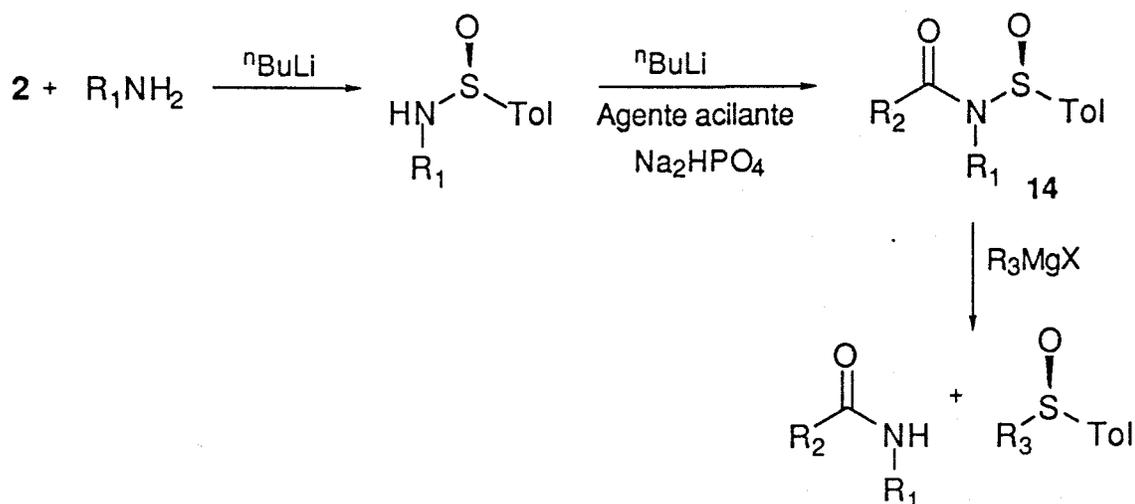
Esquema 6

Las N-sulfiniloxazolidinonas **11** y **12** se caracterizan por su alta reactividad siendo capaces no sólo de reaccionar con organometálicos para rendir los correspondientes sulfóxidos, sino con enolatos, alcóxidos y amidas lo que permite la obtención de una gran variedad de compuestos de azufre con alta estereoselectividad y buen rendimiento químico (esquema 7).



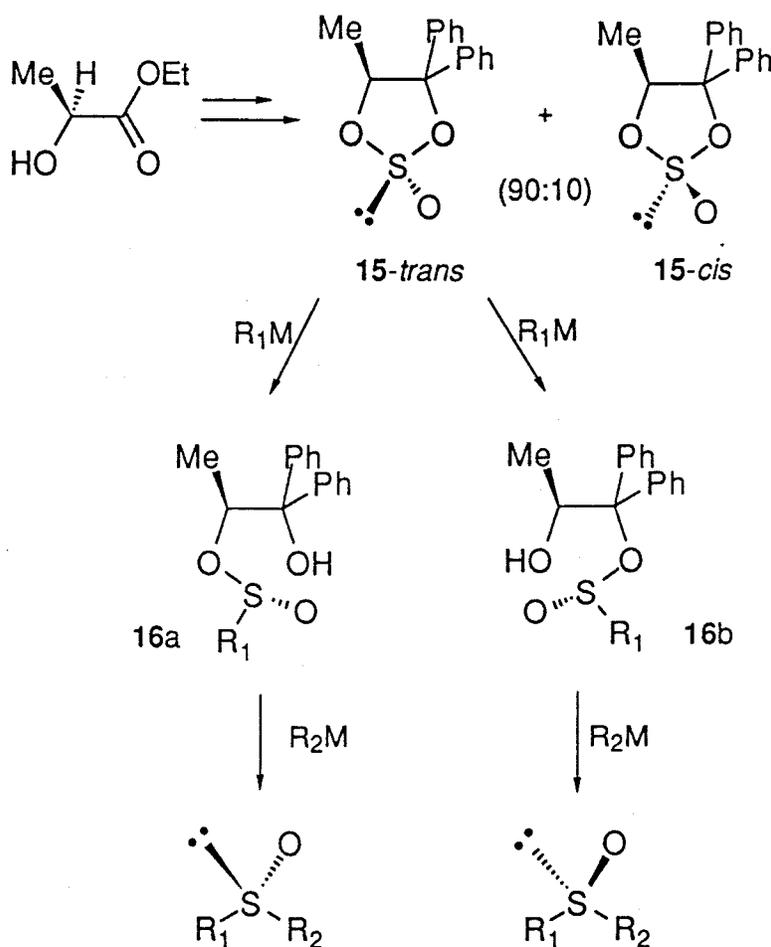
Esquema 7

García Ruano⁹ ha descrito recientemente un método basado igualmente en la utilización de sulfonamidas como reactivo capaz de transferir el grupo sulfínilo de forma estereoselectiva. En esta ocasión, las sulfonamidas **14** fueron preparadas en dos pasos a partir de *p*-toluenosulfinato de mentilo 2-(*S*) y una amida secundaria (esquema 8). El desplazamiento nucleofílico con reactivos de Grignard permite la obtención de *p*-tolilsulfóxidos con alta selectividad.



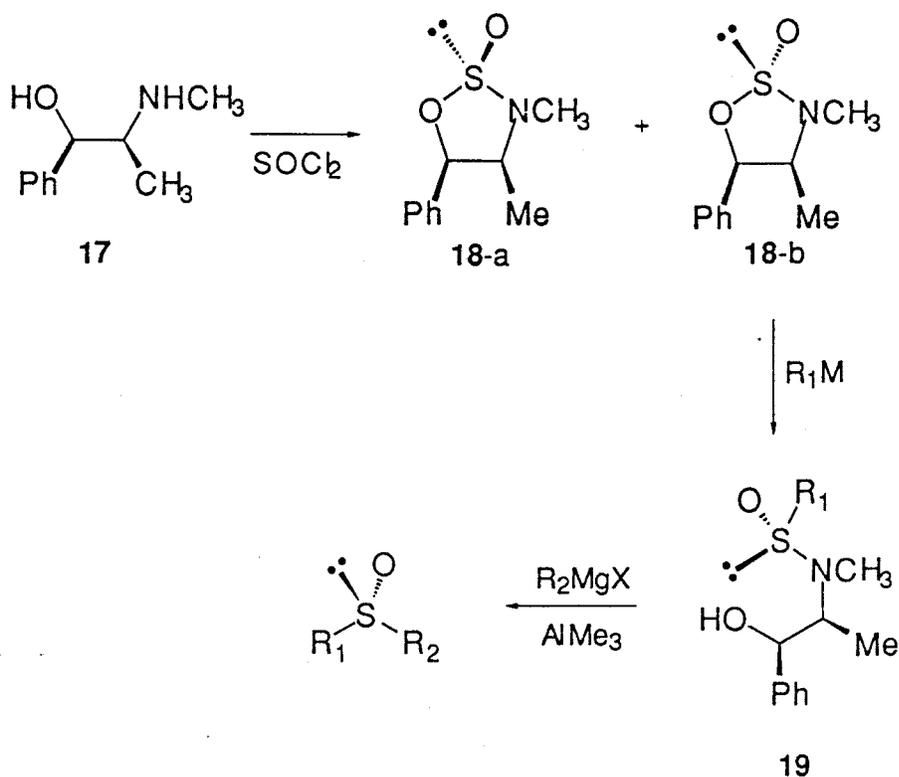
Esquema 8

Kagan y cols¹⁰ han descrito la utilización de sulfitos cíclicos quirales como intermedios clave en la obtención de sulfinatos y sulfóxidos. Los sulfitos pueden prepararse fácilmente a partir de (*S*)-lactato de etilo y Cl_2SO , y son capaces de rendir una gran variedad de sulfóxidos, via un sulfinato intermedio, tras la adición sucesiva de reactivos organometálicos. El orden de la adición de dichos reactivos y su naturaleza permite obtener una u otra configuración en el azufre sulfinílico al cambiar el sentido en la apertura del sulfito cíclico **15-trans**. Así, cuando R_1 es muy voluminoso se obtiene mayoritariamente el sulfinato **16a**, mientras que si R_1 es poco voluminoso la apertura rinde el sulfinato **16b**. Todo el proceso transcurre con muy buen rendimiento y excelente enantioselectividad (esquema 9).



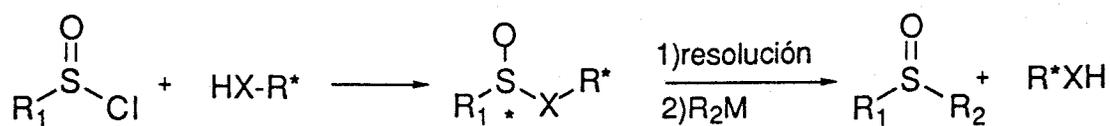
Esquema 9

Por último debemos mencionar el trabajo realizado por Snyder y Benson^{11a}, basado en uno anterior descrito por Wudl y Lee^{11b}, en el que se utiliza efedrina **17** como auxiliar quiral. La reacción con cloruro de tionilo permite preparar oxatiazolidinas-S-óxido **18a** o **18b** en una relación (1:34). La reacción de **18b** con organometálicos origina la sulfenamida **19**, la cual tras la adición de trimetilaluminio y otro reactivo de Grignard permite obtener sulfóxidos con alta selectividad y buenos rendimientos (esquema 10).



Esquema 10

Todos los métodos comentados anteriormente presentan el inconveniente fundamental de la separación del auxiliar quiral utilizado R^*XH (alcohol o amina), una vez que se produce el desplazamiento nucleofílico con reactivos organometálicos (esquema 11).



X: O, NR

Esquema 11

La purificación del sulfóxido se lleva a cabo de diferentes formas dependiendo del método utilizado, aunque normalmente se emplean procedimientos cromatográficos. Sin lugar a dudas, ésta es una limitación a tener en cuenta cuando se pretende preparar grandes cantidades de sulfóxido ópticamente puro.

1.2.2. Oxidación de Sulfuros Asimétricos

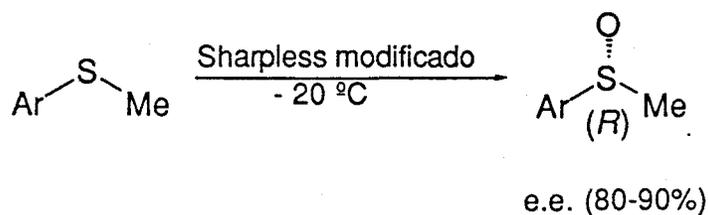
La alternativa a los métodos basados en reacciones de sustitución nucleofílica en el azufre es la oxidación asimétrica de sulfuros proquirales, la cual permite obtener sulfóxidos homoquirales en un solo paso. Según el origen del agente quiral utilizado en la oxidación podemos distinguir entre:

- 1) Métodos de oxidación química.
- 2) Métodos de oxidación biológica.

1.2.2.1 Oxidación Química Asimétrica

Los primeros estudios encaminados a la oxidación asimétrica de sulfuros proquirales, que transcurrieron con resultados satisfactorios, fueron llevados a cabo por Kagan¹² y Modena¹³ de forma independiente. Ambos autores se basan en la utilización del reactivo de Sharpless para la epoxidación asimétrica de alcoholes alílicos introduciendo ciertas modificaciones experimentales. Así, Kagan¹² introduce agua en la mezcla reactiva resultando una nueva combinación $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4 / (R, R)\text{-DET} / \text{H}_2\text{O} / \text{THBP} (1: 1 (\text{ó } 2) : 1 : 2)$

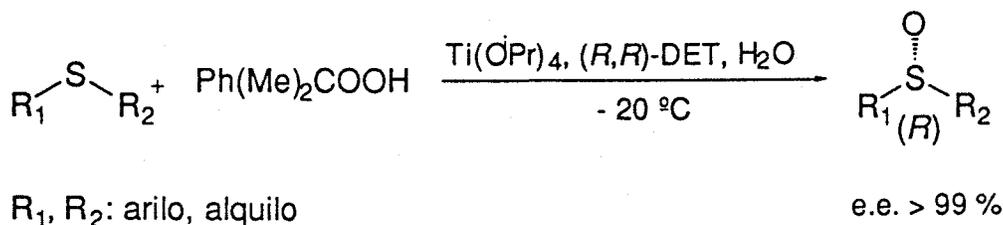
obteniendo una alta estereoselectividad en la oxidación de arilmetilsulfuros (esquema 12).



Esquema 12

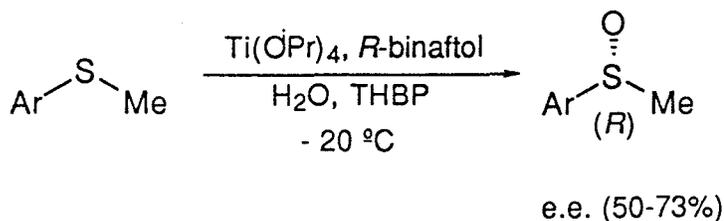
La modificación de Modena¹³ consiste en la variación de las proporciones de los reactivos. En ambos casos, la sustitución del radical metilo por restos alquílicos más voluminosos disminuye considerablemente la selectividad del proceso.

Recientemente, Kagan y col¹⁴ han publicado otra modificación consistente en utilizar hidropéroxido de cumilo en lugar de TBHP, obteniéndose valores de e.e. > 99 % (esquema 13)



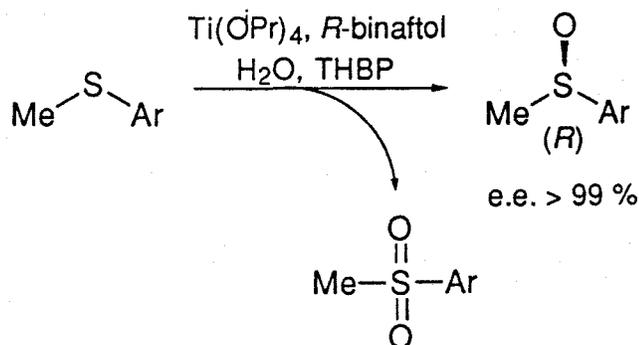
Esquema 13

Uemura y cols¹⁵ han realizado otra modificación del reactivo de Sharpless consistente en la sustitución del (*R,R*)-DET por otro auxiliar quiral más impedido, en concreto (*R*)-binaftol. Los resultados muestran que este es un método menos selectivo que el de Kagan utilizando los mismos sulfuros como sustratos (esquema 14).



Esquema 14

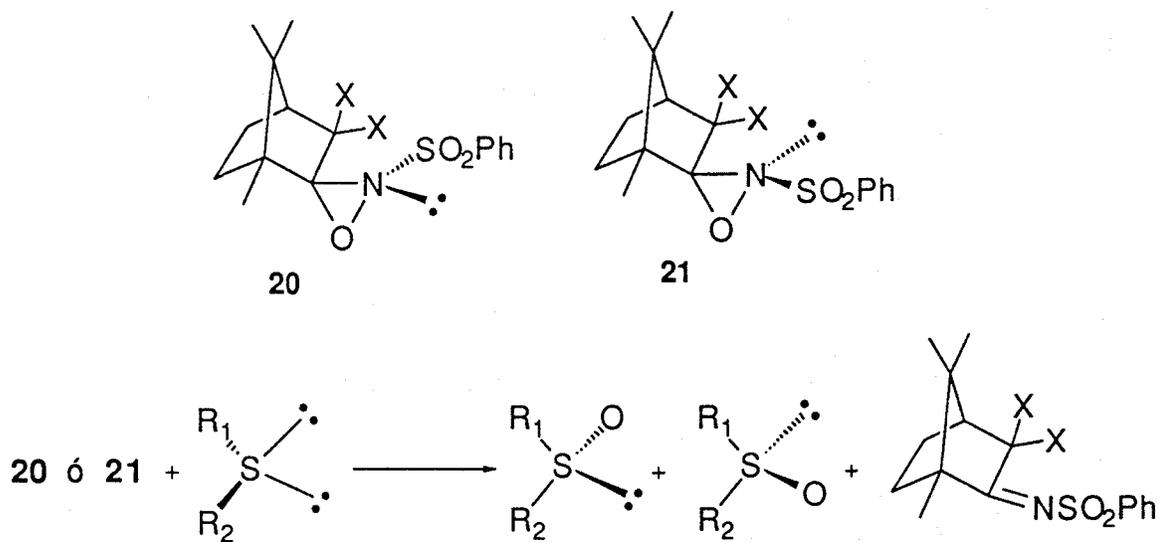
Sin embargo, dicha mezcla se muestra bastante útil para la resolución cinética de mezclas racémicas de metilarilsulfóxidos¹⁶, catalizando la oxidación del isómero (*S*) a sulfona más rápidamente que la oxidación del sulfóxido enantiomero de configuración (*R*) (esquema 15).



Esquema 15

Davis y col¹⁷ han utilizado diferentes N-sulfoniloxaziridinas enantioméricamente puras como oxidante quiral de arilaquil o dialquilsulfuros. Los mejores resultados se obtuvieron al utilizar N-(fenilsulfinil)-canforoxaziridinas **20** y **21** (tabla 1) con la ventaja de que la utilización de (+)-**20** o (-)-**21** permite predecir la estereoquímica final del sulfóxido.

Tabla 1. Oxidación de sulfuros asimétricos con N-(fenilsulfinil)-canforoxaziridinas



R_1	R_2	rdto (%)	e.e. (%)
p-Tol	Me	95	>95
"	ⁿ Bu	90	91
"	ⁱ Pr	95	66
^t Bu	Me	84	94

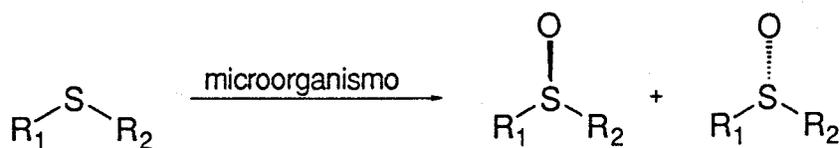
Por último, cabe mencionarse otra serie de trabajos de oxidación de sulfuros proquirales con agentes oxidantes tan variados como ciclodextrinas y ácido peracético realizado por Sakuba y Tanaka^{18a} o la utilización de metaloporfirinas, descrita por Halterman^{18b}.

1.2.2.2. Oxidación Asimétrica Enzimática

Una aproximación alternativa para la obtención de sulfóxidos quirales deriva de la alta regio y estereoselectividad inherente a la reactividad de la mayoría de enzimas, cuando se utilizan estos biocatalizadores en la oxidación de sulfuros asimétricos¹⁹.

Los primeros trabajos en este campo datan de la década de los 60, utilizándose inicialmente cultivos de hongos (*Aspergillus niger*) o bacterias (*Streptomyces sp.*) con resultados altamente estereoselectivos en algunos casos (tabla 2).

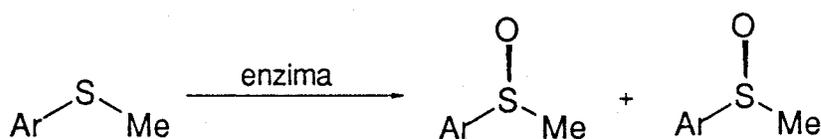
Tabla 2. Oxidación de sulfuros proquirales catalizada por microorganismos



R ₁	R ₂	microorganismo	rdto (%)	e.e. (%)	conf
<i>p</i> -Tol	ⁿ Bu	<i>A. niger</i>	20-25	91-100	<i>S</i>
Br-Ph	Me	<i>M. isabellina</i>	66	100	<i>R</i>
Ph	alilo	<i>Corynebacterium equi</i>	38	100	<i>R</i>
Ph	Me	"	100	75	<i>R</i>

Estudios más sistemáticos de utilización de enzimas tipo oxigenasas pudieron ser realizados gracias al desarrollo de técnicas de purificación de enzimas. Así, Colonna y col²⁰ han descrito la utilización de una peroxidasa (HRP) y peróxido de hidrógeno en la oxidación de metilarilsulfóxidos. El proceso transcurre con altos rendimientos químicos pero con selectividades no excesivamente altas (tabla 3). En algunos casos se observó la aparición de sulfonas debido a la presencia de H₂O₂. El proceso fué, posteriormente, mejorado por el mismo Colonna²¹ al utilizar otra oxidasa, en concreto la peroxidasa del hongo *Caldariomyces fumago* (CPO), en combinación con TBHP o H₂O₂ (tabla 3).

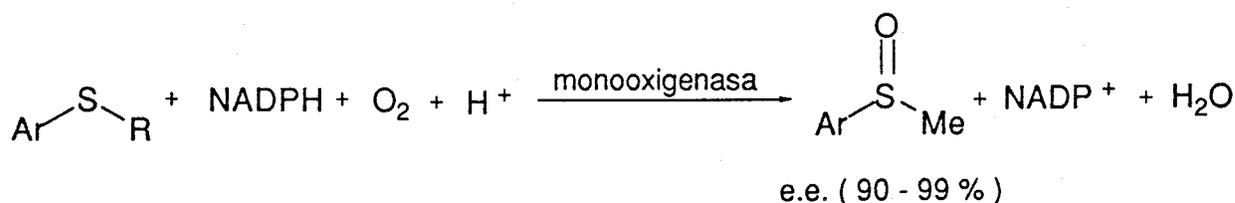
Tabla 3. Oxidación de arilmetilsulfuros utilizando oxigenasas



Ar	enzima	oxidante	rdto (%)	e.e. (%)	conf.
Ph	HRP	H ₂ O ₂	95	46	S
"	CPO	"	100	98	R
"	"	TBHP	90	80	R
Tol	CPO	H ₂ O ₂	98	91	R

Carrera y cols²² han descrito la utilización de ciclohexanona monooxigenasa, procedente de *Acinetobacter* NICB 9871, para catalizar la oxidación asimétrica de numerosos alquilaril, diaquil y diaril sulfuros^{22b}. La

estructura del sulfuro influye de una forma drástica no sólo en la enantioselectividad sino también en el curso esteroquímico de la reacción pudiéndose obtener sulfóxidos de configuración (*R*) con e.e. del 99% o sulfóxidos de configuración opuesta con e.e. del 93%, dependiendo de la estructura de sulfuro de partida. Resultados similares se obtienen incluso con sulfuros funcionalizados^{22c}. La reacción enzimática es dependiente del cofactor NADPH, siendo por tanto necesario acoplar algún tipo de reacción que regenere dicho cofactor (esquema 16). En un trabajo reciente, Carrera y Colonna^{22d} han propuesto un modelo de funcionamiento de esta enzima que permite explicar y predecir el curso estereoquímico de esta oxidación enzimática.



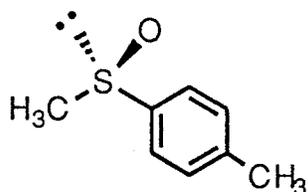
Esquema 16

La principal limitación de los métodos de oxidación, tanto química como enzimática, es que salvo contadas excepciones sólo es posible obtener uno de los sulfóxidos enantioméricos, mostrándose poco efectivos cuando el sulfuro presenta restos alquílicos, especialmente si éstos son voluminosos.

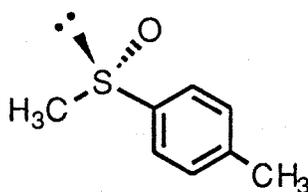
1.3. Objetivos

En este capítulo dedicado a la síntesis de sulfóxidos homoquirales nos propusimos conseguir los objetivos siguientes:

1º. Por utilización del método de síntesis, descrito por nuestro grupo de investigación, que se basa en la utilización de DAG como auxiliar quiral, nos propusimos desarrollar un procedimiento experimental que permitiera obtener metil-*p*-tolilsulfóxido en sus dos formas enantioméricas en grandes cantidades.

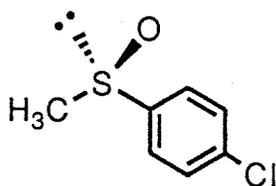


(*R*)-metil-*p*-tolilsulfóxido

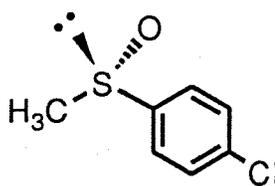


(*S*)-metil-*p*-tolilsulfóxido

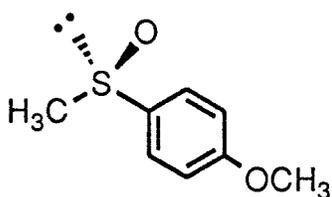
2º. Extender dicho método a la preparación de otros pares enantioméricos de metilarilsulfóxidos, tales como (*p*-clorofenil)-metil sulfóxido y metil-(*p*-metoxifenil) sulfóxido y metil-(1-naftil) sulfóxido.



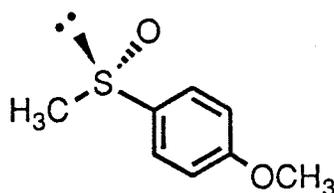
(*R*)-(*p*-clorofenil)-metil sulfóxido



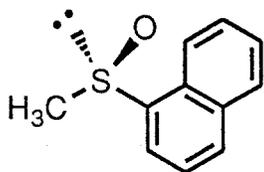
(*S*)-(*p*-clorofenil)-metil sulfóxido



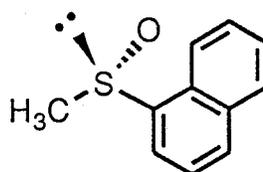
(*R*)-metil-(*p*-metoxifenil) sulfóxido



(*S*)-metil-*p*-metoxifenil sulfóxido

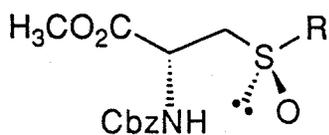


(*R*)-metil-(1-naftil) sulfóxido

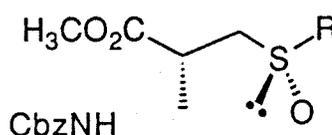


(*S*)-metil-(1-naftil) sulfóxido

3º. Extender la metodología de la DAG a la preparación de sulfóxidos homoquirales polifuncionales, en concreto a la obtención de sulfóxidos biológicamente activos derivados de la *L*-cisteína.



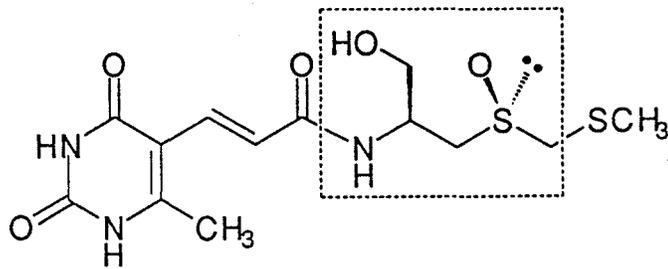
(*R*)-alquilsulfoxido de la *L*-cisteína



(*R*)-alquilsulfoxido de la *L*-cisteína

R = Me o Pr

4º. Síntesis formal de dos análogos del antibiótico esparsomicina.



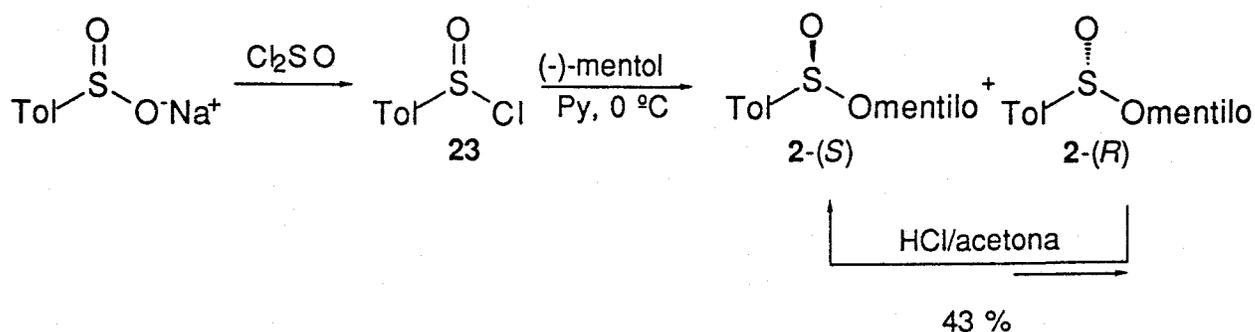
Esparsomicina

1.4. RESULTADOS Y DISCUSION

1.4.1. Síntesis de (+)-(R)-Metil-*p*-Tolilsulfóxido 21-(R)

La metodología de Andersen², con la modificación realizada por Solladie⁴, es el método más ampliamente utilizado para la síntesis de 21-(R). Debido a este hecho, inicialmente llevamos a cabo la síntesis de este sulfóxido siguiendo dicho procedimiento.

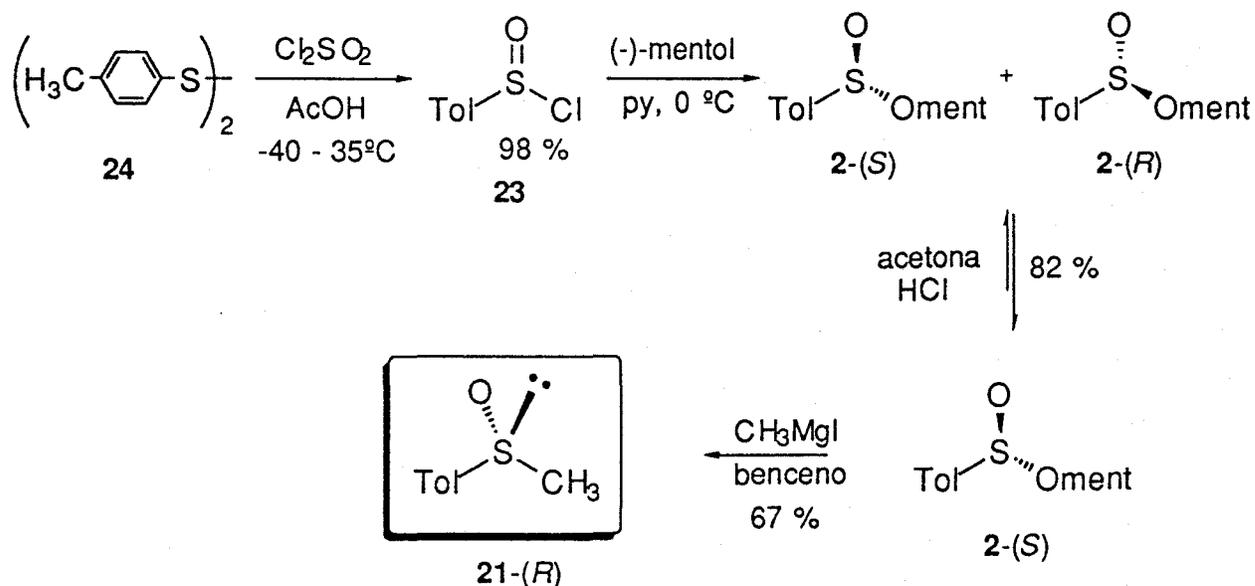
Así, la sal sódica del ácido *p*-toluenosulfínico se transformó en el cloruro de *p*-toluensulfínilo 23 por reacción con un exceso de cloruro de tionilo. El tratamiento de 23 con una disolución de (-) mentol en piridina a 0 °C conduce a una mezcla diastereomérica de *p*-toluenosulfinato de mentilo 2-(S) y 2-(R). Siguiendo el procedimiento descrito por Solladie⁴, dicha mezcla fué resuelta por cristalización fraccionada, tras equilibración en acetona y HCl, obteniéndose el sulfinato 2-(S) ópticamente puro con un 43% de rendimiento químico (esquema 17). (Aunque Solladié describe este proceso con mayor rendimiento químico (80%), en nuestras manos nunca se superó el 43% de rendimiento).



Esquema 17

Para mejorar el rendimiento químico en la obtención de 2-(*S*), decidimos cambiar en primer lugar el método de preparación del cloruro de sulfinilo **23**, utilizando el procedimiento descrito por Herrmann y cols²³, consistente en la oxidación de disulfuros con cloruro de sulfurilo. Así, la reacción del *p*-tolildisulfuro **24** con 3 eq de cloruro de sulfurilo y 2 eq de ácido acético a -40 °C rindió el cloruro de *p*-toluenosulfinilo **23**, con un rendimiento crudo del 98%. Dicho cloruro fué sometido a las mismas condiciones descritas anteriormente obteniéndose, tras varias cristalizaciones de acetona, el sulfinato 2-(*S*) con un 82% de rendimiento.

El tratamiento posterior de 2-(*S*) con ioduro de metilmagnesio en benceno a 0 °C dió lugar al metil-*p*-tolilsulfóxido **21-(*R*)** con un rendimiento del 67% (esquema 18).

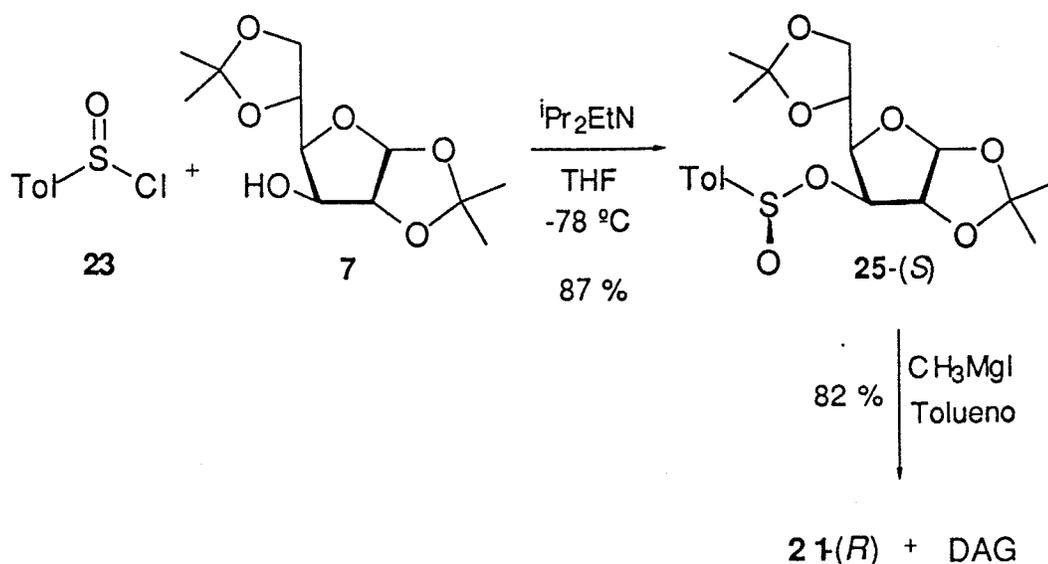


Esquema 18

Aunque con el método utilizado habíamos conseguido la síntesis de **21-(R)**, con un rendimiento aceptable, la técnica resultó ser de larga duración y bastante tediosa debido fundamentalmente a las numerosas cristalizaciones necesarias para la resolución de la mezcla de sulfinatos **2-(S)** y **2-(R)**.

Puesto que dicho sulfinato iba a ser producto de partida en posteriores investigaciones, nos propusimos buscar un método alternativo para la síntesis de **21-(R)** de una forma más rápida y con mejores rendimientos. Por ello, decidimos utilizar la metodología desarrollada en nuestro laboratorio⁷ para la síntesis de sulfóxidos utilizando como auxiliar quiral diacetón-*D*-glucosa **7** (DAG). La adición de una disolución de 1.2 eq de ⁱPr₂EtN y 1 eq de DAG en THF a otra del cloruro de sulfinilo **23**, preparado siguiendo la metodología de Herrmann²³, dió lugar al (*S*)-*p*-toluenosulfinato de DAG **25** ópticamente puro con un 87% de rendimiento, tras una única cristalización de hexano. La posterior sustitución nucleofílica con ioduro de metilmagnesio condujo al sulfóxido **21-(R)** en un 82% liberándose el auxiliar DAG en el medio de reacción (esquema **19**).

La separación del auxiliar quiral DAG, del producto de reacción **21-(R)**, puede llevarse a cabo fácilmente por comatografía flash. Sin embargo, si se quiere trabajar con mayores cantidades, como es nuestro caso, esta separación supone una limitación importante.

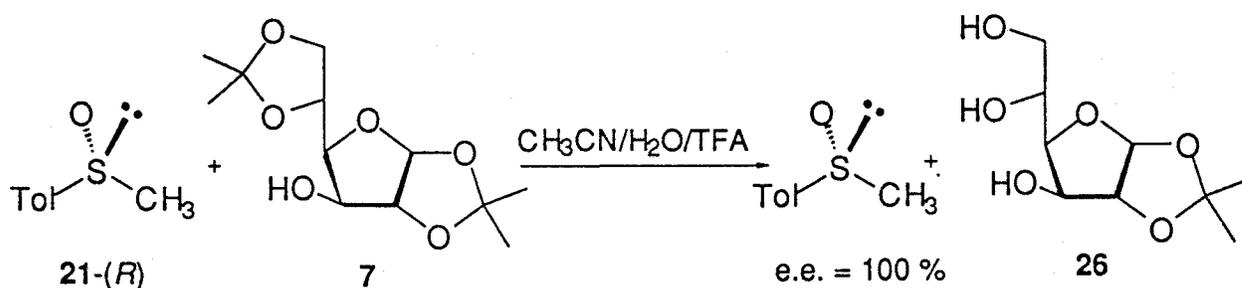


Esquema 19

Como posible alternativa a la separación cromatográfica, llegamos a la conclusión de que la ruptura de una de las funciones acetales presentes en **7** aumentaría notablemente la polaridad de la molécula de azúcar al dejar libres varios restos hidroxílicos. Esto posibilitaría su separación de **21-(R)** por simple extracción con un disolvente orgánico.

La reacción de desprotección de acetales está catalizada por ácidos, pero es conocido que algunos ácidos como HCl o H₂SO₄ provocan racemización de sulfóxidos²⁴, por lo que ambos ácidos deben descartarse. Por ello, decidimos utilizar ácido trifluoroacético (TFA) que, como es sabido, no provoca racemización en sulfóxidos. Así, el residuo obtenido, tras la sustitución nucleofílica (esquema 19), fué hidrolizado en acetonitrilo/agua/TFA dando lugar a una mezcla del sulfóxido **21-(R)** y el compuesto monoacetalico **26** que pudo ser fácilmente separado por extracción con agua. La cristalización del

residuo orgánico rindió el sulfóxido **21-(R)** ópticamente puro con un rendimiento químico del 80% (esquema **20**).

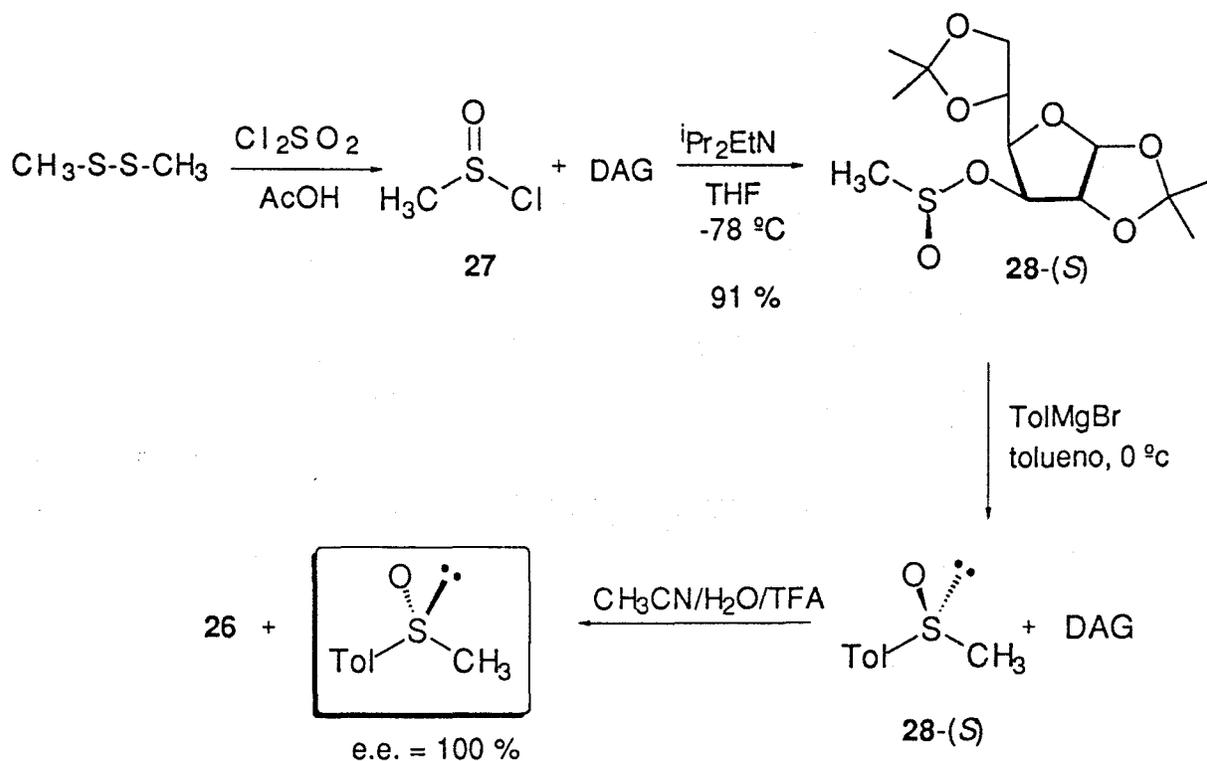


Esquema 20

1.4.2. Síntesis del (-)-(S)-Metil-p-tolilsulfóxido **21-(S)**

En vista de los buenos resultados obtenidos en la síntesis de **21-(R)**, decidimos utilizar la metodología de la DAG, descrita en el apartado anterior, para preparar **21-(S)**.

En primer lugar, se preparó el cloruro de metanosulfinilo **27** a partir del metildisulfuro, utilizando el procedimiento de Herrmann²³. La adición de una disolución de 1 eq de DAG y 1.2 eq de $^i\text{Pr}_2\text{EtN}$ en THF al cloruro de metanosulfinilo **27** dió lugar al (S)-metanosulfinato de DAG **28** ópticamente puro con un 91% de rendimiento, tras una única cristalización de hexano. El posterior desplazamiento nucleofílico con bromuro de *p*-tolilmagnesio, dió lugar al sulfóxido esperado **21-(S)** y DAG. El tratamiento del residuo con acetonitrilo/agua/TFA permitió separar el sulfóxido **21-(S)** ópticamente puro con un 80% de rendimiento (esquema **21**).



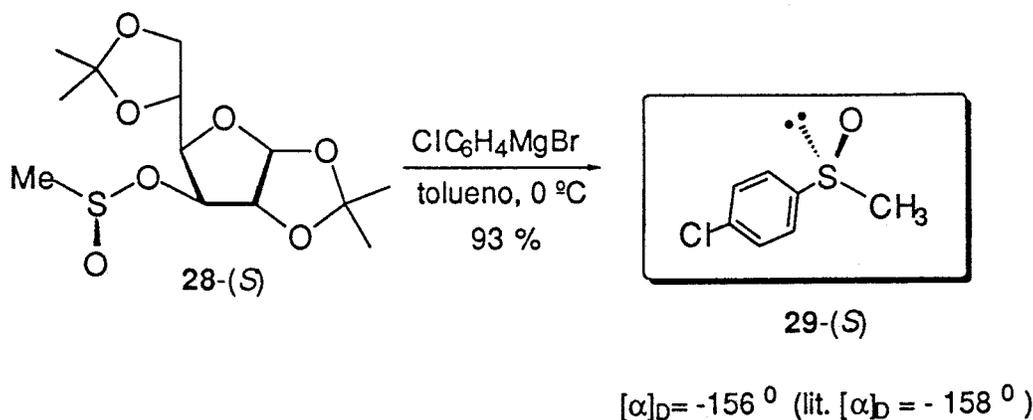
Esquema 21

De esta forma, combinando la metodología de la DAG con la hidrólisis ácida de una de las funciones acetálicas de la diaceton-*D*-glucosa, hemos desarrollado un método experimental que permite la síntesis de ambos sulfóxidos **21-(S)** y **21-(R)** enantioméricamente puros, en un escala superior a 0.1 mol, con muy buenos rendimientos y con considerable ahorro de tiempo respecto al método descrito por Solladie⁴.

1.4.3. Síntesis de los Sulfóxidos (R) y (S)-(p-Clorofenil)- Metilsulfóxido 29-(R) y 29-(S)

La aplicación de la metodología de la DAG a la síntesis de estos sulfóxidos implica en primer lugar la preparación del correspondiente cloruro de *p*-clorobencenosulfinilo **31**. Para ello, se partió del producto comercial 4-clorotiofenol, que fué oxidado con perborato sódico siguiendo la metodología descrita por McKillop²⁵. El disulfuro **30** fué posteriormente transformado en el cloruro de sulfinilo **31**, de acuerdo con el procedimiento de Herrmann²³.

Una vez obtenido el cloruro de sulfinilo **31**, se sometió a las condiciones generales de obtención de sulfinatos de DAG de configuración (S), es decir, 1 eq de DAG y 1.2 eq de ¹Pr₂EtN, en THF a -78 °C, para formar el *p*-clorobencenosulfinato de DAG **32** con un 78 % de rendimiento. La configuración asignada para el azufre fué (S) por analogía con la obtenida en el resto de sulfinatos sintetizados en las mismas condiciones. Por otro lado, el espectro de ¹H-RMN de 500 MHz mostró que dicho sulfinato presentaba un exceso diastereomérico > 98 %. Finalmente, el tratamiento de **32** con ioduro de metilmagnesio en tolueno a 0 °C dió lugar al sulfóxido 29-(R) en un 76 % de rendimiento químico(esquema 22).

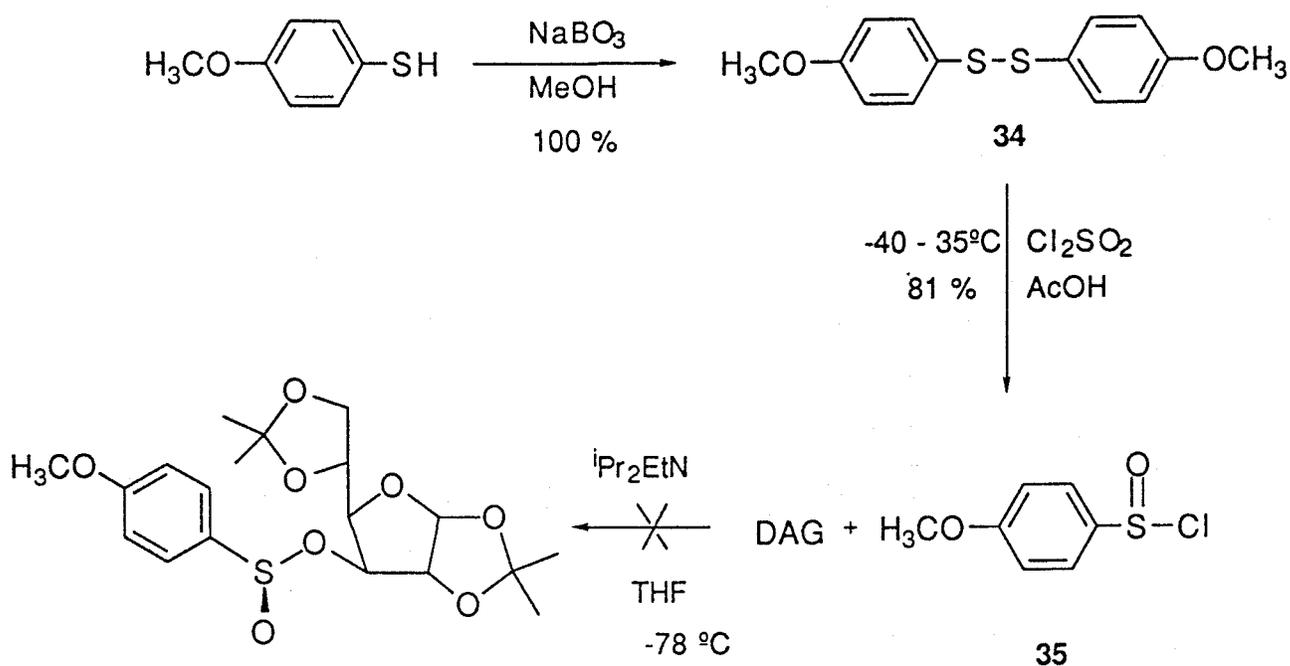


Esquema 23

1.4.4. Síntesis de los Sulfóxidos Enantiomeros (R) y (S)-Metil-(*p*-Metoxifenil)sulfóxido 33-(R) y 33-(S)

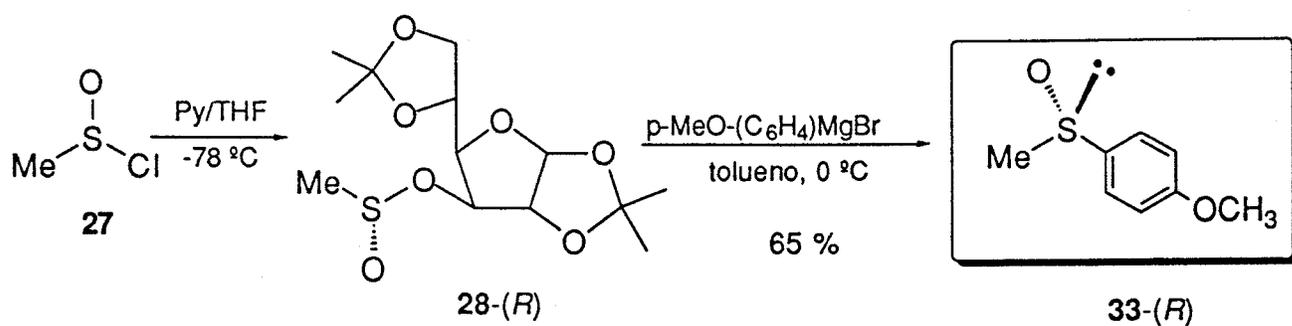
Comprobada la eficacia de la metodología de la DAG en la síntesis estereoselectiva de arilmetilsulfóxidos, decidimos volver a utilizarla para la obtención de los sulfóxidos enantioméricos metil-(*p*-metoxifenil)sulfóxido.

