

R.15757

T
1223



UNIVERSIDAD
de SEVILLA

Facultad de Farmacia

Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica

**Síntesis Asimétrica de Bis(sulfóxidos) y Bis(tioglicósidos) con
Simetría C_2 . Aplicación como Ligandos Quirales en Sustitución
Alílica Catalizada por Paladio**

Memoria que presenta Cristina
Serrano Araújo para optar al grado
de Doctor en Farmacia

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Cristina Serrano Araujo', with a large, stylized flourish at the end.

Sevilla, Mayo, 2003

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Opusculo de la Facultad de Farmacia
al folio 171 número 107 del libro

Sevilla: 14 de Mayo de 2003

El Jefe de Trabajos Prácticos

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Departamento de la Secretaría del Dpto. de Química

Orgánica y Farmacéutica

Facultad de Farmacia

Sevilla, a los 3 de Junio de 2003.

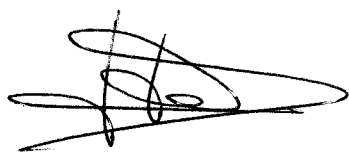
El día 15 de Mayo de 2003.

EL DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO

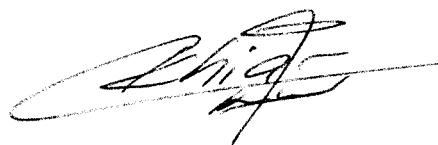
Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica
Facultad de Farmacia
Universidad de Sevilla

VºBº

Los Directores:



Inmaculada Fernández Fernández
Profesora titular de Química
Orgánica de la Universidad de Sevilla



Noureddine Khier
Científico Titular (CSIC)



Felipe Alcudia González
Catedrático de Química Orgánica
De la Universidad de Sevilla

INDICE GENERAL

Quiero expresar mi gratitud a las siguientes personas e instituciones que han hecho posible la realización de esta Tesis:

Al M.E.C. la concesión de una beca F.P.I. adscrita al proyecto PB 97-0731 y al C.S.I.C. por la financiación de parte del trabajo realizado mediante el proyecto PPQ 2000-1341.

A mis Directores, Dr. Nouredine Khiar, Dra. Inmaculada Fernández y Dr. Felipe Alcudia por su ayuda y dedicación, especialmente en esta última etapa.

A todos los miembros de mi Departamento, especialmente al Dr. Jose Luis Espartero, gracias por tus intentos de distracción y por estar siempre dispuesto a echar una mano.

A los servicios de Microanálisis, Espectrometría de Masas y Resonancia Magnética Nuclear (CSIC-Universidad de Sevilla).

A la Dra. Margarita Paneque por la cesión de diversos reactivos metálicos necesarios para llevar a cabo algunas de las reacciones descritas en esta Tesis.

Al Dr. Eleuterio Álvarez por la resolución del Rayos-X de los compuestos 51(R,R) y 188.

Al Profesor Brian James de la Universidad de la British Columbia (Vancouver) y a la Dra. Kirsten Skov del Instituto del Cáncer (Vancouver) por haberme permitido realizar estancias breves en su laboratorio y darme la oportunidad de conocer a gente estupenda. Quiero darle las gracias a todo su grupo y especialmente a Nathan, Julio, Dave y Lyndsey por su ayuda, porque gracias a ellos pasé uno de los mejores momentos de mi vida. Gracias por todos los "Hello, How are you today?".

A mis compañeros de laboratorio, a los del Departamento: María, Elena, Rocío y Margarita gracias por todas las charlas de estos años y por vuestro cariño y a los de Cartuja: Abel, Antonio, Belén, Enrique por todas las veces que me habéis hecho reír. Gracias Manuel por toda la ayuda que siempre has estado dispuesto a darme y gracias Inma por escucharme y

darme ánimos cuando lo necesitaba. No quiero olvidar a Jose Antonio, por estar siempre de buen humor.

A Concha por se capaz de hacer que vea siempre el lado positivo de las cosas y por su amistad. A Carlos, por ayudarme en todo y por haber estado ahí cuando lo necesité.

A mi familia por el tiempo que no he podido pasar con ellos y a Luna siempre contenta aunque tenga que esperar por su hora de paseo.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL

I. Introducción y objetivos.

II. Síntesis asimétrica de 1,2-bis(sulfinil)etanos con simetría C_2 .

II.1. Antecedentes.

II.2. Síntesis de 1,2-bis(sulfinil)etanos con simetría C_2 : Transformación cinética dinámica enantiodivergente de cloruros de sulfinilo.

II.2.1. Introducción: procesos con resolución cinética dinámica.

II.2.2. Acoplamiento oxidativo de metilsulfóxidos enantiopuros en presencia de Cu(II).

II.2.2.1. Síntesis de alquil y aril metil sulfóxidos ópticamente puros: Metodología de la DAG.

II.2.2.2. Acoplamiento oxidativo. Ley de Horeau.

II.2.3. Sustitución nucleofílica de 1,2-etanodisulfatos ópticamente puros.

II.2.3.1. Síntesis enantioselectiva de 1,2-etanodisulfatos.

II.2.3.2. Determinación de la configuración absoluta de los 1,2-etanodisulfatos.

II.2.2.3. Ley de Horeau en la síntesis de 1,2-etanodisulfatos.

II.2.2.4. Obtención de bis(sulfóxidos) a partir de disulfatos.

II.2.2.5. Mecanismo: Resolución Cinética Dinámica Enantiodivergente del dicloruro 1,2-etanodisulfinilo.

II.2.4. Síntesis de 2,3-bis(alquil- y arilsulfinil)butanos.

III. Utilización de bis(sulfóxidos) con simetría C_2 en síntesis asimétrica.

III.1. Antecedentes.

III.2. Utilización del 1,1-bis(p-tolilsulfinil)metano como nucleófilo en adiciones de Michael.

III.2.1. Introducción

III.2.2. Resultados y discusión.

III.3. Complejos metálicos quirales de bis(sulfóxidos) con simetría C_2 .

III.3.1. Síntesis de complejos metálicos de Pd(II) y Ru(II).

III.3.2. Estudios preliminares de la actividad anticancerosa de los complejos de Ru(II).

III.3.2.1. Antecedentes.

III.3.2.2. Resultados y discusión.

- IV. Utilización de bis(sulfóxidos) y bis(tioéteres) con simetría C_2 como ligandos quirales en la sustitución alílica asimétrica catalizada por Pd(0).**
 - IV.1. Introducción.
 - IV.2. Antecedentes de la reacción de sustitución alílica asimétrica.
 - IV.3. Utilización de bis(sulfóxidos) quirales como ligandos en sustituciones alílicas.
 - IV.4. Utilización de bis(tioéteres) quirales como ligandos en sustituciones alílicas.
- V. Síntesis de bis(tioglicósidos) con simetría C_2 . Utilización como ligandos quirales en sustitución alílica asimétrica.**
 - V.1. Introducción.
 - V.2. Primera generación de ligandos.
 - V.3. Segunda generación de ligandos.
 - V.4. Tercera generación de ligandos.
 - V.5. Síntesis enantioselectiva de ambos isómeros del producto de sustitución alílica utilizando azúcares de la serie D.
 - V.6. Consideraciones mecanísticas.
- VI. Parte Experimental.**
- VII. Conclusiones.**
- VIII. Bibliografía.**
- Apéndice: Espectros más representativos.**

Abreviaturas

Ac: Acetilo

ADN: Ácido desoxirribonucleico

Aux.: Auxiliar

Az.: Azúcar

BINAP: 2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil

Bn: Bencilo

BSA: Bis-trimetilsilil acetamida

Bz: Benzoilo

Cod: Ciclooctadieno

Comp.: Compuesto

Conf.: Configuración

CHP: Hidroperóxido de cumilo

DAG: Diacetón-*D*-glucosa

DCG: Diciclohexilidén-*D*-glucosa

DEAD: Dietil azo dicarboxilato

DET: Dietiltartrato

DFT: Teoría funcional de densidad

DIOP: 2,3-O-isopropilidén-2,3-dihidroxi-1,4-bis(difenilfosfino)butano

DMAP: Dimetilaminopiridina

DMSO: Dimetilsulfóxido

DPPBA: Ácido 2-(difenilfosfino)benzoico

e.d.: Exceso diastereomérico

e.e.: Exceso enantiomérico

EM: Espectrometría de masas

G: Guanina

HMDS: Bistrimetilsililamiduro

HPLC: High pressure liquid chromatography (cromatografía líquida de alta presión)

Im: Imidazol

IR: Infrarrojos

LDA: Diisopropilamiduro de Litio

m-CPBA: Ácido *m*-cloroperbenzoico

Ment: Mentilo

MTT: Bromuro de 3-(4', 5'-dimetiltiazol-2'-il)-difenil-2*H*-tetrazolio

NBS: *n*-Bromosuccinimida

NCS: *n*-Cloromosuccinimida

NTCP: *N*-Tetracloroftalimido

o-An: *orto*-Anisilo

P.f.: Punto de fusión

Ph: Fenilo

PHOS: Fosfinooxazolinias

Piv: Pivaloilo

p-Tol: *para*-Tolilo

Py: Piridina

r.d.: relación diastereomérica

RCD: Resolución cinética dinámica

Rdto.: Rendimiento

RMN: Resonancia magnética nuclear

SPAC: Sulfoxide piperidine Aldehyde condensation (condensación de aldehidos y sulfóxidos en presencia de piperidina)

t.a.: Temperatura ambiente

TBDMS: *tert*-Butildimetilsililo

TBHP: Hidroperóxido de *tert*-butilo

^tBu: *tert*-Butilo

TCP: Tetracloroftalimido

THF: Tetrahidrofurano

TMSOTf: Triflato de trimetilsililo

Ts: *p*-Toluenosulfonilo

I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.

La quiralidad puede considerarse una característica intrínsecamente vinculada al desarrollo y a la evolución de los seres vivos.¹ Tanto las proteínas como los oligosacáridos y los ácidos nucleicos son quirales en virtud de los aminoácidos y carbohidratos que contienen. La naturaleza ha alcanzado un grado de especialización tan elevado que las biomoléculas están constituidas exclusivamente por aminoácidos de la serie L y carbohidratos de la serie D. Como resultado, los procesos fisiológicos esenciales son homóqu岸ales, es decir transcurren con una total estereoselectividad, implicando tan sólo un único isómero de todos los estereoisómeros posibles de una molécula biológicamente activa.²

En 1907 el médico alemán Paul Ehrlich, considerado como el padre del concepto de receptor en farmacología, proponía que un compuesto no puede tener una actividad sin fijarse previamente ("*corroborata non agunt nisi fixata*"), relacionando así la actividad de una molécula química a su interacción específica con un sistema biológico.

Las respuestas fisiológicas que se desencadenan al introducirse un compuesto exógeno en nuestro organismo muestran una alta discriminación quiral,³ pudiendo producir los distintos estereoisómeros efectos muy diferentes como consecuencia de sus interacciones selectivas con macromoléculas quirales tales como los receptores, los enzimas y los canales iónicos. No es de extrañar, por lo tanto, que los dos enantiómeros de un fármaco presenten la misma actividad terapéutica pero en distinto grado, o que la actividad resida únicamente en uno de ellos, como es el caso de la L- α -metildopa que se utiliza como antihipertensivo (Figura 1).⁴ La situación más general es la que se presenta en el caso del bloqueante β -adrenérgico propranolol (Figura 1), donde uno de los enantiómeros es más activo (eutómero) que el otro (distómero). En estos casos se define el denominado cociente eudísmico (ER) como la relación de actividades entre ambos enantiómeros. En otras ocasiones la naturaleza ha desarrollado receptores diferentes para cada enantiómero y así una molécula como el limoneno (Figura 1) puede oler a limón o naranja dependiendo del enantiómero que se considere o, como en el caso del Aspartamo, cuyos isómeros pueden tener un sabor diferente (Figura 1). En algunas ocasiones los enantiómeros de un fármaco pueden presentar actividades de distinto carácter (efecto dual), como es el caso de la indacrinona, cuyo enantiómero R es diurético y el S es uricosúrico, por lo que en este caso ambas actividades resultan de utilidad en la aplicación del fármaco. Sin embargo, suele ser más frecuente que no resulte conveniente la asociación de las actividades presentes en ambos enantiómeros, como en el caso del Propoxifeno cuyos enantiómeros tienen propiedades como analgésico y

anticonvulsivo. Por último, en ocasiones pueden presentarse problemas de toxicidad o de efectos secundarios indeseables asociados a uno de los enantiómeros. Este es el caso de la talidomida, fármaco que durante los años 60 se utilizaba para aliviar las náuseas de las mujeres embarazadas y que se comercializaba como una mezcla racémica. Desgraciadamente años más tarde se demostró que sólo una de las formas enantioméricas producía la acción farmacológica beneficiosa, mientras que la otra causaba malformaciones en las extremidades del feto.⁵

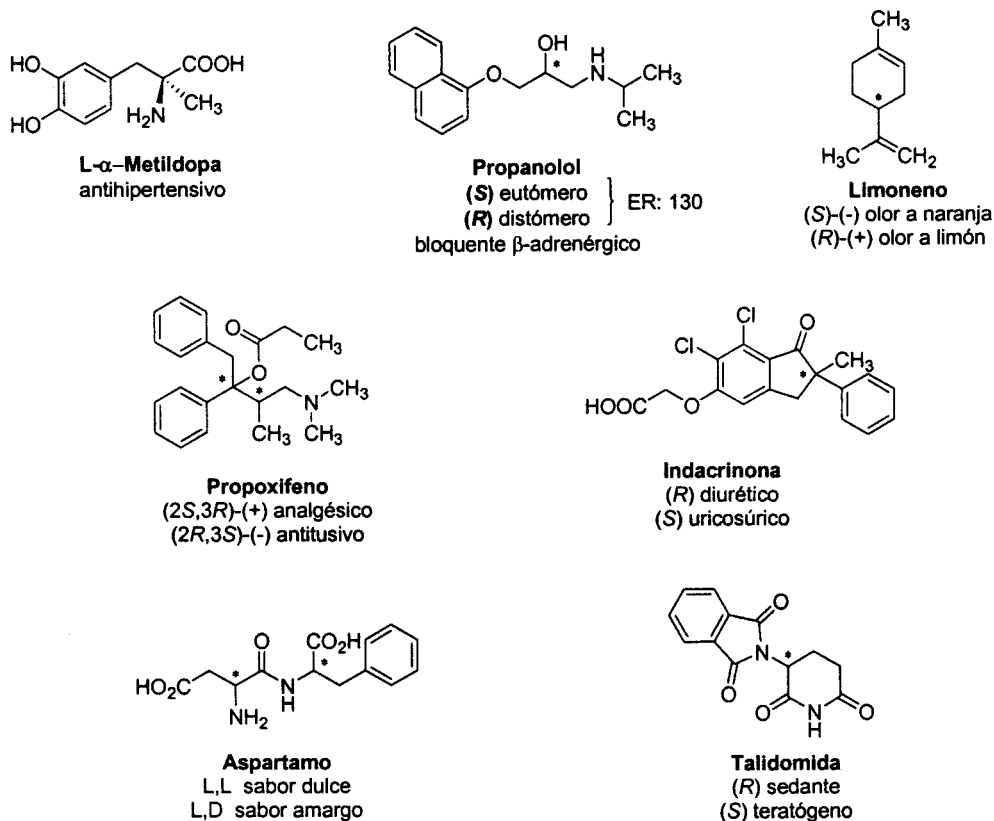


Figura 1

Después de varias décadas de farmacología y terapéutica basadas esencialmente en tratamientos bidimensionales, donde la farmacopea ha sido dominada por racémicos, el comienzo de los años 80 ha visto resurgir la importancia de la estereoquímica.⁶ Esto ha sido posible gracias al desarrollo de metodologías de obtención de productos enantioméricamente puros, y de las técnicas de análisis enantioselectivo que permiten el control de la presencia de enantiómeros y su dosificación.⁷

Se ha evidenciado que la utilización de compuestos estereoquímicamente puros presenta numerosas ventajas frente al uso de racematos, como consecuencia de: (i) reducir la dosis

administrada, (ii) simplificar la relación dosis-efecto, (iii) eliminar el origen de variabilidad inter sujeto y, (iv) eliminar la posible toxicidad debida al enantiómero inactivo. El consenso de toda la comunidad científica sobre la importancia de la estereoquímica en el desarrollo de los medicamentos ha promovido la necesidad de reflejar este hecho en las reglamentaciones que rigen el registro de fármacos por parte de los organismos con competencia en el tema. Así, las mayores agencias medicas mundiales tales como la FDA (Food and Drug Administration) americana y la CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products) en la Unión Europea han desarrollado normativas estrictas en este sentido.⁸ No es por lo tanto de extrañar que el denominado "mercado quiral" se encuentre actualmente en pleno auge y en continuo crecimiento, pasando de un volumen de ventas de 80 billones de dólares en 1999, a 133 billones en el 2000, y 146 billones en el 2001.⁹ Al desarrollo *de-novo* de medicamentos en forma enantiopura, hay que añadir el gran interés del sector farmacéutico por el cambio de medicamentos actualmente comercializados como racémicos a uno de sus enantiómeros ópticamente puro.¹⁰ Esta estrategia está siendo seguida actualmente por muchas industrias farmacéuticas con el fin de prolongar la exclusividad de las patentes de medicamentos que están llegando a su fin. Este es el caso del omeprazol,¹¹ un inhibidor de la bomba de protones, comercializado como racémico con el nombre de Prilosec o Losec, y cuyo isómero *S*-esomeprazol ha sido introducido en el año 2001 en el mercado bajo el nombre de NexiumTM (Figura 2).¹²

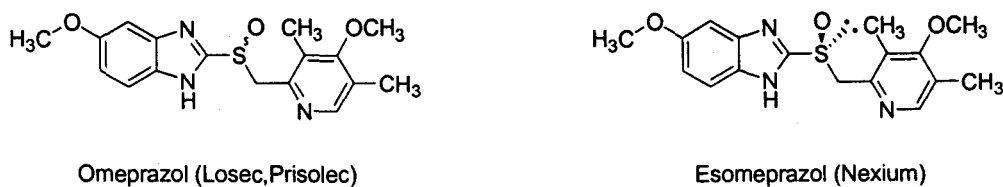


Figura 2

Por todo ello, no es de extrañar que gran parte de la investigación básica en química orgánica durante las tres últimas décadas se haya dedicado al desarrollo de nuevos métodos de síntesis asimétrica.¹² Los enormes esfuerzos invertidos en este área de la ciencia han permitido obtener resultados de gran importancia tanto para la industria farmacéutica como en la agroquímica, la alimentaria y la de los aromas, en química sintética y en la síntesis de productos naturales. Los avances conceptuales conseguidos en este área han culminado en el año 2001 con la concesión del premio Nobel de Química, a William Knowles, Ryoji Noyori y a Barry Sharpless, por sus aportaciones al campo de la catálisis asimétrica homogénea.¹³

En general existen cuatro aproximaciones para acceder a un compuesto en forma ópticamente pura:

a) Mediante resolución de un racémico. A pesar del gran desarrollo experimentado en síntesis asimétrica la resolución de racematos sigue siendo la metodología más utilizada para la preparación de medicamentos enantiopuros.¹⁴ Esto se debe a los grandes avances conseguidos en cromatografía en fase líquida utilizando soportes quirales, y a la necesidad de obtención de ambos enantiómeros para evaluar la actividad y propiedades de ambos isómeros por separado. Cuando sólo interesa obtener un isómero, para subsanar el problema, tanto económico como ecológico, que supone la pérdida de la mitad de la materia prima, recientemente se han desarrollado métodos dinámicos que asocian una resolución cinética, mediada por enzimas, con el uso de metales de transición para epimerizar el isómero no deseado (ver Capítulo II).

b) Mediante transformaciones de compuestos quirales de origen natural fácilmente accesibles (Chiral Pool), como son los aminoácidos, los carbohidratos, los ácidos tartáricos y lácticos, los terpenos y los alcaloides.¹⁵

c) Mediante un proceso de síntesis asimétrica, utilizando un inductor quiral en cantidades estequiométricas.¹⁶ Este método es de especial interés para la síntesis a pequeña y mediana escala, sobre todo si el auxiliar quiral utilizado puede ser recuperado.

d) Mediante un proceso de catálisis asimétrica, utilizando catalizadores quirales orgánicos,¹⁷ organometálicos,¹⁸ o biológicos¹⁹ en cantidades catalíticas.

Evidentemente, una síntesis asimétrica ideal será aquella que nos permita obtener con alto rendimiento químico y a voluntad los dos enantiómeros de un determinado producto en forma ópticamente pura y, a ser posible, sin modificar la naturaleza del inductor quiral (síntesis asimétrica enantiodivergente).²⁰

El trabajo que se presenta en esta Memoria se encuadra dentro del campo de la síntesis asimétrica y, como veremos, en él se ha aplicado prácticamente la totalidad de los aspectos antes mencionados, manteniendo como nexo común la utilización de derivados quirales de azufre con simetría C_2 , cuya estructura general se representa en la Figura 3.

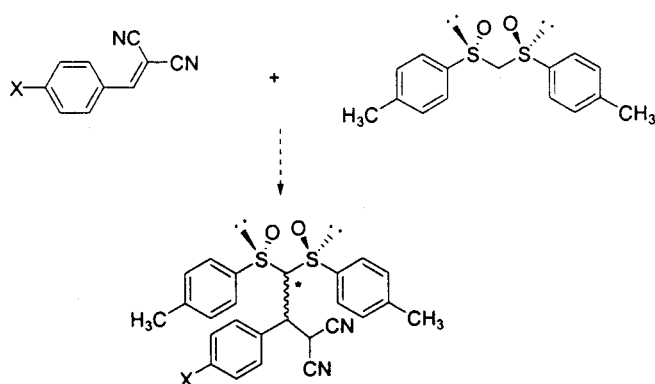


Figura 4

Por otra parte, la utilización de la simetría C_2 en el diseño de nuevos ligandos quirales bidentados resulta ser una estrategia muy eficiente en catálisis asimétrica. Sin embargo un análisis de la literatura revela que los principales elementos utilizados para coordinar metales de transición están basados en el uso de heteroátomos de nitrógeno, oxígeno o fósforo. No obstante, a excepción de las fosfinas quirales en el átomo de fósforo (Figura 5), la asimetría que poseen estos ligandos queda situada relativamente alejada de la esfera de coordinación del metal. Gracias a las características electrónicas del grupo sulfínico, los sulfóxidos constituyen *a priori* un ligando ideal para la generación de complejos metálicos quirales. Por eso resulta sorprendente que, hasta la fecha, la preparación de complejos metálicos de bis(sulfóxidos) con simetría C_2 y su utilización en catálisis asimétrica haya sido escasamente estudiada a pesar de su semejanza estructural con las bis(fosfinas) quirales en el átomo de fósforo (Figura 5)



Figura 5

Ante la ausencia en la literatura de metodologías sintéticas para acceder a este tipo de compuestos, hemos desarrollado dos aproximaciones sintéticas eficientes y complementarias,

que nos han permitido preparar ambos enantiómeros de un gran número de 1,2-bis(sulfinil)etanos ópticamente puros con simetría C_2 .

La primera aproximación está basada en la metodología de la DAG, desarrollada previamente por nuestro grupo de investigación para la síntesis enantiodivergente de sulfóxidos quirales. La metodología de la DAG utiliza un derivado de D-glucosa, diaceton-D-glucosa, como único inductor de quiralidad y conduce a ambos diastereoisómeros de los correspondientes metanosulfinatos, epímeros en el átomo de azufre, con una alta diastereoselectividad mediante el simple cambio de la amina terciaria utilizada para catalizar la reacción. Los metanosulfinatos obtenidos sirven como intermedio para la síntesis de un gran número de metil sulfóxidos ópticamente puros (Figura 6). Mediante una reacción de dimerización de los α -litioderivados catalizada por cobre(II) se han obtenidos ambos isómeros de un gran número de bis(sulfóxidos) con simetría C_2 (*Apartado II.2.*).

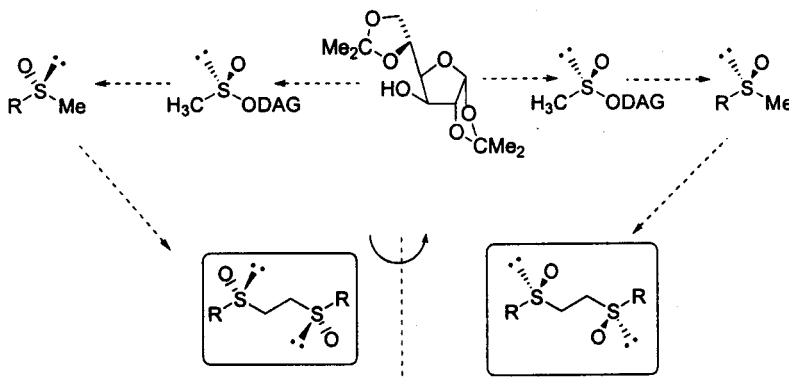


Figura 6

La segunda aproximación está basada en la síntesis asimétrica enantiodivergente de bis(sulfinatos) de DAG o de DCG con simetría C_2 diastereoméricamente puros, seguida de tratamiento con derivados organometálicos para la obtención de los bis(sulfóxidos) deseados (Figura 7). Adicionalmente, se ha puesto de manifiesto que la reacción de formación de los sulfinatos utilizando alcoholes secundarios derivados de la glucosa discurre con resolución cinética dinámica (RCD) de los cloruros de sulfinilos de partida, siendo éste el primer ejemplo en la literatura de una RCD con creación simultánea de dos centros quirales.

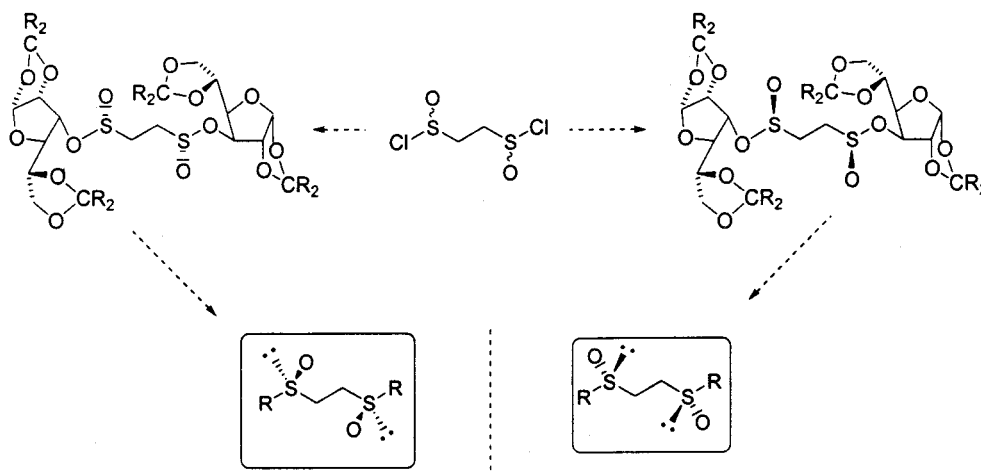


Figura 7

Los ligandos sulfinilados ofrecen una gran versatilidad en cuanto a la síntesis de complejos con metales de transición, debido fundamentalmente a que el grupo sulfinilo puede comportarse como un ligando ambidentado, cuyo modo de coordinación resulta de un balance fino entre la estructura electrónica del ligando y su impedimento estérico. Por lo tanto, una vez obtenidos los bis(sulfóxidos) quirales, en primer lugar nos propusimos el estudio de su capacidad y modo de coordinación con diversos metales de transición, tales como Pd y Ru, (Figura 8) (Apartado III.3.1.).

Los complejos de Ru presentan un interés especial, ya que estudios preliminares sobre análogos *meso* han puesto de manifiesto que este tipo de complejos poseen una cierta actividad anticancerosa *in vitro*. Con objeto de optimizar dicha actividad, decidimos sintetizar varios complejos metálicos modificando la configuración y la naturaleza del sustituyente del azufre sulfinílico (Apartado III.3.2.).

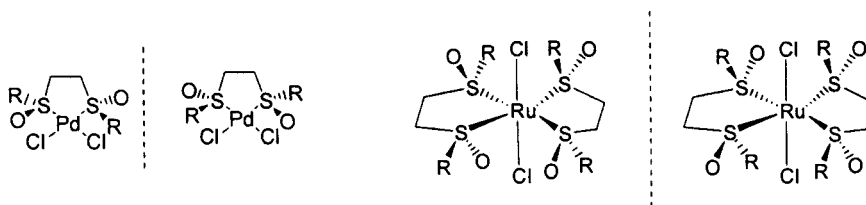


Figura 8

En lo referente al estudio de la actividad catalítica y capacidad inductora de los complejos metálicos en catálisis asimétrica, se abordará en primer lugar y como reacción modelo la sustitución alílica catalizada por Pd(0). El diseño modular de nuestros

bis(sulfóxidos) nos permitirá mejorar las características estéricas y estereoelectrónicas de los mismos, en base a los resultados obtenidos, (Figura 9) (*Apartado IV.3.*).

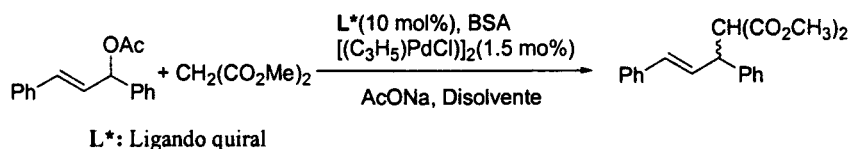


Figura 9

Manteniendo nuestro objetivo de acercar los centros estereogénicos a la esfera de coordinación del metal, nos planteamos por último la utilización de bis(tioéteres) quirales con simetría C_2 . En estos ligandos el azufre se transforma en un centro estereogénico al coordinarse al metal, influyendo por lo tanto sobre la enantioselectividad del proceso que, a su vez, podría verse comprometida por la baja barrera de inversión del azufre coordinado al metal. En nuestros ligandos para conseguir el control de la configuración del azufre coordinado al metal decidimos aplicar dos estrategias diferentes. Por una parte, modificaríamos adecuadamente la naturaleza de los sustituyentes en el azufre y en el carbono adyacente, utilizando grupos estéricamente impedidos. La síntesis de este tipo de ligandos se llevaría a cabo utilizando como precursores los correspondientes bis(sulfóxidos) quirales, (Figura 10) (*Apartado IV.4.*).

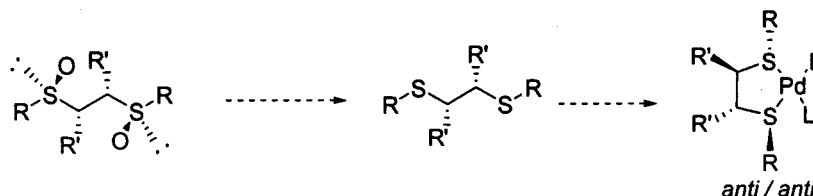


Figura 10

Por otra parte, la estereoquímica del azufre coordinado al metal se intentará controlar mediante factores de tipo estereoelectrónicos. Para ello la incorporación de un azúcar en la estructura del ligando, en forma de tioglicósido, nos parecía adecuada ya que el azúcar podía permitir crear un hueco quiral indispensable para la inducción asimétrica, mientras la estereoquímica del azufre en el complejo metálico vendría controlada por los factores estereoelectrónicos presentes en el centro anomérico. Basándonos en el principio de diversidad, el diseño de los ligandos se llevaría a cabo mediante una síntesis en paralelo de una familia de bis(tioglicósidos) con simetría C_2 con tres puntos de diversidad en su

estructura: el espaciador, el azúcar y el grupo protector, (Figura 11). Nos propusimos determinar la estructura óptima de este tipo de ligandos para conseguir una alta enantioselectividad en la sustitución alílica catalizada por paladio. Para conseguir este último objetivo con rapidez se llevará a cabo una criba, mediante la creación sucesiva de varias generaciones de ligandos, modificando en cada una de ella tan solo una de las tres variables. Con el fin de subsanar el problema de la dificultad de acceso a azúcares de la serie L, nos propusimos como objetivo adicional la síntesis de ambos enantiómeros del producto de sustitución alílica, utilizando para ello tan solo azúcares de la serie D (*Apartado V*).

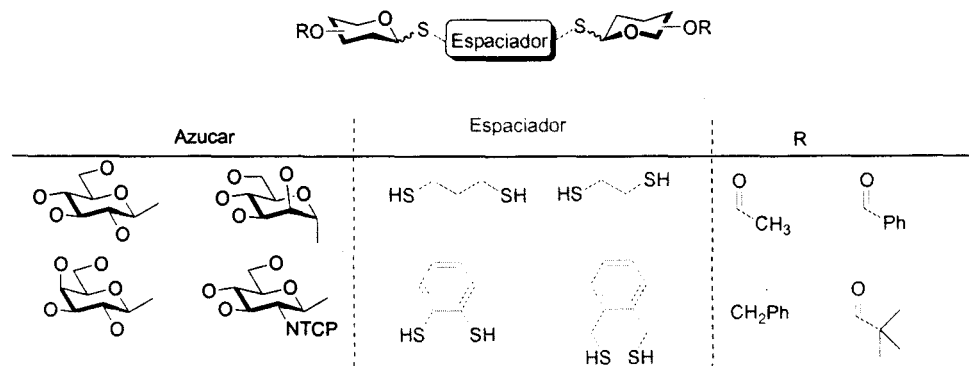


Figura 11

Con objeto de determinar el control de la estereoquímica del azufre anomérico quelado al paladio, nos propusimos la síntesis y caracterización de los correspondientes complejos de Pd(II) (Figura 12).

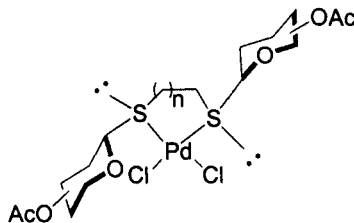


Figura 12

Por último, a fin de proponer un posible modelo mecanístico que justifique el origen de la enantioselectividad del proceso, estudiaremos la estructura y estereoquímica de los complejos metálicos implicados en el mismo, mediante métodos espectroscópicos de RMN dinámica y, en aquellos casos en los que fuese posible obtener cristales adecuados de dichos complejos, mediante el análisis de difracción de rayos X.

**II. SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE 1,2-BIS(SULFINIL)ETANOS CON
SIMETRÍA C₂**

II. SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE 1,2-BIS(SULFINIL)ETANOS CON SIMETRÍA C_2 .

La primera mención sobre bis(sulfóxidos) en la literatura se remonta a mediados del siglo XIX por parte de Crafts,²⁴ seguida sesenta años más tarde por un segundo trabajo de Bell y Bennet dedicado al estudio de las características estereoquímicas de estos compuestos.²⁵ Posteriormente, y salvo algunas referencias esporádicas, el interés hacia este tipo de compuestos ha permanecido escaso durante décadas. Sin embargo los últimos años han conocido un interés creciente hacia este tipo de compuestos, sobre todo hacia aquellos derivados que presentan simetría C_2 .

El renacer de este tipo de compuestos es una consecuencia directa de: (i) sus ventajas intrínsecas en síntesis asimétrica y (ii) los avances en síntesis asimétrica de sulfóxidos quirales registrados en los últimos años. Estos avances han permitido llevar a cabo la síntesis estereoselectiva de diferentes bis(sulfóxidos) con simetría C_2 en forma enantiopura, y su posterior utilización en diferentes procesos de síntesis asimétrica. Aunque, como veremos mas adelante, quedan por resolver muchos problemas relacionados con su síntesis, características físicas y reactividad, varias aplicaciones interesantes de estos compuestos han sido ya desarrolladas. De entre ellas cabe destacar su uso como equivalentes sintéticos de un anión acilo quiral, o de cetenas quirales cuando están insaturados y, finalmente, como ligandos quirales.

En este sentido, en los últimos años se han producido importantes avances en el campo de la catálisis asimétrica, potenciando así la investigación dirigida hacia la síntesis de ligandos quirales.^{26,27} Entre ellos, la utilización de ligandos quirales con eje de simetría C_2 ha resultado ser una buena estrategia para disminuir el número de estados de transición diastereoméricos en procesos enantioselectivos catalizados por metales.²¹ Sin embargo, aunque son muy numerosos los ligandos bidentados P/P²⁸ o N/N,²⁹ los ligandos S/S son muy escasos. Los bis(sulfóxidos) ópticamente puros con simetría C_2 presentan una serie de características que los hacen adecuados como ligandos de metales de transición, ya que pueden transferir la asimetría del azufre directamente al metal. A este respecto resulta interesante resaltar la analogía estructural entre las bis(fosfinas) quirales en el átomo de fósforo y los 1,2-bis(sulfinil)etanos (Figura13).



Figura 13

A los intereses, antes mencionados, que presenta la utilización de los bis(sulfóxidos) en síntesis, hay que añadir otro relacionado con su posible uso en química bioinorgánica. Recientemente, se ha establecido la capacidad que presentan determinados complejos de rutenio de bis(alquilsulfóxidos) *meso* para acumularse en el interior de las células e interactuar con el ADN, lo que sugiere su uso potencial como agentes anticancerosos.³⁰

Por todo lo antes mencionado, y teniendo en cuenta la ausencia de una metodología general para la síntesis de ambos enantiómeros de 1,2-bis(sulfinil)etanos con simetría C_2 , en forma ópticamente pura, decidimos desarrollar una aproximación que permitiese preparar estos alquil- y arilsulfinil derivados con la configuración deseada en los azufres sulfinílicos (I, Figura 1), así como sus análogos 1,2-dialquilados (II, Figura 14).

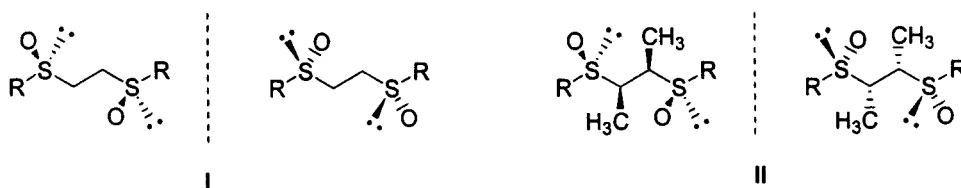


Figura 14

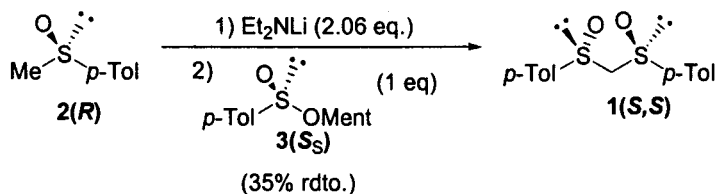
II.1. Antecedentes.

En este apartado nos limitaremos a presentar aquellos antecedentes referentes a la síntesis de bis(sulfóxidos) enantiopuros con simetría C_2 , sin hacer alusión a los trabajos correspondientes a racémicos o derivados aquirales, puesto que estos derivados no forman parte de los objetivos de la presente Memoria.

Los diferentes métodos desarrollados para la síntesis estereoselectiva de bis(sulfóxidos) con simetría C₂ son los mismos que aquellos desarrollados para la síntesis de sulfóxidos en general y pueden clasificarse en dos grandes grupos:

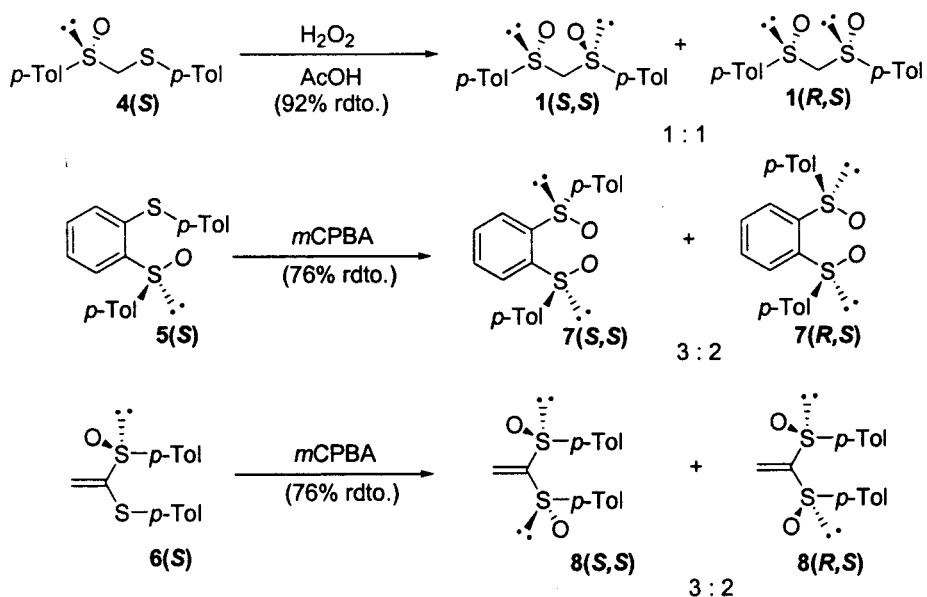
- (a) métodos basados sobre ataques nucleofílicos de organometálicos sobre sulfinatos diatereoméricamente puros (aproximación de tipo Andersen).
- (b) métodos que implican una oxidación asimétrica.

La primera síntesis enantioselectiva del (+)-(*S,S*)-1,1-bis(*p*-tolilsulfinil)metano, **1**(*S,S*), fue llevada a cabo por Kunieda y col.,³¹ mediante condensación del anión de litio del (*R*)-metil *p*-tolil sulfóxido **2**(*R*) sobre el (*S*)-*p*-toluenosulfinato de mentilo **3**(*S_S*), aunque con rendimientos tan sólo moderados (Esquema 1).



Esquema 1

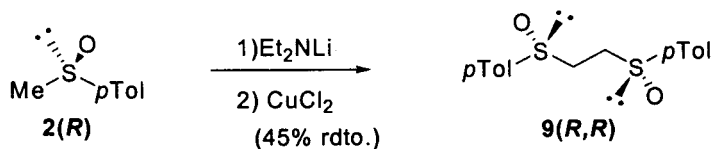
Otra de las aproximaciones desarrolladas posteriormente para acceder a este tipo de sustratos, y que podría clasificarse como un método mixto, consiste en llevar a cabo una primera condensación de tipo Andersen, que rinde el correspondiente sulfóxido-sulfuro, **4**(*S*)-**6**(*S*), y posteriormente una oxidación diastereoselectiva en la que el grupo sulfinilo debe actuar como auxiliar quiral (Esquema 2).³²⁻³³



Esquema 2

En todos los casos, la oxidación transcurre con una escasa o nula diastereoselectividad, obteniéndose una mezcla de diastereoisómeros que es necesario separar. Este resultado pone de manifiesto la dificultad que entraña conseguir una buena estereoselectividad en la oxidación asimétrica en derivados acíclicos.

Una estrategia esencialmente diferente, llevada a cabo por Mislow y col., se basa en el acoplamiento oxidativo de un α -metilsulfinil carbanión quiral en presencia de sales de Cu(II).³⁴ De esta forma se obtuvo el (*R,R*)-1,2-bis(*p*-tolilsulfinil)etano, **9**(*R,R*), a partir del (*R*)-metil *p*-tolil sulfóxido, con rendimientos moderados (Esquema 3).



Esquema 3

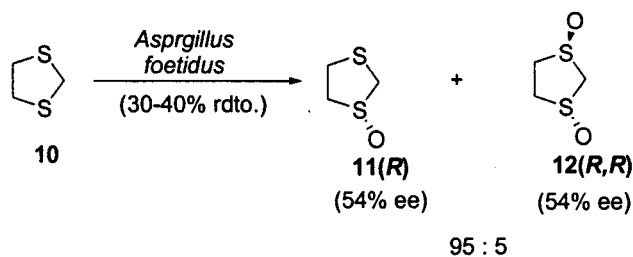
Se han desarrollado otras aproximaciones basadas en los métodos conocidos de oxidación asimétrica de tioéteres, utilizando diversos agentes oxidantes (químicos o

biológicos). En este sentido, Louw y col. llevaron a cabo la oxidación del 2,5-ditiahexano con ácido monopercanfórico.³⁵ La reacción transcurre con una enantioselectividad tan solo moderada (40% ee) y aunque se han realizado diversos intentos para incrementar la estereoselectividad, hasta el momento no se han conseguido una mejora significativa de estos resultados.

En principio resulta sorprendente que a pesar de que las oxaziridinas quirales desarrolladas por Davis,³⁶ y que tan buenos resultados han proporcionado en la síntesis asimétrica de sulfóxidos, se han utilizado como oxidantes en la monosulfoxidación enantioselectiva de diversos ditianos, no se encuentra descrita su aplicación en procesos de dioxidación diastereoselectivos. Es previsible suponer que no han proporcionado resultados satisfactorios en aquellos casos en los que se pueda haber intentado.

La ausencia de estereoselectividad observada por Tanaka y col. en la dioxidación de un derivado de benzoditiepán de nuevo pone de manifiesto la dificultad que representa la disulfoxidación estereoselectiva de tioéteres acíclicos.³⁷

Aunque los sistemas biológicos, enzimas y microorganismos, han sido muy utilizados para la oxidación de dialquiltioéteres y la monooxidación de ditionoacetales, ninguna de estas aproximaciones ha sido aplicada de forma satisfactoria para la preparación de bis(sulfóxidos) con simetría C₂ en forma enantiopura. Así, Boyd, Drake y col.³⁸ obtuvieron, tras cristalización, tan sólo trazas del (*R,R*)-bis(sulfóxido) **12(R,R)**, como producto secundario de la monooxidación del 1,3-ditiolano (**10**) con enzimas y, por lo tanto, no presenta interés sintético (Esquema 4).



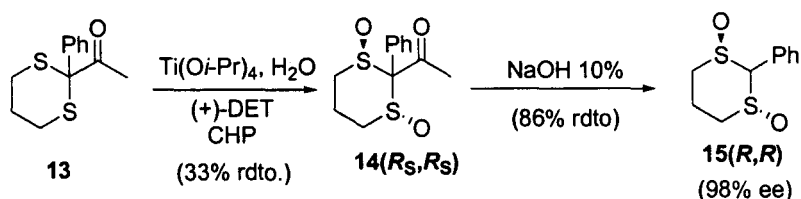
Esquema 4

A la vista de estos resultados tan poco satisfactorios, no resulta sorprendente que el desarrollo de nuevos métodos de oxidación asimétrica utilizando catalizadores metálicos haya sido una de las áreas que ha despertado mayor interés en los últimos años. Sin embargo, al

igual que en el caso de los sistemas de oxidación biológicos, los mayores esfuerzos se han centrado en los procesos de monosulfoxidación.

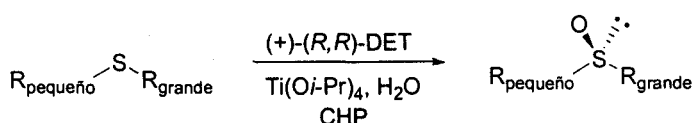
En este sentido, las metodologías de oxidación asimétrica de sulfóxidos desarrolladas a finales de 1980 por Modena y Kagan se aplicaron a la monooxidación de ditiacetales. Según Modena, la diastereo y enantioselectividad obtenida con los derivados del 1,3-ditioetano son mayores que en caso de los 1,3-ditiano y 1,3-oxatolano, utilizando como agente oxidante hidroperóxido de *tert*-butilo (TBHP) en presencia de $Ti(Oi-Pr)_4$ y tartrato de diisopropilo.³⁹

Por su parte, Kagan y col. utilizando como oxidante hidroperóxido de cumilo (CHP) en lugar de TBHP, consiguió mejorar la enantioselectividad que llega a ser del 80% en el caso de los 1,3-ditianos adecuadamente sustituidos en 2, con estructura similar a la de **13** (Esquema 5).^{40,41}



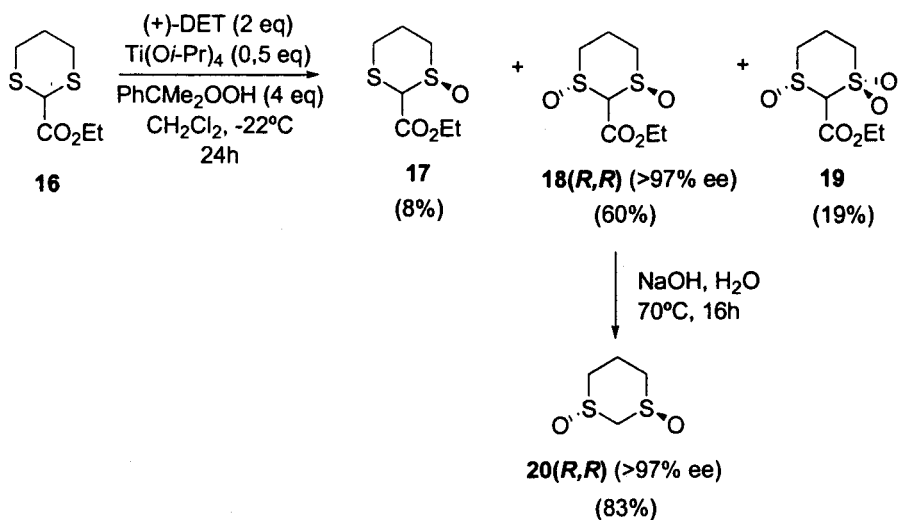
Esquema 5

En los trabajos llevados a cabo por Kagan se propone un modelo general que permite predecir la configuración absoluta del sulfóxido obtenido en la oxidación, en base al diferente tamaño estérico de los sustituyentes sobre el azufre del tioéter de partida, como se indica en el Esquema 6.



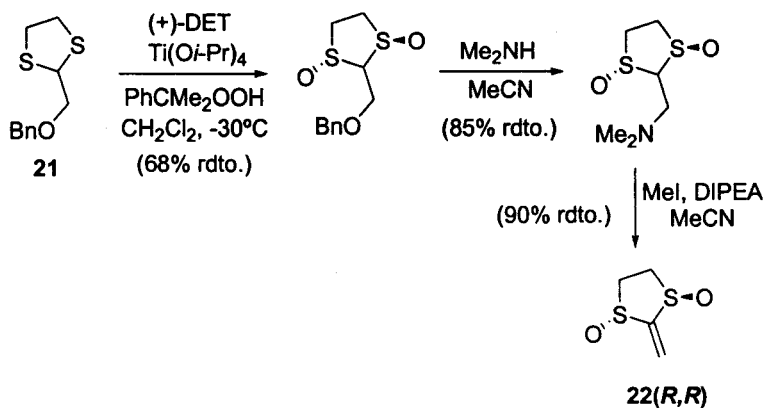
Esquema 6

Aggarwal y col. han aplicado con éxito el sistema desarrollado por Modena (DET/Ti, 1:4) a la oxidación del etoxicarbonilditiano **16**, obteniendo el correspondiente 1,3-ditiano-1,3-dióxido **20(R,R)**, que posee simetría C_2 , como producto mayoritario de la reacción, con una alta enantioselectividad⁴² (Esquema 7).



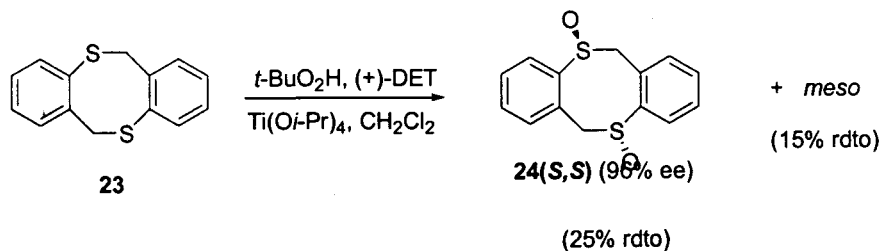
Esquema 7

Un procedimiento similar ha permitido la síntesis del (*R,R*)-2-metilen-1,3-ditiolano-1,3-dióxido **22**(*R,R*), a partir del 1,3-ditiolano **21**^{43,44} (Esquema 8).



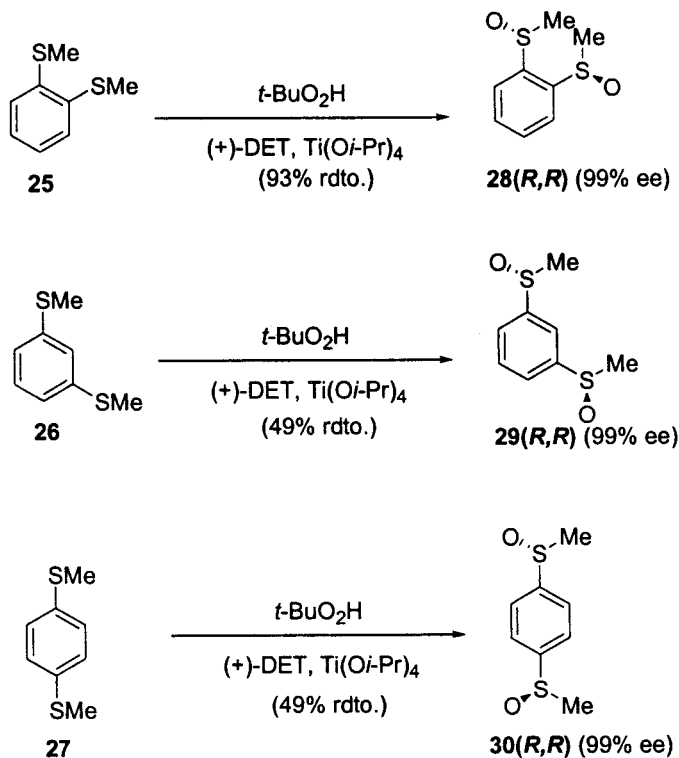
Esquema 8

Al llevar a cabo la oxidación del derivado de dibenzoditiocina **23** (Esquema 9), De Lucchi y col. obtuvieron el correspondiente bis(sulfóxido) C₂ simétrico **24**(*S,S*), junto con la forma *meso* y mezclas del producto mooxidado y sulfóxido-sulfona.^{45,46}



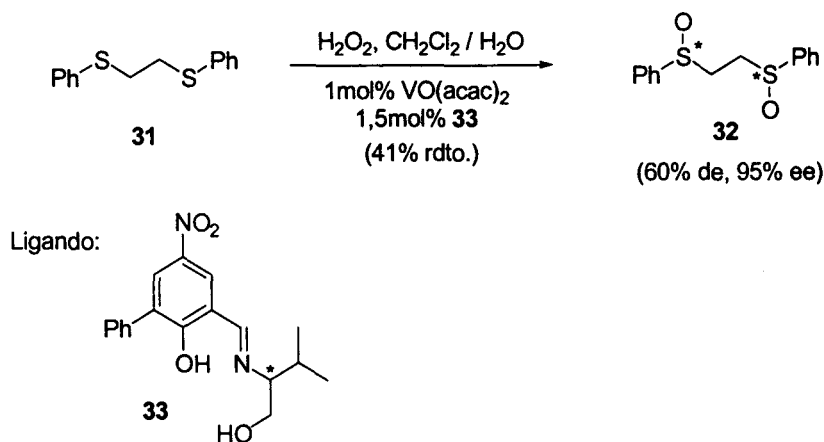
Esquema 9

Licini, Modena y col. han conseguido una alta estereoselectividad en la oxidación de diversos dimetilbencenos⁴⁷ (**25-27**, Esquema 10). Estos procesos transcurren con una cierta participación del grupo sulfinilo en la inducción, que resulta ser más acusada cuanto más próximo se encuentran ambos azufres en el espacio.



Esquema 10

Por último, resultan de especial interés los trabajos de Sharzewski y col. sobre la utilización de catalizadores de Vanadio para la oxidación enantioselectiva de bis(ariltio)alcanos.⁴⁸ Esta metodología, inspirada en los trabajos del Bolm y col.,⁴⁹ utiliza como ligandos quirales bases de Schiff fácilmente asequibles, tales como la imina **33** obtenida a partir del amino alcohol quiral D- o L-valinol y 3-fenil-5-nitrosalicilaldehído (Esquema 11).



Esquema 11

II.2. Síntesis de 1,2-bis(sulfinil)etanos con simetría C_2 : Transformación cinética dinámica enantiodivergente de cloruros de sulfinilo.

Un análisis retrosintético (Figura 15) muestra que, la síntesis enantioselectiva en el caso específico de los 1,2-bis(sulfinil)etanos con simetría C_2 puede llevarse a cabo siguiendo tres aproximaciones diferentes: (a) Mediante acoplamiento oxidativo del anión de litio de metil sulfóxidos enantiopuros. (b) Siguiendo una aproximación de tipo Andersen, por sustitución nucleofílica de un disulfinato ópticamente puro. (c) Mediante oxidación enantioselectiva de bis(tioéteres).

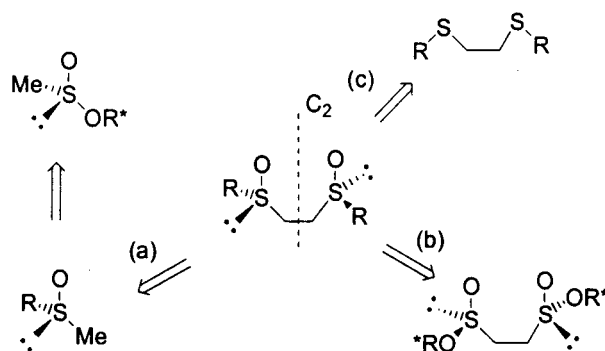


Figura 15

En principio, la oxidación enantioselectiva del correspondiente bis(tioéter) proquiral (ruta (c), Figura 15) podría considerarse el método más directo y eficaz para la síntesis de estos bis(sulfóxidos). Pero nada más lejos de la realidad, ya que los tioéteres constituyen un ejemplo típico de compuestos no funcionalizados y, por lo tanto, resulta muy difícil llevar a cabo su oxidación de forma enantioselectiva. Como ya se comentó en los antecedentes (*Apartado II.1.*), se han utilizado diferentes agentes oxidantes, tanto químicos como biológicos, pero en general las reacciones transcurren con baja enantioselectividad y, en el mejor de los casos, tan sólo puede ser aplicada a un bis(tioéter) con unas características estructurales muy bien definidas.

En concreto, la oxidación de 1,2-bis(ariltioéteres) de estructura análoga a los productos cuya síntesis nos interesa llevar a cabo, tan solo rinde los bis(sulfóxidos) deseados con una diastereoselectividad moderada, junto con mezclas de los monosulfóxidos y el producto de sobreoxidación sulfóxido-sulfona.⁴⁸

Por lo tanto, nos pareció más adecuado desarrollar una metodología basada en alguna de las otras dos aproximaciones indicadas en la Figura 15, tipo (a) o (b), que implica la síntesis de un metanosulfinato [ruta (a)] o bis(sulfinato) [ruta (b)] quiral diastereoméricamente puro, con una quiralidad bien definida en torno al azufre. Ambas aproximaciones transcurren, como discutiremos más adelante, mediante un proceso de transformación cinética dinámica del cloruro de sulfinilo, o de bis(sulfinilo), de partida y por ello nos parece adecuado discutir a continuación algunos de los aspectos más importantes que caracterizan a este tipo de procesos.

II.2.1. Introducción: Procesos con resolución cinética dinámica.

Como se ha indicado en la Introducción, a pesar de los grandes esfuerzos realizados para el desarrollo de nuevos métodos de síntesis asimétrica, la resolución de racematos sigue siendo uno de los procedimientos más importantes para la síntesis de compuestos enantioméricamente puros a escala industrial.⁵⁰ Cuando los dos enantiómeros de un racémico se transforman en productos a velocidades diferentes se dice que el proceso transcurre con resolución cinética.⁵¹ Evidentemente, un proceso ideal que transcurra con resolución cinética será aquel en el que tan sólo uno de los dos enantiómeros del racémico se transforma en el producto correspondiente, mientras que el otro enantiómero debe recuperarse intacto [Figura 16(A)]. En estas condiciones dicho proceso será eficaz en cuanto a la pureza enantiomérica del producto, pero tan sólo se puede obtener con un rendimiento químico máximo del 50%, lo cual implica una considerable desventaja desde un punto de vista económico y medioambiental.

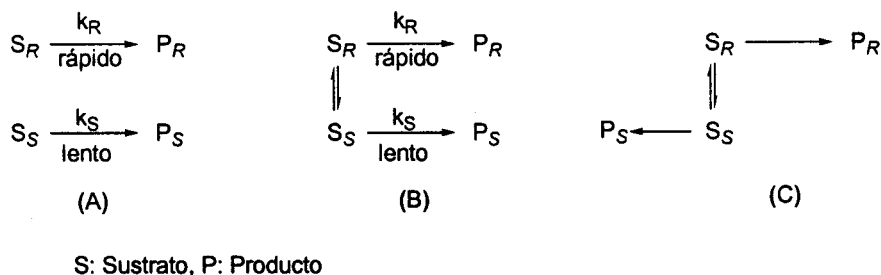


Figura 16: Tipos de mecanismos de resolución de racémicos : (A) Dinámica, (B) Cinética Dinámica, (C) Cinética Dinámica Enantiodivergente.

Para superar esta limitación y conseguir productos enantiopuros con rendimientos superiores al 50% se han desarrollado diferentes estrategias,⁵² siendo la resolución cinética dinámica (RCD) la aproximación que ha despertado mayor interés en los últimos años [figura 16(B)].⁵³ En este tipo de procesos, la resolución cinética tiene lugar junto con una equilibración *in situ* o racemización del sustrato quiral de partida. La RCD representa un buen ejemplo de sistema de Curtin-Hammett en el cual la composición de los productos finales está controlada por la energía libre de los estados de transición y no por la composición de los productos de partida [Figura 17(a)]. Para conseguir excesos enantioméricos elevados es necesario que la velocidad de equilibración de los enantiómeros del producto de partida sea

similar o superior a la velocidad de reacción del enantiómero más reactivo ($K_{inv} \gg k_R \gg k_S$)⁵⁴ [Figura 17(b)].

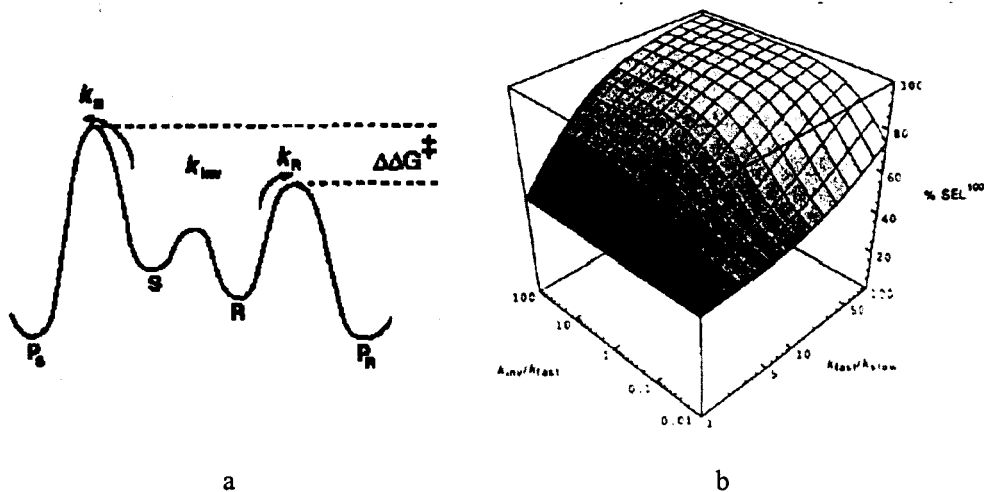
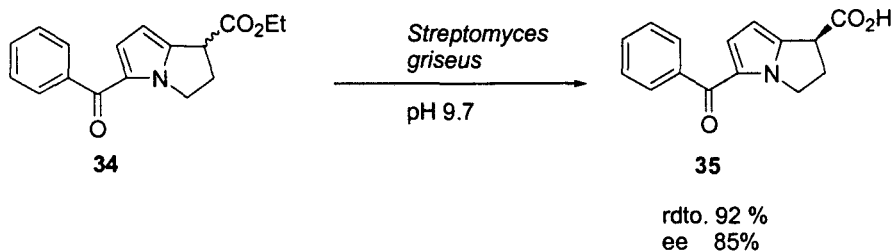


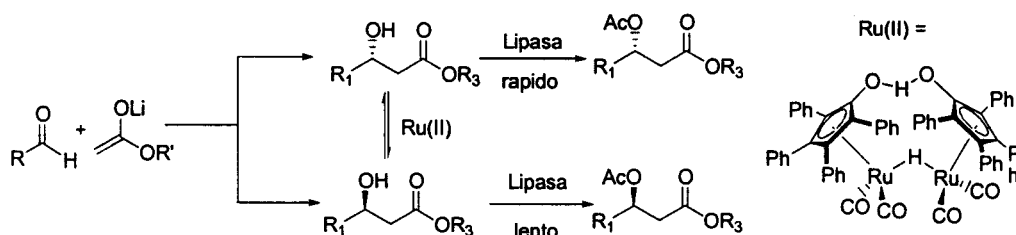
Figura 17

La racemización del sustrato puede ser química, enzimática o espontánea, a condición de que no se produzca la racemización del producto final. En este sentido, recientemente se han descrito varios procesos que transcurren de forma eficaz mediante este tipo de resolución cinética dinámica. La utilización de enzimas para llevar a cabo RCD ha sido ampliamente utilizada para la síntesis de alcoholes secundarios,⁵⁵ acetatos,⁵⁶ ácidos carboxílicos,⁵⁷ ésteres,⁵⁸ y β -hidroxiésteres.⁵⁹ Asimismo cabe destacar el trabajo pionero de Sih sobre la RCD del éster **34**, utilizando la proteasa *Streptomyces griseus* en una disolución alcalina para generar el correspondiente ácido **35** con un rendimiento químico del 92% y 85% ee (Esquema 12).⁶⁰



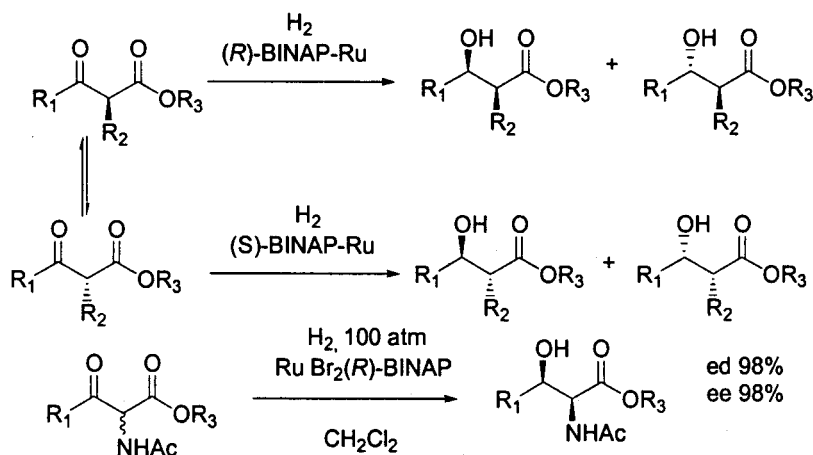
Esquema 12

El grupo de Bäckvall en Suecia ha desarrollado múltiples RCD utilizando el concepto de "resolución enzimática acoplada a una isomerización química mediada por metales de transición". De entre ellos, cabe destacar el proceso que combina al mismo tiempo una condensación aldólica con una isomerización del alcohol secundario producido, catalizada por rutenio y una acetilación promovida por una lipasa para dar un β-hidroxiéster con 69% de rendimiento y 99% ee (Esquema 13).⁶¹



Esquema 13

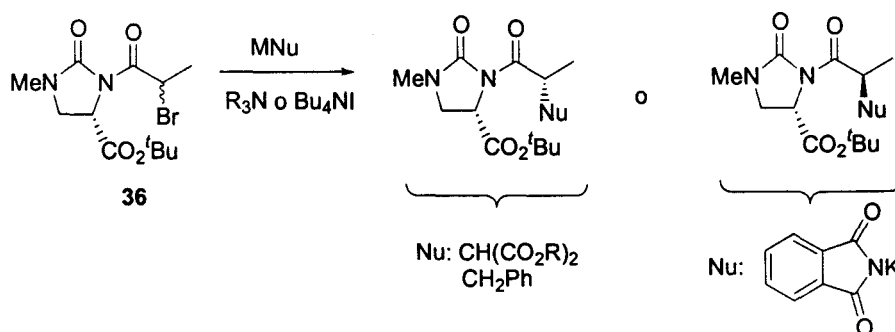
Sin embargo, en las resoluciones cinéticas dinámicas que transcurren por vía enzimática tan sólo se puede obtener uno de los dos enantiómeros, lo cual supone una limitación considerable. Por otra parte, la RCD basada tan sólo en procesos químicos aumenta las posibilidades sintéticas de este tipo de transformaciones.



Esquema 14

Una de las primeras RCD puramente químicas, se remonta al año 1989 y se debe al grupo de Noyori en Japón, utilizando el catalizador de Hidrogenación Ru-BINAP.⁶² La isomerización del β -hidroxiéster de partida en el medio de reacción a través de un enol intermedio, asociada a la reducción enantioselectiva por el Ru-BINAP, permiten la formación selectiva de uno de los posibles hidroxiésteres diastereoisómeros con alto rendimiento y alto ee (Esquema 14).

La RCD no está limitada a enantiómeros sino que puede tener lugar también con diastereoisómeros, bajo un control del reactivo o del catalizador utilizado. Un ejemplo de RCD de diastereoisómeros controlada por los reactivos es el desarrollado por Nunami,⁶³ en la cual la urea **36** de partida puede isomerizarse mediante un enolato intermedio o mediante una SN2 por haluros. La resolución con diversos nucleófilos da lugar a varios ésteres α -substituidos o aminoácidos cuya estereoquímica está dictada por el éster *tert*-butilico de la cadena lateral (Esquema 15).



Esquema 15

Finalmente, cabe destacar que en el caso de las RCD con racemización química, para acceder al enantiómero o al diastereoisómero del producto final sería necesario utilizar el enantiómero del inductor de quiralidad que, generalmente, suele ser un derivado no natural y por lo tanto puede representar una limitación.

Así pues, una síntesis asimétrica ideal que transcurra mediante resolución cinética dinámica debería permitir obtener ambos enantiómeros del producto final con altos excesos enantioméricos y a través de dos rutas energéticamente equivalentes, es decir de forma

enantiodivergente, sin modificar la naturaleza del inductor quiral [figura 16(C)].⁶⁴ Como veremos a continuación nuestra metodología se basa en esta última aproximación.

II.2.2. Acoplamiento oxidativo de metil sulfóxidos enantiopuros en presencia de Cu(II).

Con objeto de desarrollar una metodología general de síntesis de 1,2-bis(sulfinil)etanos decidimos aplicar la aproximación representada en la Figura 15 como ruta (a), es decir mediante acoplamiento oxidativo del anión de litio de metil sulfóxidos o.p.

Esta metodología, desarrollada originalmente por Mislow y col.,³⁴ ha sido ampliamente utilizada para el acoplamiento de óxidos de fosfina quirales, rindiendo los correspondientes óxidos de bis(fosfinas) como precursores directos de bisfosfinas quirales con simetría C_2 , tales como el DIPAMP,^{28b} que tan buenos resultados han proporcionado como ligandos quirales en catálisis asimétrica. En principio podría parecer sorprendente que, a pesar de ser un método muy atractivo por su simplicidad, en el caso de los derivados bis(sulfinilados) tan sólo haya sido aplicado a la síntesis de un único compuesto, el (*R,R*)-1,2-bis(*p*-tolilsulfinil)etano. Sin embargo, la ausencia de metodologías generales que permitiesen acceder a los correspondientes metil sulfóxidos precursores ópticamente puros justifica dicha ausencia, siendo el (*R*)-metil *p*-tolil sulfóxido el único derivado fácilmente accesible hasta hace poco tiempo.

II.2.2.1. Síntesis de alquil y aril metil sulfóxidos ópticamente puros: Metodología de la DAG.

Por lo tanto, una primera etapa clave en el desarrollo de esta metodología consiste en la preparación de los correspondientes metil sulfóxidos precursores, con la configuración y el sustituyente R adecuados en forma enantiopura.

En este sentido, una aproximación de tipo Andersen, a partir de metanosulfatos diastereoméricamente puros constituye una ruta general y convergente para acceder a metil sulfóxidos enantiopuros. Sin embargo aunque existen varios métodos que permiten la síntesis de arenosulfatos diastereoméricamente puros,⁶⁵ la preparación de alcanosulfatos enantiopuros presenta una mayor dificultad. Por ello se han desarrollado recientemente diferentes aproximaciones para acceder a este tipo de compuestos utilizando diversos inductores quirales. En concreto, las contribuciones de los grupos de Kagan (37),⁶⁶ Evans (38),⁶⁷ Whitesell (39),⁶⁸ Naso (40)⁶⁹ y nuestro propio grupo (41)⁷⁰ para la resolución de este

problema, permite hoy día la síntesis de los diversos agentes metanosulfinilantes recogidos en la Figura 18.

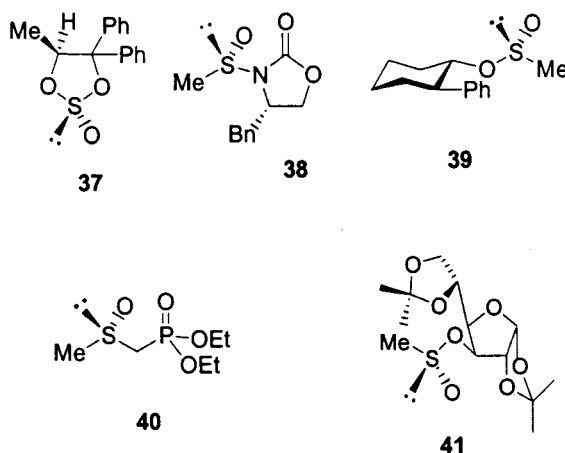
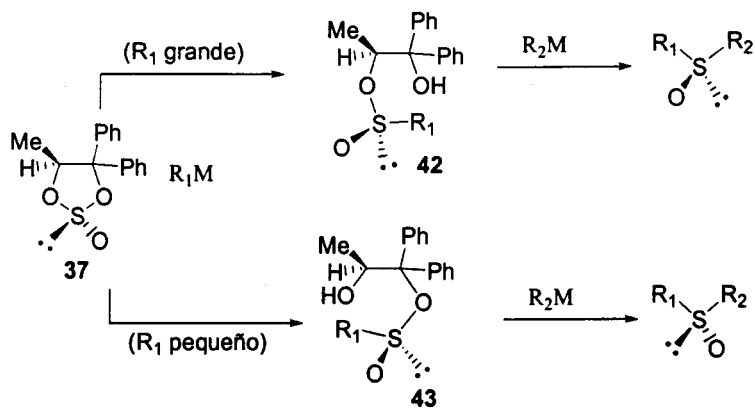


Figura 18

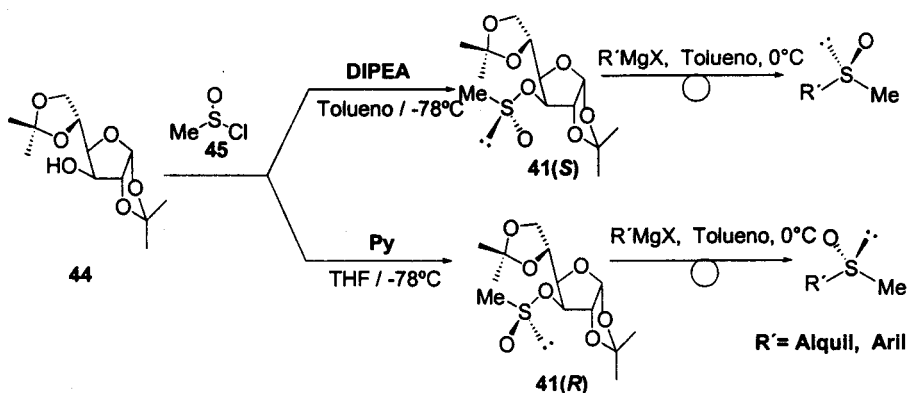
De todas estas metodologías, tan solo el sulfito de Kagan 37^{66} y el método de la DAG⁷⁰ permiten obtener los dos enantiómeros de un metil sulfóxido determinado sin cambiar el inductor de quiralidad, (Esquema 16 y 17).

En la aproximación de Kagan se consiguen ambos enantiómeros generalmente mediante una permutación del orden en que se hace reaccionar el sulfito 37 con los dos reactivos organometálicos R_1M , que conduce a los hidroxisulfinatos 42 y 43 , y R_2M , que rinde los sulfóxidos, a condición de que ambos grupos presenten un tamaño estérico similar, ya sean grandes o pequeños. Cuando R_1 es pequeño (Et, n-octil, o vinil) se obtiene el sulfinato 43 como producto mayoritario, mientras que con organometálicos estéricamente impedidos ($R_1 = t\text{-Bu}$, mesitilo) se obtiene mayoritariamente el sulfinato 42 (Esquema 16). En aquellos casos en los que los dos grupos, R_1 y R_2 , presentan diferencias significativas de tamaño estérico, es decir uno de ellos es pequeño y el otro grande, esta aproximación conduce a un único enantiómero del sulfóxido deseado, lo cual supone una limitación importante. Por otra parte, tan sólo se obtiene una selectividad moderada cuando se utiliza MeMgI (60%), que llega a ser muy baja en el caso de los bencil y fenil derivados (40-0% ed).



Esquema 16

Afortunadamente el método de la diacetón-D-glucosa (DAG) no presenta esta limitación, brindándonos una herramienta ideal para nuestra aproximación, ya que a partir de los metanosulfonatos de DAG podemos acceder a ambos enantiómeros de una amplia gama de alquil y aril metil sulfóxidos o.p. (Esquema 17).⁷¹



Esquema 17

Como puede verse en el esquema 17, se trata de una aproximación de tipo Andersen que utiliza como inductor quiral la diacetón-D-glucosa (44), un derivado de la D-glucosa que es uno de los alcoholes quirales más baratos que existen. Cuando se hace reaccionar la DAG con 1,2 equivalentes de cloruro de metanosulfinilo racémico, en presencia de Py se obtiene mayoritariamente el metanosulfonato de DAG de configuración R , $41(R)$, con un exceso diastereomérico del 86%. Al cambiar la base y utilizar DIPEA, en lugar de Py, se consigue

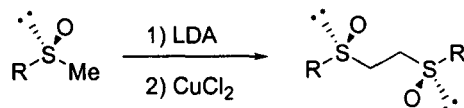
un incremento de la diastereoselectividad obteniéndose el sulfinato de configuración opuesta en el azufre **41(S)** como producto mayoritario, con un exceso diastereomérico del 96%. Una purificación mediante cromatografía en columna o una simple cristalización de hexano permite obtener el (*R*)-metanosulfinato de DAG **41(R)** y el (*S*)-metanosulfinato de DAG **41(S)** diastereoméricamente puros con un rendimiento químico de producto aislado del 86% y 90%, respectivamente.

Los rendimientos tan elevados con que se obtienen ambos isómeros, utilizando tan sólo 1,2 equivalentes de cloruro de metanosulfinilo racémico demuestra de forma inequívoca que la metodología de la DAG implica un proceso de resolución cinética dinámica del cloruro de metanosulfinilo de partida.

El tratamiento de ambos metanosulfinatos de DAG con el magnesiano adecuado rinde los correspondientes metil sulfóxidos con inversión de la configuración en el azufre. De esta forma se han obtenido el *tert*-butil metil sulfóxido, **46**, y varios aril metil sulfóxidos, **47-50**, ópticamente puros (Tabla 1). Evidentemente, la pureza óptica de estos metil sulfóxidos viene condicionada por la de los sulfinatos precursores.

II.2.2.2. Acoplamiento oxidativo. Ley de Horeau.

Los metil sulfóxidos obtenidos se utilizaron posteriormente para la síntesis de los correspondientes bis(sulfóxidos) con simetría C_2 , mediante acoplamiento oxidativo de sus α -metilsulfinil carbaniones en presencia de sales de Cu(II) (Esquema 18).



Esquema 18

En nuestro caso utilizamos diisopropil amiduro de litio (LDA) como base para generar el anión y comprobamos que no es necesario burbujear oxígeno en la reacción, puesto que el Cu(II) actúa como agente oxidante. La reducción de Cu(II) a Cu(I), al mismo tiempo que tiene lugar el acoplamiento, resulta evidente ya que la reacción adquiere una coloración verde, típica de esta especie. Los resultados obtenidos siguiendo este método se encuentran recogidos en la tabla 1.⁷²

Tabla 1: Síntesis enantioselectiva de 1,2-bis(sulfinil)etanos con simetría C₂, RS(O)CH₂CH₂S(O)R, mediante acoplamiento oxidativo de metil sulfóxidos o.p., RS(O)Me.

Entrada	RS(O)Me				bis(Sulfóxidos)		
	Comp. (Conf.)	R	Rdto. (%) ^a	[α] _D (c, Disolvente)	Comp (Config.)	Rdto. (%) ^a	[α] _D (c, Disolvente)
1	46 (S) ^b	^t Bu	80	+19 (c 1,0, MeOH)	51(S, S)	75	-245 (c 0,5, EtOH)
2	47 (S) ^b	<i>o</i> -Tol	82	-222 (c 0,9, CHCl ₃)	52(S, S)	66	-529 (c 0,8, CHCl ₃)
3	48 (S) ^b	<i>o</i> -An	77	-271 (c 0,7, CHCl ₃)	53(S, S)	80	-622 (c 0,5, CHCl ₃)
4	49 (S) ^b	Mesitol	82	-390 (c 1,0, CHCl ₃)	54(S, S)	90	-369 (c 0,8, CHCl ₃)
5	2 (R) ^c	<i>p</i> -Tol	75	+145 (c 1,5, CHCl ₃)	9(R,R)	70	+275 (c 0,5, CHCl ₃)
6	50 (R) ^c	Napht	73	+107 (c 0,1, CHCl ₃)	55(R, R)	78	+169 (c 0,9, CHCl ₃)

^aRdto. del producto aislado despues de cromatografía en columna.

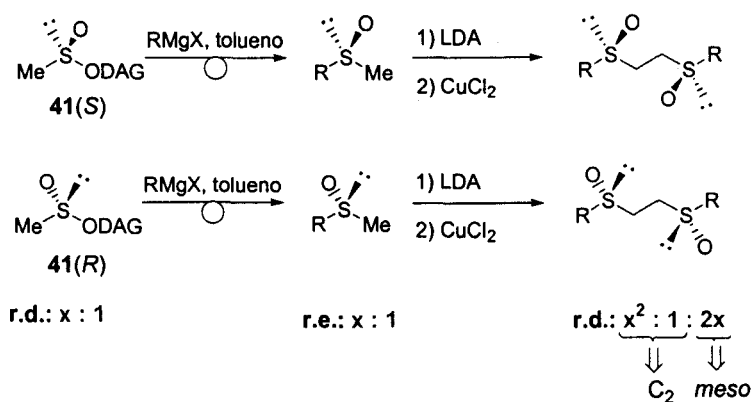
^bObtenido a partir del (*S*)-metanosulfinato de DAG.

^cObtenido a partir del correspondiente (*S*)-arenosulfinato de mentilo (56).

Este proceso de dimerización nos ha permitido preparar varios 1,2-bis(aril-) y 1,2-bis(*terc*-butilsulfinil)etanos con altos rendimientos químicos y elevadas purzas ópticas.

Llegados a este punto, resulta interesante llevar a cabo un análisis detallado de la diastereoselectividad del proceso de dimerización, teniendo en cuenta la ley de Horeau o, lo que es lo mismo, aplicando el principio de distribución estadística al proceso de acoplamiento.⁷³ Así, la distribución de los bis(sulfóxidos) finales refleja de una manera exacta el exceso enantiomérico de los metil sulfóxidos intermedios. Este resultado es de sumo interés ya que refleja el transcurso estereoquímico de la condensación de los derivados organometálicos sobre los sulfinatos de partida.

Para aplicar la ley de Horeau a nuestro proceso hemos de determinar en primer lugar la relación de enantiómeros de los monómeros de partida. Partiendo de una mezcla de diastereoisómeros de metanosulfínatos de DAG que se encuentren en una relación $x:1$, obtendremos una mezcla escalémica de metil sulfóxidos, también en relación de enantiómeros $x:1$, suponiendo que el ataque del reactivo organometálico sobre el sulfínato tiene lugar con inversión total de la configuración en el azufre. Según la ley de Horeau, el proceso de dimerización, *donde no se modifica la configuración de los azufres sulfinílicos*, rendirá la mezcla de bis(sulfóxidos) enantiómeros con simetría C_2 en una proporción $x^2:1$, junto con una cantidad $2x$ del bis(sulfóxido) *meso* (Esquema 19).



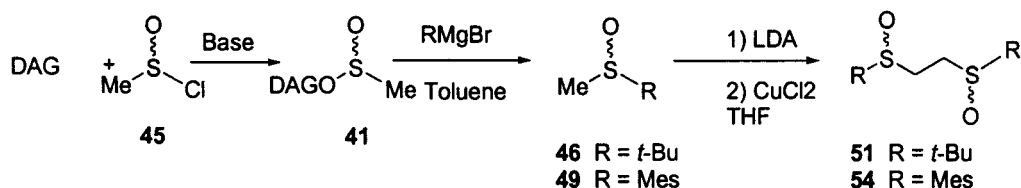
Esquema 19

La relación de diastereoisómeros C_2/meso $[(x^2+1)/2x]$ puede ser fácilmente determinada mediante análisis del espectro de ^1H RMN del crudo de reacción. Evidentemente, los dos bis(sulfóxidos) enantiómeros con simetría C_2 originan un único conjunto de señales en el espectro de protones, mientras que el diastereoisómero *meso* presentará unas características espectroscópicas diferentes.

Con el fin de comprobar la hipótesis antes mencionada, se han preparado varios metil *tert*-butil y metil mesitil sulfóxidos **46** y **49** con diferentes excesos enantioméricos y se ha estudiado su dimerización. Los resultados estereoquímicos de cada una de las etapas del proceso indicado en el esquema de la tabla 2, han sido comprobados mediante ^1H -RMN de los crudos de reacción. Se han preparado varios metanosulfínatos con diferentes excesos diastereoméricos (ed) mediante la metodología de la DAG, con el simple cambio de la amina terciaria utilizada en la reacción (Tabla 2). El ed ha sido determinado mediante análisis del espectro ^1H RMN del crudo de reacción, gracias a la gran diferencia en el desplazamiento

químico del protón H-2 del azúcar en ambos isómeros. En el diastereoisómero **41R_S** el protón H-2 aparece a 4,57 ppm mientras el mismo protón aparece a 4,68 ppm en **41S_S**, como un doblete en ambos casos. Los excesos enantioméricos de los metil *tert*-butil sulfóxidos han sido determinados también por ¹H-RMN utilizando agentes desplazantes. Los mejores resultados han sido obtenidos empleando la amida quiral (-)-*N*-(3,5-dinitrobenzoil)- α -feniletilamina desarrollada por Kagan.⁷⁴

Tabla 2: Estudio sobre la ley de Horeau: Síntesis de bis(sulfóxidos) por acoplamiento oxidativo catalizado por cobre (II).



Entrada	Base	Disolvente	Sulfinato 41		Sulfóxido (R)		Bis(sulfóxido)		Producto Mayoritario
			(R : S) ^a		(R : S) ^b		Relación <i>dl</i> : <i>meso</i> ^c		
							Teórica	Experimental	
1	Imidazol	THF	70 : 30	46 (<i>t</i> Bu)	69 : 31	58 : 42	58 : 42	51 (<i>R,R</i>)	
2	NEt ₃	THF	12 : 88	46 (<i>t</i> Bu)	10 : 90	79 : 21	78 : 22	51 (<i>S,S</i>)	
3	NEt ₃	THF	12 : 88	49 (Mes)	nd	79 : 21	78 : 22	54 (<i>S,S</i>)	
4	NEt ₃	CH ₂ Cl ₂	15 : 85	49 (Mes)	nd	74 : 26	75 : 25	54 (<i>S,S</i>)	
5	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	Tolueno	0 : 100 ^d	46 (<i>t</i> Bu)	0 : 100	100 : 0	100 : 0	51 (<i>S,S</i>)	

^aDeterminado por ¹H RMN, ^bDeterminado por ¹H RMN usando (-)-*N*-(3,5-dinitrobenzoil)- α -feniletilamina como agente desplazante; ^cDeterminado por ¹H RMN del crudo; ^dTras cristalización de hexano.

Finalmente, el ee de los bis(sulfóxidos) **51** y **54** se ha determinado fácilmente mediante análisis del espectro RMN de protones del crudo, ya que uno de los protones metilénicos en la posición α al grupo sulfóxido aparece a 2.79 ppm en el caso del compuesto *meso* **51**(*R,S*) y a 2.91 ppm en el compuesto con simetría C_2 **51** (*R,R* o *S,S*). En la figura está presentado un ejemplo a partir de metanosulfinatos 2:1 (Tabla 2, entrada 1).

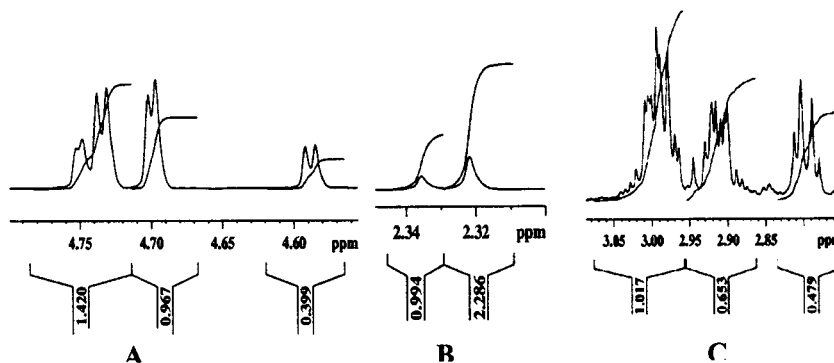


Figura 19. Estudio de la ley de Horeau por ^1H RMN. (A) Mezcla diastereomérica de Metanosulfinatos de DAG 2:1. (B) Mezcla escalémica de metil *tert*-butil sulfóxidos **46** en presencia de (-)-*N*-(3,5-dinitrobenzoil)- α -feniletilamina como reactivo quiral desplazante. (C) Crudo de 1,2-bis(*tert*-butilsulfinil)etanos.

En los cinco ejemplos estudiados (Tabla 2), el ee de los bis(sulfóxidos) finales reproduce exactamente el ee de sus metil sulfóxidos precursores, que a su vez se correlaciona con el exceso diastereomérico de los metanosulfinatos de partida. Estos resultados indican, sin la menor duda, que el proceso indicado en el Esquema 19 tiene lugar manteniendo la integridad de la quiralidad del azufre sulfinílico. Se puede, por lo tanto, afirmar que en la síntesis de los metil sulfóxidos el ataque de los organometálicos impedidos sobre los metanosulfinatos tiene lugar con completa inversión de la configuración. Adicionalmente, teniendo en cuenta que en condiciones idóneas los metanosulfinatos de DAG, **41**(*R*) y **41**(*S*), se obtienen con unos excesos diastereoméricos del 86% y 96% respectivamente, es decir en proporciones 93:7 y 98:2, los dos enantiómeros de los bis(sulfóxidos) finales se obtendrán con excesos enantioméricos superiores al 98%. Esto permite utilizar los metanosulfinatos de partida sin purificación previa, lo cual simplifica enormemente la metodología de síntesis desde un punto de vista práctico.

II.2.3. Sustitución nucleofílica de 1,2-etanodisulfinatos ópticamente puros.

A pesar de los buenos resultados obtenidos, la metodología anterior no puede ser aplicada para la preparación de 1,2-bis(alquilsulfinil)etanos en los que el grupo alquilo tenga hidrógenos en posición α al grupo sulfinilo. Dichos hidrógenos, debido a su carácter ácido, compiten con el grupo metilsulfinilo en la primera etapa de abstracción de un protón con LDA. Sin embargo, estos 1,2-bis(alquilsulfinil)etanos presentan un especial interés como precursores de complejos de Ru(II) quirales con actividad anticancerosa potencial, como veremos más adelante, y para poder acceder a ellos decidimos desarrollar una metodología de carácter más general y convergente. La aproximación utilizada consiste en la adición nucleofílica de un reactivo organometálico a un 1,2-etanodisulfinato, es decir a un compuesto con dos azufres electrófilos que presentan una quiralidad determinada, con el subsiguiente desplazamiento, rindiendo así el bis(sulfóxido) correspondiente [ruta (b), Figura 15].⁷⁵

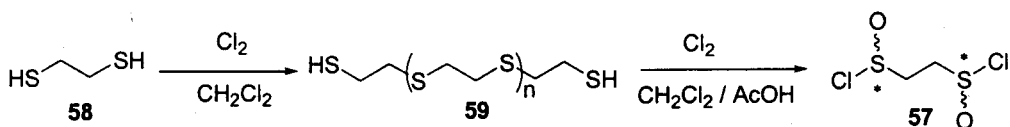
Se trata, por lo tanto, de aplicar una metodología de tipo Andersen, en la que una resolución cinética del dicloruro de 1,2-etanodisulfinilo de partida o un buen factor de separación de los diastereoisómeros intermedios que se forman, nos debe permitir obtener el agente de bis(sulfinilación) con altos excesos diastereoméricos.

II.2.3.1. Síntesis enantioselectiva de 1,2-etanodisulfinatos.

Por consiguiente, la primera etapa de esta ruta consiste en la síntesis estereoselectiva del disulfinato precursor mediante reacción del dicloruro de 1,2-etanodisulfinilo con un alcohol quiral secundario. Teniendo en cuenta la alta diastereoselectividad con que se obtienen los metanosulfinatos de diacetón-D-glucosa mediante la metodología DAG (esquema 17), pensamos que una aproximación similar sería adecuada para la síntesis diastereoselectiva de disulfinatos como precursores directos de los 1,2-bis(sulfinil)etanos.

En primer lugar, preparamos el dicloruro de 1,2-etanodisulfinilo **57** en dos etapas, a partir de 1,2-etanoditiol, **58**. Para ello se hace pasar una corriente de cloro a través de una disolución de **58** en cloruro de metileno, obteniéndose así el correspondiente polímero **59**, como un sólido blanco, insoluble en la mayoría de los disolventes orgánicos. El tratamiento posterior de una suspensión de **59** en cloruro de metileno con ácido acético y cloro, permite obtener el dicloruro de 1,2-etanodisulfinilo deseado **57** con un rendimiento excelente

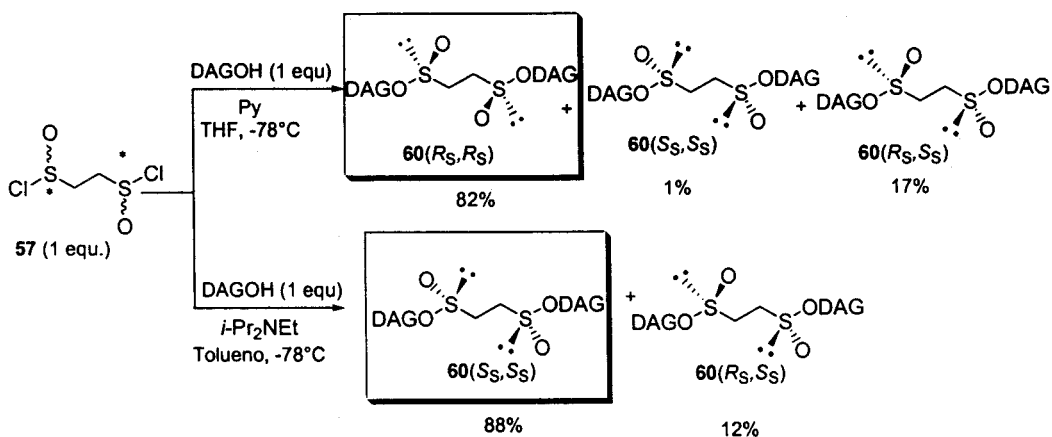
(esquema 20).⁷⁶ Este bis(cloruro) es estable a bajas temperaturas y puede almacenarse en el frigorífico durante meses, bajo atmósfera inerte.



Esquema 20

Esperando que el efecto estereodirector de la base, observado en el método DAG, fuese un fenómeno general operativo también en la síntesis de disulfatos, decidimos utilizar las condiciones óptimas determinadas previamente para la síntesis de alcano y arenosulfatos de DAG.

En primer lugar se hicieron reaccionar la diacetón-D-glucosa con el dicloruro **57** a baja temperatura (-78°C) y en presencia de piridina como base. El análisis del espectro $^1\text{HRMN}$ (ver más adelante) del crudo de reacción muestra una transformación cuantitativa y una alta diastereoselectividad. Se forman tres disulfatos, de los cuales dos tienen simetría C_2 y uno carente de ella en una relación 82:1:17 respectivamente (Esquema 21).



Esquema 21

Cuando se cambia la amina terciaria de piridina a DIPEA, tan sólo se detecta un disulfato con simetría C_2 y otro carente de ella en una relación 88:12 respectivamente.⁷⁷ De manera interesante, y esta vez esperada, se comprueba que en este caso el disulfato obtenido mayoritariamente corresponde al disulfato minoritario con la piridina, mientras que el disulfato que se obtenía como producto mayoritario con la piridina, ahora ni siquiera se detecta en el espectro de crudo de la reacción. Con el fin de optimizar el inductor de

quiralidad, se utilizaron otros alcoholes quirales para la síntesis de los 1,2-etanodisulfatos en las condiciones óptimas indicadas anteriormente (Figura 20).

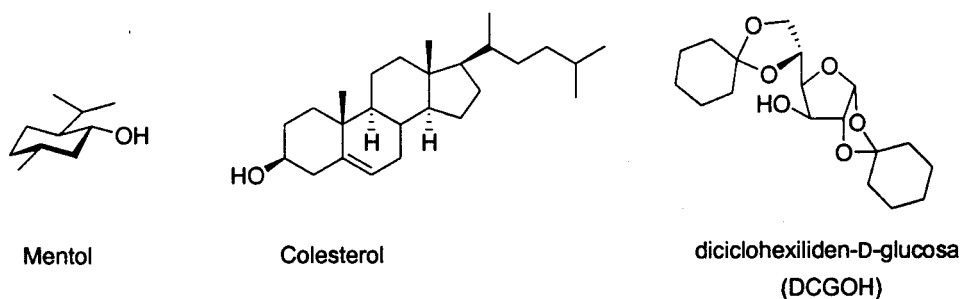


Figura 20

En concreto se hicieron reaccionar (-)-mentol y colesterol con el dicloruro de 1,2-etanodisulfinilo, obteniéndose en todos los casos mezclas de los tres posibles diastereoisómeros como resultado de una escasa diastereoselectividad. La utilización de dicalohexilidén-D-glucosa, un derivado más impedido de la glucosa, rinde resultados similares a los de la DAG (Tabla 3, entradas 3 y 4).

Tabla 3 : Reacción del dicloruro de 1,2-etanodisulfinilo 57 con alcoholes quirales secundarios derivados de la D-glucosa.^a

Entrada	Alcohol ^b R*OH	Base	Disolvente	Producto Mayoritario ^c	Relación de diastereoisómeros ^{c,d} (R_S, R_S):(S_S, S_S):(R_S, S_S))
1	DAGOH	Piridina	THF	60(R_S, R_S)	82 : 1 : 17
2	DAGOH	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	Tolueno	60(S_S, S_S)	0 : 88 : 12
3	DCGOH	Piridina	THF	61(R_S, R_S)	84 : 1 : 15
4	DCGOH	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	Tolueno	61(S_S, S_S)	0 : 85 : 15

^aTodas las reacciones se llevaron a cabo a -78°C en el disolvente indicado; ^bDAGOH: Diacetón-D-glucosa, DCGOH: Dicalohexilidén-D-glucosa; ^cDeterminado mediante ¹H-RMN del crudo de reacción; ^dRendimientos casi cuantitativos.

Determinación del exceso diastereomérico

El espectro de resonancia magnética nuclear de protones del crudo de reacción en $CDCl_3$ no permitía determinar la relación de diastereoisómeros, ya que en él aparecían todas las señales de los distintos disulfatos diastereoisómeros superpuestas. Afortunadamente, al utilizar otros disolventes comprobamos que el benceno deuterado era un disolvente idóneo para determinar la estereoselectividad de la reacción, ya que en él aparecen separadas todas las señales de los protones anoméricos de cada especie presente en la mezcla (Figura 21).

Teniendo en cuenta la simetría C_2 de los disulfatos que presentan idéntica configuración sobre el azufre sulfinílico, los dos protones anoméricos de los fragmentos de azúcar deben aparecer como una sola señal. Por el contrario, los disulfatos que presentan configuraciones opuestas en ambos azufres, precursores de los bis(sulfóxidos) *meso*, pueden originar dos señales diferentes en el espectro, una para cada protón anomérico.

Para llevar a cabo la asignación de los protones anoméricos de cada isómero de forma inequívoca, se añadió sucesivamente al crudo de reacción obtenido utilizando piridina como base, diacetón-D-glucosa y el diastereoisómero minoritario $60(S_S, S_S)$, obtenido como veremos más adelante, registrándose los espectros correspondientes tras cada adición. En la Figura 6 se representa la zona correspondiente a los protones anoméricos para cada experimento. De esta forma se pudo asignar el doblete que aparece a 5,76 ppm a los protones anoméricos de $60(S_S, S_S)$, mientras que el doblete a 5,83 ppm corresponde a los protones anoméricos de $60(R_S, R_S)$. Por último, el disulfato $60(R_S, S_S)$, que no posee simetría C_2 , tiene dos protones anoméricos diferentes que aparecen en el espectro como dos dobletes a 5,79 y 5,85 ppm (figura 21).

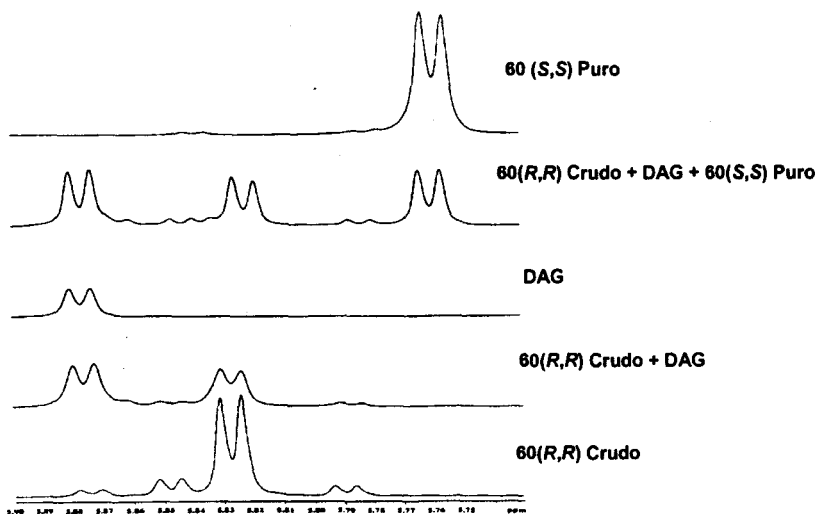
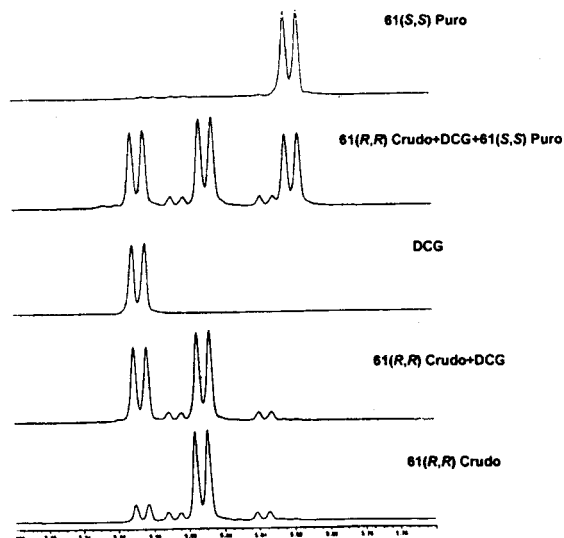


Figura 21: Análisis de las señales del protón anomérico del fragmento de DAG en el espectro de ^1H -RMN de los disulfinatos **60**.

En el caso de los 1,2-etanodisulfinatos de diclohexilidén-D-glucosa **61** se utilizó un procedimiento similar para la asignación de las señales de los protones anoméricos de cada diastereoisómero, como se indica en la figura 22.



Fi

gura 22: Análisis de las señales del protón anomérico del fragmento de DCG en el espectro de ^1H -RMN de los disulfinatos **61**.

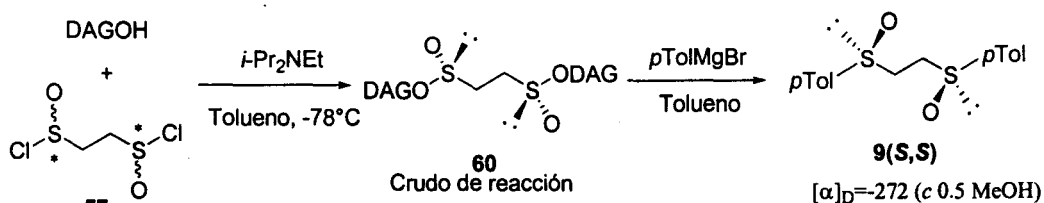
Como habíamos previsto para llevar a cabo la síntesis del disulfinato de configuración (S,S), mediante un simple cambio de la amina utilizada para catalizar la reacción, utilizando diisopropiletilamina en lugar de piridina, se modifica por completo el curso estereoquímico de la reacción (Tabla 3, entradas 2 y 4). En estas condiciones se obtiene solo el disulfinato con simetría C_2 **60**(S_S,S_S), junto con el diastereoisómero **60**(R_S,S_S), en una relación 88:12 (Tabla 3, entrada 2). Un resultado análogo se observó en el caso de la DCG en presencia de la base de Hunig, obteniéndose un único disulfinato con simetría C_2 , **61**(S_S,S_S) (Tabla 3, entrada 4).

Tras una simple cristalización de una mezcla de éter-hexano, se consiguieron aislar ópticamente puros los disulfinatos con simetría C_2 **60**(S_S,S_S) con un 65% de rendimiento químico y **61**(S_S,S_S) con un 60% de rendimiento. Resulta interesante señalar que el diastereoisómero obtenido mayoritariamente presenta una configuración absoluta en los azufres sulfinílicos opuesta a la del isómero mayoritario obtenido con Py. Por lo tanto, desde un punto de vista formal, la modificación del curso estereoquímico que se produce al cambiar la naturaleza de la amina equivale a un cambio del inductor quiral, utilizando en lugar de un alcohol barato y fácilmente asequible como la DAG, su enantiómero la diacetón-L-glucosa, un azúcar no natural muy caro.

El método desarrollado, representado en el esquema 21, permite por lo tanto obtener los dos disulfínatos con simetría C₂ epímeros en los azufres sulfinílicos con altos excesos diastereoméricos, utilizando diacetón-D-glucosa como único inductor quiral.

II.2.3.2. Determinación de la configuración absoluta de los 1,2-etanodisulfínatos.

La asignación de la configuración absoluta de los disulfínatos se llevó a cabo por correlación química, mediante su transformación en bis(sulfóxidos) descritos en la literatura. Para ello asumimos que el proceso de desplazamiento del disulfínato por reacción con un magnesiano transcurre de forma totalmente estereoselectiva, con inversión de la configuración del azufre sulfinílico, como ha sido demostrado para un gran número de reacciones de tipo Andersen.⁷⁸ En concreto, se utilizó como producto de referencia el 1,2-bis(*p*-tolilsulfinil)etano cuyo poder rotatorio se encuentra descrito en la literatura. Para ello, se hizo reaccionar el crudo de reacción de los disulfínatos de DAG obtenidos utilizando DIPEA como base, con bromuro de *p*-tolilmagnesio (Esquema 22)



Esquema 22

El valor negativo del poder rotatorio del bis(sulfóxido) obtenido **9** permite asignar su configuración (*S,S*), por comparación con el valor descrito en la literatura para el enantiómero **9(R,R)** [lit. [α]_D = +278 (c. 0,5, MeOH)],³⁴ y por correlación permite determinar la configuración de su disulfínato precursor **60(S,S)**. El hecho de obtener un valor absoluto para el poder rotatorio de nuestro producto ligeramente inferior al descrito en la literatura es una consecuencia lógica de la presencia de una pequeña cantidad del diastereoisómero *meso* que proviene del disulfínato **60(R,S)** presente en el crudo de reacción. Adicionalmente, en el caso del *tert*-butil derivado **51(R,R)** preparado a partir del bis(sulfínato) **60** que se obtiene utilizando piridina como base (ver Tabla 5, entrada 6), se consiguieron cristales adecuados para llevar a cabo el espectro de difracción de Rayos X (Figura 23).

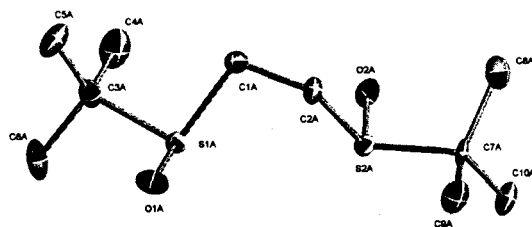


Figura 23. Rayos X del compuesto (*R,R*)-1,2-Bis(terc-butilsulfinil)etano.

Como puede verse en la Figura 23, ambos azufres presentan configuración *R*, confirmando así la asignación (*R,R*) del disulfinato precursor.

De todo lo antes expuesto, se puede por lo tanto concluir que la configuración del disulfinato obtenido como producto mayoritario utilizando piridina como base debe ser (*R_S,R_S*), mientras que el isómero mayoritario obtenido con DIPEA debe ser el de configuración (*S_S,S_S*).

II.2.2.3. Ley de Horeau en la síntesis de 1,2-etanodisulfatos.

Teniendo en cuenta que durante este proceso se generan simultáneamente dos centros quirales (los dos azufres sulfinílicos), el exceso diastereomérico de los isómeros que presentan simetría C_2 deberá ser considerablemente superior al observado en el caso de los monosulfatos, como consecuencia del principio de Horeau. Este efecto, que ya ha sido comentado anteriormente para justificar la composición de las mezclas de isómeros obtenidas en la dimerización de metil sulfóxidos escalémicos, se puede aplicar en general a cualquier proceso en el que se generan simultáneamente y de forma estereoselectiva dos centros quirales.⁷⁹

En teoría, si conocemos que en el proceso de formación de un sulfinato quiral se obtiene una relación de diastereoisómeros $x:1$, podemos predecir que en el caso del proceso de síntesis de los 1,2-etanodisulfatos análogos la relación de diastereoisómeros con simetría C_2 será $x^2:1$, siempre que la estereoselectividad en la formación del segundo éster sulfinílico no se vea influenciada por la estereoquímica del primero. Si esto es así, la relación diastereomérica entre los disulfatos con simetría C_2 será superior a la del proceso de síntesis

de monosulfatos, y generará una cantidad 2x de un tercer isómero que no presenta simetría C₂.

Tabla 4. Comparación entre los resultados experimentales y el cálculo teórico según la ley de Horeau de la relación de diastereoisómeros en la síntesis de disulfatos.

Entrada	Base	Alcohol	Metanosulfato (r.d.: R _S :S _S)	Bis-sulfato Mayoritario ^b	Relación de diastereoisómeros (R _S ,R _S):(S _S ,S _S):(R _S ,S _S) ^b	Cálculo teórico (R _S ,R _S):(S _S ,S _S):(R _S ,S _S)
1	Py	DAG	93 : 7	60(R _S ,R _S)	82 : 1 : 17	86 : 1 : 13
2	DIPEA	DAG	≤5 : ≥95	60(S _S ,S _S)	0 : 88 : 12	0 : 90 : 10
3	Py	DCG	94 : 6	61(R _S ,R _S)	84 : 1 : 15	88 : 1 : 11
4	DIPEA	DCG	≤5 : ≥95	61(S _S ,S _S)	0 : 85 : 15	0 : 90 : 10

^a DAGOH: Diacetón-D-glucosa, DCGOH: Diciclohexiliden-D-glucosa; ^b Determinado mediante ¹H-RMN del crudo de reacción.

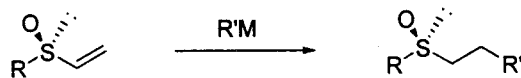
Cuando se comparan los valores determinados experimentalmente para la relación de diastereoisómeros de **60** y **61** obtenidos en las condiciones óptimas, se observa que existe una buena correlación con el cuadrado de la relación de diastereoisómeros de los metanosulfatos de DAG y DCG, respectivamente (Tabla 4), como predice el principio de Horeau.

Teniendo en cuenta la composición del crudo de reacción, se deduce que éste puede ser transformado directamente en los correspondientes bis(sulfóxidos) con simetría C₂ con altos excesos enantioméricos, sin necesidad de llevar a cabo una purificación previa. Esto resulta de suma importancia ya que a pesar de que las mezclas de disulfatos se encuentran lo suficientemente resueltas como para llevar a cabo su separación cromatográfica, todos los intentos realizados en este sentido, utilizando diferentes fases estacionarias, fueron infructuosos. En todos los casos se recupera tan solo una pequeña proporción de disulfato junto con el derivado de la D-glucosa procedente de la hidrólisis.

II.2.2.4. Obtención de bis(sulfóxidos) a partir de disulfatos.

Con objeto de determinar la capacidad que presentan los disulfatos **60** y **61** para transformarse en los correspondientes bis(sulfóxidos) se hicieron reaccionar con diferentes reactivos organometálicos.

Los primeros ensayos de formación de bis(sulfóxidos) a partir de los disulfínatos mediante ataque de reactivos de Grignard han sido llevado a cabo en éter o THF. En estas condiciones los productos se obtuvieron con rendimientos muy bajos. Esto se puede justificar teniendo en cuenta que tras el primer desplazamiento de un sulfínato, puede tener lugar una reacción de eliminación debido al carácter ácido de los protones en posición α al grupo sulfinilo. Esta interpretación se basa en las señales que aparecen a 5,8-6,7 ppm en los espectros de $^1\text{H-RMN}$ de los crudos de reacción, asignadas a protones de tipo vinílico de los derivados obtenidos por eliminación. Se comprueba, igualmente mediante $^1\text{H-RMN}$ que cuando se utilizan grandes excesos del reactivo organometálico se obtienen los productos de reacción derivados de la adición de éstos sobre los vinilsulfóxidos previamente formados (Esquema 23).



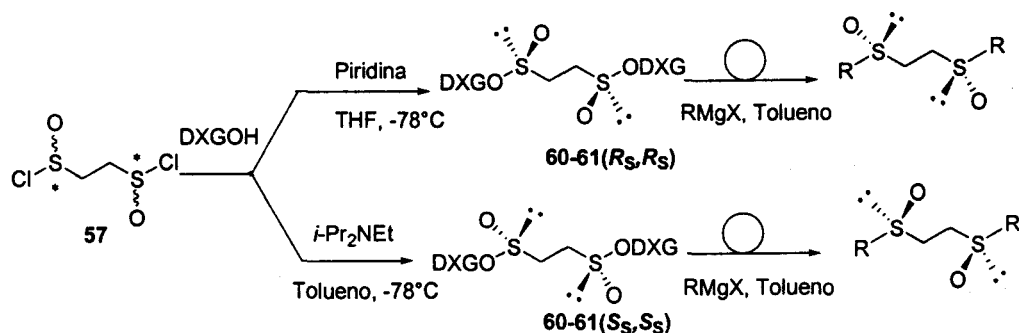
Esquema 23

Con objeto de evitar la reacción de eliminación, utilizamos otros organometálicos menos básicos como son los compuestos organocerícos, pero no se observó reacción alguna, recuperándose tan sólo el producto de partida.

Por lo tanto, decidimos utilizar como reactivo organometálico el bromuro de *p*-tolilmagnesio y procedimos a determinar las condiciones óptimas de reacción, modificando la temperatura, el disolvente, el número de equivalentes de organometálico empleado y la presencia de ácidos de Lewis.

Entre los diferentes disolventes utilizados, los mejores resultados se obtienen en el caso del tolueno. En THF o CH_2Cl_2 se observan un incremento significativo de la proporción de vinilsulfóxido como producto secundario. La formación del producto de eliminación se ve también favorecida por las bajas temperaturas, del orden de -78°C , obteniéndose los mejores rendimientos entre 0°C y temperatura ambiente. La presencia de Me_3Al como ácido de Lewis no influye apreciablemente sobre el resultado de la reacción. En cuanto al número de equivalentes del magnesiano, se obtuvieron rendimientos similares con 1 y 2 equivalentes, que disminuyen al utilizar cantidades superiores del derivado de Grignard. Por consiguiente, las condiciones óptimas corresponden al tolueno como disolvente, utilizando 2 equivalentes de organometálico y a temperatura ambiente.

El tratamiento de los disulfínatos obtenidos como crudos de reacción con reactivos de Grignard utilizando las condiciones óptimas discutidas antes condujo a la mezcla de los correspondientes bis(sulfóxidos) con simetría C_2 , junto con el derivado *meso*, que se puede separar fácilmente mediante cromatografía en columna (Esquema 24).

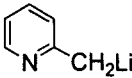
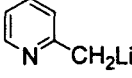


Esquema 24

Como se ha indicado en la tabla 5, se han obtenido un gran número de bis(alquil) (Tabla 5, entradas 1-6), bis(aril) (Tabla 5, entradas 7 y 8) y bis(sulfóxidos) funcionalizados (Tabla 5, entradas 8-11) con rendimientos que van de altos a moderados. Los valores del poder rotatorio de los sulfóxidos conocidos resultaron ser superiores a los previamente descritos, indicando la elevada pureza óptica de los bis(sulfóxidos) obtenidos por nuestro método.

Entre los diferentes bis(sulfóxidos) que han podido ser preparados mediante este método, merece una especial atención la síntesis de los dos enantiómeros del 1,2-bis(metilsulfinil)etano $62(R,R)$ y $62(S,S)$ (Tabla 5, entradas 1 y 2), que no pueden ser obtenidos mediante el procedimiento de dimerización (Esquema 18).

Tabla 5: Síntesis de 1,2-bis(sulfinil)etanos enantiopuros con simetría C₂, RS(O)CH₂CH₂S(O)R, a partir de 1,2-etanodisulfatos quirales y RM^a

Entrada	Bis(sulfinato)			Bis(sulfóxido)			
	Comp.	Conf. del S ^b	RM	Comp.	Rdto. (%) ^c	Config.	[α] _D (c, Disolvente)
1	60	(R, R) ^b	MeMgI	62	40	(S, S)	+ 281 (c 0.5, EtOH)
2	60	(S, S)	MeMgI	62	50	(R, R)	-153 (c 0.5, CHCl ₃)
3	60	(R, R) ^b	EtMgI	63	32	(S, S)	+ 101 (c 0.8, EtOH)
4	60	(S, S)	EtMgI	63	45	(R, R)	-105 (c 0.6, EtOH)
5	60	(S, S)	ⁱ PrMgI	64	30	(S, S)	-149 (c 0.8, EtOH)
6	60	(R, R) ^b	^t BuMgCl	51	46	(R, R)	+ 245 (c 0.5, EtOH)
7	60	(R, R) ^b	<i>o</i> -AnMgI	53	52	(R, R)	+650 (c 0.5, CHCl ₃)
8	60	(S, S)	<i>p</i> -TolMgBr	9	54	(S, S)	-272 (c 0.5 MeOH) ^d
9	60	(R, R) ^b		65	60	(S, S)	+105 (c 1.0, CHCl ₃)
10	61	(S, S)		65	50	(R, R)	-110 (c 0.8, CHCl ₃)
11	60	(R, R) ^b	^t BuO ₂ CCH ₂ Li	66	60	(S, S)	+137 (c 1.0, CHCl ₃)
12	61	(S, S)	^t BuO ₂ CCH ₂ Li	66	70	(R, R)	-138 (c 1.0, CHCl ₃)

^aTodas las reacciones se llevaron a cabo añadiendo 2 equiv. del organometálico a una disolución 0.05 M del 1,2-bis(sulfinato) en tolueno. ^bConfiguración del isómero mayoritario. ^cRendimiento de producto aislado tras cromatografía en columna. ^dContiene un 7% del isómero *meso* 9-(R,S)

Debido a la reacción secundaria de eliminación, los dialquil y diaril bis(sulfóxidos) (Tabla 5, entradas 1-8) se obtienen con rendimientos químicos tan sólo moderados. Como cabría esperar, los mayores rendimientos químicos se obtuvieron en el caso de bis(sulfóxidos) funcionalizados (Tabla 5, entradas 9-12), donde la formación del carbanión en posición α a los grupos sulfinilo y éster se encuentra especialmente estabilizada, impidiendo la eliminación.

Por último, indicar que en el caso de los dialquilsulfóxidos, especialmente los metil y etil derivados, 62 y 63, aparece una dificultad adicional debido a la elevada solubilidad de

estos derivados en agua. Para estos derivados se modificaron las condiciones de tratamiento de la reacción evitando la utilización de disoluciones acuosas, como se indica en la parte experimental.

II.2.2.5. Mecanismo: Resolución Cinética Dinámica Enantiodivergente del dicloruro de 1,2-etanodisulfinilo.

Para proponer un posible mecanismo que explique los resultados obtenidos en la síntesis de disulfínatos, hemos de tener en cuenta que el átomo de azufre en los cloruros de sulfinilos es tetraédrico y, por consiguiente, puede existir en dos formas enantioméricas. Por lo tanto, el dicloruro de 1,2-etanodisulfinilo de partida estará compuesto por una mezcla de la forma *meso* (R,S) y el par *dl* [(R,R) y (S,S)] en una proporción 1:1.⁸⁰ En el hipotético caso de un sustrato quiral (Aux^*) que reacciona con esta mezcla de dicloruros de disulfinilo, un proceso que transcurra con una buena resolución cinética podría conducir como máximo a un 50% del diastereoisómero $Aux^*(R_S,S_S)$, o a uno de los diastereoisómeros $Aux^*(R_S,R_S)$ o $Aux^*(S_S,S_S)$ con unos rendimientos químicos máximos del 25%.

En nuestra aproximación, se hicieron reaccionar 2 moles equivalentes de alcohol quiral secundario derivado de la D-glucosa, diacetón-D-glucosa (DAG) o dicitlohexilidén-D-glucosa (DCG), con 1 mol equivalente de dicloruro de 1,2-etanodisulfinilo en presencia de piridina o diisopropilamina, obteniendo los disulfínatos **60** y **61**, respectivamente, con altos rendimientos y elevada diastereoselectividad (Tabla 3).

Teniendo en cuenta que (i) en todos los casos se han utilizado cantidades estequiométricas de ambos reactivos, (ii) la conversión tiene lugar con un rendimiento prácticamente cuantitativo, y (iii) la proporción con que se obtiene el diastereoisómero mayoritario es siempre *muy superior al 70%*, resulta evidente que la reacción tiene lugar mediante un proceso de resolución cinética dinámica (RCD), en lugar de una simple resolución cinética del dicloruro de 1,2-etanodisulfinilo de partida. A nuestro entender, este representa el primer ejemplo descrito en la literatura de un proceso que conduce simultáneamente a la creación de dos centros estereogénicos mediante resolución cinética dinámica enantiodivergente.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, el mecanismo que proponemos para la síntesis de los disulfínatos debe explicar no sólo la resolución cinética sino también la inversión de la enantioselectividad al cambiar la naturaleza de la amina terciaria. Para ello

hemos de considerar que, como ya ha sido previamente demostrado, la reacción de los cloruros de sulfinilo con alcoholes quirales secundarios transcurren bajo control cinético, y que el efecto estereodirector de la base está relacionado con factores estructurales de tipo estérico en lugar de estereoelectrónicos.

En la actualidad, la mayor parte de los procesos conocidos que transcurren con resolución cinética dinámica se basan en una equilibración *in situ* o racemización del sustrato quiral de partida, asociada a un proceso clásico de resolución cinética. Sin embargo, en el caso de átomos quirales pertenecientes a los grupos IV-VI del sistema periódico, ambos enantiómeros pueden presentar una reactividad similar y conducir a un mismo diastereoisómero, a través de un intermedio hipervalente que puede sufrir pseudorotaciones sucesivas.⁸¹ Por lo tanto, en nuestro caso, un posible modelo explicativo de los resultados obtenidos implicaría la formación de una especie intermedia pentavalente, de tipo sulfurano,⁸² capaz de experimentar varias pseudorotaciones sucesivas durante la reacción.⁸³

En la literatura, podemos encontrar descritos un cierto número de sulfuranos, tanto aquirales⁸⁴ como quirales,⁸⁵ que han sido preparados y cuyas propiedades químicas y estructurales han sido determinadas. En este sentido, Koizumi y col. han publicado recientemente la hidrólisis de un espiro- λ^4 -sulfurano ópticamente puro que, en función de las condiciones de hidrólisis ácidas o básicas, conduce a resultados esteroquímicos opuestos.⁸⁶

Considerando una molécula con un único azufre pentavalente, para simplificar, y utilizando los descriptores 1-5 para representar los distintos sustituyentes unidos al azufre, cada sulfurano quiral estará designado mediante dos descriptores en orden creciente, que corresponden a los sustituyentes que se encuentran en las dos posiciones apicales (Figura 24). Cada sulfurano puede presentarse en dos formas enantioméricas diferentes y la configuración del azufre se indica añadiendo o no un guión sobre ambos descriptores. En el esquema indicado a continuación se representan a modo de ejemplo todas las posibles pseudorotaciones simples que puede sufrir un determinado sulfurano quiral, el $\overline{\{12\}}$.

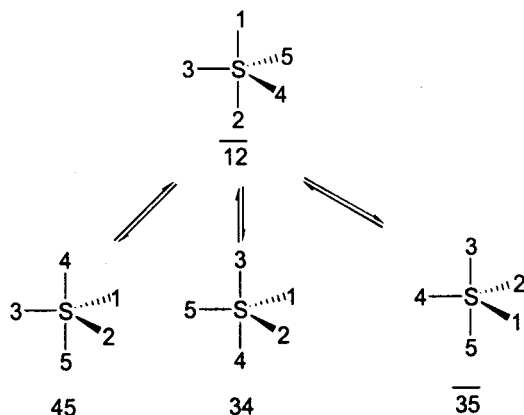


Figura 24: Pseudorrotaciones posibles para el sulfurano $\overline{12}$.

En la figura 25 se indica la proyección del diagrama de Desargues-Levi que recoge la familia completa de sulfuranos hipervalentes accesibles vía pseudorrotación.⁸⁷ Como puede verse, cada sulfurano puede isomerizarse a un máximo de otros tres estereoisómeros por una simple estereomutación, como indican las tres líneas que parten de cada punto de la proyección y que relacionan cada sulfurano con otros tres específicos. Por consiguiente, un determinado sulfurano podría evolucionar hacia uno u otro epímero en el azufre, considerando el número de pseudorrotaciones adecuadas.

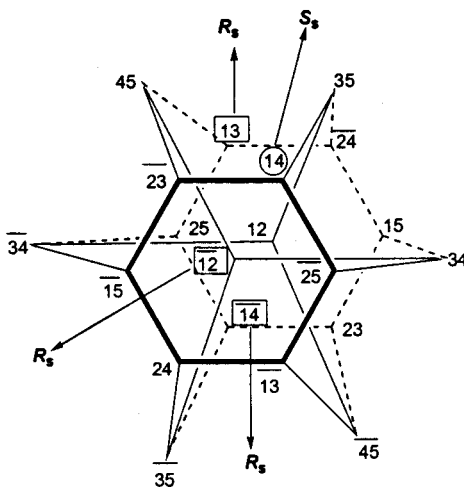


Figura 25: Diagrama de Desargues-Levi.

Teniendo en cuenta todas estas consideraciones, proponemos que la primera etapa de nuestro proceso es la formación de una bis(sulfinamida) intermedia⁸⁸ como derivado de azufre activo que reacciona con el alcohol quiral de diferente forma, según la naturaleza de la base, a través de un bis(sulfurano) intermedio según se indica en la Figura 26.