Inicialmente, al igual que en la preparación del sulfóxido 29-(R), abordamos la síntesis del *p*-metoxibencenosulfonato de DAG. La oxidación del *p*-metoxitiofenol con perborato sódico, tal como describe McKillop²⁵, dió lugar al correspondiente disulfuro de *p*-metoxibenceno 34 el cual fué transformado en el cloruro de ácido sulfínico 35 utilizando las condiciones de oxidación del método de Herrmann²³. Sorprendentemente, la reacción del cloruro de sulfínico 35 con 1 eq de DAG y 1.2 eq de ⁱPr₂EtN en THF a -78 °C no rindió el *p*-metoxibencenosulfonato esperado, quizás por ser este cloruro de sulfínico extremadamente lábil (esquema 24).



Esquema 24

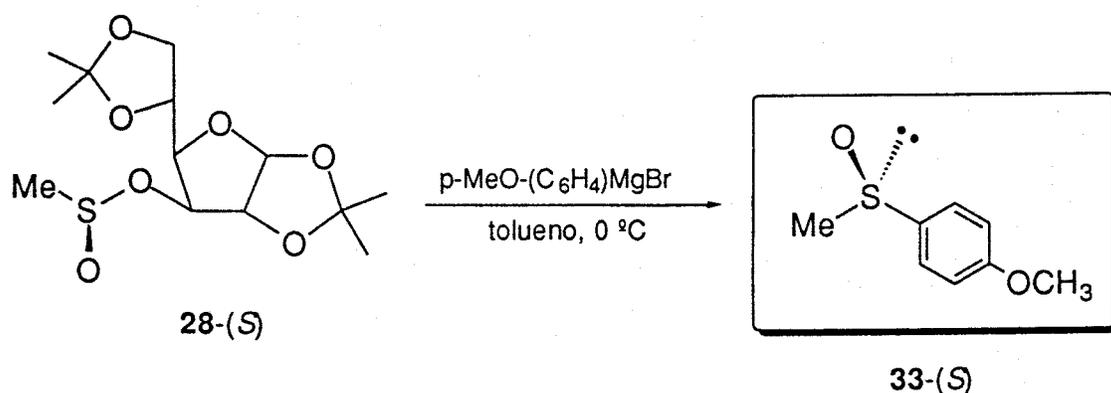
Debido a este contratiempo, nos vimos obligados a modificar el esquema de síntesis para este caso concreto. La alternativa escogida fué utilizar el (*R*)-metanosulfinato de DAG 28-(*R*). Para ello se partió del cloruro de metanosulfinilo 27 al que se añadió una disolución de 1 eq de DAG y 1.2 eq de piridina en THF a -78°C . Se obtuvo de esta forma el sulfinato 28-(*R*) ópticamente puro con un rendimiento químico del 85% tras purificación cromatográfica. La adición de bromuro de *p*-metoxifenilmagnesio a una disolución de dicho sulfinato 28-(*R*) en tolueno a 0°C dió lugar al sulfóxido 33-(*R*) con un 65% de rendimiento (esquema 25).



$[\alpha]_D = +160^\circ$ (lit: $[\alpha]_D = +165.9^\circ$)

Esquema 25

Para la obtención del sulfóxido enantiomérico 33-(S), se utilizó el mismo esquema sintético seguido en la preparación de los sulfóxidos 21-(S) y 29-(S). Así, la reacción de sustitución nucleofílica del (S)-metanosulfonato de DAG 28-(S) con bromuro de *p*-metoxifenilmagnesio en tolueno rindió el metil-(*p*-metoxifenil)sulfóxido 33-(S) con un rendimiento químico del 61% (esquema 26).



$[\alpha]_D = -167^\circ$ (lit: $[\alpha]_D = +165^\circ$ (R))

Esquema 26

1.4.5. Síntesis de los Sulfóxidos (*R*) y (*S*)-Metil-(1-naftil)

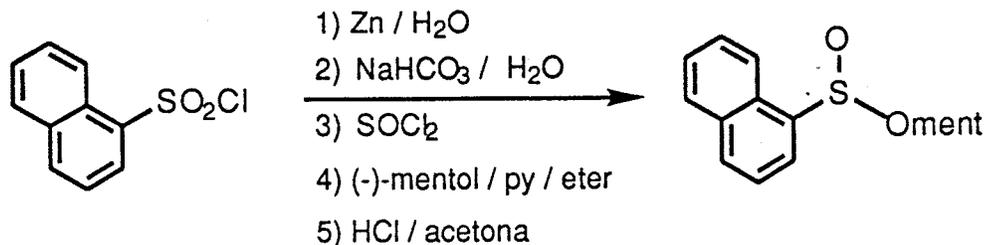
Sulfóxido 36-(*R*) y 36-(*S*)

Jacobus y Mislow⁴ han descrito la síntesis del (+)-(*R*)-metil-(1-naftil) sulfóxido 36-(*R*) con un exceso enantiomérico del 30%, mediante la reacción de sustitución nucleofílica del bromuro de 1-naftilmagnesio y el correspondiente (*R*)-metanosulfinato de mentilo. El bajo exceso enantiomérico obtenido se debe a que el metanosulfinato de mentilo precursor se encontraba como una mezcla diastereomérica, 65% del diastereómero de configuración (*R*) en el átomo de azufre y 35% del de configuración opuesta.

Como en casos anteriores, decidimos investigar una metodología diferente que nos permitiera obtener, de forma satisfactoria, el (*R*)-metil-(1-naftil) sulfóxido 36-(*R*) ópticamente puro. Así, se pensó que una solución podría derivarse del uso del procedimiento descrito por Andersen,² que consiste en la preparación del (*S*)-1-naftalenosulfinato de mentilo y su posterior tratamiento con bromuro ó yoduro de metilmagnesio.

Efectivamente, el primer paso consistió en la transformación del cloruro de 1-naftalenosulfonilo en la correspondiente sal sódica del ácido 1-naftalenosulfínico, mediante la reducción con Zn metálico y posterior tratamiento con hidróxido sódico. La reacción de esta sal con cloruro de tionilo, conduce al cloruro de 1-naftalenosulfinilo el cual se hace reaccionar a 0°C con (-)-mentol y piridina en éter seco. La mezcla diastereomérica resultante de los dos sulfinatos de mentilo 37-(*R*) y 37-(*S*) se equilibra con HCl concentrado en acetona a 0°C durante varios días, obteniéndose, después de una cristalización de acetona caliente, el (-)-(*S*)-1-naftalenosulfinato de mentilo 37-(*S*)

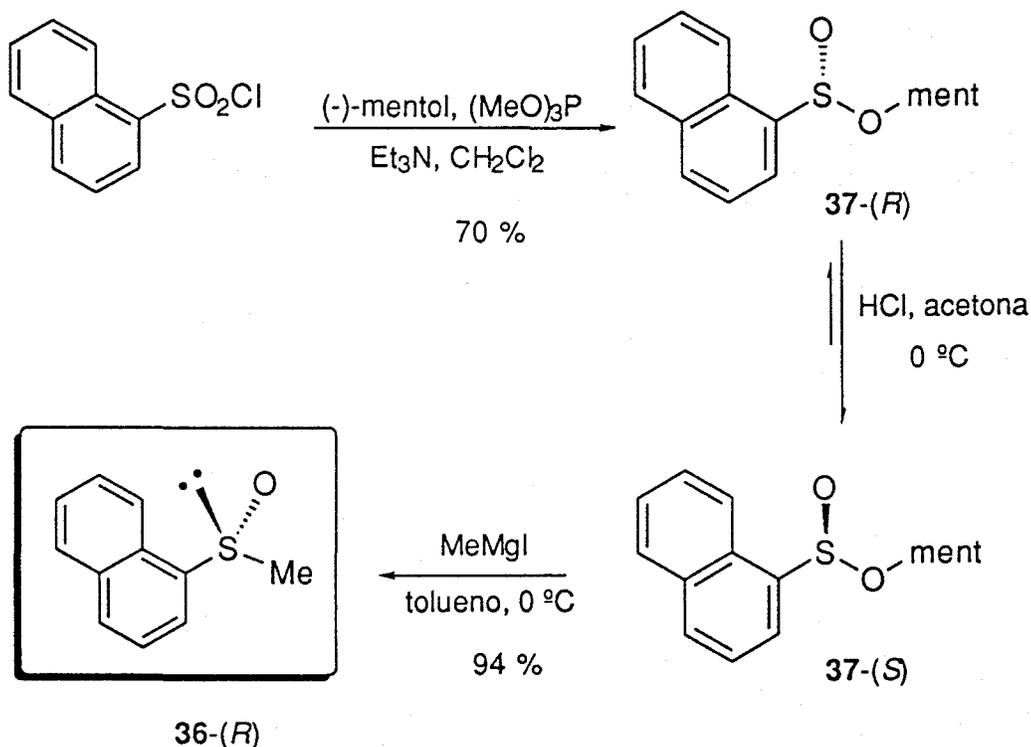
ópticamente puro con un rendimiento del 6% (Esquema 27). Este rendimiento es del mismo orden que el descrito en la literatura.⁴



Esquema 27

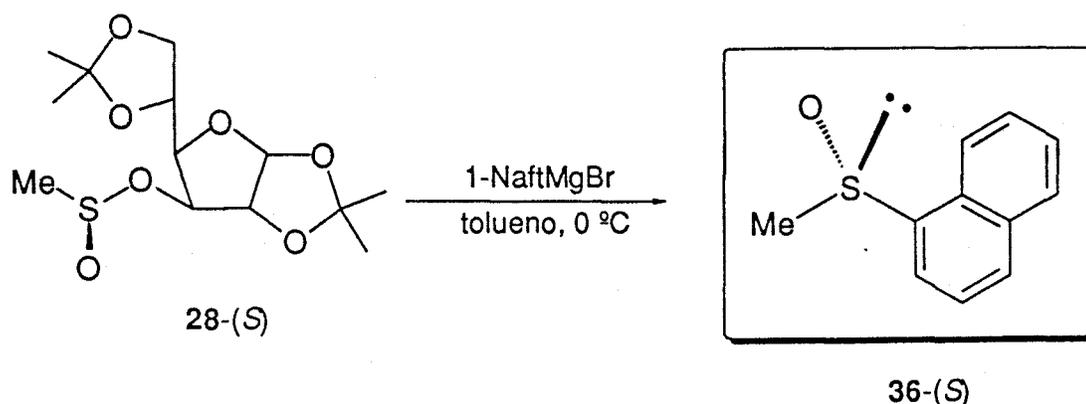
Debido a que el (*S*)-1-naftalenosulfinato de mentilo **37-(*S*)** se obtiene con un rendimiento químico muy bajo, este procedimiento no se consideró el adecuado para la síntesis del (*S*)-sulfinato **37-(*S*)**, nuestro producto de partida para la síntesis del (*R*)-metil-(1-naftil) sulfóxido **36-(*R*)**, por lo que se decidió utilizar el procedimiento para la obtención de sulfinatos descrito por Sharpless.²⁶ De acuerdo con este procedimiento, el cloruro de 1-naftalenosulfonilo se hace reaccionar con 0.7 equivalentes de (-)-mentol, 1.0 eq de trietilamina y 1.3 eq de fosfito de trimetilo en diclorometano seco. Después de 2 horas a reflujo, la mezcla de reacción se filtra sobre gel de sílice obteniéndose la mezcla diastereomérica de los dos sulfinatos de mentilo **37-(*R*)** y **37-(*S*)**, que se equilibra con HCl concentrado en acetona a 0°C al cabo de varios días. Finalmente, por cristalización de acetona caliente se obtiene el (*S*)-1-naftalenosulfinato de mentilo **37-(*S*)** ópticamente puro con un rendimiento químico del 70% (Esquema 28).

La reacción del (*S*)-1-naftalenosulfonato de mentilo 37-(*S*) con bromuro de metilmagnesio en benceno a 0°C conduce al (+)-(*R*)-metil-(1-naftil) sulfóxido 36-(*R*) ópticamente puro con un rendimiento del 94% (Esquema 28).



Esquema 28

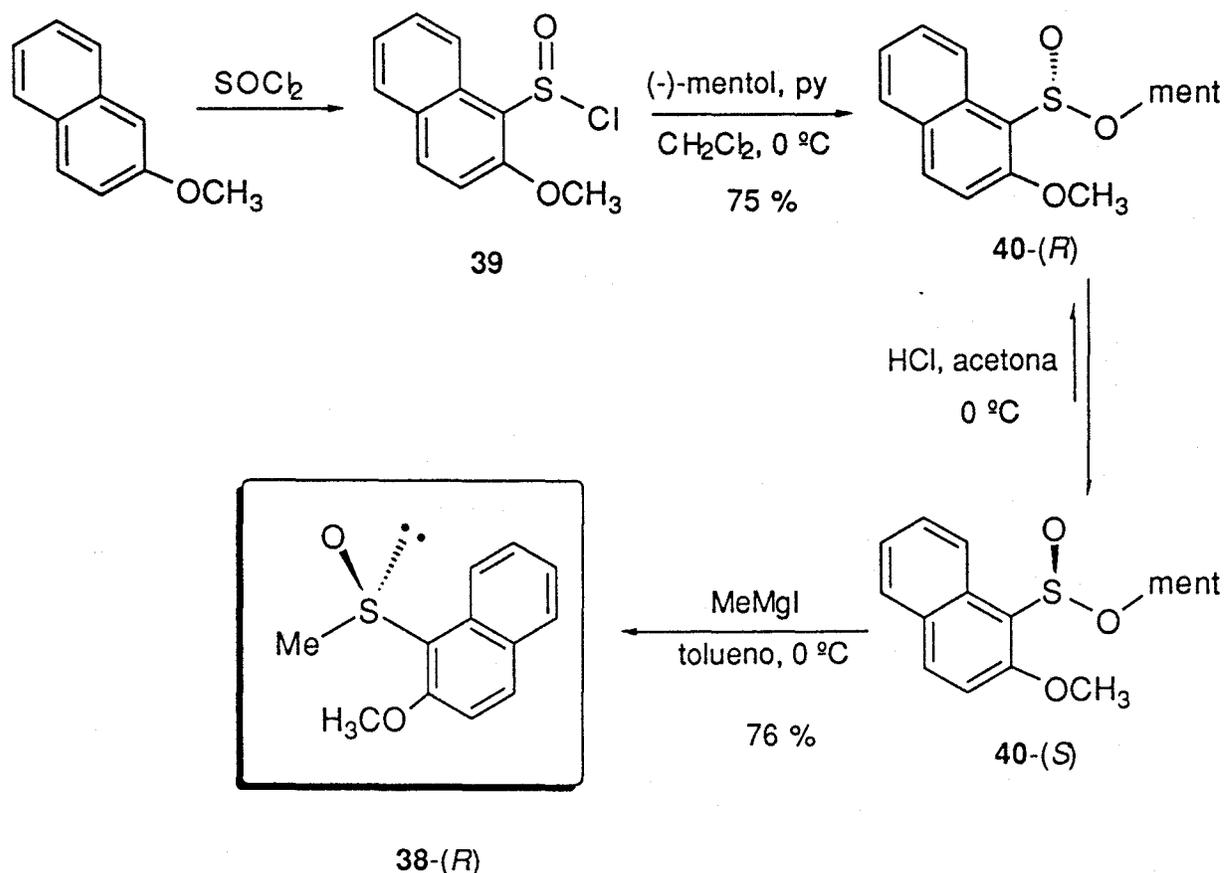
Para la síntesis del enantiómero 36-(*S*) decidimos utilizar la metodología de la DAG⁷ especialmente útil para la obtención de arilmetilsulfóxidos de configuración (*S*). El tratamiento del (*S*)-metanosulfonato de DAG 28-(*S*) con yoduro de 1-naftilmagnesio a 0 °C permitió obtener el (*S*)-1-naftilmetilsulfóxido 36-(*S*) ópticamente puro con un rendimiento del 70% (esquema 29).



Esquema 29

1.4.6. Síntesis de (+)-(R)-Metil-(2-metoxi-1-naftil)-Sulfóxido 38-(R)

Para la preparación de este compuesto se siguió el método de Pyne y col.²⁷ Así, la reacción de 2-metoxinaftaleno con cloruro de tionilo origina el cloruro de (2-metoxi-1-naftaleno)sulfinilo 39 que, por un tratamiento similar al descrito por Andersen² para la obtención del *p*-toluenosulfinato de mentilo 2, permite obtener una mezcla diastereomérica de los (2-metoxi-1-naftaleno)-sulfinatos de mentilo 40-(*R*) y (*S*). De nuevo la equilibración de la mezcla con HCl en acetona a 0 °C y la subsiguiente cristalización permite la obtención del sulfinato 40-(*S*) ópticamente puro con un 75% de rendimiento. Al igual que en los casos anteriores, la reacción con yoduro de metilmagnesio condujo al (*R*)-metil-(2-metoxi-1-naftil) sulfóxido 38-(*R*) con un 76% de rendimiento (esquema 30).



Esquema 30

1.4.7. Síntesis de los Esteres Metílicos de la *N*-(Benciloxicarbonil)-*(R)*-*S*-Oxo-*S*-Metil-*L*-Cisteína 41-(*R*) y 41-(*S*)

Comprobada la utilidad del método de la DAG para la síntesis de arilmetilsulfóxidos, nos propusimos su extensión a la síntesis de sulfóxidos funcionalizados más interesantes desde el punto de vista sintético. Inicialmente, nuestro esfuerzo se encaminó a la síntesis de una serie de aminoácidos de origen natural que poseen el grupo sulfinilo. Estos aminoácidos-sulfóxidos son derivados de la cisteína y se encuentran presentes en todas las especies

vegetales del género *Allium*²⁸ de los que representa un porcentaje considerable de su peso seco.

El interés biológico que presentan estos aminoácidos es muy diverso y se conoce desde hace varias décadas. Se caracterizan por ser responsables del aroma^{28d} de las especies que componen dicho género, pudiéndose considerar la variación en sus proporciones como un factor taxonómico. Así, al alilsulfóxido de la cisteína se le considera responsable de una de las características más sobresalientes de algunas de estas especies vegetales, como son sus propiedades lacrimógenas. Adicionalmente, tanto de forma directa como por transformación enzimática, mediada por la alinasa presente en estas plantas, estos aminoácidos son responsables de muchas de las propiedades terapéuticas^{28a} atribuidas a estas especies, como son la inhibición de la síntesis de colesterol²⁹, antiagregantes plaquetarios³⁰, actividad anticancerígena y actividad antimicrobiana^{28a}.

Por otro lado, este tipo de estructura de aminoácido-sulfóxido se ha encontrado en los metabolitos provenientes de rutas metabólicas que implican una conjugación con glutatión³¹, ya que poseen estructura de los productos de oxidación de derivados del ácido mercaptúrico³² (figura 2).

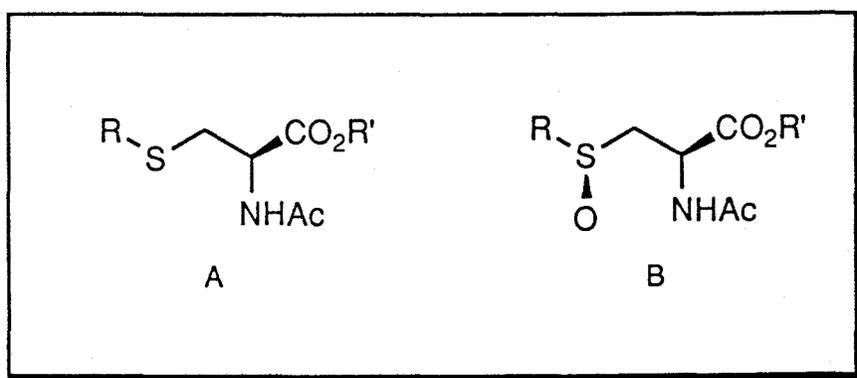


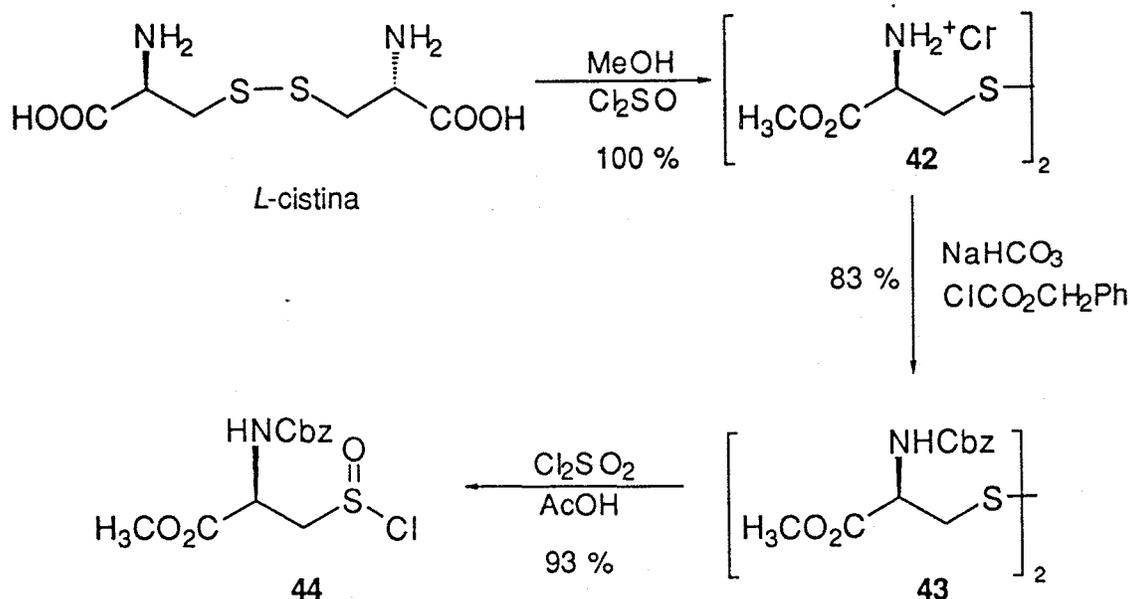
Figura 2. Estructura de ácido mercaptúrico (A) y sulfóxido (B).

Aunque todos estos derivados son muy bien conocidos, su estudio siempre se ha realizado a partir de extractos naturales^{28b} o por medio de síntesis³³ que en ningún caso ha sido realizada de forma estereoselectiva (alquilación de la cisteína y posterior oxidación seguida de la separación de diasterómeros por diferentes técnicas cromatográficas). Por todo ello, nos propusimos abordar un método de síntesis estereoselectiva de estos aminoácidos-sulfóxidos, utilizando DAG como único inductor de la quiralidad⁷.

En concreto se abordó la síntesis a partir del disulfuro natural de la cisteína, *L*-cistina, por transformación al correspondiente cloruro de sulfinilo. Sin embargo, dado que existen en la molécula dos grupos funcionales adicionales susceptibles de ser modificados por las condiciones de oxidación utilizadas en el método de Herrmann²³, que en primer lugar se consideró necesaria la protección de ambos grupos funcionales. El grupo carboxílico se protegió en forma de éster metílico por tratamiento de la *L*-cistina con metanol en presencia de un exceso de cloruro de tionilo, obteniéndose el éster metílico **42** en forma de clorhidrato con rendimiento cuantitativo. La protección del grupo amino se llevó a cabo en forma de carbamato **43**, por tratamiento de **42** con cloroformiato de bencilo en medio básico (esquema **31**).

Una vez protegidos ambos grupos funcionales procedimos a la síntesis del éster metílico de la *N*-(benciloxicarbonil)-*L*-*S*-oxo-*S*-cloro cisteína **44**, utilizando para ello las condiciones de oxidación descritas en el método de Herrmann²⁵.

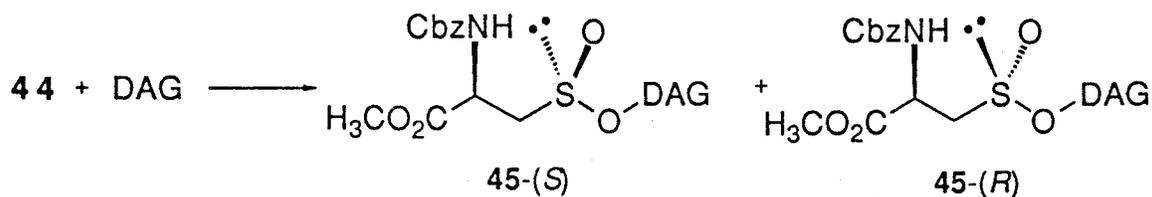
Tras eliminación del exceso de cloruro de sulfuro, se obtiene el cloruro de sulfinilo **44** como un sólido con un rendimiento del producto crudo del 93% (esquema 31).



Esquema 31

La reacción entre el cloruro de sulfinilo **44** y DAG se llevó a cabo utilizando diversas condiciones de reacción, ya que es bien conocido que la estereoselectividad de la reacción entre la DAG y diversos cloruros de sulfinilo depende de la base y el disolvente utilizados⁷. Los resultados obtenidos se encuentran recogidos en la tabla 4.

Tabla 4. Influencia de la base y el disolvente en la estereoquímica de la reacción de DAG con el cloruro de sulfinilo **44**



Entrada	base	disolvente	rdto (%)	45S : 45R ^a
1	ⁱ Pr ₂ EtN	Tolueno	94	80 : 20 ^b
2	"	THF	86	55 : 45
3	"	CH ₂ Cl ₂	84	68 : 32
4	"	CH ₃ CN ^c	95	79 : 21
5	Piridina	Tolueno	98	13 : 87
6	"	THF	93	15 : 87
7	"	CH ₂ Cl ₂	95	8 : 92 ^d
8	"	CH ₃ CN ^c	96	22 : 78

a) El exceso diastereomérico fue determinado por ¹H-RMN 500 MHz

b) 45S se purificó por cristalización de éter

c) La reacción se realiza a -20°C

d) 45R se purificó por cromatografía en columna hexano/éter (3:2)

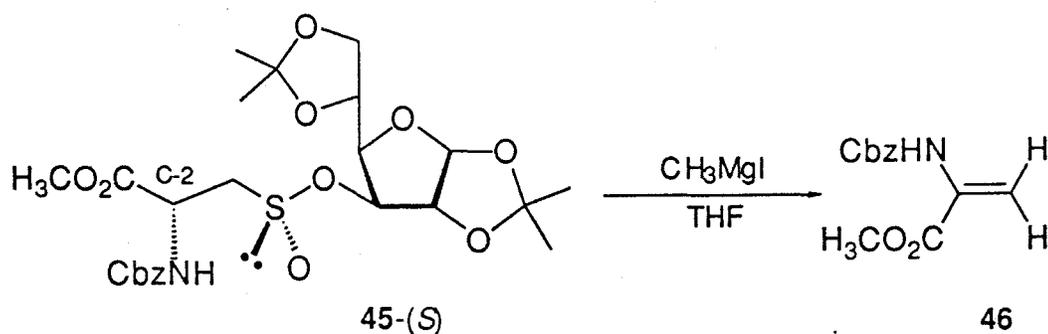
Como se puede observar existe una marcada influencia tanto del disolvente como de la amina terciaria en la estereoselectividad del proceso. La influencia del disolvente es más marcada cuando la amina utilizada es ⁱPr₂EtN (entradas 1 a 4). Aunque en todos los casos el diastereómero mayoritario resultó ser el (S), se observa baja estereoselectividad cuando se utiliza THF o

CH₂Cl₂ como disolvente (entradas 2 y 3). Los mejores efectos inductores se observaron al utilizar tolueno o acetonitrilo (entradas 1 y 4), con la ventaja adicional que el isómero mayoritario puede ser purificado fácilmente por recristalización en éter.

El uso de piridina como amina terciaria origina el isómero **45-(R)** mayoritariamente (entradas 5 a 8). En este caso, la diastereoselectividad no depende tan marcadamente del disolvente utilizado. Es de destacar los buenos resultados obtenidos al utilizar CH₂Cl₂ como disolvente obteniéndose **45-(R)** con un exceso diasteromérico del 84% y con un rendimiento del 95% (entrada 7). La purificación del isómero mayoritario se realizó por cromatografía flash.

En base a los resultados recogidos en la tabla 4 se escogió la combinación de ⁱPr₂EtN con tolueno como condiciones óptimas para la obtención del éster metílico de la N-(benciloxycarbonil)-(S)-S-oxo-S-(1,2; 5,6 diisopropiliden- α -D-glucofuranos-3-iloxi)-L-cisteina **45-(S)** ópticamente puro mientras que la combinación piridina / CH₂Cl₂ se eligió para la obtención de **45-(R)**.

El tratamiento de **45-(S)** con ioduro de metilmagnesio, de la misma forma que los demas sulfinatos, debería conducir al metilsulfóxido **41**. Sin embargo, los primeros ensayos no resultaron satisfactorios. El primer problema se presentó al no ser soluble el sulfinato en tolueno por lo que el disolvente empleado fué THF. Además, tanto la adición de ioduro de metilmagnesio a 0 °C como a -78 °C conducía al producto de eliminación **46** exclusivamente (esquema 32).

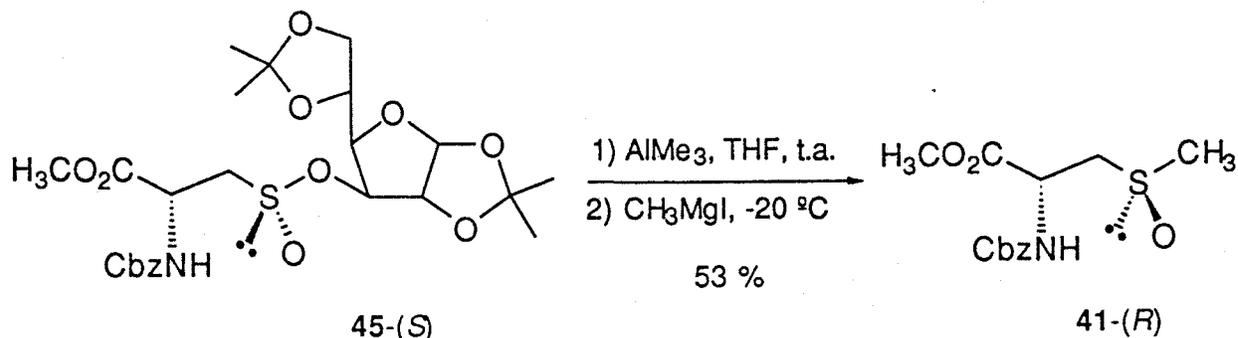


Esquema 32

Estos resultados fueron atribuidos a la alta acidez del protón presente en el carbono quiral C₂, que puede ser extraído por el magnesiano formándose exclusivamente el producto de eliminación. Para resolver dicha dificultad, se pensó en la utilización de un organometálico menos básico, tal como, diaquilcupratos. Desafortunadamente, ni la variación de la cantidad de cuprato utilizada, ni la disminución de la temperatura de reacción condujo a la formación del sulfóxido esperado.

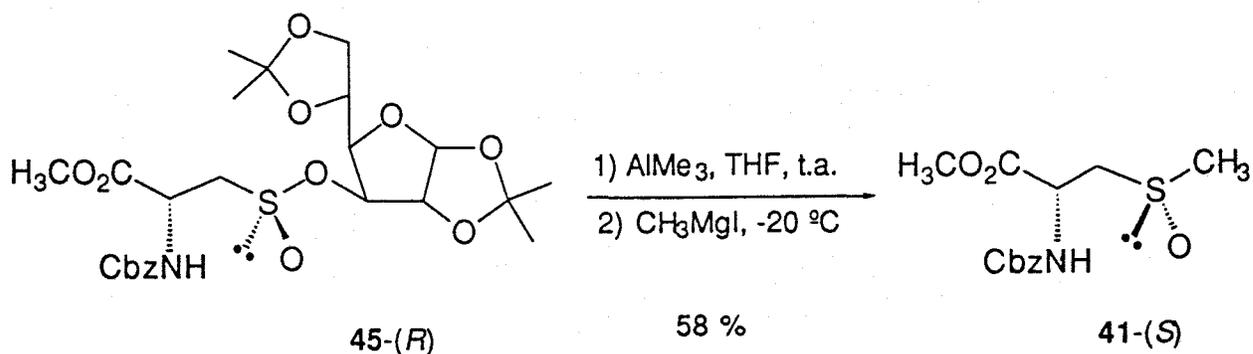
En la literatura se ha descrito^{11a,34} que diversas sulfonamidas β-oxygenadas no reaccionan limpiamente con magnesianos, probablemente debido a problemas de quelación del magnesio, a no ser en presencia de trimetilaluminio (apartado 1.2.1, esquema 10). Debido a las dificultades encontradas anteriormente, nos decidimos por utilizar dicha técnica. Así, el tratamiento del sulfinato **45-(S)** con AlMe₃ a temperatura ambiente, seguido de la adición de 3 eq de yoduro de metilmagnesio a -20 °C, permitió obtener el sulfóxido **41-(R)** ópticamente puro con un rendimiento del 53% (esquema 33). Al igual que en casos similares, la configuración en el azufre se asignó como (*R*) considerando que el desplazamiento nucleofílico transcurre con total

inversión de configuración. Este punto se confirmó posteriormente por correlación química (ver apartado 1.4.8).



Esquema 33

La preparación del sulfóxido de configuración enantiomérica en el azufre **41-(R)**, se realizó de forma similar utilizando el sulfinato **45-(R)** como producto de partida. El tratamiento de este sulfinato con trimetilaluminio y 3 eq de ioduro de metilmagnesio rindió el metilsulfóxido de la *L*-cisteína protegido **41-(S)** con un rendimiento del 58% (esquema 34)

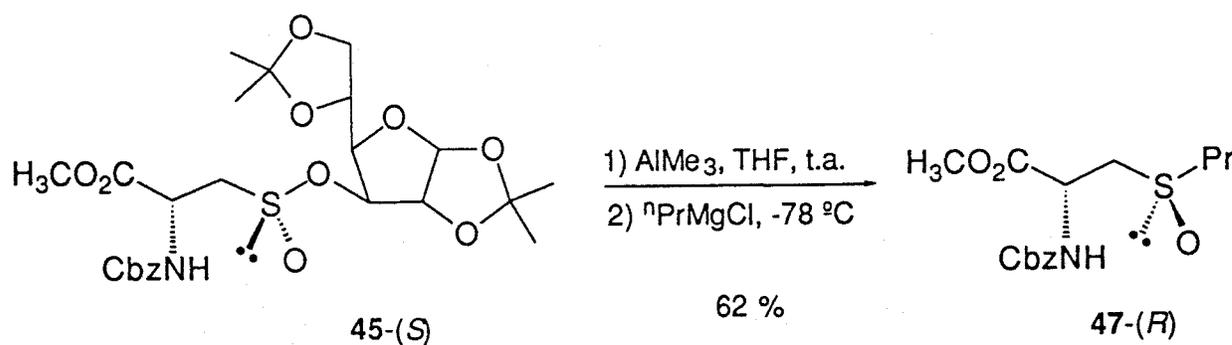


Esquema 34

1.4.8. Síntesis de los Esteres Metílicos de la *N*-(Benciloxicarbonil)-*S*-Oxo-*S*-Propil-*L*-Cisteína 47-(*R*) y 47-(*S*)

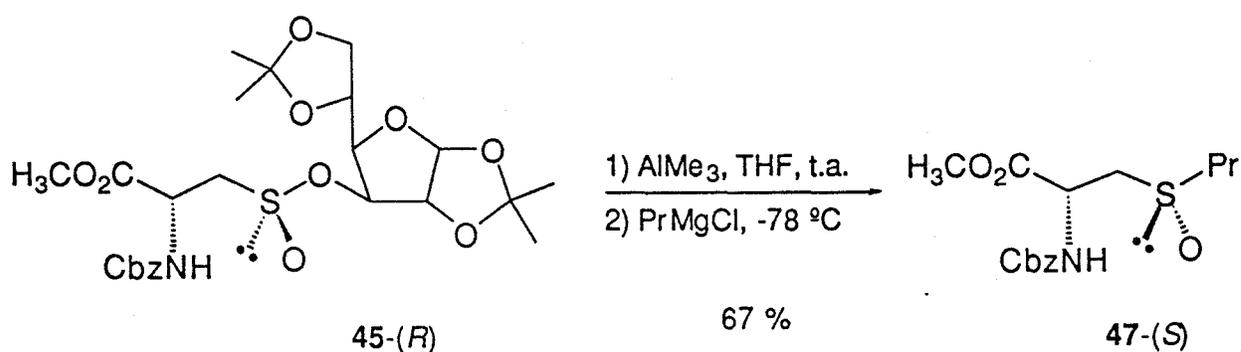
La *S*-oxo-propil-*L*-cisteína es uno de los principales responsables del aroma en las especies del género *Allium*^{28d}. Para su síntesis seguimos un procedimiento similar al descrito en el apartado anterior.

Así, la adición de 1.2 eq de trimetilaluminio a una disolución del sulfinato 45-(*S*), seguida del tratamiento con 3 eq de cloruro de propilmagnesio a -78 °C rindió el propilsulfóxido 47-(*R*) ópticamente puro con un rendimiento químico del 62% (esquema 35).



Esquema 35

El sulfóxido de configuración opuesta en el azufre fué preparado a partir del sulfinato de DAG 45-(*R*). Tras la adición del cloruro de propilmagnesio a -78 °C y posterior purificación cromatográfica, se obtuvo el propil sulfóxido 47-(*S*) en un 67% de rendimiento químico (esquema 36).



Esquema 36

1.4.9. Síntesis Formal de Análogos del Antibiótico Esparsomicina

La esparsomicina es un antibiotico³⁵ aislado de *Streptomyces sparsogenes* y de *Streptomyces cuspidosporus*. Se caracteriza por ser un antibiótico de amplio espectro con actividad frente a Gram (+) y Gram (-)³⁶. La esparsomicina ha mostrado actividad en cultivos celulares infectados por virus y últimamente se estudia su posible actividad citostática. El mecanismo de acción que se le atribuye se explica en base a su capacidad para inhibir la biosíntesis de proteínas impidiendo la formación de enlaces peptídicos a nivel de la enzima peptidil transferasa³⁷. Recientemente, se ha demostrado que el grupo sulfóxido presente en la molécula es fundamental en su actividad biológica y que por tanto, la quiralidad en este centro estereogénico es determinante en la actividad bactericida.

Desde que su estructura fué asignada han sido varios los intentos de síntesis total³⁸, tanto de la misma esparsomicina, como de otros analogos estructurales. En todos los casos para la preparación del azufre sulfinílico quiral de la molécula se ha llevado a cabo mediante oxidación obteniéndose ambos sulfóxidos diasteroméricos, que posteriormente han sido separados por cristalización o utilizando técnicas cromatográficas.

Del análisis detallado de la estructura de la esparsomicina **48** (figura 3) podemos destacar la gran similitud entre la parte quiral de la misma y los metilsulfóxidos **41**-(*R*) y **41**-(*S*) obtenidos anteriormente. Debido a este hecho, nos propusimos la transformación de ambos sulfóxidos en el enantiómero y un diasterómero de dicho sintón quiral

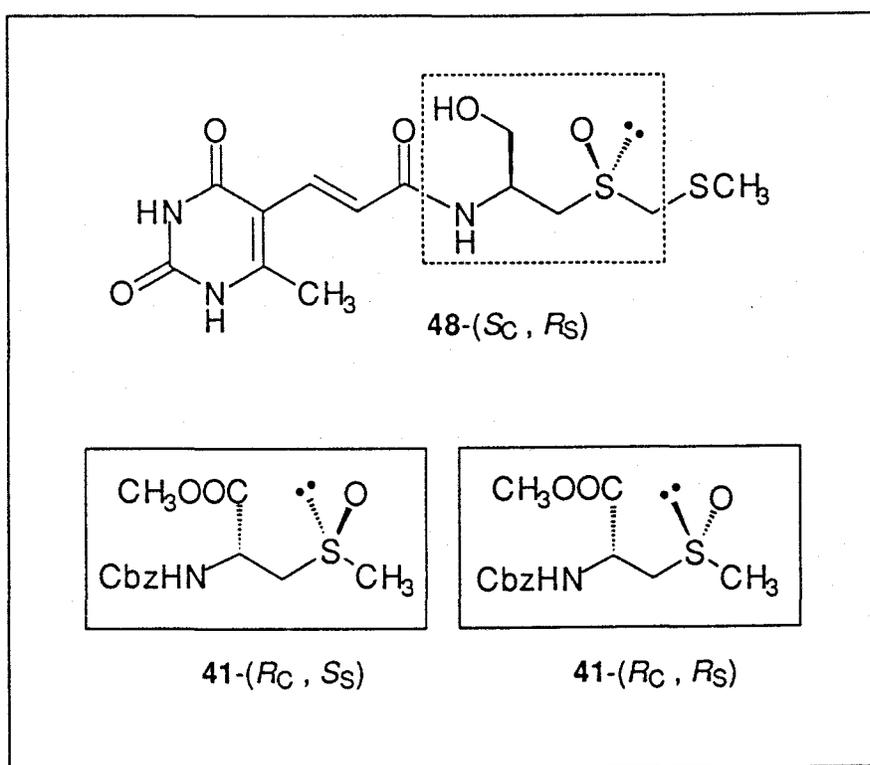
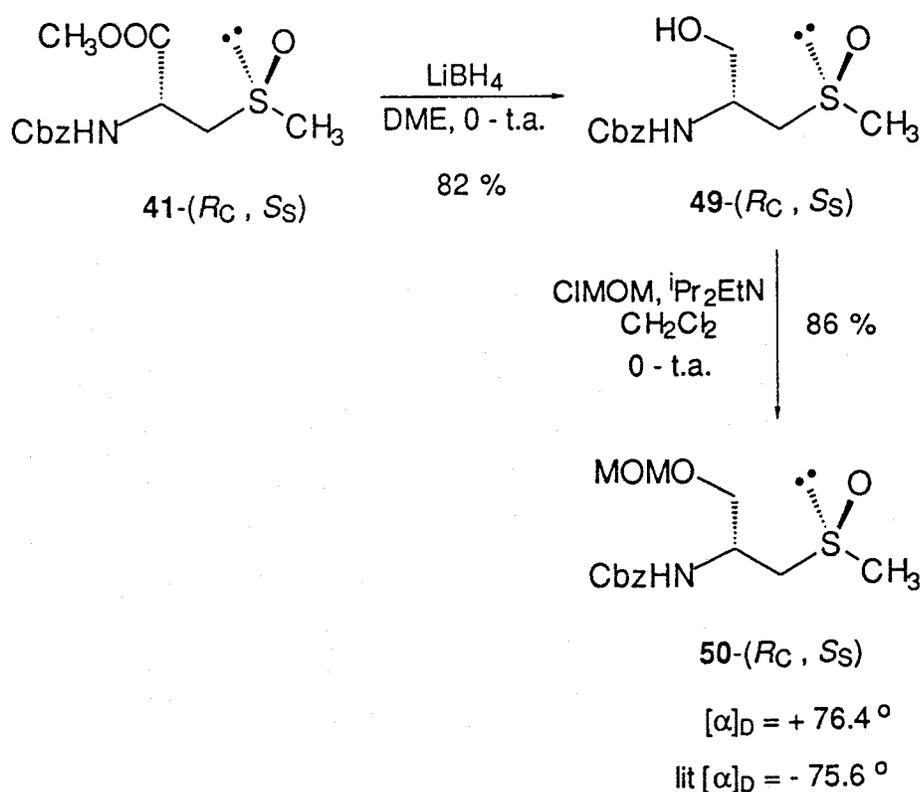


Figura 3. Similitud estructural entre los sulfóxidos **41** y la esparsomicina **48**

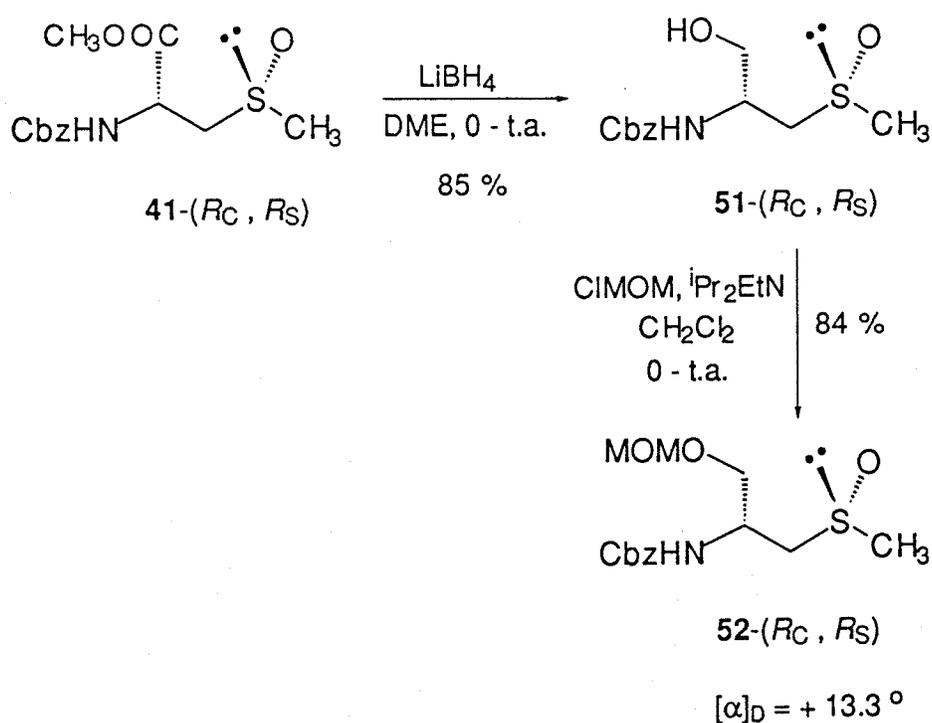
La síntesis del fragmento quiral de la esparsomicina se llevó a cabo de la siguiente forma. En primer lugar, se sometió al sulfóxido **41**-(*R*) a reducción con LiBH_4 ^{38g}, obteniéndose el N-(benciloxicarbonil)-(*R*)-S-oxo-S-metil-L-cisteinol **49** con un 82% de rendimiento. El enantiómero de este derivado está descrito en la literatura^{36g} siendo coincidentes los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN con los de **49** (*R*_C, *S*_S). En un paso posterior, se procedió a la protección del grupo hidroxilo recién formado en forma de acetal³⁹ por tratamiento con (clorometil)metileter en presencia de $i\text{Pr}_2\text{EtN}$ (esquema 37). Se obtuvo así el derivado protegido, N-(benciloxicarbonil)-O-(metoximetil)-(*R*)-S-oxo-S-metil-L-cisteinol **50**, ópticamente puro en un 86% de rendimiento (esquema 37).