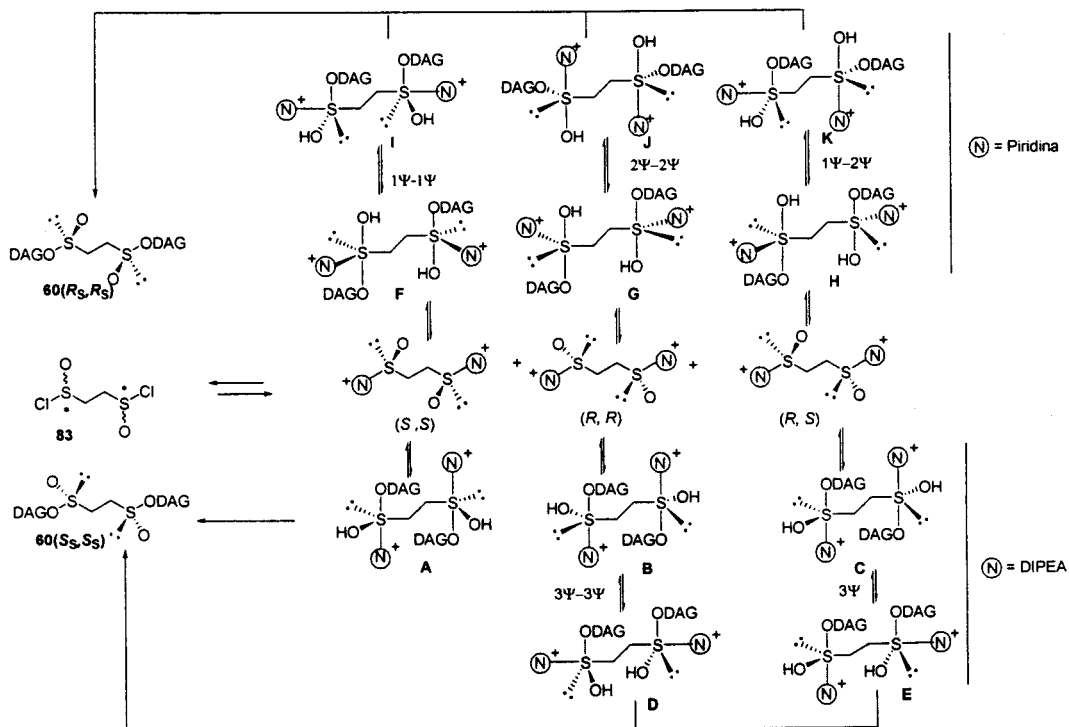


Figura 26

Si asignamos los descriptor de 1 a 5 a cada uno de los sustituyentes en el azufre, donde 1 representa la amina, 2 el alcohol nucleófilo, 3 el OH sulfinílico, 4 el resto R y 5 el par de electrones, cada bis(sulfurano) de la Figura 26 podrá designarse atendiendo a la posición de los mismos en torno al azufre. Así, a modo de ejemplo en la Figura 27 se representa el bis(sulfurano) B, que quedaría designado como el intermedio $\{\overline{12}\}-\{\overline{12}\}$.

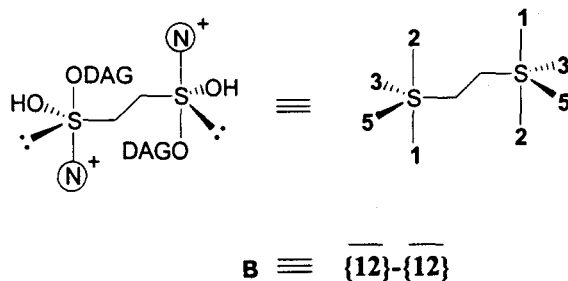


Figura 27

En principio, la resolución cinética dinámica enantioselectiva de los cloruros de disulfenilo podría justificarse, al igual que en la mayoría de los casos descritos en la literatura, admitiendo un proceso continuo de racemización de dos de las bis(sulfinamidas) intermedias, junto con la formación del disulfinato mayoritario a partir de la tercera bis(sulfinamida), inducido todo ello por el alcohol quiral.

Por otra parte, teniendo en cuenta que, como ya hemos comentado, el azufre puede sufrir pseudorrotaciones de Berry durante el transcurso de la reacción, la RCD podría ser el resultado de la formación de los bis(sulfuranos) intermedios. En este caso, una vez formadas las tres posibles sulfinamidas, el ataque del alcohol quiral puede tener lugar sobre cada una de ellas de dos formas diferentes, dependiendo del tamaño estérico de la base. En el caso de bases estéricamente impedidas, como la DIPEA, se podrían obtener tres sulfuranos intermedios $\mathbf{A} \{12\}-\{12\}$, $\mathbf{B} \overline{\{12\}}-\overline{\{12\}}$ y $\mathbf{C} \{12\}-\overline{\{12\}}$, en los que la amina terciaria y el alcohol ocupan las posiciones apicales. A continuación, el sulfurano \mathbf{A} evoluciona directamente para dar el bis(sulfinato) deseado de configuración (S,S). Los bis(sulfuranos) \mathbf{B} y \mathbf{C} , menos favorecidos estéricamente debido a interacciones desestabilizantes entre el resto alquílico y el fragmento de D-gliceraldehído del azúcar, o bien no se forman o evolucionan mediante pseudorrotaciones a los sulfuranos $\mathbf{D} \{14\}-\{14\}$ y $\mathbf{E} \{12\}-\{14\}$ que, por eliminación de la amina, rinden el disulfinato $60(S,S)$. Así, en el caso del sulfurano $\mathbf{B} \overline{\{12\}}-\overline{\{12\}}$, tras sufrir tres pseudorrotaciones sucesivas [$\{45\}-\{45\} \rightarrow \overline{\{23\}}-\overline{\{23\}} \rightarrow \{14\}-\{14\}$] se transforma en el intermedio \mathbf{D} . En el caso de \mathbf{C} , de forma análoga se pasa por los correspondientes sulfuranos [$\{12\}-\{45\} \rightarrow \{12\}-\overline{\{23\}} \rightarrow \{12\}-\{14\}$] que resultan de las sucesivas pseudorrotaciones hasta llegar al bis-sulfurano \mathbf{E} . Por último, ambos sulfuranos rinden el disulfinato $60(S_S, S_S)$ mediante eliminación del fragmento de amina.

Cuando se utiliza Py como base, se generan tres sulfuranos $F\{23\}-\{23\}$, $G\{\overline{23}\}-\{\overline{23}\}$ y $H\{23\}-\{\overline{23}\}$, en los que el alcohol que ataca al azufre se coloca en posición apical y la amina al ser poco voluminosa se encuentra en posición ecuatorial. Los sulfuranos **F** y **H** se encuentran menos favorecidos debido a una interacción desestabilizante entre el fragmento de D-gliceraldehído del azúcar y el resto R unido al azufre. Por su parte, el sulfurano **G** cuya formación está más favorecida, mediante dos pseudorrotaciones evoluciona al sulfurano $J\{13\}-\{13\}$ donde la amina como grupo saliente se sitúa en posición apical y al ser eliminada rinde el disulfinato (R_S, R_S). Si los bis(sulfuranos) **F** y **H** no se formasen, estaríamos ante un proceso clásico de resolución cinética dinámica. Sin embargo, al igual que en el caso de la DIPEA, podemos considerar que estos intermedios se forman y evolucionan mediante pseudorrotaciones de Berry hacia otros sulfuranos. El intermedio **F** evoluciona mediante una pseudorrotación a la especie $I\{\overline{14}\}-\{\overline{14}\}$ y el sulfurano **H** se transforma en el intermedio $K\{\overline{14}\}-\{13\}$. Tanto **I** como **K** rinden el disulfinato (R, R) mediante eliminación de la base situada en posición apical.

Por último indicar que este modelo mecanístico, representado en la Figura 8, no se limita solo al caso de la síntesis de ésteres sulfinicos, sino que es de aplicabilidad general para aquellos compuestos que presenten un átomo quiral del grupo IV-VI, como es el caso de los fosfinatos.⁸⁹

II.2.4. Síntesis de 2,3-bis(alquil- y arilsulfinil)butanos.

Una vez puesta a punto las metodologías adecuadas para la síntesis enantioselectiva de 1,2-bis(sulfinil)etanos con simetría C_2 , abordamos la síntesis de sus análogos 1,2-dialquilados en el fragmento de etano. En principio, partiendo de un bis(sulfóxido) que posea la misma configuración en ambos azufres sulfinílicos, hemos de considerar los 3 posibles diastereoisómeros representados en la Figura 28: dos diastereoisómeros que presenta simetría C_2 , que denominaremos **A** y **B**, y un tercer isómero, que denominamos **C** y que no presenta simetría C_2 .

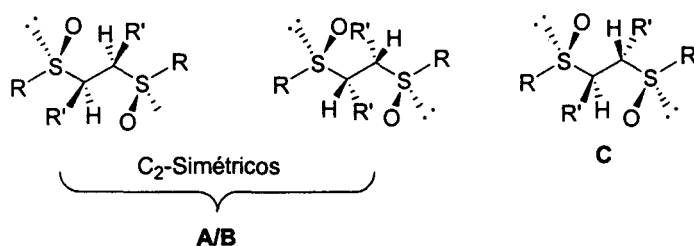


Figura 28

Estos derivados presentaban un interés doble ya que por una parte nos permitirían estudiar la influencia de la quiralidad en el puente de etileno sobre su actividad como ligandos en catálisis asimétrica y, por otra parte, en el caso de los isómeros de tipo **A** y **B**, la reducción de los grupos sulfinilos permitiría obtener bis(tioéteres) con simetría C_2 , enantiómeros entre sí, que a su vez pueden actuar como ligandos quirales en catálisis asimétrica (ver mas adelante en el Capítulo IV).

En primer lugar se abordó la síntesis de estos derivados mediante dialquilación de los correspondientes bis(sulfóxidos) enantiopuros. Como sustratos de partida se utilizaron el 1,2-bis(*terc*-butilsulfinil)etano **51** y el 1,2-bis(mesitilsulfinil)etano **54**, obtenidos en forma ópticamente pura según la metodología indicada anteriormente. Para ello se trató el correspondiente bis(sulfóxido) con 2 equivalentes de base (*n*-BuLi o LDA) y yoduro de metilo como agente alquilante, (Figura 29). En principio el volumen estérico del grupo alquilo o arilo unido al azufre sulfinílico podría actuar como inductor quiral permitiendo obtener en mayor proporción uno de los tres posibles diastereoisómeros. Desafortunadamente, todos los ensayos realizados fueron infructuosos recuperándose el producto de partida.

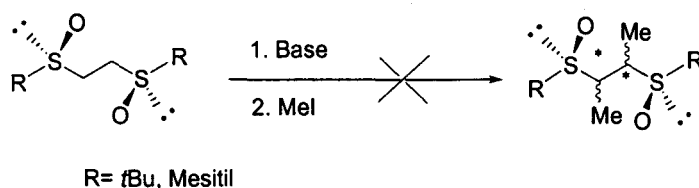


Figura 29

Teniendo en cuenta los buenos resultados obtenidos en el acoplamiento oxidativo de metil sulfóxidos, pensamos que la aplicación de esta metodología debería conducir a los

bis(sulfóxidos) deseados, Figura 30.⁹⁰ Se trataba, por lo tanto de preparar en primer lugar los sulfóxidos tipo **I** enantioméricamente puros.

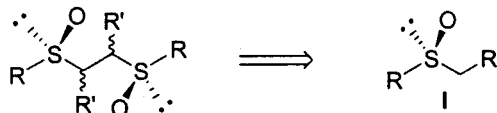


Figura 30

La metodología de la DAG nos brinda una vez más una herramienta insuperable para nuestro propósito. Los sulfóxidos tipo **I** deseados pueden obtenerse de dos maneras distintas (Figura 31): utilizando los sulfinatos tipo **II** (ruta a) o bien los sulfinatos tipo **III** (ruta b).

Adicionalmente cabe recordar la posibilidad de controlar la quiralidad del sulfóxido mediante el simple cambio de la amina terciaria usada para catalizar la reacción de formación de los sulfinatos.

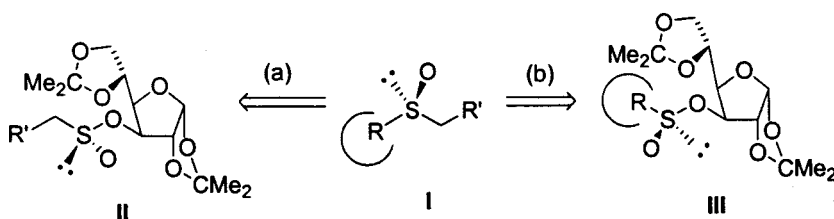
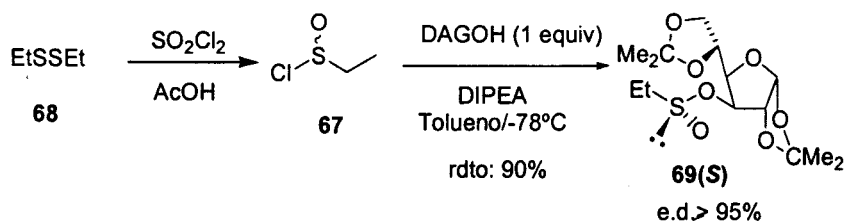


Figura 31

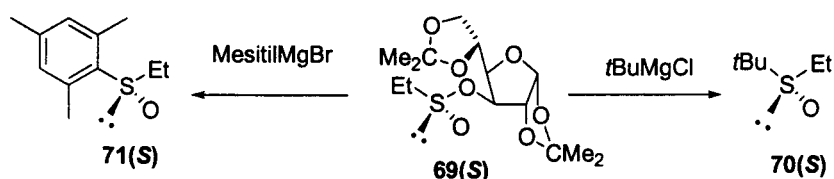
Un ejemplo representativo de lo antes expuesto lo constituye el caso del etil *tert*-butil sulfóxido cuya dimerización debería conducirnos a los bis(sulfóxidos) deseados.

Siguiendo una ruta tipo (a), (Figura 31), se planteó la síntesis del etanosulfinato de la DAG, como sulfinato tipo **II**. Para ello, se preparó en primer lugar el cloruro de etanosulfinilo **67**, por tratamiento de dietildisulfuro, **68**, con cloruro de sulfurilo y ácido acético (Esquema 25).⁹¹ Seguidamente, se obtuvo el (*S*)-etanosulfinato de DAG, **69(S)**, con buen rendimiento químico (90%) y alta diastereoselectividad, haciendo reaccionar 1 equivalente de cloruro de etanosulfinilo con diacetón-D-glucosa, en presencia de DIPEA como base.⁷⁰



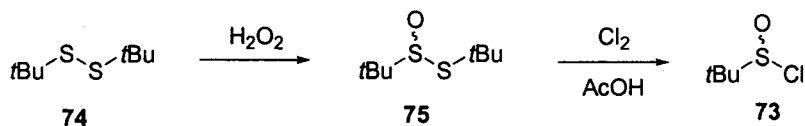
Esquema 25

El tratamiento posterior de **69(S)** con cloruro de *tert*-butilmagnesio o bromuro de mesitilmagnesio rinde los correspondientes (*S*)-etil *tert*-butil sulfóxido, **70(S)**, y (*S*)-etil mesitil sulfóxido, **71(S)**, respectivamente, con altos rendimientos químicos (78-79%) e inversión de la configuración en el azufre (Esquema 26).



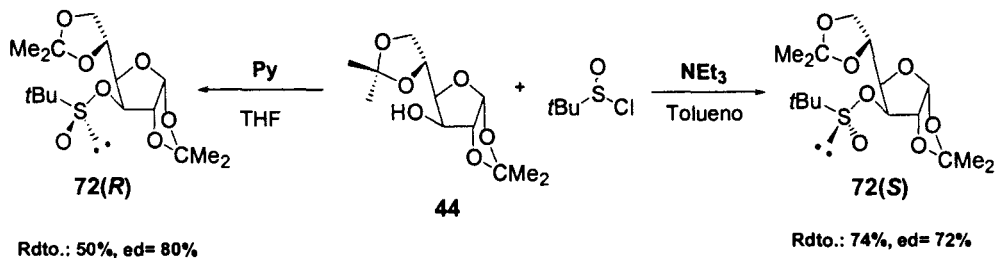
Esquema 26

De forma análoga, la aplicación de una ruta tipo (b) para la síntesis del etil *tert*-butil sulfóxido implica, en primer lugar, la preparación del *tert*-butanosulfinato de diacetón-D-glucosa precursor, **72**. Para ello, se preparó el cloruro de *tert*-butanosulfinilo **73**, con alto rendimiento, mediante oxidación de *tert*-butildisulfuro **74** con peróxido de hidrógeno,¹⁰¹ enfriando a 0°C, y tratamiento posterior del *tert*-butanosulfinato de *tert*-butilo obtenido **75** con cloro en ácido acético (Esquema 27).



Esquema 27

La aplicación de la metodología de la DAG permite obtener los dos sulfínatos diastereoisómeros, modificando adecuadamente la naturaleza de la base. Sin embargo, en este caso el gran impedimento estérico del grupo sulfinilo obligaba a trabajar a temperaturas superiores, prolongando los tiempos de reacción, y utilizar mayor número de equivalentes de cloruro de sulfinilo, obteniéndose tan solo rendimientos moderados, sobre todo al utilizar piridina como base (Esquema 28). Por otra parte, la reacción no tiene lugar cuando se utiliza DIPEA, por lo que el diastereoisómero (*S*) se prepara con rendimientos aceptables utilizando en su lugar NEt_3 como base.⁹²



Esquema 28

Teniendo en cuenta que el (*R*) *tert*-butanosulfinato de DAG se obtiene con peor rendimiento, decidimos optimizar en primer lugar estas condiciones de reacción. El desarrollo de un método de síntesis efectivo para acceder a *tert*-butilsulfinil derivados enantiopuros presenta un interés general ya que actualmente el grupo *tert*-butilsulfinilo ha demostrado su superioridad frente al *p*-tolilo como inductor quiral en numerosos procesos. En este sentido cabe destacar los trabajos pioneros de Casey y Pyne sobre la utilización del grupo *tert*-butilsulfinilo en las adiciones 1,2 y 1,4 asimétrica,^{93,94} los trabajos de Ellmann sobre la *tert*-butanosulfinamida⁹⁵ y, recientemente, los trabajos de Carretero sobre las reacciones de Heck⁹⁶ y Pauson-Khand asimétricas.⁹⁷ Adicionalmente, conviene resaltar la gran ventaja que presenta el grupo sulfóxido, en general, y el grupo *tert*-butilsulfinilo, en particular, para la preparación de derivados de ferroceno enantiopuros,⁹⁸ de gran interés como ligandos quirales en catálisis asimétrica. No es de extrañar, por lo tanto, que la búsqueda de procesos estereoselectivos para la síntesis de agentes *tert*-butilsulfinilantes sea hoy en día un objetivo de gran interés.

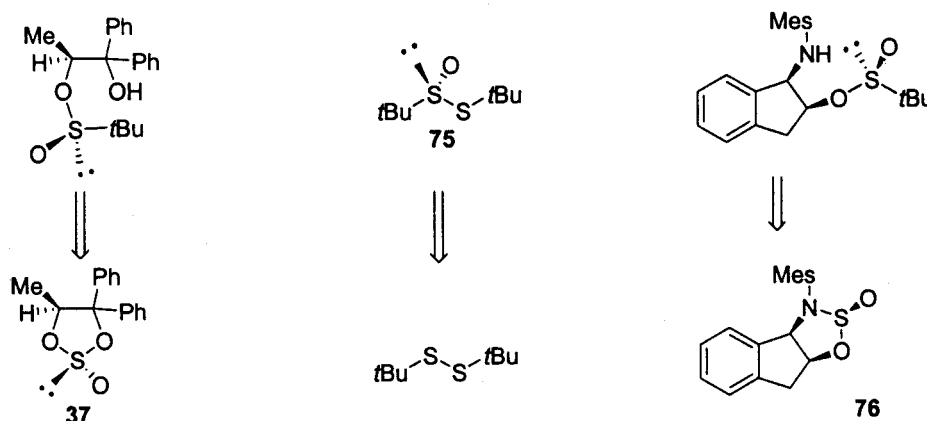
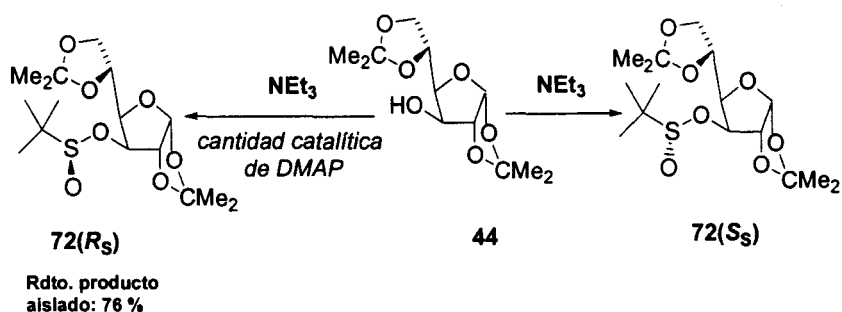


Figura 32

En este sentido al método del sulfito de Kagan (Figura 32) antes comentado hay que añadir el procedimiento desarrollado por Ellman que, mediante oxidación del *tert*-butildisulfuro con peróxido de hidrógeno en presencia de un catalizador quiral de vanadio,⁹⁹ permite obtener (*R*)-*tert*-butanotiosulfinato de *tert*-butilo **75** enantiopuro tras dos cristalizaciones de hexano (52% rdto., 99,8% ee, Figura 32). Muy recientemente, el grupo de Senanayake de la empresa farmacéutica Sepracor ha desarrollado un método muy eficiente para la síntesis de *tert*-butanosulfonamida y *tert*-butil sulfóxidos utilizando como agente sulfinilante las 1,2,3-oxatiazolidina-2-óxido **76** cuyo átomo de nitrógeno se encuentra activado con un grupo N-sulfonilo.¹⁰⁰

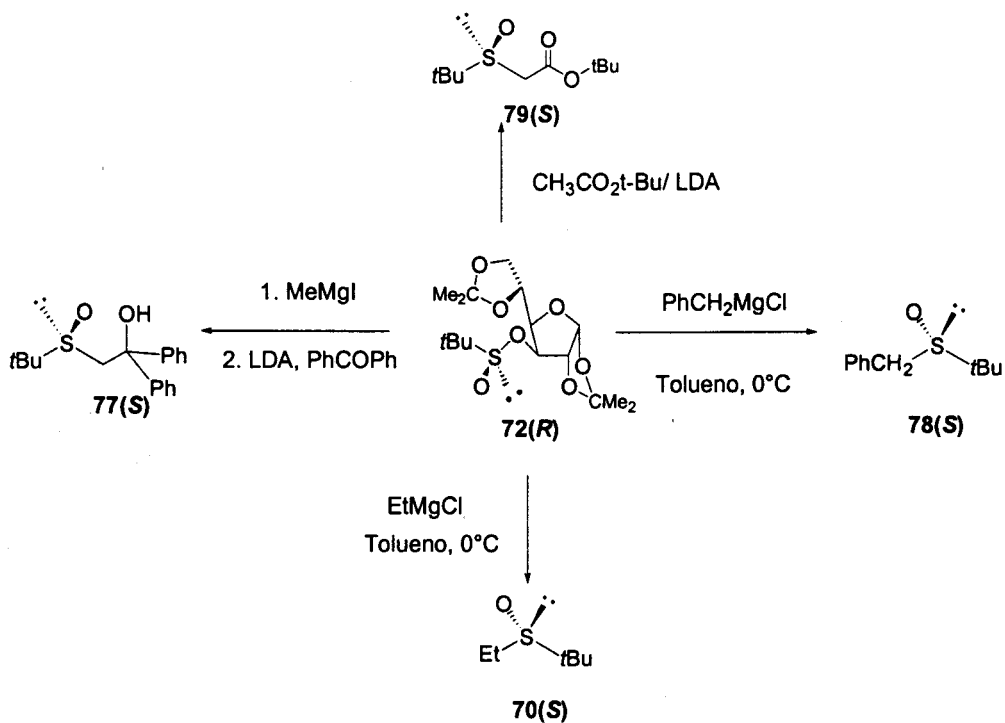
En nuestro caso, y como ya se ha comentado anteriormente, nos planteamos como primer objetivo optimizar la metodología de la DAG, de forma que nos permitiese acceder al (*R*)-*tert*-butanosulfinato con mejores rendimientos y, a ser posible, evitando los procesos de cristalización o cromatografía en columna. Las condiciones experimentales óptimas a las que hemos llegado recientemente consisten en, la utilización de DIPEA o NEt₃ como base en presencia de una cantidad catalítica de DMAP, en lugar de piridina y utilizando cloruro de metileno como disolvente (Esquema 29).



Esquema 29

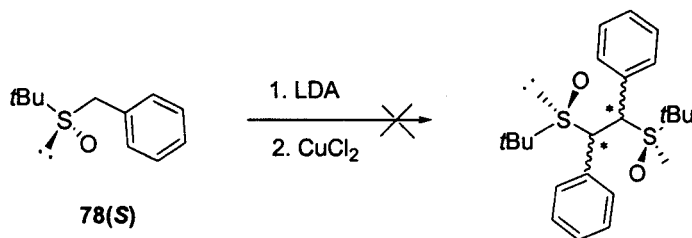
El procedimiento experimental consiste en adicionar, se adiciona, a -78°C , sobre una disolución de cloruro de *terc*-butanosulfinilo (2 equiv.) la NEt_3 (o DIPEA) (2 equiv.) y una cantidad catalítica de DMAP (0,4 equiv). Inmediatamente aparece un precipitado blanco, y tras 15 minutos, se adiciona gota a gota, vía cánula, una disolución de DAG (1 equiv) en cloruro de metileno, y se deja que la temperatura suba hasta temperatura ambiente, agitando durante toda la noche. La placa de cromatografía muestra que la reacción es total, formándose muy mayoritariamente el sulfinato menos polar (éter:hexano, 1:1). El espectro de $^1\text{H-RMN}$ confirma este resultado, mostrando que el (*R*)-*terc*-butanosulfinato de DAG se obtiene con un grado de pureza suficiente (ee: 88:12) como para ser utilizado en la reacción siguiente, sin purificación previa. Resulta por lo tanto interesante señalar que utilizando las mismas condiciones pero ***añadiendo una cantidad catalítica de DMAP aumenta sensiblemente la velocidad de la reacción y se invierte al mismo tiempo el curso estereoquímico de la misma.***

Utilizando estas condiciones de reacción se ha sintetizado el (*R*) *terc*-butanosulfinato de DAG $\text{72(R}_s\text{)}$ ópticamente puro y en gran escala. La versatilidad de esta aproximación se ha demostrado mediante la síntesis de un gran número de *terc*-butilsulfinil derivados de interés sintético (Esquema 30). Cabe destacar que los excelentes resultados obtenidos con las nuevas condiciones de reacción nos impulsaron a llevar a cabo la reacción en escala de multigramos (10 gr. de DAG) obteniendo unos resultados similares, brindándonos la posibilidad de obtener *terc*-butilsulfinil derivados de forma fácil, rápida y económica.



Esquema 30

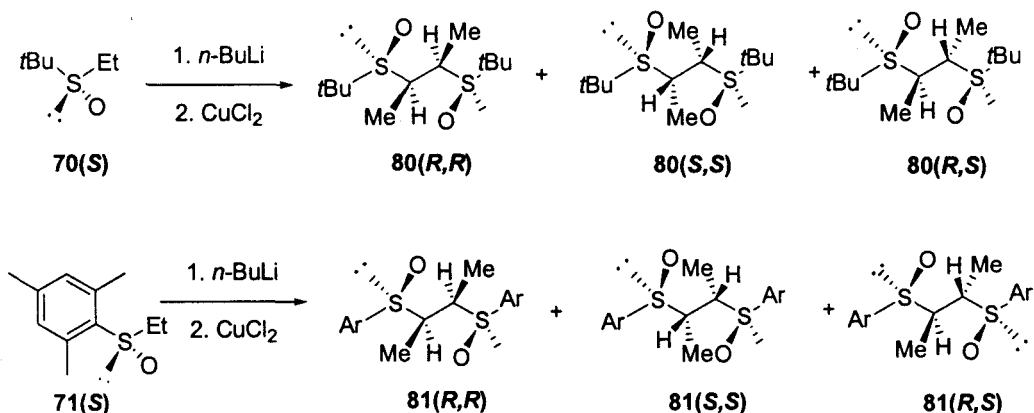
Una vez obtenidos los etil y bencil *tert*-butil sulfóxidos y etil mesitil sulfóxidos deseados, se procedió a estudiar su reacción de acoplamiento. El tratamiento del (S) *tert*-butil bencil sulfóxido 78(S) con LDA generó el correspondiente α -sulfinil carbanión, de color naranja intenso, que se trató posteriormente con cloruro de Cu(II). Desafortunadamente en ninguno de los ensayos realizados se obtuvo el producto de acoplamiento, recuperándose siempre el producto de partida intacto (Esquema 31).



Esquema 31

Por su parte, el acoplamiento oxidativo de los α -etilsulfinil carbaniones de 70(S) y 71(S) en presencia de sales de Cu(II) rindió los correspondientes bis(sulfóxidos) dialquilados como

una mezcla de los tres posibles diastereoisómeros, que deben separarse mediante cromatografía en columna (Esquema 32).



Esquema 32

A pesar de que la reacción transcurre con rendimientos tan solo moderados (36%) decidimos separar e identificar cada diastereoisómero con objeto de determinar su posible actividad como ligandos quirales. Nos interesaba especialmente los diastereoisómeros de configuración (R,R) y (S,S) en los carbonos etilénicos, como precursores directos de bis(tioéteres) quirales con simetría C_2 . En principio cabe esperar que los patrones de acoplamiento que presentan cada diastereoisómero en el espectro de RMN de protones sea diferente. Efectivamente, en ambos casos se observaron los tres posibles diastereoisómeros que presentan las características espectroscópicas previstas. Los diastereoisómeros (R,R) y (S,S), (A y B en Figura 28), presentan tan solo 1 cuartete para los dos protones metínicos y un doblete para ambos metilos, mientras que el diastereoisómero (R,S), (C en Figura 28), muestra dos señales diferentes, uno para cada protón metínico, y dos dobletes bien diferenciados, uno para cada metilo. Los espectros de ambos diastereoisómeros con simetría C_2 presentan a su vez diferencias significativas entre si. En la Tabla 6 se indican los desplazamientos químicos de protones, junto con la multiplicidad, de las señales correspondientes a los protones metínicos y los grupos metilos de los tres diastereoisómeros de los *terc*-butil y mesitil bis(sulfóxidos) dialquilados. Se indica también la configuración provisionalmente asignada a cada uno de estos diastereoisómeros en base a sus espectros de ^1H -RMN. En ambos casos, la separación cromatográfica permite aislar los diastereoisómeros con simetría C_2 (A y B) en las fracciones 1^a y 3^a respectivamente, mientras que el

diastereoisómero que se eluye en 2º lugar corresponde al diastereoisómero tipo C, que es el que no posee simetría alguna.

Tabla 6: Características espectroscópicas de los bis(sulfóxidos) 1,2-dimetilados **80** y **81**.

Diastereoisómero (Configuración) ^a	δ (ppm) (multiplicidad)			
	CH	CH	CH ₃	CH ₃
80A (<i>S,S</i>)	3,60 (c)		1,30 (d)	
80B (<i>R,R</i>)	3,06 (c)		1,26 (d)	
80C (<i>R,S</i>)	3,62(cd)	2,91(cd)	1,44 (d)	1,23 (d)
81A (<i>S,S</i>)	4,45 (c)		1,15 (d)	
81B (<i>R,R</i>)	3,16 (c)		1,57 (d)	
81C (<i>R,S</i>)	4,31 (m)	3,29 (m)	1,61 (d)	1,04 (d)

^a Configuración asignada provisionalmente en base a los datos de ¹H-RMN.

Teniendo en cuenta el elevado volumen estérico de los sustituyentes sulfinílicos, podemos admitir que las conformaciones más estables para estos diastereoisómeros serán aquellas en las que los grupos *terc*-butilo en **80** y mesitilo en **81** se sitúan en disposición *anti* periplanar con respecto al resto de la cadena carbonada. Adicionalmente, la aparición de constantes de acoplamiento a largo alcance entre los CH y el metilo del carbono contiguo ($J_{Me,H}^{\beta} = 0,7$ Hz) indican una disposición en W entre los núcleos acoplados que solo es posible si H y Me se encuentran en disposición *antiperiplanar*, con lo cual queda fijada la conformación en torno al enlace C-C. Por lo tanto, las conformaciones más estables para cada diastereoisómero serán las representadas en la Figura 33, donde se indica el efecto desapantallante, de tipo γ -gauche, que ejerce el oxígeno sulfinílico sobre los H situados en disposición 1,3-paralela. Este efecto permitiría justificar las diferencias espectroscópicas observadas en lo referente al gran desapantallamiento de los CH en los diastereoisómeros **80A** y **81A** frente a los diastereoisómeros tipo B, así como la diferencia de desplazamiento entre los dos CH de cada diastereoisómero C. De esta forma se puede asignar de manera provisional la configuración de los carbonos del fragmento de etileno de cada uno de los diastereoisómeros (Figura 33). En el caso de los mesitilderivados se observa el mismo tipo de efecto desapantallante en los grupos metilos en los casos en los que el oxígeno adopta una disposición 1,3-paralela, es decir en el diastereoisómero (*R,R*) y tan solo en uno de los metilos del diastereoisómeros (*R,S*). Sin embargo, en el caso de los *terc*-butilderivados no se observan

estas diferencias de desplazamiento en los grupos metilos. Conviene destacar que en los mesitil derivados la dificultad de giro del anillo aromático por su gran impedimento estérico, determina que los grupos metilos de las posiciones *orto* aparezcan como señales muy anchas, que en el caso del diastereoisómero **81(S,S)** llega a desdoblarse en dos señales bien diferenciadas a 2,40 y 2,75 ppm.

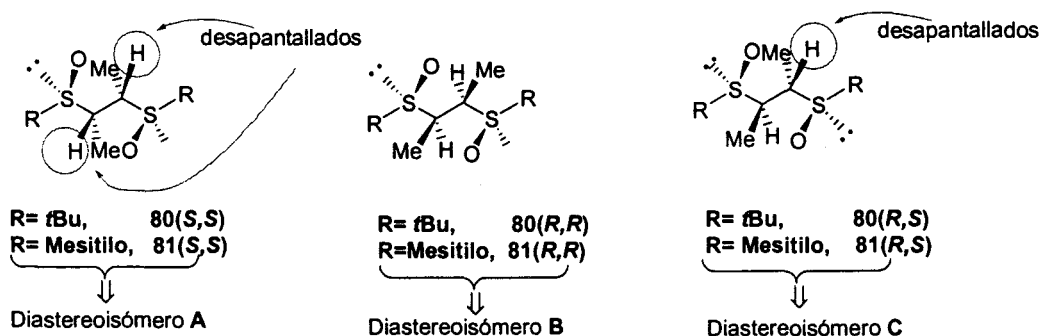


Figura 33

Una vez asignadas de forma provisional las configuraciones de cada diastereoisómero, procedimos a reducir los grupos sulfinilos con objeto de obtener los correspondientes bis(tioéteres) quirales con simetría C_2 . Evidentemente, los bis(sulfóxidos) de configuración (R,S) en los carbonos 1 y 2 conducen al bis(tioéter) *meso* y por lo tanto su preparación carece de interés como posible ligando en catálisis asimétrica (Figura 34).

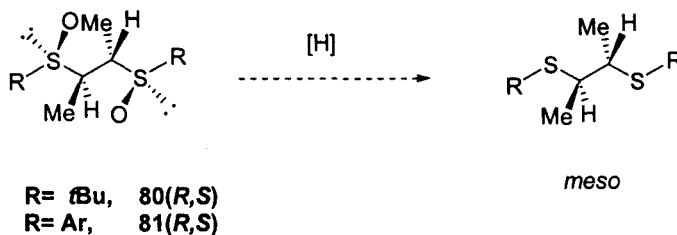
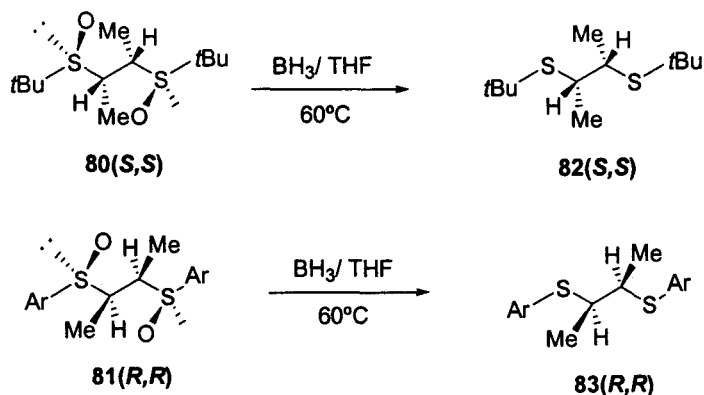


Figura 34

Por su parte, la reducción de cada uno de los otros dos diastereoisómeros con simetría C_2 de ambas series conduce a dos bis(tioéteres) con simetría C_2 que presentan una relación de enantiomería y, por lo tanto, los resultados obtenidos con cada uno de ellos como ligando quiral son extrapolables a su enantiómero, que inducirá en la misma extensión la

configuración contraria. Por ello llevamos a cabo la reducción de un único diastereoisómero de cada serie, el **80A** [o **80(S,S)**] en la serie de *tert*-butilo y el diastereoisómero **81B** [o **81(R,R)**] en los mesitilderivados (Esquema 33).



Esquema 33

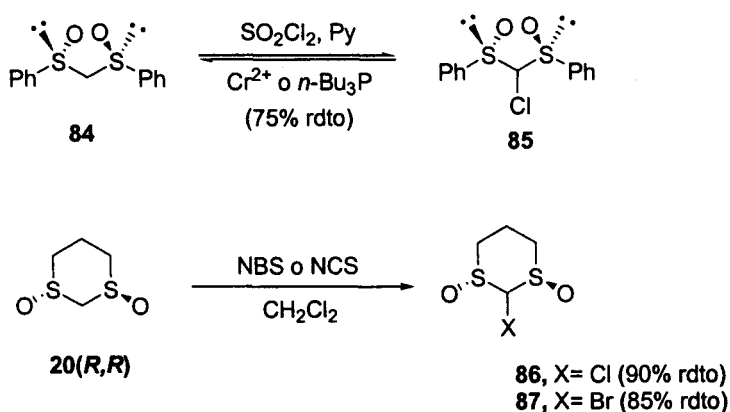
En ambos casos la reacción se llevó a cabo utilizando BH_3 como reductor y los rendimientos obtenidos fueron tan solo moderados. La configuración de los centros quirales de los productos de reducción queda determinada en base a la de los bis(sulfóxidos) precursores, como queda reflejado en el esquema 33. En lo referente a los espectros de RMN de estos derivados tan solo comentar que confirman su simetría C_2 y en ellos, al igual que en los bis(sulfóxidos) de los que proceden, también se observa una constante de acoplamiento a largo alcance $J_{H,Me}^5$. Los resultados obtenidos en catálisis asimétrica con estos ligandos se indican en el capítulo IV.

**III. UTILIZACIÓN DE BIS(SULFÓXIDOS) CON SIMETRÍA C_2 EN
SÍNTESIS ASIMÉTRICA**

III. UTILIZACIÓN DE BIS(SULFÓXIDOS) CON SIMETRÍA C₂ EN SÍNTESIS ASIMÉTRICA.

III.1. Antecedentes.

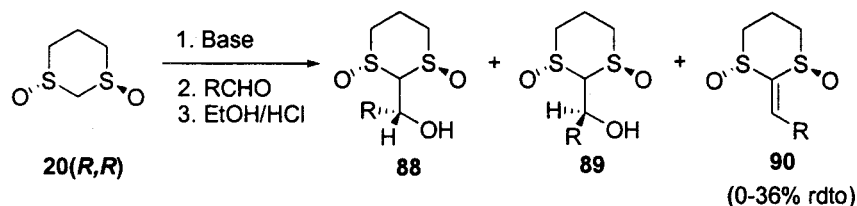
Una de las principales aplicaciones de los *gem*-bis(sulfóxidos) en síntesis asimétrica consiste en su utilización como equivalentes sintéticos de un anión de acilo quiral, gracias al carácter ácido de los protones en posición α a los grupos sulfinilos.¹⁰¹ La facilidad con que pueden ser abstraídos los protones de esta posición, ha permitido llevar a cabo alquilaciones simples y ha sido utilizado para la preparación de vinil sulfóxidos¹⁰² y α -halo bis(sulfóxidos) (Esquema 34).¹⁰³



Esquema 34

Los trabajos más interesantes sobre adiciones de bis(sulfóxidos) geminales con simetría C₂ a compuestos carbonílicos han sido desarrollados por Aggarwal y col. utilizando sustratos cíclicos y Solladié y col. con sustratos acíclicos.

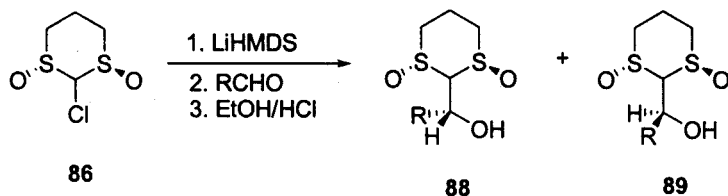
La adición del anión del dióxido de 1,3-ditiano **20(R,R)**, generado con diferentes bases (nBuli, LiHMDS y NaHMDS), sobre aldehidos rinde los dos posibles alcoholes diastereoisómeros, junto con una cierta cantidad del producto de deshidratación¹⁰⁴ (Esquema 35).



Esquema 35

A bajas temperaturas (-78°C) la reacción transcurre bajo control cinético, obteniéndose mayoritariamente el diastereoisómero **89**. Por el contrario, a 0°C la reacción transcurre bajo control termodinámico, siendo mayoritario el diastereoisómero **88**. Desafortunadamente, la formación de cantidades significativas del producto de eliminación **90** complica en gran medida la composición de las mezclas de reacción. Tan sólo se obtuvieron diastereoselectividades altas ($>90\%$) en el caso de los aldehidos aromáticos, utilizando NaHMDS como base. Las cetonas en general presentan una baja reactividad.

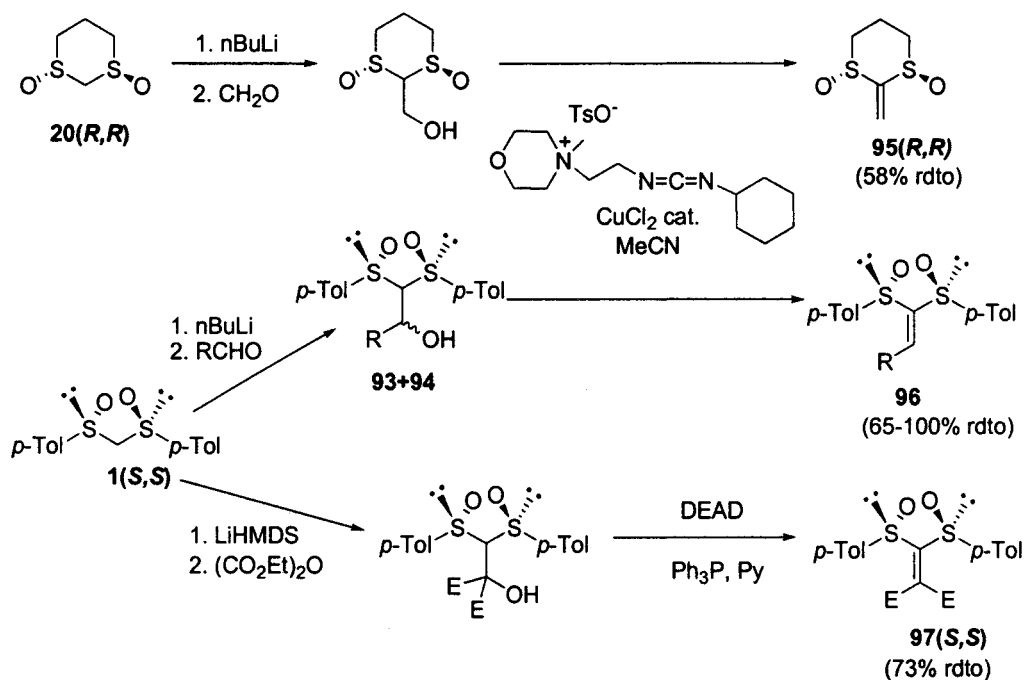
Los haloderivados presentan un comportamiento similar en las reacciones de tipo Darzens.¹⁰³ Se obtienen las halohidrinas con baja diastereoselectividad en las adiciones a aldehidos alifáticos y selectividades superiores a favor del distareoisómero **88** con los derivados aromáticos (Esquema 36). Los intentos para transformar las halohidrinas en los epóxidos fueron infructuosos.



Esquema 36

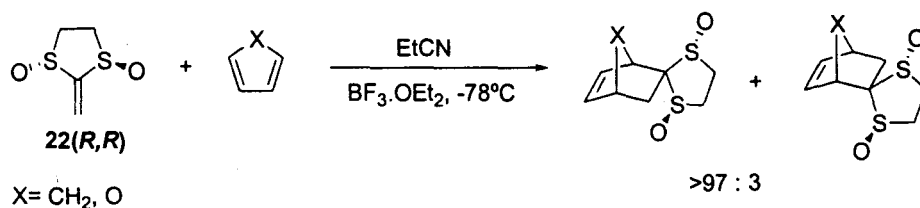
Esta metodología ha permitido preparar a Aggarwal y col. el tioéster **90**, intermedio muy versátil que da acceso a un gran número de derivados α -hidroxicarbonílicos, tales como amidas, ácidos, ésteres o cetonas (Esquema 37).¹⁰⁴

La deshidratación de los alcoholes obtenidos mediante condensación de los bis(sulfóxidos) con compuestos carbonílicos rinde los correspondientes metileno- y alquilidenbis(sulfinil) derivados, tanto en el caso de los sustratos cíclicos como acíclicos (Esquema 40).^{107, 109}



Esquema 40

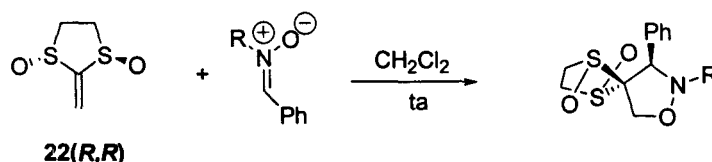
Una de las aplicaciones sintéticas más interesantes de los vinil bis(sulfóxidos) enantiopuros consiste en su utilización como equivalentes sintéticos de cetenas quirales, en reacciones de cicloadición [4+2] con dienos, eliminando el problema de selectividad *endo/exo* e incrementando así la selectividad del proceso. De todos los derivados indicados anteriormente tan solo 8(S,S), 22(R,R) y 97(S,S) han sido utilizados como dienófilos enantiopuros en reacciones de Diles-Alder. La reacción del vinil bis(sulfóxido), 22(S,S) con diversos dienos, tales como ciclopentadieno, furano, 1-metoxibutadieno y el dieno de Danishefsky, transcurre con buenos rendimientos químicos y alta estereoselectividad (Esquema 41).^{43,44}



Esquema 41

En el caso de los dienófilos acíclicos, el primer estudio se debe a Koizumi y col. que llevó a cabo la reacción de **8(S,S)** con ciclopentadieno, obteniendo tan solo distereoselectividades moderadas.³³ Con el derivado **97(S,S)** (E= CO₂Et, Esquema 22), desarrollado por Carretero y col., fué necesario trabajar en condiciones de altas presiones (13 kbar), con o sin ácidos de Lewis, observándose una completa regioselectividad y selectividad π -facial.¹¹⁰

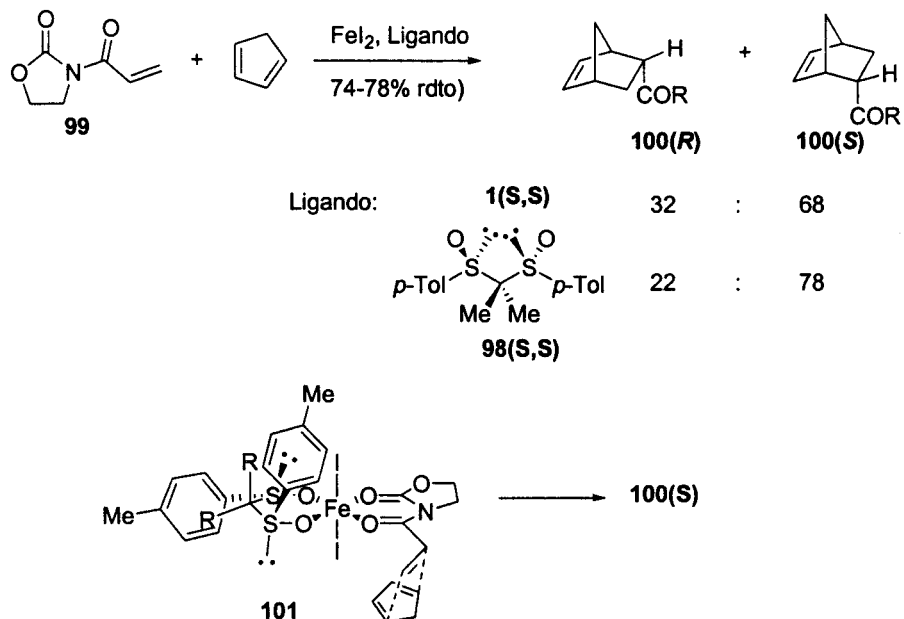
El vinil bis(sulfóxido) **22(R,R)** también ha proporcionado resultados satisfactorios en reacciones 1,3-dipolares utilizando nitronas como betaínas aromáticas, obteniéndose un único aducto (Esquema 42).¹¹¹ Las nitronas cíclicas mostraron una mayor reactividad y diastereoselectividades similares.



Esquema 42

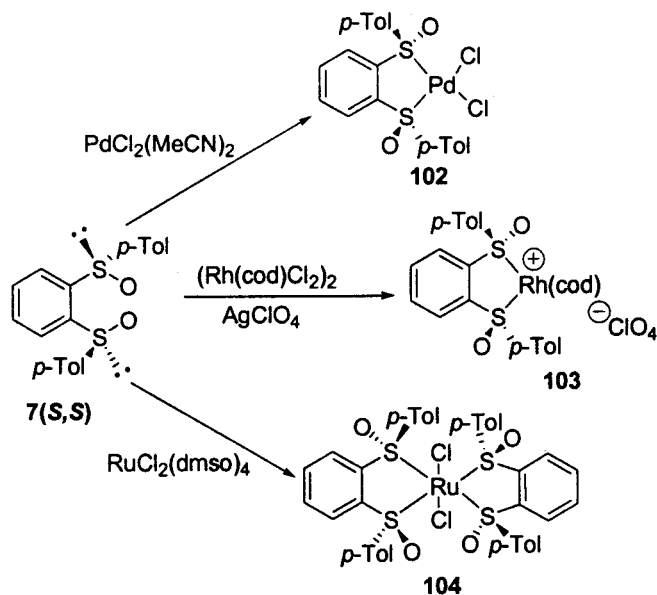
En lo referente a la utilización de bis(sulfóxidos) quirales en química de coordinación y en catálisis asimétrica en particular, cabe destacar que en 1993 nuestro grupo de investigación describió por vez primera la utilización de bis(sulfóxidos) enantiopuros con simetría C_2 , como ligandos quirales en una reacción de Diles-Alder asimétrica catalizada por Fe(III).¹¹² En concreto se utilizaron como ligandos quirales el bis(sulfóxido) **1(S,S)** y su 1,1-dimetilderivado **98(S,S)**, en la reacción de cicloadición entre el ciclopentadieno y la 3-acriloil-1,3-oxazolidin-2-ona **99** (Esquema 43). La reacción transcurre con una alta diastereoselectividad obteniéndose mayoritariamente los aductos *endo* **100** (ed >90%) y los mejores resultados en cuanto a enantioselectividad corresponden al ligando dimetilado **98(S,S)**. Este resultado se justificó en base a la formación de un complejo octaédrico

intermedio **101** con los oxígenos sulfinílicos coordinados al metal y en el que la aproximación del ciclopentadieno a la oxazolidinona que se encuentra también coordinada al Fe, tiene lugar por la cara menos impedida estéricamente (esquema 43).



Esquema 43

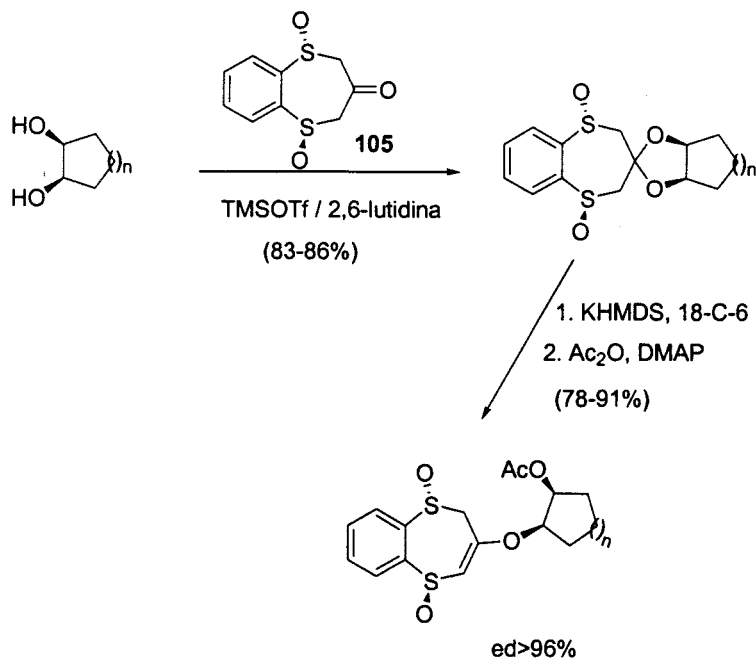
Posteriormente, Shibasaki y col. han preparado y caracterizado diversos complejos metálicos del bis(sulfóxido) **7(S,S)** utilizando como metales de transición: paladio, rodio y rutenio, cuyas estructuras están representadas en el Esquema 44.³² Como puede verse, todos los complejos obtenidos **102**, **103** y **104** mostraron coordinación con el metal a través de los azufres sulfinílicos. Cuando se utilizó **7(S,S)** como ligando quiral en la reacción de sustitución alílica catalizada por paladio, tan solo se obtuvo una enantioselectividad moderada (64%).



Esquema 44

Recientemente, Hiroi y col. han utilizado de nuevo **1(S,S)** como ligando quiral en una reacción de alilación enantioselectiva, obteniendo una buena inducción que se justifica en base la formación de un complejo de magnesio entre **1(S,S)** y un radical N-arilsulfonil- α -carboxamido.¹¹³

Por último, Tanaka y col. han utilizado de forma eficaz el bis(sulfóxido) **105** como agente de desimetrización de 1,2-dioles *meso* como se indica en el Esquema 45.¹¹⁴ Esta metodología ha sido aplicada a la síntesis total de varios compuestos naturales de interés, tales como (-)-alosamizolina,¹¹⁵ (-)-galaquercitol,¹¹⁶ (+)-aspicilina¹¹⁷ y mosin B.¹¹⁸



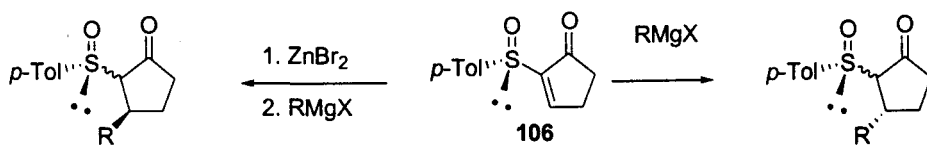
Esquema 45

III.2. Utilización del 1,1-bis(*p*-tolilsulfinil)metano como nucleófilo en adiciones de Michael.

III.2.1. Introducción.

A pesar de los enormes avances conseguidos en los últimos años, el desarrollo de nuevos procesos de adición conjugada-1,4, o adiciones de Michael, altamente estereoselectivos sigue despertando un interés considerable en el campo de la síntesis asimétrica ya sea mediante reacción de un reactivo aquiral con un aceptor de Michael enantiopuro o escalémico, o por reacción de un nucleófilo quiral con un aceptor de Michael proquiral.¹¹⁹ A lo largo de las últimas tres décadas, los sulfóxidos han sido ampliamente utilizados en adiciones de Michael para el desarrollo de procesos de formación de enlaces carbono-carbono o carbono-heterátomo altamente selectivos. Como aceptores quirales, cabe destacar los trabajos pioneros de Posner utilizando ceto-sulfóxidos cíclicos α,β -insaturados en procesos de adiciones de Michael altamente estereoselectivos.¹²⁰ Asimismo, se ha descubierto que la 2-(*p*-tolilsulfinil)ciclopentanona, **106**, reacciona con varios organometálicos, tanto en

ausencia como en presencia de bromuro de zinc, para dar el producto de adición con una diastereoselectividad buena y excelente, respectivamente (Esquema 46).¹²¹



Esquema 46

La utilización de esta estrategia sintética ha sido aplicada, fundamentalmente por el grupo de Posner, para la síntesis de varios productos naturales enantiopuros, tales como el esteroide 11-oxoequilina,¹²⁰ o el jasmonato de metilo¹²² o la podorhizona. (Figura 35).¹²³

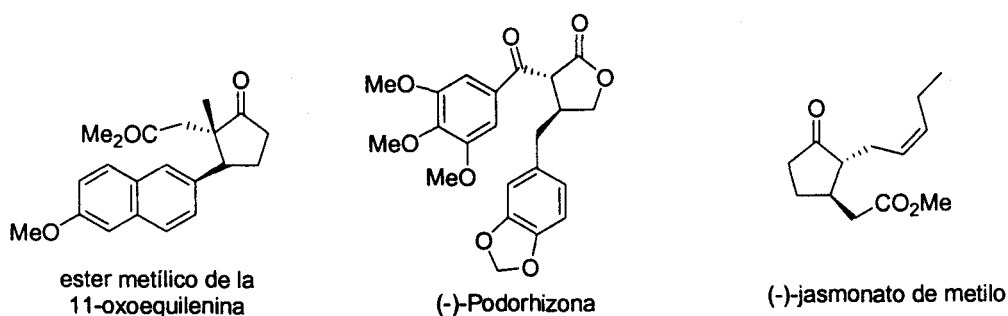
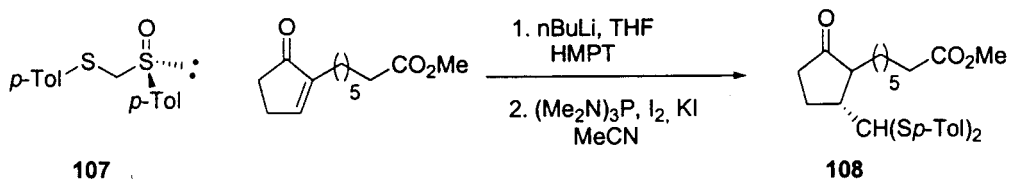
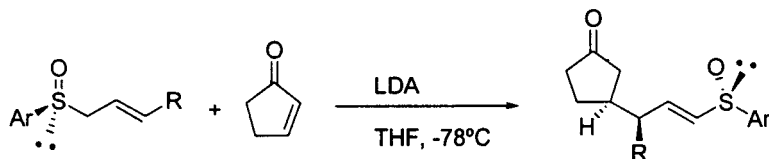
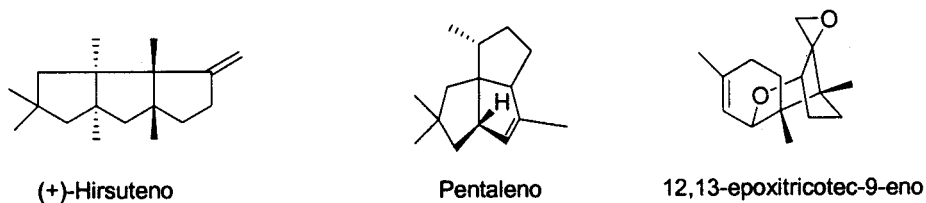


Figura 35

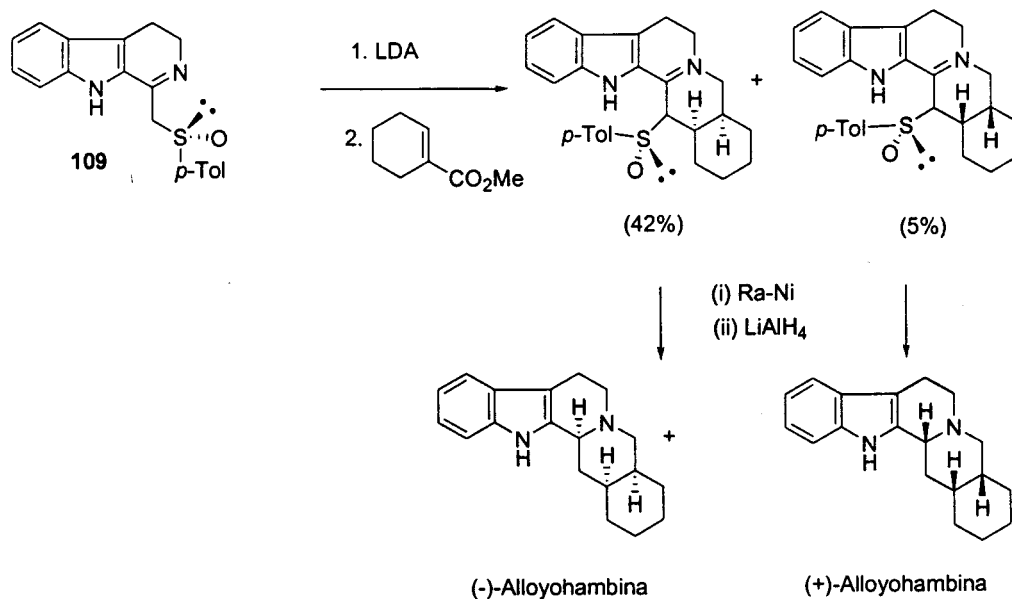
En cuanto a la naturaleza de los reactivos nucleófilos, los sulfóxidos quirales representan uno de los primeros tipos utilizados como inductores quirales en adiciones de Michael asimétricas. La primera síntesis asimétrica basada en una adición 1,4 utilizando sulfóxidos quirales se debe al grupo de Scolastico¹²⁴ en una aproximación sintética hacia las prostaglandinas. La adición conjugada del anión derivado del (S)-ditioacetal S-óxido, **107**, a una ciclopentanona sustituida en presencia de HMPT rinde el producto de adición, **108**, con alta selectividad en los carbonos β y γ (Esquema 47).

**Esquema 47**

El grupo de Haynes ha mostrado que la reacción del anión de litio de alil sulfóxidos con enonas cíclicas transcurre con alta regio y estereoselectividad (Esquema 48).¹²⁵ Esta estrategia ha sido ampliamente aplicada por el grupo de Hua para la síntesis de varios productos naturales tales como el hirsuteno, el pentaleno o el epoxitricoteceno (Figura 36).¹²⁶

**Esquema 48****Figura 36**

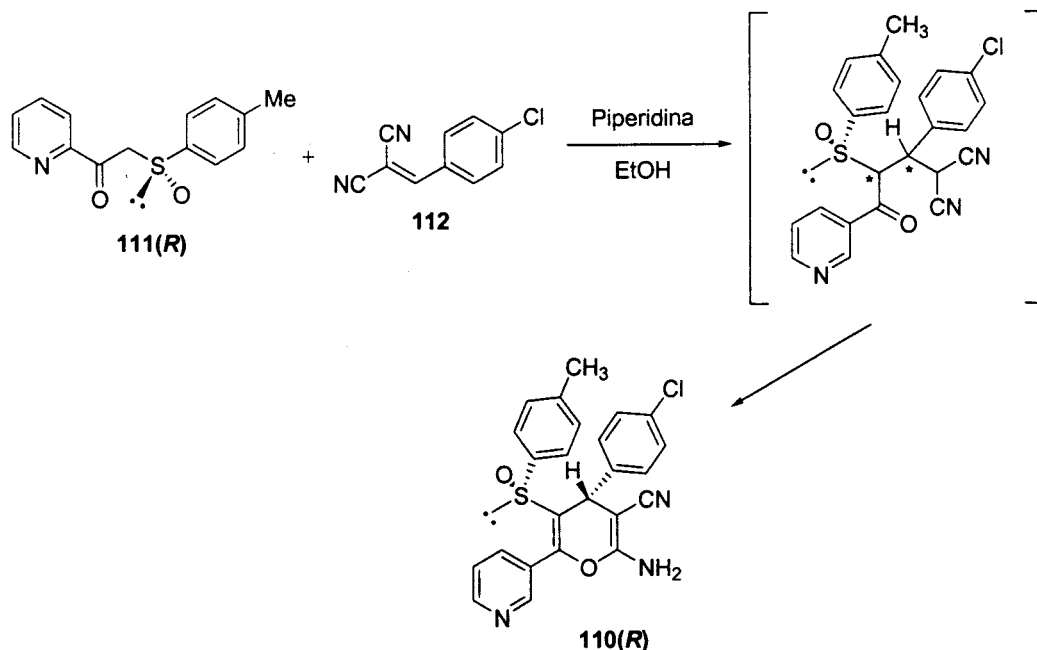
Adicionalmente, cabe destacar que este grupo de investigación ha desarrollado una aproximación muy eficiente para la síntesis de varios alcaloides cíclicos con esqueleto de indolizidina, tales como la alloydambina (Esquema 49), la sulfaramina o la 6-episulfaramina.¹²⁷ Este proceso consiste en una adición 1,4 del anión de una sulfinil-cetimina, **109**, sobre ésteres α,β -insaturados, seguida de un cierre de anillo y posterior reducción (Esquema 49).



Esquema 49

Finalmente, cabe destacar, que en el caso de α -sulfinilcabaniones sencillos para conseguir una buena estereoselectividad en las adiciones a ésteres α,β -insaturados acíclicos es necesario la utilización de sulfóxidos estéricamente muy impedidos, tales como los *tert*-butilsulfóxidos, en lugar de los *p*-tolilsulfinilderivados más conocidos por su fácil asequibilidad. La ausencia, hasta hace poco tiempo, de un método fácil y general para la síntesis de *tert*-butil sulfóxidos ópticamente puros, impidió durante mucho tiempo la utilización de este tipo de sulfinilderivados como inductores quirales en las adiciones de Michael asimétricas.

Utilizando una ruta sintética basada en una adición asimétrica de Michael, y con objeto de obtener derivados cíclicos con estructura de 2-amino-4*H*-piranos **110**, de interés biológico, recientemente en colaboración con el Dr. Marcos-Contelles, nuestro grupo de investigación llevó a cabo el estudio de las adiciones conjugadas-1,4 utilizando β -cetosulfóxidos quirales como nucleófilos, **111**, y arilidenmalonatos, **112**, como aceptores de Michael doblemente activados (Esquema 50).¹²⁸



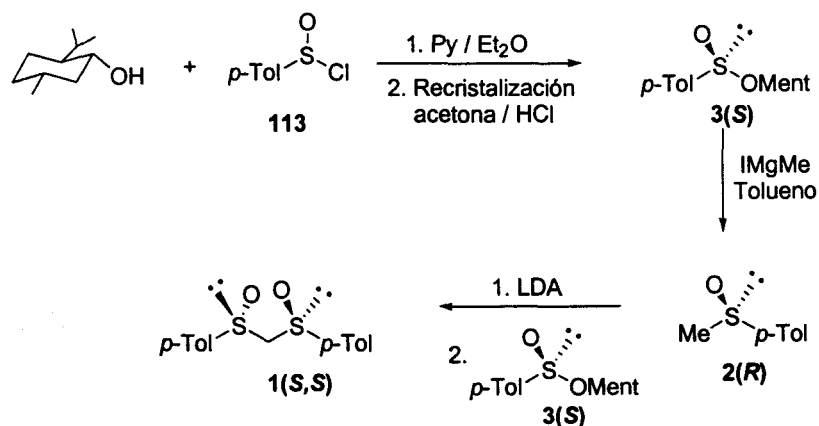
Durante el proceso de ciclación que conduce al anillo de piranosa se destruye uno de los dos centros quirales generados en la etapa previa de adición, lo cual disminuye el número de posibles estereoisómeros finales y simplifica en gran medida el análisis estereoquímico del producto final (Esquema 50). De esta forma se determina fácilmente la inducción asimétrica sobre el carbono β del aceptor de Michael. De hecho, con las condiciones de reacción utilizadas (etanol como disolvente, piperidina como base y temperatura ambiente) el proceso transcurre de forma altamente estereoselectiva y con altos rendimientos químicos, obteniéndose como producto de la adición un único diastereoisómero **110**, cuya estereoquímica *R* se determinó mediante difracción de rayos X. Con objeto de justificar la estereoselectividad observada y el sentido de la misma, se propuso un posible modelo del estado de transición implicado en el proceso, aludiendo a una interacción electrónica estabilizante mediante un complejo de transferencia de carga entre los dos anillos aromáticos, el sulfinílico y el anillo presente en el aceptor de Michael.

Sin embargo, como ya se comentó anteriormente, el hecho de que el producto de reacción sea el resultado de dos reacciones sucesivas, la adición conjugada-1,4 seguida de una O-ciclación, dificulta la determinación del origen de la estereoselectividad que proviene de la primera etapa de adición-1,4 y que, por lo tanto, quedan sin justificar.

Con objeto de determinar los factores que controlan la selectividad observada en estas adiciones y simplificar el estudio estereoquímico de la primera etapa del proceso, decidimos utilizar como nucleófilo un bis(sulfóxido) con simetría C₂, el (*S,S*)-bis(*p*-tolilsulfinil)metano **1(S,S)**, en lugar de β-cetosulfóxidos. Los resultados obtenidos se exponen a continuación.

III.2.2. Resultados y discusión.

La síntesis del 1,1-bis(*p*-tolilsulfinil)metano **1(S,S)** se llevó a cabo fácilmente mediante sustitución nucleofílica del anión del (*R*)-metil *p*-tolil sulfóxido **2(R)** sobre el (*S*)-*p*-toluenosulfinato de mentilo o.p. **3(S)**, siguiendo una metodología análoga a la descrita por Kunieda,³¹ como se indica en el Esquema 51. La reacción transcurre con inversión de la configuración en el azufre del sulfinato y permite obtener el bis(sulfóxido) deseado con altos rendimientos químicos y total estereoselectividad.

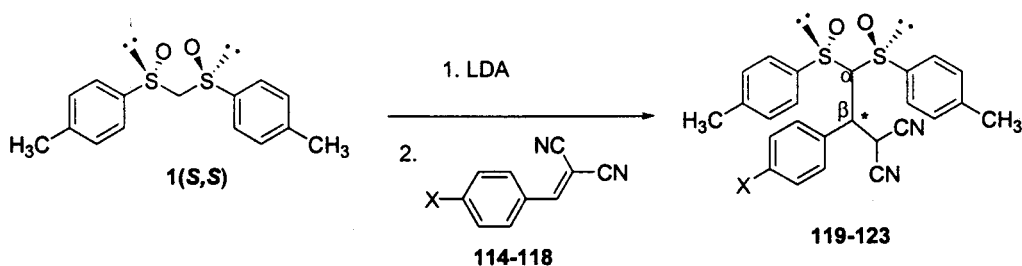


Esquema 51

Por su parte el (-)-(*S*)-*p*-toluenosulfinato de mentilo **3(S)** se obtuvo a partir de (-)-mentol y cloruro de *p*-toluenosulfinilo, **113**, siguiendo la metodología de Andersen modificada por Mioskowski y Solladié que, mediante cristalización de acetona en presencia de ácido clorhídrico, permite obtener el sulfinato de configuración (*S*) diastereoméricamente puro, gracias a una transformación asimétrica inducida por cristalización.¹²⁹

La utilización de **1(S,S)** como donador de Michael simplifica en gran medida el análisis estereoquímico del producto final. Debido a la simetría C₂ del bis(sulfóxido) de

partida, en el aducto de Michael no se genera un centro estereogénico en el carbono α , lo cual permite determinar fácilmente la diastereoselectividad en la posición β , (Esquema 52)



Esquema 52

Cuando se utilizaron unas condiciones de reacción análogas a las descritas anteriormente para las adiciones de los β -cetosulfóxidos (piperidina como base y etanol como disolvente) no se observó reacción alguna y en nuestro caso para que la reacción tenga lugar es necesario utilizar LDA como base en THF.¹³⁰

Cuando la reacción se llevó a cabo en condiciones de control cinético, a -78°C , utilizando LDA como base para formar el carbanión de **1(S,S)** y se adicionó sobre (*p*-clorobenciliden)malononitrilo, se obtuvieron los dos posibles aductos diastereoisómeros **119A** y **119B** en una relación equimolecular.

La relación de diastereoisómeros se determina fácilmente sobre el crudo de reacción mediante análisis de los espectros de $^1\text{H-RMN}$, a partir de la integral correspondiente a los protones de las posiciones α , β o γ con respecto a los grupos sulfonilos del aducto de Michael, H(1), H(2) o H(3) respectivamente.

De forma análoga se llevó a cabo la adición de Michael en idénticas condiciones, utilizando diferentes arilidenmalononitrilos como aceptores de Michael, y los resultados obtenidos se encuentran recogidos en la Tabla 7.

Tabla 7: Relación de diastereoisómeros (A y B) obtenidos a -78°C y t.a., mediante adición del anión de 1(S,S) sobre los aceptores de Michael 114-118 (Esquema 31).

Entrada	Aceptor (X)	Temperatura (°C)	Aducto de Michael	r.d. A : B
1	114 (Cl)	-78°C	119A,119B	1:1
2	114 (Cl)	t.a.	119A	1:0
3	115 (H)	-78°C	120A, 120B	1:1
4	115 (H)	t.a.	120A	1:0
5	116 (CH ₃)	-78°C	121A, 121B	1:1
6	116 (CH ₃)	t.a.	121A	1:0
7	117 (NO ₂)	-78°C	122A, 122B	1:1
8	117 (NO ₂)	t.a.	122A	1:0
9	118 (OMe)	-78°C	123A, 123B	1:1
10	118 (OMe)	t.a.	123A	1:0

Como puede observarse, en todas las adiciones realizadas a -78°C se obtuvo una mezcla equimolar de diastereoisómeros. Cuando la reacción se llevó a cabo en condiciones termodinámicas, es decir, cuando se deja agitar la reacción durante 24 horas a temperatura ambiente, tan solo se aísla un único diastereoisómero (A) como producto de la reacción con rendimientos prácticamente cuantitativos. Las características físicas de éstos derivados se encuentran recogidas en la Tabla 8. Este mismo diastereoisómero se obtiene como único producto cuando el crudo de reacción obtenido a baja temperatura, compuesto por la mezcla de los dos diastereoisómeros (A y B), se deja agitar a temperatura ambiente durante 24 horas en presencia de LDA. Se demuestra así de forma inequívoca que el diastereoisómero A se trata del producto termodinámicamente más estable.

Tabla 8: Características físicas de los aductos de Michael 119A-123A obtenidos bajo condiciones de control termodinámico.

Entrada	X	Aceptores de Michael	Aductos de Michael	$[\alpha]_D^a$	p.f. (°C)
1	Cl	110	119A	+44,7	145
2	H	111	120A	+8,17	153
3	CH ₃	112	121A	+18,5	137
4	NO ₂	113	122A ^b	+70,8	91
5	OMe	114	123A	+25,6	139

^a En CH₂Cl₂. ^b Compuesto inestable a temperatura ambiente

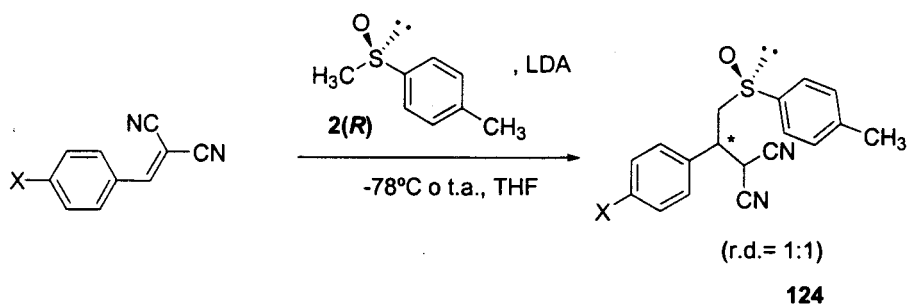
El análisis de los espectros de resonancia magnética nuclear de protones de las mezclas de reacción muestra patrones de acoplamiento y desplazamientos químicos muy diferentes de cada pareja de aductos diastereoisómeros. En la tabla 9 se encuentran recogidos los datos espectroscópicos más significativos para las parejas de diastereoisómeros obtenidas a -78°C. Asumiendo que bajo condiciones de control termodinámico la estereoquímica del nuevo centro estereogénico del diastereoisómero obtenido como producto mayoritario es idéntica en todos los casos, se puede establecer una correlación entre la estereoquímica y los desplazamientos químicos de los protones de cada diastereoisómero.

Tabla 9: Datos espectroscópicos de ¹H RMN de los aductos de Michael **119-123** obtenidos a -78°C.

Entrada	X	Aducto	H(1)	δ(ppm)		J(Hz)	
				H(2)	H(3)	J(1,2)	J(2,3)
1	Cl	119A	5,10	4,36	3,92	4,8	9,6
2	Cl	119B	4,99	4,21	3,90	4,4	12,2
3	H	120A	5,09	4,30	3,98	4,7	8,5
4	H	120B	5,00	4,20	3,96	4,4	12,3
5	CH ₃	121A	5,09	4,25	3,96	4,7	8,2
6	CH ₃	121B	4,97	4,19	3,94	4,3	12,3
7	NO ₂	122A	5,57	4,84	4,01	4,9	10,9
8	NO ₂	122B	-	-	-	-	-
9	OMe	123A	5,14	4,32	3,96	4,8	8,8
10	OMe	123B	-	-	-	-	-

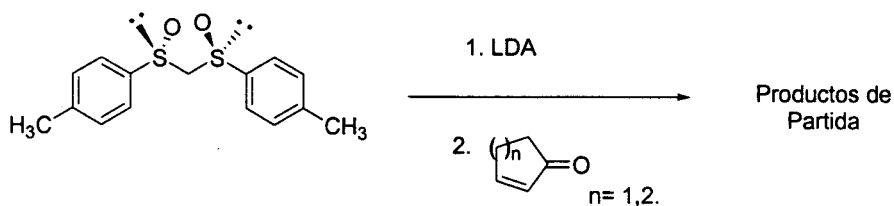
En todos los casos se observa que los protones H(1), H(2) y H(3) se encuentran más desapantallados en los producto de control termodinámico (**119A-123A**), que adicionalmente presentan un valor de la constante de acoplamiento entre los protones H(2) y H(3) significativamente inferior.

Con objeto de determinar la influencia que ejercen los dos grupos sulfinilos conjuntamente sobre el curso estereoquímico de la reacción, se llevó a cabo la adición nucleofílica utilizando (*R*)-metil *p*-tolil sulfóxido, **2(R)**, como donador de Michael (Esquema 53), es decir se eliminó uno de los grupos sulfinilos del nucleófilo. En este caso se obtuvo una mezcla equimolecular de diastereoisómeros, tanto en condiciones de control cinético como termodinámico (-78°C y temperatura ambiente, respectivamente). Es decir, en este caso ambos diastereoisómeros deben tener una estabilidad termodinámica similar y no se desplaza el equilibrio hacia un diastereoisómero mayoritariamente.



Esquema 53

Por último, se modificó la naturaleza del aceptor de Michael, adicionándose el anión del bis(sulfóxido) **1(S,S)** sobre ciclohexanona y ciclopentanona, pero con estos sustratos no se observó reacción alguna (Esquema 54).



Esquema 54

Por último, recordar que los *gem*-bis(sulfóxidos) son precursores directos de los correspondientes aldehídos y por lo tanto el anión de **1(S,S)** puede considerarse formalmente como un equivalente sintético de un formilo quiral, constituyendo ésta una buena metodología para síntesis de aldehídos ópticamente puros (Figura 37).

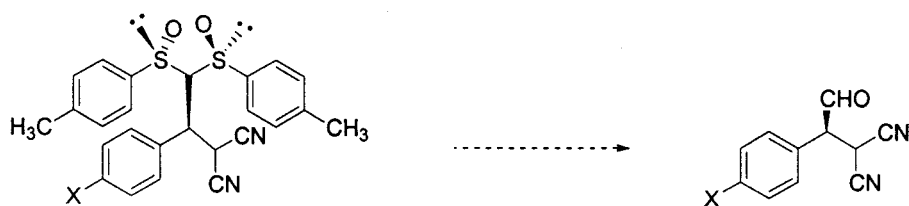
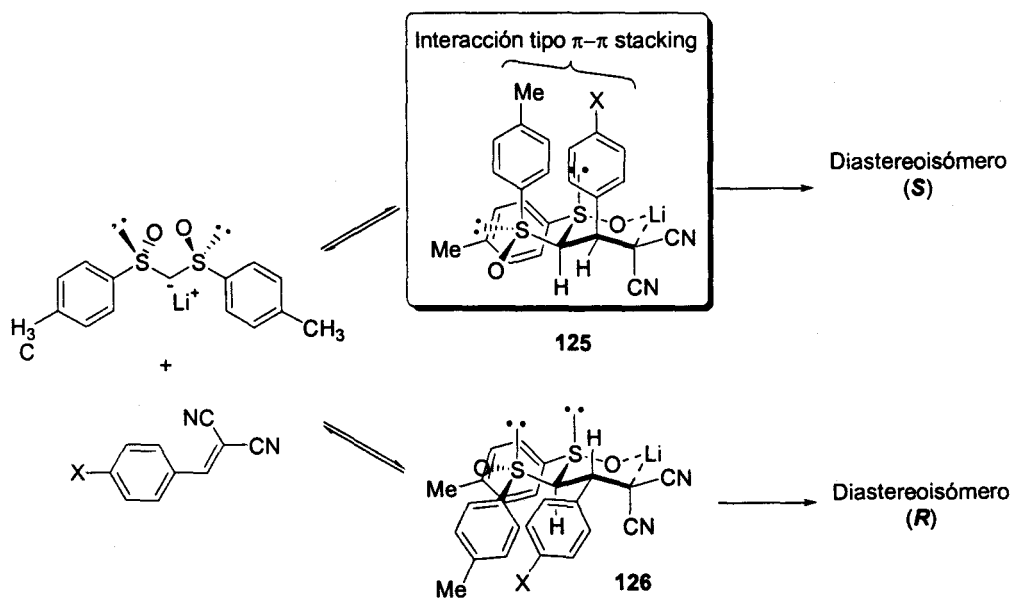


Figura 37

-Origen de la Diastereoselectividad-

La diastereoselectividad observada en condiciones de control termodinámico se puede justificar teniendo en cuenta la diferente estabilidad de los dos carbaniones de litio intermedios **125** y **126**. Analizando la estructura de ambos, se deduce que el anión **125** debería ser más estable gracias a la presencia de una interacción de transferencia de carga entre dos anillos aromáticos, uno del aceptor y otro del donador, en disposición 1,3-paralela (Figura 38).¹³¹

**Figura 38**

Esta hipótesis se ve apoyada por los resultados obtenidos con el metil *p*-tolil sulfóxido, donde la interacción tipo π - π stacking no es operativa ya que no es posible una disposición adecuada de las nubes π de los anillos aromáticos que permitiese estabilizar alguno de los diastereoisómeros (Figura 39). Por lo tanto, en este caso los dos diastereoisómeros **127** y **128** deben presentar estabilidades muy parecidas.

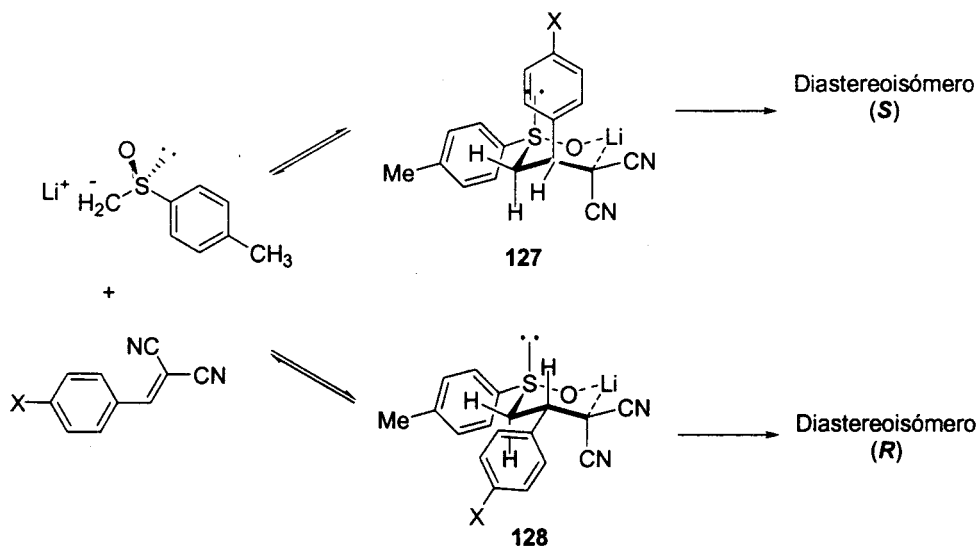


Figura 39

Por el momento, no ha sido posible obtener cristales adecuados de algunos de los aductos de Michael y determinar así de forma inequívoca la configuración del nuevo centro quiral. Sin embargo, los resultados obtenidos en la síntesis diastereoselectiva de 2-amino-4*H*-piranos, donde la estereoquímica *R* del nuevo centro quiral fue determinada mediante estudios de Rayos X, apoyan el modelo propuesto en el esquema. Si esto es así, la configuración del diastereoisómero (A) obtenido en condiciones de control termodinámico en nuestras adiciones de Michael será *R*.^{143a}

III.3. Complejos metálicos quirales de bis(sulfóxidos) con simetría C_2 .

La utilización de sulfóxidos como ligandos de diferentes metales de transición ha despertado un enorme interés en el campo de la química organometálica desde principio de los años 60, al determinarse el carácter ambidentado de este tipo de compuestos.¹³² Este interés se ha visto acrecentado al descubrirse la aplicación de los complejos de rutenio como agentes antitumorales potenciales¹³³ y como radiosensores en química bioorgánica.¹³⁴ Todo ello, unido al enorme potencial que representa la utilización de los complejos metálicos de sulfóxidos quirales en síntesis asimétrica nos impulsó a llevar a cabo un estudio de la capacidad y el modo de coordinación de algunos de los 1,2-bis(sulfinil)etanos con simetría C_2 , cuya síntesis describimos en el capítulo anterior.

Antes de pasar a discutir la estructura de nuestros complejos metálicos, resulta de interés analizar las características estructurales del grupo sulfinilo libre. Existe una gran controversia sobre la forma más adecuada para describir la estructura electrónica de los sulfóxidos. En este sentido han sido decisivos los datos aportados por los cálculos de orbitales moleculares y la espectroscopía de rayos X,¹³⁵ al demostrar que el enlace S-O en los sulfóxidos se encuentra polarizado, con densidad de carga negativa sobre el oxígeno y positiva sobre el azufre. Estos datos, unidos a la escasa longitud del enlace S-O, indican que la estructura del sulfóxido se puede representar como un híbrido en resonancia entre las tres formas canónicas representadas en la Figura 40, con una participación muy mayoritaria de las dos primeras.

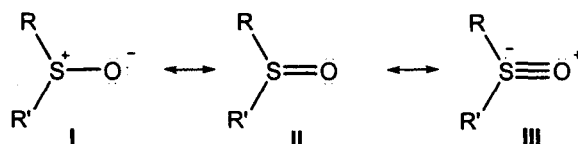


Figura 40

El comportamiento de los sulfóxidos como ligandos debe ser el resultado de la participación de la estructura I en los complejos coordinados por el oxígeno, mientras que la estructura II contribuye a la formación de complejos coordinados por el azufre.

Los primeros estudios sobre la naturaleza del enlace sulfóxido-metal se llevaron a cabo utilizando dimetilsulfóxido como ligando, y en éstos se ponía de manifiesto que con metales duros la coordinación tiene lugar a través del oxígeno, mientras que con metales blandos se coordina a través del azufre.¹³⁶ Sin embargo, hay que tener en cuenta que el carácter duro o blando de un ión metálico puede verse afectado en gran medida por la naturaleza de los ligandos que a él se coordinan.¹³⁷ En este sentido, los ligandos bidentados mixtos, que presentan en su estructura un sulfóxido quirral y otro heteroátomo son de gran interés en catálisis asimétrica, y resulta sorprendente el escaso número de ejemplos descritos en la literatura. En ellos, el modo de coordinación del grupo sulfinilo al metal viene condicionado en gran medida por la capacidad que presente el otro heteroátomo coordinado al metal para competir por la densidad electrónica. Así, los aceptores π fuertes disminuyen la densidad electrónica del metal y hacen que los metales blandos adquieran carácter de duros. Esta disminución de la densidad electrónica del metal puede ir acompañada de un cambio en el modo de coordinación del sulfóxido que, en lugar de coordinarse por el azufre (blando)

pasa a estar coordinado por el oxígeno (duro), para optimizar el solapamiento orbitalico. Adicionalmente, la coordinación a través del oxígeno sulfinílico puede verse favorecida por razones de tipo estérico y contribuciones de tipo entrópico.^{138,139}

Por lo tanto, el modo de coordinación del sulfóxido al metal se puede considerar que es el resultado de un balance fino entre los diferentes factores de tipo estéricos y electrónicos operativos en cada caso concreto.

En la Figura 41 se representa el modo de coordinación de los sulfóxidos con distintos elementos de la Tabla Periódica. En dicha figura se indica el número de estructuras moleculares de complejos metálicos de sulfóxidos determinadas por rayos X que contienen solo coordinación por el oxígeno (O), coordinación por el azufre (S), o ambas (S,O). Como puede verse, existe un predominio de la coordinación a través del oxígeno.

En general, la coordinación a través del azufre parece estar favorecida en los complejos con metales de transición d^6 y d^8 , probablemente como resultado de la formación de enlaces π por retrodonación.

IA												0				
H 4 O		IIA										IIIB IVB VB VIB VIIB				
Li 2 O												B 1 O				
Na 3 O																
		IIIA	IVA	VA	VIA	VIIA	VIII			IB	IIB					
K 2 O		Sc	Ti	V 3 O	Cr 1 S	Mn 3 O	Fe 2 S 5 O	Co 4 O	Ni 5 O	Cu 26 O	Zn 2 O					
	Sr 1 O	Y 1 O	Zr 3 O	Nb	Mo 13 O	Tc 1 S	Ru 44 S 8S,O 4 O	Rh 26 S 3S,O 1 O	Pd 5 S 2S,O 1 O	Ag 1 O	Cd 13 O	In 4 O	Sn 18 O			
		La ^a 31 O	Hf	Ta		Re 1 S 2 O	Os 2 S 2 O	Ir 7 S	Pt 74 S 1S,O 1 O		Hg 8 O	Tl 1 O	Pb 4 O			
		Ac ^b 17 O														

^aLantánidos: La, Ce, Pr, Nd, Sm, Eu, Er, Yb, Lu. ^bActínidos: Th, U.

Figura 41

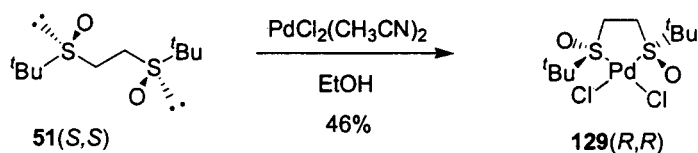
El modo de coordinación del azufre al metal se puede determinar fácilmente mediante métodos espectroscópicos de $^1\text{H-RMN}$ y de IR.¹³⁶ Así, en los complejos metálicos donde el sulfóxido se coordina a través del oxígeno se observa tan solo un ligero desplazamiento hacia campo bajo de la señal de los protones en α al grupo sulfinilo, frente a los grandes desapantallamientos que se producen cuando la coordinación tiene lugar a través del azufre (1 ppm). En los espectros de IR también se observan mayores desplazamientos de la frecuencia de absorción del enlace S-O (ν_{SO}) en los complejos coordinados por el azufre frente a los unidos a través del oxígeno. Este desplazamiento de la banda de IR en los complejos coordinados por el azufre es debida a una donación de densidad electrónica del átomo de oxígeno sulfinílico para compensar la disminución de densidad electrónica del azufre al coordinarse al metal y por ello suele ir acompañada de una disminución de la longitud del enlace S-O.

III.3.1. Síntesis de complejos metálicos de Pd(II) y Ru(II).

Para estudiar el comportamiento de nuestros bis(sulfóxidos) como ligandos de metales de transición y determinar su modo de coordinación decidimos preparar varios complejos metálicos de Pd y Ru, utilizando algunos de los diferentes 1,2-bis(alquil y arilsulfinil)etanos con simetría C_2 previamente sintetizados.

Como discutiremos más adelante (ver Capítulo IV) la reacción de sustitución alílica puede ser catalizada por un amplio rango de metales, siendo el paladio uno de los más utilizados y de los que mejores resultados ha proporcionado. En este sentido, nuestro interés hacia la utilización de bis(sulfóxidos) como ligandos quirales en reacciones de sustitución alílica nos impulsó a estudiar en primer lugar el complejo de paladio del (*S,S*)-1,2-bis(*tert*-butilsulfinil)etano **51**(*S,S*), pensando que el gran impedimento estérico asociado a los grupos *tert*-butilo podría ser útil a la hora de conseguir una buena inducción en la sustitución alílica.

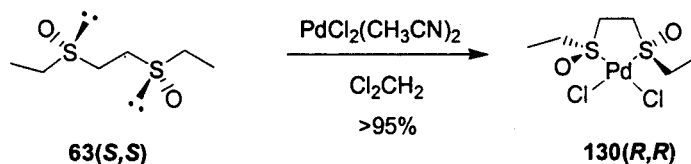
El complejo *cis*-dicloro[(*R,R*)-bis-(*tert*-butilsulfinil)etano]paladio(II), **129**(*R,R*), se preparó mediante tratamiento de una suspensión de bis(acetonitrilo)dicloropaladio(II) en etanol con una disolución del ligando **51**(*S,S*) en el mismo disolvente, a temperatura ambiente. El complejo formado precipita como un sólido amarillo que, una vez filtrado, simplemente se lava con éter (Esquema 55).



Esquema 55

El complejo de paladio tiene estructura plano cuadrada en torno al metal y un simple análisis de los espectros de RMN de protón y carbono del crudo de reacción muestra que mantiene el eje de simetría C_2 . Adicionalmente, el fuerte desapantallamiento que experimentan los protones metilénicos del fragmento de etano (0,6 ppm, Tabla 10, entrada 1) nos indica que la coordinación del sulfóxido al metal tiene lugar por el azufre. Por otro lado, se observa un considerable incremento de la no-equivalencia de los protones metilénicos como reflejo de la mayor rigidez conformacional del ligando coordinado al paladio. Asimismo, en el espectro IR la frecuencia de la banda correspondiente a la vibración de tensión $\nu(\text{S-O})$ muestra un desplazamiento hacia valores superiores, de 1033 cm^{-1} en el ligando libre a 1043 cm^{-1} en el complejo, lo que indica de nuevo una coordinación a través del azufre.

En cuanto al complejo de paladio del (*S,S*)-1,2-bis(etilsulfinil)etano, *cis*-dicloro[*(R,R)*-bis-(etilsulfinil)etano]paladio(II), **130(R,R)**, su preparación se llevo a cabo en diclorometano y a temperatura ambiente, precipitando el producto como un sólido amarillo anaranjado, insoluble en la mayoría de los disolventes ensayados (Esquema 56). Afortunadamente, el complejo resultó ser soluble en acetonitrilo, permitiendo su caracterización. Al igual que en el caso anterior, todos los datos espectroscópicos reflejados en la Tabla 10, indican una clara coordinación a través del azufre.

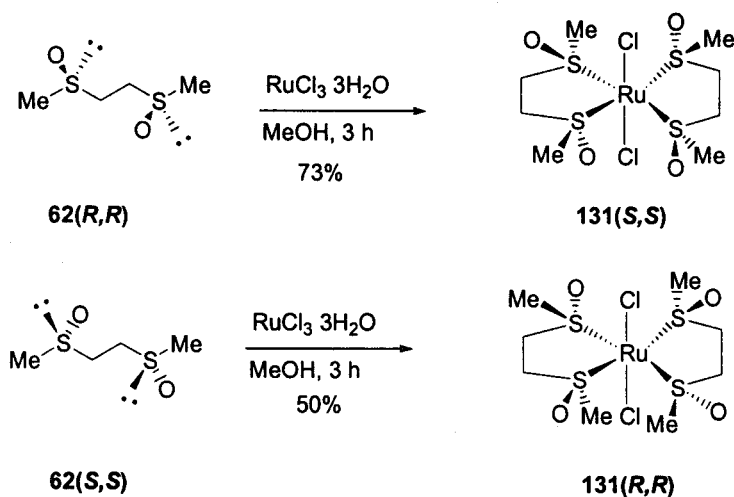


Esquema 56

De forma análoga se intentaron preparar los complejos de paladio del 1,2-bis(*orto*-tolilsulfinil)etano y 1,2-bis(mesitilsulfinil)etano como ejemplo de derivados aromáticos, pero sin éxito. Como en los casos anteriores se observa la desaparición del producto de partida y la formación de un sólido amarillo, que al ser insoluble en todos los disolventes deuterados utilizados ha impedido su correcto análisis y caracterización.

Adicionalmente, y como se ha comentado anteriormente, el estudio de estos complejos metálicos presenta un interés especial en química bioinorgánica como agentes anticancerosos potenciales. En este sentido, cabe destacar que el grupo del profesor James ha estudiado la actividad antitumoral de los complejos antes mencionados, comprobándose que los isómeros *trans* presentan una mayor capacidad de acumulación en las células y de interacción con el ADN.³⁰ El diseño modular de nuestros ligandos, unido a la posibilidad de acceder fácilmente a ambos ligandos enantiómeros nos animó a investigar su coordinación con Ru, para estudiar la influencia de la quiralidad y la naturaleza del sustituyente sulfínico sobre su posible actividad antitumoral y por su posible utilización en catálisis asimétrica.

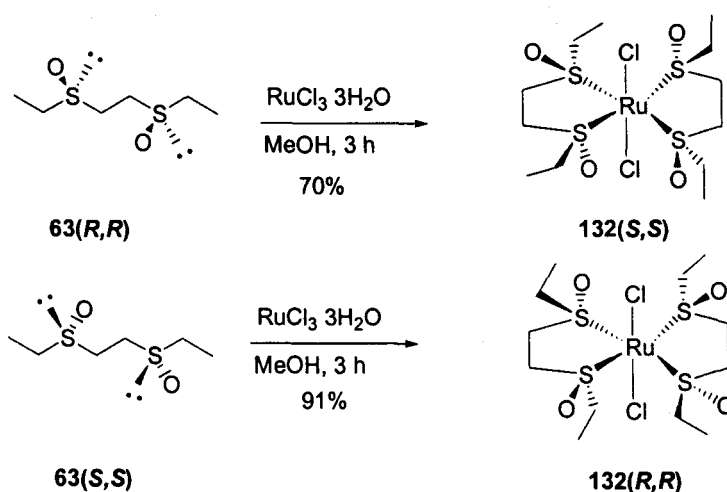
Este trabajo lo hemos realizado en colaboración con el Profesor Brian James, y parte de la síntesis de los complejos así como el estudio de su actividad biológica se ha llevado a cabo en sus laboratorios. Los ligandos seleccionados para dicho estudio fueron el (*S,S*)-bis(metilsulfinil)etano **62**(*S,S*), su enantiómero **62**(*R,R*), el (*S,S*)-bis(etilsulfinil)etano **63**(*S,S*) y su enantiómero **63**(*R,R*). El objetivo sintético en esta parte del proyecto consistía en la preparación de los complejos de Ru(II) con geometría *trans*, debido a su mayor interés biológico. Encontramos que el simple tratamiento del bis(metilsulfinil)etano **62**(*R,R*) con 1 mol equiv. de $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ en metanol, durante 3 horas, permite obtener el correspondiente complejo de Ru(II) **131**(*S,S*) con 73% de rendimiento. El complejo enantiómero **131**(*R,R*) se obtuvo de forma análoga, a partir del ligando **62**(*S,S*) con un 50% de rendimiento (Esquema 57).⁷²



Esquema 57

Aunque, no se han podido conseguir cristales adecuados para la determinación estructural de estos complejos mediante difracción de rayos-X, se han podido caracterizar en base a sus datos espectroscópicos de RMN. La simplicidad del espectro $^1\text{HRMN}$ debido a la simetría C_2 de la molécula permite asignar la geometría *trans* al complejo, mientras que el fuerte desapantallamiento que experimentan los protones metilénicos del fragmento de etano (0,7 ppm, Tabla 10, entradas 3 y 4), junto con el desplazamiento de la banda $\nu(\text{S-O})$ en IR de 1026cm^{-1} a 1084cm^{-1} , nos indica que la coordinación del sulfóxido al metal tiene lugar por el azufre. Por otro lado, cabe destacar que se observa un considerable incremento de la no-equivalencia de los protones metilénicos, de 60 Hz en el ligando libre a 200 Hz en el complejo, como reflejo de la mayor rigidez conformacional del ligando coordinado al rutenio.

En lo relacionado con el complejo *trans* de Ru(II) del 1,2-bis(etilsulfinil)etano, su síntesis presentaba a priori un reto mayor ya que, como se ha comentado antes, los trabajos previos sobre el bis(sulfóxido) análogo *meso* tan solo habían permitido obtener el complejo *cis*.^{32a)} Resultados posteriores han demostrado que el complejo *trans* se puede obtener, aunque con bajos rendimientos (30%), a partir del complejo dinuclear $[\text{RuCl}(\text{BSO-Et})(\text{H}_2\text{O})]_2(\mu\text{-Cl})_2$. Afortunadamente, en nuestro caso el tratamiento del (*S,S*)-bis(etilsulfinil)etano **63(S,S)** y su enantiómero **63(R,R)** con $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ en las mismas condiciones utilizadas anteriormente con los metil derivados, rinden los correspondientes complejos de Ru(II) **132(R,R)** y **132(S,S)** respectivamente, con altos rendimientos (Esquema 58).



Esquema 58

Los datos espectroscópicos tanto de RMN como de IR permiten confirmar la formación de un complejo octaédrico de Ru(II), en el que el grupo sulfóxido está coordinado a través del átomo de azufre. Adicionalmente cabe destacar que todos los complejos de Ru preparados son solubles en agua y lo bastante estables al aire para poder llevar a cabo su purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice.

Tabla 10: Datos espectroscópicos (^1H -RMN y IR) de los bis-sulfóxidos, $\text{RS(O)CH}_2\text{CH}_2\text{S(O)R}$, como ligando libre y en sus complejos metálicos de Pd y Ru

Entr.	Ligando (R)	Complejo (Metal)	IR, ν_{SO} (cm^{-1})		^1H -RMN (ppm) ^a		$\Delta\nu$ (Hz) ^b	
			Libre	Compl.	Libre	Compl.	Lib.	Compl.
1	51(<i>S,S</i>)(<i>t</i> Bu)	129(<i>R,R</i>)(Pd)	1033	1043	2,98/2,90	3,74/3,44	40	150
3	63(<i>S,S</i>)(Et)	130(<i>R,R</i>)(Pd)	1015	1128	3.10/2.90 ^c	4.05/3.65 ^c	100	150
3	62(<i>R,R</i>)(Me)	131(<i>S,S</i>)(Ru)	1026	1084	3,32/3,19	4,10/3,70	65	200
4	62(<i>S,S</i>)(Me)	131(<i>R,R</i>)(Ru)	1026	1084	3,32/3,19	4,10/3,70	65	200
5	63(<i>R,R</i>)(Et)	132(<i>S,S</i>)(Ru)	1015	1079	3,21/3,12	3,87/3,66	46	135
6	63(<i>S,S</i>)(Et)	132(<i>R,R</i>)(Ru)	1015	1079	3,21/3,12	3,87/3,66	46	135

^aDesplazamiento químico de los protones metilénicos CH_2CH_2 en D_2O ^bDiferencia de desplazamiento químico de los protones metilénicos (500MHz). ^cEspectros registrados en CD_3CN

III.3.2. Estudios preliminares de la actividad anticancerosa de los complejos de Ru(II).

III.3.2.1. Antecedentes.

El cáncer es una enfermedad progresiva que se define como un conjunto de trastornos caracterizado por un crecimiento anormal, incontrolado e invasivo de células no diferenciadas de un tejido. Dependiendo del tejido implicado o la parte del cuerpo donde se desarrolle, puede presentarse de varias formas. Así, mientras que en la mayoría de los tumores las células cancerosas están agrupadas y localizadas, existen otros tumores como la leucemia donde las células malignas están muy dispersas en el sistema sanguíneo.¹⁴¹

En la actualidad el tratamiento del cáncer depende en gran medida de su detección, cuando éste se encuentra en un primer estadio, se utiliza una combinación de cirugía y radioterapia, mientras que en estados más avanzados se recurre a la quimioterapia. La quimioterapia consiste en dirigir agentes químicos tóxicos hacia las células tumorales. Sin embargo, y debido a la baja selectividad de estos agentes sobre las células cancerosas frente a las células sanas, los tratamientos de quimioterapia presentan una serie de efectos secundarios como son náuseas, vómitos y pérdida del cabello, entre otros. Como agentes quimioterápicos se usan principalmente compuestos orgánicos, ya sean de origen sintético o de origen natural, tales como agentes alquilantes, antibióticos y alcaloides. Los compuestos inorgánicos apenas se utilizaron hasta el descubrimiento por serendipia de las propiedades antitumorales del *cis*-platino (133, Figura 43).¹⁴² Desde este descubrimiento, aunque el interés hacia el desarrollo de complejos inorgánicos como agentes anti-tumorales ha sido muy intenso, los progresos en este campo han sido muy escasos.

El *cis*-platino, solo o en combinación con otros fármacos, ha mostrado ser eficaz contra una gran variedad de tumores (ovario, testículo, cabeza, cuello, pulmón y cervicales). Sin embargo, debido a los fuertes efectos tóxicos de este compuesto, se han intentado desarrollar análogos para disminuir dicha toxicidad. Así surgió una segunda generación de derivados de Pt entre los que destaca el carboplatino 134 (Figura 43)^{143,144} que presenta una toxicidad algo menor a la del *cis*-platino. Tanto el *cis*-platino como su análogo el carboplatino tienen dos importantes inconvenientes:

- a) Toxicidad, debida principalmente a la unión de estos compuestos a determinadas proteínas.
- b) Aparición de resistencias al tratamiento con fármacos de primera y segunda generación. Esto ha motivado el desarrollo de una tercera generación de compuestos de Pt mono, di o trinucleares que se administran conjuntamente con *cis*-platino o carboplatino para vencer esas resistencias. Aquí destacamos el complejo bis(acetato)ammina(ciclohexilamina)dicloroplatino(IV) (JM 216) 135, primer complejo de Pt que se administra vía oral y el complejo amminadicloro(2-metilpiridina)platino(II) (AMD 473)¹⁴⁵ 136 que, al incorporar un sustituyente voluminoso en su estructura, impide su reacción con glutatión (Figura 43).

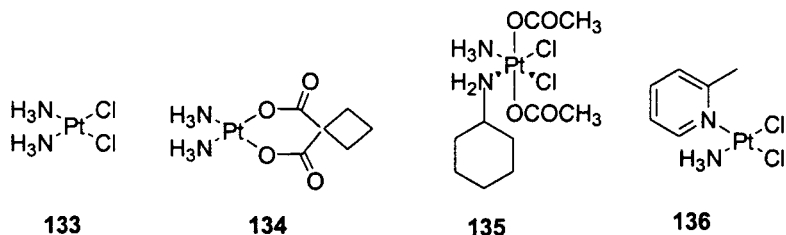


Figura 43

El mecanismo de acción más aceptado para estos fármacos es por unión a las cadenas de ADN impidiendo la reproducción celular, de acuerdo con los estudios llevados a cabo por Sherman y Lippard y por Bloemink y Reedijk.^{146,147} La acción de estos fármacos comprende las siguientes etapas:

- Hidrólisis controlada
- Transporte y unión al ADN
- Unión específica a bases nitrogenadas de guanina vecinales en la posición G-N7
- Distorsión específica del ADN alterando su interacción con proteínas.

El *cis*-platino se administra por vía intravenosa en forma de disolución salina. Aproximadamente la mitad se une a proteínas séricas y se excreta directamente, el resto se distribuye por diversos tejidos. En sangre, debido a la relativamente alta concentración de iones Cl⁻ el *cis*-platino no se hidroliza. A continuación, atraviesa la membrana celular por difusión pasiva y una vez en el citoplasma, donde la concentración de iones Cl⁻ es menor, se produce su hidrólisis dando lugar a complejos catiónicos que son las formas activas que interaccionan con el ADN (Figura 44).

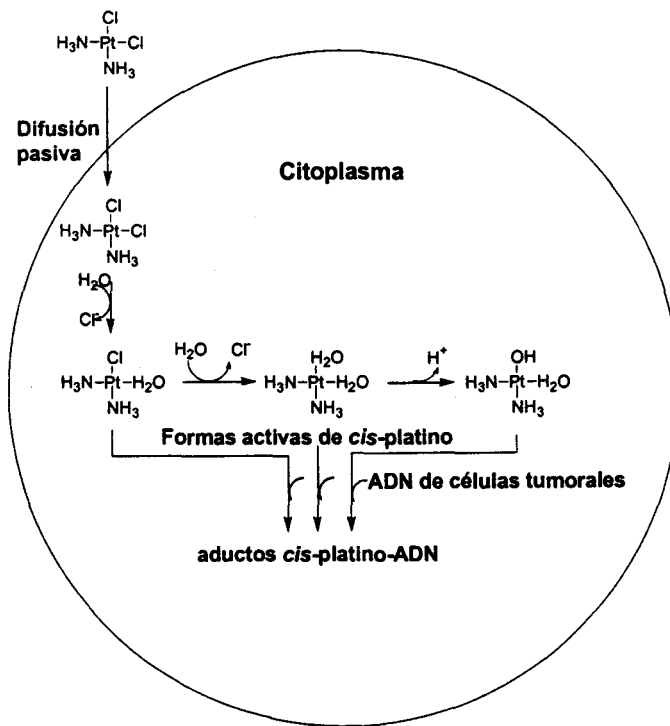


Figura 44

- Complejos de Ru con DMSO-

En las dos últimas décadas se ha abordado el estudio de otros metales de transición, con objeto de disponer de nuevos complejos metálicos para el tratamiento de tumores resistentes al *cis*-platino.¹⁴⁸ En particular, han adquirido un gran interés los complejos de Ru(II) y Ru(III) con DMSO como ligando (Figura 45), que han mostrado en algunos ensayos realizados *in vivo* una actividad antineoplásica similar a la del *cis*-platino.

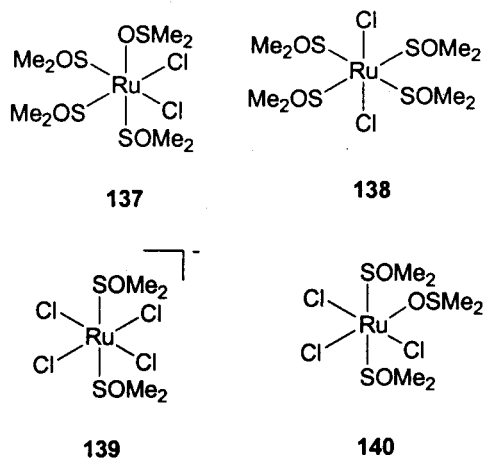


Figura 45

En lo referente al mecanismo de acción de estos derivados, la interacción del ADN con complejos metálicos octaédricos ha sido menos estudiada que en el caso del *cis*-platino y análogos. No obstante, se postula que los pasos que los complejos de Ru siguen tras su administración vía intravenosa, son los siguientes:¹⁴⁹

- Unión a transferrina y distribución selectiva a tejidos ricos en receptores de transferrina.
- Los complejos de Ru muestran una baja predisposición para reacciones de intercambio pero son capaces de unirse a biomoléculas como los ácidos nucleicos.
- Son capaces de formar enlaces covalentes en la posición N7 de bases nitrogenadas de guanina en las cadenas de ADN.

La investigación de las propiedades biológicas de los complejos de Ru(II) se ha centrado principalmente en los dos isómeros: *cis* y *trans*-RuCl₂(DMSO)₄, 137 y 138 (Figura 45). La diferencia entre la actividad los isómeros *cis* y *trans* ha sido atribuida al diferente comportamiento que ambos estereoisómeros presentan en agua. En estudios preliminares llevados a cabo sobre carcinomas Ehrlich y leucemia linfoide L1210, el *cis*-RuCl₂(DMSO)₄ 137 ha mostrado importantes propiedades en comparación con el *cis*-platino. Se ha determinado su actividad como inhibidor de la síntesis de ácidos nucleicos a dosis relativamente bajas, ejerciendo un daño celular similar al *cis*-platino. La actividad antineoplásica del complejo 137 ha sido estudiada en ratones tomando como modelo los tumores: carcinoma de pulmón de Lewis, melanoma B16 y carcinoma mamario Mca. El

complejo consiguió reducir el crecimiento de todos los tumores ensayados con la ventaja de una menor toxicidad en comparación con las dosis efectivas usadas para el *cis*-platino. El complejo 138 ha mostrado un efecto mayor como inhibidor del crecimiento en tumores primarios y como antimetastásico, aunque resulta diez veces más tóxico que el isómero *cis*. Por otro lado, estudios adicionales han demostrado que aumenta significativamente la supervivencia de ratones leucémicos.

Los estudios preliminares llevados a cabo con el complejo de Ru(III) *mer*- $\text{RuCl}_3(\text{DMSO})_2(\text{DMSO})$ 140 han mostrado que, por una parte, este complejo es tan efectivo como el *cis*-platino en la inhibición de tumores primarios subcutáneos y, por otra, más potente que el *cis*-platino en cuanto a aumento de la supervivencia se refiere. Según los estudios llevados a cabo, estos complejos de Ru(III) se concentran preferentemente en la mucosa intestinal, el epitelio pulmonar y los tejidos tumorales.

Adicionalmente, el complejo $\text{Na}[\text{trans-RuCl}_4(\text{DMSO})_2]$ 139 se ha utilizado como precursor para la síntesis de una serie de complejos con ligandos mixtos (DMSO, N) como son el *mer*- $\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{DMSO})\text{Im}$ y $\text{Na}[\text{trans-RuCl}_4(\text{DMSO})(\text{Im})]$. De las pruebas realizadas con ambos compuestos en animales portadores de carcinomas pulmonares, melanomas y carcinoma mamario, se desprende que el $\text{Na}[\text{trans-RuCl}_4(\text{DMSO})(\text{Im})]$ es mucho más efectivo, lo que se ha atribuido a su solubilidad en agua. Sava et al. demostraron que la administración de dicho complejo, acompañada de una extirpación quirúrgica del tumor, prevenía la formación de metástasis e inhibía el crecimiento de tumores aparecidos por metástasis en el pulmón de conejos portadores de carcinomas mamarios. Este complejo iónico presenta además como ventaja su baja toxicidad sobre tejidos sanos como el hígado, el epitelio renal, las células musculares, las células hepáticas y la médula ósea. Un estudio reciente llevado a cabo sobre células de linfoma TLX5 sugiere una ausencia de efectos tóxicos directos en la acción antimetastásica del complejo.

De todo lo antes expuesto y como análogo del complejo biológicamente activo 138, la determinación del efecto anti-tumoral de nuestros complejos quirales de rutenio parece la etapa siguiente lógica. Cabe destacar que los resultados que vamos a detallar a continuación son preliminares y por lo tanto incompletos, por lo que su interpretación no debe ser sobreestimada.

III.3.2.2. Resultados y discusión.

Los ensayos de citotoxicidad *in vitro* se utilizan como sistemas básicos de prueba para evaluar la acción antitumoral directa de determinadas sustancias y para determinar posibles

especificidades tumorales. Los resultados obtenidos dependen no solo del tipo de línea celular utilizada sino de las condiciones empleadas en la realización de dichas pruebas como son: tiempo de incubación de las células con la sustancia a testar, incubación en condiciones de hipoxia o no, pH del medio, etc.

a) Ensayos de acumulación celular.

En primer lugar se procedió al estudio de la capacidad de estos complejos para atravesar la membrana celular. Como hemos comentado anteriormente, la capacidad de estos complejos de atravesar la membrana celular y unirse al ADN son dos consideraciones importantes que hay que tener en cuenta a la hora de estudiar su actividad y un posible mecanismo de acción de estos fármacos.

El propósito de este ensayo es, por lo tanto, determinar si los complejos de Ru(II) sintetizados, **131(S,S)**, **131(R,R)**, **132(S,S)** y **132(R,R)**, son capaces de acumularse en el interior de las células. Se utilizan para ello células sanas obtenidas a partir de una línea celular proveniente de ovario de hamster chino (CHO), elegidas porque poseen un ciclo de crecimiento bastante rápido. Aproximadamente 10^3 células/mL fueron incubadas durante 2 horas en medio α +/ α - con distintas disoluciones de los complejos hasta alcanzar una concentración de 0,1, 0,5 y 1,4 mM. Paralelamente 10^3 células/mL fueron incubadas en el mismo medio como control.

Transcurrido este tiempo, se añadió Tripsina para despegar las células de la base del recipiente, se añadió 9 mL de medio α +/ α - y se pasaron a tubos de prolipropileno donde se centrifugaron y lavaron con una disolución tampón (PBS) (10 mL, 0°C) para retirar los restos que pudiera quedar de complejo. Este procedimiento se repitió 3 veces.

Las células obtenidas se resuspendieron en 7,5 mL de disolución PBS y se dividió en dos fracciones: una para determinar la cantidad de Ru presente y la otra para contar las células.

La fracción utilizada para determinar la cantidad de Ru que ha penetrado en las células se centrifugó y se decantó el sobrenadante. Las células se dejaron secar toda la noche a 37°C, se les añadió 50 μ L de HNO₃ para digerirlas y se dejaron reposar toda la noche a 37°C para conseguir la digestión total de las células.

Una vez completada esta última, se les añadió agua destilada (500 μ L) y se determinó el contenido de Ru mediante absorción atómica. Los resultados obtenidos indican la cantidad de complejo (expresado como ng Ru/ 10^3 células) presente en la totalidad de la célula, es decir, sin tener en cuenta lo que pueda haberse unido a proteínas, membrana, etc. (Figura 46).

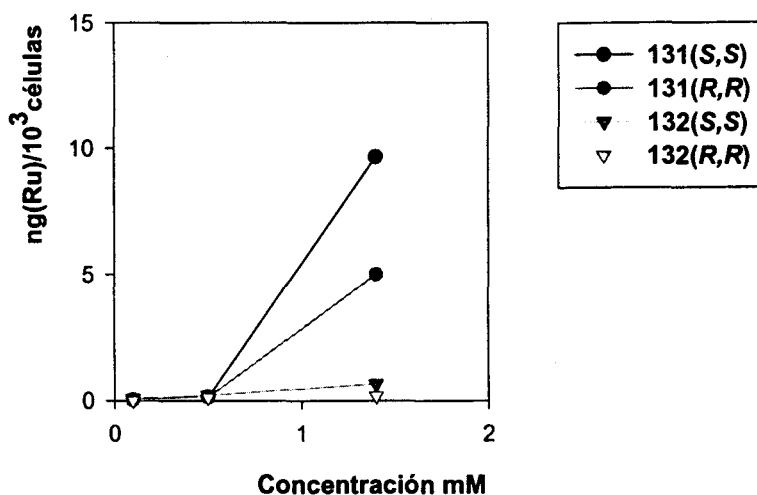


Figura 46

Aunque en la gráfica se puede apreciar alguna característica común para los 4 complejos ensayados, existe una diferencia clara en cuanto a la acumulación presentada por los complejos del etilo y los del metilo. Así, aunque en los 4 casos se advierte un incremento al pasar de una concentración 0,5 mM a 1,4 mM, en el caso de los etilderivados **132(S,S)** y **132(R,R)** este incremento no es suficiente como para hablar de cantidades significativas de Ru presente en la célula. Por el contrario, los metilderivados **131(S,S)** y **131(R,R)** no solo se acumulan significativamente más que los complejos anteriores sino que se acumulan hasta 55 y 30 veces más, respectivamente, que el complejo formado con el ligando *meso*, ensayado previamente por el grupo del profesor Brian.³⁰

Aunque estos resultados son aún preliminares y no nos permiten sacar ninguna conclusión definitiva, la coherencia de los datos obtenidos (mayor concentración de complejo ensayado, mayor cantidad de Ru presente en la célula) junto con la existencia de una clara diferencia entre los resultados correspondientes a los complejos ensayados, parecen indicar que los complejos **131**, a diferencia de los **132**, son capaces de atravesar la membrana celular.

b) Ensayo del bromuro de 3-(4',5'-dimetiltiazol-2'-il)-difenil-2*H*-tetrazolio (MTT).

Esta prueba se trata de un ensayo colorimétrico usado frecuentemente en clínica por su efectividad, y se fundamenta en la reducción de la sal de tetrazolio, MTT, a formazán por mitocondrias funcionales, lo que implica la presencia de células vivas (Figura 47).¹⁵⁰

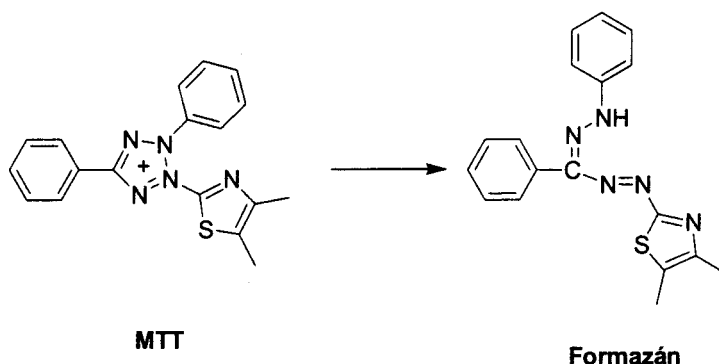


Figura 47

Para este ensayo se utilizaron células tipo MDA-MB-435s. Se trata de una línea celular humana aislada a partir de un carcinoma de mujer de 31 años de raza caucásica (carcinoma ductal de glándula mamaria). Los complejos ensayados fueron **131(S,S)** y **131(R,R)**.

Las células fueron diluídas en el medio adecuado hasta conseguir una concentración de aproximadamente 1×10^5 cel/ml y repartidas entre los pocillos de una microplaca en volumen de 100 μ l., así como una suspensión de células en el mismo medio y que serían utilizadas como control. Al día siguiente, tras comprobar que las células crecían de forma correcta y que no habían sufrido contaminación alguna, se añadió a cada pocillo excepto al control 100 μ l de una disolución del complejo a distintas concentraciones.

Las microplacas fueron incubadas durante 72 horas a 37°C, tras lo cual se añadió 50 μ l de una disolución de MTT (amarillo) y se incubó durante 4 horas más para permitir a las células metabolizar la sal. Tras esta incubación, y gracias a la acción de deshidrogenasas mitocondriales, se forma una sal de formazán (violeta) insoluble en medio acuoso. Tras eliminar el medio por aspersión, los cristales de formazán formados se disolvieron en 150 μ l de DMSO, se agitó la microplaca durante 10 minutos y se determinó la absorbancia a 590 nm en un lector de microplacas. Los valores de absorbancia presentan una correlación directa con el número de células vivas (Figura 48).

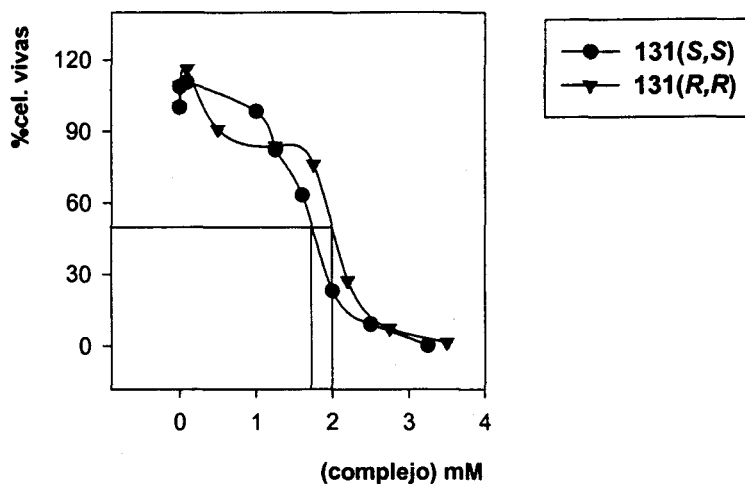


Figura 48

Ambos complejos ejercen un claro efecto tóxico sobre las células tumorales, siendo la IC_{50} (concentración necesaria para inhibir el crecimiento en un 50%) para los complejos 131(S,S) y 131(R,R) de 1,7 y 2 mM respectivamente, por lo que no se puede hablar de una diferencia significativa entre ambos complejos. Aunque dicha concentración es superior a la que presenta el *cis*-platino, los resultados resultan ser muy prometedores para la realización de otra serie de ensayos como sería su utilización en combinación conjunta con el *cis*-platino.

Paralelamente al estudio biológico de estos complejos, hemos intentado determinar las bases moleculares de esta actividad, mediante un estudio de RMN. La molécula diana para la mayoría de los compuestos inorgánicos con actividad antitumoral parece ser el ADN. Concretamente, en el caso del *cis*-platino el modo de acción más aceptado es su interacción bifuncional con los nitrógenos N7 de dos guaninas seguidas [d(GpG)] o de una adenosina y una guanina [d(ApG)], inhibiendo así la replicación celular y provocando la muerte de las células tumorales.¹⁵¹ De forma análoga, los datos actuales en relación con la actividad de los complejos octaédricos de rutenio 137 y 138 apuntan que su diana biológica es el ADN, siendo las bases guaninas el sitio de ataque preferente. Con el fin de emular la interacción de nuestros complejos con el ADN hemos utilizado para nuestro estudio el nucleótido 2'-deoxiguanosina 5'-monofosfato (5'-dGMP) 141 (Figura 49).

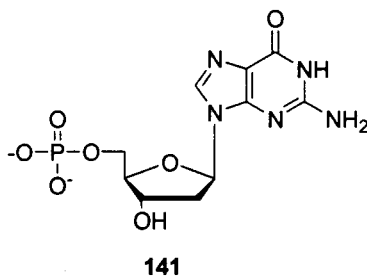


Figura 49

Como primera etapa a este estudio se ha llevado a cabo un análisis sobre el perfil de disociación del complejo **132(S,S)** en agua. Para ello se ha preparado una disolución 20mM del complejo en una mezcla H_2O/D_2O (90/10) y se ha estudiado su hidrólisis por RMN, mediante el registro de espectros de 1H RMN a diferente tiempos, utilizando la secuencia de pulso Watergate para la supresión de la señal del agua. Se ha seguido el procesos de hidrólisis mediante el análisis de la zona del espectro próxima a 1 ppm, donde la señal del metilo del grupo etilsulfínilo aparece como un triplete a 1,4 ppm para el complejo **132(S,S)** y a 1.2 ppm en el ligando libre **63(R,R)**. Figura 50.

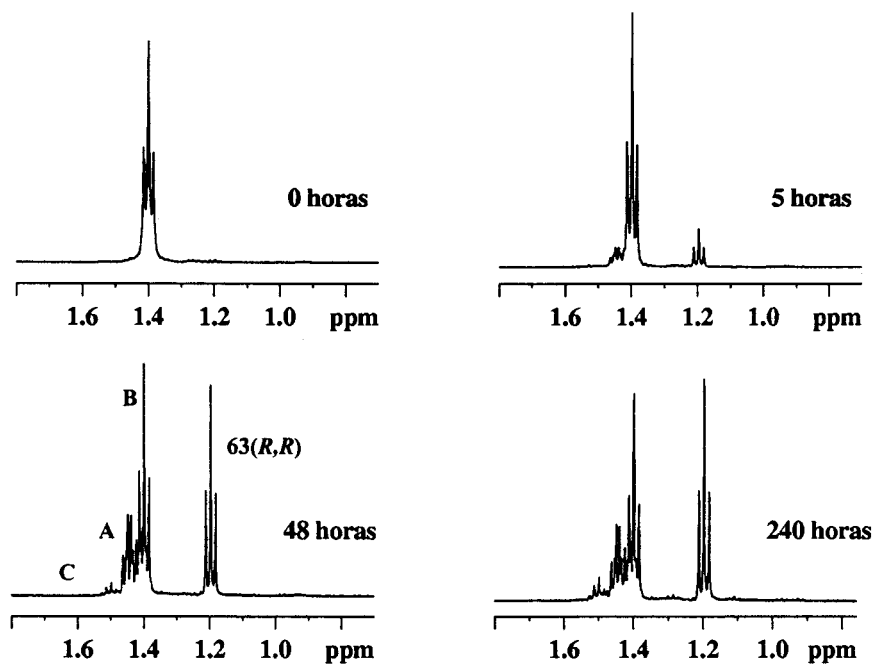


Figura 50

Se observa que el sistema evoluciona con el tiempo, presentando como característica más destacable un aumento del ligando libre con el tiempo y la aparición de otras señales alrededor de 1,5 ppm, es decir en la zona donde aparece también el metilo del complejo. Después de 50 horas el sistema se estabiliza, observándose la formación de un cuarto compuesto además del ligando libre (Figura 50). Tentativamente, y basándonos fundamentalmente en el desplazamiento químico y la multiplicidad de las señales, se han asignado cada una de ellas a las estructuras A-C, representadas en la Figura 51, donde se indica la proporción en que se encuentran presentes en la muestra.