Esquema 37

El enantiómero de este compuesto **50** se ha descrito en la literatura^{38g} coincidiendo el valor absoluto de la rotación óptica, pero de signo contrario como era de esperar.

La aplicación del mismo protocolo al metilsulfóxido **41-(S)** dió lugar al N-(benciloxicarbonil)-O-(metoximetil)-(S)-S-oxo-S-metil-L-cisteinol **52** con un rendimiento global del 71% (esquema 38).



Esquema 38

En la literatura^{38g} se ha descrito el enantiomero de este compuesto **51** como una mezcla enriquecida por lo que sus propiedades físicas no eran conocidas.

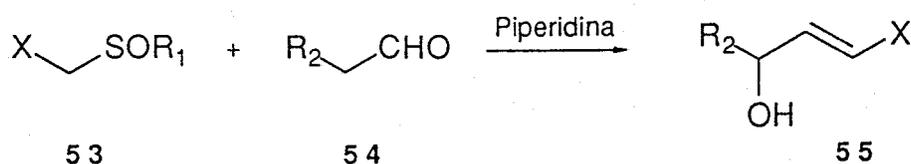
De forma indirecta, la síntesis de **50** y **52** permite confirmar la asignación de la estereoquímica en el átomo de azufre de **41-(S)** y **41-(R)** (apartado 1.4.7).

CAPITULO II

UTILIZACION DE BIS-SULFOXIDOS EN EL PROCESO SPAC

2.1.- INTRODUCCION Y OBJETIVOS

El proceso denominado con el acrónimo SPAC (Sulfoxide, Piperidine And Carbonyl) por Burgess⁵⁵, o también Condensación Knoevenagel Hidroxilativa por Trost⁵⁷, ha despertado un gran interés en los últimos años como método de extensión de una cadena carbonada, dado que permite la preparación de (*E*)- γ - hidroxialquenos del tipo **55**. Estos compuestos agrupan en su estructura una serie de grupos funcionales fácilmente transformables en posteriores manipulaciones, lo que hace del método una herramienta de síntesis extremadamente útil. Como productos de partida, sólo se necesitan aldehidos enolizables, **54**, y sulfóxidos del tipo **53** que posean en posición α algún sustituyente atractor de electrones. Como se indica en el esquema, los grupos atractores de electrones que se han empleado hasta la fecha son ciano^{52,53}, éster^{49,50,56,57}, cetona⁵⁸, sulfona⁵⁹ y fosfonato⁶⁰. La condensación se lleva a cabo en presencia de piperidina que actúa como base y tiófilo (esquema 39).

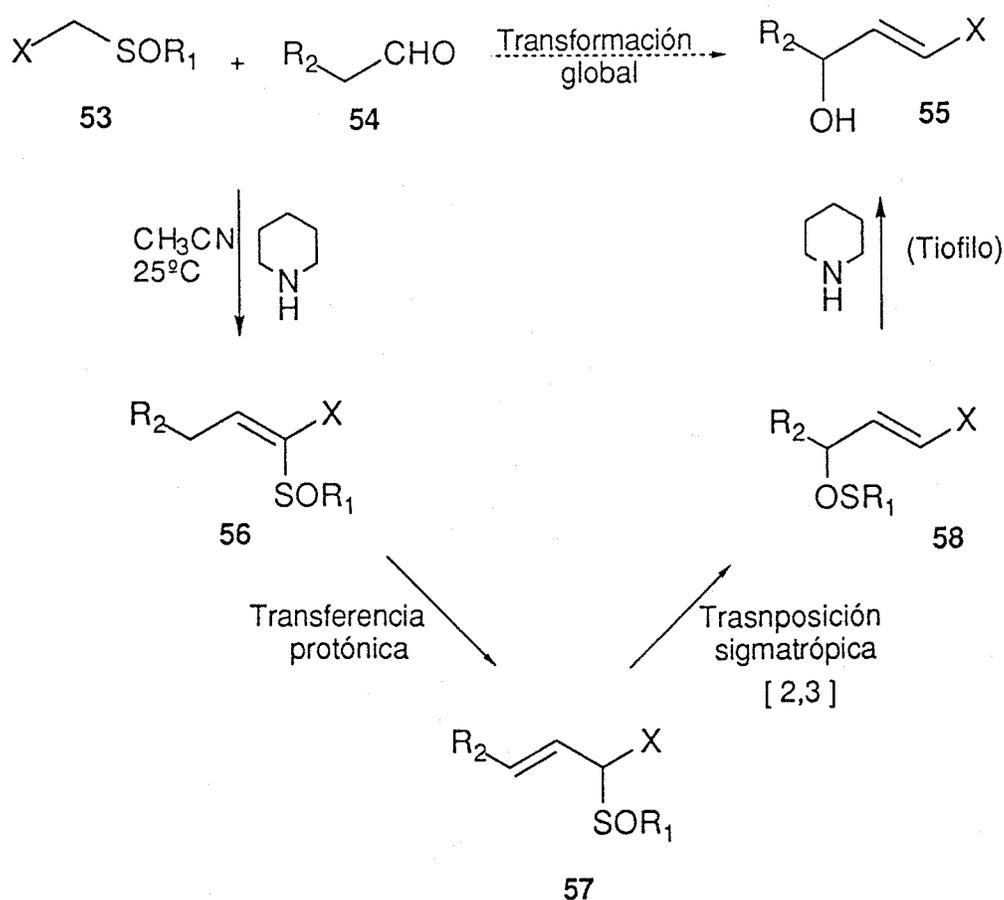


X: -CN, -CO₂R, -COR, -SO₂R, -PO(OR)₂

Esquema 39

Como puede observarse, es un método de síntesis que utiliza productos de partida fácilmente asequibles y no requiere condiciones drásticas de reacción, como el uso de atmósfera inerte o disolventes anhidros. Adicionalmente, la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.

El mecanismo de reacción admitido para el proceso global se encuentra detallado en el esquema 40. En un primer paso, se produce una condensación tipo Knoevenagel entre el compuesto metilénico activo **53** y el aldehído **54**. El aducto **56** así formado, sufre a continuación una transposición protónica catalizada por la piperidina, originando el derivado no conjugado **57**, el cual posee estructura de sulfóxido alílico. Las dos últimas etapas del proceso suponen en primer lugar, una transposición sulfóxido-sulfenato del aducto **57** para originar el éster sulfénico **58**, el cual da lugar al hidroxiderivado **55** por pérdida de azufre mediada por la piperidina.



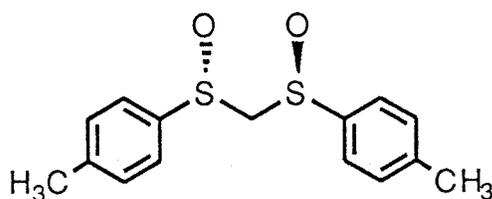
X: CN, CO₂R, COR, SO₂R, PO(OR)₂

Esquema 40

De acuerdo con el esquema global del proceso SPAC (esquema 40), si el sustituyente atractor de electrones X es un grupo sulfinílico, el producto resultante del proceso sería un γ -hidroxisulfóxido α,β -insaturado **55** (X=SOR). Este tipo de sustratos nos parece muy interesante desde el punto de vista sintético por lo que creimos conveniente llevar a cabo un estudio sobre la viabilidad del proceso tipo SPAC utilizando α -bis-sulfóxidos como reactivos **53**, los cuales se condensarían con aldehidos enolizables **54**. En este capítulo se describen los resultados de dicha investigación.

Los objetivos concretos del presente capítulo son los siguientes:

1º.-Síntesis del bis-sulfóxido (*S,S*)-bis-(*p*-tolilsulfinil) metano **99** y estudiar la reacción SPAC entre dicho derivado y diferentes aldehidos enolizables analizando la influencia del disolvente y base utilizada.



99

(*S,S*)-bis-(*p*-tolilsulfinil) metano

2º.-Síntesis y utilización en el proceso SPAC de otros bis-sulfóxidos con distintos sustituyentes sobre los anillos aromáticos y diferente configuración en los azufres sulfinílicos, con objeto de estudiar la capacidad migratoria de los diferentes restos sulfinílicos, así como la influencia de la quiralidad en el azufre sobre la estereoquímica del proceso.

2.2.- ANTECEDENTES

2.2.1. Transposición [2,3] Sigmatrópica en Sulfóxidos Alílicos

Una transposición [2,3] sigmatrópica⁴⁰ es un proceso concertado en el que un átomo unido por un enlace tipo σ a un extremo de un sistema alílico migra hasta el otro extremo del sistema π a través de un estado de transición cíclico de 5 eslabones. Los sustratos que sufren este tipo de transposición suelen contener pares de átomos X-Y, capaces de soportar un par de electrones no compartidos, unidos por un enlace C-X a un sistema alílico 59a o bencílico 59b (Figura 4). En el proceso, el enlace C-X del producto de partida se transforma en un enlace C-Y en la molécula final, transcurriendo el proceso de una manera regio y a menudo estereoselectiva.

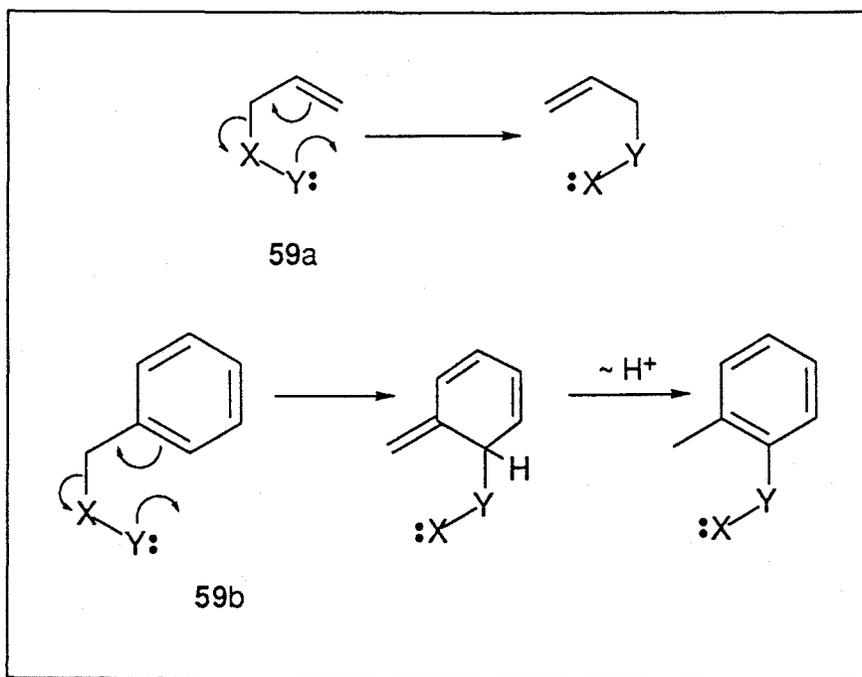
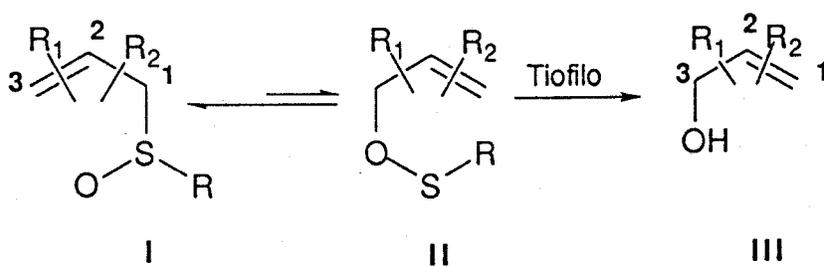


Figura 4 Estructuras que pueden sufrir transposiciones [2,3] sigmatrópicas.

Como puede deducirse de la figura 3, la transposición [2,3]-sigmatrópica constituye un método útil para la síntesis de alquenos o compuestos aromáticos funcionalizados.

Un caso especial de este tipo de transposiciones se presenta cuando se utilizan sustratos en los que X es un átomo de azufre e Y es un átomo de oxígeno. Se trataría, por tanto, de sulfóxidos alílicos I los cuales sufren fácilmente este tipo de proceso, que suele denominarse con el término "transposición sulfóxido-sulfenato" o transposición de Evans-Mislow⁴¹ (esquema 41). La conversión de un sulfóxido alílico en un éster sulfénico II, y posteriormente a un alcohol alílico III, tiene lugar a través de un proceso en equilibrio en el que predomina la forma sulfóxido más estable. Con objeto de desplazar la reacción en el sentido del sulfenato, se requiere la presencia de un agente tiofílico que hidrolice el éster del ácido sulfénico originando un alcohol alílico, que es el producto que se aísla en la transposición.



Esquema 41

En cuanto a la estereoquímica del proceso, son varios los factores a tener en cuenta a la hora de determinar el curso de la reacción:

- Quiralidad del azufre sulfinílico
- Existencia de sustituyentes en los carbonos C_1 , C_2 y C_3
- Configuración del doble enlace inicial
- Estereoquímica del centro carbonado C_1 cuando posea sustituyentes diferentes

Todos estos factores influirán tanto sobre la quiralidad del nuevo centro quiral C_3 (carbono hidroxílico) en el producto final, como en la configuración del nuevo doble enlace formado entre los carbonos C_1 y C_2 .

Consideremos en primer lugar la influencia de la quiralidad del átomo de azufre sobre la creación del centro quiral C_3 . La transferencia de quiralidad azufre-carbono puede transcurrir via dos estados de transición, denominados "*endo*" y "*exo*", intercambiables por rotación entorno al enlace C_1-C_2 y C_1-S (figura 5)⁴². Los términos "*endo*" y "*exo*" se refieren a la disposición "interior" o "exterior" del sustituyente Ar del azufre sulfinílico con respecto al doble enlace en las conformaciones más estables IX y X.

Es bien conocido⁴³, que las conformaciones más estables de un sistema alílico de este tipo son aquellas en las que se minimizan las interacciones 1,3 alílicas. Así, para el 3-metil-1-buteno la conformación IV en la que un H eclipsa el doble enlace, resulta ser 0.73 Kcal/mol más estable que la V y > 2 Kcal/mol más estable que la conformación alternada VI (figura 4). En alquenos de configuración Z la preferencia por la conformación VII es aun más marcada. Por último en sulfóxidos vinílicos, la conformación preferida es aquella en la que el oxígeno se encuentra eclipsado con el doble enlace VIII (figura 5).

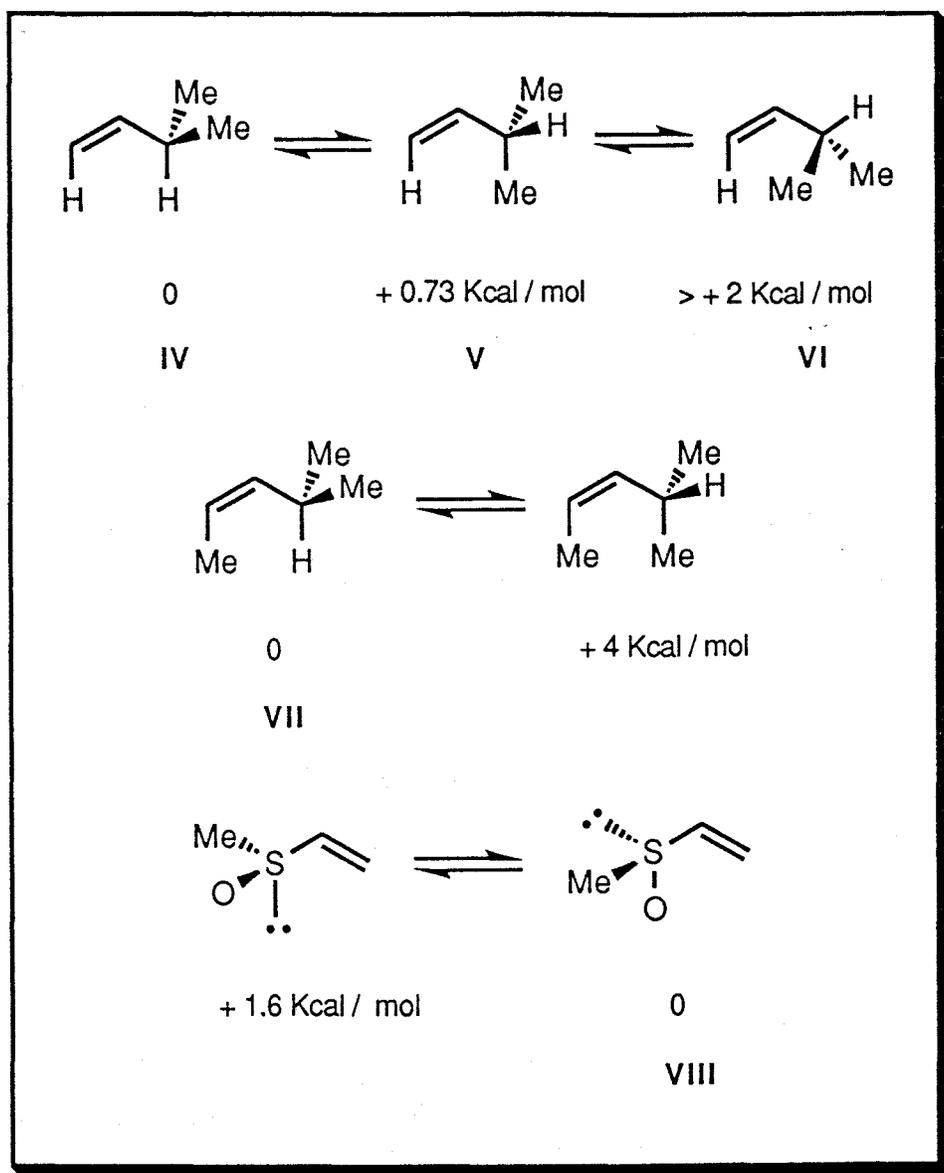


Figura 5. Conformaciones de compuestos alílicos.

Para nuestro caso, los rotámeros predominantes serán aquellos en los que uno de los sustituyentes sobre C_1 se encuentre eclipsado con el doble enlace $C_2=C_3$.

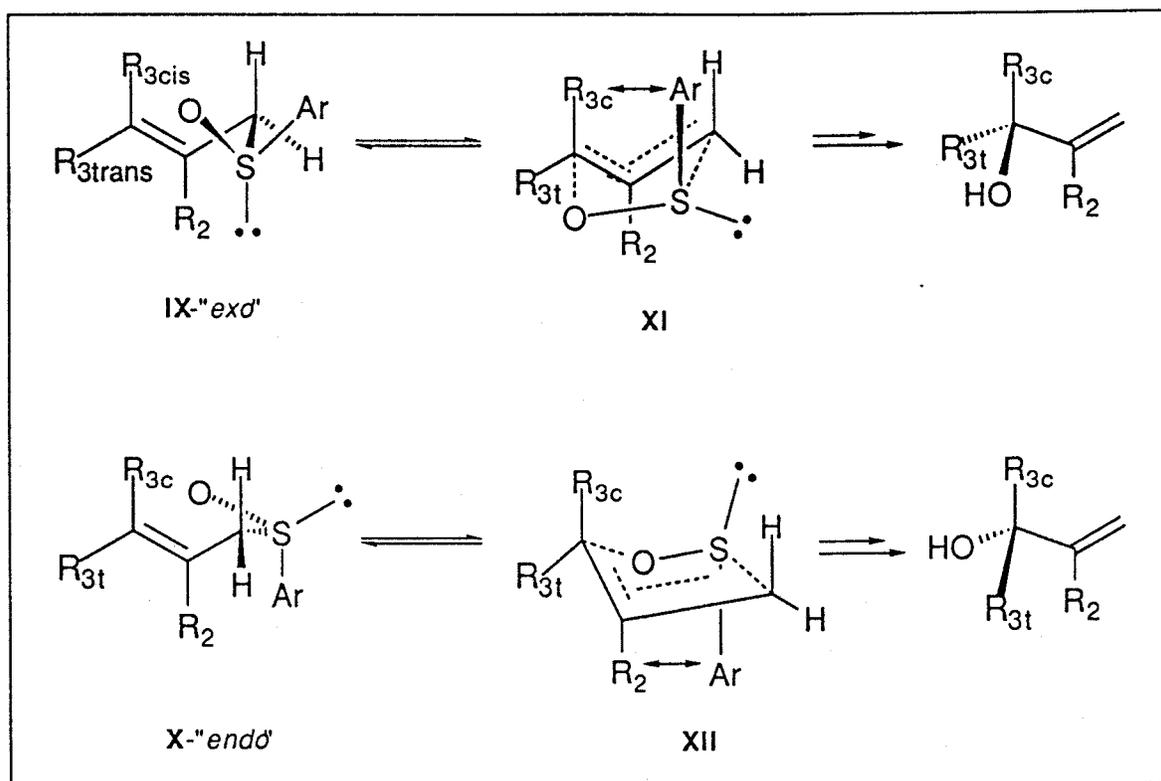
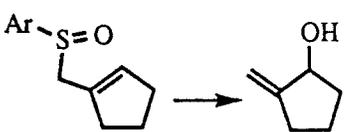
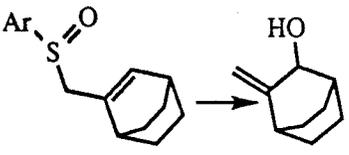
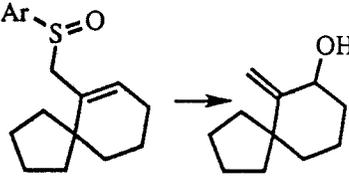


Figura 6. Estados de transición "endo" y "exo" correspondientes a la transposición sigmatrópica de sulfóxidos alílicos con sustituyentes en C_2 y C_3

La diferencia de energía entre ambos estados de transición viene determinada por la cuantía de las interacciones desestabilizantes $(Ar/R_2)_{1,3-p}$, presente en el estado de transición "endo", y $(Ar/R_{3c})_{1,3-p}$ junto con el eclipsamiento Ar/H_1 , operativas en el estado de transición "exo". Para $R_{3c}=R_2=H$ ambos estados de transición XI y XII son próximos en energía favoreciéndose ligeramente, en algunos casos, el estado de transición "endo". Así, la transposición sigmatrópica en los sulfóxidos alílicos 60a-c, conduce a los resultados indicados en la tabla 5⁴³

De forma análoga, para aquellos casos en los que R_2 es distinto de H y $R_{3c}=H$, la transposición ha de transcurrir preferentemente a través del estado de transición "exo" dado que la interacción $(Ar/H)_{1,3-p}$ es menos desestabilizante que la $(Ar/R_2)_{1,3-p}$. Los resultados experimentales recogidos en la tabla 6, para aril-1-cicloalquenilmetilsulfóxidos **61**, corroboran dicha hipótesis encontrándose un incremento en la transferencia de quiralidad al aumentar el tamaño estérico del sustituyente R_2 .

Tabla 6. Transferencia de quiralidad S-C para aril-(1-cicloalquenilmetil)-sulfóxidos **61**

61	Reacción	R_2	exo (%)	endo (%)	e.e (%)
a		-CH ₂ -	72	28	44
b		-CH-	>95	<5	>90
c		-C-	>95	<5	>90

En definitiva, se puede concluir que la transferencia de quiralidad desde el azufre sulfinílico al carbono hidroxílico depende del balance estérico entre los sustituyentes R_{3c} y R_2 , siendo únicamente efectiva para aquellos casos en los que R_{3c} es distinto de H (alquenos de configuración *Z*) o en sustratos en los que R_2 es muy voluminoso.

En cuanto a la influencia de posibles sustituyentes del carbono C_1 sobre el transcurso estereoquímico del proceso, los primeros estudios en el campo fueron realizados por Mislow^{41a,b} y pusieron de manifiesto que la presencia de un sustituyente alquílico en C_1 influía de manera determinante en la configuración del nuevo doble enlace $C_1=C_2$. En todos los casos estudiados se obtuvo exclusivamente el alqueno de configuración *E* independientemente de la quiralidad del azufre sulfinílico y de la estereoquímica de C_1 . Mislow justificó este hecho admitiendo que la reacción transcurre fundamentalmente a través de la conformación inicial tipo “*transoide*”*.

* Las conformaciones designadas con el término “*transoide*” y “*cisoide*” por Mislow tratan de indicar la disposición relativa entre el resto carbonado en C_1 y el carbono C_3 . En los estados de transición XV y XVI, en los que el nuevo doble enlace entre los carbonos C_1 y C_2 se está formando, el resto R_1 y C_3 estarían en disposición *trans* o *cis*, respectivamente

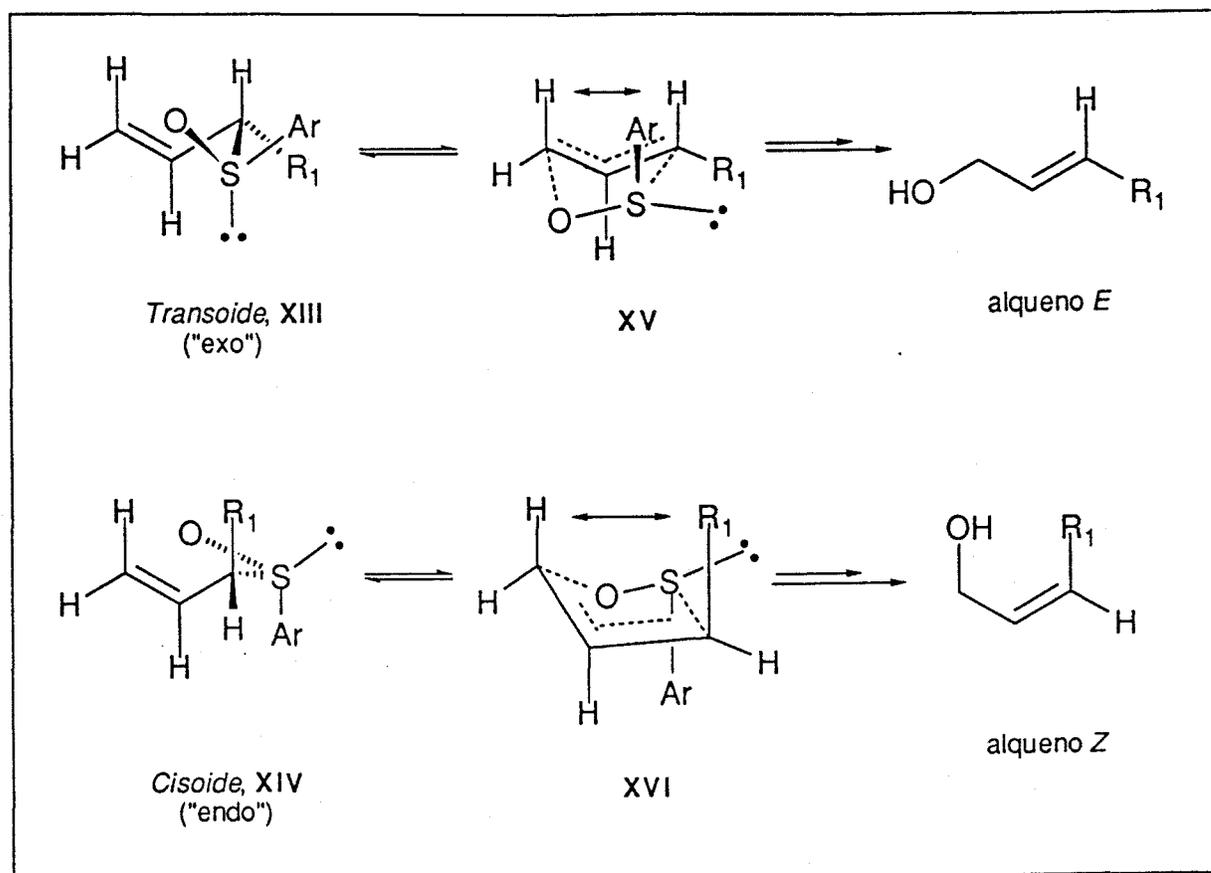


Figura 7 Estados de transición "transoide" y "cisoide" para un sulfóxido alílico con sustituyentes en posición C₁.

Así, la formación del doble enlace de configuración *E* puede ser explicada asumiendo que el sustituyente R₁ prefiere adoptar una disposición pseudoecuatorial en el estado de transición XV. En el estado de transición XVI, proveniente de la conformación "cisoide" XIV, existiría una interacción desestabilizante 1,3 paralela entre el sustituyente R₁ en disposición pseudoaxial y un átomo de H de C₃. Las conformaciones iniciales más estables XIII y XIV serán aquellas en las que uno de los sustituyentes del carbono alílico se encuentra eclipsado con el doble enlace C=C (ver figura 7).

Como se deduce fácilmente de la figura 7, la formación del alqueno de configuración *E* no depende de la configuración del átomo de carbono C₁ dado que la reacción del otro diastereómero transcurriría también a través de un estado de transición tipo *transoide*.

Un hecho importante a destacar proviene de un análisis más detallado de la figura 7. Según puede observarse, el alqueno de configuración *E* se origina a través de un estado de transición *transoide* que deriva de XIII en el que el ataque del oxígeno sulfinílico al doble enlace se produce en una conformación tipo “*exo*” (resto aromático Ar “externo” con relación al doble enlace del alqueno, ver figura 6). En el estado de transición tipo *cisoide*, XIV, más inestable, la transposición se produciría a través de una conformación “*endo*”. En el ejemplo representado en la figura 7 se ha considerado un sulfóxido de configuración (*S*.) Los resultados son idénticos (se obtiene un alqueno de configuración *E*) si partimos de un sulfóxido de configuración (*R*). Para este caso, el estado de transición preferente sería tipo “*transoide-endo*” XVII, más estable que el XVIII, “*cisoide-exo*” ya que en este último existiría la interacción desestabilizante (R₁/H)_{1,3-p} (figura 8).

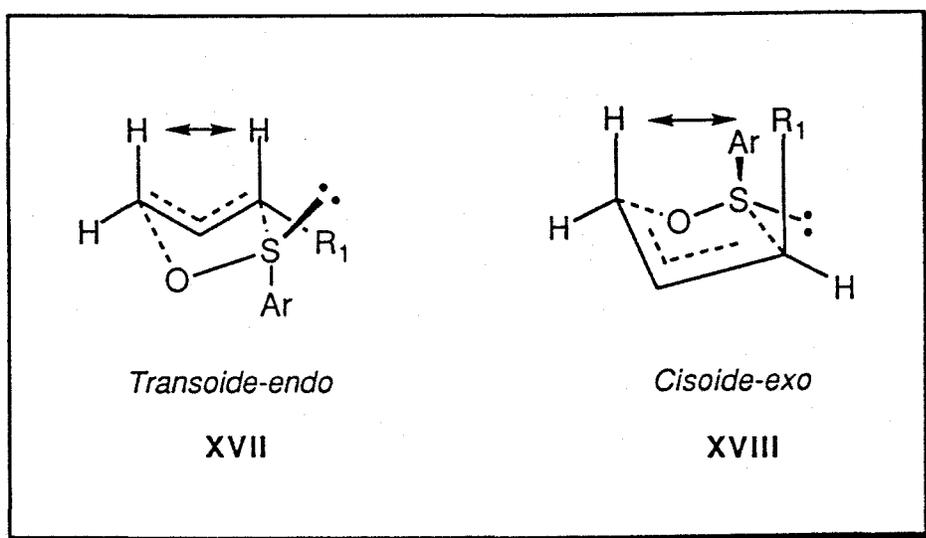
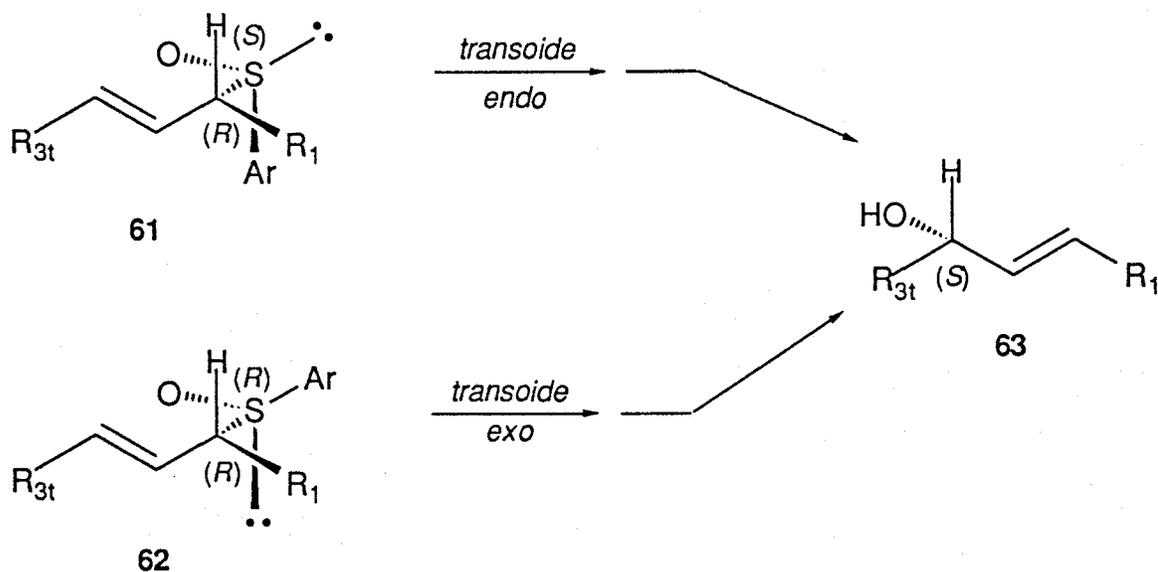


Figura 8. Estados de transición *transoide* y *cisoide* de arilsulfóxidos alílicos de configuración *R*

Como consecuencia de todo lo discutido anteriormente, se puede deducir que la configuración del centro quiral C_1 ha de ser más importante que la configuración del sulfóxido, para aquellos casos en los que $R_{3c}=R_2=H$, a la hora de determinar el curso estereoquímico de la transposición. Los resultados experimentales recogidos en el esquema 43 confirman esta hipótesis⁴⁵, mostrando que un sustituyente en C_1 determina el curso estereoquímico del proceso. Así, partiendo de alilsulfóxidos diastereoméricos, de diferente configuración en el azufre, se obtiene el mismo alcohol quiral 63. El sulfóxido alílico 61 ha de sufrir la transposición a través de una conformación “*transoide-endo*” mientras que 62 origina el mismo alcohol 63 a través de una conformación “*transoide-exo*”.



Esquema 43

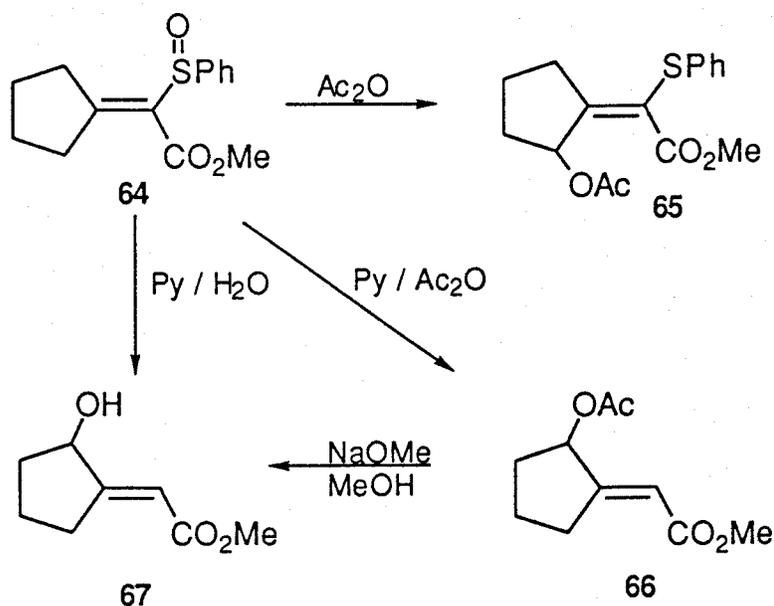
2.2.2 Condensación Knoevenagel Hidroxilativa (proceso SPAC)

En este apartado comentaremos los detalles más importantes que pueden extraerse de la bibliografía sobre el proceso tipo SPAC.

2.2.2.1 Descubrimiento de la Reacción

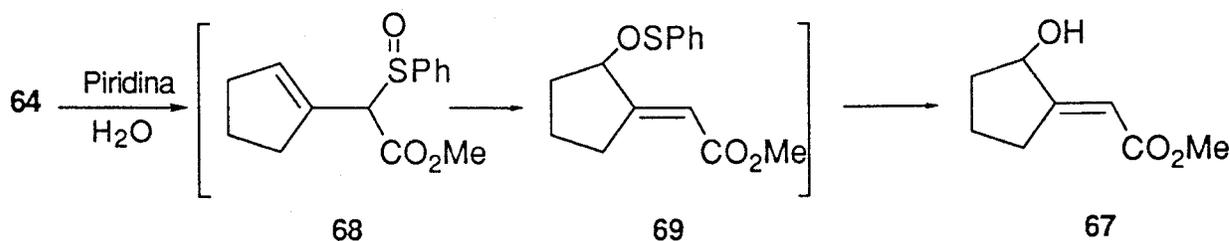
2.2.2.1.1 Reacción de α -Fenilsulfinilacrilatos con Piridina

En 1979 Uda y col⁴⁷, en un experimento encaminado a optimizar el rendimiento en la obtención del acetoxiester **65**, encontraron que la presencia de piridina en la reacción del éster **64** con anhídrido acético afectaba acentuadamente no sólo a la velocidad de reacción, sino también al curso de la misma. Así, la reacción de **64** con anhídrido acético y piridina procedía regioselectivamente para dar el acetoxiester α,β -insaturado **66**, que no contenía azufre en su estructura, como único producto de reacción. Más sorprendente fué el hecho de que el hidroxiester **67**, el cual se obtuvo por tratamiento de **66** con metóxido sódico en metanol, pudo ser obtenido directamente al hacer reaccionar **64** con una mezcla de piridina-agua (esquema 44).



Esquema 44

Estos resultados, en principio inesperados, llevaron a proponer un mecanismo de reacción en el que lógicamente la piridina jugaba un papel fundamental donde la desulfuración del producto final inducía a creer que una transposición sulfóxido-sulfenato estaba involucrada. La piridina actuaría, en primer lugar, catalizando la migración del doble enlace a través de una transferencia protónica para formar la olefina **68**; la cual sufriría posteriormente una transposición [2,3]-sigmatrópica. Por otra parte, la piridina actuaría como agente tiófilo provocando la rotura del enlace azufre-oxígeno del ester sulfénico **69** originando el alcohol alílico **67** (esquema 45).

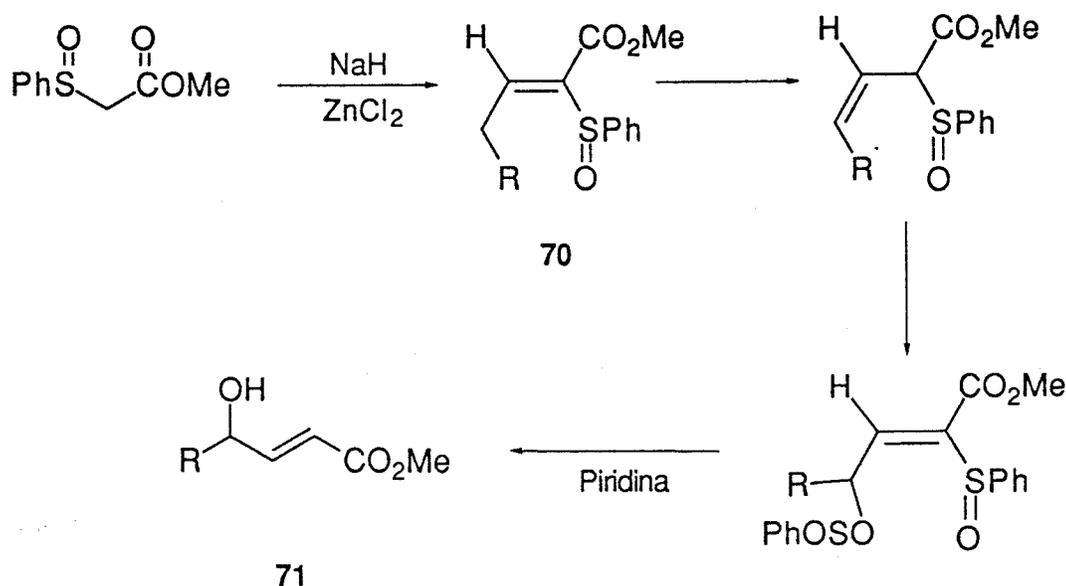


Esquema 45

2.2.2.1.2. Reacción de Fenilsulfinilacetatos con Aminas

Quizás sean estos sulfóxidos, los derivados más utilizados como sustratos en la reacción de SPAC, debido fundamentalmente a que pueden prepararse fácilmente por diferentes vías. Inicialmente estos compuestos fueron utilizados⁴⁷ de forma diferente aunque como resultado final del proceso se obtenían los mismos ésteres α,β -insaturados **71**. En este sentido, Samme estudió la condensación de los enolatos de zinc⁴⁸ de los sulfinilacetatos con aldehidos obteniendo los ésteres α,β -insaturados **70**. La reacción de aminas

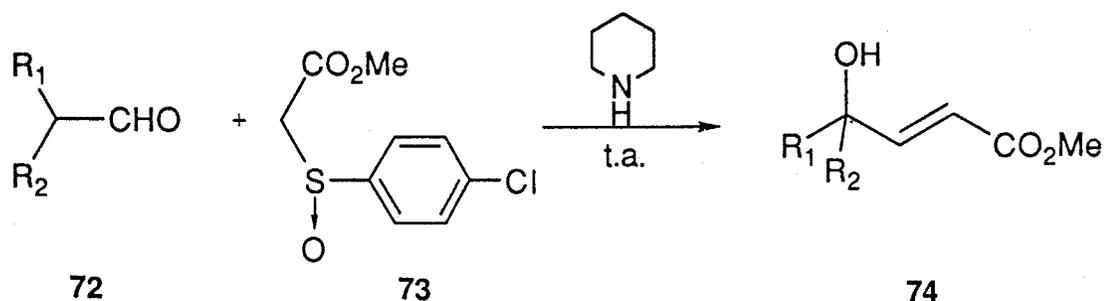
terciarias en cantidades catalíticas con **70** proporcionó los γ -hidroxiesteres α,β -insaturados **71** (esquema 46).



Esquema 46

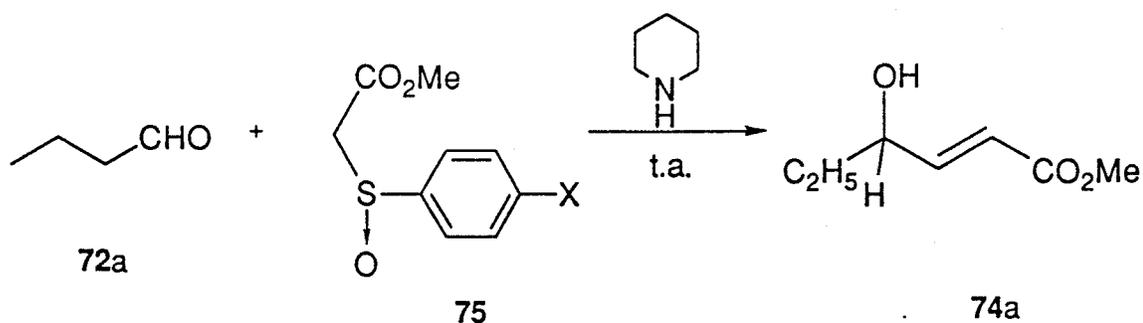
Samme explicó este hecho de acuerdo con el trabajo desarrollado previamente por Uda y col con los α -fenilsulfinilacrilatos (apartado 2.2.1.1), proponiendo igualmente la transposición del doble enlace inicialmente α,β , a las posiciones β,γ . El alilsulfóxido así obtenido sufre rápidamente una transposición [2,3]-sigmatrópica y posterior desulfuración, provocada por la amina, originando el producto final (esquema 46).

Tanikaga en un trabajo posterior⁵⁰, basándose en los resultados, obtenidos al estudiar la condensación de fenilsulfinilacetatos con aldehidos en presencia de cantidades catalíticas de piperidina^{48f}, realizó una ligera aunque fundamental modificación, consistente en la utilización de un exceso de piperidina en la condensación de 2-(*p*-clorofenilsulfinil)-acetatos **73** con diferentes aldehidos **72** (Tabla 7).

Tabla 7. Condensación de 2-(*p*-clorofenilsulfinil)-acetatos 73 con aldehidos


72	R ₁	R ₂	rdto (%)
a	C ₂ H ₅	H	83
b	C ₅ H ₁₁	H	76
c	CH ₃	CH ₃	64
d	C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	73
e	-CH ₂ -CH=CH(CH ₂) ₂ -		72

Cabe destacar el hecho de que la reacción tiene lugar utilizando tanto aldehidos lineales (72a y b), como ramificados (72c,e), obteniéndose estereoselectivamente los γ -hidroxi esterés α,β -insaturados 74, en un solo paso y con rendimientos superiores al 60 % en todos los casos. Posteriormente, Tanikaga encontró que la utilización de *p*-nitrofenilsulfinilacetatos 75b origina aún mejores rendimientos⁵¹. Este hecho lo atribuyó a que dicho derivado sufre en menor proporción la competencia con los procesos de autocondensación aldólica de los aldehidos debido a la mayor acidez de los protones α en 75b (esquema 47).