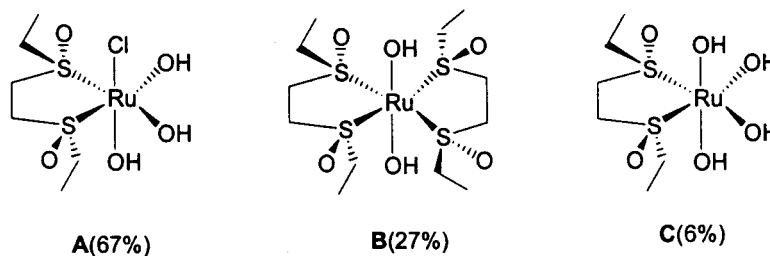


Figura 51

Con el fin de estudiar la interacción de los complejos con el nucleótido se preparó en un tubo de RMN una disolución 20mM de 5'-dGMP (141, Figura 49) y el complejo 132(S,S) en una mezcla de H_2O/D_2O (90/10). Se incubó la mezcla a 37°C, y se siguió la reacción mediante RMN de protón y de fósforo. El espectro de RMN de protones indica la desaparición inmediata de los compuestos A y C, seguida varias horas después por la desaparición del compuesto B. En la zona aromática donde aparece el proton H-8 de la guanina se aprecia la desaparición paulatina del producto de partida y la aparición de varios singuletes, entre 8,4 ppm y 8,7 ppm. Cabe destacar que la aparición de estos singuletes va acompañada de la aparición de varias señales de protones anoméricos, entre 6,3 y 6,5 ppm, como doblete de dobletes o como tripletes. Adicionalmente, el espectro de fósforo 31 indica la desaparición del producto de partida y la aparición de varias señales en las zonas del espectro próximas a 1 ppm y a 12 ppm. (Figura 52).

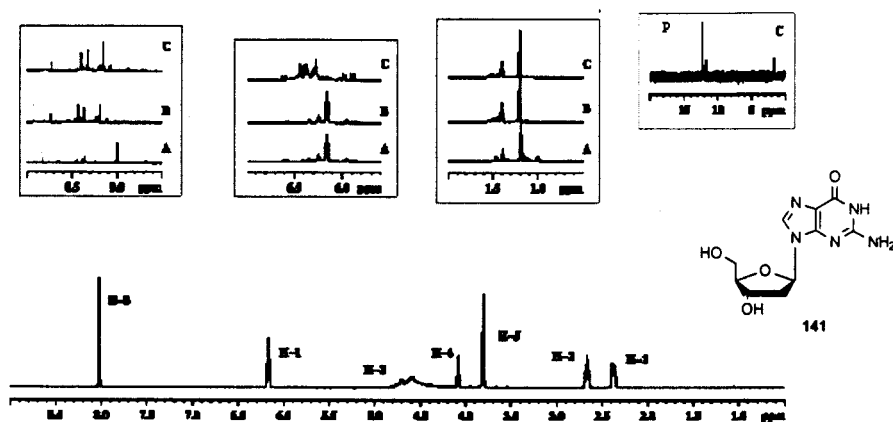
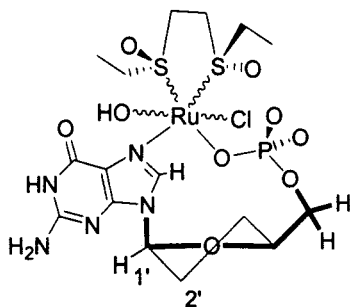


Figura 52. Estudio de la interacción del compuesto 63(*R,R*) con (5'-dGMP) 141 a 37 °C tras 16 h (A), 124h (B) y 165 h (C).

Llegados a este punto, resulta muy difícil determinar la estructura de los productos formados, pero podemos sin embargo sacar algunas conclusiones de interés. Así, la aparición de singuletes a campo bajo, entre 8,4 y 8,7 han sido interpretada en la literatura como prueba de una coordinación del nucleótido al metal a través del nitrógeno 7 de la guanina.¹⁵² Por su parte, la aparición de señales de fósforo alrededor de 12 ppm es característica de una coordinación a través del oxígeno del grupo fosfato. Adicionalmente, la aparición de protones anoméricos en forma de doblete de doblete, en lugar de triplete, es indicativo de un cambio conformacional del anillo de ribofuranosa. Todos estos datos son indicativos de que algunos de los productos de reacción se encuentran coordinados por el nitrógeno N7 y el oxígeno del grupo fosfato. Esta última coordinación puede explicarse mediante formación de dímeros o bien mediante la formación de un complejo donde el nitrógeno y el grupo fosfato de una molécula de nucleótido están enlazados a un mismo átomo de rutenio. En este sentido, la aparición de un protón anomérico a 5,9 ppm en forma de doblete de doblete y con una constante de acoplamiento muy pequeña parecen indicar la formación de un complejo cíclico en el cual la ribofuranosa esta mayoritariamente en la conformación representada en la Figura 53.

**Figura 53**

Se puede, por lo tanto, concluir que el complejo de Ru(II) reacciona con el nucleótido dGMP, de una forma más compleja que su análogo **138** con 4 moléculas de DMSO. Estos resultados prometedores, hacen necesario llevar a cabo un estudio más profundo para la caracterización y cuantificación de estos productos, con el fin de diseñar complejos más reactivos y biológicamente más activos.

**IV. UTILIZACIÓN DE BIS(SULFÓXIDOS) Y BIS(TIOÉTERES) CON
SIMETRÍA C₂ COMO LIGANDOS QUIRALES EN LA SUSTITUCIÓN
ALÍLICA ASIMÉTRICA CATALIZADA POR Pd(0)**

IV. Utilización de bis(sulfóxidos) y bis(tioéteres) con simetría C_2 como ligandos quirales en la sustitución alílica catalizada por Pd(0).

IV.1. Introducción

Dentro del campo de la síntesis asimétrica, la catálisis asimétrica homogénea posee un especial interés, representando hoy día uno de los mayores retos para el químico orgánico. Esto se debe al hecho de que una sola molécula del catalizador es capaz de generar millones de moléculas del producto quiral deseado, de forma análoga al modo de actuación de las enzimas. El gran desarrollo que ha experimentado la catálisis asimétrica se justifica en parte por la gran ventaja tanto económica como medioambiental que representa sobre la síntesis asimétrica estequiométrica para la producción de compuestos ópticamente puros a escala industrial. Muestra de ello es el número cada vez más elevado de reacciones de catálisis asimétrica de aplicación industrial, tales como el proceso de Takasago (isomerización asimétrica), el proceso de Sumitomo (ciclopropanación asimétrica), el proceso de Arco (epoxidación asimétrica de Sharpless), junto con el ya clásico proceso de Monsanto (hidrogenación asimétrica) para la producción de la L-DOPA. En este campo, gran parte de la investigación actual implica el desarrollo de nuevos ligandos fácilmente asequibles que brinden la posibilidad de modificar los diferentes sustituyentes presentes en su estructura a fin de mejorar la inducción asimétrica.¹⁵³

Sin embargo, a pesar de los enormes esfuerzos vertidos en esta área de la ciencia, encontrar un catalizador que combine al mismo tiempo una alta capacidad catalítica y una alta enantioselectividad para una amplia gama de procesos químicos sigue representando un importante reto sintético. Esto es lógico si tenemos en cuenta que la selectividad suele ir ligada a la especificidad. Las enzimas constituyen un ejemplo típico de este fenómeno ya que desarrollan una alta enantioselectividad para sustratos muy específicos. Por otra parte, la barrera energética que separa un catalizador eficiente de un catalizador inactivo, o no selectivo, es de tan solo 1 a 2 kcal/mol y ésta diferencia puede deberse a una variación sutil e impredecible de la estructura del catalizador, o de la del sustrato, de las condiciones de reacción o de todos estos factores combinados.¹⁵⁴

Para abordar este problema, los químicos han desarrollado aproximaciones basadas en el concepto de diversidad, que permite ensayar un gran número de catalizadores en un proceso específico, imitando así a la naturaleza. Sin embargo, para poder llevar a cabo una aproximación combinatoria de este tipo, es necesario el desarrollo previo de aproximaciones

sintéticas eficientes y simples, al mismo tiempo que de carácter modular que permitan la síntesis rápida de un gran número de ligandos.

En este capítulo, junto con el capítulo siguiente, nos proponemos el desarrollo de nuevos ligandos bidentados azufre / azufre y su utilización en la reacción de sustitución alílica catalizada por Pd(0). Estos ligandos tienen como característica común su simetría C_2 , y son de tres tipos diferentes: bis(sulfóxidos) y bis(tioéteres), cuya síntesis se ha descrito en el capítulo anterior, y bis-tioglicósidos. En el caso de este último tipo de ligandos, se ha desarrollado una aproximación sintética modular utilizando azúcares comerciales como fuente de quiralidad y de diversidad, de bajo coste, como se describe en el capítulo V.

IV.2. Antecedentes de la Reacción de Sustitución Alílica Asimétrica.

Las sustituciones alílicas catalizadas por metales de transición, también denominadas alquilaciones alílicas o alilaciones (Figura 54), son reacciones muy interesantes y forman actualmente parte del repertorio estándar de la síntesis orgánica moderna.¹⁵⁵

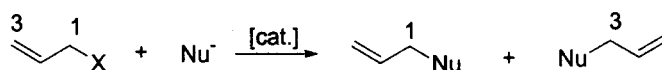


Figura 54

El gran éxito de estas reacciones radica en que, generalmente, tienen lugar bajo condiciones más suaves que las reacciones de tipo S_N2 o S_N2' , y con diferente quimio, regio, y estereoselectividad. Adicionalmente, en lugar de haluros o sulfonatos muy reactivos, los grupos salientes más utilizados son acetatos o carbonatos, lo que representa una gran ventaja, sobre todo en la síntesis de compuestos polifuncionales complejos. Existen varios complejos que catalizan este tipo de reacciones, derivados de diferentes metales de transición tales como níquel, rutenio, rodio, iridio, molibdeno y wolframio, siendo los más utilizados los complejos de paladio cuya estructura y modo de acción están hoy día bien determinados.

Uno de los sustratos más utilizados en la sustitución alílica enantioselectiva es el acetato de 1,3-difenil-2-propenol **142**, que se ha transformado en los últimos años en el sustrato idóneo para evaluar la capacidad de inducción de un nuevo catalizador (Figura 55).

Partiendo de cualquiera de los dos enantiómeros de **142**, se obtiene el mismo complejo de alil paladio **143** y, por consiguiente, la primera parte del ciclo catalítico (*vide infra*) que conduce a dicho complejo no influye sobre la estereoselectividad de la reacción.

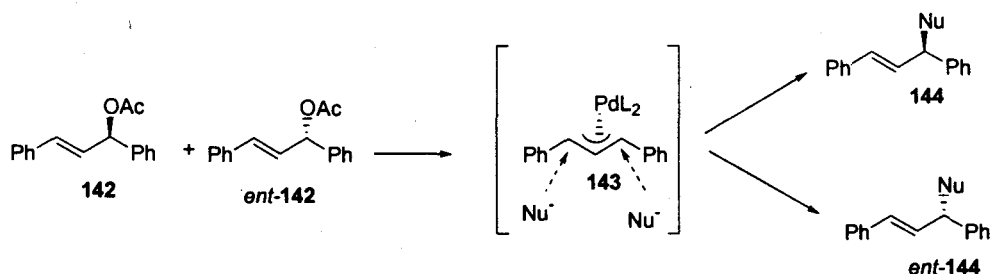


Figura 55

Por su parte, los dos extremos del sistema alílico son enantiotópicos, y si el catalizador es quiral estos extremos se transforman en posiciones diastereotópicas en el complejo alilo-metal intermedio **143**, y pueden por lo tanto tener diferentes reactividades frente a nucleófilos. La regioselectividad inducida por un ligando quiral, equivale en este tipo de transformaciones a la enantioselectividad generando preferentemente el aducto **144** o su enantiómero *ent*-**144** (Figura 55).

El primer ejemplo de una sustitución asimétrica alílica enantioselectiva catalizada por metales de transición fue desarrollada por Trost y Strege en 1977¹⁵⁶ utilizando $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ en presencia del DIOP una difosfina quiral con simetría C_2 desarrollada años antes por Kagan.¹⁵⁷ Los excesos enantioméricos obtenidos fueron tan solo moderados y el cambio del ligando a otras difosfinas como el Chiraphos¹⁵⁸ y el BINAP,¹⁵⁹ que habían proporcionado resultados excelentes en la hidrogenación asimétrica, llevo a un éxito sólo moderado (Figura 56).

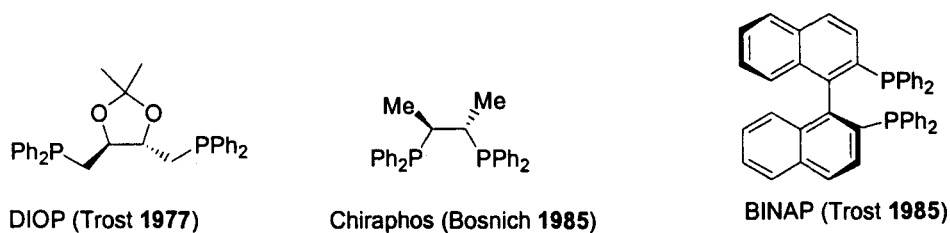
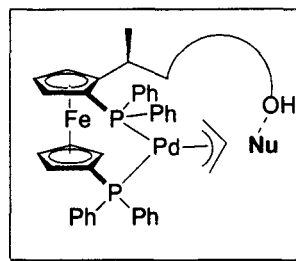
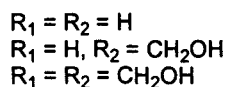
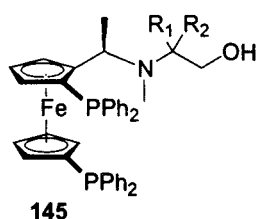


Figura 56

Estudios mecanísticos posteriores han puesto de manifiesto la mayor complejidad que supone el control de la enantioselectividad en las sustituciones alílicas en comparación con otras reacciones catalizadas por metales de transición. En la etapa clave de la formación del enlace C-C, el ataque del nucleófilo tiene lugar fuera de la esfera de coordinación del metal (Figura 55) y, por lo tanto, en una zona relativamente alejada del ligando quiral.

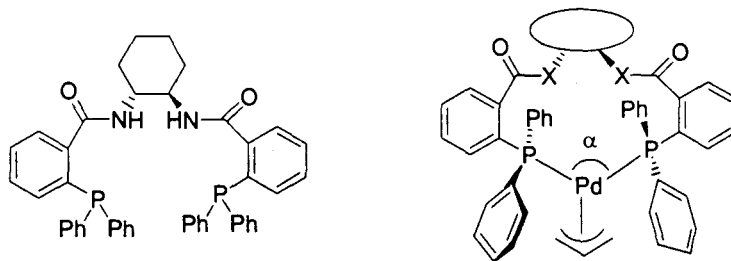
Una de las primeras aproximaciones utilizadas para solventar estos problemas, ha sido el desarrollo por parte de Hayashi y col. (Figura 57) de ligandos tipo **145**.¹⁶⁰ Estos ligandos han sido diseñados para sobrepasar el sistema alílico, interactuar con el nucleófilo mediante enlace de hidrógeno y, dirigir la aproximación preferentemente hacia uno de los extremos alílicos. Los resultados experimentales han corroborado la validez de este diseño, ya que tanto la longitud como la funcionalidad de las cadenas laterales del ligando ferrocenilo **145** son cruciales para la selectividad, permitiendo la obtención del producto de sustitución con un 96% de ee.



(Hayashi 1986)

Figura 57

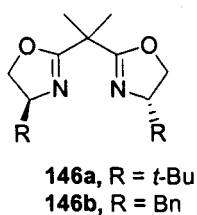
Posteriormente, Trost y col.¹⁶¹ han demostrado que una segunda interacción entre el catalizador y el nucleófilo no constituye un requisito indispensable para conseguir una alta enantioselectividad, mediante el desarrollo de ligandos de tipo difosfinas derivadas del ácido 2-(difenilfosfino)benzoico (DPPBA). El concepto de Trost consiste en el aumento del ángulo bite (Figura 58, ángulo α), con la consiguiente creación de una cavidad quiral en la que se coloca el sistema alilo. Como molde quiral se ha usado la *trans*-1,2-diaminociclohexanona, generando un agrupamiento quiral específico de los cuatro grupos fenilos (Figura 58). Actualmente, las difosfinas de Trost constituyen los ligandos más versátiles para un gran número de transformaciones alílicas catalizadas por paladio.



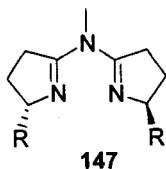
(Trost 1992)

Figura 58

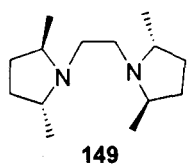
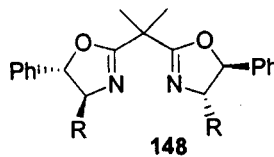
Por otra parte, existen varios ligandos que, aunque no forman cavidades quirales o carecen de una cadena lateral funcionalizada, promueven una alta enantioselectividad. Teniendo en cuenta el gran número de estos ligandos, se citarán a continuación únicamente aquellas estructuras representativas de cada familia de ligandos, o aquellas que han mostrado una mayor generalidad. Considerando una primera clasificación de estos ligandos, que en general son bidentados, citaremos en primer lugar los que tienen simetría C_2 y a continuación los que carecen de ella.



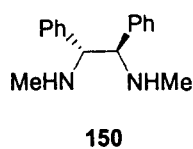
(Evans 1991)

R = CH₂OTBDMS

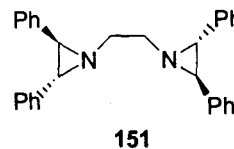
(Pfaltz 1993)



(Koga 1993)



(Lemaire 1994)



(Andersson 1995)

Figura 59

Entre los numerosos ligandos con simetría C_2 que han sido utilizados, aquellos que poseen dos nitógenos donadores (ligandos N/N) han resultado ser los más eficientes (Figura 59). A este respecto cabe destacar los trabajos de Evans¹⁶² y de Pfaltz¹⁶³ utilizando las bis-oxazolininas **146** y **148**, (97% ee), las semicorinas de Pfaltz **147** (95% ee),¹⁶⁴ así como el trabajo de Andersson utilizando las bis-aziridinas **151** (99% ee)¹⁶⁵ y, finalmente las bis-pirrolidinas de Koga **149** (91% ee).¹⁶⁶ Es interesante indicar que con el desarrollo de las técnicas de síntesis en fase sólida, se han anclado algunos de estos ligandos a soportes sólidos, como es el caso de las bis-oxazolininas, observándose que mantienen el mismo nivel de inducción asimétrica.¹⁶⁷

Por otra parte, con el avance de la investigación en la sustitución alílica se ha descubierto que los ligandos bidentados carentes de simetría C_2 también pueden generar excelentes catalizadores, como consecuencia de sus propiedades electrónicas (Figura 60).

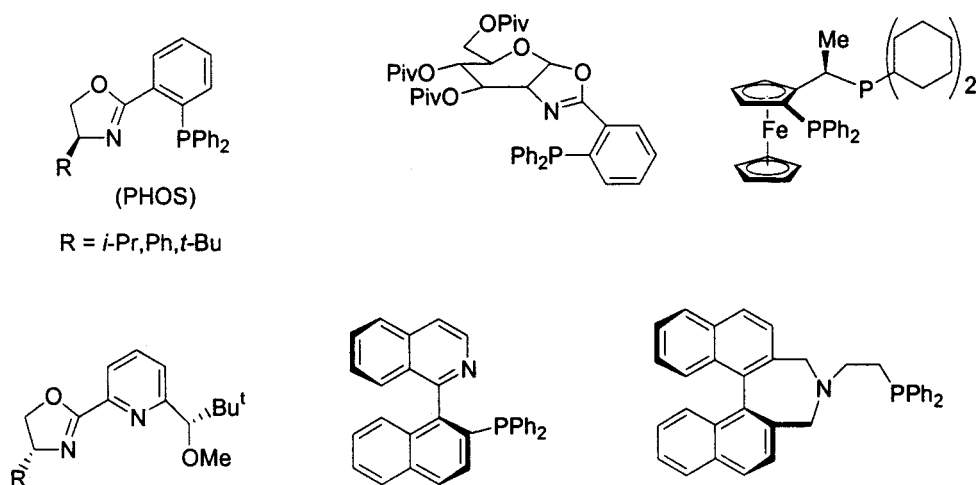


Figura 60

Estos efectos de tipo electrónico, denominados efectos *trans*, que aparecen en los ligandos que poseen un heteroátomo donador fuerte y otro débil (ej. PR_3/NR_3 , PR_3/SR_2),¹⁶⁸ tienen la capacidad de incidir tanto en la estabilidad como en la reactividad de los intermedios diastereoméricos en el ciclo catalítico. Uno de los ejemplos más importantes de esta aproximación son las fosfinoxazolininas (PHOS) desarrolladas por Pfaltz, Helmchen y Williams,¹⁶⁹ que rinden los aductos de la sustitución alílica con rendimientos casi cuantitativos y excesos del orden del 98% ee. Siguiendo este principio se han sintetizado varios ligandos que han llevado a resultados de selectividad elevada. En la figura 60 están

representados algunos de aquellos ligandos que rinden el producto de sustitución con excesos enantioméricos superiores al 90%.¹⁷⁰

VI.3. Utilización de bis(sulfóxidos) quirales como ligandos en sustituciones alílicas.

Resulta sorprendente que a pesar de la amplia utilización de sulfóxidos, y más recientemente bis(sulfóxidos) con simetría C_2 , como auxiliares quirales en síntesis asimétrica, la preparación de complejos metálicos de sulfinil derivados (o bis(sulfóxidos) con simetría C_2) y su utilización en catálisis asimétrica apenas haya sido estudiada. Sin embargo un primer análisis de estos derivados parece indicar que los sulfóxidos en general, y los bis(sulfóxidos) en particular, poseen características estructurales interesantes para su utilización en catálisis asimétrica. De estas características cabe destacar la facilidad con que puede accederse a ambos enantiómeros de un gran número de ellos, su alta estabilidad óptica y química, y su fácil manejo. Adicionalmente, el grupo sulfóxido presenta la característica peculiar de actuar como ligando ambidentado con la posibilidad de coordinarse a metales de transición tanto a través del oxígeno sulfinílico como a través del azufre. En este último caso, la quiralidad queda situada en una zona muy próxima a la esfera de coordinación del metal de transición, de una forma análoga a lo que ocurre con los ligandos de fosfinas quirales en el átomo de fósforo.

Los ligandos bidentados que incorporan un grupo sulfinilo en su estructura, que han proporcionado los mejores resultados en la sustitución alílica son aquellos que carecen de simetría C_2 . A este respecto cabe destacar el trabajo pionero de Williams en este campo,¹⁷¹ mediante el desarrollo de ligandos S/N tipo PHOS (Figura 61). Cabe señalar que el ligando **155** rinde el producto de sustitución con mayor enantioselectividad (88% vs. 55%) y rendimiento químico superior (96% vs. 42%) que su diastereoisomero **154**. Este resultado, asociado al alto nivel de enantioselectividad de los ligandos **152** y **153**, donde la quiralidad se debe únicamente al grupo sulfóxido, indican que la influencia de la estereoquímica del azufre sobre la enantioselectividad observada es importante.

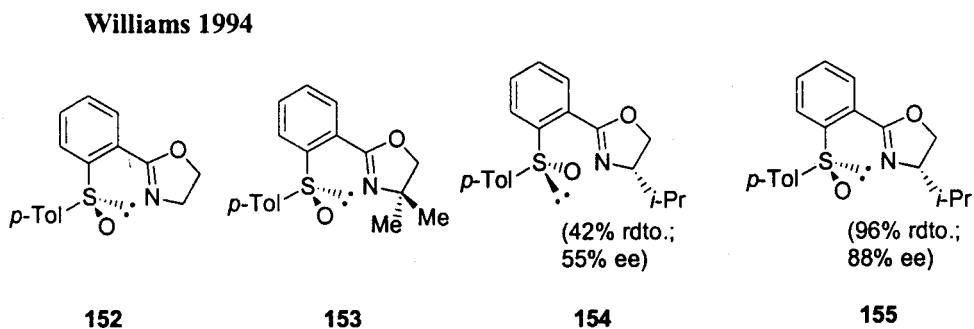


Figura 61

Desde el año 1997, el grupo de Hiroi en Japón ha sintetizado y ensayado en la misma reacción un gran número de ligandos bidentados que presentan en su estructura un grupo sulfóxido y otro heteroátomo.¹⁷² Los ligandos probados pueden dividirse en dos grupos diferentes dependiendo de la naturaleza del heteroátomo que junto con el grupo sulfinilo se coordinan al paladio. El primer grupo lo constituye aquellos derivados que poseen un átomo de nitrógeno presente en la estructura como grupo amino, acetamido o sulfonamido (Figura 62). De ellos, tan sólo cabe destacar el ligando **158a** que ha mostrado una actividad catalítica moderada (34% rdtó.) y una enantioselectividad baja (45% ee). La segunda clase de ligandos son de tipo S/P, es decir presentan junto con el grupo sulfinilo un átomo de fósforo donador. Entre estos ligandos los naftilsufinil derivados han proporcionado mejores resultados que los *p*-tolil derivados. En este sentido, el ligando **159b** rinde el producto de sustitución alílica con buen rendimiento químico (71%) y alto exceso enantiomérico (82%), mientras que el ligando **160b** rinde el producto de sustitución alílica con excelente ee (97%) aunque con rendimiento químico bajo (49%).

Hiroi (1997-2002)

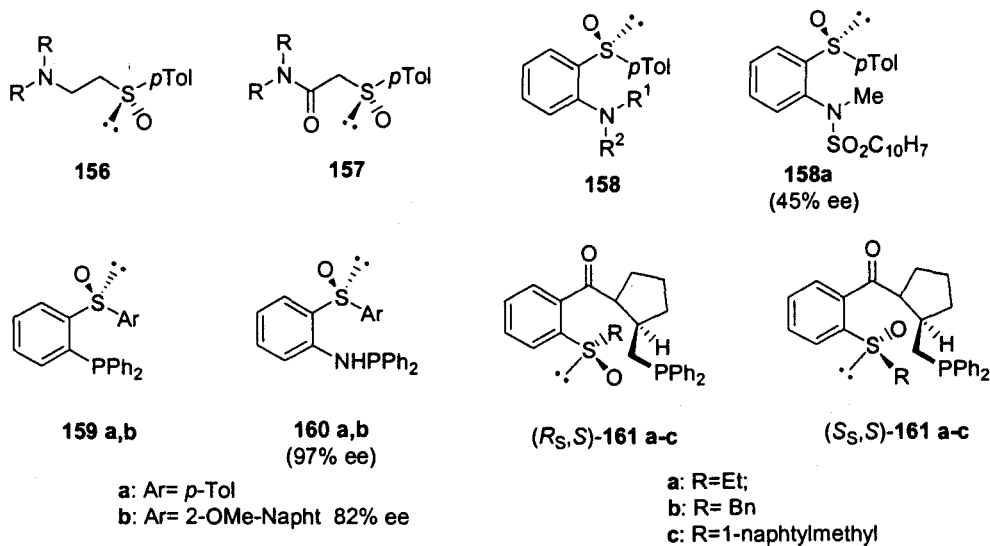


Figura 62

Quizás el ejemplo más cercano a nuestro planteamiento lo constituye el trabajo de Shibasaki, publicado en el año 1995, en el que se sintetiza con bajo rendimiento el bis(sulfóxido) 7(*S,S*) con simetría C_2 (Esquema 2, Capítulo II) y se utiliza posteriormente como ligando quiral (20% mol) en la reacción de sustitución alílica, obteniéndose el producto de sustitución con rendimientos de modestos a buenos (25-82%) y con enantioselectividad baja (20-64%).³²

Teniendo en cuenta estos antecedentes, nos planteamos investigar la capacidad de nuestros bis(sulfóxidos), obtenidos como se indicó en el capítulo II, para actuar como ligandos quirales en la reacción de sustitución alílica catalizada por Pd(0).

Los bis(sulfóxidos) utilizados para este estudio (Figura 63) han sido seleccionados en función del sustituyente en el azufre sulfinílico, de manera que presenten el mayor impedimento estérico posible, y de estructura tanto aromática como alifática. Con el fin de determinar la importancia de la quiralidad sobre el puente etilénico se han probado bis(sulfóxidos) no sustituidos y sus análogos 1,2-dialquilados.

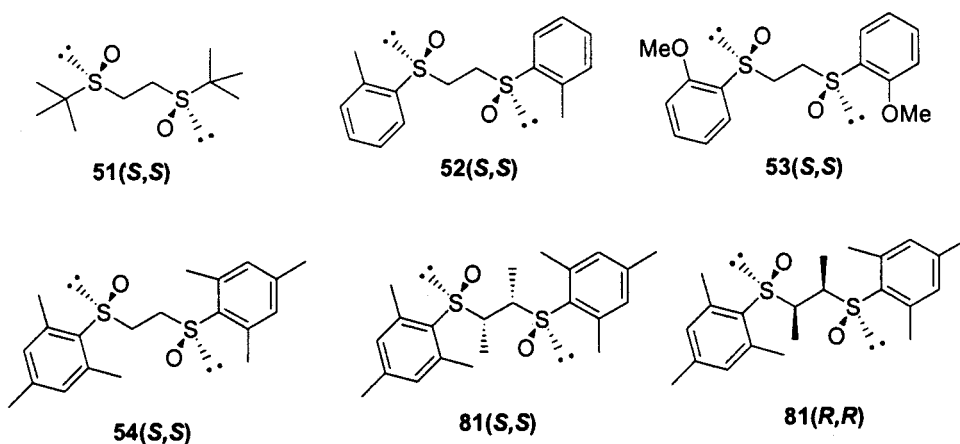
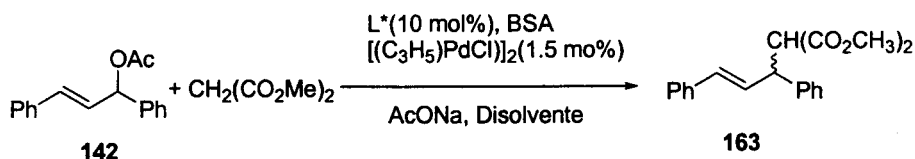


Figura 63

Las reacciones de sustitución alílica se han llevado a cabo utilizando las condiciones originales de Trost,¹⁵⁹ es decir utilizando el dimero $[(C_3H_5)PdCl]_2$ como precursor de Pd(0) y acetato sódico/BSA como base. Se han ensayado varias condiciones de reacción, modificando el disolvente (diclorometano, tolueno, éter, acetonitrilo) y la cantidad de ligando usado (hasta un 20 mol%) (Esquema 59).



Esquema 59

Los mejores resultados obtenidos están indicados en la tabla 11. Como se puede observar, salvo en el caso del ligando **81(R_C,R_C)** (Tabla 11, entrada 6) donde el producto se ha obtenido con buen rendimiento químico, en la mayoría de los casos los rendimientos químicos son muy bajos. En cuanto a los excesos enantioméricos son en general nulos o en el mejor de los casos muy bajos (8%). La conclusión mas evidente que puede extraerse de estos resultados es que los bis(sulfóxidos) no son ligandos adecuados para este tipo de reacción. Sin embargo, teniendo en cuenta los resultados obtenidos con el ligando **7(S,S)** de Shibasaki (Capítulo II, Esquema 2),³² el carácter acíclico de nuestros ligandos debe tener alguna responsabilidad en su poca reactividad.

Tabla 11: Resultados de la sustitución alílica catalizada por Pd(0) utilizando los 1,2-bis(sulfinil)etanos **51-54** y los derivados 1,2-dialquilados **81** como ligandos quirales.

Entrada	Compuesto	Rdto. ^a (%)	R/S	ee ^b (%)	tiempo h
1	51(S,S)	6	50/50	0	> 24
2	52(S,S)	6	50/50	0	> 24
3	53(S,S)	10	50/50	0	> 24
4	54(S,S)	14	54/46	8	> 24
5	81(S_C,S_C)	28	48/52	2	> 24
6	81(R_C,R_C)	89	49/51	2	> 24

^aTodos los resultados corresponden a las reacciones llevadas a cabo en CH₃CN como disolvente. ^bDeterminado mediante HPLC utilizando la columna Chiralpack AD.

A la vista de estos resultados, y basándonos sobre la hipótesis del efecto adverso del oxígeno sulfinílico, tanto en la etapa de coordinación al paladio como en la etapa de imprimir enantioselectividad, decidimos suprimirlo de la estructura de los ligandos, y utilizar en su lugar bis(tioéteres) quirales con simetría C₂.

IV.4 Utilización de bis(tioéteres) quirales como ligandos en sustituciones alílicas

A pesar de que la capacidad de coordinación de los tioéteres donadores hacia los metales de transición es bien conocida,¹⁷³ son escasos los ligandos con estructura de tioéter en general y bis(tioéteres) en particular que han sido utilizados como ligandos quirales en síntesis asimétrica. Como hemos comentado anteriormente, los ligandos que han proporcionado mejores resultados en la sustitución alílica han sido aquellos que tienen simetría C₁. En este sentido, varios autores han desarrollado catalizadores eficientes utilizando ligandos bidentados con simetría C₁ que incorporan un azufre a su estructura. Estos ligandos son de dos tipos: los ligandos S/N desarrollados por Helmchen,^{174,175} Williams,¹⁷⁶ Anderson,¹⁷⁷ y los ligandos S/P desarrollados por Pregosin,¹⁷⁸ Evans,¹⁷⁹ y, recientemente, Carretero,¹⁸⁰ De todos ellos cabe destacar que los ligandos S/P de Evans rinden el producto de

sustitución alílica con un rendimiento casi cuantitativo y un 98% de exceso enantiomérico (Figura 64).

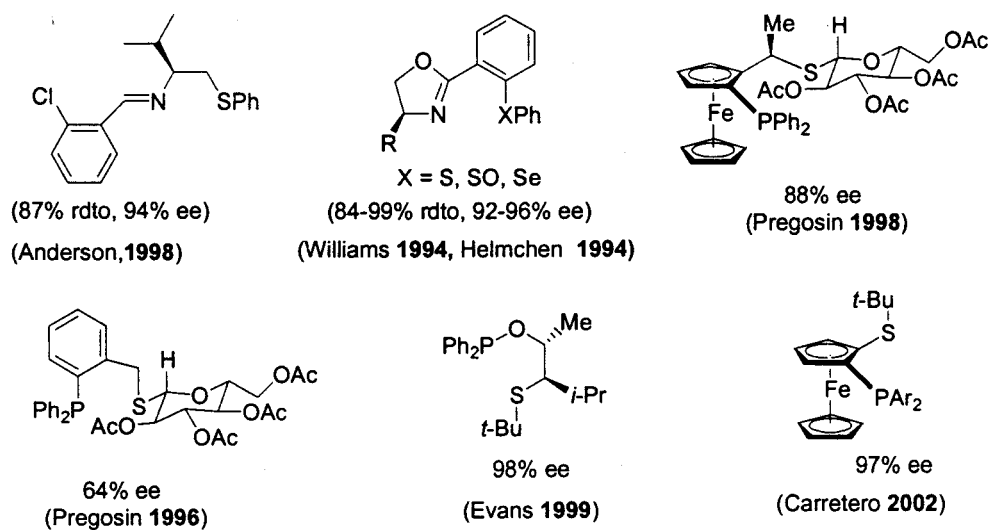


Figura 64

Por otra parte, en la Figura 65 se representa la totalidad de ligandos S/S descritos en la literatura que han sido utilizados en sustituciones alílicas. Como se puede observar, a excepción de un caso, las inducciones asimétricas son en general muy bajas. La mejor enantioselectividad no supera el 81% ee y se consigue tras una semana de reacción utilizando el ligando DEGUSR₂ desarrollado por el grupo de Claver (Figura 65).¹⁸¹

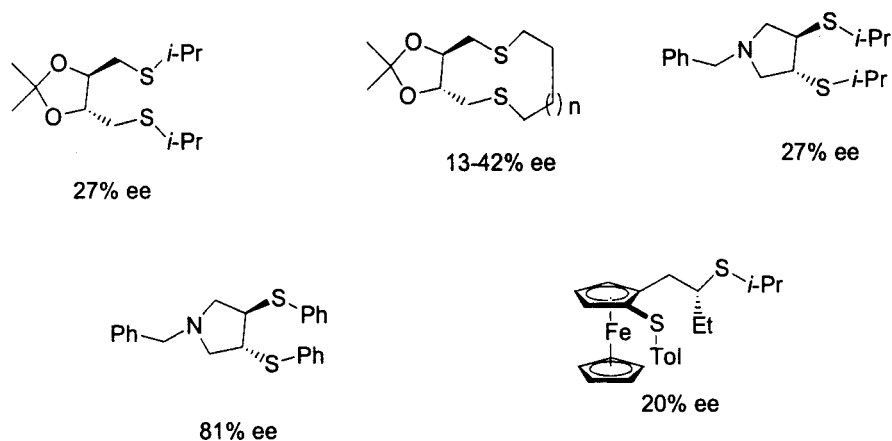


Figura 65

La baja enantioselectividad observada con estos ligandos ha sido racionalizada en base a la inversión del azufre en el complejo metálico.^{178,182} Hay que tener en cuenta que al coordinarse al metal el azufre se transforma en un centro estereogénico (Figura 66), y por lo tanto, la enantioselectividad de la reacción puede verse comprometida por la baja barrera de inversión del nuevo estereocentro S-Met (15-20 kcal/mol).¹⁸³



Figura 66

Por lo tanto, cuando se desea incorporar un tioéter como grupo donador en un ligando quiral es necesario considerar la posible erosión o disminución de la enantioselectividad como resultado de la inversión en el azufre. Así, la primera cuestión que nos planteamos en este proyecto de investigación es determinar si existe alguna posibilidad de controlar la inversión del azufre coordinado al metal y conseguir, por tanto, ligandos capaces de imprimir una quiralidad cercana a la esfera de coordinación del metal. En el caso de los bis(tioéteres) con simetría C_2 , una primera aproximación consiste en jugar simultáneamente sobre el tamaño estérico de los sustituyentes unidos al azufre y en el carbono adyacente del fragmento de etileno, que conduce a un complejo metálico intermedio donde ambos sustituyente están obligados a situarse en disposición *anti* (Figura 67).

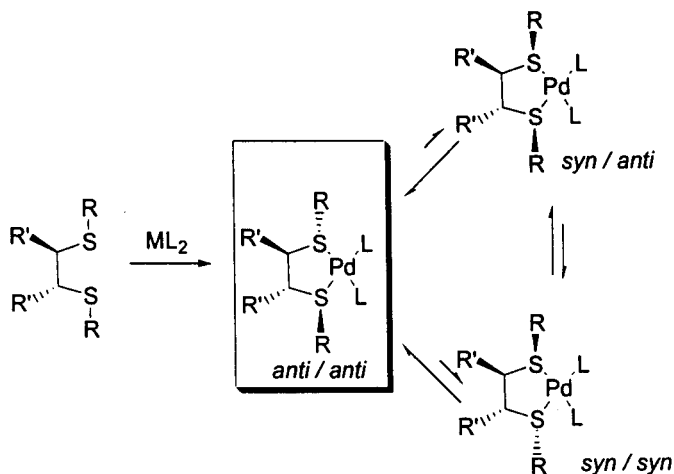
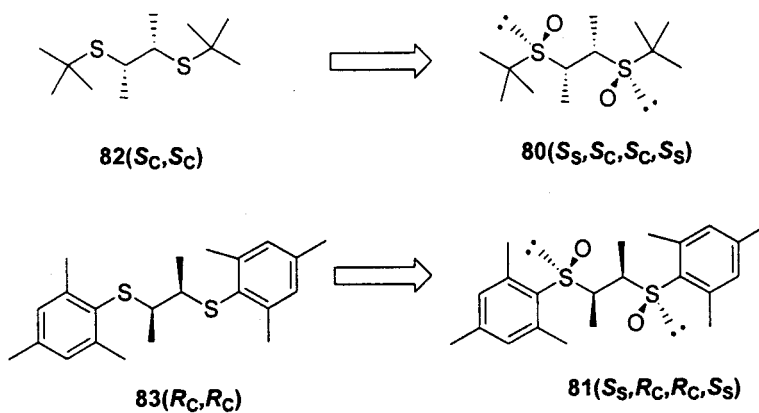


Figura 67

Basándonos en esta hipótesis, hemos decidido probar los bis(tioéteres) 1,2-dialquilados con simetría C_2 , que presentan grupos de gran volumen estérico sobre el azufre.



Esquema 60

Los bis(tioéteres) escogidos son los **82** (S_C, S_C) y el **83** (R_C, R_C), cuya síntesis a partir de los bis(sulfóxidos) **80** (S_S, S_C, S_C, S_S) y **81** (S_S, R_C, R_C, S_S) se ha descrito anteriormente (Capítulo II, esquema 33). Se han empleado las condiciones antes comentadas (20 mol%), y los resultados se encuentran recopilados en la tabla 12. Como se puede observar en esta tabla, los bis(tioéteres) resultan ser mejores ligandos que los bis(sulfóxidos) en la sustitución alílica catalizada por paladio, dado que tanto el rendimiento de la reacción como la enantioselectividad se ven considerablemente incrementados. La reactividad de los bis(tioéteres) depende del disolvente donde se lleva a cabo la reacción siendo el diclorometano el disolvente idóneo (Tabla 12, entrada 1 y 2). Por último, indicar que por el momento en estos resultados no se ha optimizado la temperatura, factor muy importante en la enantioselectividad, ya que todas estas reacciones han sido llevadas a cabo a temperatura ambiente.

Tabla 12: Resultados de la sustitución alílica catalizada por Pd(0) utilizando los (bis)tioéteres **82** y **83** como ligandos quirales.

Entrada	Compuesto	Disolvente	Rdto. (%)	R/S	ee (%)	tiempo h
1	82	CH ₃ CN	13%	71/29	42	> 24
2	82	CH ₂ Cl ₂	60%	71/29	42	> 24
3	83	CH ₂ Cl ₂	68%	50/50	40	15

Aunque los excesos enantioméricos obtenidos son sólo moderados, se puede concluir que el diseño de estos ligandos es muy prometedor, ya que los resultados parecen indicar un buen control de la estereoquímica del azufre en el complejo intermedio (tabla 12, entradas 1 y 2). Con objeto de mejorar la enantioselectividad, actualmente estamos llevando a cabo la síntesis de otros ligandos análogos que presentan sustituyentes mas voluminosos en el puente de etileno, así como una nueva familia de ligandos con un grupo 1,3-propileno como puente.

V. SÍNTESIS DE BIS-TIOGLICÓSIDOS CON SIMETRÍA C_2 .
UTILIZACIÓN COMO LIGANDOS QUIRALES EN SUSTITUCIÓN
ALÍLICA ASIMÉTRICA

V. SÍNTESIS DE BIS(TIOGLICÓSIDOS) CON SIMETRÍA C₂. UTILIZACIÓN COMO NUEVOS LIGANDOS QUIRALES EN SUSTITUCIÓN ALÍLICA ASIMÉTRICA.

V.1. Introducción.

Con objeto de controlar la estereoquímica del azufre en el complejo metálico que actúa como catalizador quiral, en esta Tesis hemos abordado una nueva línea de investigación, basándonos en un diseño esencialmente diferente al anterior, que como veremos a continuación, nos ha conducido a un resultado satisfactorio. Nuestra hipótesis está basada en la operatividad de efectos estereoelectrónicos que obliguen tanto al sustituyente más voluminoso como al par de electrones libres del azufre a adoptar una determinada disposición, conduciendo así a la formación de un único complejo de paladio intermedio.

Para ello, se ha incorporado el átomo de azufre en la posición anomérica de un azúcar, esperando que gracias al efecto *exo*-anomérico se consiga el control de la estereoquímica del enlace S-Met. De operar dicho efecto, el sustituyente más voluminoso se colocaría en disposición *anti* al enlace C(1)-C(2), mientras que el par de electrones libres se colocaría en *anti* al enlace C(1)-O(5) con el fin de participar en una retrodonación $n \rightarrow \sigma^*$.¹⁸⁴

Para llevar a cabo esta idea hemos diseñado una nueva familia de ligandos S/S con estructura de bis(tioglicósidos) (Figura 68). Estos ligandos presentan dos átomos de azufre donadores que podrían coordinar los metales de transición, mientras que el entorno quiral necesario para una buena enantioselectividad vendría proporcionado por los anillos de piranosas.

Cabe destacar que los hidratos de carbono, poco utilizados en catálisis asimétrica, presentan una gran ventaja como ligandos quirales. Su gran abundancia en la naturaleza hace que un gran número de ellos sean comercialmente asequibles y, generalmente, a un precio muy económico. Adicionalmente, estos azúcares presentan varios centros quirales, con varios grupos hidroxilos en diferentes posiciones, permitiendo la incorporación tanto regio- como estereoselectiva de diferentes funcionalidades. Por otra parte, al ser un dímero de piranosa, los bis(tioglicósidos) tendrían hasta ocho hidroxilos libres que facilitarían su solubilidad en agua. Esta característica es de sumo interés ya que permitiría la síntesis de catalizadores eficientes para procesos catalíticos asimétricos en agua, de gran trascendencia tanto económico como medio ambiental.

Los objetivos concretos en este capítulo, son (i) determinar de forma rápida la capacidad de los bis(tioglicósidos) de generar catalizadores quirales para la sustitución alílica catalizada por Pd(0), y (ii) optimizar su estructura para conseguir una alta enantioselectividad. Con el fin llevar a cabo estos objetivos, se ha diseñado una aproximación modular y fácil para la preparación de un gran número de ligandos en poco tiempo, mediante la síntesis y ensayo de una colección de bis(tioglicósidos) con estructura I (Figura 68).

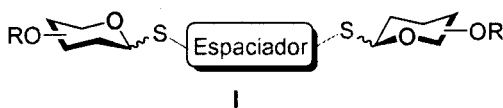


Figura 68

En general existen dos aproximaciones extremas al problema de preparación y ensayo de librerías químicas (Figura 69).

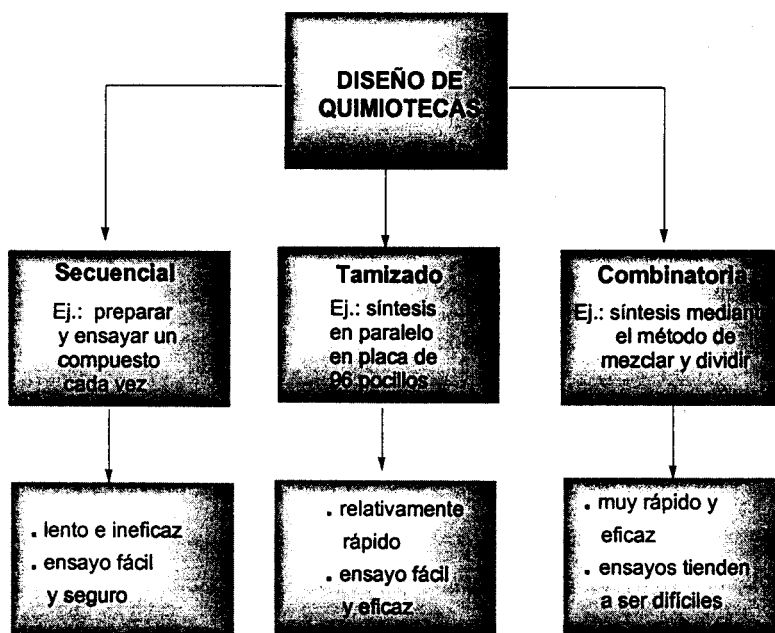


Figura 69

La primera aproximación, y la más clásica, se basa en métodos secuenciales, es decir la preparación y ensayo de un único compuesto en cada momento. Esta aproximación presenta

como ventaja una mayor facilidad en la realización de los ensayos y la seguridad de los resultados obtenidos, pero el inconveniente de su lentitud y, por lo tanto, la ineficacia en el descubrimiento de nuevos compuestos. En el otro extremo se sitúan las metodologías realmente combinatorias, en las cuales un número relativamente elevado de compuestos están preparados de tal manera que es necesario encontrar algún método de ensayo fácil para detectar compuestos de interés, debido a la complejidad de la librería. A este tipo de aproximación pertenece la metodología de “mezclar y dividir” (split and mix), varias aplicaciones de las bolsas de té como la desconvolución de mezclas complejas y, finalmente, librerías producidas a través de fotolitografía.¹⁸⁵

Existen sin embargo métodos que pueden situarse entre estos extremos, basados sobre síntesis en paralelo o síntesis de tamizado (array), que consisten en la preparación de un compuesto por matraz (o vial), acoplados o no a métodos de ensayos automatizados. Evidentemente es cuestionable si estas aproximaciones son o no combinatorias, pero resulta indiscutible su alta eficacia. Por una parte, permiten controles de calidad superiores que las otras aproximaciones más ambiciosas de síntesis de librerías y, por otra, aumentan significativamente el número de compuestos sintetizados por unidad de tiempo.¹⁸⁶

Conviene señalar que la aplicación de métodos de alta eficiencia en catálisis ha sido considerablemente menor que en el campo de la biotecnología o en el desarrollo farmacéutico, y ésto se debe a varias razones, como comentaremos a continuación. En primer lugar, la catálisis es un acontecimiento mucho menos frecuente o común que la interacción de moléculas pequeñas con una diana biológica y, por lo tanto, la probabilidad de éxito en un cribado para una cierta actividad catalítica, totalmente al azar, es mucho menor. Resulta evidente que pequeñas librerías de moléculas con estructuras determinadas de catalizadores potenciales pueden ser más interesantes que una colección grande de compuestos, en los cuales la mayoría presenta poca actividad catalítica. En segundo lugar, la catálisis en sistemas no biológicos tiende a ser muy difícil de detectar debido a que los ensayos de alta eficacia para interacciones biológicas están mucho más desarrollados que para sistemas organometálicos. En tercero y último lugar, las impurezas presentes provocan en general efectos indeseados mucho más importantes en estudios de catálisis que en los ensayos dirigidos a detectar una simple interacción, de ahí la importancia del control de calidad de una determinada librería.¹⁸⁷

V.1 Estrategia Sintética:

Teniendo en cuenta las consideraciones antes expuestas, se ha optado por una aproximación de tipo “tamizados”, similar a la desarrollada por Amir Hoveyda y Eric Jacobsen,¹⁸⁸ consistente en una síntesis en paralelo iterativa, modificando en cada momento tan solo una de las diferentes variables o elementos de diversidad.

De todos los elementos de diversidad permitidos por la estructura I se ha decidido por variar tres de ellos (Figura 70). El primero es el espaciador entre los dos azufres, del cual depende el tamaño y la conformación del complejo metálico intermedio. El segundo elemento de diversidad es el azúcar mismo, aprovechando la gran oportunidad que nos brinda la accesibilidad de varios azúcares comerciales. El tercer elemento de diversidad lo constituyen los grupos protectores de los hidroxilos.

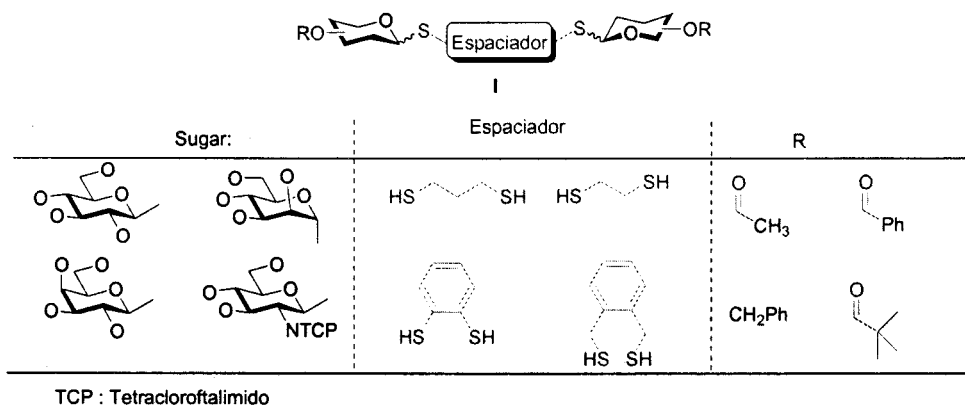
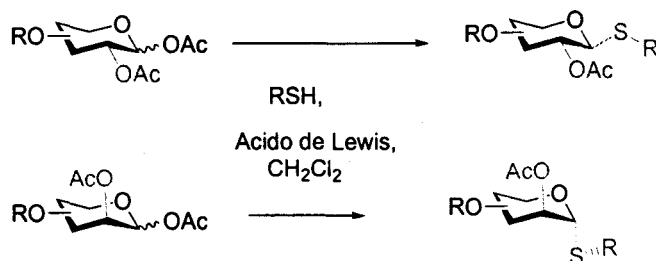


Figura 70

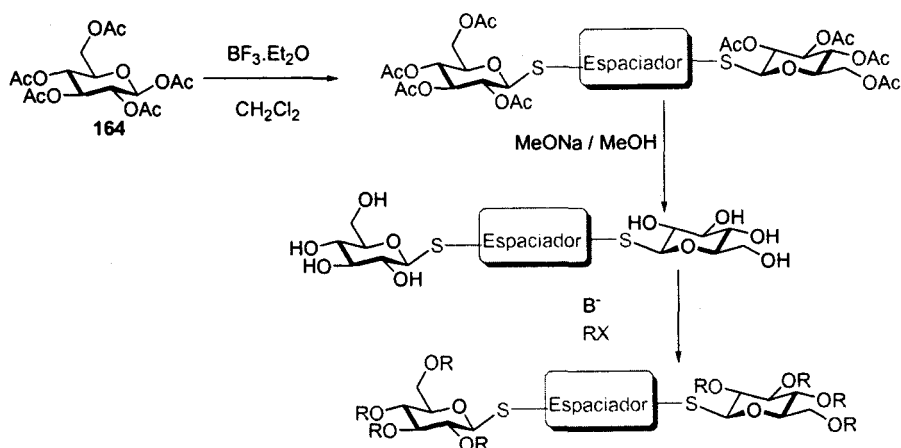
Concretamente, en esta primera aproximación hemos escogido cuatro espaciadores diferentes, el 1,2- etanoditiol, el 1,3-propanoditiol, 1,2-benzenoditiol y 1,2-benzilditiol (Figura 70). En lo referente a los azúcares utilizados, nos hemos limitado a aquellos que son comerciales tales como la glucosa, galactosa, manosa y glucosamina. En cuanto a los grupos protectores, hemos escogido el grupo acetilo, que nos viene impuesto por nuestra ruta sintética, el grupo benzoato, por su carácter aromático y el grupo benzilo para disponer de un ejemplo de poliéter y variar al mismo tiempo la reactividad del azufre. De esta forma, el número total de ligandos posibles, que viene dada por el producto entre el nº de espaciadores, el nº de azúcares de partida y el nº de grupos protectores, es de 64. Cabe destacar que el número de bis(tioglicósidos) posibles con la estructura I es muy elevado. Así, en lo referente

a los espaciadores, podemos encontrar un gran número de ditioles comerciales y otros muchos accesibles a través de otras funcionalidades. En lo relacionado con el azúcar de partida, resulta interesante considerar que ésta misma aproximación es fácilmente extrapolable a la utilización de disacáridos como productos de partida, ya que muchos de ellos son comerciales. Finalmente, los importantes avances experimentados en síntesis de oligosacáridos y en síntesis combinatoria posibilitan a modo de ejemplo la protección ortogonal de todos los alcoholes de un tioglicósido.



Esquema 61

La etapa clave en la síntesis de los ligandos está basada sobre una reacción de tioglicosidación. Esta reacción (Esquema 61) consiste en la condensación de un azúcar, en general peracetilado, y un tiol en presencia de un ácido de Lewis. El tioglicósido resultante, se obtiene con alto rendimiento químico y, debido a la asistencia anquimérica del acetato en posición 2, con alta selectividad.¹⁸⁹



Esquema 62

El empleo de un ditiol conduce, con independencia de la naturaleza del azúcar de partida y de la estereoquímica de su acetato anomérico, al bis(tioglicósido) con simetría C_2 con altos rendimientos. Una vez determinada la estructura básica del ligando, las transformaciones necesarias para la preparación del resto de ligandos son muy sencillas y eficientes. En el esquema 62 está ejemplificada la estrategia seguida utilizando el pentaacetato de glucosa, **164**, como producto de partida. Mediante una desacetilación tipo Zemplén se obtiene el octaalcohol, que mediante homo-protección de estos alcoholes, o protección selectiva de los diferentes carbinolos nos lleva a otra familia de ligandos.

El empleo de la estrategia antes expuesta ha llevado a tres generaciones de ligandos y, como resultado final, a la optimización del bis(tioglicósido) **I** como ligando quiral para la sustitución alílica catalizada por paladio (0).

V.2. Primera generación de ligandos: *Optimización del espaciador.*

De las tres posibilidades permitidas por nuestra estrategia decidimos empezar por la optimización del espaciador. El azúcar escogido es la glucosa y el grupo protector el acetato. La condensación de 1 mol. equiv. del ditiol con dos moles equiv. del pentaacetato de glucosa, en diclorometano, utilizando 4 equiv. del $BF_3 \cdot Et_2O$ rinde los cuatro bis(tioglicósidos), **165** a **168**, con rendimientos del 75-90%. Todos los productos obtenidos son cristalinos y su purificación se puede llevar a cabo fácilmente tanto por cristalización como mediante columna cromatográfica. El espectro de RMN de los cuatro compuestos sintetizados refleja la estructura con simetría C_2 , observándose tan solo las señales correspondientes a la mitad de la molécula.

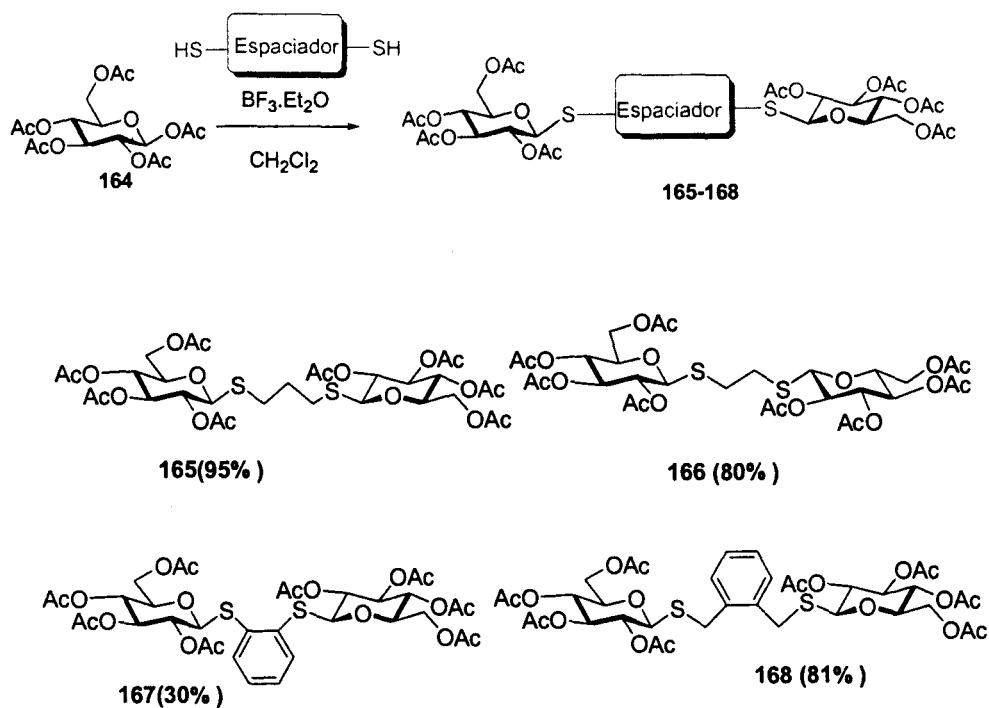
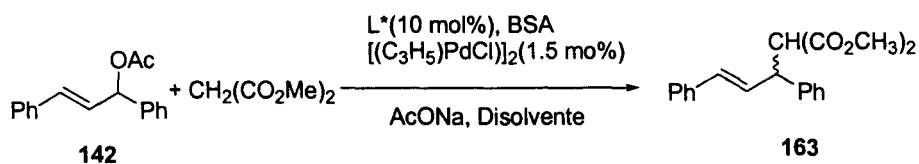


Figura 71

Para probar la capacidad catalítica de los ligandos obtenidos, se utilizaron en la reacción de sustitución alílica del acetato de 1,3-difenil-2-propenol con malonato de dimetilo catalizada por paladio (Esquema 63) utilizando las condiciones iniciales de Trost.



Esquema 63

En todos los ensayos se utilizó 1,5 mol% del dímero de propenilcloruro de paladio y un 10 mol% del ligando. Las reacciones se paran cuando se consume el producto de partida **142**, y se purifican mediante columna cromatográfica. El exceso enantiomérico se determina mediante HPLC, utilizando como columna quiral, chiralpack AD, la configuración del enantiómero mayoritario se determina mediante polarimetría, y los resultados obtenidos se

encuentran recogidos en la tabla 13 y la relación de los enantiómeros **163(S)** y **163(R)** en el diagrama de barras de la Figura 72. Como se puede observar, los bis(tioglicósidos) resultan ser unos buenos catalizadores para esta reacción ya que en todos los ensayos se obtiene el producto final con buenos rendimientos, que en algunos casos llegan a ser cuantitativos.

Tabla 13: Resultados en la sustitución alílica con los ligandos **165-168**, en Cl_2CH_2 a t.a.

Ligando	Tiempo de reacción (h)	Rdto (%)	Relación de enantiómeros S/R
165	237	76	52 / 48
166	20	>95	82 / 18
167	68	>95	62 / 38
168	6	>95	32 / 69

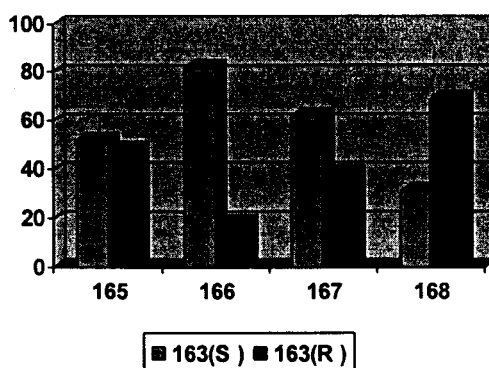


Figura 72

La mayor enantioselectividad, a favor del enantiómero *S*, se obtiene con el derivado del 1,2-etanodiol (**166**). La baja enantioselectividad obtenida con el derivado del 1,3-propanoditol (**165**) indica la ineficacia de un paladaciclo de seis miembros para esta reacción. El resultado del 1,2-bencenoditol (**167**), que en principio se podría esperar que fuese mejor que el obtenido con el 1,2-etanoditol (**166**), indica una cierta congestión estérica no favorable

y, al igual que en el caso del bencilditíol (168), diseñado para eliminar esta congestión y mantener cierta rigidez del metalociclo, no mejoran los resultados.

V.3. Segunda generación de ligandos: *Optimización del azúcar.*

De la primera generación de ligandos se deduce que el 1,2-etanoditíol es el mejor espaciador en este tipo de ligandos y pasamos a optimizar los otros parámetros. Por simplicidad sintética el grupo protector utilizado es el acetato, y variamos el azúcar. La síntesis en paralelo de los cuatro bis(tioglicósidos) con un puente etileno se lleva a cabo al igual que en el caso anterior, y la estructura de los nuevos ligandos obtenidos, 169-171, junto con 166, se representa en la Figura 73.

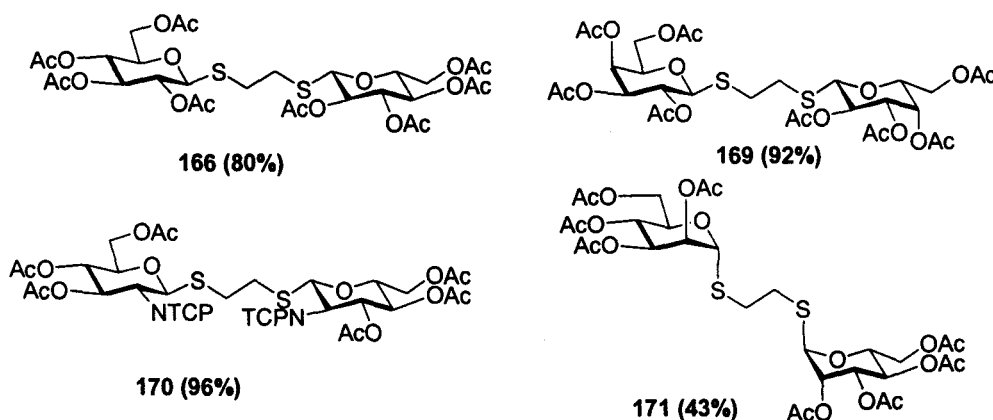


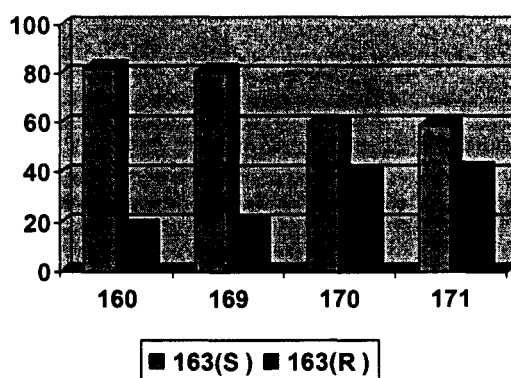
Figura 73

Los resultados obtenidos en la reacción de sustitución alílica con estos ligandos están recogidos en la Tabla 14 y representados en la Figura 74 y, como puede observarse, los mejores resultados se obtienen con los ligandos 166 y 169, derivados de la D-glucosa y la D-galactosa respectivamente. Con este último ligando (169) se obtiene el enantiómero *S* con una selectividad ligeramente superior y, lo que es más importante, se acelera considerablemente la velocidad de la reacción de sustitución.

La enantioselectividad disminuye considerablemente con los ligandos 170 y 171, derivados de D-manosa y D-glucosamina. Con este último ligando se produce también una disminución de la velocidad de reacción que puede ser atribuida a la naturaleza del grupo protector en la posición 2 de la glucosamina.

Tabla 14: Resultados en la sustitución alílica con los ligandos 166, 169-171, en CH₂Cl₂ a t.a.

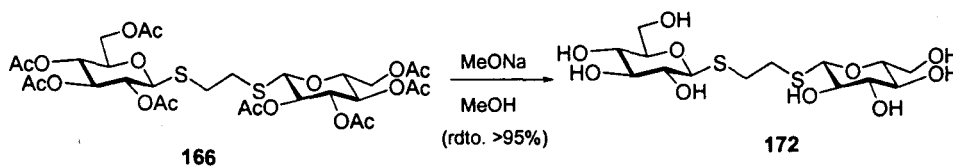
Ligando	Tiempo de reacción (h)	Rdto (%)	Relación de enantiómeros S/R
166	20	>95	82 / 18
169	17	>95	81 / 19
170	48	14	60 / 40
171	20	79	59 / 41

**Figura 74**

Por lo tanto, los derivados de glucosa y galactosa resultan ser los ligandos idóneos para esta reacción según estos resultados. Pasamos así a la tercera y última generación de los ligandos, en la que ya tenemos fijado el azúcar (glucosa) y el espaciador (1,2-etanoditiol) y modificamos el grupo protector de los grupos hidroxilos.

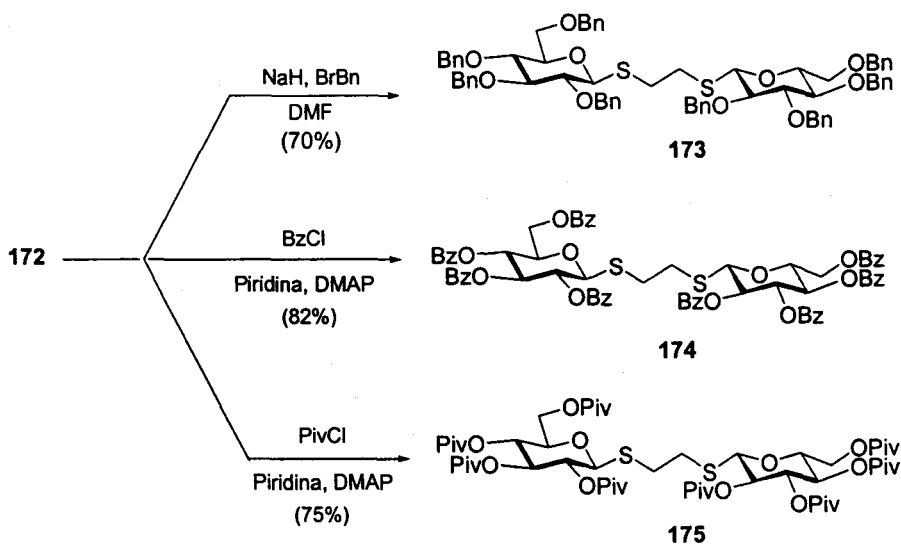
V.4. Tercera Generación de Ligandos: *Optimización del Grupo Protector.*

Una desacetilación de tipo Zemplén del ligando 166, rinde el compuesto 172 con un rendimiento cuantitativo (Esquema 64). El compuesto polihidroxilado 172, soluble en agua constituye un posible ligando quiral para reacciones en medio acuoso y sirve como único intermedio para la síntesis divergente de otros ligandos (Esquema 65)



Esquema 64

El tratamiento de **172** con hidruro sódico y bromuro de bencilo en DMF rinde el compuesto perbencilado **173** con 70% de rendimiento (Esquema). De otro lado la disolución del polialcohol **172** en piridina con una cantidad catalítica de DMAP, seguida de tratamiento con cloruro de benzoilo o con cloruro de pivaloilo, rinde los ligandos acilados **174** y **175** con rendimientos del 82% y 75% respectivamente.



Esquema 65

Los resultados de catálisis obtenidos con los ligandos **173-175** están indicados en la Tabla 15 y en la Figura 75. Como se puede apreciar, la modificación de las características electrónicas del grupo protector de una función éster (**166**) a una función éter (**173**) no mejora la inducción asimétrica, si bien es cierto que se acelera la reacción que de esta forma finaliza en tan solo algunas horas. Sin embargo, la modificación del tamaño estérico del grupo protector produce un efecto importante sobre la selectividad, de tal forma que el derivado

benzoilado conduce a un incremento de la inducción asimétrica de tal forma que la relación de enantiómeros *S/R* pasa a ser superior a 4:1, en lugar de 3:1. Esta inducción se mejora aún más al pasar al derivado pivaloilado **175**, obteniéndose una relación de enantiómeros *S/R* = 94 : 6. Cabe destacar que este es uno de los mejores resultados obtenidos hasta el momento con un ligandos S/S con una simetría C_2 .

Tabla 15: Resultados en la sustitución alílica con los ligandos **166**, **173-175**, en Cl_2CH_2 a t.a.

Ligando	Tiempo de reacción	Rdto	Relación de enantiómeros
	(h)	(%)	S/R
166	20	>95	82 / 18
173	17	>95	71 / 29
174	24	63	83/ 17
175	17	83	94 / 6

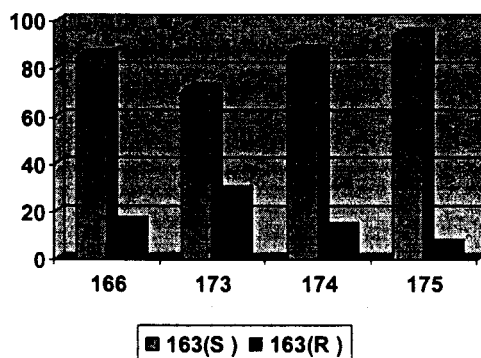


Figura 75

Así pues, en tan sólo 10 reacciones, en lugar de la 64 teóricas, hemos conseguido diseñar un ligando efectivo para la reacción de sustitución alílica y optimizar su estructura obteniendo así ee elevados.

Una vez fijadas todas las condiciones en cuanto al ligando se refiere, decidimos modificar el disolvente y la temperatura para mejorar en la medida de lo posible los ee

obtenidos. Estos ensayos se realizaron con los ligandos **174** y **175** por ser los que habían proporcionado mejores resultados en las reacciones de catálisis llevadas a cabo en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente. Los resultados obtenidos se indican en la tabla 16.

Tabla 16: Resultados obtenidos en la sustitución alílica con los ligandos **174** y **175**, a diferentes temperaturas y con distintos disolventes.

Entrada	Ligando	Disolvente	T ^a (°C)	S/R	ee (%)	Rdto. (%)	tiempo (h)
1	174	CH_2Cl_2	25	83/17	66	63	24
2	174	CH_2Cl_2	0	78/22	56	95	>24
3	174	CH_2Cl_2	-20	86/14	72	54	>24
4	174	THF	25	72/28	44	8	>24
5	175	CH_2Cl_2	25	93/7	86	83	17
6	175	CH_2Cl_2	-20	94/6	88	3	>24
7	175	Eter	25	89/11	78	39	21
8	175	CH_3CN	25	93/7	86	98	4
9	175	CH_3CN	0	95/5	90	72	36

Como puede apreciarse de la Tabla 16, tanto la reactividad como la enantioselectividad depende del tipo de disolvente utilizado. En general, los disolventes tipo éter resultan inapropiados para esta transformación, obteniéndose no sólo enantioselectividades inferiores sino una actividad catalítica menor. En el caso del THF por ejemplo (Tabla 16, entrada 4), la reacción se detuvo tras varios días al no observarse evolución alguna, obteniéndose tan solo un 8% de rendimiento químico. Por el contrario, el disolvente más apropiado es el acetonitrilo ya que, aunque a temperatura ambiente no se observa una gran diferencia de enantioselectividad entre los resultados obtenidos en este disolvente y el diclorometano, se aprecia una gran diferencia de reactividad, produciéndose una disminución de 13 horas en el tiempo de reacción (Tabla 16, entradas 5 y 8).

Por último, era necesario comprobar que la metodología que habíamos seguido en la optimización de nuestro ligando era correcta y comprobar que efectivamente habíamos seleccionado las mejores variables en cada caso. Para ello seleccionamos uno de los ligandos, el **171**, que había proporcionado tan solo un ee moderado, y otro ligando, el **169**, con el que habíamos obtenido resultados similares a los de la glucosa. Sustituimos los acetatos por pivaloatos, mediante un procedimiento similar al descrito anteriormente (Esquemas 64 y 65), teniendo en cuenta que este grupo protector es el que había ofrecido los ee más altos en el caso de la glucosa (Figura 76). Por último se preparó el ligando **181** derivado de la glucosamina utilizando como puente 1,2-bencenditiol, atendiendo a las bajas enantioselectividades que habían proporcionado previamente ambas variables.

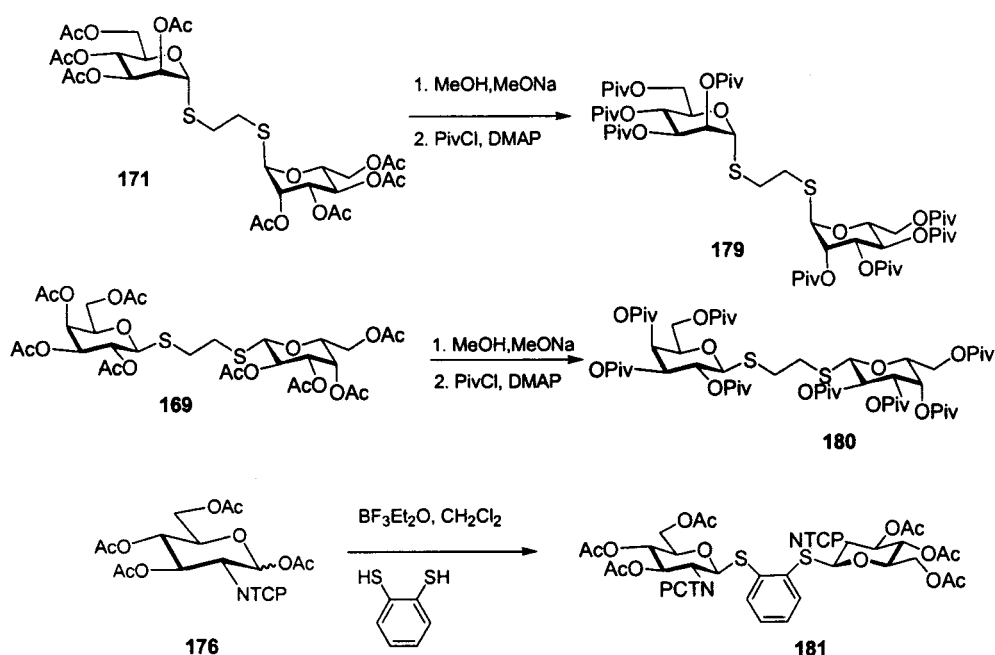


Figura 76

Cuando se utilizaron estos ligandos en la sustitución alílica, se obtuvieron los resultados previstos (Tabla 17). Como era de esperar, el cambio por un grupo protector más voluminoso conduce a un incremento de la inducción asimétrica con ambos ligandos, que en el caso del derivado **180** llega a ser tan alto como en el derivado de la glucosa. En el caso del ligando **181** la enantioselectividad fué nula (Tabla 17, entrada 6).

Tabla 17: Resultados de la sustitución alílica, con los ligandos 177-179.

Entrada	Ligando	Disolvente	T ^a (°C)	S/R	ee (%)	Rdto. (%)	Tiempo (h)
1	177	CH ₂ Cl ₂	25	64/36	28	76	>24
2	180	CH ₂ Cl ₂	25	94/6	88	98	18
3	180	CH ₂ Cl ₂	-20	91/9	82	10	>24
4	180	CH ₃ CN	25	91/9	82	65	4
5	180	CH ₃ CN	0	95/5	90	64	12
6	181	CH ₃ CN	25	50/50	0	5	>24

V.5. Síntesis enantioselectiva de ambos isómeros del producto de sustitución alílica utilizando azúcares de serie D.

Una de las grandes desventajas que se puede atribuir al uso de carbohidratos como ligandos en catálisis asimétrica reside en la dificultad de generar, para un determinado proceso, ambos enantiómeros a voluntad, ya que ello implicaría la utilización de azúcares de la serie L que son extremadamente caros. A modo de ejemplo cabe destacar que el precio de la L-glucosa es de 8.690 € (1.440 000 ptas) por mol, mientras el precio de la D-glucosa es de un 1,20 € (200 ptas) por mol. Por lo tanto resulta totalmente fuera de lugar la utilización de azúcares de serie L en síntesis orgánica, incluso en cantidades catalítica. Para paliar este problema, hemos decidido utilizar el concepto de similitud conformacional, presente en determinados azúcares de la serie D con azúcares de serie L.¹⁹⁰ En este sentido, cabe destacar la similitud estructural que presenta la α -D-arabinosa, una pentosa de la serie D comercializada a un precio asequible, con la L- β -galactosa (Figura 77).

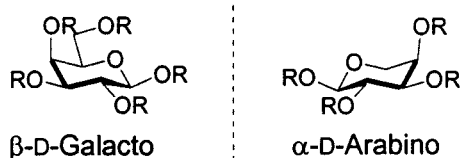
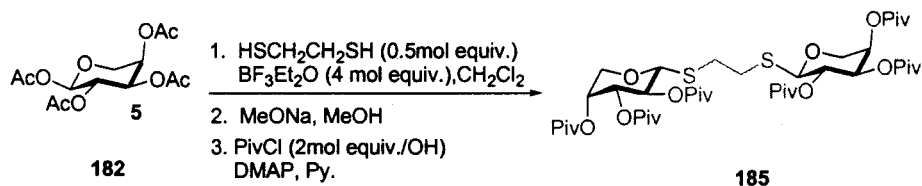


Figura 77

Con el fin de disponer de un ligando de serie D, capaz de generar el enantiomero *R* en la sustitución alílica, se planteó la síntesis del ligando *per*-pivaloilado de arabinosa con un espaciador de 1,2-etano. Partiendo del pentaacetato de D-arabinosa y en tan sólo tres etapas se ha sintetizado el ligando deseado **185** (Esquema 66) con un rendimiento químico global elevado.



Esquema 66

Como era de prever, al utilizar **185** como ligando se obtuvo el producto de sustitución alílica con altos rendimientos químicos y ópticos, y con la configuración absoluta inversa a la obtenida con el bis(tioglicósido) de galactosa **180** (Figura 78).

Figura 78

Tabla 18: Síntesis de los dos enantiómeros del producto de sustitución alílica con los ligandos 180 y 185.

Ligando	Tiempo de reacción (h)	Disolvente	Temp. (°C)	Rdto (%)	Relación de enantiómeros S/R
180	18	CH ₂ Cl ₂	t.a.	>95	94 / 6
185	64	CH ₂ Cl ₂	t.a.	83	11 / 89
180	12	CH ₃ CN	0	78	95 / 5
185	56	CH ₃ CN ^a	0	77	7 / 93

^aSe utilizó CH₂Cl₂ como codisolvente por problemas de solubilidad.

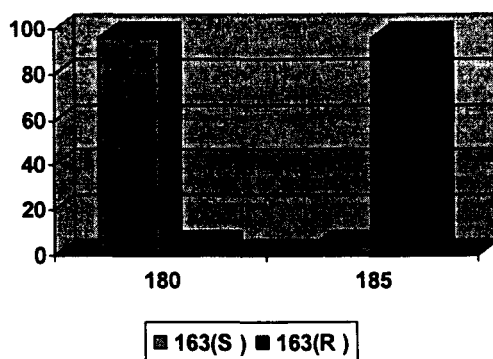


Figura 78

Así pues, aunque ambos ligandos son azúcares derivados de la serie D, desde un punto de vista práctico actúan como enantiómeros, Figura 79

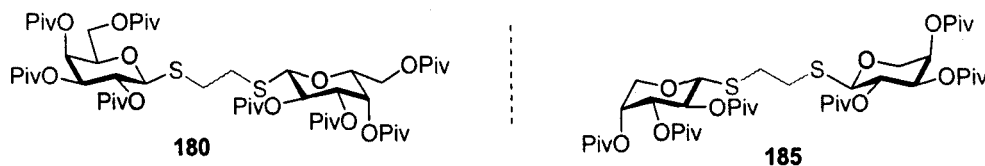


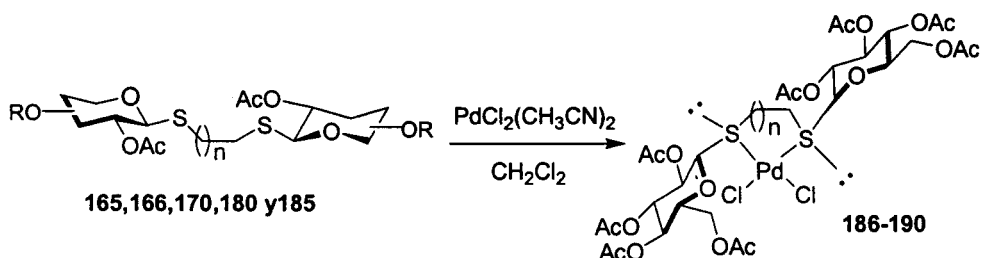
Figura 79

V.6. Consideraciones mecanísticas.

Uno de los principales objetivos que nos planteamos al abordar este proyecto consiste en determinar la posibilidad de controlar la estereoquímica del azufre anomérico en los complejos de paladio (II). Para contestar a esta pregunta y determinar los principales factores que en nuestro caso influyen en la inducción asimétrica obtenida, hemos llevado a cabo un estudio estructural de los complejos de paladio(II) de varios bis(tioglicósidos). Los ligandos estudiados han sido aquellos que consideramos más representativos de la reactividad ante discutida, es decir aquellos que proporcionan inducciones asimétricas altas o interesantes. En este sentido se han estudiado los complejos de paladio de ligandos con el espaciador de etileno, ya que han proporcionado las mejores inducciones asimétricas, y el complejo del ligando 165 que presenta un puente de 1,3-propano y, por lo tanto, tendría un ciclo de seis eslabones.

a) Estudios Estructurales de los Complejos de Pd(II) de los Bis(tioglicósidos).

La síntesis de los complejos se ha llevado a cabo mediante reacción de los bis(tioglicósidos) con bis(acetonitrilo)dicloropaladio(II) en diclorometano a temperatura ambiente (Esquema 67).



Esquema 67

La reacción se sigue por cromatografía en capa fina y una vez consumido el producto de partida (1 a 2 horas) se evapora el disolvente, y se precipita el complejo mediante adición de éter etílico. Los complejos se obtienen generalmente como un sólido de color ámbar, cuya purificación puede llevarse a cabo mediante cristalización o por columna cromatográfica sobre gel de sílice, ya que estos complejos son estable a temperatura ambiente y al aire. Los diferentes complejos de paladio(II) sintetizados están representados en la Figura 80.

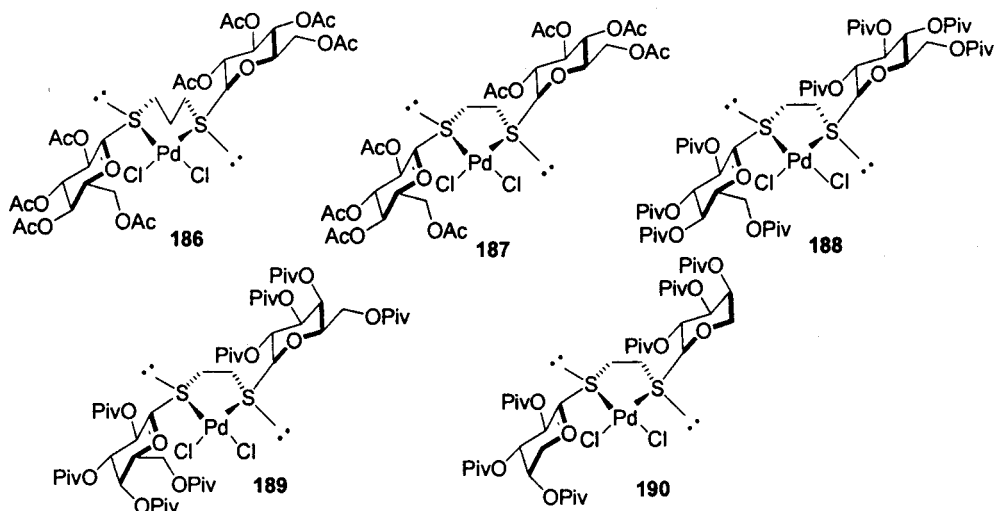


Figura 80

Como hemos comentado antes, en los ligandos con estructura de tioéter el azufre se transforma en un centro estereogénico al coordinarse al metal y, por consiguiente, en el caso de nuestros bis(tioglicósidos) se generan dos centros quirales al coordinarse al paladio. Como los ligandos de partida son quirales, con una configuración en el azúcar fija, en principio son posibles tres diastereoisómeros en el complejo con las configuraciones $R_S R_S$, $S_S S_S$ y $S_S R_S$. Los diastereoisómeros $R_S R_S$ y $S_S S_S$ corresponden a isómeros *anti*, mientras que el $S_S R_S$ corresponde al invertómero *syn*. El diastereoisómero *syn*, carente de una simetría C_2 , presenta en RMN dos sistemas de espines diferentes, uno para cada anillo de piranosa del ligando, junto con el sistema de espín del espaciador. Sin embargo, en el caso de los isómeros *anti*, ambos anillos de piranosa darán un único sistema de espín, y tan sólo se verá la mitad del sistema de espín del espaciador, ya que la molécula presenta simetría C_2 .

En todos los complejos representados en la Figura 80, se detecta siempre un único sistema de espín para ambos azúcares y la mitad del espaciador, tanto en RMN de protón como de carbono, es decir los complejos sintetizados tienen simetría C_2 . Los datos espectroscópicos de los diferentes complejos de paladio(II) están recogidos en la tabla 19. De ellos podemos deducir algunas características generales de esta nueva familia de complejos metálicos. En todos los ligandos estudiados con un espaciador de etileno, se aprecia que al coordinarse al paladio los protones anoméricos (H-1), así como los protones en alfa al átomo de azufre se ven fuertemente afectados, mientras que los protones H-6,6' lo están menos, y los

protones H-2, H-3 y H-4 no registran ningún cambio apreciable. Como regla general, los protones anoméricos de los complejos de paladio están fuertemente desapantallados (entre 0,59 a 1,01 ppm) en comparación con los protones anoméricos de los ligandos libres, al igual que los protones en alfa al átomo de azufre que se desplazan hacia campo más bajo. En cuanto a los datos de carbono-13, la única característica general apreciable es el desplazamiento entre 3 y 4 ppm a campo bajo de los carbonos alfa al átomo de azufre.

Con el ligando **165**, que presenta un puente de 3 carbonos entre los dos átomos de azufre, y llevaría por lo tanto a un paladaciclo de seis miembros, el espectro de RMN a temperatura ambiente muestra también la existencia de un único isómero con simetría C_2 . Los datos más representativos en este caso son el fuerte desapantallamiento del protón anomérico (1 ppm) y el de los metilenos en beta al átomo de azufre (0,6 ppm). Sorprendentemente, en este ligando el desplazamiento de los protones en alfa a los átomos de azufre no muestran modificación entre el estado libre y coordinado.

Tabla 19: Diferencias entre los desplazamientos químicos (ppm) de protones de los ligandos libres y en sus complejos de paladio ($\Delta\delta$)^a.

	165	186	$\Delta\delta$	166	187	$\Delta\delta$	175	188	$\Delta\delta$	180	189	$\Delta\delta$	185	190	$\Delta\delta$
H(1)	4,46	5,47	0,01	4,54	5,13	0,59	4,52	5,20	0,68	4,55	5,34	0,79	4,55	5,14	0,59
H(2)	4,99	5,05	0,06	5,02	5,13	0,11	5,02	5,11	0,09	5,27	5,31	0,04	5,24	5,31	0,07
H(3)	5,18	5,31	0,13	5,23	5,34	0,11	5,30	5,41	0,11	5,13	5,31	0,18	5,12	5,21	0,09
H(4)	5,04	5,13	0,09	5,09	5,07	-0,02	5,10	5,11	0,01	5,44	5,53	0,09	5,24	5,35	0,09
H(5,5')	3,69	4,01	0,32	3,93	4,02	0,09	3,75	4,01	0,26	3,93	4,27	0,34	3,87	4,04	0,17
H(6,6')	4,16	4,28	0,12	4,20	4,26	0,06	4,12	4,21	0,09	4,06	4,15	0,09	--	--	--
SCH ₂	2,74	2,78	0,04	2,93	3,31	0,38	2,91	3,30	0,39	2,94	3,33	0,39	2,92	3,25	0,33

^a $\Delta\delta = \delta_i(\text{Complejo}) - \delta_i(\text{ligando})$.

A la vista de los datos de RMN cabe por lo tanto esperar que haya un único isómero *anti* o una mezcla de los dos posibles diastereoisómeros en equilibrio intercambiándose rápidamente. Para confirmar esto, se ha llevado a cabo un estudio de RMN dinámica de los complejos **186**, **187** y **188** representativos cada uno de ellos de una familia de ligandos. En el caso del **186** (Figura 81) se han registrado gradualmente espectros de protones desde +50°C hasta -80°C. Como se puede apreciar en la figura 81, a lo largo de todo el rango de temperaturas probadas tan solo se detecta la presencia de un único isómero. Se puede por lo tanto concluir que en los complejos de Pd(II) de bis(tioglicósidos) con puente etilénico hay tan solo un isómero *anti*. Por lo tanto, la alta inducción asimétrica obtenida con este ligando se debe en parte a la existencia de una cavidad quiral bien definida. Por consiguiente, cualquier isómero detectado en el caso de los complejos de pi-alil paladio (*vide infra*) debe ser el resultado de una isomerización del fragmento pi-alilo, en lugar de una isomerización del átomo de azufre.

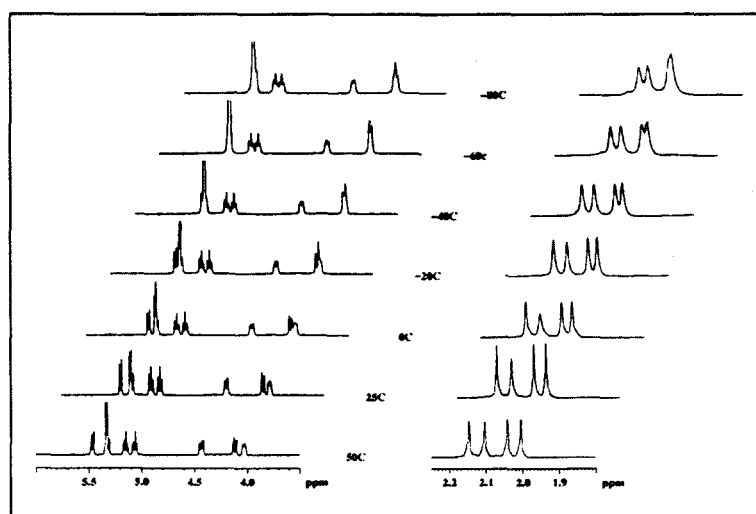


Figura 81: Estudio a baja temperatura del ligando **186**.

En el caso de los ligandos **187** y **188**, se han llevado a cabo un estudio de RMN dinámica similar al anterior (Figura 82 y 83) desde +50°C hasta -70°C, con un resultado análogo. Es decir, tan sólo se detecta un único isómero con simetría C_2 en todo el rango

de temperaturas ensayadas. Por lo tanto la formación de un único isómero al coordinarse al paladio parece ser una característica general a los bis(β -tioglicósidos).

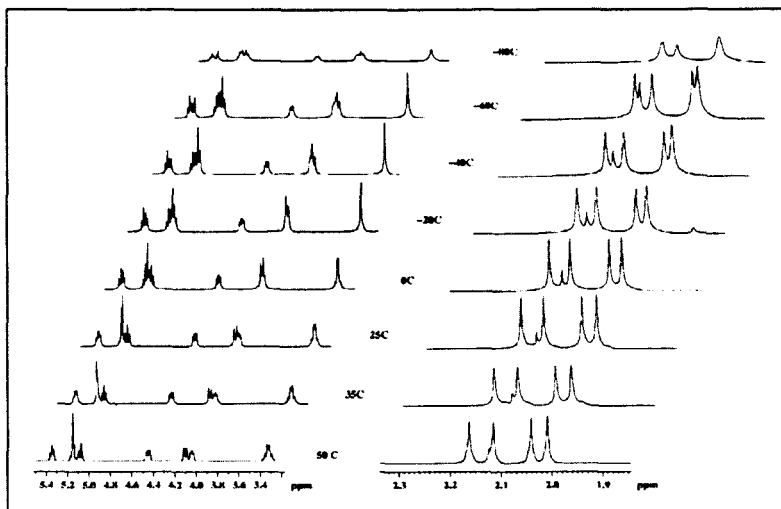


Figura 82. Estudio a baja temperatura del ligando 187.

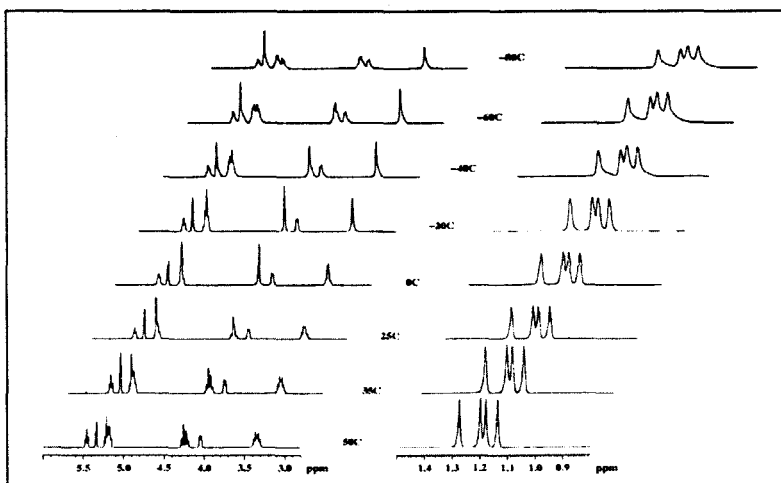
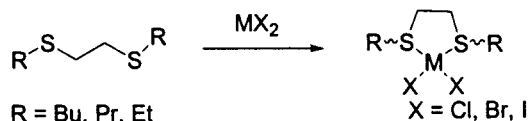


Figura 83. Estudio a baja temperatura del ligando 188.

Queda aún por determinar cual de los dos posibles isómeros *anti* se ha formado selectivamente, explicar las razones moleculares por las que esto ocurre y determinar las repercusiones que esto tiene sobre la inducción observada. Llegados a este punto, y teniendo en cuenta la generalidad de la estereoselectividad observada con nuestros ligandos, resulta interesante analizar los antecedentes sobre la formación de complejos de paladio(II) de bis(tioéteres) existentes en la literatura y la comparación con nuestros resultados.

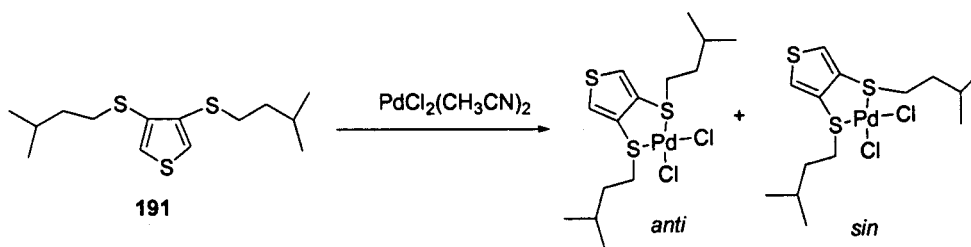
b) Antecedentes sobre los complejos de paladio de ligandos con estructura de bis(tioéteres).

Los primeros trabajos sobre la inversión en el azufre en los bis(tioéteres) coordinados al paladio fueron realizados por Gross y colaboradores a principios de los setenta, utilizando bis(tioéteres) con estructura general $\text{RSCH}_2\text{-CH}_2\text{SR}$ ($\text{R} = n\text{Bu}, n\text{Pr}, \text{Et}$) (Esquema 68).¹⁹¹



Esquema 68

Mediante RMN dinámica se ha determinado que la inversión del azufre depende de la fuerza de enlace S-M ($\text{S-Cl} > \text{S-Br} > \text{S-I}$).

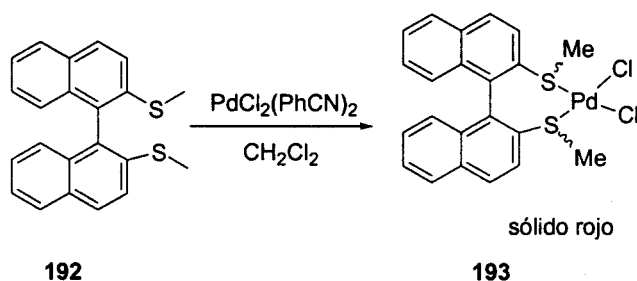


Esquema 69

En el caso del bis(tioéter) **191** (Esquema 69), recientemente sintetizado por Meijer y col., los datos de rayos X, junto con los cálculos teóricos, y los datos en disolución indican la presencia de ambos isómeros *sin* y *anti*.¹⁹² La estructura de rayos

X muestra que ambos isómeros cristalizan en la misma celda unidad, y los cálculos teóricos concuerdan con los experimentales y prevén la formación de ambos isómeros *sin/anti*. Estudios de RMN dinámica indican la existencia de dos isómeros en una relación 2:1. La barrera de energía de intercambio entre ambos isómeros ha sido calculada y es del orden de 68 kJ mol^{-1}

Recientemente, el grupo de Carmen Claver ha desarrollado una labor muy activa en la utilización de bis(tioéteres) quirales en catálisis asimétrica homogénea fundamentalmente en procesos de hidrogenación asimétrica y de hidroformilación. Uno de los ligandos quirales utilizados es el derivado del binaftoditiol **192** denominado BINASR₂,¹⁹³ cuyo complejo de Pd(II) ha sido sintetizado y su RMN dinámica estudiada, (Esquema 70).



Esquema 70

Mediante difracción de rayos-X se ha determinado que el complejo tiene simetría C_2 en el estado sólido. Los estudios de RMN del complejo a temperatura ambiente muestra una simetría C_2 , mientras que a baja temperatura (-20 , -40 y -80°C) se detecta la presencia de dos isómeros, uno con simetría C_2 y otro carente de ella.²³⁹ Recientemente, este mismo grupo ha utilizado por vez primera bistioglicósidos con simetría C_2 como ligandos quirales en la sustitución alílica. Los ligandos utilizados son los derivados del DIOP **194-196**, denominados DIOSR₂, y los derivados **197** denominados DEGUSR₂ (Figura 84), anteriormente utilizados en hidrogenación y en hidrosililación asimétricas.^{193,194}

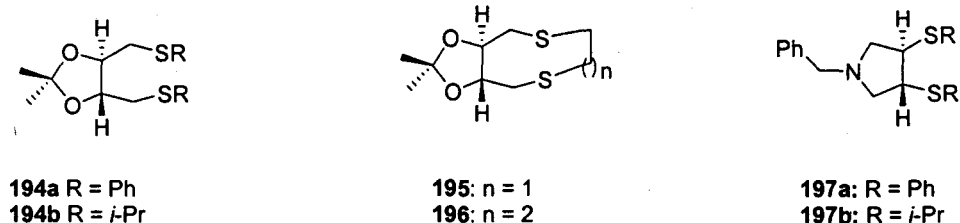


Figura 84

El estudio del complejo **198** (Figura 85) mediante difracción de rayos-X, muestra en estado sólido la existencia de dos estructuras no equivalentes ambas con una conformación de tipo *exo* (con el carbono alílico central y el carbono del grupo isopropilideno apuntando en una misma dirección), que se diferencian únicamente en la disposición relativa del fenilo alílico. El estudio del complejo **198** en disolución, mediante RMN dinámica muestra que a 233°K (-40°C) existen dos especies que los autores atribuyen a los diastereoisómeros *exo* y *endo* y asignan la configuración del azufre (R_S, R_C, R_C, S_S). En el caso del complejo **199** (Figura 85), que ha proporcionado mejor inducción, asimétrica (100% de conversión en 7 días, y 81% ee a favor del isómero S), el espectro de RMN a 233 °K muestra la presencia de 4 especies en una relación de 50/22/17/11 que los autores no llegan a asignar.¹⁸¹

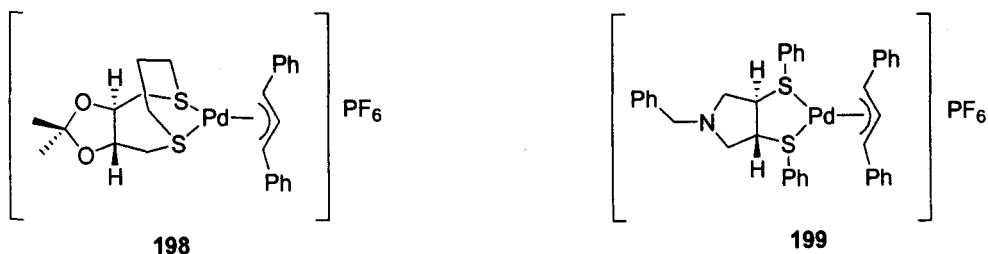


Figura 85

Por lo tanto, podemos concluir que hasta el momento no se encuentra descrito en la literatura ningún bis(tioéter) con simetría C_2 que conduzca a un único complejo de paladio (II). Lo cual no resulta extraño si tenemos en cuenta que dichos ligandos no presentan ningún elemento de restricción conformacional ya sea de tipo estérico o esteroelectrónico.

c) *Posible origen de la estereoselectividad en la formación de los complejos de Pd (II) de los bis(tioglicósidos).*

En relación con los complejos de Pd(II) con bis(tioglicósidos) como ligandos, a primera vista tampoco existe ningún elemento de restricción conformacional capaz de explicar la alta estereoselectividad observada. Con el fin de determinar los efectos responsable de dicha selectividad, se han conseguido cristales adecuados para un estudio de rayos-X del complejo **188** (Figura 86). Como se puede ver en el complejo los dos azufres actúan como elementos de coordinación formando un ciclo de 5 miembros, en forma de sobre. Los dos azúcares se disponen en posiciones pseudoaxiales, originando una estructura con simetría C_2 .

La geometría en torno al paladio es plano cuadrada ligeramente distorsionada, con un ángulo S-Pd-S = $91,31(8)^\circ$ típico de complejos neutros de paladio(II). Las distancias de enlace Pd(1)-S(1) = $2,236(2)\text{Å}$, y Pd(1)-S(2) = $2,248(2)\text{Å}$ presentan valores típicos del enlace Pd-S ($2,27\text{Å}$). Las distancias Pd-Cl [Pd(1)-Cl(2) = $2,284(3)\text{Å}$, y Pd(1)-Cl(1) = $2,301(2)\text{Å}$] están en el mismo rango que los complejos de Pd(II) conocidos. Es interesante señalar que al comparar la longitud del enlace Pd-Cl *trans* al fósforo ($2,362$ y $2,367\text{Å}$) en complejos con fosfinas como ligandos, con el enlace Pd-Cl en *trans* al átomo de azufre, se observa que este último es más corto ($2,305\text{Å}$), lo que parece indicativo de que el efecto *trans* del átomo de azufre es más débil que el efecto *trans* del átomo de fósforo.

Uno de los datos más importantes que nos proporciona la estructura del complejo **188**, es la configuración del átomo de azufre que como se puede apreciar es *S* para ambos heteroátomos. Adicionalmente, una de las características más importante de este complejo es el valor del ángulo diedro Pd-S-C(1)-C(2) que resulta ser de 177° , es decir que el paladio con sus sustituyentes se sitúa en posición *trans* casi perfecta con el enlace C(1)-C(2). Adicionalmente, el resto etileno del puente está en una disposición *gauche* tanto con el oxígeno endocíclico [ángulo diedro C(102)-S(2)-C(51)-O(51) de 56.0°], y el carbono 2 de la piranosa [C(102)-S(2)-C(51)-C(52) de $-65.1(6)^\circ$]. El conjunto de todos estos datos indican por lo tanto que la conformación del complejo **188** es aquella en la que tiene lugar el efecto *exo-anomérico*.¹⁸⁴

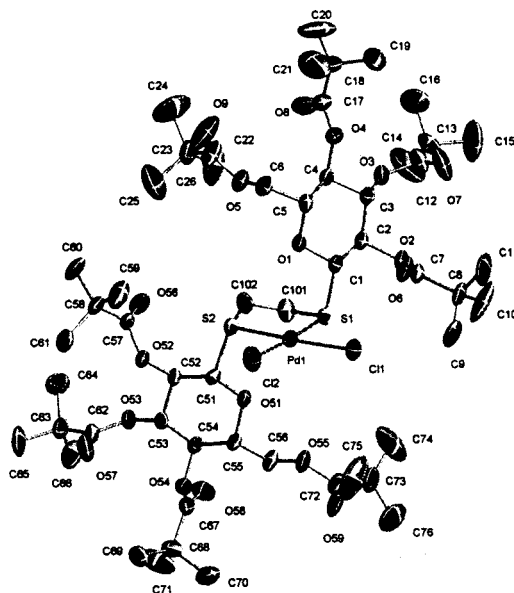


Figura 86

Si admitimos que es el efecto *exo*-anomérico el factor determinante de la conformación del palada-ciclo intermedio, se justifica la formación del complejo **188** en lugar de aquel otro que tendría simetría C_2 y dispondría los dos azúcares en posiciones pseudo-ecuatoriales, ya que en tal caso los dos oxígenos endocíclicos de ambos fragmentos de azúcar, O-5, quedarían situados muy próximos a los átomos de cloro, sin ninguna estabilización electrónica adicional (*vide infra*).

El análisis de los datos de RMN dinámica y de los estudios de rayos-X, permiten confirmar que la configuración del isómero en disolución y en estado sólido es la misma. Sin embargo, para demostrarlo se ha llevado a cabo un experimento NOESY, donde se ha detectado un NOE de contacto entre el protón H-2 del azúcar y tan sólo uno de los protones diastereotópico del metileno, CH_2 , en posición alfa al átomo de azufre. Como se puede apreciar en los datos de distancias interatómicas del espectro de rayos X del complejo en estado sólido, estos dos protones se encuentran a una distancia de 2Å, justificando el resultado obtenido en el experimento NOESY.

Teniendo en cuenta las similitudes de los espectros de resonancia de los diferentes complejos (*vide supra*) antes discutidos, se puede concluir sin temor a equivocarse que los datos antes discutidos para el complejo **188** son generales para esta

familia de compuestos. Por consiguiente, el factor de estabilidad o, mejor dicho, la fuerza que impulsa la formación de un único complejo puede atribuirse al efecto *exo-anomérico*. Esto nos permite proponer un modelo explicativo de la formación de los complejos tal y como está presentado en la Figura 87, donde se recogen las proyecciones de Newman en torno a uno de los enlaces S-C(1) en la conformación más estable del ligando libre y todos los posibles rotámeros que habría que considerar al coordinarse el ligando al metal por los pares de electrones del azufre *pro-R* y *pro-S*.

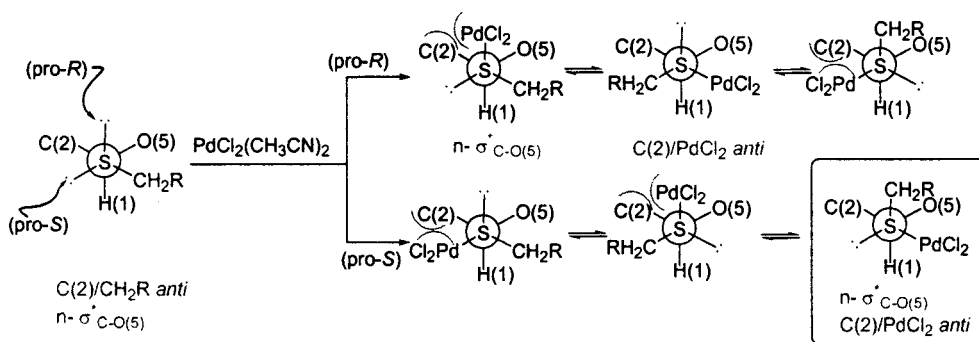


Figura 87

En disolución los bis(tioglicósidos) de partida se presentan en la conformación *exo-anomérica*, es decir aquella en la que la cadena lateral en cada azufre está en *anti* con respecto al enlace C(1)-C(2) del azúcar. Al reaccionar con el precursor de paladio y formarse el complejo, la cadena más impedida ya no es el fragmento de etileno sino el resto PdCl_2 . Así, la coordinación del paladio por el par de electrones *pro-S* obliga a posicionar el resto PdCl_2 en *anti* al enlace C(1)-C(2), y sitúa la cadena lateral en *gauche* a O(5) y C(2). En esta conformación el par de electrones *pro-R* ocupará una posición *anti* al enlace C(1)-O(5), y por lo tanto permite que tenga lugar una retrodonación $n-\sigma^*$, que estabiliza al complejo. Al tratarse de una molécula con dos anillos de piranosa, la acumulación de los dos efectos *exo-anoméricos* es lo bastante favorable energéticamente para llevar a la formación de un único isómero.

d) Posible origen de la enantioselectividad

La formación de un único isómero del complejo de Pd(II) no es por sí sola una condición suficiente para conseguir una buena inducción asimétrica. Prueba de ello es la

moderada selectividad obtenida por los ligandos 165 y 166 a pesar de que forman un único isomero de paladio(II). Con el fin de determinar los factores responsables de la enantioselectividad hemos llevado a cabo estudios estructurales complementarios.

El mecanismo de la reacción de sustitución alílica catalizada por paladio con nucleófilos blandos ha sido muy estudiado y actualmente se tiene una visión bastante bien definida del mismo (Figura 88).¹⁹⁵ Un derivado alílico, típicamente un acetato o un carbonato, reacciona con el catalizador, que entra en el ciclo catalítico en estado de oxidación de Pd(0). Conviene señalar que se puede usar como precatalizador tanto Pd(0) como Pd(II), ya que el Pd(II) es fácilmente reducido a Pd(0) *in situ*. Se postula que la reacción se inicia por formación de un complejo π que elimina el grupo X⁻ para dar un complejo (η^3 -alil)-paladio. El producto de esta adición oxidativa puede ser el complejo catiónico 200 o un complejo neutro si el anión X⁻ se coordina al paladio. En el caso de los complejos que tienen ligandos bidentados, como es el nuestro, el complejo catiónico que es más reactivo frente a nucleófilos predomina. El centro electrofílico Pd(II) activa el sistema alílico para un ataque nucleofílico en el carbono alílico terminal. La adición del nucleófilo al carbono C1 o C3 del sistema alílico genera un complejo inestable Pd(0)-olefina que libera el producto final 201 y sufre una adición oxidativa de otra molécula de sustrato. Tanto la adición oxidativa rindiendo 200, como el ataque nucleofílico ocurren normalmente de manera estereoselectiva con inversión de la configuración en el carbono alílico que reacciona. Cabe destacar que en ausencia de nucleófilos el complejo alilo intermedio 200 es estable y puede aislarse. Esta característica de la reacción de sustitución alílica catalizadas por paladio resulta muy atractiva para el estudio mecanístico, ya que en otros procesos catalíticos resulta muy difícil aislar o algunas veces incluso detectar los intermedios del ciclo catalítico.

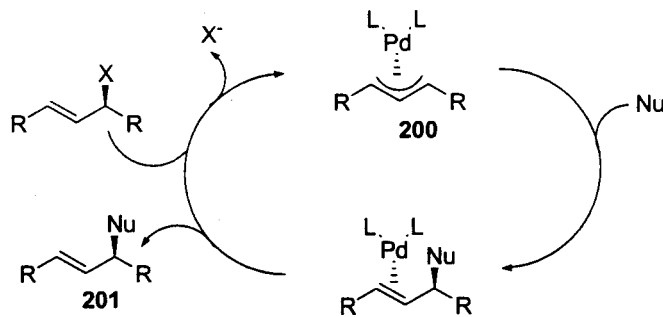
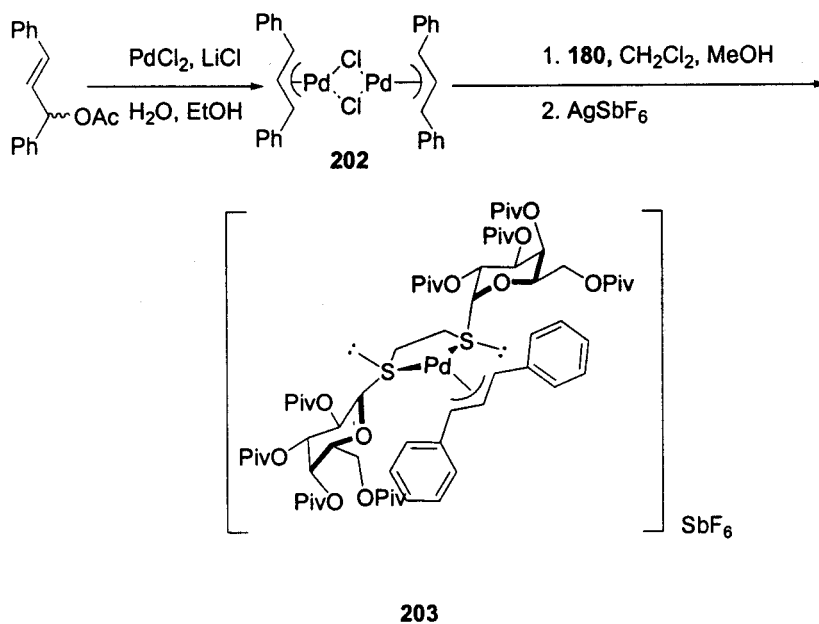


Figura 88

Para tener una idea precisa sobre el mecanismo de la reacción de sustitución alílica catalizada por paladio utilizando bis(tioglicósidos) como ligandos se ha sintetizado el complejo catiónico con difenil alil paladio **203**. La condensación del ligando **180** con el dímero **202** seguida por tratamiento con el hexafluoroantimoniato de plata, rinde el complejo **203** con rendimiento cuantitativo (Esquema 71).



Esquema 71

Por RMN se detecta tan solo un único isómero, tanto a temperatura ambiente como a -50°C . Para llevar a cabo un estudio estructural, en primer lugar se procedió a

realizar la asignación total de todos los diferentes protones de la molécula. Esto, se ha realizado mediante diferentes experimentos de RMN, mono y bidimensionales tanto homo como heteronucleares. El espectro del complejo **203** se encuentra lo suficientemente resuelto como para no presentar solapamiento entre las señales de los diferentes protones, permitiendo llevar a cabo la asignación fácilmente tal y como se muestra en la figura 89.

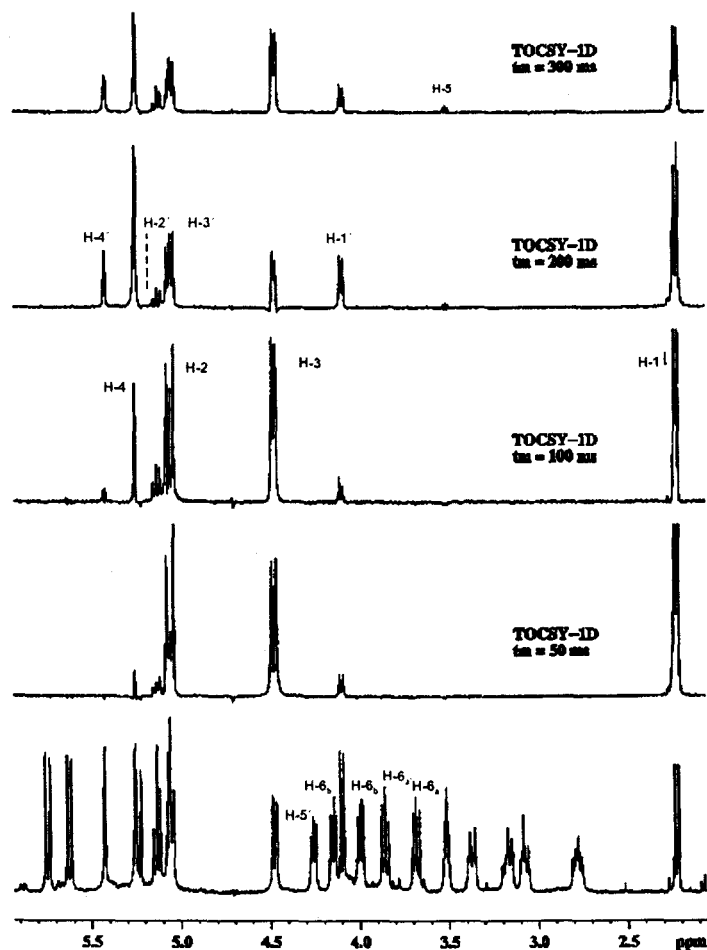
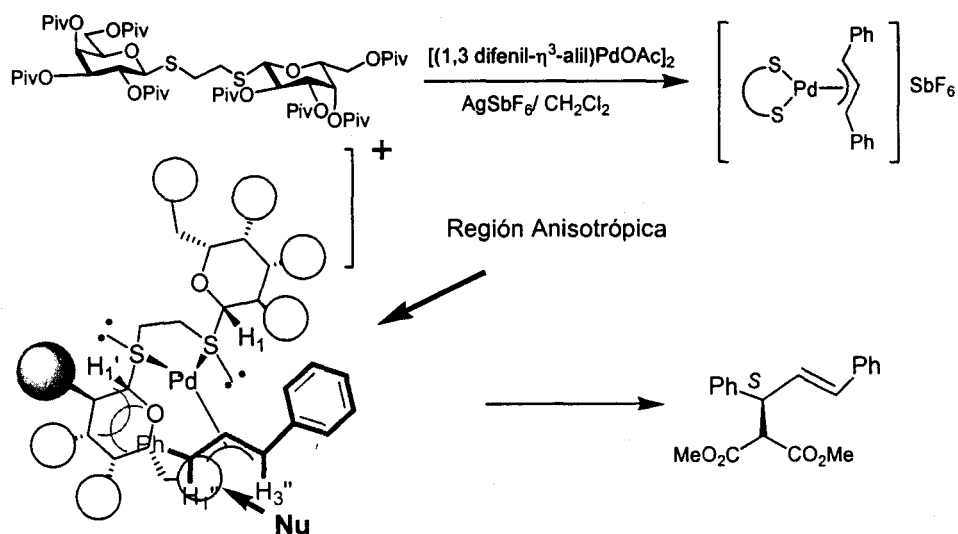


Figura 89

Se comprueba que el complejo ha perdido la simetría C_2 debido a la complejación con el 1,3-difenilpropenilo. Las señales del fragmento de azúcar del complejo son muy significativas, ya que presenta dos protones anoméricos muy

distintos. Uno de ellos aparece a 4,1 ppm, como es usual en este tipo de protones, y el segundo protón anomérico aparece a 2,2 ppm, un desplazamiento inferior al que suele ser frecuente para un protón de tipo acetálico. Interpretamos el desplazamiento de la señal de este protón hacia campo más alto como el resultado de un efecto anisotrópico debido a la proximidad del grupo fenilo. Adicionalmente, los protones H-3 y H-5 del mismo sistema de espín, es decir pertenecientes al mismo anillo de piranosa, se encuentran también apantallados, en 0,6 ppm y 0,75 ppm, respectivamente. Estos datos indican que la totalidad de la cara alfa de uno de los anillos de piranosa está afectada por el mismo anillo aromático. En el experimento NOESY a baja temperatura se ha detectado un NOE de contacto entre los protones 1 y 3 del sistema alílico indicando que la conformación de este fragmento es *sin/sin*. Resulta muy interesante el experimento NOESY a temperatura ambiente por ser indicativo de la dinámica del complejo, ya que se detectan varios NOEs de contacto de signos positivos, indicativos de unos intercambios químicos. Estos puntos de contactos se encuentra para el H-1 / H-1', H-2 / H-2', H-3 / H-3', H-5 / H-5', etc.. Es decir, que a temperatura ambiente hay un equilibrio de la molécula que resulta del intercambio de un anillo de piranosa en otro. Teniendo en cuenta que anteriormente se ha demostrado que no existe inversión en el átomo de azufre, esta dinámica se debe atribuir al movimiento del resto π -alilo que pasa de una conformación *exo* a una conformación *endo*.



Esquema 72

Este conjunto de datos nos permite proponer el modelo mecanístico representado en el esquema 72. En él, aparecen unas interacciones desestabilizantes no enlazantes entre los sustituyentes de uno de los anillos de piranosa y el anillo aromático del sistema π -alilo. La interacción más significativa tiene lugar entre el grupo pivaloilo en posición dos de uno de los azúcares y uno de los anillos aromáticos (esquema 72). Teniendo en cuenta la configuración absoluta del producto de sustitución alílica, se deduce que cuando el malonato de dimetilo actúa como nucleófilo ataca preferentemente por la posición del sistema alílico que presenta mayor interacción estérica con el ligando, permitiendo así la rotura del enlace Pd-C. Se obtiene así el complejo Pd(0)-olefina en el que desaparece dicho factor de desestabilización, generando así el enantiómero *S* mayoritariamente.

Este modelo mecanístico es consistente con los resultados obtenidos con otros ligandos N,N y P,P con simetría C_2 , y en nuestro caso permite justificar satisfactoriamente la enantioselectividad observada y la influencia del tamaño estérico de los grupos protectores del azúcar sobre la inducción asimétrica.

VI. PARTE EXPERIMENTAL

VI. PARTE EXPERIMENTAL

VI.1. Materiales y métodos

El **seguimiento de las reacciones** se ha efectuado por cromatografía en capa fina empleando cromatofolios de gel de sílice tipo 60F₂₅H de un espesor de capa de 0,2 mm (Merck). El análisis de las placas se ha llevado a cabo en una lámpara de UV de 254/365 nm y mediante revelado con ácido fosfomolibdico, ácido sulfúrico ó vainillina.

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

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

Las **rotaciones ópticas** $[\alpha]_D^{20}$ se han determinado a 20°C en un polarímetro Perkin-Elmer 241MC, empleando luz amarilla de sodio ($\lambda = 589$ nm) y celdas de 1 dm de longitud. En cada caso se indica el disolvente utilizado así como la concentración (c en g/100 mL).

Los **espectros** de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se han realizado, en general, a temperatura ambiente y en CDCl₃. En aquellos casos en los que los espectros se han registrado en otras condiciones (disolvente y temperatura), se indica en la Parte Experimental de la Memoria. Los desplazamientos químicos (en ppm) se han referido al disolvente utilizado.

Espectros de ¹H-RMN: Se han registrado en los aparatos Bruker: AC-200 y DMX-500 MHz. En cada caso se indican los desplazamientos químicos en la escala δ (ppm), el número de protones (calculado por integración), el valor de las constantes de acoplamiento J (Hz) y la asignación estructural de las mismas. Las abreviaturas empleadas para indicar la multiplicidad de las señales son: s (singulete), d (doblete), t (triplete), c (cuartete), m (multiplete), dd (doblete de dobletes), cd (cuartete de dobletes). La asignación de las señales se ha completado mediante la realización de experimentos de correlación homonucleares: COSY, TOCSY 1D, TOCSY 2D y NOESY, y heteronucleares: HMQC.

Espetros de ^{13}C -RMN: Se han registrado en los aparatos Bruker AC-300, AC-400 y AMX-500. Para facilitar su interpretación se empleó la técnica DEPT, así como estudios de heterocorrelación.

Los **espectros de infrarrojos** se han registrado en un espectrómetro Philips PU-9716, utilizando comprimidos de bromuro potásico (KBr) para muestras sólidas y directamente en estado puro (película) en el caso de productos líquidos.

Los **espectros de masas** obtenidos mediante las técnicas de ionización química (CI), impacto electrónico (EI) o ionización por bombardeo con átomos rápidos (FAB), se registraron en un espectrómetro KRATOS, modelo MS-80-RFA y en un espectrómetro de masas MICROMASS modelo AUTOSPEC. Las condiciones típicas empleadas fueron: temperatura de 25°C, energía electrónica de 70eV para EI y 150 eV para CI, corriente de ionización de 500 μA . La resolución para los experimentos de baja fue de 1000/10% mientras que para los experimentos de alta fue de 10000/10%. Las muestras se introdujeron mediante una sonda de sólidos, calentada de 30°C a 280°C. Los espectros de CI fueron obtenidos usando isobutano o metano como gas reactivo. En los espectros de FAB se usó la matriz alcohol 3-nitrobenílico/yoduro de sodio o 1-tioglicerol/yoduro de sodio y argon como gas reactivo.

Los **análisis elementales** se han realizado en el Instituto de Investigaciones Químicas Isla de la Cartuja (Sevilla).

La **determinación de las proporciones en las mezclas de estereoisómeros** se ha llevado a cabo bien por la integración de determinadas señales de los espectros de ^1H RMN de los crudos de reacción o bien mediante separación cromatográfica por HPLC mediante una columna con fase estacionaria quiral (Daicel Chiralpak AD) y mezclas de hexano-isopropanol como fase móvil.

Todos los **disolventes anhidros** se prepararon mediante las técnicas habituales. Tetrahidrofurano y éter etílico: presecados con KOH y CaCl_2 , respectivamente, y destilados sobre Na en presencia de benzofenona como indicador y bajo atmósfera de argon. Diclorometano: presecado sobre CaCl_2 y destilado sobre hidruro clácico. Tolueno destilado sobre sodio. DIPEA, Et_3N y Py destiladas sobre KOH.

Los **reactivos comerciales** se utilizan directamente sin purificación previa. Las disoluciones comerciales de $n\text{BuLi}$ se han valorado con N-(*o*-tolil)-2,2-dimetilpropanamida.

Las **líneas celulares** utilizadas para las pruebas biológicas fueron provistas por el Cancer Institute de Vancouver, Canadá.

En todos los procedimientos que incluyen la **incubación o el mantenimiento** de las células se han utilizado una modificación-alfa del medio mínimo esencial de Eagle. Se han usado dos formas diferentes de dicho medio: α -/ α -, α +/ α - dependiendo de los requerimientos del proceso:

- Preparación del medio α -/ α -: Sobre 10 L de agua destilada y desmineralizada se añaden un paquete de α -medio en polvo (Gibco) y una mezcla de penicilina-Streptomicina (Gibco). La mezcla se mantiene agitando durante dos horas.
- Preparación del medio α +/ α -: Sobre 500 mL del medio α -/ α - se añaden 50 mL de suero fetal bovino.

La concentración de células se determinó usando un contador de células (Counter Electronics Inc., Hialeah, Florida).

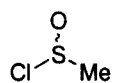
Para analizar la cantidad de **Ru** presente en las **células** se utilizó un espectrómetro de absorción atómica Varian Spectr. AA 3000. Como fuente se utilizó una lámpara de Ru, λ 265,9 nm (Varian). Las muestras se secaron y se atomizaron en conductos de grafito. La calibración del espectrómetro se hizo mediante muestras de Ru estandars proporcionadas por Sigma. Cada 5 determinaciones se hizo un reajuste para asegurar que los restos depositados sobre el grafito no causan variaciones en la medida.

Todos los medios, disoluciones buffer y disoluciones de los complejos fueron **esterilizados** antes de su adición sobre las suspensiones celulares a través de un filtro de 0,22 μ m (Nalgene). Erlenmeyers, pipetas y demás material se esterilizaron en una autoclave modelo BBMC Century 21.

Como **buffer** se utilizó una disolución salina preparada con NaCl (4 g.), KCl (0,1 g.), Na_2HPO_4 (0,6 g) y KH_2PO_4 (0,1 g.) disueltos en 0,5 L de H_2O . La disolución se almacenó a temperatura ambiente y se enfrió a 4°C antes de su uso.