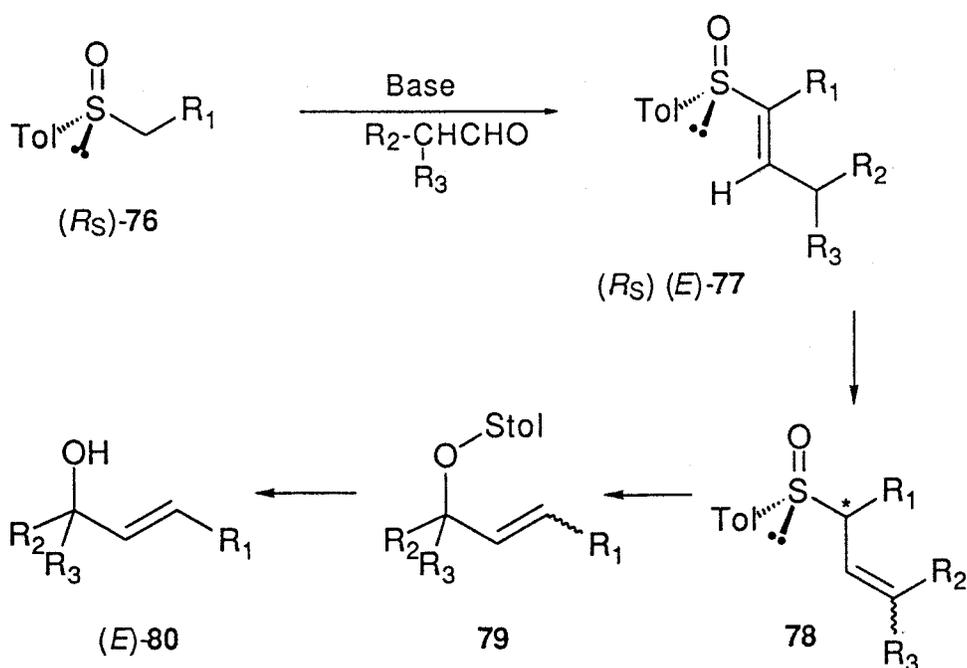
75 a : X = H	rdto: 74%
73 : X = Cl	rdto: 83%
75 b : X = NO ₂	rdto: 85%

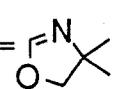
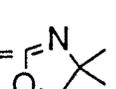
Esquema 47

2.2.2.2 Influencia de la Quiralidad del Azufre

Atendiendo al mecanismo general del proceso SPAC, detallado en el esquema 40 (apartado 2.1), el oxígeno sulfinílico en el producto inicial se convierte en grupo hidroxilo en el alcohol alílico resultante de la reacción a través de una transposición sulfóxido-sulfenato. Cuando en la estructura del aldehído inicial R₂ es distinto de hidrógeno, en la citada etapa de transferencia se origina un centro quiral cuya estereoquímica, de acuerdo con lo discutido en el apartado 2.1, puede estar controlada por la quiralidad del átomo de azufre sulfinílico. El primer estudio encaminado a analizar la influencia de la quiralidad en el azufre sobre el proceso SPAC fué llevado a cabo por Annunziata y col⁵², utilizando diferentes sulfóxidos 76 de configuración (*R*) unidos a distintos grupos atractores de electrones, derivados de ácidos. La reacción entre estos sulfóxidos y compuestos carbonílicos, en presencia de cantidades catalíticas de base, da lugar a los correspondientes productos de condensación Knoevenagel 77. Estos aductos, todos de configuración (*E*),

fueron nuevamente tratados con cantidades estequiométricas de piperidina, obteniéndose los alcoholes alílicos **80** a través del éster sulfénico **79** (método A). Por otro lado, se llevó a cabo la condensación tipo SPAC entre **77** y aldehídos, en un solo paso utilizando 1.2 equivalentes de piperidina (método B). Este segundo proceso dió lugar a los correspondientes alcoholes alílicos **80** con mejores rendimientos (esquema 48)



76 a: R ₁ = CN	80 a ₁ : R ₁ = CN	R ₂ = ⁿ Bu	R ₃ = H
b: R ₁ = 	a ₂ : R ₁ = CN	R ₂ = ⁱ Pr	R ₃ = H
c: R ₁ = CO ₂ ^t Bu	a ₃ : R ₁ = CN	R ₂ , R ₃ = -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	
	b ₁ : R ₁ = 	R ₂ = Et	R ₃ = H
	b ₂ : R ₁ = " "	R ₂ = ⁱ Pr	R ₃ = H
	c: R ₁ = CO ₂ ^t Bu	R ₂ = ⁱ Pr	R ₃ = H

Esquema 48

En la tabla 8 se encuentran recogidos los resultados obtenidos por Annunziata y col.

Tabla 8. Síntesis de alcoholes alílicos 80

80	Método	Disolvente	rdto (%)	e.e. (%) ^a
a	B	MeOH	66	47
b	B	MeOH	42	50
b	A	MeOH	21	50
c	A	CH ₃ CN	40	50
d	B	MeOH	45	50
d	A	CH ₃ CN	66	60

a: isomero (*R*) mayoritario

De esta forma Annunziata confirmó en primer lugar el mecanismo propuesto anteriormente para esta reacción. El primer paso consiste en una condensación de Knoevenagel, en la que se forman estereoselectivamente los alquenos 77. En la siguiente etapa tiene lugar la migración del doble enlace para dar los derivados no conjugados 78, los cuales sufren la transposición [2,3]-sigmatrópica. Trás la rotura del enlace oxígeno-azufre en 79, promovida por la base tiofílica, se originan los alcoholes alílicos 80 que son los productos de la reacción.

En cuanto a la estereoquímica del proceso, Annunziata demostró que la condensación de Knoevenagel es un proceso altamente estereoselectivo puesto que todos los aductos 77 aislados poseen configuración *E*. En la migración del doble enlace (77 → 78), se crea un centro quiral α al grupo sulfinilo y un

doble enlace (cuatro posibles diastereoisómeros). Annunziata considera que éste es el paso determinante de la velocidad de la reacción, siendo la transposición [2,3]-sigmatrópica ($78 \rightarrow 79$) una etapa relativamente rápida en presencia de un exceso de piperidina, como lo demuestra el que el intermedio 77 puede detectarse por RMN pero no así 78 . Por tanto, el grado de estereoselección dependerá exclusivamente de la homogeneidad esteroquímica del aducto 78 (no aislable).

Con objeto de explicar los resultados obtenidos, Annunziata propuso una estructura para 78 en la que se minimizaran las interacciones no enlazantes y que posteriormente sufriera la transposición [2,3]-sigmatrópica a través del estado de transición ciclico de cinco eslabones más estable (figura 9).

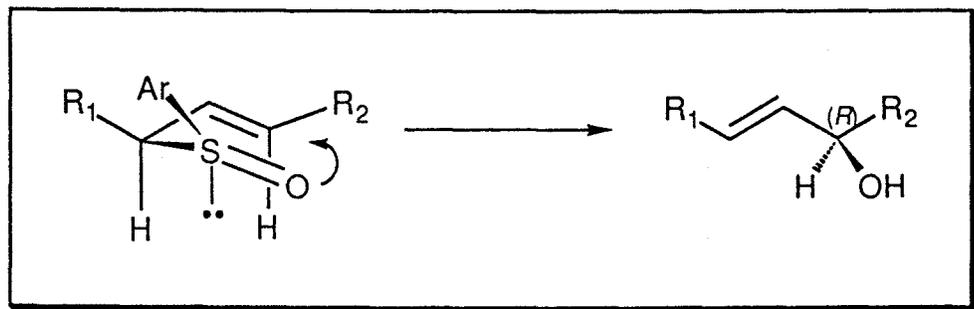
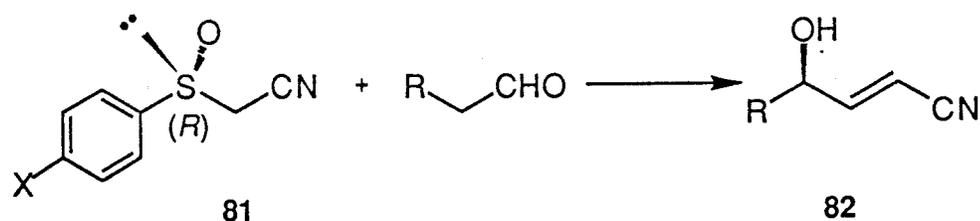


Figura 9. Estado de transición de la transposición sulfoxido-sulfenato propuesto por Annunziata

Otro estudio sobre la influencia de la quiralidad del azufre sobre la esteroquímica de la reacción fué llevado a cabo por Nokami^{53a}, al estudiar la reacción de (*R*)-2-(*p*-cloro-fenilsulfinil)-acetonitrilo $81a$ y (*R*)-2-(*p*-tolilsulfinil)-acetonitrilo $81b$ con diferentes aldehidos en presencia de 1 equivalente de piperidina (esquema 49), encontrando una notable influencia

del sustituyente arílico sobre el azufre en la estereoquímica del proceso (tabla 9). En todos los casos estudiados los mejores resultados corresponden a la utilización del derivado clorado **81a**.



81 a: X=Cl

81 b: X=CH₃

Esquema 49

Tabla 9. Reacción de (R) **81a** y **81b** con diferentes aldehidos

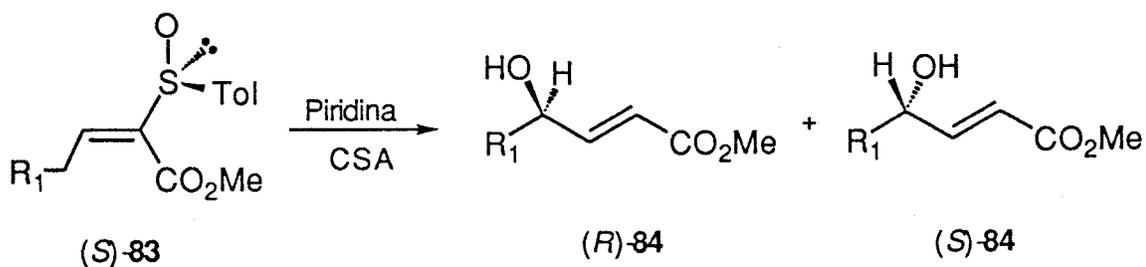
Aldehido	Sustrato	tiempo (h)	rdto (%)	e.e (%) ^a
hexanal	81 a	1.5	77	75
hexanal	81 b	1.5	64	54
THPOCH ₂ C=C(CH ₂) ₃ CHO	81 a	2.0	54	80
citronelal	81 a	1.5	56	80
PhS(CH ₂) ₂ CHO	81 a	1.0	53	60

a: Isomero predominante (R)

En un estudio posterior, Uda y Col⁵⁴ analizaron el problema de la transferencia de quiralidad de forma más racional. Como producto de partida utilizaron (S)-(E)-2-(p-tolilsulfinil)-2-alquenoatos de metilo **83**, que poseen la

estructura de los producto de condensación Knoevenagel entre aldehidos y (*S*)-2-*p*-toluenosulfinil acetato de metilo. Sometiendo estos aductos a diferentes condiciones de reacción (base, fuente de protones, tiofilo, temperatura, tiempo, etc.), concluyeron que las condiciones óptimas consisten en el uso de piridina como base, CSA como fuente de protones y temperatura ambiente. En estas condiciones se obtuvieron los (*E*)- γ -hidroxi-2-alkenoatos **84** con buenos rendimientos químicos y excesos enantioméricos en el rango de 64-72 %, predominando el enantiomero de configuración (*R*) (tabla 10).

Tabla 10. Utilización de (*S*)-(*E*)-2-(*p*-tolilsulfinil)-2-alkenoatos de metilo **83** en la transposición sulfóxido-sulfenato



83 a y 84 a : $R_1 = {}^n\text{Pr}$

83 b y 84 b : $R_1 = {}^n\text{Bu}$

83 c y 84 c : $R_1 = {}^n\text{Pent}$

Sustrato	T ^a (°C)	tiempo (h)	rdto (%)	(R:S)
83 a	20	40	72	82:18
83 b	20	50	68	85:15
83 c	20	40	84	86:14

Con objeto de explicar estos resultados, Uda, al igual que Annunziata, propone que el paso determinante de la estereoquímica final será la protonación del anión enolato tipo dieno **85** (figura 9).

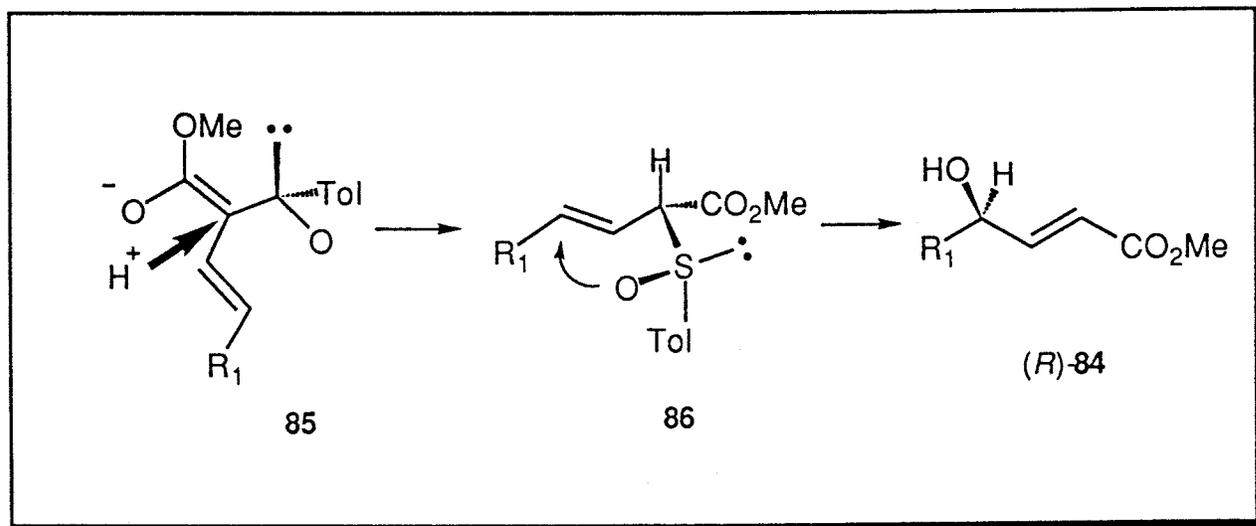


Figura 9 .Proceso de protonación del enolato determinante del curso estereoquímico

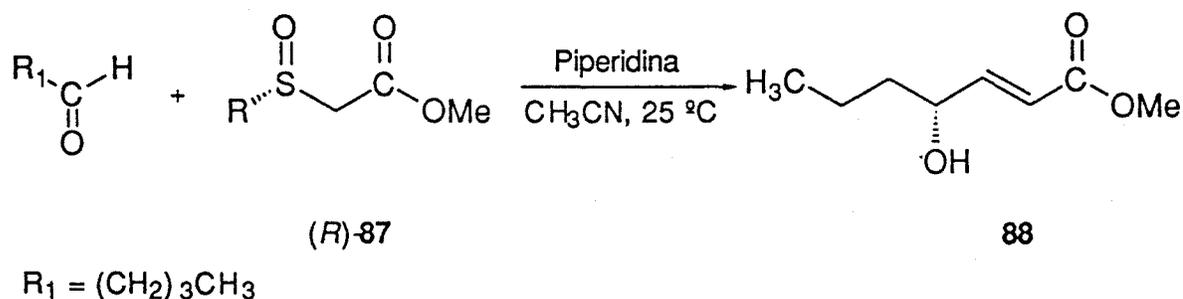
Este intermedio adoptaría una disposición plana en la que los dos oxígenos con densidad de carga negativa se dispondrían lo más alejados posible uno del otro, con objeto de miminizar las interacciones dipolares. En esta conformación la estereoquímica del sulfóxido dicta la protonación ocurriendo la misma preferentemente por la cara superior donde se encuentra el par de electrones del azufre, estéricamente menos demandante que el anillo aromático (figura 9). El isomero **86**, así formado, conduce a través de la transposición sulfóxido-sulfenato al alcohol alílico de configuración (*R*), de forma mayoritaria.

2.2.2.3 Influencia del Sustituyente en el Azufre

De los datos reseñados anteriormente, se deduce que existe una fuerte influencia de la quiralidad en el azufre sobre el curso estereoquímico de la reacción, influyendo fundamentalmente en la creación, mediante protonación, del centro quiral C₁ en el aducto tipo **86**. De acuerdo con lo comentado en el apartado 2.1, la existencia de un sustituyente en el carbono alílico C₁ es esencial en el curso estereoquímico de la transposición sigmatrópica. También hemos comentado que la introducción de grupos atractores de electrones en el anillo aromático de los arilsulfóxidos provoca un considerable aumento tanto del rendimiento como de la velocidad del proceso.

Con objeto de estudiar de forma más concluyente el efecto que ejercen los sustituyentes en el azufre sulfinílico sobre la estereoquímica y velocidad de la reacción, Burgess y col^{53a,c} llevaron a cabo la síntesis por resolución enzimática de diversos sulfinilacetatos **87** de configuración (*R*) en el azufre. La reacción entre estos derivados y valeraldehído, en presencia de piperidina, dió lugar los correspondiente 4-hidroxi-2-heptenoatos de metilo **88a-f** de configuración preferentemente (*R*) y con unos excesos enantioméricos que oscilan entre el 16 y 79 % (tabla **11**).

Tabla 11. Influencia del sustituyente sobre el azufre



Entrada	Producto	R	rdto(%)	tiempo (h)	e.e.(%)
1	88 a	<i>p</i> -NO ₂ Ph	42	8	79
2	88 b	<i>p</i> -Cl-Ph	65	3	72
3	88 c	Ph	68	4	61
4	88 d	<i>p</i> -OMe-Ph	52	23	60
5	88 e	ⁿ Bu	69	20	46
6	88 f	Ciclohexil	74	20	16

Segun puede observarse en la tabla los sulfóxidos con sustituyentes alifáticos originaron el alcohol 88 con peores rendimientos ópticos que los correspondientes sulfóxidos aromáticos (entradas 5 y 6). En segundo lugar, los sulfóxidos aromáticos con sustituyentes atractores de electrones dan lugar a los mejores rendimientos químicos y opticos (entradas 1 y 2).

En base a este estudio y atendiendo a los antecedentes existentes de la reacción SPAC, Burgess propone el mecanismo global que se indica en la figura 11.

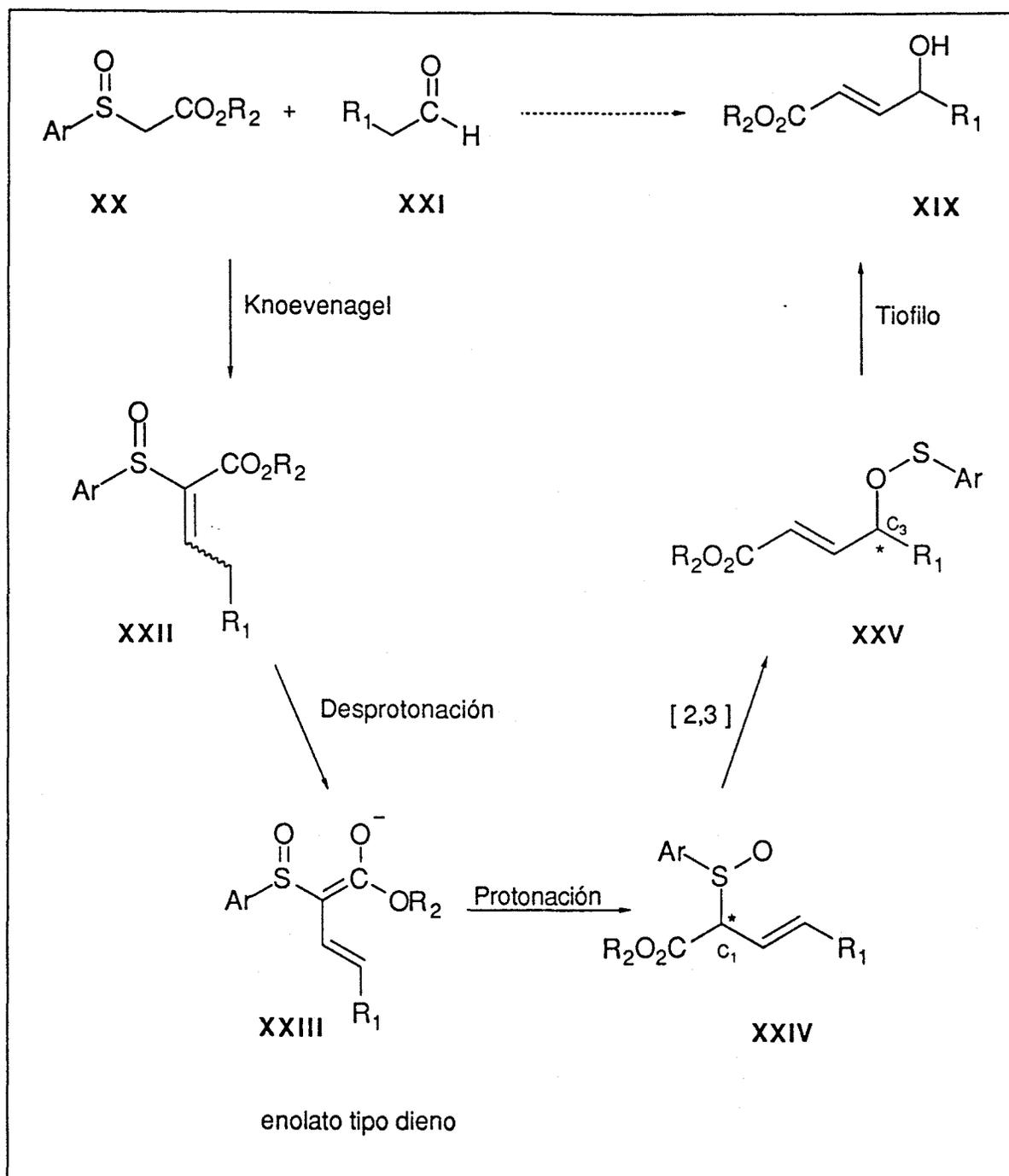


Figura 11. Mecanismo propuesto por Burgess

Al igual que Uda⁵⁴ (apartado 2.2.2), Burgess asume que la configuración del alcohol formado en la reacción SPAC está determinada por el centro asimétrico C_1 en el intermedio **XXIV** y la asimetría del sulfóxido es únicamente significativa en la etapa de transferencia protonica (**XXIII** a

XXIV). La conformación reactiva XXIII se encuentra representada en la figura 12.

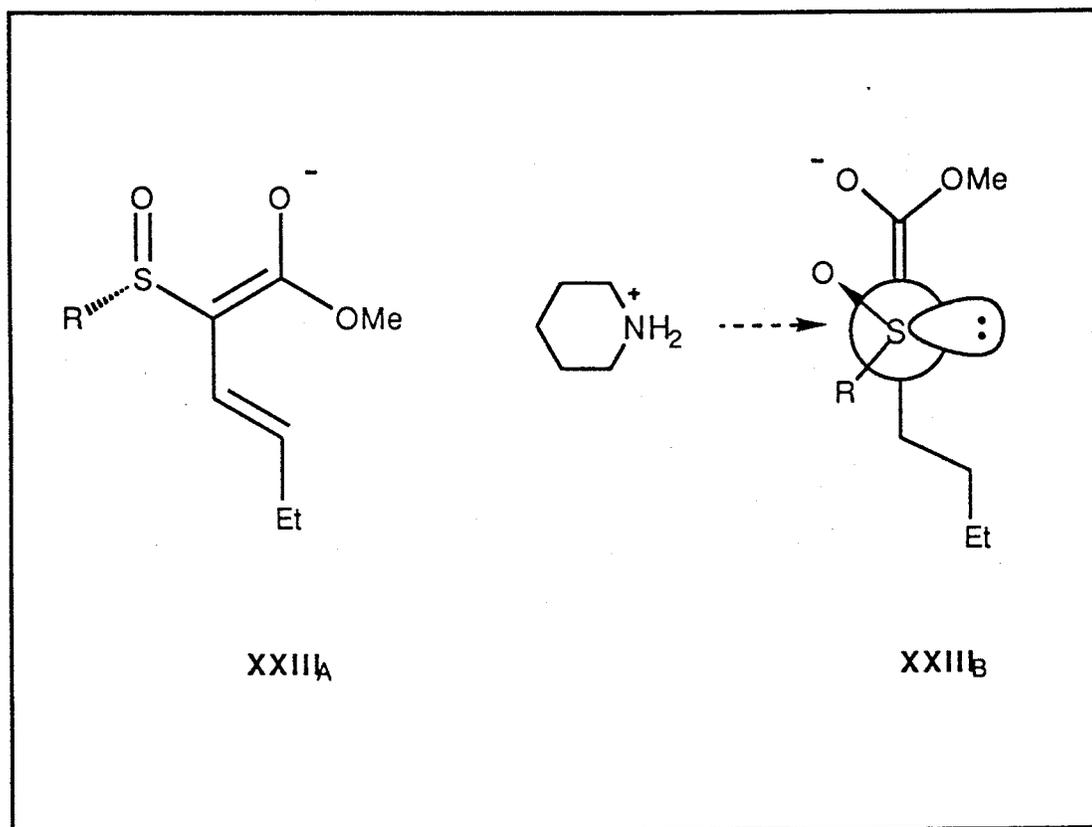


Figura 12. Intermedios propuestos por Burgess

Según Burgess existen tres factores que permiten concluir que la conformación XXIII_B debe ser la más reactiva. En primer lugar, la interacción entre el orbital no enlazante que contiene el par de electrones de no enlace del azufre y el orbital π del enolato (HOMO) desestabiliza a este último haciéndose más compatible en energía con el orbital LUMO, que en este caso sería el orbital vacío del agente protonante (ion piperidinio). La interacción HOMO-LUMO da lugar a una estabilización neta del enlace de

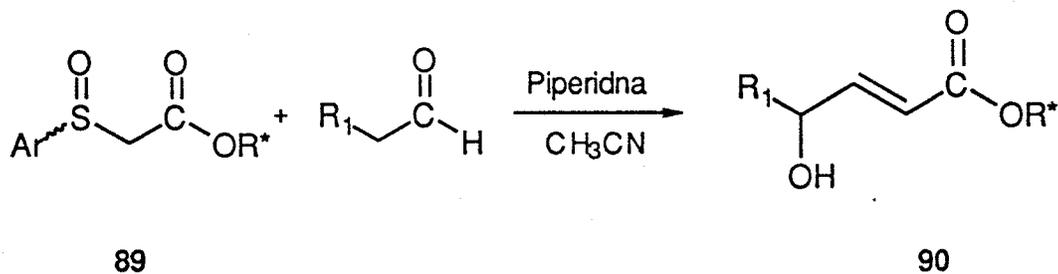
nueva formación. En segundo lugar, el sustituyente del azufre R quedará en una posición externa con lo que impedirá el ataque del electrófilo. Por último, el oxígeno sulfinílico estará dispuesto favorablemente para permitir un enlace de hidrógeno con un protón proveniente del ion piperidinio (figura 11).

Este modelo puede explicar los resultados obtenidos por Burgess. Así, el que los sustituyentes atractores de electrones en el grupo arilo sean los que provocan una mayor inducción asimétrica podría responder a una simple cuestión estereoelectrónica, dado que al ser buenos aceptores σ sería poco favorable el que se dispusieran en posición *anti* respecto al ataque del agente electrófilo. Con ello se evitaría una posible competencia entre el sustituyente del azufre R y el par de electrones por la posición *anti*, haciendo el modelo más rígido y mejorando por tanto la inducción al ayudar en el proceso de diastereoselección facial de protonación.

2.2.2.4 Influencia de un Auxiliar Quiral Adicional

Con objeto de comprobar el efecto que provoca la existencia de un auxiliar quiral en las proximidades del centro quiral generado en la protonación del intermedio XXIII, Burgess^{55b} llevó a cabo un estudio utilizando ésteres quirales derivados de diversos alcoholes ópticamente puros, en concreto (-)-mentol y (-)-alcanfor. Algunos de los resultados se encuentran recogidos en la tabla 12

Tabla 12. Efecto de un auxiliar quiral sobre la estereoquímica de los 4-hidroxi-2 alquenoatos 89



Entrada	R*OH	R1	Conf. (SO)	rdto (%)	(R:S) ^a
1	(-)-mentol	Me	racémico	69	54:46
2	(-)-alcanfor	Me	racémico	78	64:36
3	(-)-alcanfor	Me	<i>S</i>	83	25:75
4	(-)-alcanfor	Me	<i>R</i>	69	88:12
5	(-)-alcanfor	<i>i</i> Pr	<i>R</i>	98	82:18
6	(-)-alcanfor	CyCH ₂	<i>R</i>	86	82:18

a: determinado por ¹H-RMN a partir de los ésteres de Mosher

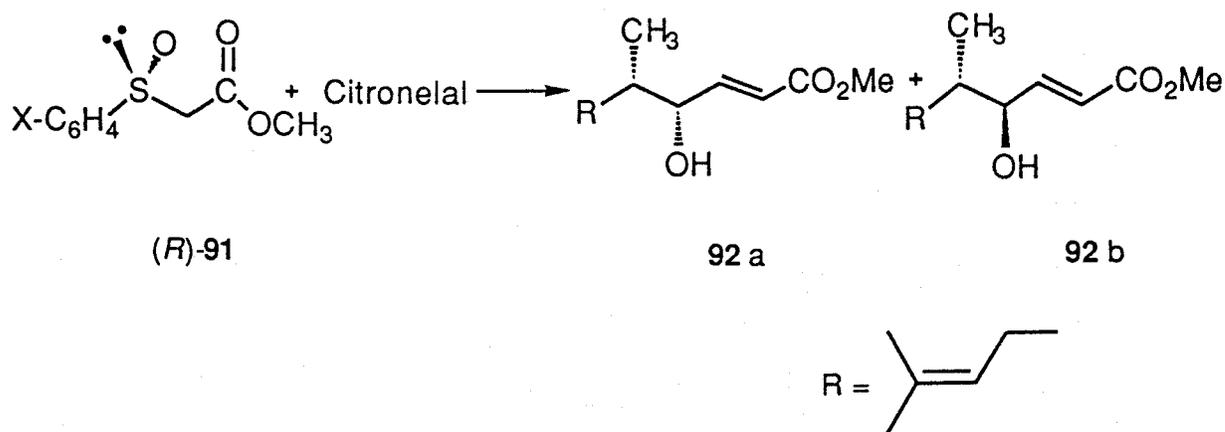
De acuerdo con estos resultados Burgess concluye que la quiralidad del grupo sulfínico es el factor más importante de los que rigen el proceso de diastereoselección. Así, por un lado, los ésteres racémicos en el azufre originan los alcoholes 90 con una diastereoselectividad muy baja (entradas 1 y 2) Por otra parte, el sulfóxido de configuración *S* rinde el alcohol de configuración *S* (e.e.= 50%; entrada 3) mientras que el sulfóxido *R* origina el alcohol *R* (e.e.= 70%, entrada 4). La quiralidad del alcohol en el resto alcoxycarbonilo de 89 influye ligeramente como puede observarse al comparar las entradas 3 (par “mismatch”) y 4 (par “match”). La existencia de este fenómeno de doble inducción asimétrica fué confirmada posteriormente por Burgess utilizando otro tipo de alcoholes ópticamente puros⁵⁶.

En resumen, Burgess propone que la quiralidad presente en el azufre sulfinílico es el factor más importante en el proceso de transferencia de quiralidad, aunque la estereoselectividad del proceso puede ser mejorada con la introducción de auxiliares quirales que proporcionen un mayor impedimento estérico a los efectos estereoelectrónicos directores del sulfóxido.

2.2.2.5 Reacción con Aldehidos Quirales

Un planteamiento distinto fué desarrollado por Trost⁵⁷ en un estudio de doble inducción asimétrica en la reacción entre arenosulfonatos de metilo **91** y un aldehído quiral, en concreto (*S*)-citronelal (tabla 13).

Tabla 13. Influencia de un aldehído quiral sobre la estereoquímica de la reacción SPAC



Entrada	X	Compuesto	relación 34a: 34b
1	Cl	91a	75.6 : 24.4
2	NO ₂	91b¹	84.6 : 15.4
3	NO ₂	91b	87.8 : 12.2
4	SO ₂ Ph	91c	88 : 12
5	SO ₂ Ph	(<i>S</i>)- 91c	17.9 : 82.1

1: 4 eq. de piperidina

Trost observó que el incremento de la capacidad atractora del sustituyente arílico del sulfóxido aumentaba notoriamente la inducción quiral (compárese entradas 1 y 2) y además, de forma sorprendente, que al aumentar la cantidad de piperidina se producía un incremento en la estereoselectividad del proceso (entrada 3). Por otro lado, también es observable el fenómeno de doble inducción asimétrica resultando ser citronelal/sulfóxido (*R*) el par *match* (compárese entradas 4 y 5).

Según Trost, estos resultados no pueden explicarse en base a la protonación diastereofacial del enolato, comentada en el apartado anterior, ya que el centro quiral del aldehído (citronelal) estará muy distante del nuevo centro quiral formado, que es adyacente al éster. Adicionalmente, el aumento en la diastereoselección al aumentar la cantidad de piperidina tampoco estaría de acuerdo con el modelo de Burgess. Como veremos más adelante el modelo de Trost es, a nuestro juicio, erróneo y sus resultados pueden explicarse atendiendo al modelo de protonación diferencial de Uda-Burgess y a lo comentado en el apartado 2.1 para la transposición [2,3]-sigmatrópica de sulfóxidos alílicos con un centro quiral en C₁.

Trost propone que el aducto Knoevenagel **93**, formado por reacción entre el sulfóxido (*R*)-**91** y citronelal, reacciona con piperidina para originar el enolato tipo dieno **94**, el cual se protona por ambas caras en el carbono C₁ para formar los sulfóxidos alílicos **95-(R)** y **95-(S)** en igual proporción. El proceso global constituye un equilibrio mediado por la piperidina.

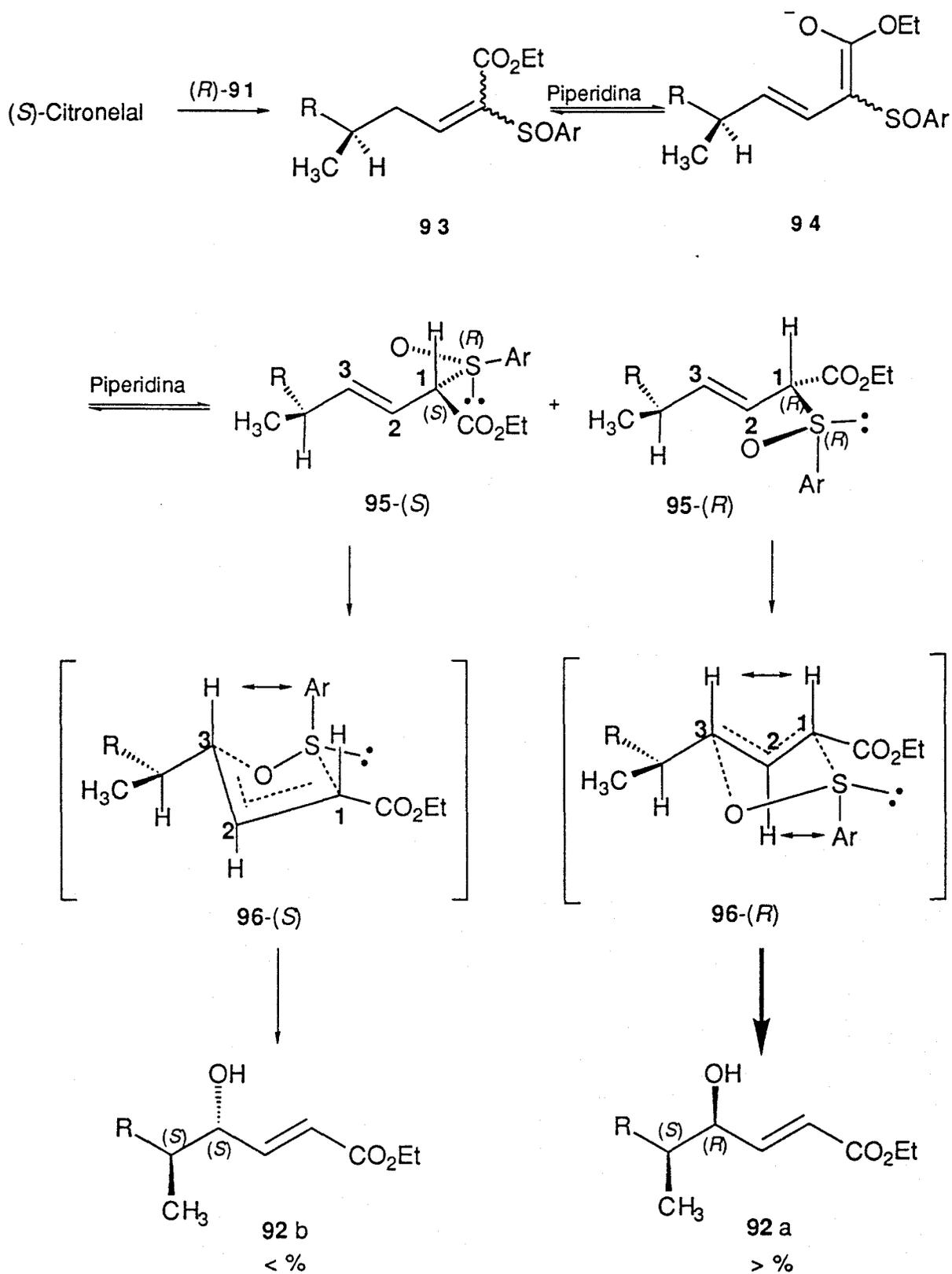


Figura 13. Modelo de Trost para los sulfóxidos de configuración (*R*)

En la figura 13 hemos indicado las conformaciones que poseen menor número de interacciones 1,3 alílicas que han de ser las más estables. A continuación, el intermedio 95-(R) evoluciona para dar preferentemente el alcohol alílico 92a, debido a que la interacción entre el oxígeno sulfinílico y el resto alquílico R del citronelal es más desestabilizante que la interacción entre el oxígeno y el grupo metilo. Adicionalmente, Trost supone, a nuestro juicio sin fundamento, que el resto aromático en 95-(R) se dispone en una conformación “*exo*”, más estable que en el intermedio 95-(S).

Esta concepción nos parece completamente errónea. De acuerdo con los precedentes bibliográficos comentados en el apartado 2.2.1, en el aducto 95-(R), el grupo Ar ocuparía una disposición “*endo*” ya que interaccionaría en el estado de transición 96-(R) con el sustituyente del carbono C₂ del sistema. Por otro lado en el aducto 95-(S), Ar se encontraría en disposición “*exo*” ya que el estado de transición de 96-(S) interacciona con el sustituyente de C₃. Adicionalmente, debe señalarse que existe muy poca diferencia estérica entre los restos R y Me del citronelal como para basar únicamente en este fenómeno la alta estereoselectividad observada .

Cuando se utiliza el sulfóxido (S)-91, el error de Trost nos parece aún más manifiesto. Al igual que en el caso anterior, el enolato-dieno 94 ha de protonarse por ambas caras originando los intermedios 97-(S) y 97-(R), respectivamente (figura 14).

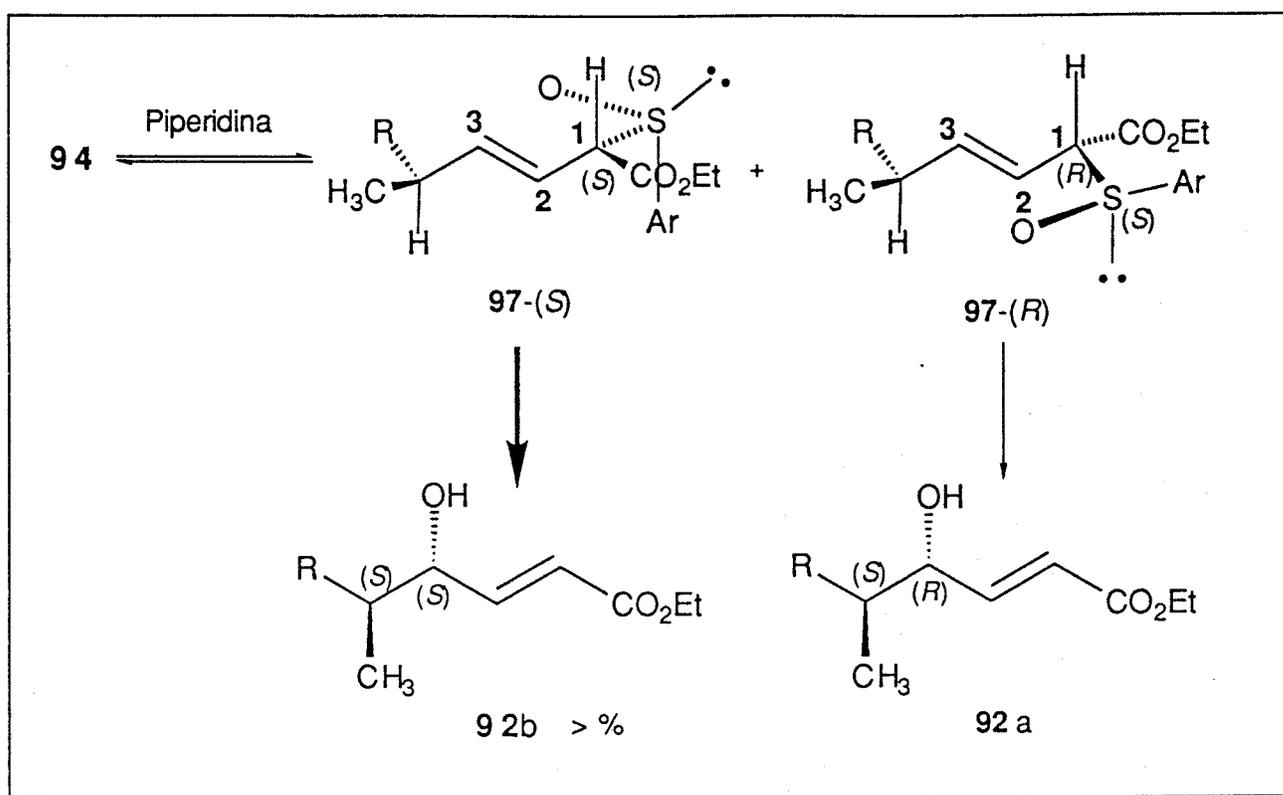


Figura 14 Modelo de Trost para los sulfóxidos de configuración (S)

La formación mayoritaria del alcohol alílico **92b**, de configuración (S,S), transcurre a través de un proceso menos estereoselectivo (entrada 5, tabla 13, par *mismatch*), que cuando se utiliza el sulfóxido de configuración R (entrada 4, tabla 13, par *match*). Este hecho experimental es explicado por Trost aduciendo que **97-(S)** evoluciona preferentemente, pero al existir en el estado de transición una interacción entre el oxígeno sulfinílico y el resto R del citronelal, la estereoselectividad sería menos pronunciada. De nuevo Trost vuelve a mencionar una disposición “*exo*” del anillo aromático Ar en **97-(S)**.

De acuerdo con los antecedentes bibliográficos, mencionados en el apartado 2.2.1, la existencia de un centro quiral en la posición C₁ de un sulfóxido alílico condiciona la transferencia de quiralidad del sulfóxido

(esquema 43, apartado 2.2.1). Este hecho experimental, ampliamente establecido⁴⁶, está en plena contradicción con el modelo de Trost. Adicionalmente, existe muy poca diferencia entre los estados “*exo*” y “*endo*” en aquellos sistemas en los que los sustituyentes de los carbonos C₂ y C₃ sean hidrógenos (R_{3C}=R₂=H), como es el caso que nos ocupa.

Los resultados encontrados por Trost pueden justificarse perfectamente en base al modelo de protonación diferencial propuesto por Uda y Burgess, atendiendo exclusivamente a la quiralidad del sulfóxido, como se indica en la figura 15.

Así, la condensación entre (*S*)-citronelal y los sulfóxidos 91 originará los dieno-enolatos diastereoméricos 98-(*R*) o 98-(*S*) al utilizar los sulfóxidos de configuración *R* o *S*, respectivamente. En la figura 15 se encuentran representadas las conformaciones reactivas de estos dienos, de acuerdo con el modelo de Uda-Burgess. La protonación de 98-(*R*) por la cara inferior conducirá fundamentalmente al sulfóxido alílico 95-(*R*), el cual, a través de un estado de transición “*transoide-endo*” originará el alcohol 92a predominantemente.

La reacción entre (*S*)-citronelal y los sulfóxidos de configuración *R* constituirán el par “*match*” en la doble inducción asimétrica ya que en el aducto mayoritario 95-(*R*) el oxígeno sulfinílico interaccionaría con el resto metilo del aldehído mientras que en el derivado minoritario 95-(*S*) dicha interacción sería con el resto alquílico R del citronelal.

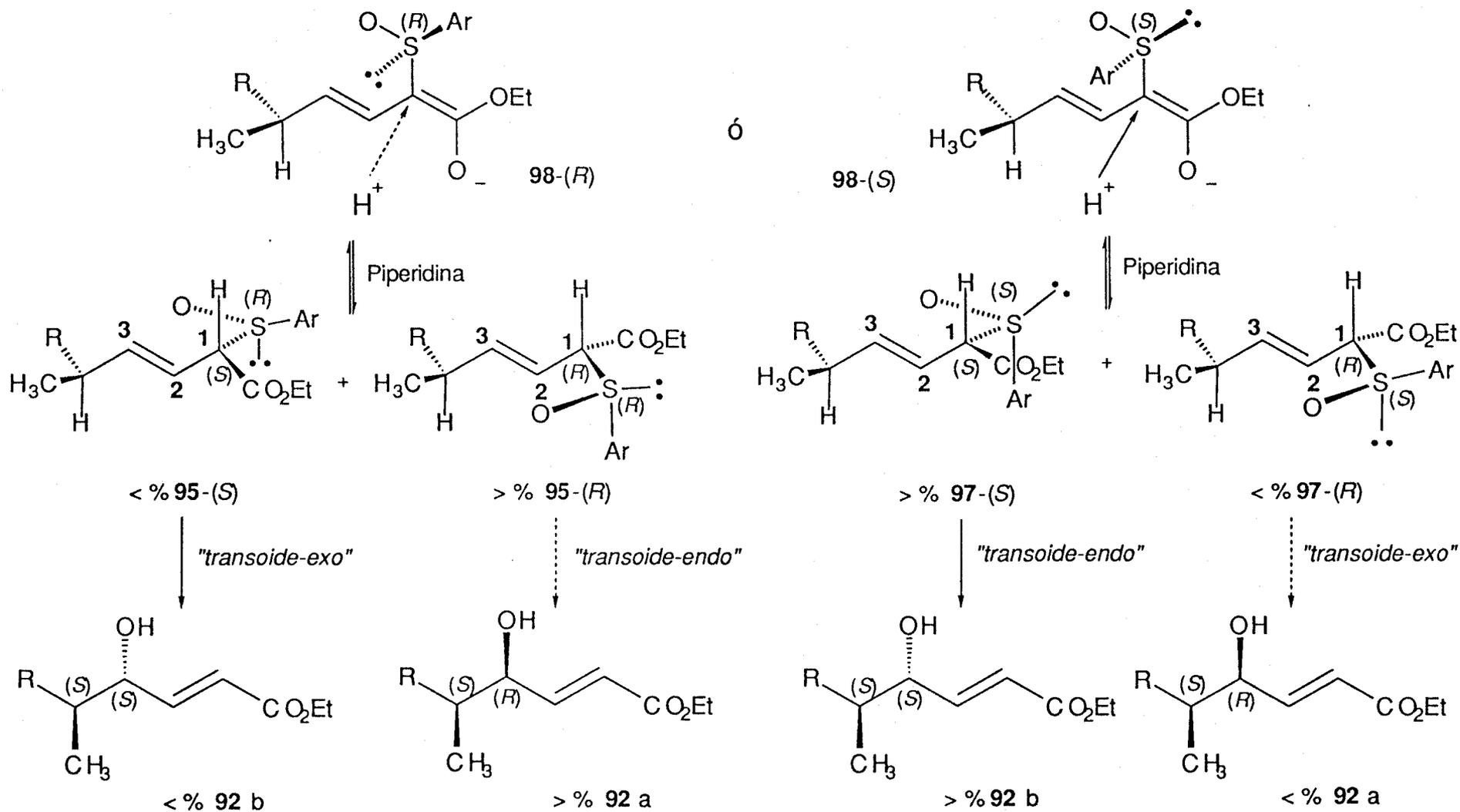


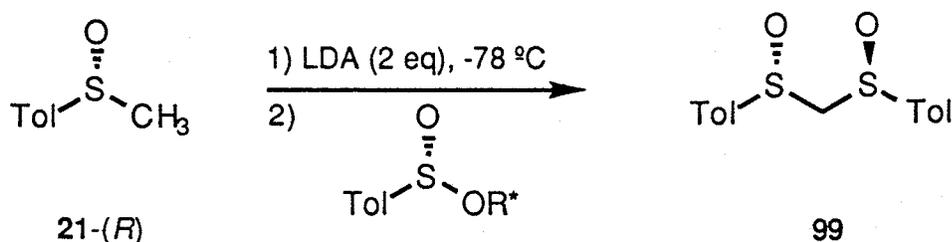
Figura 15. Explicación de los resultados obtenidos por Trost, en base al modelo de protonación diasterofacial

2.3.RESULTADOS Y DISCUSION

2.3.1 Síntesis del (*S,S*)-bis(*p*-Tolilsulfinil) Metano 99

En una primera aproximación, el (*S,S*)-bis-(*p*-tolilsulfinil)metano se sintetizó siguiendo la metodología descrita por Kuneida y col⁵⁹. Así, 1 eq de (*S*)-*p*-toluenosulfinato de mentilo 2-(*S*), ópticamente puro, se hizo reaccionar a -78 °C con 2 eq del carbanión del (*R*)-*p*-tolilmetilsulfóxido 21-(*R*). Tras purificación cromatográfica se obtuvo el bis-sulfóxido 99 con un 35 % de rendimiento, similar al descrito en la literatura⁶¹.