VI.2. Preparación de cloruros de sulfinilo

Cloruro de metanosulfinilo, 45.¹⁹⁶



Sobre una mezcla de disulfuro de metilo (8,9 mL, 0,1 mol, 1 equiv.) y ácido acético glacial (11,4 mL, 0,2 mol, 2 equiv.) enfriada a -40°C, se adiciona

lentamente cloruro de sulfurilo (25,7 mL, 0,31 mol, 3,1 equiv.). Una vez finalizada la adición, la mezcla de reacción se agita dos horas a -20°C , dos horas a temperatura ambiente y finalmente una hora a 35°C , para que se complete la reacción. A continuación, se eliminan los productos volátiles a presión reducida sin calentar, obteniéndose el cloruro de metanosulfinilo con un 92 % de rendimiento.

P.eb.: 55°C (40 mmHg)

$^1\text{H RMN}$ (200 MHz): 3,30 (s, 3H, CH_3)

Cloruro de etanosulfinilo, 67.⁷⁰

Se prepara siguiendo un procedimiento similar al utilizado para la síntesis de **45**, por tratamiento de disulfuro de etilo con cloruro de sulfurilo, obteniéndose el producto como un líquido que se utiliza en la siguiente reacción sin purificación previa. Rendimiento: 90%.

$^1\text{H RMN}$ (200 MHz): 3,35 (c, 2H, $J=7,5$ Hz, CH_2), 1,45 (t, 3H, $J=7,5$ Hz, CH_3).

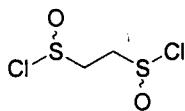
Cloruro de terc-butanosulfinilo, 73.⁹¹

Sobre una disolución de disulfuro de *terc*-butilo (17 mL, 88,0 mmol, 1,0 equiv.) en 140 mL de ácido acético glacial, enfriada a 0°C , se adicionan 20 mL de peróxido de hidrógeno. La mezcla de reacción se agita durante 36 h. a 0°C , y se hidroliza con una mezcla de agua-hielo. Después de extraer con CH_2Cl_2 (2 x 100 mL), la fase orgánica se lava sucesivamente con disolución saturada de NaHCO_3 (100 mL) y agua (100 mL), se seca sobre sulfato sódico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida.

Sobre el *terc*-butanotiosulfonato de *terc*-butilo obtenido en 50 mL de CH_2Cl_2 , se hace pasar una corriente de cloro (generada mediante adición de 189 mL de HCl al 35% a 10,8 g de permanganato potásico). A continuación se elimina el disolvente y el cloruro de *terc*-butanosulfinilo obtenido se destila a presión reducida.

P.e. $76-76^{\circ}\text{C}$ (15 mm Hg).

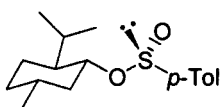
$^1\text{H RMN}$ (200 MHz): 1,37 (s, 9H, CH_3)

Dicloruro de 1,2-etanodisulfínico, 57.⁷⁶

Sobre una disolución de 1,2-etanoditiol (15,2 g, 0,16 mmol, 1 equiv) en CH_2Cl_2 (20 mL) se burbujea cloro (11,4 g, 0,16 mol), generado previamente mediante adición de exceso de HCl concentrado (177,6 mL) sobre permanganato potásico (10,15 g) bajo agitación magnética. De esta forma se obtienen 13,1 g del correspondiente polímero como un sólido blanco $(-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-)_n$.

El tratamiento de una suspensión de dicho polímero (6,9 g) en CH_2Cl_2 (30 mL) con ácido acético glacial (8,5 mL) y cloro (18,5 g, 0,22 mmol) rinde una disolución amarilla, tras agitar durante 45 minutos a temperatura ambiente. Por eliminación del disolvente a presión reducida, se obtiene el correspondiente dicloruro de 1,2-etanodisulfínico como un sólido blanco suficientemente puro como para ser usado en la siguiente reacción sin necesidad de purificación.

$^1\text{H RMN}$ (200 MHz): 3,88-4,07 (m, 4H, $\text{SOCH}_2\text{CH}_2\text{SO}$).

VI.3. SÍNTESIS DE SULFINATOS**(-)-(*S*)-*p*-Toluenosulfinato de mentilo, 3(*S*₅).**¹²⁹

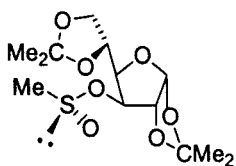
Sobre una disolución de cloruro de tionilo (291 mL, 4,0 mol, 280 mol%) en benceno (600 mL), a 0°C y con agitación, se adiciona lentamente (2 h) *p*-toluenosulfinato sódico (250 g, 1,4 mol, 100 mol%), previamente secado mediante destilación azeotrópica con tolueno. Una vez finalizada la adición, se deja que la reacción evolucione hasta alcanzar la temperatura ambiente y se destila el azeótropo de benceno y cloruro de tionilo. Se añaden sucesivas cantidades de benceno para eliminar todo el cloruro de tionilo.

Una vez formado el cloruro de ácido *p*-toluenosulfínico, se adiciona éter etílico anhidro (600 mL), apareciendo un precipitado blanco de cloruro sódico. A continuación, sobre el medio de reacción a 0°C se adiciona lentamente (3 h.) (-)-mentol (221 g, 1,4 mol, 100 mol%) disuelto en piridina (300 mL) y, posteriormente, se deja que la reacción alcance la temperatura ambiente manteniendo la agitación durante 2h.

A continuación se añade agua (600 mL), enfriando a 0°C y, tras separar la fase orgánica se lava sucesivamente con disolución de ácido clorhídrico al 10 % (2x300 mL) y disolución saturada de cloruro sódico (2 x 200 mL). La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y, tras eliminar el disolvente a presión reducida, se obtiene un aceite de color amarillento que se disuelve en 400 mL de acetona caliente. Sobre esta disolución se añade ácido clorhídrico concentrado (6 mL) y se deja cristalizar a baja temperatura (-20°C). El sólido, obtenido como agujas blancas, se lava con hexano frío. Del concentrado de las aguas madres se obtienen sucesivamente hasta cuatro nuevas fracciones de cristalización. Reunidas las fracciones de cristalización, se cristalizan de nuevo de acetona para obtener un producto de alta pureza óptica. Rendimiento: 72 %.

$[\alpha]_D^{20}$: -200 (c 2,0, acetona). Lit. $[\alpha]_D^{20}$: -202 (c. 2, acetona)
 $^1\text{H RMN}$ (200 MHz): 7,59 y 7,32 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄), 4,12 (dt, 1 H, $J=10,7$ y 4,Hz, H1 mentilo), 2,42 (s, 3H, Tol), 2,20 (m, 2H, mentilo), 1,77-0,80 (m, 6H, mentilo), 0,96, 0,86 y 0,71 (d, d y d, 3H, 3H y 3H, $J=6,4, 7,1$ y 6,9 Hz, CH₃-CH, CH₃-CH, CH₃-CH).

(S)-Metanosulfinato de 1,2:5,6-di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa, 41(S_S).⁷⁰

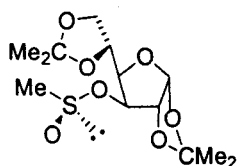


Sobre una disolución de DAG (2 g, 7,68 mmol, 1 equiv.) y DIPEA (1,74 mL, 9,98 mmol, 1,3 equiv) en tolueno (210 mL) a -78 °C, se añade cloruro de metanosulfinilo (0,72 mL, 9,98 mmol, 1,3 equiv) y la mezcla se deja agitando a -78°C. Una vez completada la reacción (1 h.) se hidroliza con HCl 10% y la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (3 X 60 mL). El conjunto de las fases orgánicas reunidas se lavan sucesivamente con disolución saturada de NaHCO₃ y disolución saturada de NaCl. Se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose el correspondiente sulfinato 41(S_S) como producto mayoritario, que cristaliza en hexano como un sólido blanco. Rendimiento: 90%.

P.f.: 92-94°C
 $[\alpha]_D^{20}$: -200 (c 1,0, acetona)
 $^1\text{H RMN}$ (200 MHz): 5,91 (d, 1H, $J=3,5$ Hz, H-1), 4,78 (d, 1H, $J=1,8$ Hz, H-3), 4,62 (d, 1H, $J=3,5$ Hz, H-2), 4,40-4,00 (m, 4H, H-4, H-5 y H-6), 2,70 (s, 3H, SCH₃), 1,52, 1,43, 1,34 y 1,32 (4s, 12H, OCM₂O).

^{13}C RMN	(50 MHz): 112,5 109,3 (C 4 ^{ios}), 105,2 (C-1), 84,0 (C-3), 80,5 (C-2), 78,3 (C-4), 72,5 (C-5), 67,0 (C-6), 44,5, 26,8 (2C), 26,3, 25,3.
IR (KBr):	2991, 2930, 2900, 2880, 1376, 1217, 1136, 1045, 825 cm^{-1}
Análisis elemental:	Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{S}$: C 48,43 %, H 6,88 % Encontrado: C 48,15 %, H 7,05 %

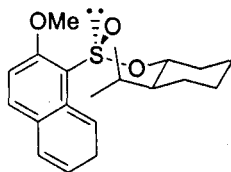
(R)-Metanosulfinato de 1,2:5,6-di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa, 41(R_S).⁷⁰



Se prepara igual que el diastereoisómero 41(S_S) pero empleando Py como base en lugar de DIPEA y THF como disolvente. El producto se obtiene como un aceite tras purificación por columna cromatográfica (hexano:isopropanol, 15:1) del crudo de reacción. Rendimiento: 87%.

P.f.:	92-94°C
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$:	+17 (c 4,4, acetona)
^1H RMN	(200 MHz): 5,91 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz, H-1), 4,80-4,73 (m, 2H, H-2 y H-3), 4,18-4,03 (m, 4H, H-4, H-5 y H-6), 2,70 (s, 3H, SCH_3), 1,50, 1,42, 1,33 y 1,31 (4s, 12H, OCMe_2O).
^{13}C RMN	(50 MHz): 112,5 109,0 (C 4 ^{ios}), 105,5 (C-1), 84,1 (C-3), 82,9 (C-2), 81,0 (C-4), 72,5 (C-5), 67,7 (C-6), 45,0, 26,3 (2C), 26,3, 25,3.
IR (KBr):	2990, 2955, 2900, 2880, 1377, 1217, 1143, 1073, 1022, 939, 837 cm^{-1}
Análisis elemental:	Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{S}$: C 48,43 %, H 6,88 % Encontrado: C 48,63 %, H 7,11 %

(-)(S)-2-Metoxi-1-naftalenosulfinato de mentilo, 56.¹⁹⁷



En un matraz de dos bocas (provisto de un tubo de CaCl_2 y un embudo de adición compensada), a temperatura ambiente, se coloca 2-metoxinaftaleno (31,6 g, 0,2 mol, 100 mol%) y sobre él se adiciona gota a gota cloruro de tionilo (29,2 mL, 0,4 mol, 200 mol%). El 2-metoxinaftaleno se disuelve en pocos minutos y comienza a desprenderse HCl. Tras agitar durante 1 h se obtiene un precipitado amarillo de cloruro de 2-

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

Una disolución de dicho cloruro (28,18 g, 0,11 mol, 100 mol%) en CH₂Cl₂ (300 mL) se adiciona gota a gota durante 10 minutos sobre una disolución de (-)-mentol (20,14 g, 0,12 mol, 110 mol%) en CH₂Cl₂ (150 mL). Sobre la mezcla de reacción, a 0°C, se añade piridina (8,86 mL, 0,12 mol, 110 mol%), manteniendo la temperatura a 0°C durante 2 h y posteriormente a temperatura ambiente durante toda la noche.

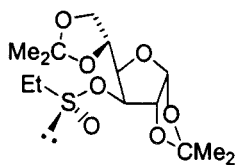
La mezcla de reacción se hidroliza con disolución acuosa de HCl al 10% (100 mL) y la fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se disuelve en acetona caliente (200 mL) y se deja cristalizar a 5°C. Los cristales se filtran y sobre las aguas madres concentradas se añaden 5 gotas de HCl concentrado, dejándolo que cristalicen a 5°C. Se repite este proceso dos veces más. Rendimiento: 70%.

P.f.: 100-102°C (acetona). Lit. 103°C.

[α]_D²⁰: -177 (c 1,0, CHCl₃). Lit. [α]_D²⁵: -183 (c 1,2, CHCl₃)

¹H RMN (200 MHz): 9,05 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz, C₁₀H₆), 7,94 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz, C₁₀H₆), 7,79 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz, C₁₀H₆), 7,56 (ddd, 1H, *J* = 14,0, 7,0 y 1,6 Hz, C₁₀H₆), 7,41 (ddd, 1H, *J* = 15,0, 7,0, y 1,1 Hz, C₁₀H₆), 7,22 (m, 1H, C₁₀H₆), 4,20 (dt, 1H, *J* = 10,7 y 4,5 Hz, mentilo), 4,01 (s, 3H, OCH₃), 2,27 (m, 2H, mentilo), 1,7-1,0 (m, 6H, mentilo), 0,93, 0,91 y 0,88 (d,d y d, 3H, 3H y 3H, *J* = 6,3, 7,0 y 6,9 Hz, CH₃-CH, CH₃-CH y CH₃-CH).

(S)-Etanosulfinato de 1,2:5,6-di-O-isopropyliden-α-D-glucofuranosa, 69(S_S).⁷⁰



Se prepara a partir del cloruro de etanosulfinilo, 67, mediante un procedimiento sintético similar al descrito para el compuesto 41S_S. El producto se obtiene como un aceite tras purificación por columna cromatográfica (éter:hexano 3:1) del crudo de reacción.

Rendimiento: 85%.

$[\alpha]_D^{20}$: +12 (c 1,8, acetona)

$^1\text{H RMN}$ (200 MHz): 5,89 (d, 1H, $J=3,5$ Hz, H-1), 4,82-4,66 (m, 2H, H-2 y H-3), 4,22-3,85 (m, 4H, H-4, H-5 y H-6), 2,80 (c, 2H, $J=7,2$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$), 1,55-1,31 (m, 15H, OCMe_2O y $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$).

$^{13}\text{C RMN}$ (50 MHz): 112,4 109,3 ($\text{C}^{4\text{os}}$), 105,5 (C_1), 83,6 (C_3), 82,6 (C_2), 81,1 (C_4), 72,3 (C_5), 67,8 (C_6), 51,6, 26,8 (2C), 25,3, 25,0, 4,9.

IR (NaCl): 2989, 2952, 2895, 1456, 1377, 1218, 1164, 1136, 1074, 1021, 838 cm^{-1} .

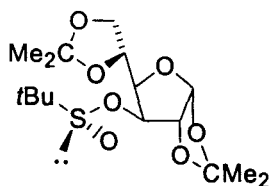
HRMS: $(\text{M}+1)^+$ Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_7\text{S}$: 336,1242

$(\text{M}+1)^+$ Encontrado: 336,1251 (2,5 ppm)

Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_7\text{S}$: C 49,99 %, H 7,17 %

Encontrado: C 50,30 %, H 7,24 %

(S)-*terc*-Butanosulfinato de 1,2:5,6-di-*O*-isopropiliden- α -D-glucofuranosa, 72(S_S).⁹²



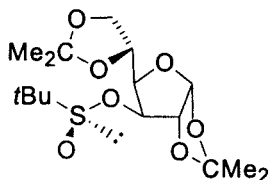
Sobre una disolución de DAG (10 g, 38,4 mmol, 1 equiv.) y trietilamina (11,4 mL, 76,8 mmol, 2 equiv.) en 200 mL de tolueno, enfriada a -78°C y bajo atmósfera de argón, se añade cloruro de *terc*-butanosulfínico (11 g, 76,8 mmol, 2 equiv.) disuelto en 150 mL de tolueno. Tras agitar durante 3 h. a -78°C , se deja subir la temperatura lentamente hasta 0°C y se mantiene la agitación durante otras 12 horas.

Tras la hidrólisis de la mezcla de reacción con 100 mL de agua, se separan las dos fases y la capa acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). El conjunto de las fases orgánicas se lava sucesivamente con disolución acuosa de HCl al 10 % (2 x 80 mL), disolución de NaHCO_3 al 5 % (100 mL) y disolución saturada de NaCl (100 mL). Tras secar sobre sulfato sódico anhidro y eliminar el disolvente a presión reducida, el espectro de RMN del residuo obtenido muestra una relación de diastereoisómeros 87:13 a favor de 72(S_S). Se purifica por cromatografía en columna (éter:hexano, 1:5), previamente neutralizada con una disolución al 5% de trietilamina en hexano). Rendimiento: 74%.

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

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz): 5,89 (d, 1H, $J= 3,7$ Hz, H-1), 4,72 (d, 1H, $J= 2,4$ Hz, H-3), 4,58 (d, 1H, $J= 3,7$ Hz, H-2), 4,37-4,26 (m, 2H, H-6 y H-6'), 4,13-3,94 (m, 2H, H-4 y H-5), 1,50, 1,42, 1,33, 1,31 (4s, 12 H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{O}$), 1,20 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

(R)-terc-Butanosulfinato de 1,2:5,6-di-O-isopropyliden- α -D-glucofuranosa, 72(R_S).⁹²



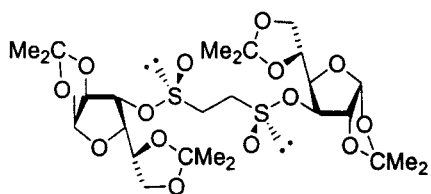
El procedimiento sintético seguido es similar al descrito para la preparación del diastereoisómero 72(S_S), pero añadiendo DMAP en cantidades catalíticas (0,4 equiv.) y THF como disolvente en lugar de tolueno. El espectro de RMN del crudo de reacción muestra una relación de diastereoisómeros 87:13 a favor de 72(R_S). Se purifica al igual que antes por cromatografía en columna. Rendimiento: 76%.

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

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz): 5,87 (d, 1H, $J= 3,7$ Hz, H-1), 4,79 (d, 1H, $J= 1,8$ Hz, H-3), 4,67 (d, 1H, $J= 3,7$ Hz, H-2), 4,12-4,07 (m, 3H, H-4, H-6 y H-6'), 4,95-3,88 (m, 1H, H-5), 1,47, 1,38 (2s, 6H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{O}$), 1,27 (s, 6 H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{O}$), 1,19 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

VI.4. SÍNTESIS DE 1,2-ETANODISULFINATOS.

(R_S, R_S)-1,2-Etanodisulfinato de diacetón-D-glucosa, 60(R_S, R_S).

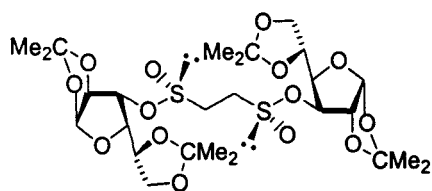


Sobre una disolución de DAG (5g, 19 mmol, 1 equiv) y piridina (1,7mL, 21 mmol, 1,1 equiv) en THF (100 mL), bajo atmósfera de argón y a -78°C , se adiciona dicloruro de 1,2-etanodisulfínico (3,97 g, 19 mmol, 1,1 equiv). Tras agitar durante una hora, la reacción se hidroliza con una disolución de HCl al 10 % y se extrae con CH_2Cl_2 (4 X 20 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavan sucesivamente con HCl al 10 %, disolución saturada de NaHCO_3 y disolución saturada de NaCl. El residuo se seca sobre sulfato sódico

anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose el bisulfonato con rendimiento cuantitativo. Del espectro de $^1\text{H-RMN}$ del crudo se deduce que el bis-sulfonato $60(R_S, R_S)$ se obtiene como producto mayoritario, junto con los diastereoisómeros $60(S_S, S_S)$ y $60(R_S, S_S)$ en una proporción 82:1:17.

$^1\text{H RMN}$	(500 MHz, C_6D_6): 5,83 (d, 2H, $J= 3,6$ Hz, H-1), 4,81-4,79 (m, 4H,), 4,34-4,31 (m, 2H,), 4,24-4,18 (m, 2H,), 4,00-3,90 (m, 4H), 3,10-2,95 (m, 4H, $\text{SOCH}_2\text{CH}_2\text{-O}$), 1,31, 1,30, 1,28 y 0,97 (4s, 24H, OCMe_2O)
$^{13}\text{C RMN}$	(125 MHz, C_6D_6): 112,4 109,7 (C 4 ^{ios}), 105,8 (C-1), 84,3 (C-3), 83,8 (C-2), 81,4 (C-4), 72,7 (C-5), 68,0 (C-6), 48,7 ($\text{SO-CH}_2\text{-}$), 26,9, 26,8, 26,1, 25,3 (4 Me).
HRMS:	($\text{M}+1$) ⁺ Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{O}_{14}\text{S}_2$: 643,2094 ($\text{M}+1$) ⁺ Encontrado: 643,2089(0,7 ppm)

(S_S, S_S) -1,2-Etanodisulfonato de diacetón-D-glucosa, $60(S_S, S_S)$.



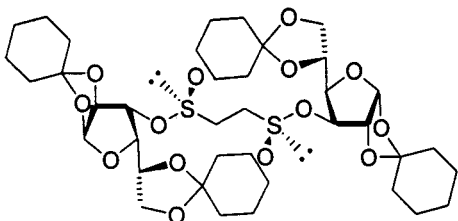
El procedimiento sintético seguido es similar al descrito anteriormente para la preparación del diastereoisómero $60(R_S, R_S)$ pero utilizando en la reacción $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ como base, en lugar de piridina, y tolueno como disolvente, en lugar de THF.

El espectro de RMN de protones del crudo muestra que el bisulfonato $60(S_S, S_S)$ se obtiene junto con el diastereoisómero $60(R_S, S_S)$ en una proporción 88:12, con rendimiento cuantitativo. El producto se purificó mediante cristalización de éter:hexano, obteniéndose $60(S_S, S_S)$ diastereoisoméricamente puro como un sólido blanco. Rendimiento: 62%.

P.f.	113-114°C
$[\alpha]_D^{20}$:	+85 (c 1,0, CHCl_3)
$^1\text{H RMN}$	(500 MHz, C_6D_6): 5,76 (d, 2H, $J= 3,6$ Hz, H-1), 4,80 (d, 2H, $J=2,8$ Hz, H-3), 4,45 (d, 2H, $J=3,6$ Hz, H-2), 4,40-4,31 (m, 4H,), 4,04 (m, 4H), 2,98-2,78 (m, 4H, $\text{SOCH}_2\text{CH}_2\text{SO}$), 1,39, 1,31, y 1,04 (3s, 24H, OCMe_2O)
$^{13}\text{C RMN}$	(125 MHz, C_6D_6): 112,3 109,7 (2 C 4 ^{ios}), 105,5 (C-1), 84,0 (C-2), 80,8 (C-4), 79,1(C-3), 72,6(C-5), 67,4 (C-6), 47,6 ($\text{SO-CH}_2\text{-}$), 27,0, 26,8 26,2, 25,3 (4 Me).

HRMS: (M+1)⁺ Calculado para C₂₆H₄₃O₁₄S₂: 643,2094
 (M+1)⁺ Encontrado: 643,2033(9,4 ppm)

(R_S,R_S)-1,2-Etanodisulfinato de dicitclohexiliden-D-glucosa, 61(R_S,R_S).



Se sintetiza siguiendo un procedimiento similar al descrito para el compuesto **60(R_S,R_S)** pero utilizando DCG en lugar de DAG como alcohol quiral de partida. El disulfinato **61(R_S,R_S)** se obtuvo junto con los otros dos diastereoisómeros **61(S_S,S_S)** y **61(R_S,S_S)** en una

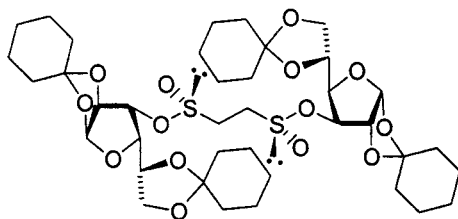
proporción 84:1:15, con rendimiento cuantitativo, según se desprende del análisis del espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción.

¹H RMN (500 MHz, C₆D₆): 5,95 (d, 2H, *J*= 3,5 Hz, H-1), 4,95 (d, 2H, *J*=2,9 Hz, H-3), 4,91 (d, 2H, *J*=3,5 Hz, H-2), 4,46 (dd, 2H, *J*= 8,8 y 2,9 Hz), 4,34-4,30 (m, 2H), 4,12-4,02 (m, 4H), 3,26-3,10 (m, 4H), 1,83-1,18 (m, 40H).

¹³C RMN (125 MHz, C₆D₆): 112,9, 110,09, 105,3, 83,8, 83,7, 81,2, 72,3, 48,2, 36,8, 36,6, 35,8, 34,9, 25,2, 24,8, 24,2, 24,0, 23,9, 23,6.

HRMS: (M+Na)⁺ Calculado para C₃₈H₅₈O₁₄NaS₂: 825,3165
 (M+Na)⁺ Encontrado: 825,3179(-1,7 ppm)

(S_S,S_S)-1,2-Etanodisulfinato de dicitclohexiliden-D-glucosa, 61(S_S,S_S).



Se prepara siguiendo un procedimiento similar al descrito para el compuesto **60(S_S,S_S)**, utilizando DCG en lugar de DAG como alcohol quiral. El producto, que se obtuvo como producto mayoritario junto con el

diastereoisómero **61(R_S,S_S)** en una proporción 85:15, se purificó mediante cristalización de una mezcla de éter:hexano, obteniéndose el bis(sulfinato) **61(S_S,S_S)**, como un sólido blanco diastereoisoméricamente puro. Rendimiento: 60 %.

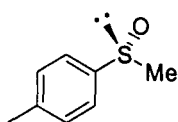
P.f.:	96-98° C
$[\alpha]_D^{20}$:	+69 (c 1,0, CHCl ₃)
¹ H RMN	(500 MHz, C ₆ D ₆): 5,82 (d, 2H, <i>J</i> = 3,6 Hz, H-1), 4,84 (d, 2H, <i>J</i> =2,9 Hz, H-3), 4,48 (d, 2H, <i>J</i> = 3,6 Hz, H-2), 4,45-4,35 (m, 4H), 4,08 (m, 4H), 3,00-2,82 (m, 4H), 1,70-1,10 (m, 40H).
¹³ C RMN	(125 MHz, C ₆ D ₆): 113,1, 110,3, 105,2, 83,6, 81,1, 79,5, 72,4, 67,2, 47,8, 37,0, 36,8, 36,1, 35,1, 25,5, 25,1, 24,4, 24,2, 24,1, 23,8.
HRMS:	(M+Na) ⁺ Calculado para C ₃₈ H ₅₈ O ₁₄ NaS ₂ : 825,3165 (M+Na) ⁺ Encontrado: 825,3164(0,2 ppm)

VI.5. SINTESIS DE ARIL Y ALQUIL METIL SULFOXIDOS

Método general

Sobre una disolución del sulfinato correspondiente (6,20 mmol, 1 equiv.) en tolueno (25 mL), bajo atmósfera inerte y a 0°C se añaden 1,2 equiv. del organometálico adecuado. Tras agitar la mezcla de reacción durante una hora, se hidroliza con disolución saturada de NH₄Cl y se extrae con AcOEt (4 X 25 mL). El residuo obtenido por eliminación del disolvente de la fase orgánica, previamente lavado con disolución saturada de NaCl, se purifica por cristalización o cromatografía en columna.

(*R*)-Metil *p*-tolil sulfóxido, 2(*R*).⁶⁵

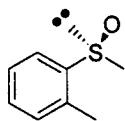


Se prepara siguiendo el procedimiento general, a partir de (-)-(*S*)-*p*-toluenosulfinato de mentilo, 3(*S*), y yoduro de metilmagnesio. Al residuo obtenido tras el tratamiento de la reacción se le adiciona hexano caliente hasta observar turbidez y se deja enfriar a -20°C. El sólido que precipita se filtra y se cristaliza de éter-hexano y las aguas madres se concentran y recristalizan dos veces más. Rendimiento: 84%.

P.f.:	74-75°C. Lit. P.f.: 73-74°C
$[\alpha]_D^{20}$:	+145 (c 1,5, CHCl ₃), +146 (c 2,3, acetona). Lit $[\alpha]_D^{20}$: +146 (c. 2,0, acetona)

$^1\text{H RMN}$: 7,55 y 7,35 (sistema AA'BB', 4H, C_6H_4), 2,70 (s, 3H, CH_3SO), 2,45 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$).

(S)-Metil *o*-tolil sulfóxido, 47(S).



Se prepara a partir del (S_S)-metanosulfinato de DAG, **41(S_S)**, y bromuro de *o*-tolilmagnesio. El producto se purifica mediante columna cromatográfica (AcOEt:hexano, 1:1), obteniéndose el producto como un sólido blanco con un rendimiento del 82 %.

$[\alpha]_D^{20}$ -222 (c 0,9, CHCl_3)

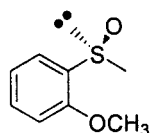
$^1\text{H RMN}$ (500 MHz): 7,9 (dd, 1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, $J=7,1$ y $2,1$ Hz), 7,41-7,34 (m, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7,18-7,13 (m, 1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 2,64 (s, 3H, CH_3SO), 2,33 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$).

$^{13}\text{C RMN}$ (125 MHz): 143,8, 133,8, 130,6, 130,5, 127,3, 122,8 (C_6H_4), 41,9 (CH_3SO) 17,9 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$).

HRMS: ($M+1$)⁺ Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{OS}$: 155,0531
 ($M+1$)⁺ Encontrado: 155,0527 (2,1 ppm)

IR: 1033 (ν_{SO})

(S)-Metil *o*-anisil sulfóxido, 48(S).



Se prepara a partir del (S_S)-metanosulfinato de DAG, **41(S_S)**, y bromuro de *o*-anisilmagnesio. Se purifica mediante columna cromatográfica (AcOEt: hexano, 1:1), obteniéndose el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 77 %.

P.f.: 75-79°C

$[\alpha]_D^{20}$: -271 (c 0,7, CHCl_3)

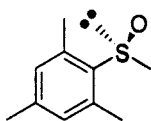
$^1\text{H RMN}$ (500 MHz): 7,59 (dd, 1H, $J=7,6$ y $1,7$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7,24 (ddd, 1H, $J=8,1$, $7,6$ y $1,7$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 6,95 (td, 1H, $J=7,6$ y $0,6$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 6,72 (dd, 1H, $J=8,1$ y $0,6$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 3,66 (s, 3H, OCH_3), 2,55 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C RMN}$ (125 MHz): 154,7, 132,9, 131,8, 124,5, 121,6, 110,5 (C_6H_4), 55,6 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 41,1 (CH_3SO).

HRMS: (M+1)⁺ Calculado para C₈H₁₁O₂S: 171,0479
 (M+1)⁺ Encontrado: 171,0474 (3,3 ppm)

IR: 1032 (ν_{SO})

(S)-Metil mesitil sulfóxido, 49(S).



Se prepara a partir de (*S*_S)-metanosulfinato de DAG, **41(S_S)**, y bromuro de 2-mesitilmagnesio. El producto se obtiene como un líquido amarillo. Rendimiento: 82 %.

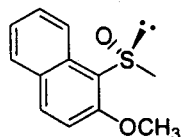
[α]_D²⁰ -390 (c 1,0, CHCl₃)

¹H RMN (500 MHz.): 6,80 (s, 2H, (CH₃)₃C₆H₂), 2,78 (s, 3H, CH₃SO), 2,49 (s, 6H, CH₃ orto), 2,22 (s, 3H, CH₃ para).

¹³C RMN (125 MHz.): 140,8, 137,6, 130,7 (C₆H₂), 38,2 (CH₃-SO), 20,8 (Me orto), 18,7 (Me para).

HRMS: (M+1)⁺ Calculado para C₁₀H₁₄OS: 183,0843
 (M+1)⁺ Encontrado: 183,0838 (3,3 ppm)

(R)-Metil 2-metoxi-1-naftil sulfóxido, 50(R)¹⁹⁷



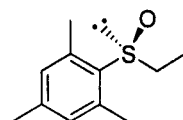
Se prepara a partir del (-)-(*S*)-2-metoxi-1-naftalenosulfinato de mentilo, **56**, y yoduro de metilmagnesio siguiendo el procedimiento general descrito. Rendimiento: 73%.

P.f.: 105-106°C. Lit. P.f.: 102-103°C

[α]_D²⁰ +107 (c 0,1, CHCl₃). Lit [α]_D²⁰: +107 (c. 0,1, CHCl₃)

¹H RMN : 9,03-8,99 (m, 1H), 7,95-7,91 (m, 1H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,58-7,50 (m, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 4,01 (s, 3H, CH₃O), 3,07 (s, 3H, CH₃SO).

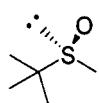
(S)-Etil mesitil sulfóxido, 71(S).



Se prepara a partir del (*S*)-etanosulfinato de la DAG, **69(S_S)** y bromuro de 2-mesitilmagnesio. El producto se obtiene como un líquido amarillo tras purificación por columna cromatográfica (AcOEt:hexano) del crudo de reacción. Rendimiento: 79%.

$[\alpha]_D^{20}$	-174,1 (c 0,9, CHCl ₃)
¹ H RMN	(500 MHz): 6,84 (s, 2H, (CH ₃) ₃ C <u>H</u> ₂), 3,24-3,17 (m, 1H, SO <u>CH</u> ₂), 2,96-2,89 (m, 1H, SO <u>CH</u> ₂), 2,49 (s, 6H, CH ₃ orto), 2,25 (s, 3H, CH ₃ para) 1,27 (t, 3H, J= 7,53, CH ₂ <u>CH</u> ₃).
¹³ C RMN	(125 MHz: 141,0, 138,5, 134,6 y 130,9 (C <u>6</u> H ₂), 46,2 (CH ₂ <u>CH</u> ₃), 21,0 (CH ₃ para), 19,2 (CH ₃ orto), 8,4 (CH ₂ <u>CH</u> ₃).
HRMS:	(M+1) ⁺ Calculado para C ₁₁ H ₁₆ OS: 197,1000 (M+1) ⁺ Encontrado: 197,09934 (3,4 ppm)

(S)-Metil *terc*-butil sulfóxido, 46(S).⁶⁷

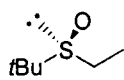


Se prepara a partir de (*S*)-metanosulfinato de DAG, 41(S_S), y cloruro de *terc*-butil magnesio. El crudo de reacción se purifica mediante columna cromatográfica (AcOEt), obteniéndose 46(S) como un líquido incoloro.

Rendimiento: 80 %.

$[\alpha]_D^{20}$	+19 (c 1,0, MeOH). +8,7 (c. 1,6, CHCl ₃). Lit. ⁷⁷ $[\alpha]_D^{20}$: +7,8
¹ H RMN	(500 MHz): 2,35 (s, 3H, SO <u>CH</u> ₃), 1,25 (s, 9H, (CH ₃) ₃).
¹³ C RMN:	(125 MHz): 52,6 (C(CH ₃) ₃), 31,5 (CH ₃ SO), 22,5((CH ₃) ₃ C).
HRMS:	(M+1) ⁺ Calculado para C ₅ H ₁₂ OS: 120,0608 (M+1) ⁺ Encontrado: 120,0609 (-0,5 ppm)

(S)- Etil *terc*-butil sulfóxido, 70(S).

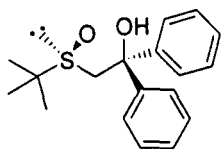


Se prepara a partir del (*S*)-etanosulfinato de la DAG, 69(S_S), y cloruro de *terc*-butilmagnesio. El crudo de reacción se purifica mediante columna cromatográfica (AcOEt: MeOH, 9:1), obteniéndose como un líquido incoloro. Rendimiento: 78%.

$[\alpha]_D^{20}$	-47,2 (c 1,0, CHCl ₃)
¹ H RMN	(500 MHz): 2,52-2,42 (m, 2H, CH ₂ <u>CH</u> ₃), 1,38 (t, 3H, J= 7,47 Hz, CH ₂ <u>CH</u> ₃), 1,23 (s, 9H, (CH ₃) ₃).
¹³ C RMN	(125 MHz): 39,1(C(CH ₃) ₃), 29,7(CH ₂ <u>CH</u> ₃), 22,9(C(CH ₃) ₃), 8,5 (CH ₂ <u>CH</u> ₃).
HRMS:	(M+1) ⁺ Calculado para C ₆ H ₁₄ OS: 135,0843

(M+1)⁺ Encontrado: 135,0834 (6,4 ppm)

(S)-2,2-difenil-2-hidroxi etil *tert*-butil sulfóxido, 77(S).



Sobre una disolución de (*S*)-metil *tert*-butil sulfóxido, 46(*S*), (0,2 g, 1,76 mmol, 1 equiv) en THF (3 mL) se añade *n*BuLi (1,2 mL, 1,9 mmol, 1,1 equiv), a -78°C, y se deja que la temperatura suba hasta 0°C agitando durante 1h. A continuación se adiciona benzofenona (0,3 g, 1,9 mmol, 1,1 equiv.), y una vez que se ha consumido todo el producto de partida la reacción se trata con disolución saturada de NH₄Cl. La fase acuosa se extrae con AcOEt (3x 20 mL) y el conjunto de las fases orgánicas se lavan con disolución saturada de NaCl y se secan sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evapora a presión reducida, obteniéndose un sólido blanco tras purificación por columna cromatográfica (AcOEt:hexano, 1:2) del crudo de reacción. Rendimiento: 71%.

[α]_D²⁰ +13,89 (c 0,7, CHCl₃)

¹H RMN (500 MHz): 7,61-7,60 (m, 2H, C₆H₅), 7,45-7,40 (m, 4H, C₆H₅), 7,33-7,31 (m, 3H, C₆H₅), 7,30-7,22 (m, 1H, C₆H₅), 3,35 (sistema AB, 2H, J= 12,7 Hz, Δν= 29 Hz, CH₂), 1,27 (s, 9H, (CH₃)₃).

¹³C RMN (125 MHz): 146,7, 144,5, 128,4, 128,3, 127,4, 126,6, 125,6 (C₆H₅), 54,0 (C(CH₃)₃), 52,3 (CH), 22,6 (C(CH₃)₃).

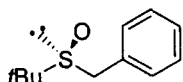
HRMS: (M+1)⁺ Calculado para C₁₈H₂₃O₂S₂: 303,1419

(M+1)⁺ Encontrado: 303,1416 (0,9 ppm)

Análisis elemental: Calculado para C₁₈H₂₂O₂S₂: C 71,48 %, H 7,33 %

Encontrado: C 71,10 %, H 6,90 %

(S)-Bencil *tert*-butil sulfóxido, 78(S).



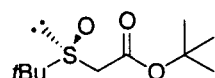
Se prepara a partir del (*R*)-*tert*-butanosulfinato de DAG 72(*R*_S) y bromuro de bencilmagnesio. El crudo de reacción se purifica mediante columna cromatográfica (AcOEt: hexano, 1:2), obteniéndose el producto como un líquido incoloro. Rendimiento: 75%.

[α]_D²⁰ -244,8 (c 0,8, CHCl₃)

¹H RMN (500 MHz): 7,31-7,27 (m, 5H, C₆H₅), 3,68 (sistema AB, 2H, J= 12,8 Hz, Δν= 106 Hz, CH₂), 1,29 (s, 9H, (CH₃)₃).

^{13}C RMN	(125 MHz): 132,1, 130,0, 128,8, 128,0 (C_6H_5), 53,7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 53,0 (CH), 23,1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).
HRMS:	($\text{M}+1$) ⁺ Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{OS}$: 197,1000 ($\text{M}+1$) ⁺ Encontrado: 197,0987 (6,9 ppm)
Análisis elemental:	Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{OS}$: C 67,30 %, H 8,22 % Encontrado: C 67,45 %, H 8,09 %

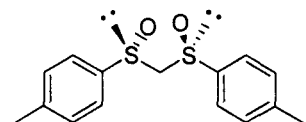
(S)-2-*terc*-Butilsulfinilacetato de *terc*-butilo, 79(S).



Sobre una disolución de LDA (2,5mmol, 3 equiv.) en THF a -78°C se adiciona acetato de *terc*-butilo (0,3 mL, 2,5 mmol 3 equiv.). Tras agitar durante 20 min., se añade una disolución de (*R*)-*terc*-butanosulfinato de DAG, 72(*R*_S), (0,3 g, 0,82 mmol, 1 equiv.) en THF (3 mL). La reacción se mantiene agitando durante 1 h. hasta que alcanza la temperatura ambiente, se diluye con CH_2Cl_2 y se trata con disolución saturada de NH_4Cl . La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl , se seca sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto se obtiene como un sólido blanco tras purificación por columna cromatográfica (eter:hexano, 1:1) del crudo de reacción. Rendimiento: 70%.

^1H RMN	(500 MHz): 3,18 (sistema AB, 2H, $J=13,7$ Hz, $\Delta\nu=42$ Hz, CH_2), 1,21 (s, 9H, (CH_3) ₃), 1,08 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).
HRMS:	(M^+ Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{S}$: 220,1133 (M^+ Encontrado: 220,1139 (-2,6 ppm)

VI.6. (*S,S*)-Bis(*p*-tolilsulfinil)metano, 1(*S,S*).³¹



Sobre una disolución de (*R*)-metil *p*-tolil sulfóxido, 2(*R*) (4,20 g, 27 mmol, 1 equiv) en THF (30 mL), bajo atmósfera de argon y a -78°C , se añaden 2,2 equiv de LDA. Tras agitar la reacción durante 30 minutos, se añade, a -78°C , a una disolución de (-)-(*S*)-*p*-toluenosulfinato de mentilo 3(*S*_S) (8 g, 0,027 mmol, 1 equiv.) en THF (30 mL). La reacción se agita durante otros 30 minutos, se hidroliza con disolución saturada de NH_4Cl y se extrae con AcOEt (4 x 25 mL). Los extractos orgánicos se lavan con disolución saturada de NaCl y se secan sobre

sulfato sódico anhidro. El disolvente se evapora a vacío y el residuo obtenido se purifica por columna cromatográfica (AcOEt: hexano, 1:1). Rendimiento: 77 %.

P.f.: 136-137°C. Lit.³³: 137,5°C

$[\alpha]_D^{20}$: + 317 (c 1,0, acetona). Lit. $[\alpha]_D^{20}$: +318 (c. 0,1, acetona).

¹H RMN (200 MHz): 7,52 y 7,30 (sistema AA'BB', 8H, C₆H₄), 3,94 (s, 2H, CH), 2,38 (s, 6H, CH₃).

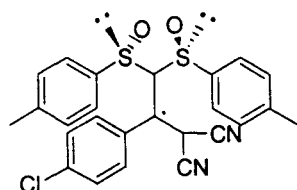
HRMS: (M+1)⁺ Calculado para C₁₅H₁₇O₂S₂: 293,0670
(M+1)⁺ Encontrado: 293,0675 (-1,7 ppm)

VI.6.1. ADICIONES DE MICHAEL.

Procedimiento general para las adiciones de Michael

Sobre una disolución de (*S,S*)-bis(*p*-tolilsulfinilmetano) **1(S,S)** (100 mg, 0,34 mmol, 1 equiv) en THF (15 mL) se adiciona una disolución de LDA (0,56 mmol, 1,6 equiv.) a -78°C. Tras agitar durante 30 min, se añade una disolución del correspondiente aceptor de Michael **114-118** (0,38 mmol, 1,1 equiv) en THF y se deja subir la temperatura hasta temperatura ambiente. Tras mantener la agitación durante toda la noche, la mezcla de reacción se trata con disolución saturada de NH₄Cl (15 mL), y se extrae con AcOEt (3 x 20 mL). La fase orgánica se trata con disolución saturada de NaHCO₃ (20 mL), se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a presión reducida, obteniéndose el correspondiente aducto como un único diastereoisómero, con rendimiento cuantitativo.

(*S,S,S_S*)-2-[1-(4-clorofenil)-2,2-bis(*p*-tolilsulfinil)etil]malononitrilo, **119A**



Se sintetiza a partir del (*S,S,S_S*)-1,1-bis(*p*-tolilsulfinil)metano, **1(S,S)**, y 2-(4-clorobenziliden) malononitrilo. El producto se obtiene como un sólido blanco mediante tratamiento del crudo de la reacción con éter.

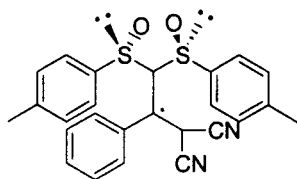
P.f.: 144-146°C

$[\alpha]_D^{20}$: + 44,7 (c 0,5, CH₂Cl₂)

¹H RMN (200 MHz): 7,67 (m, 2H, SOC₆H₄Me), 7,47 (m, 2H, SOC₆H₄Me), 7,19 (m, 2H, C₆H₄Cl), 7,11 (m, 2H, C₆H₄Cl), 6,87 (m, 2H,

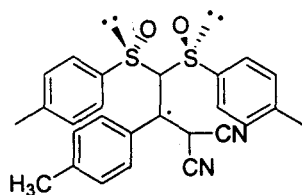
	SOC ₆ H ₄ Me) 6,16 (m, 2H, SOC ₆ H ₄ Me), 5,10 (d, 1H, $J=4,8$ Hz, CH(CN) ₂), 4,36 (dd, 1H, $J=9,5$ y 4,8 Hz, CH-C ₆ H ₄ Cl), 3,92 (d, 1H, $J=9,6$ Hz, CH(SOTol) ₂), 2,49 (s, 2H, CH ₃), 2,25 (s, 3H, CH ₃).
¹³ C RMN	(50 MHz): 143,4, 141,0, 138,6, 136,1 135,6, 131,6, 130,7, 130,5, 129,6, 129,0, 125,0, 122,5(Ar), 112,2, 110,7 (CN), 86,7, 39,5, 28,7 (CH), 21,6, 21,1 (CH ₃).
HRMS:	(M+Na) ⁺ Calculado para C ₂₅ H ₂₁ N ₂ NaO ₂ S ₂ ³⁵ Cl: 503,0630 (M+Na) ⁺ Encontrado: 503,0661 (-6.1 ppm)

(S_S,S_S)-2-[1-(fenil)-2,2-bis(*p*-tolilsulfinil)etil]malononitrilo, 120A



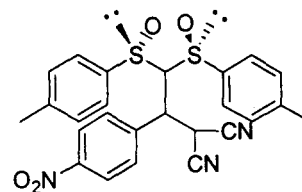
Se sintetiza a partir del (S,S)-1,1-bis(*p*-tolilsulfinil)metano, 1(S,S), y 2-bencilidenmalononitrilo. El producto se obtiene como un sólido blanco mediante tratamiento del crudo de la reacción con éter.

P.f.	152-154°C
[α] _D ²⁰ :	+8.2 (c 0.5, CH ₂ Cl ₂)
¹ H RMN	(200 MHz): 7,65 (m, 2H, C ₆ H ₄ Me), 7,46 (m, 2H, C ₆ H ₄ Me), 7,40-7,15 (m, 2H, C ₆ H ₅), 7,11 (m, 2H, C ₆ H ₅), 6,83 (m, 2H, C ₆ H ₄ Me), 6,19 (m, 2H, C ₆ H ₄ Me), 5,09 (d, 1H, $J=4,7$ Hz, CH(CN) ₂), 4,30 (dd, 1H, $J=8,5$ y 4,7 Hz, CH-C ₆ H ₅), 3,98 (d, 1H, $J=8,5$ Hz, CH(SOTol) ₂), 2,49 (s, 3H, CH ₃), 2,21 (s, 3H, CH ₃).
¹³ C RMN	(50 MHz): 143,3 141,0, 138,7, 136,1, 133,1, 130,6, 129,7, 129,5, 129,1, 129,0, 125,0, 122,8 (Ar), 112,0, 111,0 (CN), 86,1, 40,7, 28,6 (CH), 21,6, 21,2 (CH ₃).
HRMS:	(M+Na) ⁺ Calculado para C ₂₅ H ₂₂ N ₂ NaO ₂ S ₂ : 469,1022 (M+Na) ⁺ Encontrado:469,1026 (-1.1 ppm)
IR (KBr):	3070-3040, 2960 2840, 1490, 1080, 1060, 810 cm ⁻¹ .

(*S,S*)-2-[1-(*p*-Tolil)-2,2-bis(*p*-tolilsulfinil)etil]malononitrilo, 121A.

Se sintetiza a partir del (*S,S*)-1,1-bis(*p*-tolilsulfinil)metano, 1(*S,S*), y 2-(4-metilbenziliden)-malononitrilo. El producto se obtiene como un sólido blanco mediante tratamiento del crudo de reacción con éter.

P.f:	137-139°C
$[\alpha]_D^{20}$	+18.5 (c 0.5, CH ₂ Cl ₂)
¹ H RMN	(200 MHz): 7,63 (m, 2H, SOC ₆ H ₄ Me), 7,44 (m, 2H, SOC ₆ H ₄ Me), 7,18 (m, 2H, C ₆ H ₄ Me), 6,99 (m, 2H, C ₆ H ₄ Me), 6,85 (m, 2H, SOC ₆ H ₄ Me), 6,26 (m, 2H, SOC ₆ H ₄ Me), 5,09 (d, 1H, <i>J</i> = 4,7 Hz, CH(CN) ₂), 4,25 (dd, 1H, <i>J</i> = 8,2 y 4,7 Hz, CH), 3,96 (d, 1H, <i>J</i> = 8,2, CH(SOTol) ₂), 2,48 (s, 3H, CH ₃), 2,30 (s, 3H, CH ₃), 2,23 (s, 3H, CH ₃).
¹³ C RMN	(50 MHz): 143,1 140,8, 139,4, 138,7, 136,3, 130,5, 130,3, 129,5, 129,4, 128,8, 124,9, 122,7 (Ar), 112,3, 111,2 (CN), 86,5, 40,0, 28,7 (CH), 21,5, 21,1, 21,0 (CH ₃).
HRMS:	(<i>M</i> +Na) ⁺ Calculado para C ₂₆ H ₂₄ N ₂ NaO ₂ S ₂ : 483,1177 (<i>M</i> +Na) ⁺ Encontrado:483,1191 (-3,0 ppm)

(*S,S*)-2-[1-(4-Nitrofenil)-2,2-bis(*p*-tolilsulfinil)etil]malononitrilo, 122A.

Se sintetiza a partir del (*S,S*)-1,1-bis(*p*-tolilsulfinil)metano y 2-(4-nitrobenziliden)malononitrilo. El producto se obtiene como un sólido blanco mediante tratamiento con éter del crudo de la reacción.

P.f:	90-92 °C
$[\alpha]_D^{20}$:	+70.8 (c 0.4, CH ₂ Cl ₂)
¹ H RMN	(200 MHz): 7,90 (m, 2H, C ₆ H ₄ Me), 7,70 (m, 2H, C ₆ H ₄ Me), 7,45 (m, 2H, C ₆ H ₄ NO ₂), 7,30 (m, 2H, C ₆ H ₄ NO ₂), 6,79 (m, 2H, C ₆ H ₄ Me), 6,07 (m, 2H, C ₆ H ₄ Me), 5,48 (d, 1H, <i>J</i> = 4,7 Hz, CH(CN) ₂), 4,77 (dd, 1H,

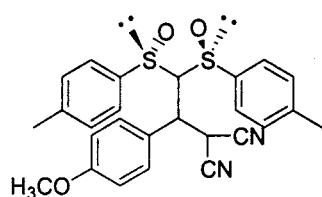
$J= 10,1$ y $4,8$ Hz, $\underline{\text{CH}}$), $4,01$ (d, 1H , $J= 10,1$ Hz, $\underline{\text{CH}}(\text{SOTol})_2$), $2,51$ (s, 3H , $\underline{\text{CH}}_3$), $2,22$ (s, 3H , $\underline{\text{CH}}_3$).

^{13}C RMN (50 MHz): $148,0$ $143,6$, $141,1$, $140,3$, $138,3$, $136,1$, $130,8$, $130,5$, $129,6$, $124,9$, $123,4$, $122,2$ (Ar), $112,5$, $110,6$ ($\underline{\text{CN}}$), $87,5$, $38,9$, $28,6$ ($\underline{\text{CH}}$), $21,7$, $21,1$ ($\underline{\text{CH}}_3$).

HRMS: ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{NaO}_4\text{S}_2$: $514,0871$
 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ Encontrado: $514,0877$ ($-1,2$ ppm)

IR (KBr): $3120\text{-}3040$, $2960\text{-}2820$, 1514 , 1352 , 1081 , 1053 , 809 , 725 cm^{-1} .

(*S,S*)-2-[1-(4-Metoxifenil)-2,2-bis(*p*-tolilsulfinil)etil]malononitrilo, 123A.



Se sintetiza a partir de (*S,S*)-1,1-bis-(*p*-tolilsulfinil)metano, 1(*S,S*), y 2-(4-metoxibenziliden)-malononitrilo. El producto se obtiene como un sólido blanco tras lavado con éter del crudo de la reacción.

P.f: $138\text{-}140$ °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $+25,6$ (c $0,2$, CH_2Cl_2)

^1H RMN (200 MHz): $7,65$ (m, 2H , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$), $7,45$ (m, 2H , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$), $7,21$ (m, 2H , $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), $6,85$ (m, 2H , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$), $6,68$ (m, 2H , $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), $6,23$ (m, 2H , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$), $5,14$ (d, 1H , $J= 4,8$ Hz, $\underline{\text{CH}}(\text{CN})_2$), $4,32$ (dd, 1H , $J= 8,8$ y $4,8$ Hz, $\underline{\text{CH}}$), $3,96$ (d, 1H , $J= 8,8$, $\underline{\text{CH}}(\text{SOTol})_2$), $3,76$ (s, 3H , $\underline{\text{CH}}_3\text{OC}_6\text{H}_4$), $2,48$ (s, 3H , $\underline{\text{CH}}_3$), $2,22$ (s, 3H , $\underline{\text{CH}}_3$).

^{13}C RMN (50 MHz): $160,4$ $143,2$, $140,8$, $138,8$, $136,2$, $130,5$, $130,2$, $129,5$, $124,9$, $122,8$, $114,3$ (Ar), $112,2$, $111,1$ ($\underline{\text{CN}}$), $86,5$ ($\underline{\text{CH}}$), $55,3$ (OCH_3), $40,0$, $28,8$ ($\underline{\text{CH}}$), $21,6$, $21,2$ ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$).

HRMS: ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}_2$: $499,1126$
 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ Encontrado: $499,1109$ ($3,3$ ppm)

VI.7. Síntesis de 1,2-bis(alquil y arilsulfinil)etanos.

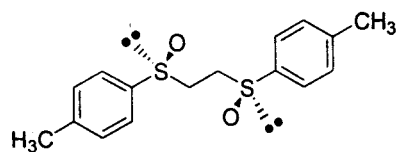
Método A: Sustitución nucleofílica de 1,2-etanodisulfinatos.

A una disolución de 1,2-etanodisulfinato (2,4 g, 3,74 mmol, 1 equiv) en tolueno seco (120 mL), bajo atmósfera de argón y a 0°C, se adiciona el correspondiente organometálico (14,96 mmol, 4 mol equiv.). Tras agitar la mezcla de reacción durante 1 hora, se hidroliza con disolución saturada de NH₄Cl, extrayéndose a continuación con AcOEt y CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con disolución saturada de NaCl y se secan sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evapora a vacío y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna.

En el caso de los 1,2-bis(alquilsulfinil)etanos el tratamiento se modificó a fin de evitar la utilización de disoluciones acuosas. Así, tras agitar la reacción durante una hora, se añade 1 equiv. de TFA y el disolvente se evapora a vacío. El residuo obtenido se lava con éter y el sólido que queda se disuelve en metanol y se trata con una resina de intercambio iónico (Sigma TMD-8; 1:1). Tras evaporar el disolvente, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna.

Método B: Acoplamiento oxidativo de α -metilsulfinil carbaniones.

Sobre una disolución del correspondiente alquil o aril metil sulfóxido (5,61 mmol, 1 equiv) en THF (15 mL), a -78° C y bajo atmósfera de argón, se añade una disolución de LDA en THF (10,10 mmol, 1,8 equiv.). Tras agitar la reacción durante 25 minutos, se adiciona cloruro de cobre(II) anhidro (10,10 mmol, 1,6 equiv.). La temperatura se mantiene a -78° C durante 15 minutos, posteriormente se deja subir hasta temperatura ambiente y, por último, se agita durante una hora más. Una vez completada la reacción, se hidroliza con H₂SO₄ al 10 %, extrayéndose a continuación con CHCl₃. Los extractos orgánicos reunidos se lavan sucesivamente con hidróxido amónico acuoso y disolución saturada de NaCl, y se secan sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se purifica por columna cromatográfica.

(*S,S*)-1,2-Bis(*p*-tolilsulfinil)etano, 9(*S,S*).

Se prepara siguiendo el "método A" a partir de (*S,S*)-1,2-etanodisulfonato de diacetón-D-glucosa **60**(*S,S*) y bromuro de *p*-tolilmagnesio. El producto se obtiene como un sólido blanco tras purificación del crudo de reacción mediante columna cromatográfica (CH₂Cl₂: acetona: hexano, 3:2:5).

Rendimiento: 54 %

P.f.: 130-132°C

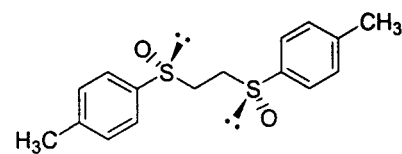
$[\alpha]_D^{20}$: -272 (c 0,5, metanol).

¹H RMN (500 MHz): 7,37 y 7,26 (sistema AA'BB', 8H, C₆H₄), 3,34-2,27 (m, 2H, SOCH₂CH₂SO), 2,75-2,68 (m, 2H, SOCH₂CH₂SO), 2,38 (s, 6H, CH₃).

¹³C RMN (125 MHz): 141,7, 139,0, 130,0 y 123,8 (C₆H₄), 47,7 (SOCH₂), 21,3 (CH₃).

HRMS: (M+1)⁺ Calculado para C₁₆H₁₈O₂S₂: 306,0748

(M+1)⁺ Encontrado: 306,0754 (2,2 ppm)

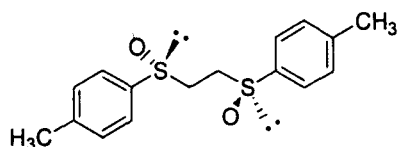
(*R,R*)-1,2-Bis(*p*-tolilsulfinil)etano, 9(*R,R*).³⁴

Se prepara siguiendo el "método B" a partir de (*R*)-metil *p*-tolil sulfóxido, **2**(*R*). El producto se obtiene como un sólido blanco, tras purificación mediante columna cromatográfica (AcOEt. hexano 1: 1) del crudo de la reacción. Rendimiento: 70 %. Los datos espectroscópicos son idénticos a los descritos para su enantiómero **9**(*S,S*).

$[\alpha]_D^{20}$: + 275 (c 0,5, CHCl₃). [lit. $[\alpha]_D = +278$ (c. 0,5, MeOH)]

HRMS: (M+1)⁺ Calculado para C₁₆H₁₈O₂S₂: 306, 0748

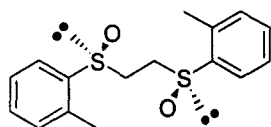
(M+1)⁺ Encontrado: 306,0754 (2,2 ppm)

(*R,S*)-1,2-Bis(*p*-tolilsulfinil)etano, 9(*R,S*).

Se obtiene como producto minoritario junto con el diastereoisómero 9(*R,R*). Los datos espectroscópicos se han determinado a partir de una mezcla de 1,2-bis(*p*-tolilsulfinil)etanos enriquecida en el diastereoisómero

9(*R,S*).

¹H RMN: (500 MHz, CDCl₃): 7,40 y 7,30 (sistema AA'BB', 8H, C₆H₄), 2,98 (s, 4H, SOCH₂CH₂SO), 2,39 (s, 6H, CH₃).

(*S,S*)-1,2-Bis(*o*-tolilsulfinil)etano, 52(*S,S*).

Se prepara según el "método B" a partir de (*S*)-metil *o*-tolil sulfóxido, 47(*S*). El producto se obtiene como un sólido blanco, mediante purificación por columna cromatográfica

(AcOEt:hexano, 1:1) del crudo de reacción. Rendimiento: 66 %.

[α]_D²⁰: -529 (c 0,8, CHCl₃)

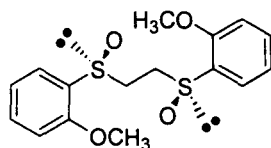
¹H RMN (500 MHz): 7,70-7,63 (m, 2H, C₆H₄), 7,36-7,24 (m, 4H, C₆H₄), 7,15-7,09 (m, 2H, C₆H₄), 3,45-3,29 (m, 2H, SOCH₂CH₂SO), 2,74-2,58 (m, 2H, SOCH₂CH₂SO), 2,21 (s, 6H, CH₃).

¹³C RMN (125 MHz): 140,1, 134,2, 130,9, 126,9 y 123,7 (C₆H₄), 44,9 (SOCH₂), 17,9 (C₆H₄CH₃).

HRMS: (M+)⁺ Calculado para C₁₆H₁₉O₂S₂: 307, 0826

(M+)⁺ Encontrado: 306,0821 (1,9 ppm)

IR: 1031 (ν_{SO})

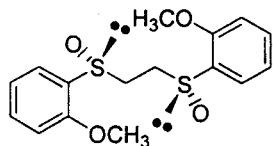
(*S,S*)-1,2-Bis(*o*-anisilsulfinil)etano, 53(*S,S*).

Se prepara siguiendo el "método B", a partir de (*S*)-metil *o*-anisil sulfóxido, 48(*S*). El producto se obtiene como un sólido blanco, tras purificación por columna cromatográfica (CH₂Cl₂: Acetona: Hexano 3: 2: 6) del crudo de reacción. Rendimiento: 80

%.

P.f.	148-150°C
$[\alpha]_D^{20}$:	-622 (c 0,5, CHCl ₃)
¹ H RMN	(500 MHz): 7,58 (dd, 2H, J= 7,5 y 1,7 Hz), 7.36(ddd, 2H, J= 1,7, 7,5 y 8,2 Hz), 7,07(t, 2H, J= 7,5 Hz), 6.75(d, 2H, J= 8,2 Hz), 3,67 (m, 2H), 3,55-3,47 (m, 2H), 2,79-2.66(m, 2H)
¹³ C RMN	(125 MHz): 154,8, 132,2 129,5, 125,8, 121,3 y 110,6 (C ₆ H ₄), 55,5 (OCH ₃), 43.6 (SOCH ₂).
HRMS:	(M+1) ⁺ Calculado para C ₁₆ H ₁₉ O ₄ S ₂ : 339, 0725 (M+1) ⁺ Encontrado: 339,0720 (1,4 ppm)

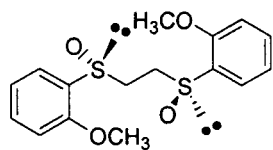
(R,R)-1,2-Bis(o-anisilsulfinil)etano, 53(R,R).



Se prepara siguiendo el "método A" a partir de (*R_S*,*R_S*)-1,2-etanodisulfinato de diacetón-*D*-glucosa, **60**(*R_S*,*R_S*) y yoduro de *o*-anisilmagnesio. El producto se obtiene como un sólido blanco tras purificación del crudo de la reacción por columna cromatográfica (CH₂Cl₂: acetona: hexano 3:2:6). Rendimiento: 52%. Los datos espectroscópicos son idénticos a los descritos para su enantiómero **53**(*S,S*).

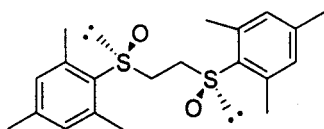
$[\alpha]_D^{20}$:	+ 650 (c. 0,5, CHCl ₃);
Análisis elemental:	Calculado para C ₁₆ H ₁₈ O ₄ S ₂ : C 56,78 %, H 5,36 % Encontrado: C 56,75 %, H 5,25 %

(R,S)-1,2-Bis(o-anisilsulfinil)etano, 53(R,S).



Se obtiene como producto minoritario junto con el diastereoisómero **53**(*R,R*) y se aísla mediante columna cromatográfica (CH₂Cl₂: acetona: hexano, 3:2:6) como un sólido blanco.

¹ H RMN	(500 MHz): 7,67 (dd, 2H, J= 7,7 y 1,6 Hz), 7.44(ddd, 2H, J= 8,2, 7,7 y 1,6 Hz), 7,147(t, 2H, J= 7,7 Hz), 6,89(d, 2H, J= 8,2 Hz), 3,83 (s, 6H), 3,27-3,23 (m, 2H), 3,07-3,03 (m, 2H).
¹³ C RMN	(125 MHz): 155,1, 132,4, 129,3, 125,8, 121,4, 110,9 (C ₆ H ₄), 55,8 (OCH ₃), 43,1 (SOCH ₂).