Una ligera modificación consistente en la variación de las proporciones y el orden de adición de los reactivos permite mejorar considerablemente el rendimiento del proceso. Para ello, 1 eq de (*R*)-*p*-tolil metilsulfóxido 21-(*R*) se trata a -78 °C con 2 eq de LDA con objeto de generar el carbanión correspondiente, el cual se adiciona a esa temperatura sobre una disolución de 1.5 eq del (*S*)-*p*-toluenosulfinato de mentilo 2-(*S*). Finalmente, el residuo se lava con hexano y se cristaliza, obteniéndose el bis-sulfóxido 99 con un rendimiento del 79 % (esquema 50).



R* : (-)-Mentol o DAG

Esquema 50

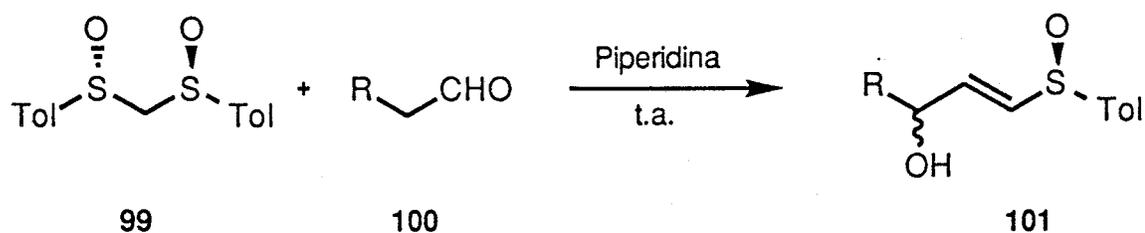
La sustitución de (*S*)-*p*-toluenosulfinatode mentilo 2-(*S*) por el (*S*)-*p*-toluenosulfinato de DAG 25-(*S*), en las mismas condiciones de reacción conduce a resultados similares (81 % de rendimiento).

2.4.2 Utilización de (*S,S*) bis-(*p*-Tolilsulfinil) Metano 99 en el Proceso SPAC

Una vez obtenido el bis-sulfóxido 99, llevamos a cabo un estudio sobre su utilización en la reacción tipo SPAC. Así, el tratamiento de 99 con aldehidos enolizables 100 y piperidina, en proporción 1 : 2.5 : 5, en distintos disolventes a t.a, condujo, tras purificación cromatográfica, a los (*E*)- γ -hidroxisulfóxidos- α,β -insaturados correspondientes. Los resultados se recogen en la Tabla 14.

Como puede observarse, cuando el aldehido utilizado fué propionaldehido (entrada 1) los rendimientos fueron bajos, no mejorando al cambiar el disolvente o incrementar la cantidad de aldehido y piperidina. Este hecho puede explicarse admitiendo una fuerte competencia de la reacción de condensación aldólica⁵⁷. En estos casos se recupera un 30% de bis-sulfóxido 99 por lo que el rendimiento optimizado resulta ser del 80 %.

Por otra parte, la utilización de aldehidos enolizables con un mayor número de carbonos da lugar al derivado 101 con mejores rendimientos químicos en un tiempo de reacción considerablemente más corto, procediendo la reacción tanto con aldehidos lineales como ramificados (entradas 4-8).

Tabla 14. Síntesis de los (E)- γ -hidroxisulfóxidos- α,β -insaturados 101


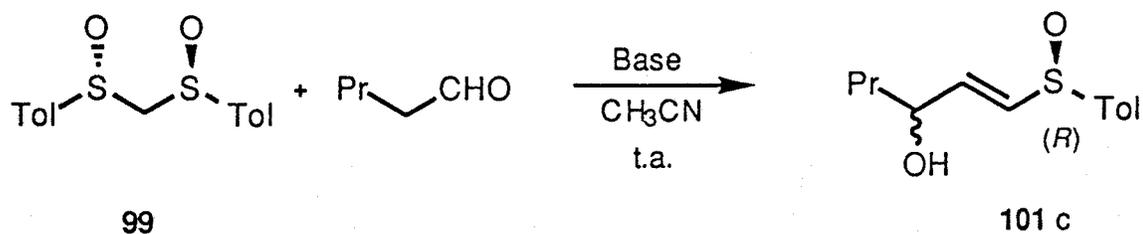
Entrada	R	disolvente	tiempo (días)	rdto (%)
1	Me	CH ₃ CN	10	50
2	Me	CH ₂ Cl ₂	10	45
3	Me	C ₆ H ₆	10	58
4	Et	CH ₃ CN ^a	3	84
5	ⁿ Pr	CH ₃ CN ^a	2	98
6	ⁱ Pr	CH ₃ CN ^a	1	96
7	^t Bu	CH ₃ CN ^a	1	74
8	-(CH ₂ -CH ₂)-	CH ₃ CN ^a	5	70
9	ⁿ Pent	CH ₃ CN ^a	5	77
10	C ₈ H ₁₅ ^b	CH ₃ CN ^a	6	83
11	PhCH ₂	CH ₃ CN	5	-
12	Ph(CH ₂) ₂ -	CH ₃ CN	5	-
13	CH ₃ S(CH ₂) ₂ -	CH ₃ CN	5	-

a: La utilización de otros disolventes conduce a resultados similares; b: correspondiente al (S)-citronelal.

Sin embargo, la reacción se mostró ineficaz cuando el aldehído posee un anillo aromático en posición α o β (entradas 11 y 12) debido nuevamente a la condensación aldólica⁵⁷, o con aldehídos funcionalizados (entrada 13) en cuyo caso se recuperó el producto de partida.

Con objeto de comprobar el papel desempeñado por la base en el curso de la reacción, llevamos a cabo un estudio del proceso SPAC entre el bis-sulfóxido **99** y valeraldehído, utilizando distintas aminas secundarias. En la tabla **15** se recogen los resultados obtenidos.

Tabla 15. Influencia de la base sobre la diastereoselectividad y rendimiento químico de la reacción entre el valeraldehído y el bis-sulfóxido **99**

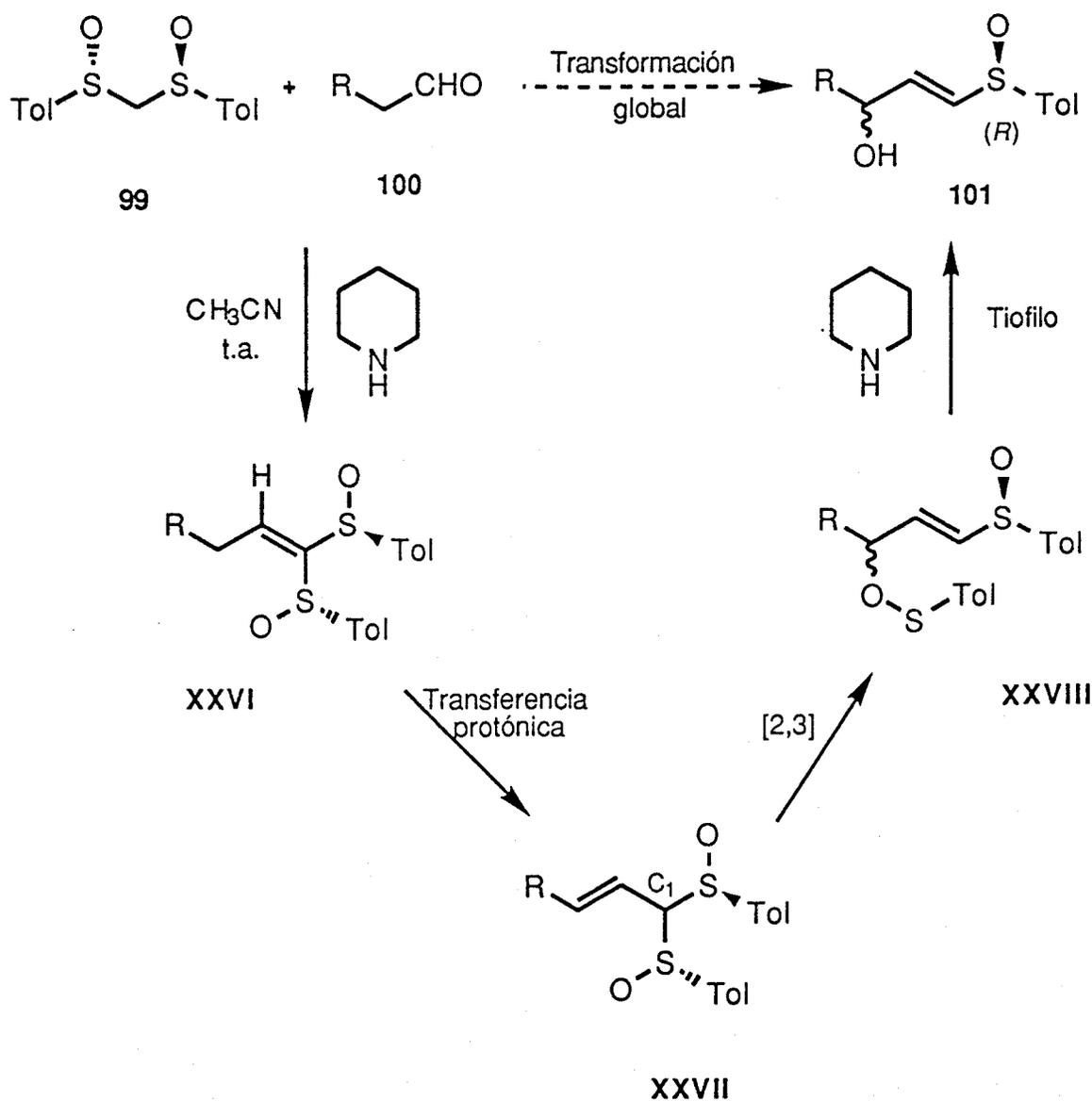


Entrada	Base	t (días)	rdto(%)	relación R /S
1	piperidina	2	98	50 : 50
2	morfolina	2	-	-
3	pirrolidina	2	90	50 : 50
4	(S)-2-hidroximetilpirrolidina	7	46	50 : 50

El uso de morfolina como base da lugar a resultados negativos, sin embargo el uso de pirrolidina conduce a resultados similares a los de piperidina tanto en el rendimiento químico como en la diastereoselectividad del proceso. Por otro lado, el uso de una base quiral, (*S*)-2-hidroximetilpirrolidina, provoca que la reacción transcurra más lentamente, disminuyendo igualmente el rendimiento químico, sin afectarse la estereoselectividad del proceso.

En cuanto a la estereoquímica del proceso, de acuerdo a los antecedentes bibliográficos, la reacción se mostró altamente selectiva obteniéndose en todos los casos los alquenos de configuración *trans* exclusivamente. La configuración *E* fué asignada atendiendo al alto valor de la constante de acoplamiento ($J = 14.9$ Hz) de los protones vinílicos en los espectros de ^1H -RMN a 500 MHz.

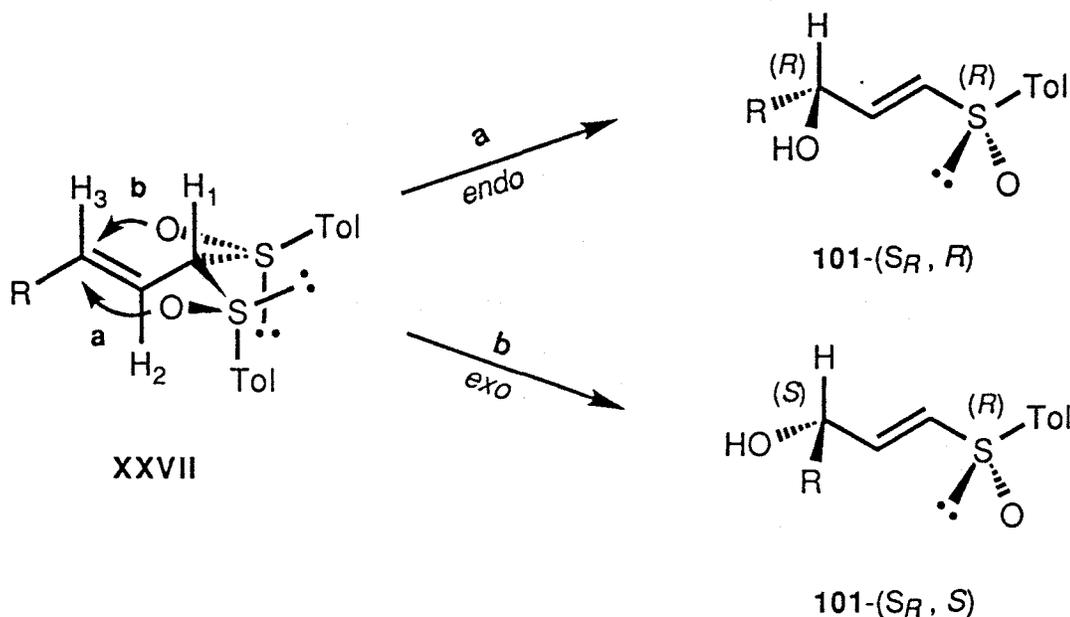
De acuerdo con el mecanismo aceptado para los procesos tipo SPAC, tras un primer paso consistente en la condensación tipo Knoevenagel entre el aldehído enolizable y el bis-sulfóxido **99** para generar el aducto **XXVI**, se produce una migración del doble enlace carbono-carbono originándose el sistema no conjugado **XXVII**. El sulfóxido alílico formado sufre una transposición [2,3]-sigmatrópica originando el aducto **XXVIII** que finalmente da lugar a los hidroxisulfóxidos **101** mediante ruptura del enlace S-O ayudada por la piperidina (esquema **51**).



Esquema 51

La formación del nuevo centro estereogénico en el carbono hidroxílico tiene lugar durante la transposición [2,3]-sigmatrópica (**XXVII** → **XXVIII**). Como ya se ha comentado anteriormente, la transferencia de quiralidad en la transposición está fundamentalmente determinada por dos factores, por la quiralidad del azufre sulfinílico y, sobre todo, por la existencia de un centro quiral en C_1 . La obtención de una mezcla diastereomérica 50:50 de los dos posibles hidroxisulfóxidos α,β -insaturados **101** puede explicarse porque el aducto **XXVII** carece de centro quiral en C_1 . En efecto, la no existencia de un

centro quiral en la molécula implica que sea igualmente probable la migración de ambos grupos sulfinilo a través de dos estados de transición tipo *transoide-exo* y *transoide-endo* muy próximos en energía (esquema 52).



Esquema 52

En esta ocasión la diferencia en energía entre los ataques *endo* y *exo* es debida a las interacciones 1,3 paralelas desestabilizantes presentes en los estados de transición (Ar/H_{3c}) y (Ar/H_2), respectivamente. Así, en el esquema 52 se puede observar como el ataque “*endo*” (camino a) conduce al diasteromero (R_S, R_C), mientras que el ataque “*exo*” (camino b) proporciona el diasteromero (R_S, S_C). Ambos procesos tienen lugar en igual extensión obteniéndose la mezcla diastereomérica 50:50.

2.3.3 Reacción SPAC de Diferentes bis-Sulfóxidos:

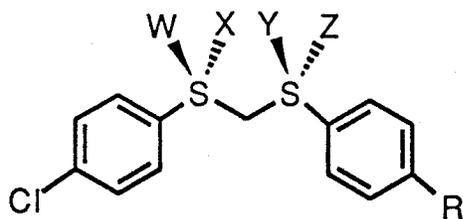
Influencia de los Sustituyentes del Anillo Aromático

Como hemos comentado anteriormente, atendiendo a los antecedentes bibliográficos discutidos en apartado 2.1, la transferencia de quiralidad del

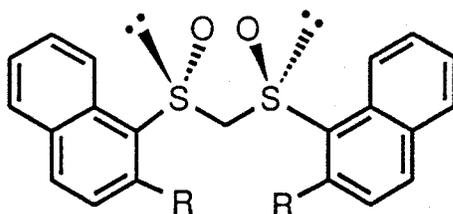
azufre al carbono depende fundamentalmente del proceso de protonación del intermedio **XXVI** (esquema **52**, apartado 2.4.2). En esta etapa se origina mediante protonación el sulfóxido alílico **XXVII**, cuya quiralidad en C₁ determina el curso estereoquímico posterior del proceso. En efecto, la utilización de bis-sulfóxidos con sustituyentes distintos sobre cada uno de los dos anillos aromáticos conducirá a intermedios tipo **XXVII** (esquema **52**) con un centro quiral en C₁, por lo que cabrá esperar cierta discriminación facial en la etapa de protonación, que conducirá a la formación de uno de los dos diastereómeros mayoritariamente.

Por otro lado, los resultados obtenidos por Burgess utilizando sulfóxidos diferentemente sustituidos en el azufre (apartado 2.2.3, tabla **11**) nos hacen suponer que es posible, al menos en principio, discriminar entre la capacidad migratoria de ambos grupos sulfinilo sin más que introducir sustituyentes con diferente demanda electrónica sobre el anillo aromático del bis-sulfóxido. Así, sustituyentes atractores de electrones aumentan la capacidad migratoria del resto sulfinilo en un proceso tipo SPAC⁵⁵, mientras que sustituyentes donadores de electrones dificultan el proceso en una transposición sulfóxido-sulfenato⁴¹.

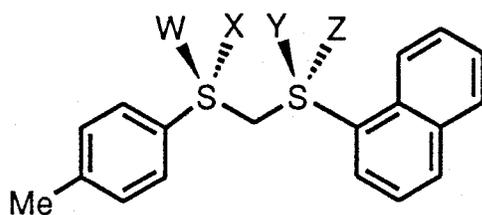
Por estas razones llevamos a cabo la síntesis y posterior reacción con aldehidos enolizables de varios bis-sulfóxidos diferentemente sustituidos con grupos donadores y atractores de electrones en el anillo aromático. Con objeto de estudiar la influencia de la quiralidad del azufre sulfinílico tanto en la etapa de formación de los intermedios tipo **XXVII** (protonación en el esquema **51**) como en la capacidad migratoria del sulfóxido, algunos bis-sulfóxidos se prepararon en varias de sus posibles configuraciones. Adicionalmente, se prepararon diversos naftil-bis-sulfóxidos con objeto de estudiar la influencia de sustituyentes voluminosos sobre la reacción. Los compuestos sintetizados se detallan en el esquema **53**)



R = Me W = ::; X = O; Y = O; Z = ::; 102-(S, S)
 R = Me W = O; X = ::; Y = O; Z = ::; 104-(R, S)
 R = Me W = ::; X = O; Y = ::; Z = O; 105-(S, R)
 R = OMe W = ::; X = O; Y = O; Z = ::; 103-(S, S)
 R = OMe W = ::; X = O; Y = ::; Z = O; 106-(S, R)



R = H; 107-(S, S)
 R = OMe; 108-(S, S)



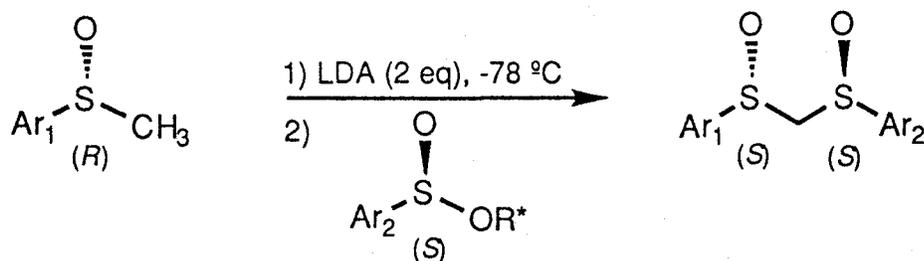
W = ::; X = O; Y = O; Z = ::; 109-(S, S)
 W = ::; X = O; Y = ::; Z = O; 110-(S, R)

Esquema 53

La síntesis de los diferentes bis-sulfóxidos fué llevada a cabo siguiendo la modificación del método de Kunieda⁶¹ (apartado 2.4.1) utilizando diferentes sulfóxidos y sulfinatos descritos en el capítulo I de esta Memoria.

Así, los bis-sulfóxidos de configuración (*S, S*), **102** y **103** fueron preparados utilizando la condensación entre diferentes (*R*)-arilmetilsulfóxidos **21-(R)** y **33-(R)** y los (*S*)-arenosulfinatos **2-(S)**, **25-(S)** y **32-(S)** ópticamente puros (tabla 16).

Tabla 16. Síntesis de los (*S, S*) bis-sulfóxidos **99**, **102** y **103** ópticamente puros

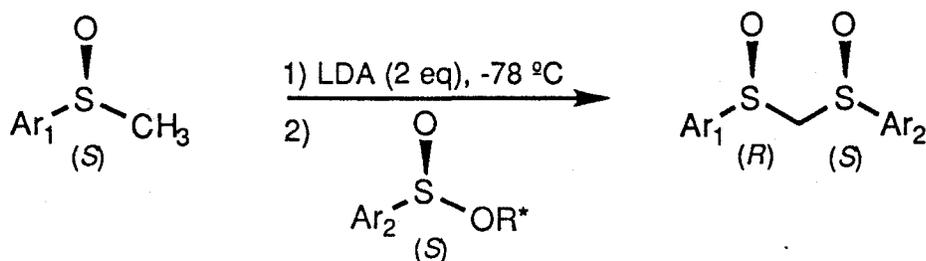


Entrada	Ar ₁	Ar ₂	R*	Producto	rdto(%)
1 ^a	p-CH ₃ -C ₆ H ₄	p-CH ₃ -C ₆ H ₄	Mentol	99	79
2 ^a	p-CH ₃ -C ₆ H ₄	p-CH ₃ -C ₆ H ₄	DAG	99	81
3	p-CH ₃ -C ₆ H ₄	p-Cl-C ₆ H ₄	DAG	102	73
4	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄	p-Cl-C ₆ H ₄	DAG	103	72

a: Descritos en el apartado 2.3.1

La síntesis de los bis-sulfóxidos de configuración (*R, S*) **104-106** se llevó a cabo por reacción entre los aniones de los metilsulfóxidos de configuración (*S*), **29-(S)**, **21-(S)** y **33-(S)**, y los sulfinatos de configuración (*S*), **28-(S)** y **32-(S)**. Los resultados obtenidos para cada caso se recogen en la tabla 17.

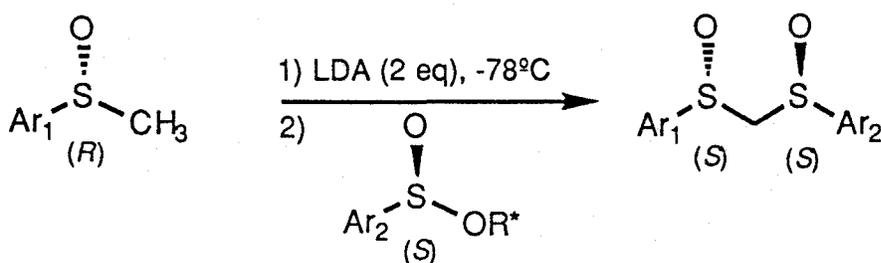
Tabla 17 Síntesis de los (R, S)-bis-sulfóxidos 104-106 ópticamente puros



Entrada	Ar ₁	Ar ₂	Producto	rdto(%)
1	p-Cl-C ₆ H ₄	p-CH ₃ -C ₆ H ₄	104	71
2	p-CH ₃ -C ₆ H ₄	p-Cl-C ₆ H ₄	105	74
3	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄	p-Cl-C ₆ H ₄	106	68

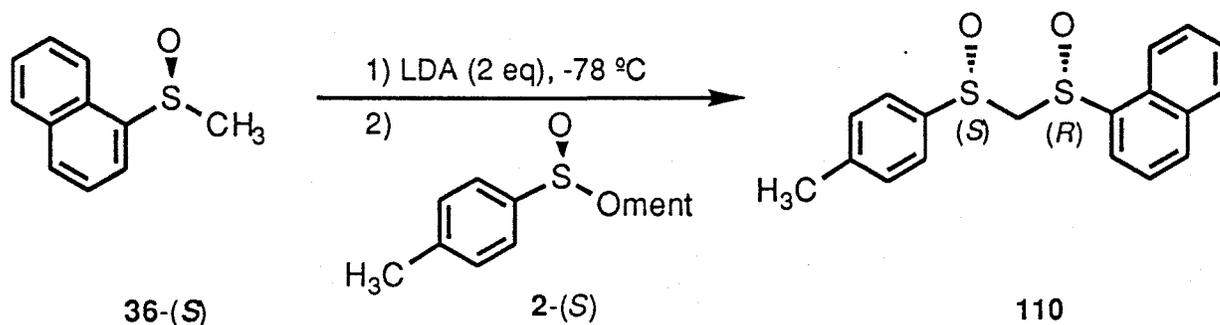
Los (S,S) bis-sulfóxidos de naftilo **107-109**, se prepararon por condensación entre el carbanión de litio procedente de los (R)-metilarilsulfóxidos **36-(R)**, **38-(R)** y **21-(R)** y los correspondientes sulfinatos **37** y **40** de configuración (S) (tabla 18).

Tabla 18. Síntesis de los (S, S) naftil-bis-sulfóxidos 107-109



Entrada	Ar ₁	Ar ₂	Producto	rdto(%)
1	1-naft-	1-naft-	107	86
2	2-CH ₃ O-1-naft-	2-CH ₃ O-1-naft-	108	76
3	p-CH ₃ -C ₆ H ₄	1-naft	109	76

En cuanto al (*S*, *R*) bis-sulfóxido **110**, se sintetizó de forma similar a partir del (*S*)metil-(1-naftil)sulfóxido **36-(*S*)** y el (*S*)-*p*-toluenosulfonato de mentilo 2-(*S*) (esquema 54)

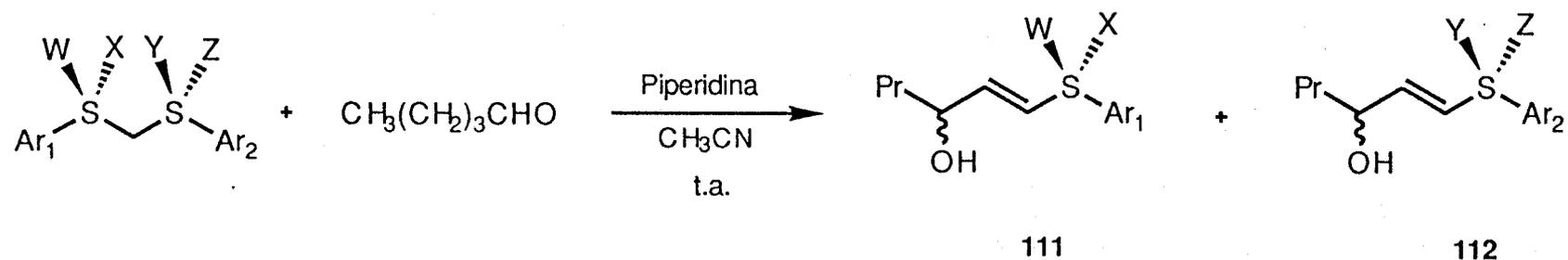


Esquema 54

Para el estudio de la reacción SPAC de los diferentes bis-sulfóxidos se empleó valeraldehído como aldehído enolizable. En todos los casos es de esperar la formación de dos posibles γ -hidroxisulfóxidos α,β -insaturados **111** y **112**, cuya proporción, dependerá de la capacidad migratoria de los distintos restos de sulfinilo SOAr₁ y SOAr₂. Así, la migración del resto SOAr₁ conducirá a la formación del derivado hidroxilado **111** mientras que el sulfóxido **112** procederá de la migración del resto SOAr₂. Adicionalmente, atendiendo a la configuración del carbono hidroxílico, cada alcohol **111** y **112** puede formarse como un par de diastereoisómeros. Los resultados se encuentran recogidos en la tabla 19.

La proporción de los productos **111:112**, así como los e.d. de cada hidroxiderivado, se ha determinado a partir de un análisis minucioso de los espectros de protones a 500 MHz de la mezcla de hidroxiderivados en cada uno de los casos (ver tabla 19)

Tabla 19. Reacción SPAC entre los bis-sulfóxidos 102-110 y valeraldehido.



111

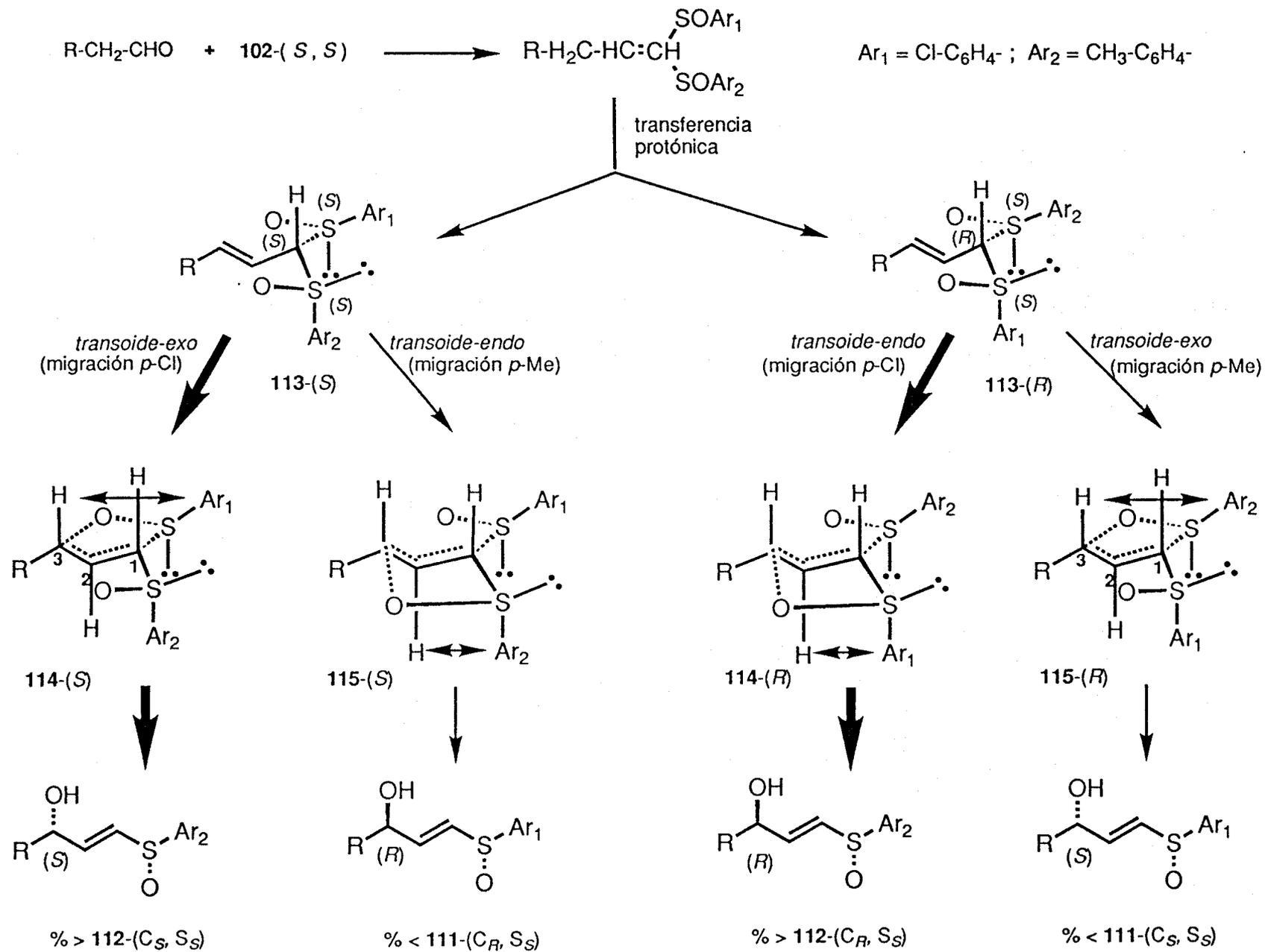
112

Entrada	Compuesto	Ar ₁	Ar ₂	W	X	Y	Z	Productos/relación	e.d. (111)	e.d. (112)
1	102-(S, S)	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	<i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	:	O	O	:	111a-Rs/112b-Rs/(26:74)	50 : 50	50 : 50
2	104-(R, S)	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	<i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	O	:	O	:	111a-Ss/112b-Rs/(26:74)	50 : 50	50 : 50
3	105-(S, R)	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	<i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	:	O	:	O	111a-Rs/112b-Ss/(27:73)	50 : 50	50 : 50
4	106-(S, R)	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	<i>p</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄	:	O	:	O	111a-Rs/112c-Ss/(29:71)	50 : 50	50 : 50
5	103-(S, S)	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	<i>p</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄	:	O	O	:	111a-Rs/112c-Rs/(84:16)	50 : 50	50 : 50
6	107-(S, S)	1-naft-	1-naft-	:	O	O	:	-	-	-
7	108-(S, S)	2-CH ₃ O-1-naft-	2-CH ₃ O-1-naft-	:	O	O	:	-	-	-
8	109-(S, S)	1-naft-	<i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	:	O	O	:	111d-Rs/112b-Rs/(30:70)	50 : 50	80 : 20 ^a
9	110-(R, S)	1-naft-	<i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	O	:	O	:	111d-Ss/112b-Rs/(27:73)	50 : 50	50 : 50

a: El isómero mayoritario resulto ser de configuración (R)

Los resultados obtenidos al utilizar los bis-sulfóxidos **102**, **104** y **105** (entradas 1, 2 y 3), con grupos *p*-Cl-C₆H₄ y *p*-Me-C₆H₄ como sustituyentes del azufre, confirman las predicciones en cuanto a la mayor capacidad migratoria de restos sulfinílicos con sustituyentes aceptores de electrones en el anillo aromático. Así, la migración del resto sulfinílico con el sustituyente *p*-Cl, aceptor de electrones (SOAr₁), se produce de forma más efectiva que la migración del resto sulfinílico con el grupo dador de electrones *p*-Me (~ 3 veces más rápida). La capacidad migratoria de ambos grupos sulfinilo resultó ser independiente de la quiralidad en el azufre sulfinílico obteniéndose el hidroxisulfóxido **112** mayoritariamente en los tres casos. En cuanto a la diastereoselectividad del proceso resultó ser prácticamente nula, obteniéndose los dos posibles isómeros en el carbono hidroxílico, en igual proporción, tanto en el derivado **111** como en **112** (ver esquema 55).

Estos resultados pueden explicarse atendiendo al mecanismo aceptado para un proceso tipo SPAC (esquema 55). Así, la baja diastereoselección observada parece indicar que la transferencia protónica (XXVI → XXVII) tiene lugar por las dos posibles caras del intermedio XXVI originándose los aductos **113**-(*S*) y **113**-(*R*) en igual proporción. En el esquema 55 se indican los aductos originados al utilizar el bis-sulfóxido **102**-(*S*, *S*). En el intermedio **113**-(*S*) ambos grupos sulfinilos podrían migrar aunque, debido a la mayor capacidad migratoria del resto *p*-Cl, el aducto evoluciona fundamentalmente a través del estado de transición *transoide-exo* **114**-(*S*) originando **112**-(*C_S*, *S_S*) en mayor proporción que **111**-(*C_R*, *S_S*), [**112**-(*C_S*, *S_S*):**111**-(*C_R*, *S_S*) ≈ 3:1, de acuerdo con los resultados experimentales]. En el intermedio **113**-(*R*) al igual que en el caso anterior, la migración mayoritaria sería del resto sulfinílico SOAr₁ formándose el alcohol **112**-(*C_R*, *S_S*) en mayor proporción a través de un estado de transición *transoide-endo* **114**-(*R*).



Esquema 55

En todos los casos hemos considerado que la conformación preferente del resto sulfinílico que no migra (*p*-MeC₆H₄SO en **114** y *p*-ClC₆H₄SO en **115**) es aquélla en la que el oxígeno se encuentra eclipsado con el nuevo doble enlace que se está formando (C₁=C₂). Como puede observarse en el esquema los estados de transición *transoide-endo* y *transoide-exo* han de ser muy próximos en energía (ambos presentan interacciones (H/Ar_i)_{1,3-p}) por lo que los alcoholes **111** y **112** han de originarse con baja o nula diastereoselección.

En el caso del sulfóxido **104**-(*R, S*) y su enantiómero **105**-(*S, R*) la situación sería similar. En el esquema **56** se representan los intermedios **116**-(*S*) y **116**-(*R*) que se originarían prácticamente en igual proporción en la etapa de transferencia prótonica en la reacción SPAC utilizando el sulfóxido **105**-(*S, R*). En el isómero **116**-(*S*) ambos grupos sulfinilo podrían migrar a través de estados de transición *transoide-exo* [**117**-(*S*), **118**-(*S*)] mientras que para su diastereoisómero **116**-(*R*) los estados de transición serían tipo *transoide-endo* [**117**-(*R*), **118**-(*R*)]. De nuevo, la migración mayoritaria resultó ser la del resto con el sustituyente *p*-Cl. Las interacciones en los cuatro estados de transición (**117** y **118**) son de tipo (Ar_i/H) resultando una baja estereoselectividad en el proceso (ver esquema **56**).

Los resultados obtenidos al utilizar los bis-sulfóxidos **103**-(*S, S*) y **106**-(*S, R*)- con sustituyentes *p*-Cl y *p*-MeO en los anillos aromáticos (entradas 4 y 5) son difíciles de explicar atendiendo a los modelos anteriores. Así el sulfóxido **106**-(*S, R*) (entrada 4) parece comportarse de forma similar a los derivados con sustituyentes *p*-Me-C₆H₄, **102**, **104** y **105** (entradas 1, 2 y 3) obteniéndose el sulfóxido **112** proveniente de la migración del resto sulfinilo con el sustituyente *p*-Cl, atractor de electrones, de forma mayoritaria. El sulfóxido **103** de configuración (*S, S*) se comporta de manera *anómala*. En este caso el grupo *p*-MeO-C₆H₄-SO migra preferentemente, obteniéndose el

hidroxisulfóxido **111** en mayor proporción. En ambos casos la diastereoselectividad es muy baja o nula (e.d. $\approx 0\%$).

El comportamiento del bis-sulfóxido **106**-(*S, R*) podría explicarse atendiendo a los estados de transición indicados en el esquema **56**, asumiendo una mayor capacidad migratoria del grupo sulfinilo con el sustituyente *p*-Cl, atractor de electrones. Hasta el momento presente, no hemos encontrado una explicación satisfactoria capaz de explicar de los resultados obtenidos al utilizar el bis-sulfóxido **103**-(*S, S*).

En un principio se podría pensar que la existencia de dos anillos aromáticos con sustituyentes complementarios, desde un punto de vista electrónico, en los bis-sulfóxidos **102-106** podría dar lugar a algún tipo de efecto estereoelectrónico, implicando una disposición en planos paralelos de ambos anillos aromáticos (interacción π - π)⁶². La interacción estereoelectrónica implicaría una transferencia de carga desde un anillo aromático rico en electrones que actuaría como centro π -básico, hacia un resto aromático deficiente en electrones que tiene características de centro π -ácido. Este efecto estereoelectrónico sería más importante para los bis-sulfóxidos **103**-(*S, S*) y **106**-(*S, R*) debido a la notable diferencia en las propiedades electrónicas de los grupos *p*-Me y *p*-MeO. A favor de esta hipótesis se encuentra el hecho de que en todos los estados de transición involucrados en el proceso SPAC para el sulfóxido **106**-(*S, R*)- (esquema **56**; Ar₂=*p*-MeO-C₆H₄) pueda existir una interacción π - π estabilizante entre los restos aromáticos Ar₁ y Ar₂. Dicha situación no se produciría en los estados transición indicados en el esquema **55** (Ar₂=*p*-MeO-C₆H₄) correspondiente al bis-sulfóxido **102**-(*S, S*).

Una protonación preferente por una de las dos caras del intermedio tipo **XXVI**, provocada por efectos estereoelectrónicos, no nos parece muy probable, ya que ello conduciría a la formación de los hidroxisulfóxidos **111** y **112** con cierto grado de diastereoselección en contra de lo que ocurre experimentalmente (e.d. \neq 0).

Las entradas 6-9 de la tabla **19** reflejan los resultados obtenidos en la reacción SPAC entre valeraldehído y bis-sulfóxidos de naftilo. Los bis-sulfóxidos **107**-(*S, S*) y **108**-(*S, S*), que poseen dos restos de naftilo sobre los azufres sulfinílicos, no dieron lugar a ningún producto de condensación tras 7 días de reacción. Este hecho puede ser explicado admitiendo una fuerte disminución de la "acidez efectiva" de los hidrógenos α a ambos grupos sulfinilo, posiblemente debido a efectos estéricos. El fuerte impedimento estérico en ambos bis-sulfóxidos suprimiría el proceso de condensación Knoevenagel, paso inicial en la reacción tipo SPAC.

Los bis-sulfóxidos **109**-(*S, S*) y **110**-(*R, S*), en los que únicamente uno de los sustituyentes sulfinílicos es un resto de 1-naftilo, sí dieron lugar a productos de condensación con valeraldehído, obteniéndose los hidroxisulfóxidos correspondientes **111** y **112** (entradas 8 y 9). En ambos casos el producto mayoritario fué el hidroxiderivado **112** implicando una mayor capacidad migratoria del azufre sulfinílico con el anillo aromático de 1-naftilo como sustituyente. Estos resultados son contrarios a los que cabría esperar atendiendo a la mayor densidad electrónica del naftilo (mayor basicidad π) con respecto al grupo p-tolilo^{18a,63}, lo que conferiría una menor capacidad migratoria, de acuerdo con los antecedentes bibliográficos^{55,41}. En cuanto a la diastereoselección observada, es de destacar que cuando se utiliza el

bis-sulfóxido **109**-(*S, S*) (entrada 8) en la condensación SPAC, el hidroxisulfóxido **112** se obtiene con e.d.= 60 % a favor del isómero *R*, mientras que la diastereoselectividad con que transcurre la formación de **111**, es prácticamente nula (entrada 9).

Al igual que ocurre con el bis-sulfóxido **102**-(*S, S*), los resultados obtenidos no son fácilmente explicables atendiendo a los modelos descritos en los esquemas **55** y **56**. De nuevo, es posible pensar en una interacción estereoelectrónica π - π entre ambos anillos aromáticos en virtud de la mayor basicidad π del anillo de 1-naftilo con respecto al de *p*-tolilo^{18a}.

Los resultados estereoquímicos encontrados para el bis-sulfóxido **109**-(*S, S*) (e.d.= 60% para **112** y e.d.= 0% para **111**) podrían explicarse asumiendo que son válidos los estados de transición indicados en el esquema **55** ($Ar_1 = 1$ -naftilo) y suponiendo que los intermedios **113**-(*S*) y **113**-(*R*) se forman prácticamente en igual proporción. Así, la migración del grupo *p*- MeC_6H_4-SO (Ar_2) a través de los estados de transición **115**-(*S*) y **115**-(*R*) tendrá lugar prácticamente en igual proporción originando el hidroxiderivado **111** con e.d. \approx 0 %. Sin embargo, la migración del resto de naftilo (Ar_1) sería más favorable a través del estado de transición **114**-(*R*) (interacción naftilo/ H_2) que a través del **114**-(*S*) (interacción naftilo/ H_3 y eclipsamiento H_1 /naftilo). Por otra parte, nos parece difícil justificar los resultados de diastereoselección atendiendo a una protonación preferente en la etapa de **XXVI** \rightarrow **XXVII** (ver esquema **51**).

Como resumen de este apartado de utilización de bis-sulfóxidos en la reacción SPAC, se podrían concluir los siguientes puntos:

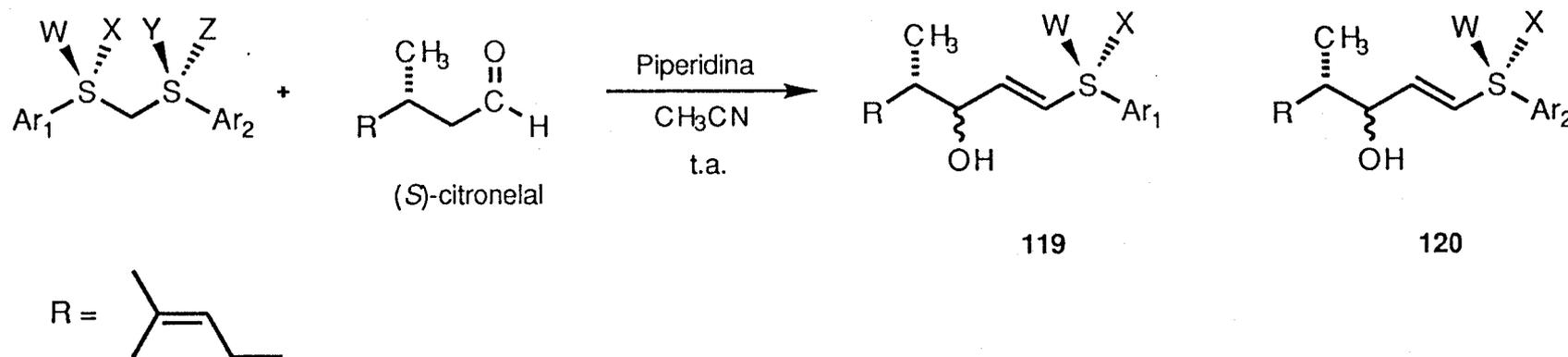
a) La etapa de protonación **XXVI** → **XXVII** (esquema **51**), parece producirse en todos los casos con escasa o nula diastereoselectividad facial formándose los dos posibles diastereoisómeros en el carbono **C₁** prácticamente en igual proporción. De acuerdo con los antecedentes bibliográficos (apartado 2.1), de este hecho puede derivarse una baja o nula transferencia de quiralidad desde el azufre sulfinílico al carbono hidroxílico, obteniéndose los hidroxiderivados **111** y **112** con e.d. ≈ 0 %.

b) La capacidad migratoria de los diferentes restos sulfinílicos unidos a anillos aromáticos depende probablemente de efectos estereoelectrónicos (interacción π - π) de difícil evaluación, y no sólo de la naturaleza atractora o donadora de electrones de los sustituyentes aromáticos.

2.3.3.1 Influencia de un Centro Quiral en el Aldehído sobre el Proceso SPAC

Atendiendo a los resultados obtenidos por Trost⁵⁷ en la reacción SPAC utilizando (*S*)-citronelal como aldehído enolizable (apartado 2.2.5), decidimos utilizar dicho aldehído para estudiar la influencia de un centro quiral adicional en el proceso SPAC utilizando diferentes bis-sulfóxidos. En la tabla **20** se encuentran recogidos los resultados obtenidos.

Tabla 20. Influencia de un centro quiral en el aldehido



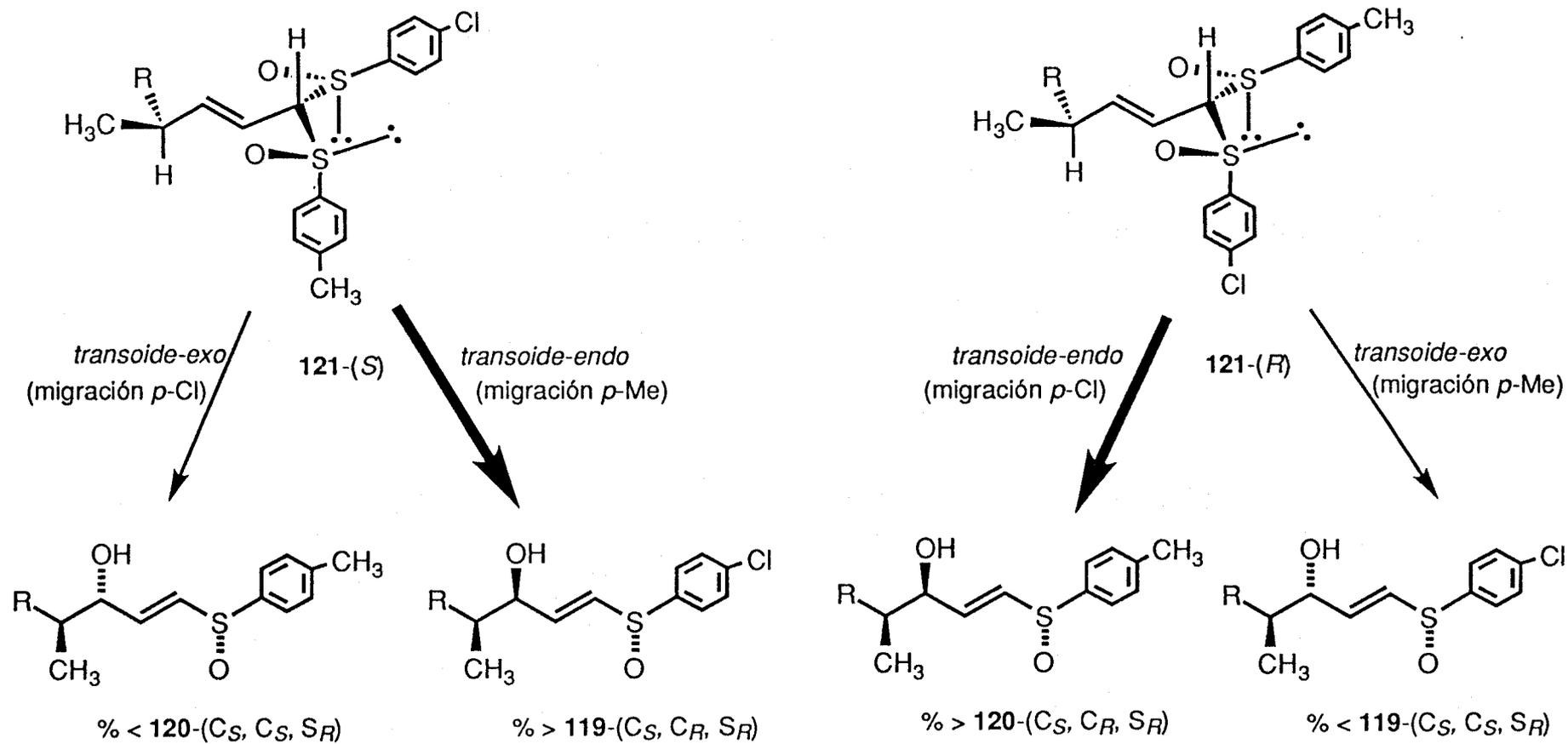
Entrada	Compuesto	Ar ₁	Ar ₂	W	X	Y	Z	t (días)	Productos/relación	e.d. (119)	e.d. (120)
1	99-(S, S)	<i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	<i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	:	O	O	:	10	120b-Rs	-	50 : 50
2	102-(S, S)	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	<i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	:	O	O	:	7	119a-Rs/120b-Rs/(26:74)	42 : 58 ^b	40 : 60 ^b
3	104-(R, S)	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	<i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	O	:	O	:	7	119a-Ss/120b-Rs/(29:71)	42 : 58 ^b	45 : 55 ^b
4	105-(S, R)	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	<i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	:	O	:	O	7	119a-Rs/120b-Ss/(30:70)	45 : 55 ^b	45 : 55 ^b

La configuración del carbono hidroxílico no ha sido determinada.

Los alcoholes **119** y **120** proceden de la migración de los restos SOAr₂ o SOAr₁, respectivamente. Ambos hidroxiderivados pueden obtenerse como mezcla de epímeros en el carbono hidroxílico. Tanto la proporción **119:120** como los e.d. de ambos alcoholes fueron estimados por ¹H-RMN (500 MHz).

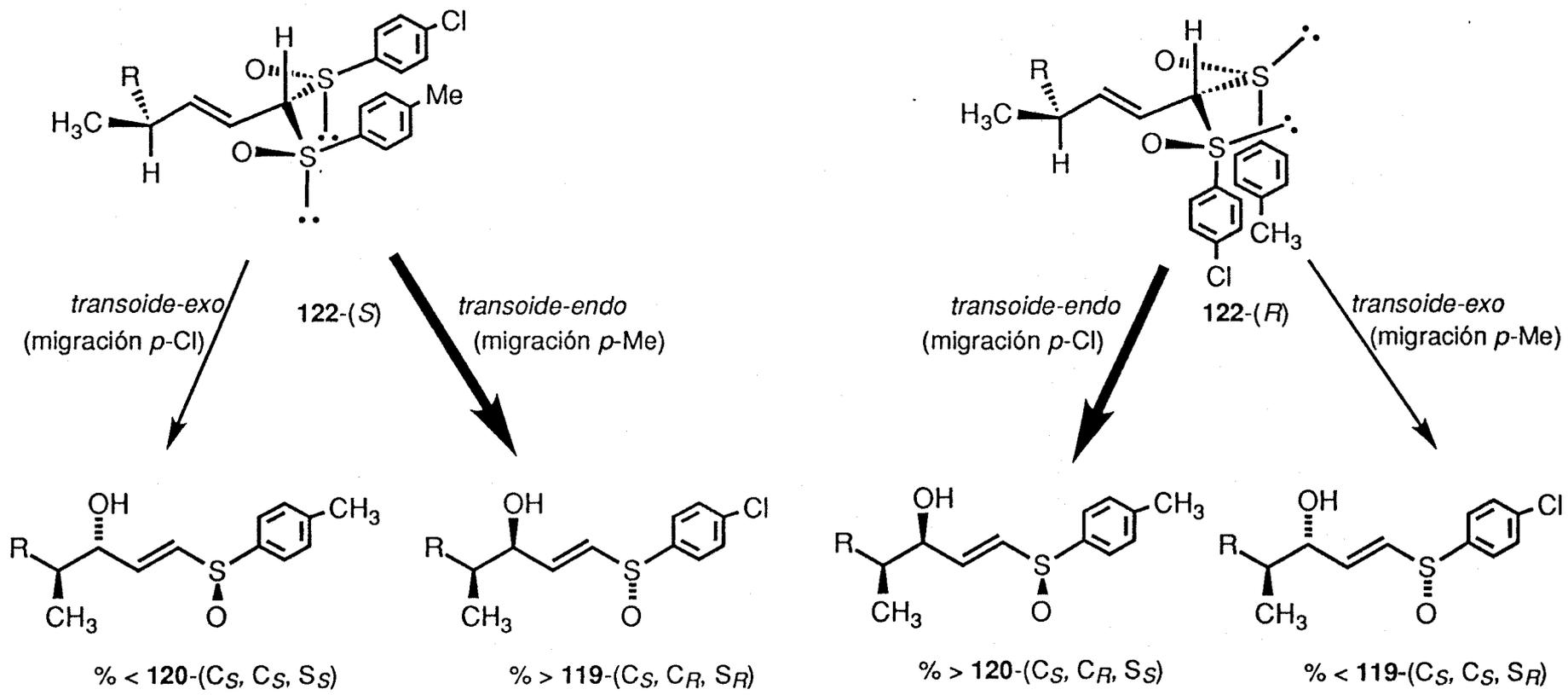
Como es lógico pensar, la utilización del bis-sulfóxido **99**-(*S, S*) (entrada 1) conduce a la obtención del hidroxiderivado correspondiente (**119=120** en este caso) con e.d. = 0 %, puesto que el carbono C₁ no constituye un centro quiral. Los resultados obtenidos al utilizar otros bis-sulfóxidos **102**, **104** y **105** (entradas 2, 3 y 4) confirman la mayor capacidad migratoria del grupo *p*-Cl-C₆H₄-SO frente al *p*-Me-C₆H₄-SO (comparese tablas **19** y **20**).

La pequeña estereoselectividad observada en estos casos puede justificarse atendiendo a las estructuras reflejadas en el esquema **57** para el sulfóxido **102**. Así, si suponemos que **121**-(*S*) y **121**-(*R*) se forman en igual proporción (diastereoselección nula en la etapa de protonación), los estados de transición *endo* han de estar algo menos impedidos que los *exo* debido a las interacciones del resto del citronelal con los oxígenos sulfinílicos. Así, los alcoholes **119** (C_S, C_R, S_R) y **120** (C_S, C_R, S_R), que se originan a través de estados de transición *transoide-exo* en los que existe una interacción entre el oxígeno sulfinílico y el resto Me del citronelal, han de obtenerse en mayor proporción que **119** (C_S, C_S, S_R) y **120** (C_S, C_S, S_R) que se forma a través de estados de transición *transoide-exo* en los que el oxígeno sulfinílico interacciona con el resto R del citronelal (ver esquema **57**).

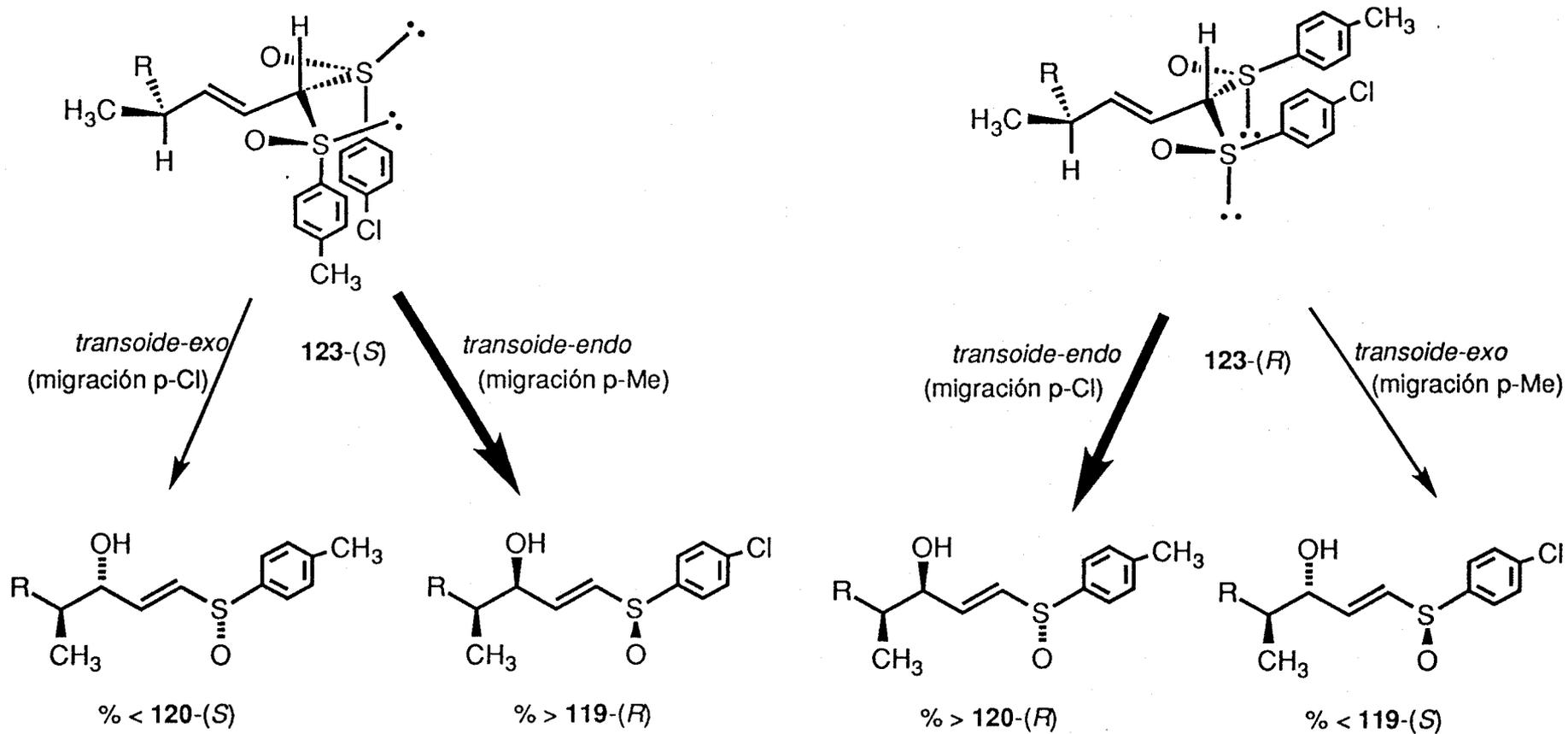


Esquema 57

Cuando se utilizan los bis-sulfóxidos enantioméricos **104**-(*R*, *S*) ó **105**-(*S*, *R*) la situación es similar. En el esquema **58** se representan las estructuras de los estados de transición y los productos de reacción correspondientes al bis-sulfóxido **105**(*S*, *R*). Para este caso, la migración del resto de *p*-Cl-C₆H₄-SO será más favorable a través de un estado de transición *transoide-endo* formándose **120** (C_S, C_R, S_S) en mayor proporción que **120** (C_S, C_S, S_S). Cuando migra el resto *p*-Me-C₆H₄-SO se preferirá el estado de transición *transoide-exo* formándose **119** (C_S, C_R, S_R) en mayor proporción que **119**(C_S, C_S, S_R). Una situación análoga, cambiando únicamente la configuración del azufre se presentaría al utilizar el bis-sulfóxido **104**-(*R*, *S*). De nuevo la interacción entre el oxígeno sulfinílico que migra y los restos Me o R del citronelal puede explicar la pequeña diastereoselectividad observada resultando favorecidos los alcoholes de configuración (*R*), **120**-(C_S, C_R, S_R) y **119**-(C_S, C_R, S_S) (ver esquema **59**).

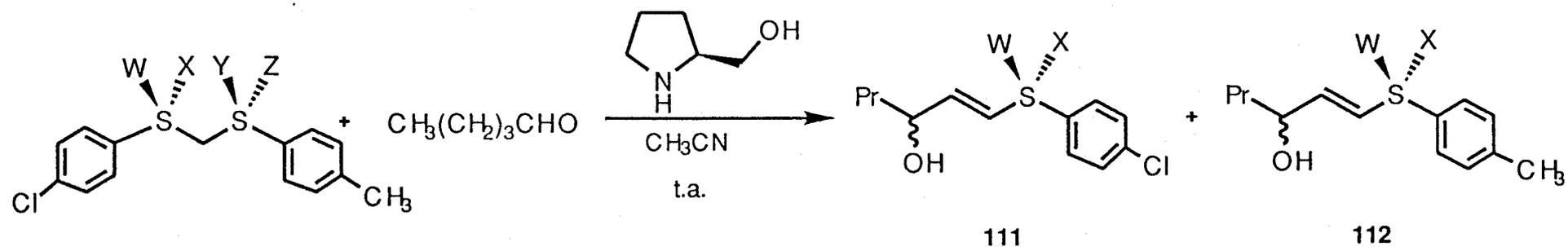


Esquema 59



Esquema 59

Tabla 21. Influencia de una base quiral sobre el proceso SPAC



Entrada	Compuesto	W	X	Y	Z	Productos/relación	e.d.(111)	e.d.(112)
1	102-(<i>S, S</i>)	:	O	O	:	111a- <i>Rs</i> /112b- <i>Rs</i> /(25 : 75)	50 : 50	50 : 50
2	104-(<i>R, S</i>)	O	:	O	:	119a- <i>Ss</i> /120b- <i>Rs</i> /(23 : 77)	50 : 50	50 : 50
3	105-(<i>S, R</i>)	:	O	:	O	119a- <i>Rs</i> /120b- <i>Ss</i> /(28 : 72)	50 : 50	50 : 50

2.3.3.2 Influencia de una Base Quiral

Con objeto de estudiar sí la etapa de protonación **XXVI** → **XXVII** (esquema **51**), crucial a la hora de obtener una buena transferencia de quiralidad azufre-carbono, podría afectarse por la presencia de una base quiral, llevamos a cabo un estudio de la reacción entre los bis-sulfóxidos **102**, **104** y **105** y valeraldehído utilizando (*S*)-2-hidroximetilpirrolidina en lugar de piperidina como base. Los resultados obtenidos (tabla **21**) indican que la quiralidad de la base no ejerce influencia alguna sobre la estereoselectividad del proceso.

CAPITULO III

UTILIZACION DE γ -HIDROXISULFOXIDOS α,β -INSATURADOS EN SINTESIS ASIMETRICA

3.1 INTRODUCCION Y OBJETIVOS

En el capítulo II se ha descrito la utilización de (+)-(S,S)-bis-(*p*-tolilsulfinil) metano **99** en un proceso de tipo SPAC en el que se obtuvieron los γ -hidroxisulfóxidos α,β -insaturados **101** en forma de mezcla diastereomérica (apartado 2.4.1). Los intentos encaminados a la resolución cromatográfica de dicha mezcla resultaron completamente infructuosos. Incluso la utilización de cromatografía HPLC, tanto con columnas quirales como de fase reversa, sólo permitió la resolución en uno de los casos (R=Et; figura 15)

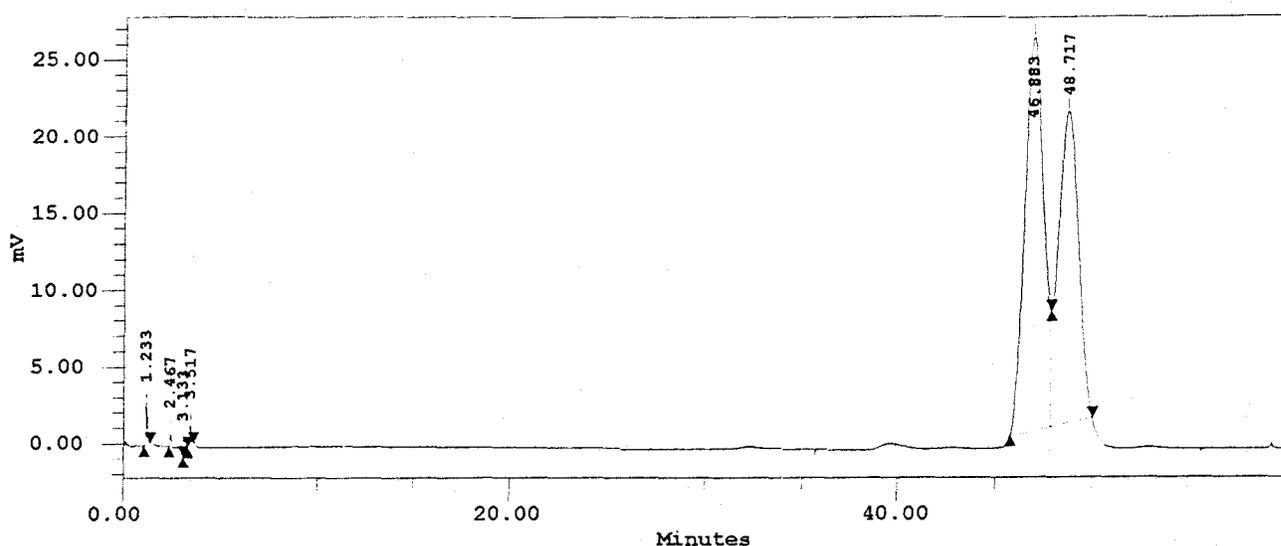
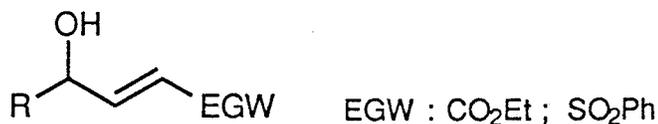


Figura 15. Cromatograma HPLC en fase reversa del hidroxisulfóxido **101b**

En vista de estos resultados y siendo los alcoholes de gran utilidad sintética en forma ópticamente pura, se llevo a cabo un estudio encaminado a la resolución biocatalítica de los hidroxisulfóxidos **101** utilizando lipasas o aciltransferasas que son biocatalizadores idoneos en la resolución de alcoholes secundarios⁶⁵. Este procedimiento habia sido utilizado con éxito en la resolución de otros alcoholes alílicos con una estructura análoga (esquema **60**).

Una vez conseguido este propósito, los productos ópticamente puros fueron utilizados en síntesis.



Esquema 60

Los objetivos concretos perseguidos en el presente capítulo son los siguientes:

1º.-Resolución biocatalítica de los γ -hidroxisulfóxidos α,β -insaturados **101** utilizando lipasas en medio no acuoso que provoquen la transesterificación asimétrica del grupo hidroxilo en uno de los diastereómeros de partida.

2º.-Asignación configuracional de los productos obtenidos en la resolución enzimática y determinación de la pureza óptica de los mismos.

3º.Utilización de los acetatos ópticamente puros en la formación de complejos π con paladio y posterior adición de un nucleófilo, estudiando la estereoselectividad del proceso con diferentes complejos de paladio y la posible influencia del centro quiral presente en el grupo sulfinilo en el curso estereoquímico del proceso.

4º.-Utilización de los alcoholes ópticamente puros en la preparación de 2-(*p*-tolilsulfinil)-4-alkil-buten-2-óidos.

3.2. RESOLUCION ENZIMATICA DE γ -HIDROXISULFOXIDOS α,β -INSATURADOS

3.2.1 Introducción

Aunque la utilización de sistemas biológicos en síntesis es conocida desde hace bastante tiempo, el número de publicaciones, donde se utiliza algún tipo de biotransformación en un proceso sintético, ha crecido de forma casi exponencial en la última década⁶⁴.

Inicialmente, dichos procesos biológicos se llevaban a cabo utilizando cultivos celulares procedentes de animales, plantas o microorganismos. Posteriormente, el desarrollo en las técnicas de aislamiento y purificación de enzimas ha contribuido enormemente a que dichos procesos sean de uso cada vez más frecuente⁶⁵ y, hoy en día, existen muchas enzimas que son disponibles comercialmente.

Existen indicios que nos hacen suponer que este nuevo campo va a ir en expansión. El desarrollo de técnicas de ingeniería de proteínas permite modificar aminoácidos involucrados en el sitio activo de la proteína mejorando significativamente la capacidad catalítica de la misma o transformando su selectividad enzimática original⁶⁶. En otro sentido, la utilización de anticuerpos monoclonales permite la obtención de nuevos anticuerpos que actúan de forma enzimática en determinados procesos, poniendo a disposición del químico orgánico sintético un nuevo arsenal de enzimas artificiales conocidas como anticuerpos enzimáticos⁶⁷ (figura 17). Esto probablemente permitirá que a las capacidades propias de las enzimas naturales de catalizar un amplio rango de reacciones, muchas de ellas útiles en síntesis orgánica, se le puedan ir añadiendo

puedan ir añadiendo nuevas propiedades que hagan imprescindible su uso a nivel tanto de laboratorio como industrial en un futuro muy próximo.

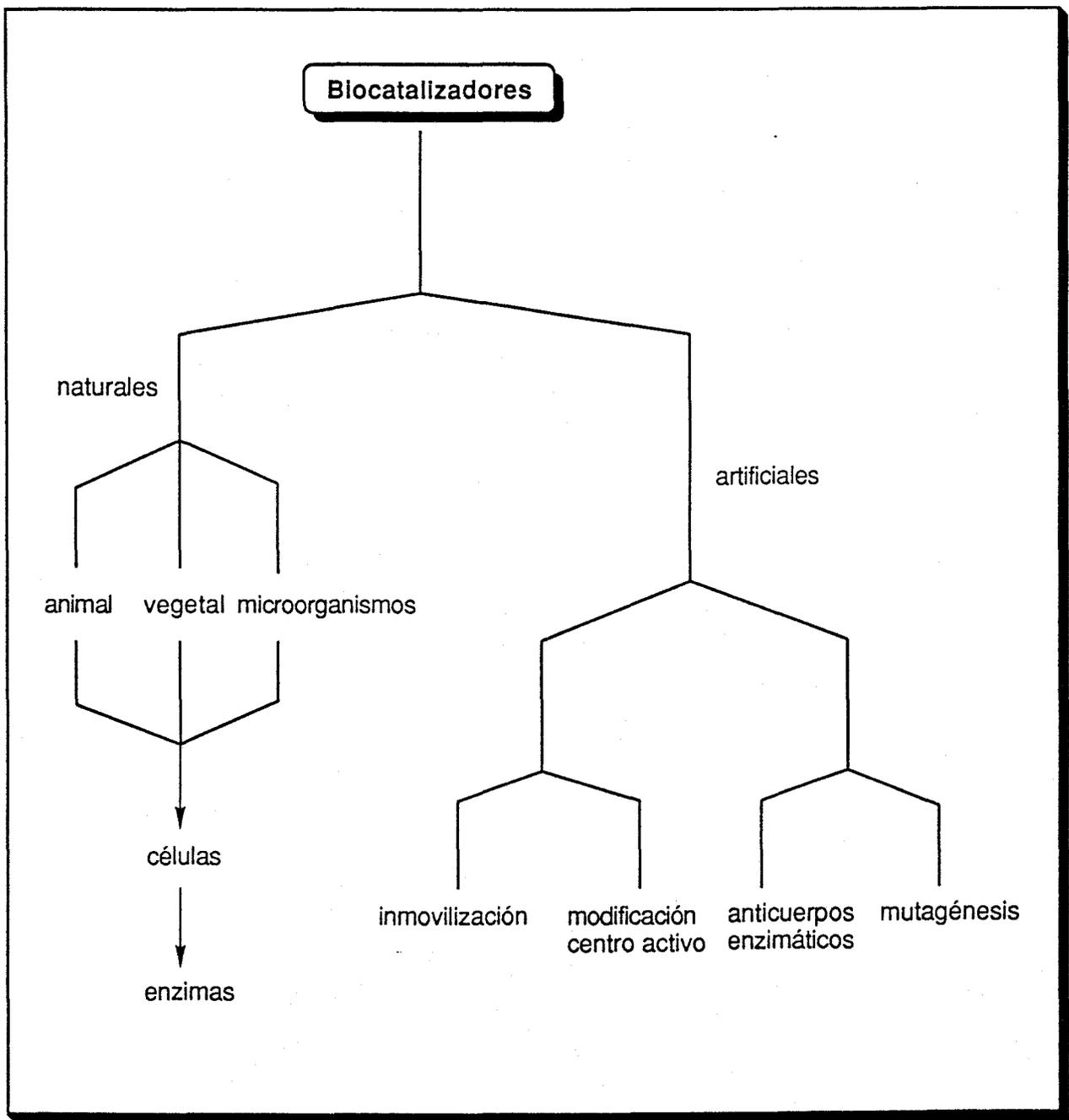


Figura 17. Origen del arsenal de enzimas con utilidad sintética.

3.2.2 Antecedentes

Entre los métodos sintéticos encaminados a llevar a cabo una resolución cinética de productos quirales, los procesos biocatalíticos constituyen hoy día métodos prácticamente insustituibles en Síntesis Orgánica⁶⁵. Entre los biocatalizadores usados en síntesis, las lipasas (triacilglicerol acil hidrolasas, EC 3.1.1.3)* son las enzimas más ampliamente utilizadas⁶⁸ debido a una serie de propiedades importantes:

-Las lipasa constituyen un tipo de enzimas de muy fácil manejo y estable a temperaturas bastante elevadas (100 °C), incluso en disolventes orgánicos. Siendo capaces de discriminar entre grupos enantiotópicos y entre los enantiómeros de un racemato.

-Las lipasas son capaces de aceptar un amplio rango de sustratos de diferente tamaño, debido a la alta capacidad de adaptación de su estructura terciaria a la estructura del sustrato (enzimas de adaptación inducida).

Por todo ello, este tipo de biocatalizadores se ha usado para mejorar la enantioselectividad en procesos hidrolíticos, encontrándose en muchos casos que procesos de formación de enlaces tipo éster y amidas en disolventes orgánicos son más selectivos que los correspondiente procesos hidrolíticos en medio acuoso⁶⁹.

* Nomenclatura establecida por la I.U.P.A.C. , cada uno de los números indica el tipo de reacción que se cataliza; así por ejemplo, 3 indica que se trata de un enzima de tipo hidrolasa.

Las reacciones enzimáticas han sido llevadas a cabo normalmente en medio acuoso, debido a la creencia generalizada de que este medio es el óptimo para el mantenimiento de la conformación catalíticamente activa de la enzima. En medio acuoso, la estructura terciaria de una proteína está regida por la tendencia de los aminoácidos hidrofóbicos a permanecer alejados del agua, ocupando el interior de la molécula, quedando los aminoácidos hidrofílicos en contacto con el medio acuoso. Al reemplazar el agua por un disolvente apolar, el interior hidrofóbico tiende a dispersarse dando lugar a una reestructuración de la estructura terciaria, esto llevado a casos extremos podría implicar la inversión completa de la proteína. En consecuencia, es razonable suponer que el comportamiento catalítico de la enzima fuese menor en medios no acuosos. Esta conclusión errónea en el caso de las lipasas, es lo que ha retrasado la investigación de las propiedades estereoselectivas de las enzimas en medios no acuosos durante mucho tiempo. Sin embargo, en los últimos años se ha incrementado el número de reacciones biocatalíticas en medio orgánico que transcurren con un alto grado de enantioselectividad⁷⁰.

El desarrollo de técnicas de purificación y cristalización de proteínas ha hecho posible la determinación de las estructuras de varias lipasas por medio de difracción de rayos X. Dichas estructuras han permitido responder a la anterior cuestión del incremento de actividad de las lipasas en medios hidrofóbicos. En disolución acuosa una "solapa" cubre el sitio activo de la lipasa, pero en presencia de un lípido o disolvente orgánico esta "solapa" se desplaza dejando asequible el centro activo y, por tanto, incrementando la velocidad de catalisis⁷¹.

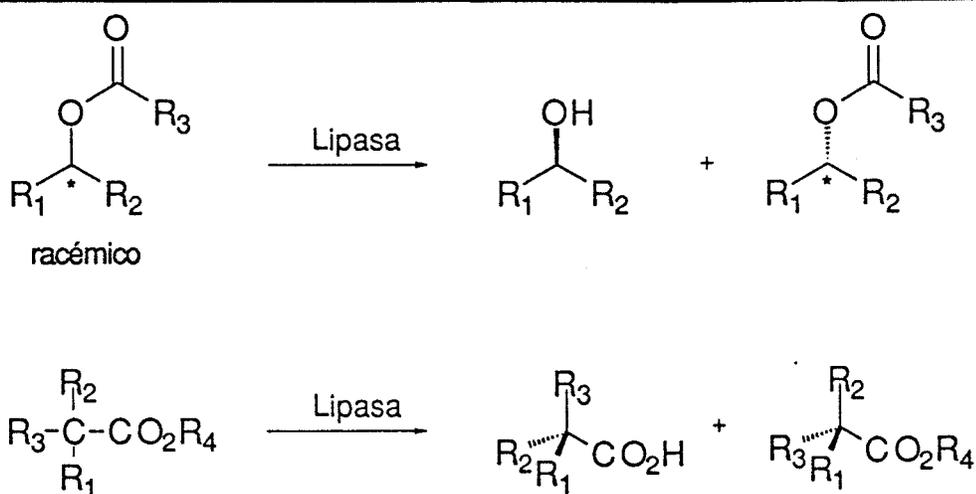
Por otra parte, la capacidad que poseen las lipasas de adaptarse a sustratos de tamaños muy diversos, tanto en medio acuoso como no acuoso,

hace suponer que el esqueleto de dichas enzimas es muy flexible pudiendo adoptar diferentes conformaciones, lo que, por otro lado, hace muy difícil predecir la enantioselectividad de un proceso determinado. Por ejemplo, en algunos casos la enantioselectividad de la hidrólisis de ésteres en agua es mayor que la correspondiente esterificación o viceversa. Sin embargo, cuando una reacción hidrolítica procede con baja enantioselectividad el proceso de esterificación relacionado en medio orgánico debería de ser examinado.

3.2.2.1 Hidrólisis Enzimática Mediada por Lipasas

Uno de los aspectos más explotados en la biocatálisis es la hidrólisis enzimática en medio acuoso de racematos, encaminada a la obtención enantioselectiva de compuestos quirales. De entre las enzimas hidrolasas capaces de realizar dichos procesos, las más utilizadas son las lipasas⁶⁸, debido por una parte a la ventaja propia de las hidrolasas de no necesitar cofactores para su actividad y, por otro lado al hecho de que muchas lipasas pueden ser obtenidas en gran escala, haciendo que éstas sean utilizadas incluso a nivel industrial.

Aunque las lipasas pueden catalizar la ruptura del enlace amida incluso de lactamas, únicamente vamos a comentar la hidrólisis de ésteres, encaminada a resolver mezclas enantio o diastereoméricas de este tipo de compuestos⁶⁵. El proceso se ha aplicado con éxito a la obtención de alcoholes y ácidos de acuerdo como se indica en el esquema 61.



R₁, R₂, R₃, R₄ : alquil , aril

Esquema 61

En el caso de alcoholes existe una regla empírica que permite predecir la estereoquímica final de los productos de hidrólisis⁷². Esta regla predice cual de los enantiómeros de un alcohol secundario se formará más rápidamente en una reacción hidrolítica catalizada por lipasas basándose en la comparación de los tamaños de los sustituyentes del centro estereogénico. La estructura de dicho alcohol se haya representada en la figura 18.

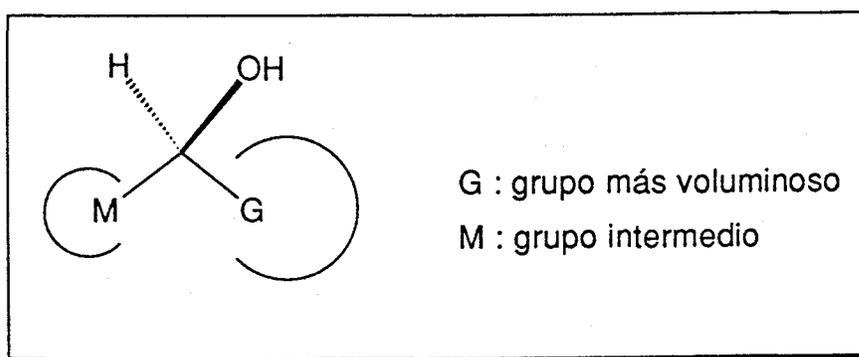


Figura 18. Configuración del enantiomero más reactivo en la resolución de alcoholes secundarios

Cuando el alcohol se dibuja de forma que el grupo hidroxilo se dispone fuera del plano del papel, hacia el observador, el enantiómero más reactivo es el que presenta el sustituyente más voluminoso a la derecha (p.ej. un grupo fenilo) y el grupo de tamaño intermedio (p.ej. grupo metilo) a la izquierda. La importancia del tamaño relativo de los sustituyentes se confirma por estudios en los que se ha demostrado que las lipasas presentan un escaso poder de resolución de alcoholes con sustituyentes de tamaño similar, incrementándose significativamente la eficacia del proceso al aumentar la diferencia de tamaño entre los sustituyentes⁷³.

Aunque el grado de enantioselectividad varía con los diferentes sustratos y enzimas, todas las lipasas y esterasas prefieren el enantiomero que se predice al aplicar esta regla. De esta forma, la regla puede ayudar a predecir el enantiómero más favorecido en nuevas reacciones catalizadas por lipasas y preveer algún tipo de estrategia para incrementar la enantioselectividad de dicha reacción. Sin embargo, esta regla no es capaz de predecir la posible influencia de otro centro estereogénico en el sustrato.

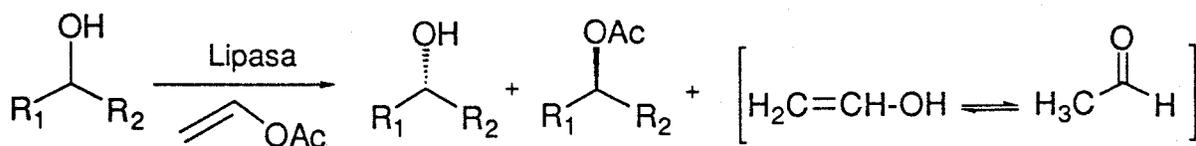
El fundamento estructural de esta regla ha sido formulado con posterioridad⁷¹ gracias a estudios de difracción de rayos X en los que se ha reconocido el centro activo y los lugares de anclaje de los alcoholes en algunas lipasas, identificándose los aminoácidos responsables del reconocimiento y de la actividad de este tipo de procesos. Esta identificación ha posibilitado los primeros estudios encaminados a modificar estos aminoácidos para incrementar la actividad o estabilidad de estas lipasas⁷⁴.

3.2.2.2. Esterificación Enzimática Mediada por Lipasas

Las lipasas, al igual que otras enzimas hidrolasas, pueden también catalizar la reacción inversa, la esterificación, utilizando para ello concentraciones muy bajas de agua, con objeto de minimizar la hidrólisis. Los procesos de esterificación pueden ser llevados a cabo tanto en sistemas monofásicos de disolventes orgánicos, casi anhidros (<1% de agua), o sistemas bifásicos de agua-disolvente orgánico.

En todos los casos, es necesaria la presencia de un agente acilante, habiéndose utilizado como tal anhídridos tricloroacético⁷⁵ y trifluoroacético⁷⁶, aunque normalmente se emplean ésteres vinílicos⁷⁷. En este último caso la tautomería del alcohol vinílico originando acetaldehído desplaza el equilibrio, con lo que los productos finales se forman con altos rendimientos.

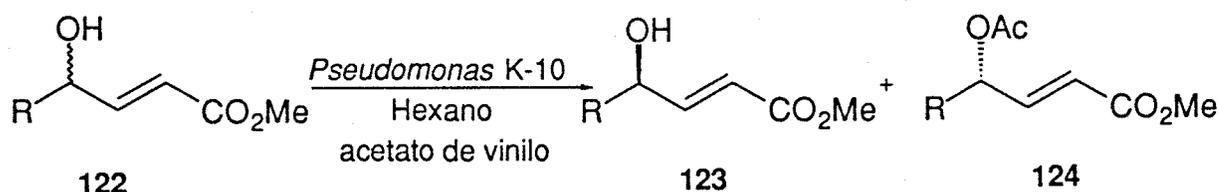
Este tipo de resolución ha sido aplicada ampliamente en alcoholes con una enantioselectividad entre alta y moderada dependiendo del caso concreto (esquema 62)



Esquema 62

En todos los casos, es crucial la elección del tipo de lipasa y de las condiciones de reacción (disolvente y agente acilante) para cada sustrato concreto. En nuestro caso, la elección estuvo basada en los precedentes que utilizaban alcoholes alílicos o hidroxisulfonas. En este sentido, debemos destacar los estudios realizados por Burgess⁷⁸ sobre diferentes γ -hidroxiésteres α,β -insaturados **122** en los que estudia la influencia de diferentes restos alquílicos sobre la velocidad y enantioselectividad de la reacción (tabla 22).

Tabla 22. Resolución de γ -hidroxiésteres α,β -insaturados **122**

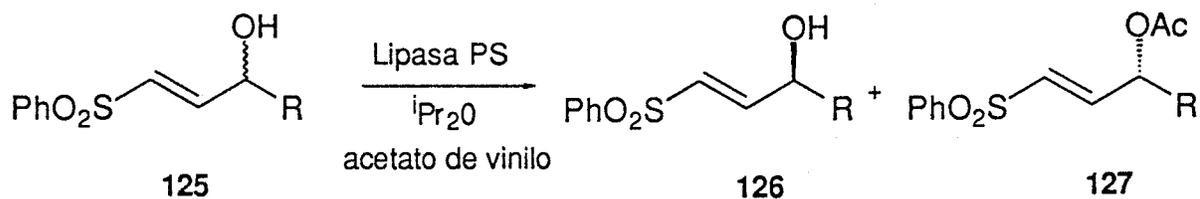


Entrada	R	tiempo (días)	123 e.e (%)	124 e.e (%)	c (%) ^a
1	Me ^b	2	>95 (<i>S</i>)	91 (<i>R</i>)	49
2	nPr ^b	16	>95 (<i>S</i>)	74 (<i>R</i>)	43
3	iPr ^c	6	37 (<i>R</i>)	28 (<i>S</i>)	40
4	CyCH ₂ ^c	6.5	54 (<i>R</i>)	77 (<i>S</i>)	0.39

a: porcentaje de conversión; b: 2 eq. en masa de lipasa; c: 5 eq. en masa de lipasa.

De manera análoga, Carretero y Domínguez⁸⁰ aplicaron la misma técnica para resolver las γ -hidroxisulfonas α,β -insaturadas **125** (tabla 23)

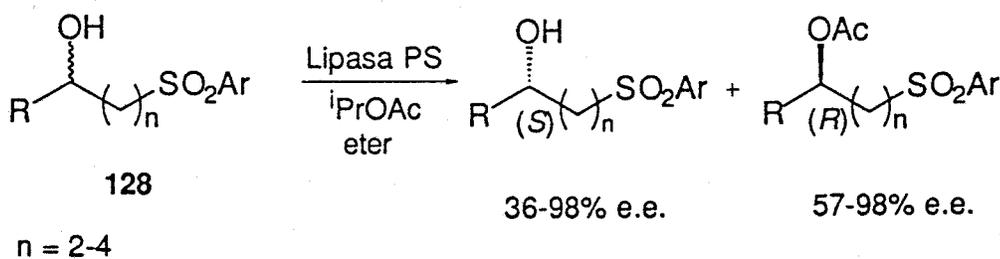
Tabla 23. Resolución de γ -hidroxisulfonas α,β -insaturadas 125



Entrada	R	Tiempo (h)	c (%) ^a	126		127	
				rdto/e.e./conf	rdto/ e.e./conf	rdto/ e.e./conf	rdto/ e.e./conf
1	Me	5.5	50	46/ > 98 / (S)	47/ > 95 / (R)		
2	nC ₆ H ₁₃	10	50	48 / > 98/ (S)	47/ > 95 / (R)		
3	iPr	62	50	46/ > 94/ (S)	48/ > 95 / (R)		
4	tBu	300	< 5	–	–		
5	PhSO ₂ (CH ₂) ₂	162	50	45/ > 98 / (S)	48/ > 95 / (R)		

a: porcentaje de conversión

Resultados similares fueron obtenidos en la resolución de hidroxisulfonas 128 con lipasa PS-30 realizada por Galopan y cols⁸¹, donde también se observó que el enantiomero *R* era el que preferentemente sufría la acilación (esquema 63)



Esquema 63

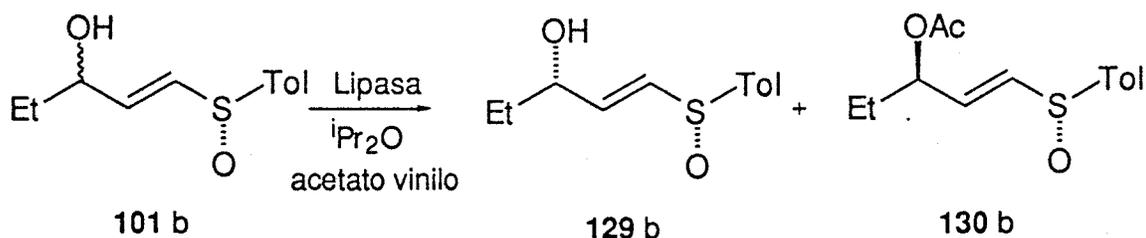
3.3.1 Elección del Biocatalizador

En todos los procesos de utilización de biocatalizadores el primer paso es normalmente el más costoso, ya que implica un primer “screening” en el que se utilizan varias enzimas. Sin embargo, dicho paso es fundamental cuando los sustratos a utilizar no hayan sido utilizados con anterioridad, como es nuestro caso.

Para llevar a cabo el screening previo nos inclinamos por utilizar como sustrato (*R*)-1-(*p*-tolilsulfinil)-1-penten-3-ol **101b**, que posee un resto alquílico de un tamaño moderado, intermedio entre los demás hidroxisulfóxidos a resolver. En cuanto a las lipasas a ensayar decidimos utilizar cuatro de las más empleadas en síntesis orgánica: lipasa procedente de *Candida cylindracea* (CCL), lipasa de *Rhizopus arrhizus*, lipasa porcina pancreática (PPL) y por último la procedente de *Pseudomona cepacia* (lipasa PS).

En la tabla 24 se recogen los resultados obtenidos al someter una disolución 50 mM del hidroxisulfóxido **101b** en $i\text{Pr}_2\text{O}$ en las condiciones utilizadas por Carretero y Domínguez para la resolución de γ -hidroxisulfonas α,β insaturadas⁸⁰. Es decir, 25 mg de enzima/mL disolución, 50 mg/mL de tamiz molecular pulverizado y 5 equivalentes de acetato de vinilo como agente acilante

Tabla 24. Screening preliminar del biocatalizador idoneo



Entrada	biocat.	t(dias)	c (%) ^a	129b		130b	Ed
				e.d.(%) ^b	e.d.(%) ^b	e.d.(%) ^b	
1	CCL	3	0	--	--	--	--
2	<i>R.arrhizus</i>	7	0	--	--	--	--
3	PPL	2	43	86	96	43	43
4	PS	1	50	96 ^c	98 ^c	>50	>50

a: % de conversión; b: Determinado por ¹H-RMN (500 MHz); c: Determinado por HPLC

d: Calculado en base al método descrito en ref. 82

En primer lugar, la tabla recoge los valores correspondientes a la conversión, es decir la extensión en la transformación del sustrato en el correspondiente acetato. Este valor obviamente nunca debe superar el 50 %, ya que en caso contrario supondría la transformación de ambos diastereómeros, con lo que no tendría lugar la resolución esperada. También se encuentran recogidos los valores de exceso diastereomérico tras la reacción enzimática. Dichos valores han sido medidos por ¹H-RMN (500 MHz), utilizando la integración de las señales correspondientes a H₁ y H₂ para cada uno de los diastereómeros y confirmado en uno de los casos por HPLC utilizando una columna de fase reversa (entradas 3 y 4).

Por último, E es un factor que denota la enantioselectividad del proceso y es ampliamente utilizado como indicador de la selectividad en reacciones catalíticas⁸¹ estando directamente relacionado con la velocidad de reacción de ambos estereoisómeros. La expresión utilizada para su cálculo está en función de la conversión (c) y de los excesos enantioméricos del sustrato (e.e_s) o del producto (e.e_p) (ecuaciones 1 y 2).

$$E = \frac{\ln[(1-c)(1-e.e_s)]}{\ln[(1-c)(1+e.e_s)]} \quad [1]$$

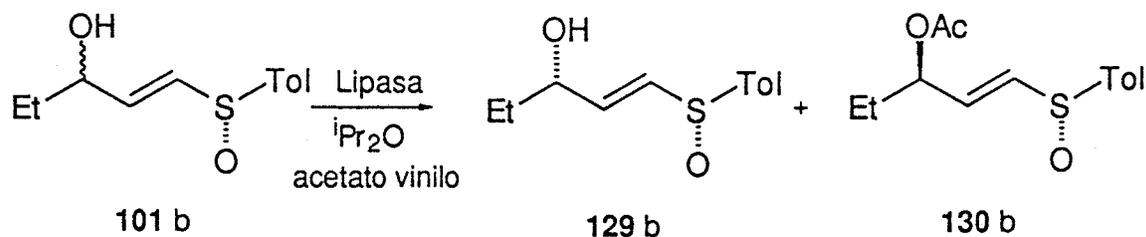
$$E = \frac{\ln[(1-c)(1+e.e_p)]}{\ln[(1-c)(1-e.e_p)]} \quad [2]$$

Dada la naturaleza logarítmica de las expresiones [1] y [2], una pequeña variación en el valor de e.e. implica una variación enorme en la cuantía de E. Normalmente, valores de E > 50 pueden considerarse como excelentes y no tiene sentido expresar el valor numérico exacto.

De los resultados obtenidos se puede deducir que las únicas dos enzimas factibles de ser utilizadas son PPL y la lipasa PS (entradas 3 y 4), en los otros dos casos no se observó reacción apreciable.

Aunque es fácilmente observable que la lipasa PS presenta una mejor enantioselectividad y mayor velocidad catalítica, llevamos a cabo otro ensayo con ambas enzimas utilizando un sustrato más impedido estéricamente. Así, la reacción de (R)-1-(p-tolilsulfinil)-4-metil-1-penten-3-ol **101d** con 5 eq. en masa de ambas enzimas y 10 eq de agente acilante dió lugar a los resultados recogidos en la tabla **25**.

Tabla 25. Resolución biocatalítica del alcohol impedido 101d



Entrada	biocat.	t(dias)	c (%)	129d		E
				e.d.(%) ^a	e.d.(%) ^a	
1	PPL	10	5	5	96	4
2	PS	10	48	92	98	>50

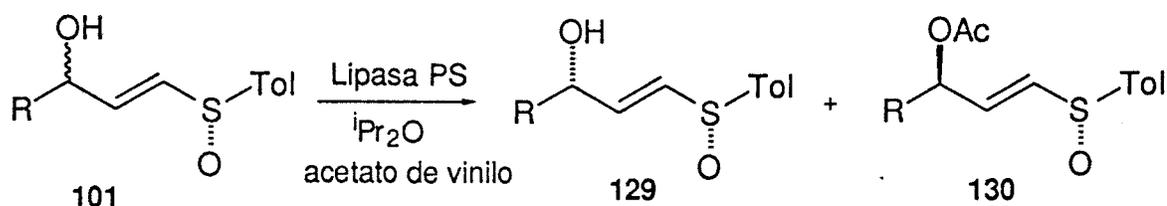
a: Determinado ¹H-RMN (500 MHz)

Los resultados de la tabla no ofrecen dudas para la elección de la lipasa PS como el biocatalizador idoneo para la resolución de nuestros hidroxisulfóxidos.

3.3.2 Resolución Enzimática de los γ -Hidroxisulfóxidos- α,β -Insaturados 101

Una vez encontrado el biocatalizador adecuado y en vista de que las condiciones utilizadas parecen propicias para la resolución tanto de alcoholes poco impedidos, como altamente impedidos, aumentando la cantidad de agente acilante y de lipasa, llevamos a cabo la resolución de los hidroxisulfóxidos 101. Los resultados obtenidos se encuentran recogidos en la tabla 26.

Tabla 26. Resolución enzimática de los hidroxisulfóxidos 101



Entrada	Sustrato	R	t(dias)	c (%)	129		130		E
					e.d.(%)	$[\alpha]_D$	e.d.(%)	$[\alpha]_D$	
1	101a	Me ^a	0.5	51	98	+ 240	96	+178	>50
2	101b	Et ^{a,c}	1	50	96	+254	98	+226	>50
3	101c	nPr ^a	2	49	98	+243	98	+155	>50
4	101d	iPr ^b	10	48	96	+264	98	+195	>50
5	101e	Pent ^a	3	49	96	+294	98	+223	>50
6	101f	^t Bu ^b	12	7	8	--	98	+118	25

a: condiciones experimentales utilizadas en la tabla 24

b: condiciones experimentales utilizadas en la tabla 25

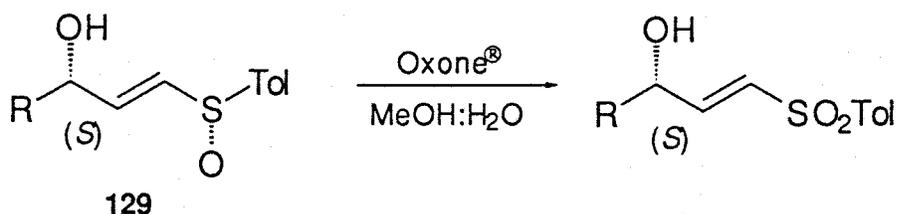
c: e.d. confirmado por HPLC con columna de fase reversa

En la mayoría de los casos la reacción procede de la forma esperada, encontrándose una marcada disminución de la velocidad de reacción con el incremento del tamaño de la cadena alquímica. Sólo en el caso de 101f (entrada 6) donde R= ^tButilo, la reacción no procede convenientemente, observándose únicamente un 7 % de conversión. Salvo en este caso donde E es 25 los valores de E son todos superiores a 50 con lo que el sistema se muestra altamente selectivo.

Así, la reacción de **101b** con 2 eq de metaperiodato sódico en agua a 50 °C tras 10 horas rindió la sulfona esperada, pero el rendimiento fué bajo (rdto: 62 %), y además se observaron diversos productos secundarios que no se identificaron.

Debido a ello, utilizamos una mezcla de persulfato ácido de potasio (2 moles), sulfato de potasio (1 mol) y sulfato ácido de potasio (1 mol) denominada comercialmente con el nombre Oxone®. Este reactivo se había utilizado en la oxidación de sulfuros a sulfóxidos y sulfonas por Trost⁸⁴. Así, la reacción de los hidroxisulfóxidos **129b** y **129e** con 1 eq de dicha mezcla en MeOH / H₂O rindió las sulfonas **131** y **132** con altos rendimientos tras purificación cromatográfica (tabla 27).

Tabla 27. Oxidación de los hidroxisulfóxidos **129 c y e**



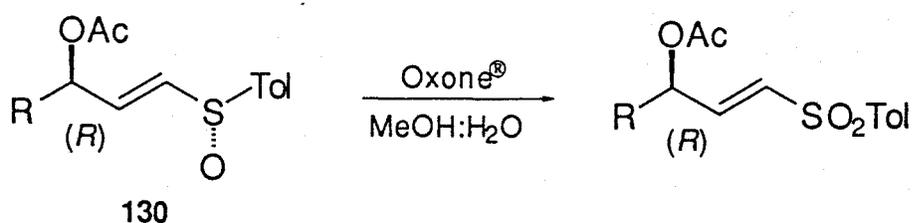
Entrada	R	sulfóxido	sulfona	rdto(%)	$[\alpha]_D$	$[\alpha]_D^a$	e.e.(%)
1	Pr	129b	131	95	+42.6	+44.5	96
2	Pent	129e	132	98	+39	+40.5	96

a: descritos en referencia 82

Los valores de rotación óptica obtenidos en ambos casos fueron coincidentes con los descritos en la literatura para las hidroxisulfonas **131** y **132** de configuración conocida (*S*) por lo que la configuración de todos los alcoholes obtenidos tras la resolución enzimática fué asignada como (*S*). Adicionalmente, los valores de e.e. confirman la validez de los e.d. medidos por integración de la señales correspondientes a H₁ y H₂ en el espectro de ¹H-RMN de 500 MHz de los correspondientes sulfóxidos.

Aunque la configuración (*S*) asignada para los hidroxisulfóxidos determina claramente la configuración opuesta para los acetatos, para confirmar este hecho se procedió a la oxidación de los acetatos **130c** y **130e** sometiéndolos a las mismas condiciones utilizadas en el caso de los hidroxisulfóxidos anteriores (tabla **28**).

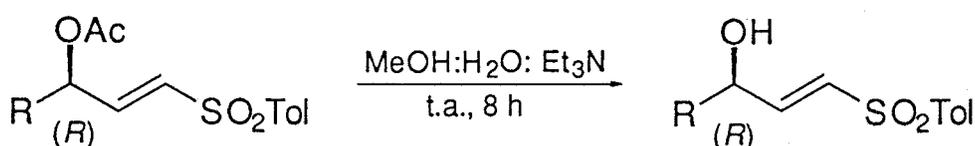
Tabla 28. Oxidación de los acetoxisulfóxidos **130c** y **e**



Entrada	sulfóxido	R	sulfona	rdto(%)	[α] _D
1	130b	nPr	133	98	+12.8
2	130e	nPent	134	97	+7.8

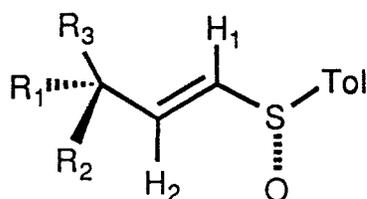
La transformación de ambos acetatos en las correspondientes hidroxisulfonas **133** y **134** mediante hidrólisis confirmó los resultados previamente obtenidos. (tabla 29).

Tabla 29. Hidrólisis de las acetoxisulfonas **133** y **134**



Entrada	R	sulfona	rdto(%)	$[\alpha]_D$	e.e.(%)
1	nPr	133	98	-43.6	98
2	nPent	134	95	-39.5	98

Para el resto de los alcoholes **129**, sus acetatos **147** (obtenidos como se indica en el apartado 3.4.2.3) y los acetatos isómeros **130** la configuración en el carbono hidroxílico fué asignada en base a la comparación del comportamiento espectroscópico (^1H -RMN) de dichos compuestos con los derivados **129c**, **129e**, **130c** y **130e** (tabla 30).

Tabla 30. Datos espectroscopicos de ^1H -RMN para 129, 130 y 147


Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	$\delta_{\text{H-1}}$	J _{1,2}	J _{1,3}	$\delta_{\text{H-2}}$	J _{2,3}	$\delta_{\text{H-3}}$
129a	OH	H	Me	6.46	15.1	1.6	6.62	4.3	4.56
129b	OH	H	Et	6.41	15.1	0.9	6.57	4.6	4.20
129c	OH	H	Pr	6.39	15.0	1.4	6.56	4.6	4.25 ^a
129d	OH	H	ⁱ Pr	6.44	15.0	1.5	6.60	4.8	4.12
129e	OH	H	Pent	6.44	15.0	1.6	6.60	4.6	4.32 ^a
130a	OAc	H	Me	6.38	15.1	1.4	6.53	5.2	5.49
130b	OAc	H	Et	6.36	15.1	0.9	6.48	5.6	5.39
130c	OAc	H	Pr	6.35	15.0	1.2	6.48	5.6	5.40 ^b
130d	OAc	H	ⁱ Pr	6.36	15.1	1.3	6.51	5.9	5.24
130e	OAc	H	Pent	6.37	15.0	1.3	6.51	5.7	5.40 ^b
147a	H	OAC	Me	6.27	15.1	1.0	6.42	4.7	5.35
147b	H	OAC	Et	6.27	15.1	0.8	6.44	4.9	5.30
147c	H	OAC	Pr	6.26	15.1	1.0	6.44	5.0	5.35
147d	H	OAC	ⁱ Pr	6.26	15.1	1.1	6.46	5.3	5.20
147e	H	OAC	Pent	6.24	15.1	1.1	6.42	5.0	5.30

a: configuración (S)

b: configuración (R)

Todos los acetatos **130** de configuración (*R*) exhiben un comportamiento espectroscópico muy similar que difiere significativamente del observado por los acetatos isómeros **147** (comparese los valores de δ_{H1} , δ_{H2} y δ_{H3}).

Estas asignaciones no son coincidentes con la asignación del enantiomero más reactivo en la resolución de alcoholes secundarios, predecible aplicando la regla empírica propuesta por Kazlaukas y col⁷² (apartado 3.2.2.1), aunque se corresponden plenamente con los resultados obtenidos por Carretero⁷⁹.

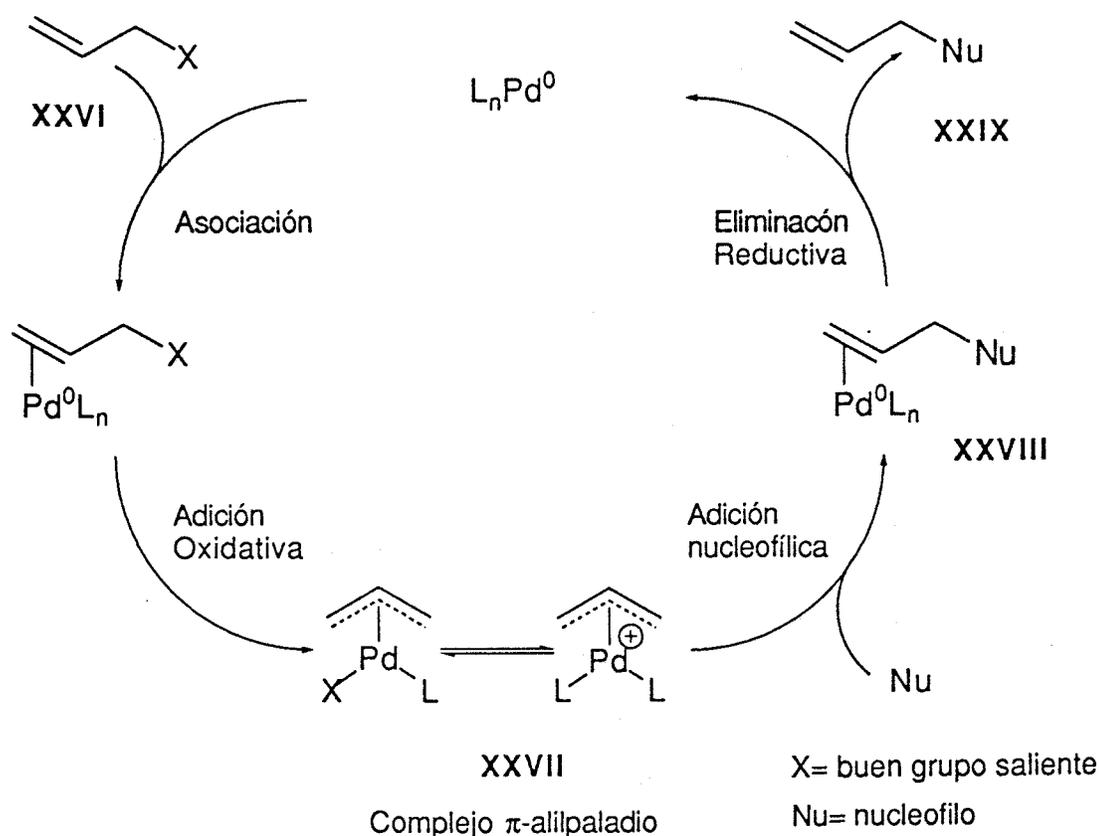
3.4. SUSTITUCION NUCLEOFILICA DE ACETATOS ALILICOS CATALIZADA POR Pd(0)

3.4.1 Introducción

Los metales de transición son capaces de catalizar un amplio rango de reacciones útiles sintéticamente, a menudo con altos niveles de quimio y estereoselectividad⁸⁵. Entre ellos el paladio es uno de los metales más utilizados en reacciones de tipo catalítico. Aunque las reacciones capaces de ser catalizadas por este metal son muy diversas⁸⁶, nosotros prestaremos especial atención a las reacciones que implican la introducción de nucleófilos sobre complejos de π alilpaladio(0).

3.4.1.1 Naturaleza de la reacción

Cuando un sistema alílico del tipo XXVI es tratado con un complejo de Pd(0) el metal se incorpora al sustrato orgánico originando un complejo π -alilpaladio (0), XXVII (esquema 65)



Esquema 65

Según el mecanismo propuesto para la reacción de sustitución alílica catalizada por paladio, el primer paso implica la coordinación del Pd (0) al alqueno (asociación), seguido de un proceso de “adición oxidativa” para formar un complejo η^3 -alilo, XXVII, con desplazamiento del grupo saliente X. En presencia de un ligando tipo fosfina, existe un equilibrio entre las formas neutra y catiónica de este complejo, favoreciéndose la forma catiónica cuando se utilizan ligandos bidentados. Los nucleófilos se adicionan al complejo catiónico interaccionando con uno de los extremos del sistema alílico con lo que se forma un complejo de Pd(0), XXVIII, el cual se disocia liberando el producto de reacción XXIX y regenerando el catalizador metálico (esquema 65).

En esencia, el papel jugado por el Pd(0) en un complejo de este tipo es la activación del sistema alílico original, que puede ser atacado de esta forma por algún tipo de nucleófilo (esquema 65). La regio y estereoselectividad asociada a esta reacción depende del nucleófilo, sustrato alílico, naturaleza del complejo de Pd utilizado y medio de reacción.

El grupo saliente X puede ser de naturaleza diversa (O, N, S, Se, As, P, halógeno), habiéndose utilizado haluros⁸⁷, ésteres⁸⁸, sulfonas⁸⁹, carbonatos⁹⁰, epóxidos^{86c}, fosfatos⁹¹, aminas⁹², sales de amonio⁹³, y selenuros⁹⁴.

En cuanto a los diversos nucleófilos utilizados, los más frecuentes son los nucleófilos "blandos", como los carbaniones estabilizados del tipo del malonato de dimetilo⁹⁵. También se han utilizado, en condiciones adecuadas, con notable éxito nucleófilos de nitrógeno⁹⁶, azufre⁹⁷, oxígeno⁹⁸, fósforo⁹⁹, silicio¹⁰⁰, vinilboranos¹⁰¹, hidruros¹⁰², tetrafenilborato¹⁰³ y organometálicos¹⁰⁴.

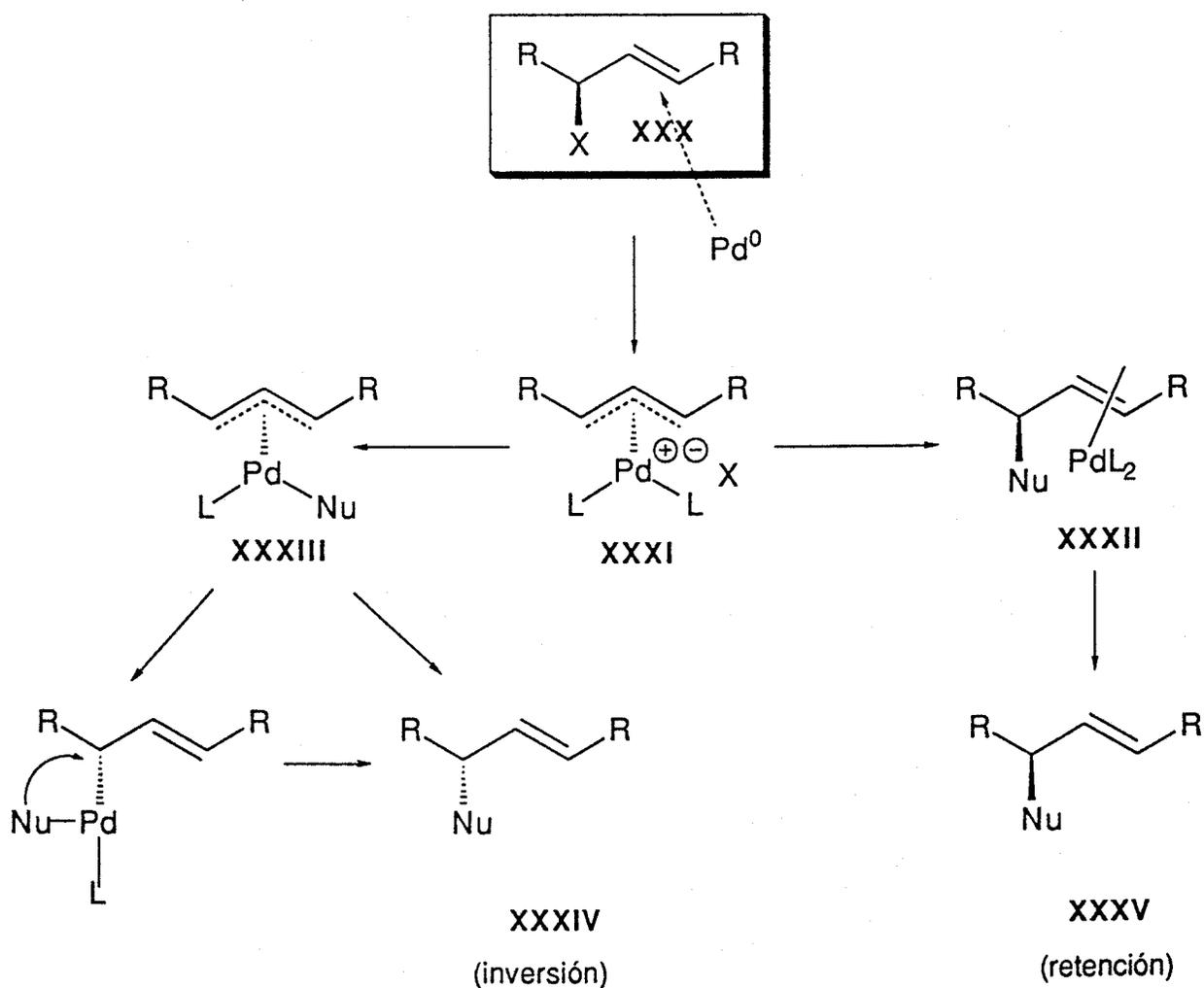
Nos centraremos en el caso de carbaniones⁹⁵ con especial atención a los llamados nucleófilos "blandos" del tipo del malonato de dimetilo y otros carbaniones estabilizados por grupos carboxílicos, sulfóxidos, sulfonas o ciano.

3.4.1.2. *Esteroquímica del Proceso*

En el apartado anterior hemos comentado que el ataque del paladio al sustrato inicial, para formar el complejo π -alilpaladio **XXVII**, da lugar al desplazamiento del grupo saliente X por un mecanismo de adición oxidativa del Pd(0). Si partimos de un compuesto quiral **XXX**, este desplazamiento nucleofílico se produce con inversión de la configuración¹⁰⁵ originando el complejo catiónico **XXXI**, que está considerablemente activado para el

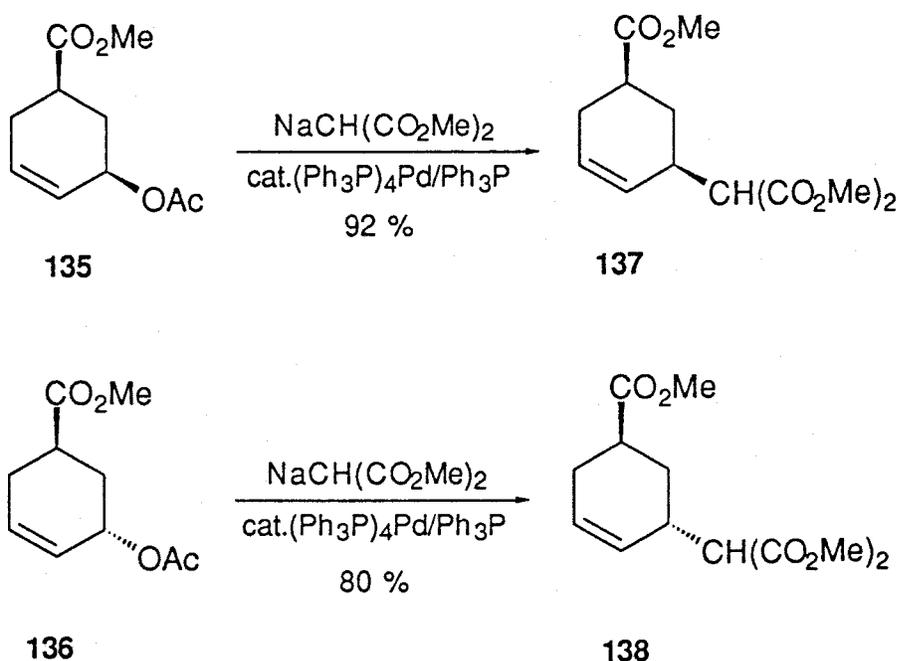
posterior ataque nucleofílico (esquema 66). Dependiendo de la naturaleza del nucleófilo su ataque puede transcurrir por dos mecanismos distintos.

Por un lado, el nucleófilo puede atacar al centro metálico originando la especie **XXXIII**, la cual, tras eliminación reductiva, originará el producto de reacción **XXXIV**, transcurriendo el proceso global con inversión de la configuración. De otro modo diferente, el ataque del nucleófilo sobre el ligando alílico también puede producirse por la cara opuesta al Pd, originando la especie **XXXII** que, tras eliminación reductiva, conducirá al producto de reacción **XXXV** con retención neta de la configuración. (esquema 66).



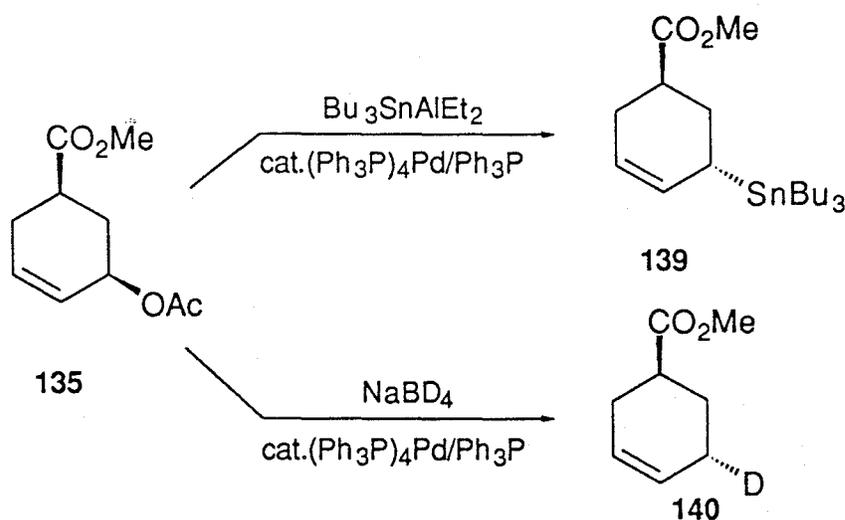
Esquema 66

El que la reacción de desplazamiento transcurra por uno de estos mecanismos depende del carácter "duro o blando" del nucleófilo. Así, los nucleófilos blandos atacan al ligando alílico y los duros al metal. Algún nucleófilo determinado es capaz de atacar indistintamente por uno u otro mecanismo, siendo factores secundarios los que determinan su modo de adición. Así por ejemplo, Trost¹⁰⁶ ha empleado los ciclohexenilacetatos **135** y **136** como modelos en los que el grupo metoxycarbonilo funciona como marcador estereoquímico de la reacción. Cuando se hace reaccionar el derivado *cis*-**135** con la sal sódica del malonato de dietilo (nucleófilo blando) se obtiene el derivado **137** de configuración *cis*, mientras que si la estereoquímica del producto inicial es *trans* (**136**), se obtiene el producto de configuración *trans* -**138**. En ambos casos la reacción transcurre con retención neta de la configuración (esquema 67).



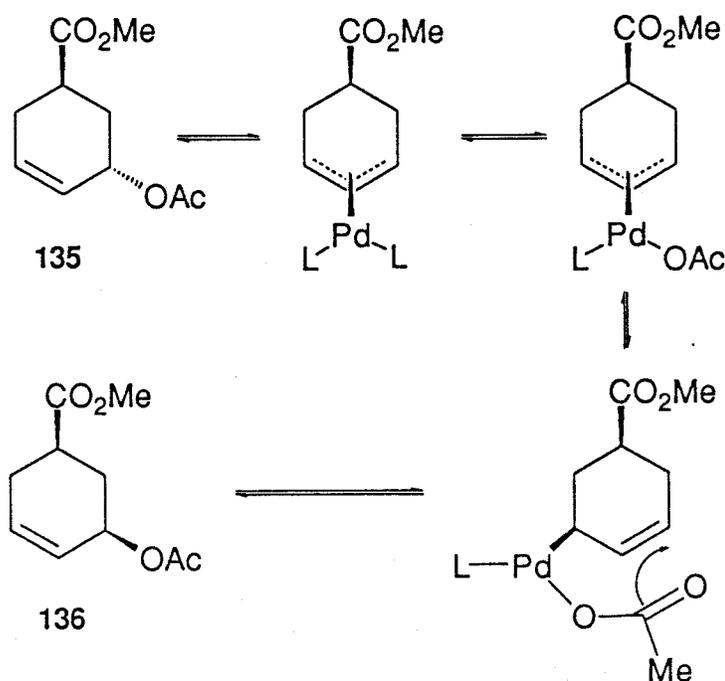
Esquema 67

Como se ha indicado anteriormente, el ataque de nucleófilos duros transcurre con inversión de la configuración. Trost¹⁰⁷ ha demostrado que la reacción de *cis*-135 con el nucleofilo de Sn, Bu₃SnAlEt₂, origina 139. De igual manera, el tratamiento de 135 con borodeuteruro sódico transcurre también con inversión de la configuración¹⁰⁸ (esquema 68).



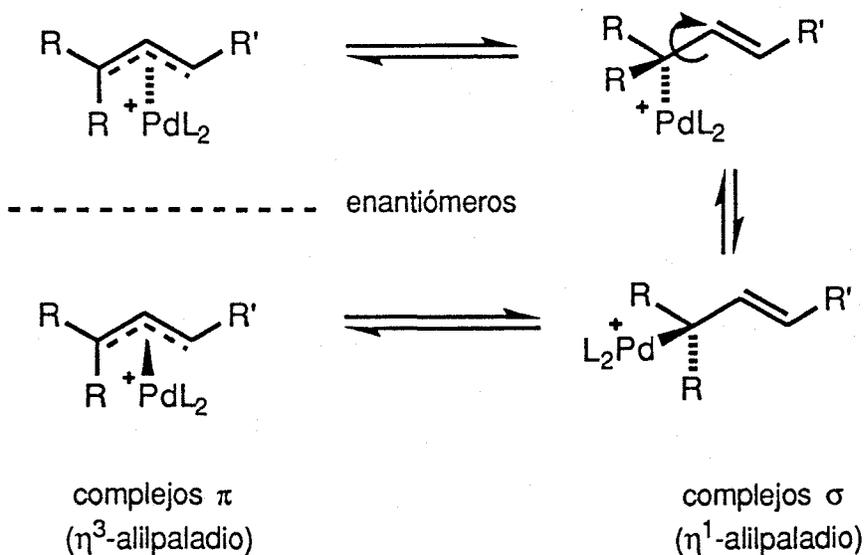
Esquema 68

En ciertas ocasiones, sobre todo en procesos de reacción muy lentos, se ha encontrado cierta pérdida de la actividad óptica del sustrato de partida. Existen tres posibles mecanismos capaces de explicar este fenómeno. En primer lugar, el ión acetato es capaz de provocar esta epimerización, de acuerdo con el mecanismo indicado en el esquema 69, a través de un complejo de η^1 -alilpaladio. Para ello, el nucleofilo ha de ser poco reactivo o el sustrato debe estar impedido para la reacción¹⁰⁹.



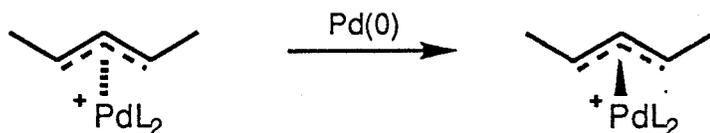
Esquema 69

Un segundo mecanismo implica la isomerización $\pi \rightarrow \sigma \rightarrow \pi$ del complejo η^3 -alilpaladio. Este proceso puede ocurrir rápidamente en sustratos que poseen dos grupos idénticos en uno de los extremos del sistema alílico^{86d} (esquema 70).



Esquema 70

Por último, el Pd (0) es capaz de actuar como nucleófilo sobre el complejo de π -alilpaladio (esquema 71).



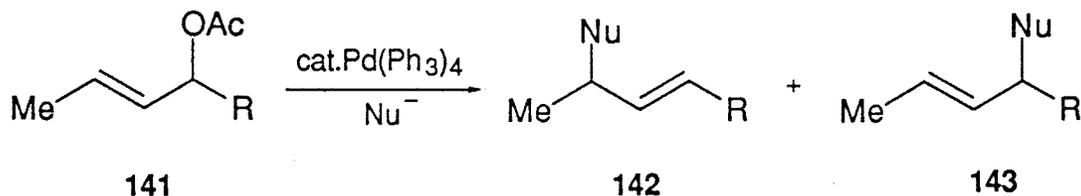
Esquema 71

3.4.1.3 Regioselectividad del Proceso

Otro problema a tener en cuenta en este tipo de procesos es la regioselectividad cuando se utilizan sustratos alílicos asimétricamente sustituidos. En el caso de carbaniones blandos, que es el que nos interesa, la regioselectividad está determinada por factores estéricos y electrónicos, siendo claves para determinar la regioquímica tanto el entorno estérico del sistema alílico como el tamaño del nucleófilo. Los factores electrónicos¹¹⁰ afectan en la medida que sea posible que, algún tipo de distribución asimétrica del déficit electrónico en el sistema de π -alilpaladio, haga uno de los extremos más favorecido para el ataque nucleofílico.

Normalmente, los nucleófilos blandos se aproximan al complejo de paladio por el extremo menos impedido con buenos niveles de selectividad. Así, el resultado regioquímico de la reacción del acetato de alilo 141 con el anión del malonato de dietilo depende de la diferencia en volumen estérico entre los dos sustituyentes del sistema alílico (Me por un lado o ⁿPr, ⁱBu, ⁱPr por otro) (tabla 31).

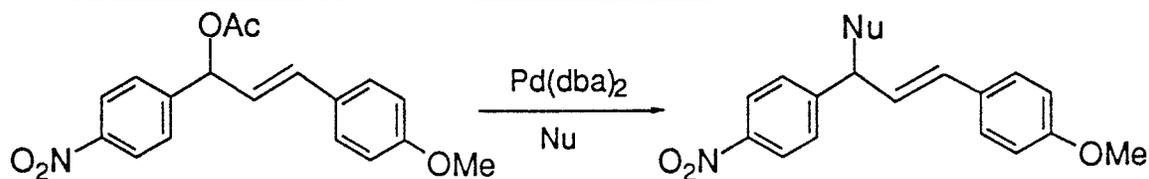
Tabla 31. Influencia del volumen de los sustituyentes del sistema alílico



Entrada	Nucleofilo	R	142 (%)	143 (%)
1	NaCH(CO ₂ Et) ₂	nPr	77	23
2	“ “	iBu	93	7
3	“ “	iPr	99	1
4	PhZnCl	iBu	< 1	> 99

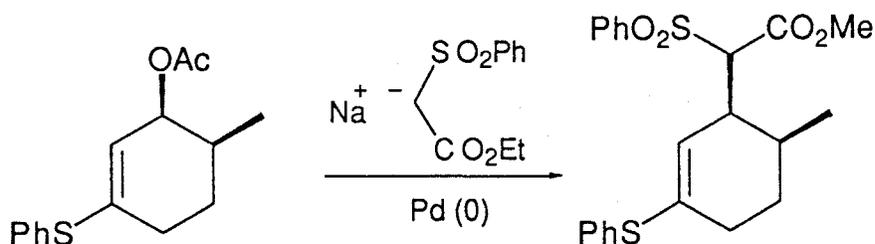
Por el contrario, los nucleofilos duros, que reaccionan por transferencia desde el paladio al sistema alílico, originan mayoritariamente el producto que procede del ataque al extremo más impedido. Así, la reacción de **141** con PhZnCl origina casi exclusivamente el derivado **143** (entrada 4)

Existen numerosos casos en los que la regioquímica del proceso está gobernada por factores electrónicos. Así por ejemplo, cuando los dos extremos del sistema alílico están unidos a anillos aromáticos diferentemente sustituidos en posición *para*, el nucleófilo ataca preferentemente al extremo que posee el grupo arilo más deficiente en electrones¹¹¹ (esquema 72)



Esquema 72

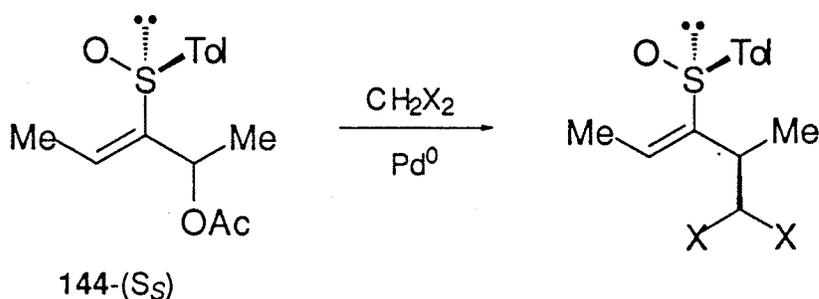
La mayoría de las funciones orgánicas dispuestas en un extremo de un sistema alílico dirigen el ataque del nucleófilo al extremo más alejado. Así por ejemplo, la presencia de grupos funcionales como fosfonatos¹¹², sulfuros¹¹³, nitrilos¹¹⁴ y cetonas¹¹⁵ dirigen el nucleófilo al extremo más alejado. Esta tendencia es difícil de explicar tanto por efectos estéricos como electrónicos, aunque es bastante marcada¹¹³ (esquema 73).



Esquema 73

En cuanto a la posible influencia ejercida por la presencia de un grupo sulfóxido quiral en el derivado alílico sobre el curso de la reacción, se ha publicado recientemente un trabajo, coincidente en parte, con uno de nuestros objetivos. Así Hiroi y cols¹¹⁶ sometieron al sustrato 144-(Ss) a reacción con nucleófilos en presencia de diferentes fosfinas como ligandos (tabla 32)

Tabla 32. Influencia de un grupo sulfóxido

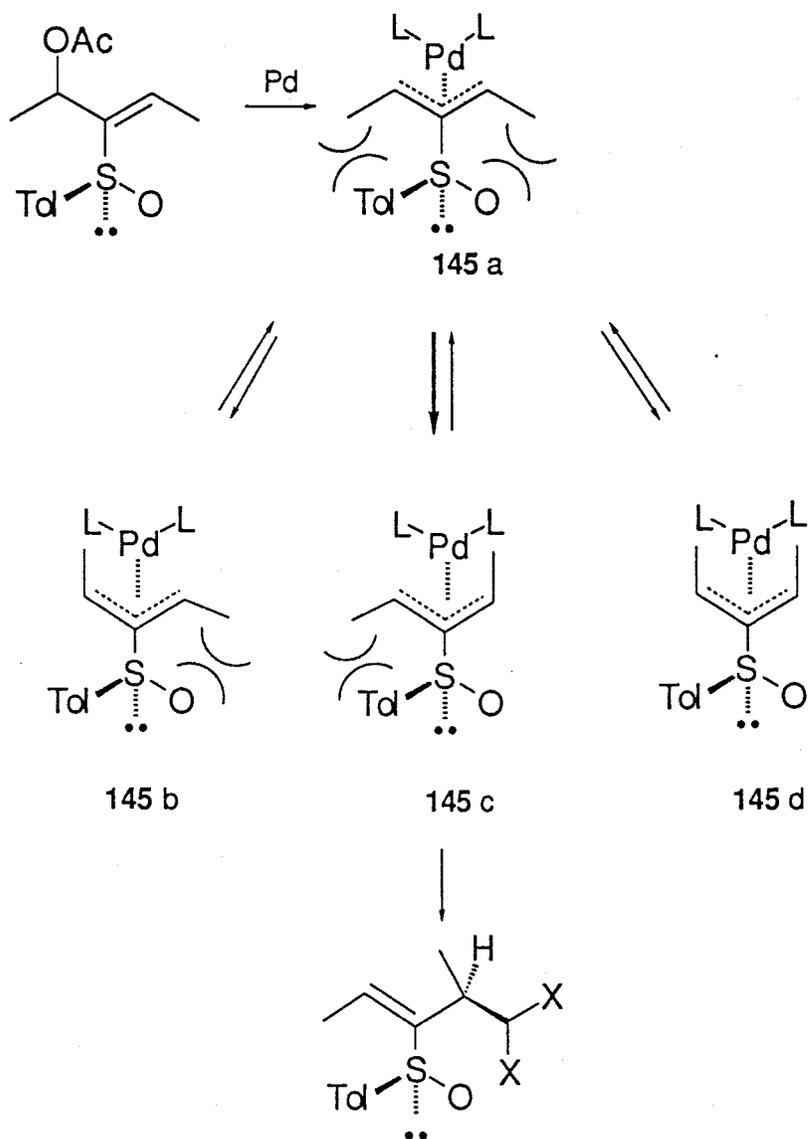


X	ligando	e.e (%)	rdto (%)
CO ₂ Me	dpph	79	79
SO ₂ Ph	dppb	62	53

Las conclusiones más importantes que pueden extraerse de este estudio son las siguientes:

a) La sustitución asimétrica no es el resultado de una resolución cinética ya que el producto de partida 144-(S_s) recuperado sigue correspondiendo a la misma mezcla de epímeros de la que se parte.

b) La reacción está gobernada por los factores estéricos provocados por el grupo sulfínico frente al paladio al atacar al sistema alílico. Su aproximación se produce por la cara menos impedida del sulfóxido vinílico (que presenta el par de electrones) en su conformación más estable, que es la que dispone el oxígeno *sin* con respecto al doble enlace¹¹⁷ (esquema 74).



Esquema 74

Los conformeros más estables, atendiendo a las interacciones entre los grupos Me y el resto sulfinílico han de ser 145a y 145c. El resultado experimental del proceso sugiere que el ataque sobre 145c es más favorable que sobre 145a por razones de tipo estérico (en dicha conformación no existe la interacción (O/Me)_{1,3-p}).

3.4.2 RESULTADOS Y DISCUSION

3.4.2.1 Introducción

En el proceso biocatalítico de resolución al que los γ -hidroxisulfóxidos α,β -insaturados **101** fueron sometidos (apartado 3.3), se obtuvieron los correspondientes hidroxiderivados alílicos **129**, ópticamente puros, junto con los correspondientes acetatos alílicos **130**. Los (*R*)-acetoxisulfóxidos- α,β -insaturados constituyen sustratos idóneos para la reacción de sustitución nucleofílica catalizada por Pd, comentada en el apartado anterior.

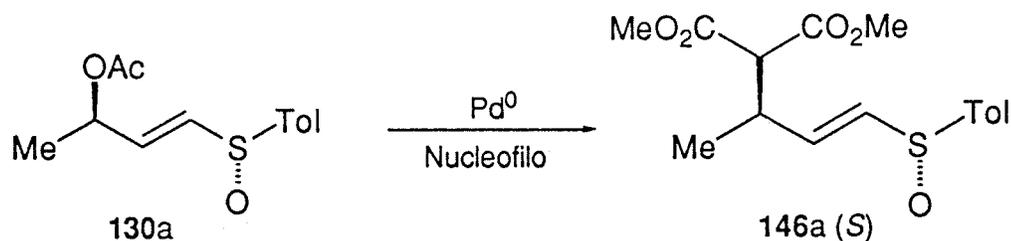
3.4.2.2 Condiciones de Reacción

Aunque la variedad de nucleófilos que pueden utilizarse en este tipo de procesos es enorme, abarcando desde reactivos de Grignard hasta nucleófilos heteroatómicos, nosotros hemos elegido un nucleófilo de los denominados blandos cuyo curso estereoquímico es bien conocido (apartado 3.4.1.3). Dentro de este tipo de nucleófilos se encuentran los carbaniones estabilizados por grupos atractores de electrones, tales como el carbanión del malonato de dimetilo.

En cuanto a los complejos de paladio, nos propusimos examinar la utilidad de cuatro complejos de los más utilizados en la bibliografía. El dímero del cloroalilpaladio ($[(\eta^3\text{-alil})\text{PdCl}]_2$), el aducto del tris-(dibencilidenacetona) dipaladio(0) con cloroformo ($[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]\cdot\text{CHCl}_3$), el cloruro de bis-(trifenilfosfina) Paladio (II) ($\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$) y el tetrakis (trifenilfosfina) Paladio (0) ($\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$).

Para comprobar la efectividad de los diferentes complejos se utilizó como sustrato alílico el 1-(*p*-tolilsulfinil)-3-acetoxi-1-buteno **130a**, preparado de acuerdo con el apartado anterior, que posee el resto alquílico de menor tamaño. En la tabla 33 se recogen los resultados obtenidos en la reacción de **130a** con los diferentes complejos de paladio.

Tabla 33. Sustitución nucleofílica catalizada por Pd sobre el acetoxisulfóxido **130a**



Entrada	Catalizador	nucleófilo	dte	Ta (°C)	t (horas)	rdto (%)
1	Pd(Ph ₃ P) ₂ Cl ₂	NaHC(CO ₂ Me) ₂	THF	25	48	-
2	[(η ³ -alil)PdCl] ₂	BSA ^a /CH ₂ (CO ₂ Me) ₂	CH ₂ Cl ₂	25	48	-
3	[(η ³ -alil)PdCl] ₂	“ “	“ “	50	48	-
4	Pd (Ph ₃ P) ₄	NaHC(CO ₂ Me) ₂	THF	25	24	53
5	Pd (Ph ₃ P) ₄	“ “		70	6	92
6	[Pd ₂ (dba) ₃] CHCl ₃	“ “		70	4	93

a: BSA: hexametildisilazida

De los cuatro complejos utilizados sólo dos rindieron el compuesto **146a** esperado (entradas 4-6).

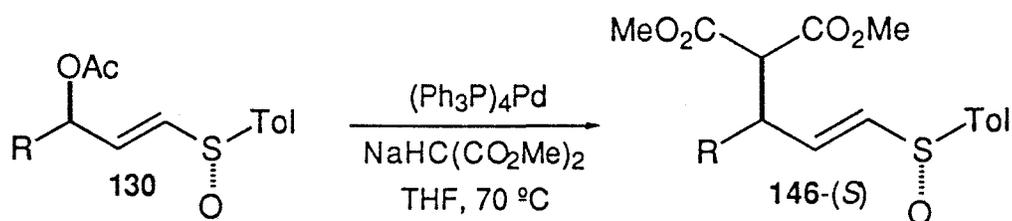
Conforme a los resultados presentados en la tabla **33**, las condiciones elegidas para llevar a cabo todo el proceso fueron las siguientes: como catalizadores pueden emplearse tanto tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) como el aducto con cloroformo del tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0). En el primer caso, el acetoxisulfóxido junto con 0.01 mmol. del complejo se disuelve en THF y se añaden 0.01 mmol. de trifenilfosfina calentando la mezcla de reacción a reflujo durante 1-2 h (tiempo en el que la mezcla de reacción inicialmente amarilla vira a anaranjado). A continuación, se añaden 1.5 mmol del anión del malonato de dimetilo generado con NaH.

Cuando se utiliza ($[\text{Pd}_2(\text{dba})_3] \text{CHCl}_3$ la cantidad de complejo es la mitad (0.05 mmol) por poseer la molécula dos átomos de Pd, permaneciendo el resto de condiciones idénticas. En este caso el viraje de color va desde violeta a marrón oscuro.

3.4.2.3 Regio-y Estereoquímica

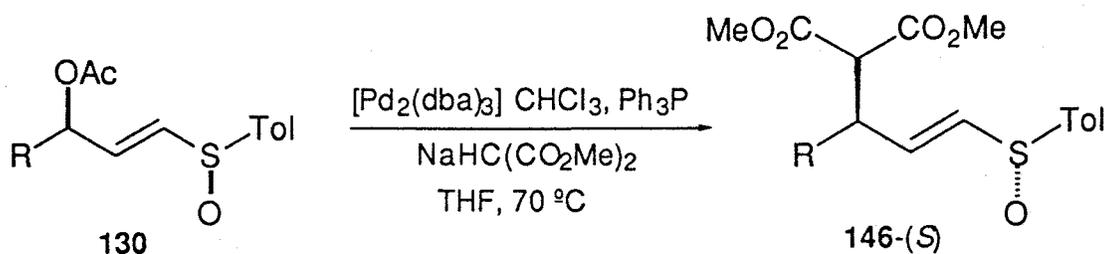
La utilización de las condiciones de reacción comentadas anteriormente para cada uno de los acetoxisulfóxidos dió lugar a los resultados que se encuentran recogidos en las tablas **34** y **35**

Tabla 34. Reacción de los acetoxisulfóxidos 130 con Pd (Ph₃P)₄



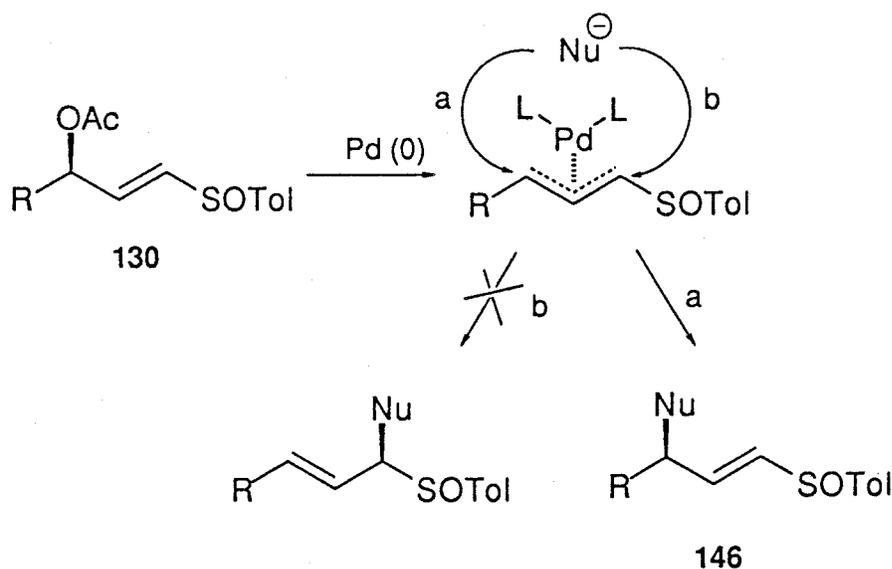
Entrada	sustrato	R	t (h)	rdto (%)	e.d.(%)
1	130a	Me	4	92	96
2	130b	Et	8	87	94
3	130c	nPr	10	83	94
4	130d	iPr	12	64	96
5	130e	nPent	12	76	>98

Tabla 35. Reacción de los acetoxisulfóxidos 130 con [Pd₂(dba)₃]-CHCl₃



Entrada	sustrato	R	t (h)	rdto (%)	e.d.(%)
1	130a	Me	4	93	96
2	130b	Et	8	89	90
3	130c	nPr	10	86	92
4	130d	iPr	12	71	98
5	130e	nPent	12	78	>98

El producto aislado **146** procede regioselectivamente del ataque del nucleófilo al extremo del sistema alílico que posee inicialmente el grupo OAc. Este hecho, ampliamente documentado en la bibliografía (apartado 3.4.1), es consecuencia de la existencia de una función orgánica (-SOTol) en uno de los extremos del sistema alílico. La alta regioselectividad en este caso concreto podría explicarse atendiendo a que de esta forma el doble enlace queda conjugado con el grupo sulfinilo, atractor de electrones, en el producto final (esquema **75**). Los excesos diastereoméricos se determinaron, en cada caso, por integración de las señales de los protones vinílicos y de los dos metilos del malonato de los espectros de ^1H -RMN de 500 MHz.



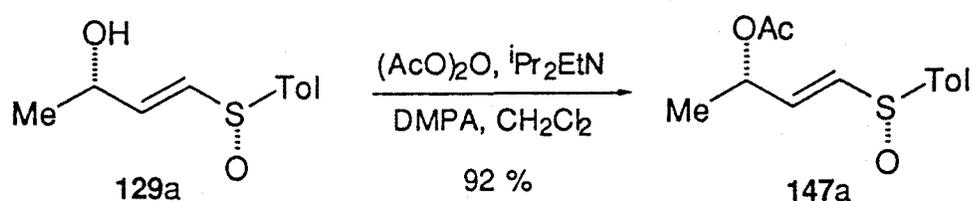
Esquema 75

Según puede observarse en ambas tablas existe una notable variación de la velocidad de reacción con el incremento del tamaño de los restos alquílicos, decreciendo igualmente el rendimiento químico. Por otro lado, los e.d. indican que el proceso transcurre estereoselectivamente sin epimerización apreciable del centro quiral, incluso con los sustratos estéricamente más impedidos (entradas 4 y 5).

Como comentamos en el apartado 3.4.1.2, en los casos en los que la reacción procede lentamente puede existir pérdida de actividad óptica del sustrato de partida causada por el ión acetato o por el Pd (0). Para comprobar que dicho fenómeno no tiene lugar en nuestro caso, se sometió el sustrato menos reactivo **130e** a las mismas condiciones de reacción sin adicionar el nucleófilo al medio. Al cabo de 24 h se recuperó el producto de partida **130e** sin pérdida apreciable de actividad óptica, además se confirmó la no isomerización por sus espectros de $^1\text{H-RMN}$.

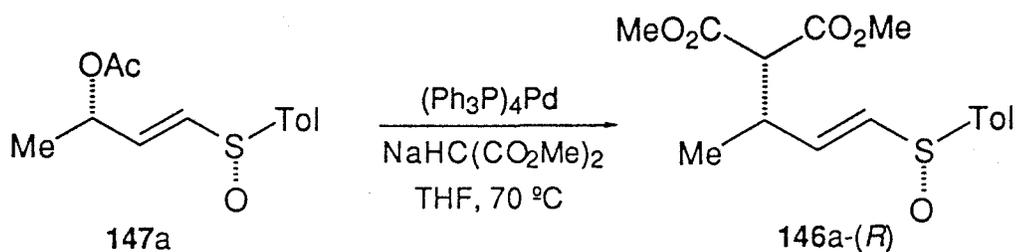
En todos los casos hemos supuesto que el proceso transcurre con retención de la configuración atendiendo a los antecedentes existentes para un nucleófilo blando.

Para confirmar la existencia de un enantiomero predominante y la validez del método de determinación de los e.d. se realizó la siguiente experiencia utilizando como producto de partida acetoxisulfóxidos de configuración opuesta. En primer lugar, se efectuó la esterificación del hidroxisulfóxido **129a** (R=Me), procedente de la resolución enzimática (apartado 3.3.2), tratándolo con 3 eq de $i\text{Pr}_2\text{EtN}$ y 5 eq de anhídrido acético, en presencia de cantidades catalíticas de DMPA en CH_2Cl_2 . Se obtuvo el correspondiente acetoxisulfoxido **147a** con un 92% pero de configuración (*S*) en el carbono que porta el grupo acetoxilo. (esquema 75)



Esquema 75

Una vez obtenido dicho acetoxisulfóxido se sometió a las condiciones de reacción descritas para el complejo de $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$, obteniéndose el correspondiente producto de sustitución (*R*) **146a** con un 89% de rendimiento y 96 % de e.d. (esquema 76)



Esquema 76

Aunque en el espectro de protones se observaba que los desplazamientos químicos de las señales correspondientes a los metilos del malonato no eran coincidentes con las señales correspondientes a **146a** (*S*), se procedió a realizar la misma experiencia con una mezcla de los acetoxisulfóxidos enriquecida en el diastereoisómero (*R_C*) en una proporción 75:25 (*R_C*:*S_C*). La integración y desplazamientos químicos de las cuatro señales observadas para dichos metilos eran completamente coincidentes, confirmando la estereoselectividad del proceso y la eficacia del método de determinación de los excesos diastereoméricos en los productos obtenidos (figura 20).

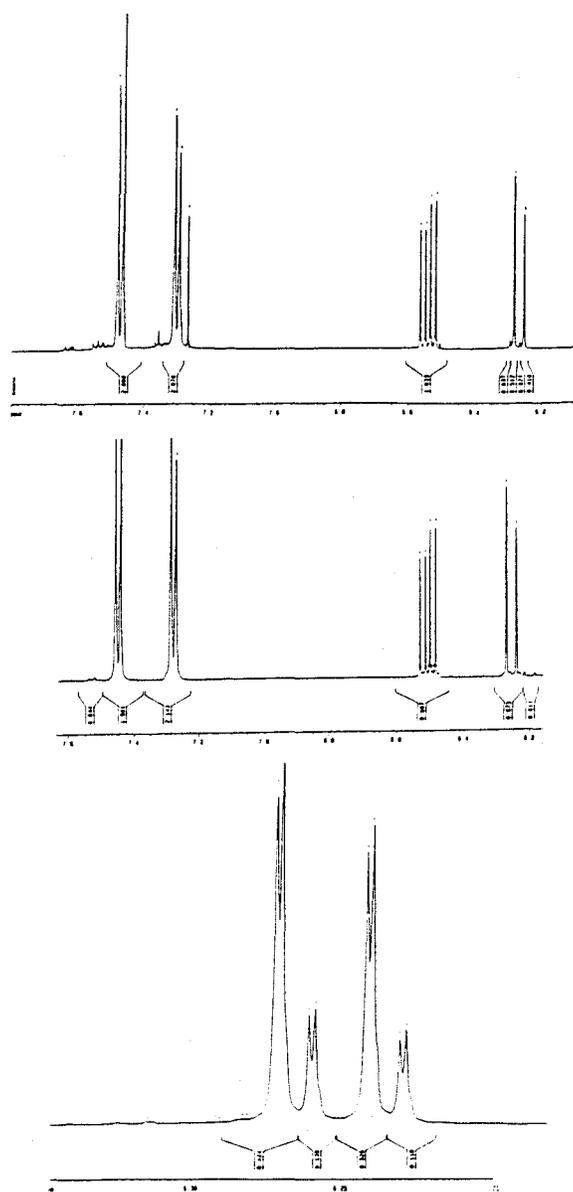
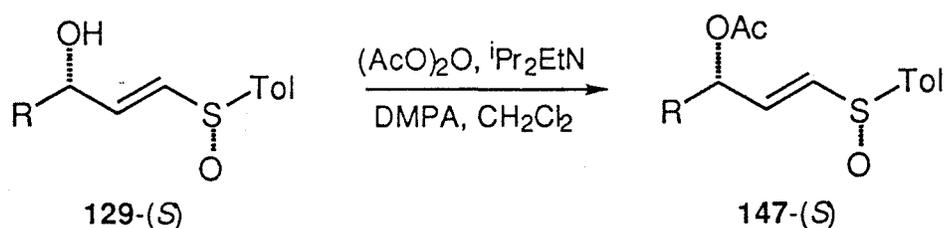


Figura 20. Comparación de los desplazamientos químicos de las señales de los protones vinílicos de los compuestos diastereoméricos 146(S) y 146 (R) (500 MHz)

Con objeto de estudiar si la configuración del centro sulfinílico tiene alguna influencia sobre la estereoquímica del proceso, procedimos a llevar a

cabo la misma reacción sobre el resto de acetoxisulfóxidos **147** de configuración (*S*), procedentes de los (*S*)-hidroxisulfóxidos **129**, obtenidos por resolución enzimática. La obtención de dichos (*S*)-acetoxisulfóxidos se encuentra esquematizada en la tabla 36.

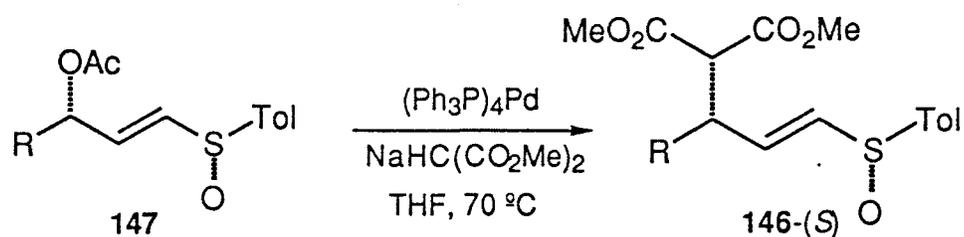
Tabla 36. Esterificación de los hidroxisulfóxidos **129**



Entrada	Producto	R	rdto (%)	$[\alpha]_D$
1	147a	Me	89	+192.5
2	147b	Et	92	+155.0
3	147c	nPr	89	+163.5
4	147d	iPr	87	+173.0
5	147e	nPent	93	+120.5

Una vez obtenidos dichos acetoxisulfóxidos se procedió a su utilización como sustratos alílicos en la sustitución mediada por Pd(Ph₃P)₄. Los resultados se recogen en la tabla 37

Tabla 37. Reacción de los acetoxisulfóxidos 147 con Pd(Ph₃P)₄



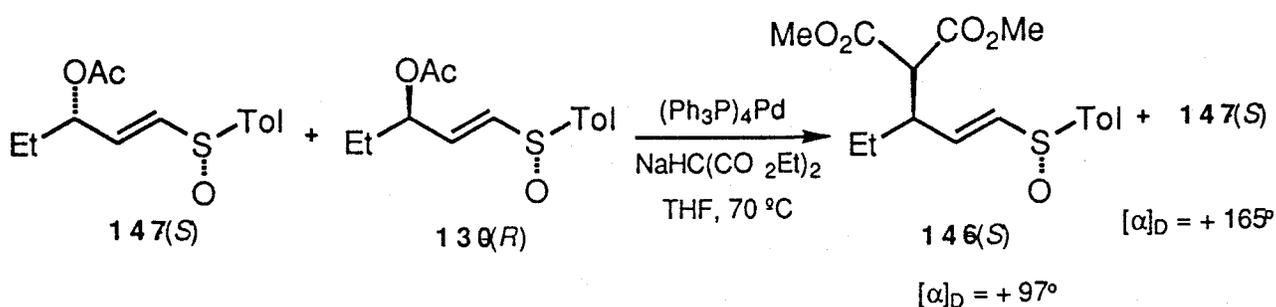
Entrada	sustrato	R	t (h)	rdto (%)	e.d.(%)
1	147a	Me	4	87	96
2	147b	Et	24	--	--
3	147c	nPr	24	--	--
4	147d	iPr	24	--	--
5	147e	nPent	24	--	--

De forma sorprendente, únicamente el sustrato 147a (R=Me) se mostró reactivo en las condiciones de reacción. Estos resultados suponen una marcada influencia de la estereoquímica del azufre y de los factores estéricos del resto R sobre el curso de la reacción.

La falta de reactividad de los acetatos de configuración (S), que en principio supone una limitación del método, puede ser aprovechada en síntesis atendiendo al siguiente razonamiento. En principio, es lógico suponer que si una mezcla diastereomérica de acetoxisulfóxidos 130 y 147 se sometiese a las condiciones de reacción con el complejo de paladio descritas anteriormente, únicamente reaccionaría el acetato de configuración (R) 130. El método constituiría una alternativa a la resolución enzimática de los alcoholes 101

(apartado 3.3), obteniéndose **146-(S)** como producto de reacción y quedando sin reaccionar el acetato **147-(S)**.

Para comprobar este supuesto se realizó la siguiente experiencia. Se procedió a la acetilación química del hidroxisulfóxido **101b**, procedente del proceso SPAC (apartado 2.4.1), siguiendo el procedimiento descrito para los hidroxisulfóxidos **129**. De esta forma se obtuvo una mezcla diastereomérica de los acetatos **130** y **147** (50:50) que se sometieron a las condiciones descritas en la tabla 34. Tras 8 h de reacción, se obtuvo el derivado **146** en un 42%, recuperándose el producto de partida con un 38% de rendimiento. El análisis posterior de los espectros de $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz) de ambos compuestos mostró que los e.d. de ambos compuesto es del 98% y >98%, respectivamente, siendo estos valores coincidentes con los calculados a partir de los poderes rotatorios (esquema 78).



Esquema 78

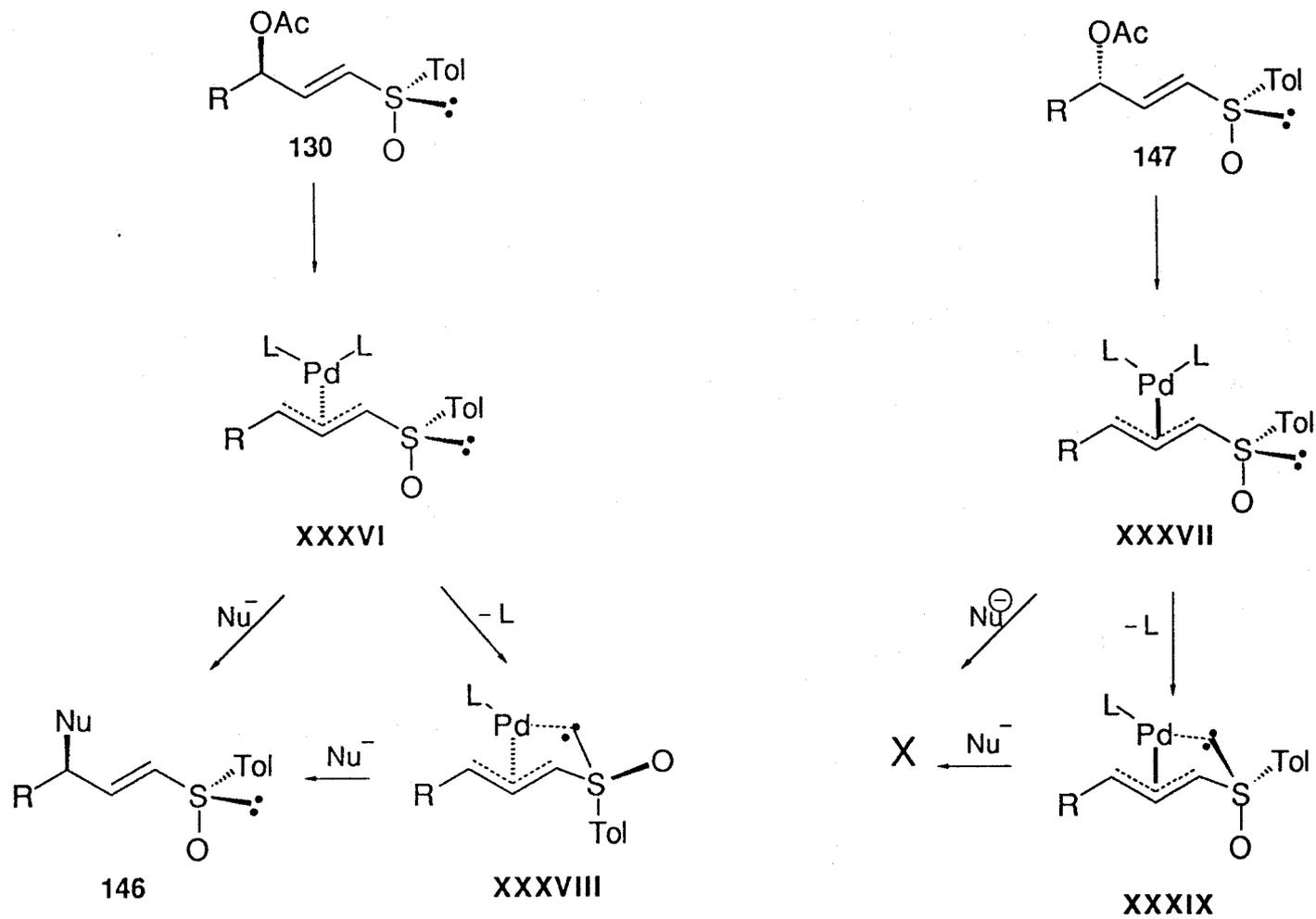
Estos resultados confirman de una manera inequívoca que la presencia del grupo sulfinilo juega un papel fundamental en la regio- y estereoquímica del proceso permitiendo la formación de uno solo de los dos posibles diastereómeros de **146** y facilitando por tanto la resolución de mezclas diastereoméricas de los acetoxisulfóxidos de partida.

Los resultados obtenidos en este apartado podrían racionalizarse atendiendo al siguiente modelo. En primer lugar, suponemos que el sulfóxido vinílico en su conformación más reactiva¹¹⁸ posee el oxígeno sulfinílico eclipsando al doble enlace con objeto de minimizar las interacciones 1,3 alílicas (ver apartado 2.2.1). Ambos acetoxisulfóxidos han de reaccionar con el Pd(0) originando los complejos de η^3 -alilpaladio XXXVI y XXXVII, respectivamente. La asociación del Pd(0) con el doble enlace del alqueno ha de ser un proceso más lento para el caso del sulfóxido 130-(R) debido al efecto estérico del grupo *p*-Tol.

La especie XXXVI ha de ser más reactiva que XXXVII debido a las siguientes razones:

a) El nucleófilo, Nu⁻, puede atacar fácilmente al extremo del sistema alílico por la cara opuesta a la del Pd. Este ataque se dificulta en XXXVI únicamente por el resto alquílico R mientras que en XXXVII el grupo *p*-tolilo del sulfóxido se suma al efecto estérico de R. De esta forma XXXVI origina fácilmente 146 mientras que XXXVII sólo es reactivo cuando R=Me.

b) El átomo de azufre sulfinílico puede asociarse con Pd a través del par de electrones no compartido del azufre^{118a y 119}. Esta asociación es posible en ambos complejos XXXVI y XXXVII (especies XXXVIII y XXXIX). En el complejo XXXVIII el ataque del nucleófilo se ve dificultado por los efectos estéricos del resto R y del oxígeno sulfinílico mientras que en XXXIX es de nuevo el resto *p*-tolilo quien marca la diferencia (esquema 79).

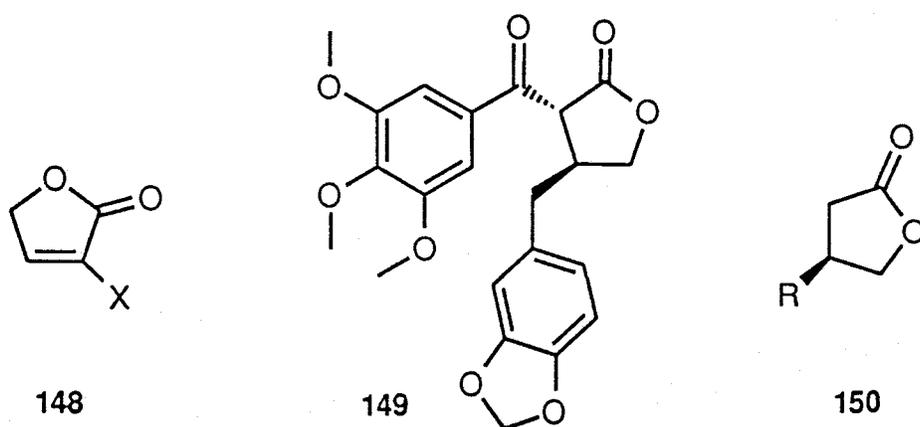


Esquema 79

3.5 SINTESIS DE 2-(*p*-TOLILSULFINIL)-BUTEN-2-OLIDOS

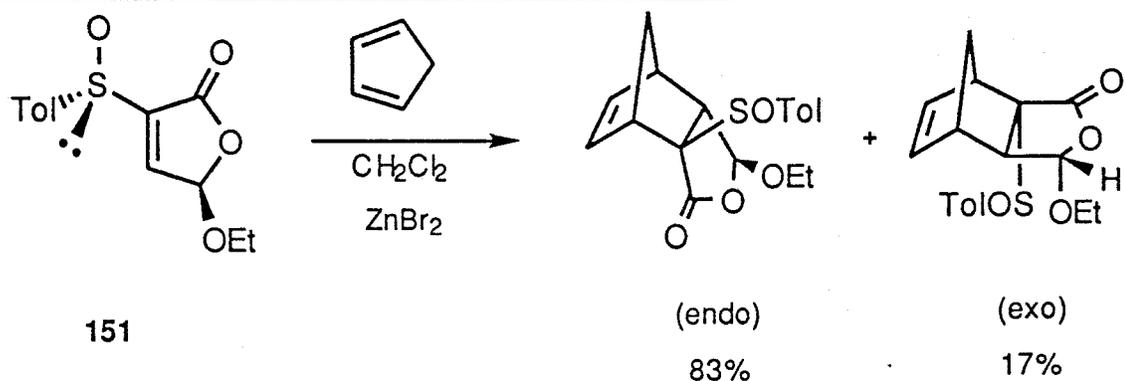
3.5.1 Introducción y antecedentes

El interés sintético que poseen los 2-buten-4-óolidos **148** deriva de su existencia como tal en la naturaleza¹²⁰ y de que pueden ser utilizados como sintones en la preparación de varios compuestos del tipo de las lignolactonas¹²¹ **149** o el podorhizon¹²² **150** (esquema 80).



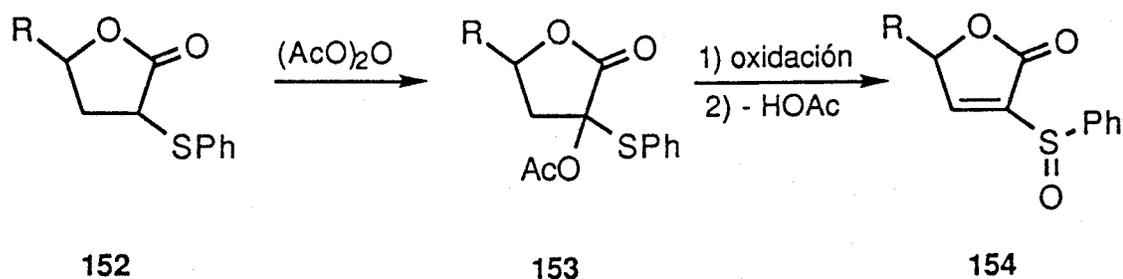
Esquema 80

Por otro lado, Garcia Ruano y col¹²³ han utilizado γ -etoxi- α -sulfinilbutenóolidos **151** en reacciones de Diels-Alder asimétricas con buenos resultados (esquema 81).



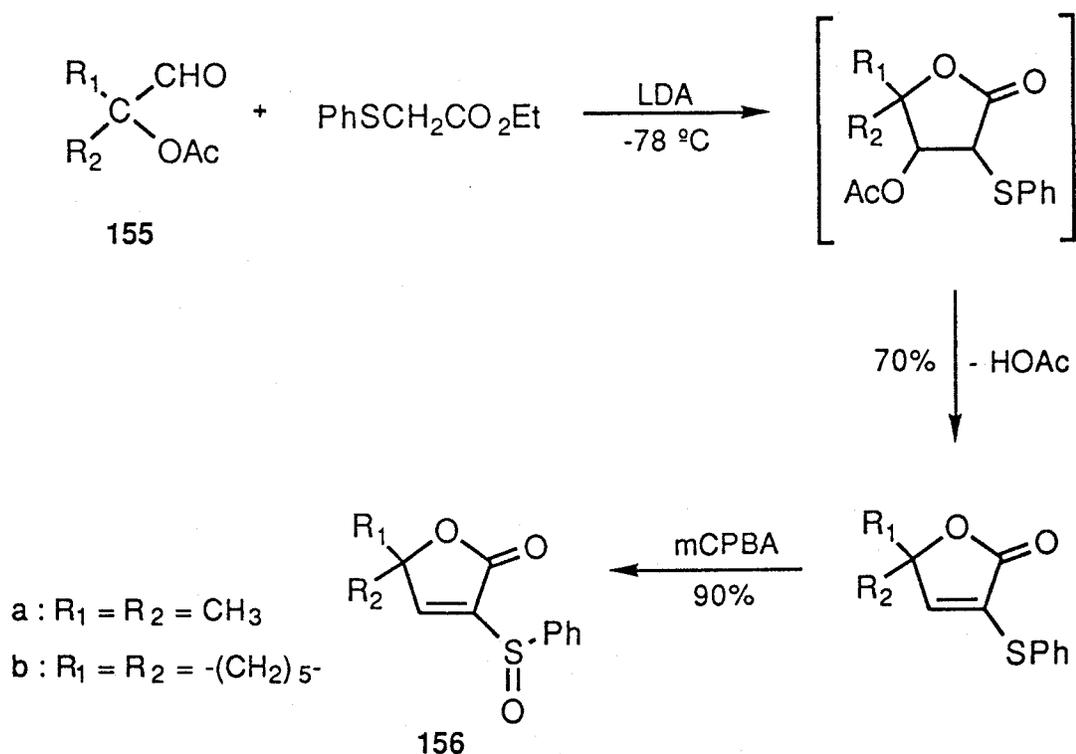
Esquema 81

En definitiva, los butenóidos resultan ser compuestos de marcada utilidad sintética, especialmente los (*p*-tolilsulfinil)-buten-2-óidos por la presencia adicional del grupo funcional sulfinilo. En la literatura existen antecedentes sobre la preparación de este tipo de sustratos. La síntesis descrita por Iwai¹²⁴ y Wanatabe¹²⁵ implica una reacción Pummerer con anhídrido acético del sulfóxido **152** para formar el α -acetoxisulfuro **153**, el cual tras oxidación y eliminación de ácido acético rinde el 2-(*p*-fenilsulfinil)-buten-2-óido **154** en forma racémica (esquema 82).



Esquema 82

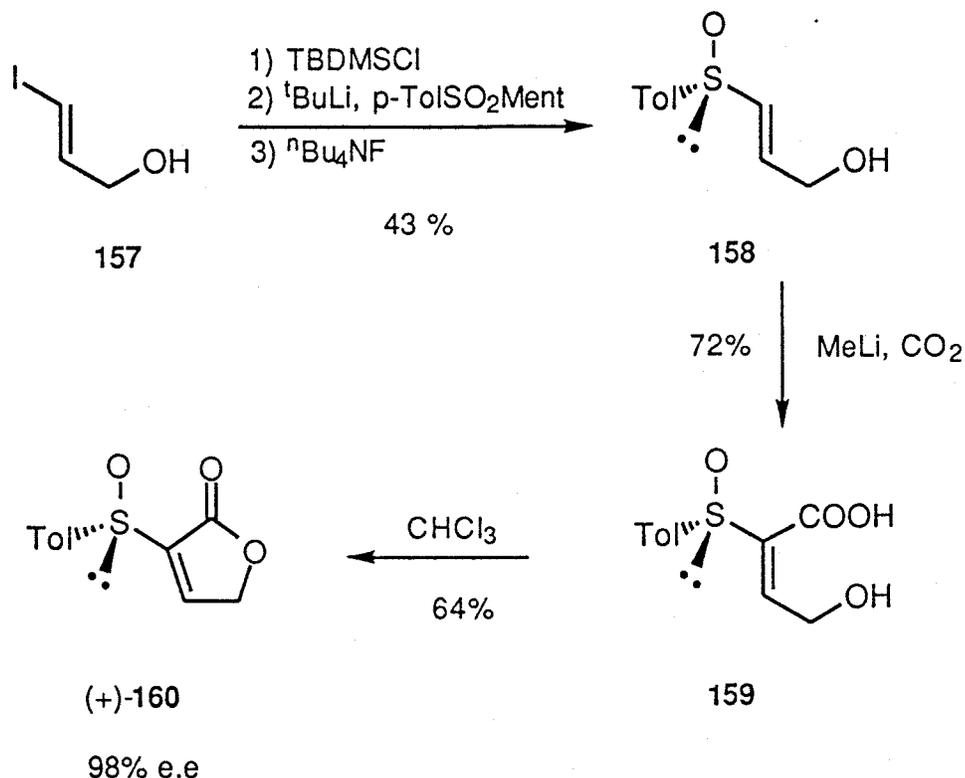
Una ruta sintética más simple fué desarrollada, con posterioridad, por Benezra y Barbier¹²⁶ por reacción de α -acetoxialdehidos **155** con el anión del α -feniltioacetato de etilo, generado por tratamiento con LDA. La oxidación con *m*-CPBA del producto de reacción condujo al butenólido **156** con buen rendimiento (esquema 83).



Esquema 83

Posner y col¹²⁷ diseñaron una ruta sintética que permite la obtención del (*S*)-(+)-2-(*p*-tolilsulfinil)-2-buten-4-ólido **160** de forma enantioméricamente pura, utilizando el alcohol **157** como producto de partida. En primer lugar, se protege el alcohol como sililéter para efectuar a continuación un intercambio iodo-litio: posteriormente, se adiciona el (-)-*p*-toluenosulfinato de mentilo **2** y finalmente se trata con fluoruro, para obtener el hidroxisulfóxido **158**. La

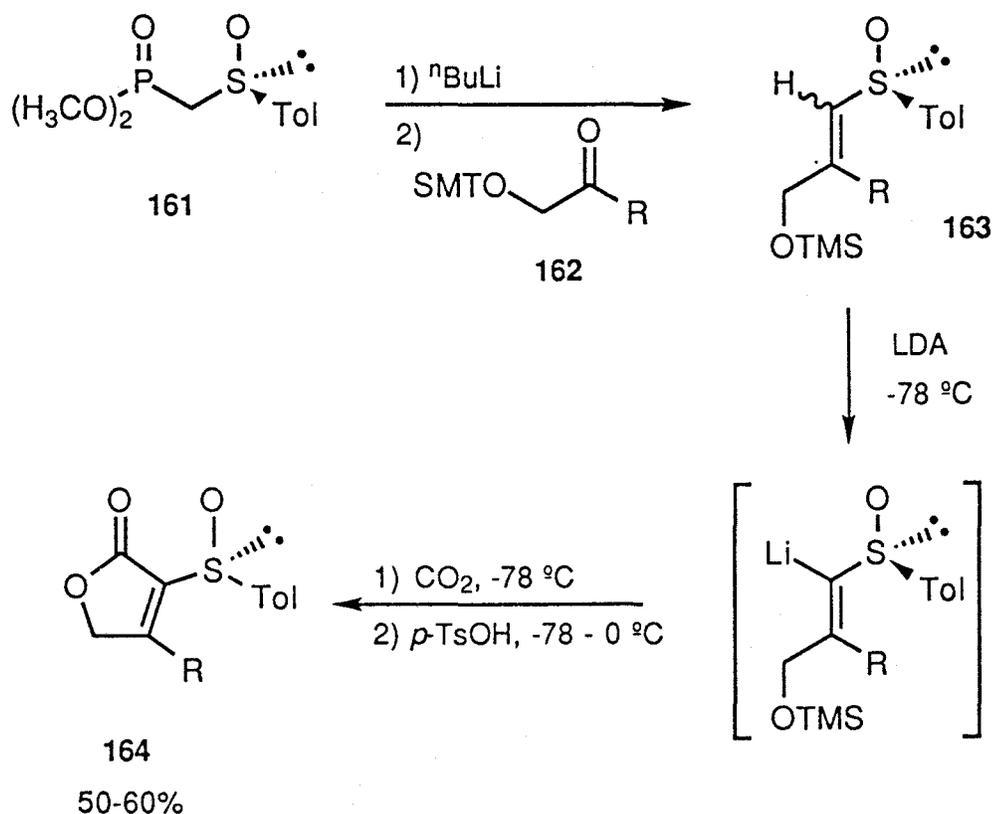
reacción del sulfóxido **158** con MeLi generó el anión correspondiente que se hizo reaccionar con CO₂. La hidrólisis ácida liberó el hidroxiácido **159** que tras 7 días en CHCl₃ cicló espontáneamente al butenólido **160** (esquema 84).



Esquema 84

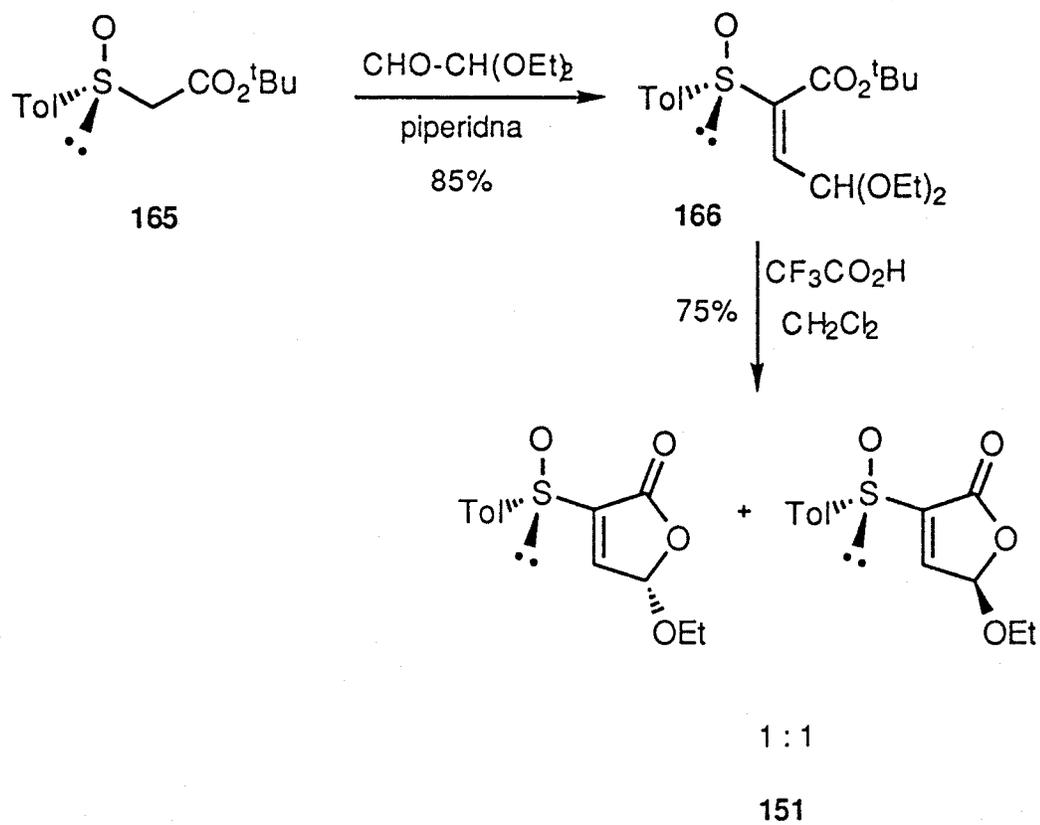
Un método más simple desarrollado por Holton y Kim¹²⁸ permite la obtención de 2-(*p*-tolilsulfinil)-2-butenóidos β-alkil sustituidos **164**. La reacción de Wittig-Horner del derivado litiado de (+)-(*R*) dimetil fosforilmetil *p*-tolilsulfóxido **161** con α-hidroxicetonas protegidas **162** rinde los vinilsulfóxidos **163** ópticamente activos, obteniéndose el derivado de configuración *E* predominantemente. El tratamiento con LDA y CO₂ a -78 °C y la posterior reacción con ácido *p*-toluenosulfónico originó los butenolidos

161 con un de rendimiento moderado (50-65 %) y excesos enantioméricos superiores al 98 % (esquema 85)



Esquema 85

Para la obtención de los γ -etoxi- α -sulfinilbutenóidos **151** Garcia Ruano y cols¹²³ han diseñado un procedimiento que consta de sólo dos pasos, partiendo del (*R*)-*p*-tolilsulfinilacetato de *tert*-butilo **165**. La adición del dietilmonoacetal de glicoxal y piperidina rindió una mezcla de regioisómeros *E*/*Z* 20:1 del compuesto **166** con un rendimiento del 85 %. El tratamiento del isómero mayoritario *E* con ácido trifluoracético en CH_2Cl_2 conduce a una mezcla 1:1 de los etoxisulfinilbutenóidos **151** que son posteriormente separados cromatográficamente (esquema 86).

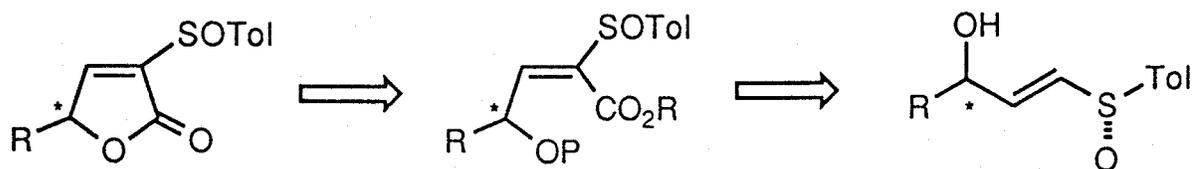


Esquema 86

3.5.2 Resultados y Discusión

Como hemos comentado en el apartado anterior, uno de los métodos de obtención de butenólidos ópticamente puros consiste en la lactonización de γ -hidroxiácidos α,β -insaturados. La reacción tipo SPAC entre aldehidos y el bis-sulfóxido **99** seguida de resolución enzimática, nos ha permitido obtener con buenos rendimientos γ -hidroxi o γ -acetoxisulfóxidos- α,β -insaturados ópticamente puros. En el presente apartado se describe la utilización de dichos sustratos en la preparación de butenólidos.

El esquema retrosintético seguido se basa en los métodos reflejados en los esquemas **79** y **80**. Así, la introducción de un resto de alcoxicarbonilo α al grupo sulfinilo en los hidroxisulfóxidos **129**, originaría los γ -hidroxiácidos correspondientes que tras lactonización darían lugar a los butenólidos.

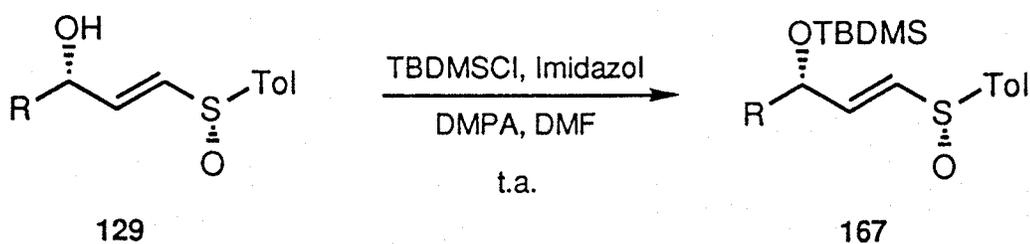


El primer paso del esquema sintético ha de consistir, por tanto, en la formación de un carbanión α al grupo sulfinilo que se haría reaccionar con algún electrófilo que permitiera introducir el grupo alcoxicarbonilo en la estructura. La presencia en la molécula de γ -hidroxisulfóxido **129** del grupo hidroxilo, podría suponer un obstaculo en la formación de dicho carbanión, al consumirse parte de la base necesaria en la desprotonación del grupo hidroxilo. En principio cabría la posibilidad de utilizar un exceso de LDA. Sin

embargo, cuando el hidroxisulfóxido **101** se trató con 2.2. eq de LDA a -78°C y a continuación se burbujeó CO_2 anhidro en el seno de la disolución, sólo se observaron productos de descomposición sin obtenerse el producto esperado.

Debido a este hecho, se hizo necesaria la protección previa del grupo hidroxilo. Para esta protección optamos por la transformación en un éter de sililo¹³⁰, en concreto, el éter de *t*butildimetilsililo. Así, la reacción de los hidroxisulfóxidos **129** con 3 eq de imidazol y 3 eq de cloruro de *t*butildimetilsililo, en presencia de cantidades catalíticas de DMPA en DMF, rindió los correspondientes éteres de sililo con alto rendimiento químico (tabla 38).

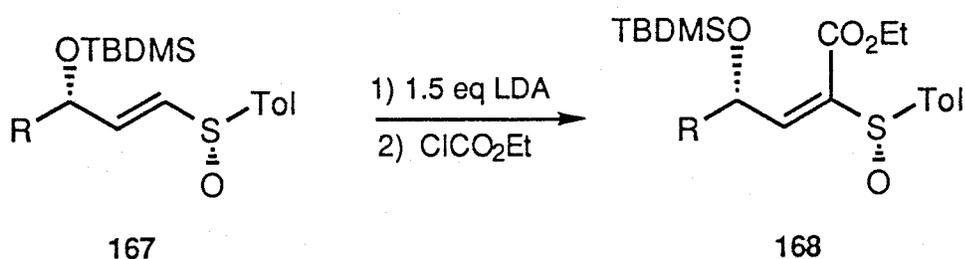
Tabla 38. Protección como éteres de sililo de los hidroxisulfóxidos **129**



Producto	R	rdto(%)	$[\alpha]_{\text{D}}$
167a	Me	96	+50.4
167b	Et	98	+78.3
167c	ⁿ Pr	94	+64.0
167d	ⁱ Pr	96	+73.0
167e	ⁿ Pent	87	+104.0

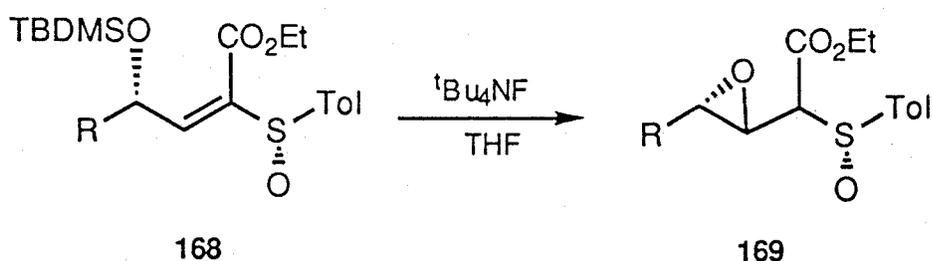
Una vez salvado el obstáculo que suponía la presencia del grupo hidroxilo en la molécula de los hidroxisulfóxidos, se intentó llevar a cabo la generación del carbanión¹²⁹ con LDA y su posterior reacción con CO₂ sin resultados satisfactorios, recuperándose el producto de partida en el mejor de los casos. Alternativamente, se introdujo una nueva modificación fué introducida, consistente en sustituir el CO₂ como agente acilante por cloroformiato de etilo, por ser un agente acilante mucho más reactivo que el anterior. De esta forma el tratamiento de los compuestos **167** con 1.5 eq de LDA a -78°C y la posterior adición de 3 eq de cloroformiato de etilo en THF condujo a la formación de los carboxilatos **168** con rendimientos excelentes. Los resultados obtenidos se recogen en la tabla 39.

Tabla 39. Acilación de los hidroxisulfóxidos sililados **167**



Producto	R	rdto(%)	$[\alpha]_D$
168a	Me	98	+156.0
168b	Et	87	+140.0
168c	ⁿ Pr	92	+124.0
168d	ⁱ Pr	84	+97.0
168e	ⁿ Pent	94	+108.0

Con la obtención de los derivados **168** habíamos conseguido preparar los γ -hidroxiácidos necesarios para la síntesis de butenóidos. Para completar la síntesis, de acuerdo con los antecedentes bibliográficos, era lógico pensar en un método de desprotección del grupo hidroxilo que permitiera en un solo paso la lactonización. Varios han sido los intentos ensayados encaminados a alcanzar este fin. Así, inicialmente utilizamos fluoruro de tetrabutilamonio en THF anhidro¹³⁰, aislándose como producto de reacción el epóxido **169** aunque en bajo rendimiento (esquema **87**). La formación de dicho epóxido puede explicarse atendiendo a que el resto de alcoxilo proveniente de la desprotección del eter de sililo puede atacar fácilmente al doble enlace que está activado para el ataque nucleófilo por el grupo sulfinilo y el éster.

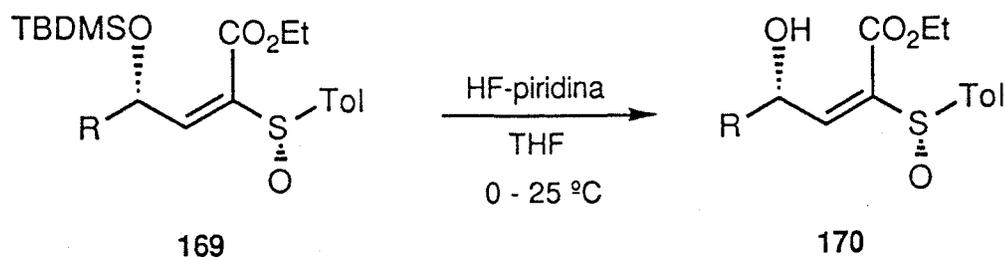


Esquema **87**

Posteriormente, se realizaron ensayos en diferentes condiciones ácidas que van desde la utilización de cantidades catalíticas de CSA en THF a reflujo, una mezcla¹³¹ de TFA/H₂O (9:1) en CH₂Cl₂, ácido *p*-toluenosulfónico con una mezcla de THF/H₂O (20:1)¹³², hasta la utilización de resina ácida en metanol a reflujo¹³³. Sin embargo, ninguno de estos ensayos rindieron los butenóidos deseados dando lugar a diferentes productos de descomposición.

Afortunadamente, la utilización de un complejo de HF y piridina¹³⁴ en THF anhidro a 0 °C dió lugar a la formación de los sulfóxidos **170** provenientes de la desprotección de los esteres de sililo (tabla 40).

Tabla 40 Desprotección de los derivados **169** con HF-piridina



Producto	R	rdto(%)	$[\alpha]_D$
170a	Me	86	+173
170b	Et	78	+200
170c	ⁿ Pr	83	+149
170d	ⁱ Pr	73	+108
170e	ⁿ Pent	76	+206

Una vez obtenidos los γ -hidroxiacidos **170**, un simple proceso de transesterificación en medio ácido debería de conducir a los deseados butenólidos **148**. Sin embargo, todos los intentos encaminados a este fin, variando el ácido, disolvente y temperatura de reacción o la utilización de enzimas como catalizador para la transesterificación, condujón en ninguno de los casos a los butenolidos esperados, aislandose exclusivamente productos de descomposición.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

MINISTERIO DE EDUCACION

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de

D. VICTOR J. GUERRERO DE LA ROSA

titulada SULFOXIDOS Y BIS-SULFOXIDOS QUIZALES: PREPARACION Y APLICACIONES SINTETICAS

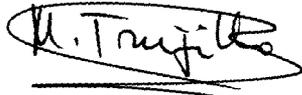
acordó otorgarle la calificación de APTO "CUM LAUDE" POR UNANIMIDAD

Sevilla, 29 de NOVIEMBRE 1976

El Vocal,



El Vocal,



El Vocal,



El Tribunal,



El Secretario,



El Doctorado,