(*S,S*)-1,2-Bis(mesitilsulfinil)etano, 54(*S,S*).

Se prepara según el “método B” a partir del (*S*)- metil mesitil sulfóxido, 49(*S*). El producto se obtiene como un sólido blanco, mediante purificación en columna

cromatográfica (CH₂Cl₂:isopropanol) del crudo de reacción. Rendimiento: 90 %.

[α]_D²⁰: -369 (c 0,8, CHCl₃)

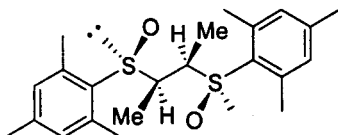
¹H RMN (500 MHz): 6,86 (s, 4H, C₆H₂), 3,57-3,54 (m, 2H, SOCH₂CH₂SO), 3,19-3,17 (m, 2H, SOCH₂CH₂SO), 2,49 (s, 12H, CH₃ *orto*), 2,29(s, 6H, CH₃ *para*).

¹³C RMN (125 MHz): 141,5, 138,2, 133,7, 131,0, 45,5, 20,9, 18,9.

HRMS: (M+1)⁺ Calculado para C₂₀H₂₇O₂S₂: 363, 1452

(M+1)⁺ Encontrado:363,1446 (1,7 ppm)

IR: 1065 (ν_{SO})

(*S_S,R_C,R_C,S_S*)-2,3-Bis(mesitilsulfinil)butano, 81B

Se obtiene junto con 81A y 81C a partir de (*S*)- etil mesitil sulfóxido, 71(*S*), siguiendo el “método B”. El producto se obtiene como un sólido blanco tras purificación

por columna cromatográfica (AcOEt:hexano, 1:2) del crudo de reacción. Rendimiento: 26%.

Isómero más polar (Asignación provisional de la configuración).

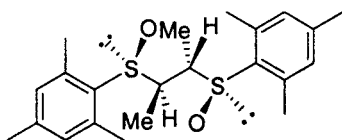
[α]_D²⁰: -52,30 (c. 0,7, CHCl₃)

¹H RMN (500 MHz): 6,68 (s ancho, 4H, C₆H₂), 3,16 (c, 2H, *J*=, 7,0, CH), 2,31 (s, 6H, CH₃ *para*), 2,11 (s ancho, 12H, CH₃ *orto*), 1,57 (d, 2H, *J*= 7,1 Hz, CH₃).

¹³C RMN (125 MHz): 141,6, 139,3, 133,1 (C₆H₂), 54,0 (CH), 21,1 (CH₃), 10,4 (CH₃).

HRMS: (M+H)⁺ Calculado para C₂₂H₃₁O₂S₂: 391,1765

(M+H)⁺ Encontrado:391,1761 (1,2 ppm)

(*S_s,R_C,S_C,S_s*)-2,3-Bis(mesitilsulfinil)butano, 81C

Se obtiene junto con **81A** y **81B** a partir de (*S*)- etil mesitil sulfóxido **71(S)** siguiendo el "método B". El producto se obtiene como un sólido blanco tras purificación por columna cromatográfica (AcOEt:hexano, 1:2) del crudo de reacción. Rendimiento: 20%. Isómero de polaridad intermedia (Asignación provisional de la configuración).

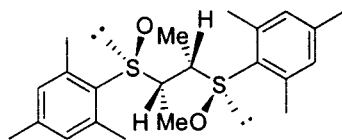
$[\alpha]_D^{20}$: -29 (c. 0,5, CHCl₃)

¹H RMN (500 MHz): 6,87 (s ancho, 2H, C₆H₂), 6,78 (s ancho, 2H, C₆H₂), 4,33-4,29 (m, 1H, CH), 3,29-3,26 (m, 1H, CH), 2,67 (s ancho, 6H, CH₃ orto), 2,47 (s ancho, 6H, CH₃ orto), 2,29 (s, 3H, CH₃ para), 2,25 (s, 3H, CH₃ para), 1,61 (d, 3H, *J*= 7,0 Hz, CHCH₃), 1,04 (d, 3H, *J*= 7,0 Hz, CHCH₃).

¹³C RMN (125 MHz): 141,7, 141,6, 133,5, 133,1, 132,6, 130,1, 129,5, 129,4 (C₆H₂), 55,3, 53,7 (CH), 29,7, 21,0 (CH₃ orto y para), 9,5 y 8,1 (CH₃CH).

HRMS: (M+H)⁺ Calculado para C₂₂H₃₁O₂S₂: 391,1765

(M+H)⁺ Encontrado: 391,1759 (2,2 ppm)

(*S_s,S_C,S_C,S_s*)-2,3-Bis(mesitilsulfinil)butano, 81A

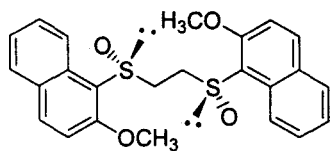
Se obtiene junto con **81B** y **81C** a partir de (*S*)- etil mesitil sulfóxido **71(S)** siguiendo el "método B". El producto se obtiene como un sólido blanco tras purificación por columna cromatográfica (AcOEt:hexano, 1:2) del crudo de reacción. Rendimiento: 10%. Isómero menos polar. (Asignación provisional de la configuración).

P.f.: 107-109°C

$[\alpha]_D^{20}$: -550,77 (c 0,6, CHCl₃)

¹H RMN (500 MHz): 6,91-6,80- (m, 4H, C₆H₂), 4,45 (c, 2H, *J*= 6,8 Hz, CH₃), 2,75 (s ancho, 6H, CH₃ orto), 2,45 (s ancho, 6H, CH₃ orto), 2,30 (s, 6H, CH₃ para), 1,15 (d, 6H, *J*= 6,8 Hz, CH₃).

^{13}C RMN	(125 MHz): 141,7, 133,4, 132,8, 129,3 (Ar), 53,6 ($\underline{\text{CH}}$), 20,7, 18,8 y 17,6 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-}\underline{\text{CH}}_3$), 8,1 ($\underline{\text{CH}}_3$).
HRMS:	M^+ Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{S}_2$: 391,1765 M^+ Encontrado: 391,1763 (0,7 ppm)

(R,R)-1,2-Bis(2-metoxinaftilsulfinil)etano, 55(R,R).

Se prepara siguiendo el "método B", a partir de (*R*)-metil 2-metoxi-1-naftil sulfóxido, **50(R)**. El producto se obtiene como un sólido blanco, mediante purificación por columna cromatográfica (éter:hexano, 1:1) del crudo de

reacción. Rendimiento: 78%.

P.f.: 180-181°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +169 (c 0,9, CHCl_3)

^1H RMN (500 MHz): 8,80-8,76 (m, 2H), 7,87 (d, 2H, $J=9$ Hz), 7,77-7,72 (m, 2H), 7,45-7,30 (m, 4H), 7,09 (d, 2H, $J=9$ Hz), 3,79 (s, 6H, OCH_3), 3,80-3,50 (m, 4H, $\text{SOCH}_2\text{CH}_2\text{SO}$).

^{13}C RMN (125 MHz): 156,4, 134,5, 132,5, 129,0, 128,7, 128,0, 124,5, 122,3, 119,5, 112,5, 56,5, 45,6.

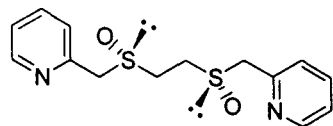
HRMS: $(\text{M}+1)^+$ Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{S}_2$: 439, 1023

$(\text{M}+1)^+$ Encontrado: 439,1037 (3,3 ppm)

IR: 1031 (ν_{SO})

Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{S}_2$: C 65,63 %, H 5,06 %

Encontrado: C 65,56 %, H 5,49 %

(S,S)-1,2-Bis(2-piridilmetilsulfinil)etano, 65(S,S).

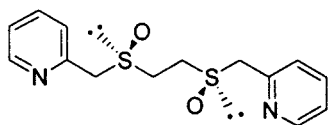
Se prepara siguiendo el "método A" a partir de (*R_S*,*R_S*)-1,2-etanodisulfonato de diacetón-D-glucosa **60(*R_S*,*R_S*)** y 2-metilpiridina. La mezcla de reacción se

purifica por columna cromatográfica (AcOEt:MeOH, 10:1). Rendimiento: 60 %

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +105 (c 1,0, CHCl_3)

^1H RMN	(500 MHz): 8,55 (ddd, 2H, $J= 4,9, 1,8, 1,1$ Hz), 7,66 (td, 2H, $J= 7,7$ y 1,8 Hz), 7,30 (dt, 2H, $J= 7,7$ y 1,1 Hz), 7,18 (ddd, 2H, $J= 7,7, 4,9$ y 1,1 Hz), 4,18 (sistema AB, 4H, $J= 12,9$ Hz), 3,29-3,00 (m, 4H).
^{13}C RMN	(125 MHz): 150,2, 150,1, 137,0, 125,3, 123,3 ($\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 59,6 (CH), 43,2 (SOCH_2).
HRMS:	($M+1$) $^+$ Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}_2$: 309,0731 ($M+1$) $^+$ Encontrado: 309,0726 (1,8 ppm)

(*R,R*)-1,2-Bis(2-metanopiridilsulfinil)etano, 65(*R,R*).

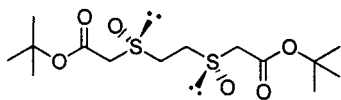


Se prepara a partir de (*S,S*)-1,2-etanodisulfinato de diacetón-D-glucosa **60**(*S,S*) y 2-metilpiridina. La mezcla de reacción se purifica por columna cromatográfica (AcOEt:MeOH, 10:1). Rendimiento: 50%. Los datos

espectroscópicos son idénticos a los del compuesto **65**(*S,S*).

$[\alpha]_D^{20}$: - 110 (c 0,8, CHCl_3)

(*S,S*)-1,2-Bis(*tert*-butoxicarbonilmetilsulfinil)etano, 66(*S,S*).



Se prepara siguiendo el "método A" a partir de (*R,S*)-1,2-etanodisulfinato de diacetón-D-glucosa **60**(*R,S*) y acetato de *tert*-butilo. El producto se obtiene

como un sólido blanco mediante recristalización de etanol:hexano del crudo de reacción.

Rendimiento: 60 %

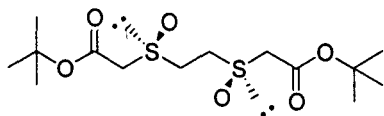
P.f.: 110-111° C

$[\alpha]_D^{20}$: + 137(c 1,0, CHCl_3)

^1H RMN (500 MHz): 3,70 (s, 4H, CH_2CO), 3,44-3,37 (m, 2H, $\text{SOCH}_2\text{CH}_2\text{SO}$), 3,29-3,22 (m, 2H, $\text{SOCH}_2\text{CH}_2\text{SO}$), 1,49 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

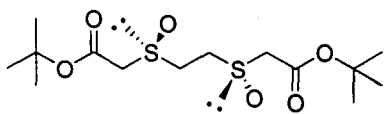
^{13}C RMN (125 MHz): 163,6 (CO), 84,0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 57,0 (COCH_2), 44,2 (SOCH_2), 27,9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

HRMS: ($M+1$) $^+$ Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}_2$: 309,0731
($M+1$) $^+$ Encontrado: 309,0726 (1,8 ppm)

(R,R)-1,2-Bis(terc-butoxicarbonilmetilsulfinil)etano, 66(R,R).

Se prepara siguiendo el método A a partir de (*S_S,S_S*)-1,2-etanodisulfinato de diacetón-D-glucosa **60**(*S_S,S_S*) y acetato de *terc*-butilo. El producto se obtiene como un sólido blanco tras cristalización de etanol:hexano y AcOEt:hexano del crudo de la reacción. Rendimiento: 70 %. Los datos espectroscópicos son idénticos que los del enantiómero **66**(*S,S*).

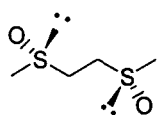
$[\alpha]_D^{20}$: - 138 (c 1,0, CHCl₃)

(R,S)-1,2-Bis(terc-butoxicarbonilmetilsulfinil)etano, 66(R,S).

Se obtiene como producto minoritario junto con **66**(*R,R*). Los datos espectroscópicos se han obtenido a partir del espectro de una mezcla de 1,2-bis-(*terc*-butoxicarbonilmetilsulfinil)etanos enriquecida en el diastereoisómero **66**(*R,S*).

¹H RMN (500 MHz): 3,68 (sistema AB, 4H, *J*= 14 Hz), 3,36-3,32 (m, 2H, SOCH₂CH₂SO), 3,24-3,20 (m, 2H, SOCH₂CH₂SO), 1,47 (s, 18 H).

¹³C RMN (125 MHz): 163,6, 84,0, 55,3, 44,3, 29,9.

(S,S)-1,2-Bis(metilsulfinil)etano, 62(S,S).

Se prepara siguiendo el "método A" a partir de (*R_S,R_S*)-1,2-etanodisulfinato de diacetón-D-glucosa **60**(*R_S,R_S*) y yoduro de metil magnesio. La mezcla de reacción se purifica mediante cristalización de AcOEt:etanol. Rendimiento: 40 %.

P.f.: 130-132°C

$[\alpha]_D^{20}$: +281 (c 0,5, etanol)

¹H RMN (500 MHz): 3,29-3,21 (m, 2H, SOCH₂CH₂SO), 3,06-2,97 (m, 2H, SOCH₂CH₂SO), 2,66 (s, 6H, CH₃).

(500 MHz, D₂O): 3,32-3,21 (m, 2H, SOCH₂CH₂-SO), 3,19-3,10 (m, 2H, SOCH₂CH₂SO), 2,69 (s, 6H, CH₃).

¹³C RMN (125 MHz): 46,2 (SOCH₂), 38,8 (CH₃).

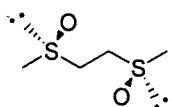
(125 MHz, D₂O): 44,8 (SOCH₂), 36,7 (CH₃).

Análisis elemental: Calculado para C₄H₁₀O₂S₂: C 31,15 %, H 6,53 %

Encontrado: C 31,49 %, H 6,5 %

IR (KBr): 1026cm⁻¹.

(R,R)-1,2-Bis(metilsulfinil)etano, 62(R,R).



Se prepara según el “método A” a partir de (S_S,S_S)-1,2-etanodisulfinato de diacetón-D-glucosa **60**(S_S,S_S) y yoduro de metil magnesio. La mezcla de reacción se purifica lavándola con éter.

Rendimiento: 50 %. Presenta los mismos datos espectroscópicos que el

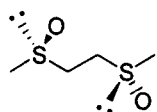
compuesto **62**(S,S).

[α]_D²⁰: -200 (c 0,6, etanol)

HRMS: (M+1)⁺ Calculado para C₄H₁₁O₂S₂: 155,0200

(M+1)⁺ Encontrado: 155,0199(1,1 ppm)

(R,S)-1,2-Bis(metilsulfinil)etano, 62(R,S).



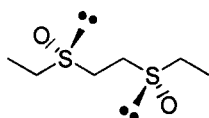
Obtenido como producto minoritario junto con **62**(R,R) siguiendo el “método A”. Los datos espectroscópicos se han obtenido de una mezcla de 1,2-bis(etilsulfinil)etanos enriquecida en el diastereoisómero

62(R,S). Rendimiento: 40%.

¹H NMR: (500 MHz, D₂O): 3,24-3,20 (m, 2H, SOCH₂CH₂SO), 3,03-2,99 (m, 2H, SOCH₂CH₂SO), 2,65 (s, 6H, CH₃).

¹³C NMR: (125 MHz, D₂O): 46,5, 39,2.

(S,S)-1,2-Bis(etilsulfinil)etano, 63(S,S).

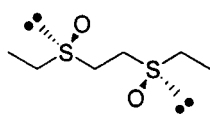


Se prepara según el “método A” partir de (R_S,R_S)-1,2-etanobis(sulfinato) de diacetón-D-glucosa **60**(R_S,R_S) y yoduro de etilmagnesio. La mezcla de reacción se purifica mediante columna

cromatográfica (CH₂Cl₂: MeOH, 15:1). Rendimiento: 32 %.

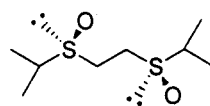
[α]_D²⁰: +101 (c 0,8 etanol)

^1H RMN	(500 MHz, CD_3CN): 3,11-3,04 (m, 2H, $\text{SOCH}_2\text{CH}_2\text{SO}$), 3,04-2,90 (m, 2H, $\text{SOCH}_2\text{CH}_2\text{SO}$), 2,88-2,74 (m, 2H, CH_3CH_2), 2,73-2,67 (m, 2H, CH_3CH_2), 1,25 (t, 6H, $J=7,5$ Hz, CH_3). (500 MHz, D_2O): 3,26-3,08 (m, 4H, $\text{SOCH}_2\text{CH}_2\text{SO}$), 2,95-2,80 (m, 4H, CH_3CH_2), 1,33 (t, 6H, $J=7,5$ Hz, CH_3).
^{13}C RMN	(125 MHz): 46,2 (SOCH_2), 43,6 (CH_3CH_2), 6,9 (CH_3). (125 MHz, D_2O): 44,7 (SOCH_2), 42,6 (CH_3CH_2), 6,0 (CH_3).
HRMS:	($\text{M}+1$) ⁺ Calculado para $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{O}_2\text{S}_2$: 183,0513 ($\text{M}+1$) ⁺ Encontrado: 183,0516 (-1,3 ppm)
IR (KBr):	1015 (ν_{SO})

(*R,R*)-1,2-Bis(etilsulfinil)etano, 63(*R,R*).

Se prepara según el método A a partir de (S_S, S_S)-1,2-etanodisulfinato de diacetón-D-glucosa **60**(S_S) y yoduro de etilmagnesio. La mezcla de reacción se purifica por cristalización de etanol:AcOEt. Rendimiento: 45 %. Los datos espectroscópicos son idénticos a los descritos para el enantiómero **63**(S_S).

P.f.:	98-100°C
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$:	-105 (c 0,6, etanol).

(*S,S*)-1,2-Bis(iso-propilsulfinil)etano, 64(*S,S*).

Se prepara siguiendo el método A a partir de (S_S, S_S)-1,2-etanobis(sulfinato) de diacetón-D-glucosa, **60**(S_S, S_S), y yoduro de *iso*-propilmagnesio. La mezcla de reacción se purifica por cristalización de etanol:AcOEt. Rendimiento: 30 %.

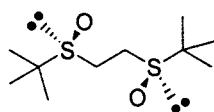
P.f.:	65-70°C
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$:	-149 (c 0,8, etanol)
^1H RMN	(500 MHz): 3,15-3,06 (m, 2H, $\text{SOCH}_2\text{CH}_2\text{SO}$), 2,99-2,90 (m, 2H, $\text{SOCH}_2\text{CH}_2\text{SO}$), 2,85 (hept, 2H, $J=6,9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,32 (d, 6H, $J=6,9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,25 (d, 6H, $J=6,9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)

^{13}C RMN (125 MHz): 51,2 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$), 41,3 ($\text{SO}\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{SO}$), 15,8, 15,1 ($\text{C}\underline{\text{H}}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$).

HRMS: $(\text{M}+1)^+$ Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{19}\text{O}_2\text{S}_2$: 211,0826

$(\text{M}+1)^+$ Encontrado: 211,0828 (-0,9 ppm)

(*S,S*)-1,2-Bis(*tert*-butilsulfinil)etano, 51(*S,S*)



Se prepara siguiendo el “método B” a partir de (*S*)-metil *tert*-butil sulfóxido, 46(*S*). El producto se obtiene como un sólido blanco, tras purificación por columna cromatográfica (AcOEt:MeOH).

Rendimiento: 75 %.

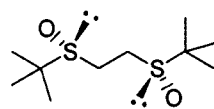
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -245 (c 0,5, etanol)

^1H RMN (500 MHz): 3,00-2,84 (m, 4H, $\text{SO}\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{SO}$), 1,23 (s, 18H, $(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$)

^{13}C RMN (125 MHz): 53,8 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 39,3 ($\text{SO}\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{SO}$), 22,8 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$).

IR: 1033 (ν_{SO})

(*R,R*)-1,2-Bis(*tert*-butilsulfinil)etano, 51(*R,R*)



Se prepara según el “método A” a partir de (*R_S,R_S*)-1,2-etanodisulfonato de diacetón-D-glucosa 60(*R_S,R_S*) y cloruro de *tert*-butilmagnesio. La mezcla de reacción se purifica por cristalización de

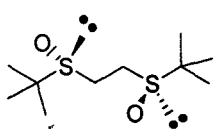
AcOEt: hexano. Rendimiento: 46 %. Los datos espectroscópicos son idénticos a los del enantiómero 51(*S,S*).

P.f.: 154-156°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +245 (c 0,5, etanol)

HRMS: $(\text{M}+1)^+$ Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{S}_2$: 239,1139

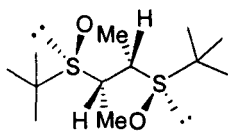
$(\text{M}+1)^+$ Encontrado: 239,1137 (0,8 ppm)

(R,S)-1,2-Bis(terc-butilsulfinil)etano, 51(R,S).

Se obtiene como producto minoritario junto con **51(R,R)**. Los datos espectroscópicos se determinan de una mezcla de 1,2-bis(terc-butilsulfinil)etanos enriquecida en el diastereoisómero **51(R,S)**.

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz): 2,99-2,95 (m, 2H, $\text{SOCH}_2\text{CH}_2\text{SO}$), 2,79-2,75 (m, 2H, $\text{SOCH}_2\text{CH}_2\text{SO}$), 1,27 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C RMN}$: (125 MHz): 54,1 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 40,4 (SOCH_2), 22,8($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$).

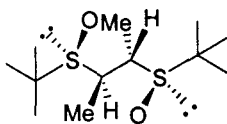
(S_S,S_C,S_C,S_S)-2,3-Bis(terc-butilsulfinil)butano, 80A

Se obtiene junto con **80B** y **80C**, a partir de (*S*)-etil terc-butil sulfóxido, **70(S)** siguiendo el "procedimiento B". El producto se obtiene como un sólido blanco tras purificación por columna cromatográfica (AcOEt:hexano, 1:2) del crudo de reacción, como el isómero menos polar. La asignación se ha llevado a cabo de forma provisional. Rendimiento: 35%

$[\alpha]_D^{20}$: -44 (c. 1,2, CHCl_3)

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz): 3,60 (c, 2H, $J= 6,6$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}$), 1,30 (d, 6H, $J= 6,8$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 1,26 (s, 18 H, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$).

$^{13}\text{C RMN}$ (125 MHz): 55,2 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 46,6 ($\underline{\text{C}}\text{H}$), 23,2 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 13,3 ($\text{C}\underline{\text{H}}\text{CH}_3$).

(S_S,R_C,S_C,S_S)-2,3-Bis(terc-butilsulfinil)butano, 80C

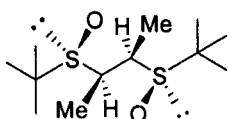
Se obtiene junto con **80A** y **80B** a partir de (*S*)-etil terc-butil sulfóxido **70(S)** siguiendo el "procedimiento B". El producto se obtiene como un sólido blanco tras purificación por columna cromatográfica (AcOEt:tolueno, 1:2) del crudo de reacción. Isómero de polaridad intermedia.(Asignación provisional de la configuración). Rendimiento 18%.

$[\alpha]_D^{20}$: -30 (c. 0,2, CHCl_3)

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz): 3,62 (cd, 1H, $J= 7,1$ y $2,3$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}$), 2,91 (cd, 1H, $J= 7,1$ y $2,3$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}$), 1,44 (d, 3H, $J= 7,1$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 1,23 (d, 3H, $J= 7,1$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 1,30 (s, 9H, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 1,29 (s, 9H, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$).

^{13}C RMN (125 MHz): 55,2 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 46,6 ($\underline{\text{C}}\text{H}$), 24,1 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 23,6 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 12,2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 10,1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

(*S,S,R_C,R_C,S_S*)-2,3-Bis(*tert*-butilsulfinil)butano, 80B



Se obtiene junto con **80A** y **80C** a partir de (*S*)-etil *tert*-butil sulfóxido **70(S)** siguiendo el "procedimiento B". El producto se obtiene como un sólido blanco tras purificación por columna cromatográfica (AcOEt:tolueno, 1:4) del crudo de reacción. Rendimiento: 12%. Isómero más polar. (Asignación provisional de la configuración)

$[\alpha]_D^{20}$: -76 (c. 0,4, CHCl_3)

^1H RMN (500 MHz): 3,06 (c, 2H, $J= 4,7$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}$), 1,26 (d, 6H, $J= 7,0$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 1,27 (s, 18 H, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$).

^{13}C RMN (125 MHz): 55,3 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 52,3 ($\underline{\text{C}}\text{H}$), 23,4 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 8,0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

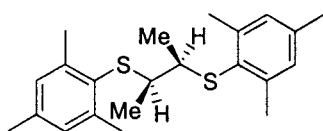
HRMS: ($\text{M}+1$)⁺ Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{S}_2$: 267,1452

($\text{M}+1$)⁺ Encontrado: 267,1452 (0,2 ppm)

VI.8. SÍNTESIS DE BIS(TIOÉTERES) C_2 SIMÉTRICOS.

VI.8.1. Síntesis de bis(tioéteres) dialquilados

(*R,R*)-2,3-Bis(mesitilsulfenil)butano, 83(*R,R*)



Sobre una disolución del bis(sulfóxido) **81B**, (42mg, 0,154 mmol, 1 equiv) en THF (5 mL) a 60°C, se añade una disolución de borano en THF (2,86 mL, 2,86 mmol, 26,68 equiv). Tras agitar durante 24 horas, la reacción se trata con disolución saturada de NH_4Cl y se extrae con éter. La fase orgánica se lava sucesivamente con disolución saturada de NH_4Cl , NaHCO_3 y NaCl . Las fases acuosas se extraen con CH_2Cl_2 y el conjunto de extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente. El producto se obtiene como un sólido blanco tras purificación por columna

cromatográfica (eter:hexano, 1:1) del crudo de reacción. (Asignación provisional de la configuración). Rendimiento: 18%.

P.f.: 137-139°C

$[\alpha]_D^{20}$: -34 (c. 0,7, CHCl_3)

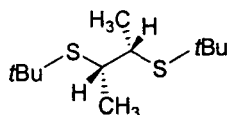
$^1\text{H RMN}$ (500 MHz): 6,75 (s ancho, 4H, C_6H_2), 4,00 (c, 2H, $J= 6,9$ Hz, $\underline{\text{CH}}$), 2,26 (s, 6H, $\underline{\text{CH}_3}$ para), 2,17 (s, 12H, $\underline{\text{CH}_3}$ orto), 1,29 (d, 6H, $J= 6,9$ Hz, $\underline{\text{CH}_3}$).

$^{13}\text{C RMN}$ (125 MHz): 142,7, 128,9, 128,8, 125,5 ($\underline{\text{C}_6\text{H}_2}$), 45,9 ($\underline{\text{CH}}$), 30,1, 29,7, 13,7 ($\underline{\text{CH}_3}$).

HRMS: M^+ Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{S}_2$: 358,1789

M^+ Encontrado: 358,1781 (2,1 ppm)

(*S,S*)-2,3-Bis(*terc*-butilsulfenil)butano, 82(*S,S*)



Se sintetiza de forma similar al compuesto anterior a partir del bis(sulfóxido) 80A. Se obtiene como un sólido blanco tras purificación por columna cromatográfica (eter:hexano, 1:1) del crudo de reacción.

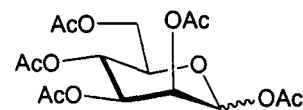
(Asignación provisional de la configuración). Rendimiento: 44%.

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz): 3,00-2,96 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{CH}}$), 1,34-1,32 (m, 24H, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$ y $\text{CH-}\underline{\text{CH}_3}$).

VI.8.2. SINTESIS DE BIS(TIOGLICÓSIDOS) C_2 SIMÉTRICOS

VI.8.2.1. Síntesis de glicósidos de partida.

1,2,3,4,5-Penta-*O*-acetil-D-manopiranososa.¹⁹⁸



Sobre una suspensión de manosa (4 g, 22,2 mmol) en Ac_2O (20 mL) se añade I_2 (200 mg). Tras agitar la reacción 45 minutos a temperatura ambiente se enfría con hielo y se trata diluyéndola con CH_2Cl_2 y lavándola con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 y el conjunto de fases orgánicas se lavan sucesivamente con disolución saturada de NaHCO_3 y NaCl . El conjunto de fases orgánicas se secan con sulfato

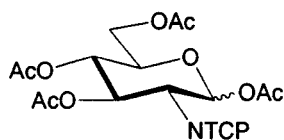
sódico anhidro y el disolvente se evapora a presión reducida obteniéndose un sólido blanco tras purificación por cristalización en etanol del crudo de la reacción. Rendimiento: cuantitativo.

^1H RMN (500 MHz): 5,79 (d, 1H, $J= 1,2$ Hz, H-2), 5,09 (d, 1H, $J= 5,9$ Hz, H-1), 4,99-4,95 (m, 2H, H-3 y H-4), 4,00 (dd, 1H, $J= 13,0$ y $5,1$ Hz, H-6), 3,86-3,80 (m, 2H, H-6' y H-5), 1,91 (OCOCH_3), 1,81 (OCOCH_3), 1,78 (OCOCH_3), 1,73 (OCOCH_3).

^{13}C RMN (125 MHz): 170,5, 169,8, 169,6, 169,4 y 167,9 (OCOCH_3), 90,5 (C1), 70,5, 68,8, 68,2, 65,4 y 62,0 (Az), 20,7, 20,6, 20,5, 20,5 y 20,4 (OCOCH_3).

HRMS: ($M+1$)⁺ Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$: 391,1240
 ($M+1$)⁺ Encontrado: 391,1225 (4,0 ppm)

2-Desoxi-2-tetracloroftalimido-1,3,5,6-tetra-*O*-acetil D-glucopiranososa, 176¹⁹⁹



Sobre una disolución de MeONa en MeOH (50 mL) se añade clorhidrato de glucosamina (10 g, 46,37 mmol, 2,86 equiv). Tras agitar durante 8 minutos, se filtra directamente a otro matraz que contiene tetracloroftalimida (4,64 g, 16,23 mmol, 1 equiv). A continuación, se añade de nuevo tetracloroftalimida (4,64 g, 16,23 mmol, 1 equiv) y tras agitar durante 10 minutos, se añade trietilamina (6,5 mL, 46,37 mmol, 2,86 equiv), tetracloroftalimida (4,64 g, 16,23 mmol, 1 equiv) y se agita durante 3 horas. Se elimina el MeOH a presión reducida y al residuo que queda se le añade piridina (55 mL) y anhídrido acético (60 mL), manteniendo la agitación. La fase acuosa se extrae con CHCl_3 (2 x 40 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con disolución saturada de NaHCO_3 (80 mL), se seca sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo obtenido se cristaliza de EtOH obteniéndose el producto deseado como un sólido blanco compuesto por una mezcla de anómeros α y β , con un 57% de rendimiento.

P.f.: 154-156°C.

HRMS: ($M+\text{Na}$)⁺ Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{Cl}_4\text{NNaO}_{11}$: 635,9610
 ($M+\text{Na}$)⁺ Encontrado: 635,9635 (-4,0 ppm)

Datos espectroscópicos del anómero α :

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz): 6,48 (dd, 1H, $J= 11,5$ y $9,2$ Hz, H-3), 6,25 (d, 2H, $J=3,3$ Hz, H-1), 5,16 (t, 1H, $J= 9,6$ Hz, H-4), 4,70 (dd, 1H, $J= 11,5$ y $3,4$ Hz, H-2), 4,37-4,30(m, 2H, H-5 y H-6), 4,14 (d, 1H, $J= 12,3$ Hz, H-6'), 2,09 (s, 3H, OCOCH_3), 2,01 (s, 3H, OCOCH_3), 2,00 (s, 3H, OCOCH_3), 1,88 (s, 3H, OCOCH_3).

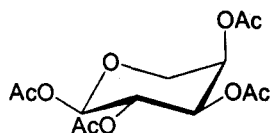
$^{13}\text{C RMN}$ (125 MHz): 170,6, 169,7, 169,6 y 169,4 (OCO), 140,8, 130,2 y 126,8 (TCP), 90,5 (C1), 70,3, 69,2, 67,0, 61,4, 53,4 (C2-C6) 21,0, 20,7, 20,6, 20,5 (OCOCH_3)

Datos espectroscópicos del anómero β :

$^1\text{H RMN}$: (500 MHz): 6,45 (d, 1H, $J= 8,8$ Hz, H-1), 5,78 (dd, 2H, $J=10,3$ y $9,1$ Hz, H-3), 5,22 (dd, 1H, $J= 10,1$ y $9,2$ Hz, H-4), 4,44 (dd, 1H, $J= 10,3$ y $8,9$ Hz, H-2), 4,35 (dd, 1H, $J= 12,5$ y $4,4$ Hz, H-6), 4,13 (dd, 1H, $J= 12,5$ y $1,7$ Hz, H-6'), 4,00-3,95 (m, 1H, H-5) 2,09 (s, 3H, OCOCH_3), 2,01 (s, 3H, OCOCH_3), 2,00 (s, 3H, OCOCH_3), 1,88 (s, 3H, OCOCH_3).

$^{13}\text{C RMN}$ (125MHz): 170,6, 170,5, 169,4, 169,3 y 168,6 (OCOCH_3), 140,8, 130,2 y 126,8 (TCP), 89,6 (C1), 72,7, 70,7, 67,9, 61,4 y 54,3 (Az) 20,8, 20,7, 20,6 y 20,5 (OCOCH_3).

1,2,3,4-Tetra-*O*-acetil-D-arabinopiranosas, 182.²⁰⁰



A una suspensión de arabinosa (10 g, 0,066 mmol) en anhídrido acético (80 mL) se le añade AcONa (4 g, 73,9 equiv.%) y se deja agitando toda la noche a temperatura ambiente. Tras añadir agua (100 mL), se extrae con CHCl_3 (3x80 mL). La fase

orgánica se lava sucesivamente con disolución saturada de NaHCO_3 y NaCl . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente, obteniendo el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 65%.

P.f.: 96-98°C. Lit: 96-97°C

$[\alpha]_D^{20}$: -44,4 (c. 0,9 CHCl_3). Lit: $[\alpha]_D^{20}$: -45 (0,5, CHCl_3)

$^1\text{H RMN}$: (500 MHz): 5,65 (d, 1H, $J= 6,92$ Hz, H-1), 5,28 (m, 2H, H-2 y H-4), 5,10 (d, 1H, $J= 9,02$ Hz, H-3), 4,03 (d, 1H, $J= 13,00$ Hz, H-5), 3,76 (d, 1H, $J= 13,02$ Hz, H-5'), 2,13 (s, 3H, OCOCH_3), 2,11 (s, 3H, OCOCH_3), 2,05 (s, 3H, OCOCH_3), 2,03 (s, 3H, OCOCH_3).

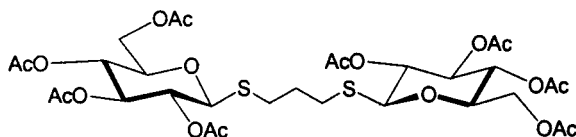
^{13}C RMN : (125 MHz): 170,1, 169,9, 169,3 y 169,1 (OCOCH_3), 92,1 (C-1), 69,9, 68,1, 67,1 y 63,8 (Az), 20,9, 20,8, 20,7 y 20,6 (OCOCH_3)

HRMS: ($\text{M}+1$)⁺ Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_9$: 319,1029
 ($\text{M}+1$)⁺ Encontrado: 319,1018(3,3 ppm)

VI.8.2.2. Preparación de bis(tioglicósidos) acetilados: Procedimiento general.

Sobre una disolución del azúcar de partida (7 mmol, 1 equiv) y del ditiol correspondiente (3,5 mmol, 0,5 equiv), a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, se adiciona trifluoruro de boro eterato (4 equiv). Tras agitar la reacción durante 2 horas, se hidroliza con disolución saturada de NaHCO_3 . La fase acuosa se extrae con AcOEt y la fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante columna cromatográfica.

1,3-Propilen bis(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-tio- β -D-glucopiranosido), 165



Se prepara a partir de 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetil- β -D-glucopiranososa y 1,3-propanditiol. El producto se obtiene como un sólido blanco tras purificación

por recristalización de CH_2Cl_2 :hexano del crudo de reacción. Rendimiento: 95%.

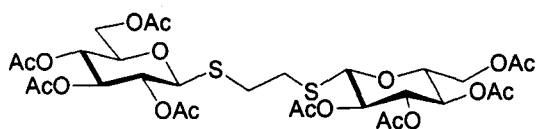
P.f.: 196-197°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -29,2 (c.1, CHCl_3)

^1H RMN (500 MHz): 5,18 (t, 2H, $J=9,4$ Hz, H-3), 5,04 (t, 2H, $J=9,8$ Hz, H-4), 4,99 (t, 2H, $J=9,7$ Hz, H-2), 4,46 (d, 2H, $J=10,0$ Hz, H-1), 4,21 (dd, 2H, $J=12,3$ y 4,8 Hz, H-6), 4,11 (dd, 2H, $J=12,3$ y 1,8 Hz, H-6'), 3,70-3,67 (m, 2H, H-5) 2,81-2,77 (m, 2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2,72-2,67 (m, 2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2,06 (s, 6H, OCOCH_3), 2,03 (s, 6H, OCOCH_3), 1,99 (s, 6H, OCOCH_3), 1,98 (s, 6H, OCOCH_3), 1,87 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

- ^{13}C RMN (125 MHz): 170,6, 170,2, 169,4 y 169,3 (OCOCH_3), 83,6 (C-1), 75,9, 73,8, 69,8, 68,3, 62,1 (Az), 29,8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28,8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 20,8, 20,7, 20,6 y 20,6 (OCOCH_3).
- HRMS: $(\text{M}+\text{Na})^+$ Calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{NaO}_{18}\text{S}_2$: 791,1867
 $(\text{M}+\text{Na})^+$ Encontrado: 791,1894 (-3,4 ppm)

Etilen bis(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-tio- β -D-glucopiranosido), 166



Se prepara a partir de 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetil- β -D-glucopiranososa y 1,2-etanoditiol. El producto se obtiene como un sólido blanco

tras purificación por cristalización de CH_2Cl_2 :hexano del crudo de reacción. Rendimiento: 80%.

P.f.: 212-213°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -39,3 (c.1, CHCl_3)

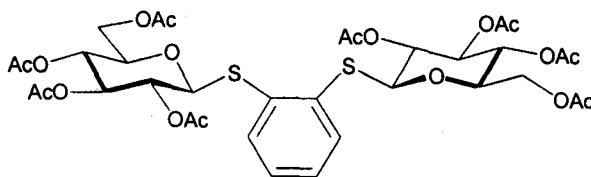
^1H RMN: (500 MHz): 5,23 (t, 2H, $J=9,4$ Hz, H-3), 5,09 (t, 2H, $J=9,7$ Hz, H-4), 5,02 (t, 2H, $J=9,5$ Hz, H-2), 4,54 (d, 2H, $J=10,0$ Hz, H-1), 4,24 (dd, 2H, $J=12,4$ y 4,8 Hz, H-6), 4,16 (dd, 2H, $J=12,4$ y 2,3 Hz, H-6'), 3,93 (m, 2H, H-5), 3,03-2,96 (m, 2H, SCH_2CH_2), 2,90-2,82 (m, 2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2,09 (s, 6H, OCOCH_3), 2,06 (s, 6H, OCOCH_3), 2,02 (s, 6H, OCOCH_3), 2,01 (s, 6H, OCOCH_3).

^{13}C RMN: (125 MHz): 170,6, 170,2, 169,4 y 169,4 (OCOCH_3), 83,4 (C-1), 76,0, 73,8, 69,8, 68,2, 62,0 (Az), 30,4 (SCH_2), 20,8, 20,7 y 20,6 (OCOCH_3).

HRMS: M^+ Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{O}_{18}\text{S}_2$: 754,1813

M^+ Encontrado: 754,1840 (-3,6 ppm)

Fenilen bis(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-tio- β -D-glucopiranosido), 167



Se prepara a partir de 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetil- β -D-glucopiranososa, y 1,2-bencenoditiol. El producto se obtiene como un sólido blanco tras

purificación por columna cromatográfica (AcOEt:hexano, 1:2) del crudo de reacción. Rendimiento: 30%.

P.f.: 64-66°C

$[\alpha]_D^{20}$: -79,7 (c.0,9, CHCl₃)

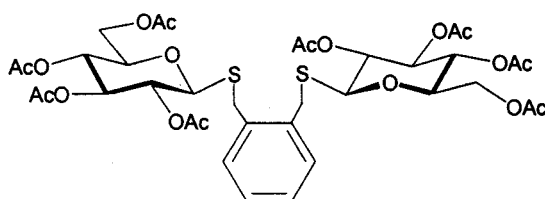
¹H RMN: (500 MHz): 7,53 (dd, 2H, $J=5,8$ y $3,4$ Hz, C₆H₄), 7,27-7,25 (s ancho, 2H, C₆H₄), 5,23 (t, 2H, $J=9,4$ Hz, H-3), 5,09 (t, 2H, $J=9,9$ Hz, H-2 y H-4), 4,71 (d, 2H, $J=10,1$ Hz, H-1), 4,24 (dd, 2H, $J=12,3$ y $5,6$ Hz, H-6), 4,12 (dd, 2H, $J=12,2$ y $1,7$ Hz, H-6'), 3,73-3,70 (m, 2H, H-5), 2,10 (s, 6H, OCOCH₃), 2,07 (s, 6H, OCOCH₃), 2,02 (s, 6H, OCOCH₃) y 2,00 (s, 6H, OCOCH₃).

¹³C RMN: (125 MHz): 170,5, 170,1, 169,6 y 169,4 (OCOCH₃), 135,7 (Ar 4^{iq}), 132,2 y 128,4 (Ar), 85,3 (C-1), 75,7, 73,8, 69,8, 68,3 y 62,2 (Az), 20,7, 20,6 y 20,5 (OCOCH₃).

HRMS: M⁺ Calculado para C₃₄H₄₂O₁₈S₂: 802,1813

M⁺ Encontrado: 802,1834 (-2,7 ppm)

α,α' -o-xililen bis(2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-tio- β -D-glucopiranosido), 168



Se prepara a partir de 1,2,3,4,6-penta-O-acetil- β -D-glucopiranososa y 1,2-benzenodimetanotiol. El producto se obtiene como un sólido blanco tras purificación por columna cromatográfica (AcOEt:hexano,

1:2) del crudo de reacción. Rendimiento: 81%.

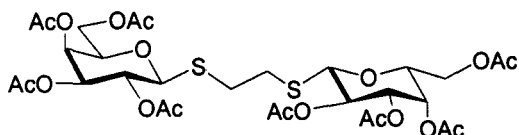
P.f.: 63-65°C

$[\alpha]_D^{20}$: -88,9 (c.0,6, CHCl₃)

¹H RMN: (500 MHz): 7,26-7,22 (m, 4H, C₆H₄), 5,13 (t, 2H, $J=9,2$ Hz, H-3), 5,06 (t, 2H, $J=9,5$ Hz, H-4), 5,03 (t, 2H, $J=9,6$ Hz, H-2), 4,30 (d, 2H, $J=10,0$ Hz, H-1), 4,24 (dd, 2H, $J=12,3$ y $5,1$ Hz, H-6), 4,13 (dd, 2H, $J=12,3$ y $2,1$ Hz, H-6'), 4,01 (s, 4H, C₆H₄CH₂), 3,61-3,58 (m, 2H, H-5), 2,01 (s, 6H, OCOCH₃), 2,00 (s, 6H, OCOCH₃), 1,99 (s, 6H, OCOCH₃), 1,98 (s, 6H, OCOCH₃).

- ^{13}C RMN: (125 MHz): 170,6, 170,2, 169,4 y 169,3 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{OCH}_3$), 135,3 (C-1), 131,1, 127,9, 82,0, 75,8, 73,8, 69,8, 68,4, 62,2 (Az), 30,9 ($\text{S}\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 20,8, 20,6 y 20,5 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$).
- HRMS: ($\text{M}+1$)⁺ Calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{NaO}_{18}\text{S}_2$: 853,2023
 ($\text{M}+1$)⁺ Encontrado: 853,2036 (-1,5 ppm)

Etilen bis(2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-tio-β-D-galactopiranosido), 169

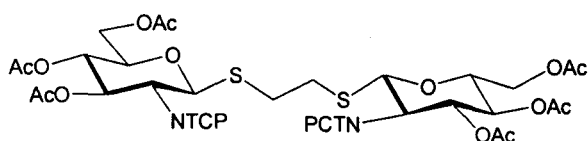


Se prepara a partir de 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-β-D-galactopiranososa y 1,2-etanoditiol. El producto se obtiene como un sólido blanco tras

lavar con hexano el crudo de reacción. Rendimiento: 92%.

- P.f.: 53-55°C
- $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -22,4 (c.1, CHCl_3)
- ^1H RMN (500 MHz): 5,42 (d, 2H, $J= 2,9$ Hz, H-4), 5,21 (t, 2H, $J= 9,9$ Hz, H-2), 5,05 (dd, 2H, $J= 10,0$ y 3,3 Hz, H-3), 4,52 (d, 2H, $J= 9,9$ Hz, H-1), 4,13 (dd, 2H, $J= 6,63$ y 4,0 Hz, H-6), 4,10 (dd, 2H, $J= 6,6$ y 2,2 Hz, H-6'), 3,97-3,96 (m, 2H, H-5), 3,06-3,0 (m, 2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2,92-2,86 (m, 2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2,15 (s, 6H, OCOCH_3), 2,06 (s, 6H, OCOCH_3), 2,03 (s, 6H, OCOCH_3), 1,97 (s, 6H, OCOCH_3)
- ^{13}C RMN (125 MHz): 170,3, 170,2, 170,0 y 170,0 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{OCH}_3$), 84,1 (C-1), 74,5, 71,7, 67,2, 67,1, 61,4 (Az), 30,8 ($\text{S}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 20,8, 20,7, 20,5 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$).
- HRMS ($\text{M}+1$)⁺ Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{O}_{18}\text{S}_2$: 754,1813
 ($\text{M}+1$)⁺ Encontrado: 754,1809 (0,5 ppm)

Etilen bis(2-desoxi-2-tetracloroftalimido-3,4,6-tetra-O-acetil-1-tio-β-D-glucopiranosido), 170



Se prepara a partir de 2-desoxi-2-tetracloroftalimido-1,3,5,6-tetra-O-acetilglucopiranososa, 176, y 1,2-etanoditiol. El producto se obtiene como

un sólido blanco tras purificación por columna cromatográfica (AcOEt:hexano) del crudo de reacción. Rendimiento: 96%.

P.f.: 132-135°C

$[\alpha]_D^{20}$: +54,12 (c. 1, CHCl₃)

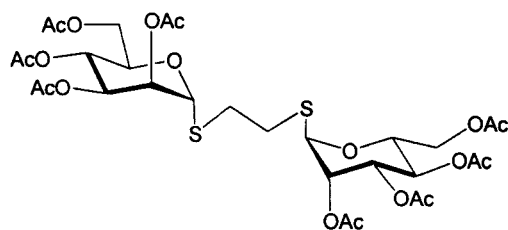
¹H RMN: (500 MHz): 5,73 (t, 2H, $J=9,6$ Hz, H-3), 5,38 (d, 2H, $J=10,6$ Hz, 1H), 5,19 (t, 2H, $J=9,7$ Hz, H-4), 4,35-4,31 (m, 4H, H-2 y H-6), 4,19 (dd, 2H, $J=12,4$ y $1,7$ Hz, H-6'), 3,94-3,91 (m, 2H, H-5), 3,02-2,98 (m, 2H, SCH₂CH₂S), 2,86-2,81 (m, 2H, SCH₂CH₂S) 2,10 (s, 6H, OCOCH₃), 2,03 (s, 6H, OCOCH₃), 1,9 (s, 6H, OCOCH₃).

¹³C RMN: (125 MHz): 170,7, 170,4 y 169,3 (OCOCH₃), 163,2 y 162,6 (NCO), 140,8, 140,6, 130,1, 127,1 y 126,9 (C₆Cl₄), 80,1 (C-1), 76,0, 71,4, 68,5, 62,1, 54,2 (Az), 29,6 (S-CH₂), 20,8 (OCOCH₃), 20,6 (OCOCH₃), 20,5 (OCOCH₃).

HRMS: (M+Na)⁺ Calculado para C₄₂H₃₆³⁵Cl₈N₂NaO₁₈S₂: 1222,8810

(M+Na)⁺ Encontrado: 1222,8845(-2,8 ppm)

Etilen bis(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-tio- α -D-manopiranosido), 171



Se prepara a partir de 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetil- β -D-manosa y 1,2-etanoditiol. El producto se obtiene como un sólido amarillo (higroscópico), tras purificación por columna cromatográfica (AcOEt: hexano, 1:2) del crudo de reacción. Rendimiento: 43 %.

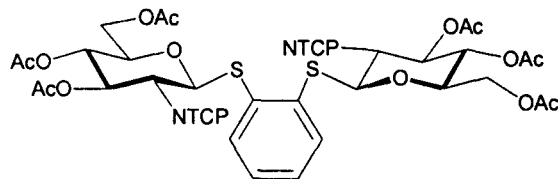
P.f.: 110-112°C

$[\alpha]_D^{20}$: +91,3 (c. 1, CHCl₃)

¹H RMN (500 MHz): 5,28-5,17 (m, 8H, H-1, H-2, H-3 y H-4), 4,35-4,31 (m, 2H, H-5), 4,26 (dd, 2H, $J=12,2$ y $5,7$ Hz, H-6), 4,07 (d, 2H, $J=12,3$ Hz, H-6'), 2,89 (s ancho, 4H, SCH₂CH₂S), 2,13 (s, 6H, OCOCH₃), 2,06 (s, 6H, OCOCH₃), 2,02 (s, 6H, OCOCH₃), 2,00 (s, 6H, OCOCH₃).

- ^{13}C RMN (125 MHz): 170,5, 169,9, 169,8 y 169,7 (OCOCH_3), 83,2 (C-1), 70,9, 69,3, 69,3, 66,2, 62,5 (Az) y 32,0 (SCH_2), 20,8, 20,7, 20,6 y 20,5 (OCOCH_3).
- HRMS: ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{O}_{18}\text{NaS}_2$: 777,1710
 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ Encontrado: 777,1704 (0,8 ppm)

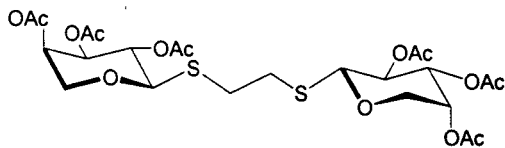
Fenilen bis(2-desoxi-2-tetracloroftalimido-3,4,6-tetra-O-acetil-1-tio- β -D-glucopiranosido), 181



Se prepara a partir de 2-desoxi-2-tetracloroftalimido-1,3,5,6-tetra-O-acetil glucopiranososa, 176, y 1,2-bencenoditiol. El producto se obtiene como un sólido blanco tras purificación por columna

cromatográfica (AcOEt:hexano, 1:2) del crudo de reacción. Rendimiento: 68%.

- P.f.: 95-97 °C
- $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +65,39 (c. 1, CHCl_3)
- ^1H RMN: (500 MHz): 7,42 (dd, 2H, $J= 5,7$ y $3,5$ Hz, C_6H_4), 7,19 (dd, 2H, $J= 5,8$ y $3,4$ Hz, C_6H_4), 5,67 (t, 2H, $J= 9,5$ Hz, H-3), 5,53 (d, 2H, $J= 10,7$ Hz, H-1), 5,18 (t, 2H, $J= 9,6$, H-4), 4,28 (dd, 2H, $J= 12,3$ y $5,4$ Hz, H-6), 4,17-4,13 (m, 4H, H-2 y H-6'), 3,86-3,81 (m, 2H, H-5), 12,35 (s, 6H, OCOCH_3), 2,03 (s, 6H, OCOCH_3), 1,89 (s, 6H, OCOCH_3).
- ^{13}C RMN: (125 MHz): 170,5, 170,4 y 169,4 (OCOCH_3), 163,1 y 162,4 (NCO), 141,0, 140,8, 134,4, 132,1, 130,2, 130,0, 128,4, 127,1 y 126,7 (Ar), 81,4 (C-1), 75,7, 71,3, 68,4, 62,1 y 54,2 (Az), 20,8, 20,6 y 20,5 (OCOCH_3).
- HRMS: ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ Calculado para $\text{C}_{46}\text{H}_{36}^{35}\text{Cl}_8\text{N}_2\text{NaO}_{18}\text{S}_2$: 1270,8810
 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ Encontrado: 1270,8862 (-4,0 ppm)

Etilen bis(2, 3, 4-tri-*O*-acetil-1-tio- α -D-arabinopiranosido), 183

Se prepara a partir del 1,2,3,4-tetra-*O*-acetil- β -D-arabinopiranososa, **182**, y 1,2-etanoditiol. El producto se obtiene como un sólido blanco tras purificación por columna

cromatográfica (AcOEt:hexano, 1:2)) del crudo de reacción. Rendimiento: 70 %.

P.f.: 49-52°C

$[\alpha]_D^{20}$: +9,63 (c. 0,9, CHCl₃)

¹H RMN (500 MHz): 5,19 (d, 2H, *J*= 1,6 Hz, H-4), 5,11 (t, 2H, *J*= 8,7 Hz, H-2), 4,99 (dd, 2H, *J*=8,9 y 3,4Hz, H-3), 4,49 (d, 2H, *J*= 8,4 Hz, H-1), 4,03-3,98 (m, 2H, H-5), 3,61 (dd, 2H, *J*= 12,8 y 1,4 Hz, H-5'), 2,97-2,89 (m, 2H, SCH₂CH₂S), 2,88-2,70 (m, 2H, SCH₂CH₂S), 2,09 (s, 6H, OCOCH₃), 2,06 (s, 6H, OCOCH₃), 2,02 (s, 6H, OCOCH₃), 2,01 (s, 6H, OCOCH₃).

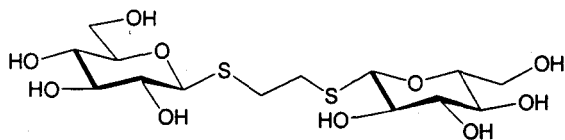
¹³C RMN: (125 MHz): 170,3, 170,0 y 169,6 (OCOCH₃), 83,9 (C-1), 70,7, 68,1, 67,8, 66,0 (Az), 30,8 (SCH₂), 20,9, 20,8, 20,7 (OCOCH₃).

HRMS: (M+Na)⁺ Calculado para C₂₄H₃₄NaO₁₄S₂: 633,1288

(M+Na)⁺ Encontrado: 633,1274 (2,1 ppm)

VI.8.2.3. Síntesis de etilen bis(tioglicósidos) desprotegidos.**Procedimiento general**

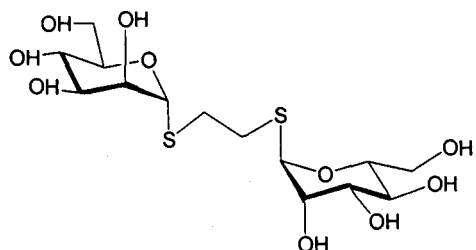
Sobre una suspensión del etilen bis(tioglicósido) peracetilado (5,30 mmoles) en MeOH (50 mL) se le adicionan 5 mL de una disolución 1M de MeONa en MeOH y se agita a temperatura ambiente hasta que todo el producto de partida se ha disuelto. A continuación, se trata con una resina ácida hasta neutralización del medio de reacción. Se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida, obteniéndose el producto en buen estado de pureza para ser utilizado en la siguiente reacción sin necesidad de purificación.

Etilen bis(1-tio-β-D-glucopiranosido), 172

Se obtiene a partir de etilen bis(2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-tio-β-D-glucopiranosido), 166, como un sólido de bajo punto de fusión y con un

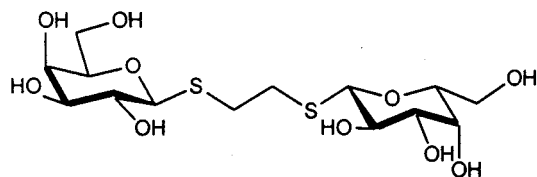
rendimiento del 93%.

$[\alpha]_D^{20}$:	-22,34 (c. 0,5, MeOH)
$^1\text{H RMN}$	(500 MHz, MeOD): 4,43 (d, 2H, $J=9,7$ Hz, H-1), 3,86 (dd, 2H, $J=12,0$ y 1,5 Hz, H-6), 3,64 (dd, 2H, $J=12,0$ y 5,4 Hz, H-6'), 3,37-3,28 (m, 6H, H-3, H-4 y H-5), 3,19 (t, 2H, $J=9,5$ Hz, H-2), 3,05-3,03 (m, 2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2,95-2,93 (m, 2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$).
$^{13}\text{C RMN}$	(125 MHz, MeOD): 85,6 (C-1), 80,7, 78,2, 73,0, 70,2, 61,6 (Az), 30,7 (SCH_2)
HRMS:	(M+Na) ⁺ Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{NaO}_{10}\text{S}_2$: 441,0865 (M+Na) ⁺ Encontrado: 441,0884 (-4,4 ppm)

Etilen bis(1-tio-α-D-manopiranosido), 177.

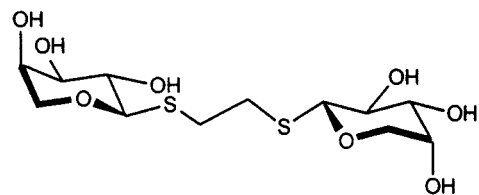
Se obtiene a partir de etilen bis(2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-tio-α-D-manopiranosido), 171, con un rendimiento del 94%, como un sólido de bajo punto de fusión.

$[\alpha]_D^{20}$:	+160,8 (c. 0,4 MeOH)
$^1\text{H RMN}$	(500 MHz, MeOD): 5,30 (s, 2H, H-1), 3,90 (s ancho, 4H, H-2 y H-5), 3,84 (dd, 2H, $J=11,9$ y 1,9 Hz, H-6), 3,72 (dd, 2H, $J=11,9$ y 6,1 Hz, H-6'), 3,63 (d, 4H, H-3 y H-4), 2,96-2,89 (m, 4H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$).
$^{13}\text{C RMN}$	(125 MHz, MeOD): 85,3 (C-1), 73,7, 72,2, 71,8, 67,5, 61,4 (Az), 31,1 (SCH_2).
HRMS:	(M+Na) ⁺ Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{NaO}_{10}\text{S}_2$: 441,0865 (M+Na) ⁺ Encontrado: 441,0867 (-0,4 ppm)

Etilen bis(1-tio-β-D-galactopiranosido), 178

Se obtiene a partir del etilen bis(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-tio-β-*D*-galactopiranosido), **169**, con un rendimiento cuantitativo. Sólido de bajo punto de fusión.

$[\alpha]_D^{20}$:	+3,58 (c. 0,4 MeOH)
$^1\text{H RMN}$	(500 MHz, MeOD): 4,42 (d, 2H, $J= 9,7$ Hz, H-1), 3,86 (d, 2H, $J= 3,1$ Hz, H-4), 3,67-3,59 (m, 6H, H-3, H-5 y H-6), 3,53 (dd, 2H, $J= 9,5$ y 3,3 Hz, H-6'), 3,45 (t, 2H, $J= 9,6$ Hz, H-2), 3,01-2,86 (m, 4H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$).
$^{13}\text{C RMN}$	(125 MHz, MeOD): 86,4 (C-1), 79,0, 73,9, 69,7, 68,8, 61,1 (Az), 30,9 (SCH_2).
HRMS:	($\text{M}+\text{Na}$) ⁺ Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{NaO}_{10}\text{S}_2$: 441,0865 ($\text{M}+\text{Na}$) ⁺ Encontrado: 441,0874 (-2,0 ppm)

Etilen bis(1-tio-α-D-arabinopiranosido), 184

Se obtiene a partir de etilen bis(2,3,4-tri-*O*-acetil-1-tio-β-*D*-arabinopiranosido), **183** con un rendimiento del 79%.

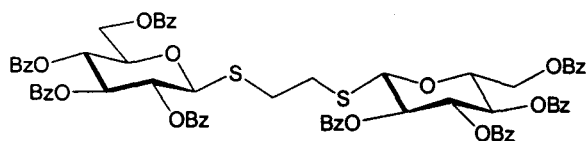
P.f.: 99-101°C

$[\alpha]_D^{20}$:	+24,37 (c. 0,4 MeOH)
$^1\text{H RMN}$	(500 MHz, MeOD): 4,38 (d, 2H, $J= 8,7$ Hz, H-1), 3,92 (dd, 2H, $J= 12,4$ y 2,2 Hz, H-5), 3,85 (s ancho, 2H, H-3), 3,62-3,56 (m, 4H, H-4 y H-5'), 3,51 (dd, 2H, $J= 8,6$ y 3,0 Hz, H-2), 3,02-2,97 (m, 2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2,87-2,83 (m, 2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$).
$^{13}\text{C RMN}$	(125 MHz, MeOD): 86,6 (C-1), 73,8, 70,3, 68,9, 68,5 (Az), 30,8 (SCH_2).
HRMS:	($\text{M}+1$) ⁺ Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{O}_8\text{S}_2$: 359,0834 ($\text{M}+1$) ⁺ Encontrado: 359,0814 (5,6 ppm)

VI.8.2.4. Síntesis de bis(tioglicósidos) protegidos.

Síntesis de derivados perbenzoilados y perpivaloilados. Procedimiento general.

Sobre una disolución del etilen bis(tioglicósido) desprotegido de partida (1,44 mmol, 1 equiv) en piridina (30 mL), se adiciona el cloruro del ácido correspondiente (pivaloilo o benzoilo) (2,25 equiv.) y una cantidad catalítica de DMAP. Tras calentar la reacción a 90°C durante toda la noche, se elimina la piridina a presión reducida. El residuo obtenido se diluye con CH₂Cl₂ (50 mL) y se lava con disolución de HCl al 10%. La fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (4x40 mL) y el conjunto de fases orgánicas se lava con disolución saturada de NaHCO₃, disolución saturada de NaCl y se seca sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evapora a presión reducida obteniéndose un residuo que se purifica por columna cromatográfica.

Etilen bis(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-tio-β-D-glucopiranosido), 174

Se obtiene a partir de etilen bis(1-tio-β-D-glucopiranosido), 172 y cloruro de benzoilo. El producto se obtiene como un sólido blanco tras purificación

por columna cromatográfica (AcOEt:hexano, 1:4) del crudo de reacción. Rendimiento: 82%.

P.f.: 96-98°C

$[\alpha]_D^{20}$: +22,5 (c. 8,4 CHCl₃)

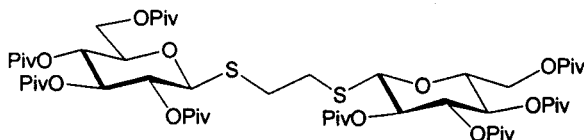
¹H RMN: (500 MHz): 8,02-7,81 (m, 16 H, C₆H₄), 7,50-7,24 (m, 24 H, C₆H₄), 5,92 (t, 2H, *J*= 8,7 Hz, H-3), 5,70 (t, 2H, *J*= 9,6 Hz, H-4), 5,58 (t, 2H, *J*= 9,4 Hz, H-2), 4,88 (d, 2H, *J*= 9,6 Hz, H-1), 4,67 (d, 2H, *J*= 11,0 Hz, H-6), 4,47 (d, 2H, *J*= 7,1 Hz, H-6'), 4,17-4,10 (m, 2H, H-5), 3,12-3,02 (m, 2H, SCH₂CH₂S), 3,01-2,91 (m, 2H, SCH₂CH₂S).

¹³C RMN: (125 MHz): 166,1, 165,8, 165,2 (OCOC₆H₄), 165,1, 133,5, 133,4, 133,2, 133,1, 130,0, 129,9, 129,8, 129,7, 129,5, 129,0 y 128,8 (OCOC₆H₄), 84,0 (C-1), 76,4, 74,1, 70,7, 69,6, 63,2 (Az), 31,1 (SCH₂).

HRMS: (M+Na)⁺ Calculado para C₇₀H₅₈NaO₁₈S₂: 1273,2962

(M+Na)⁺ Encontrado: 1273,2950 (1,0 ppm)

Etilen bis(2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloil-1-tio-β-D-glucopiranosido), 175



Se sintetiza a partir de etilen bis(1-tio-β-D-glucopiranosido) 172 y cloruro de pivaloilo según el procedimiento general. El producto se

obtiene como un sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica (AcOEt:hexano, 1:6) del crudo de reacción. Rendimiento: 75%.

P.f.: 151-152°C

[α]_D²⁰: -30,82 (c. 0,9, CHCl₃)

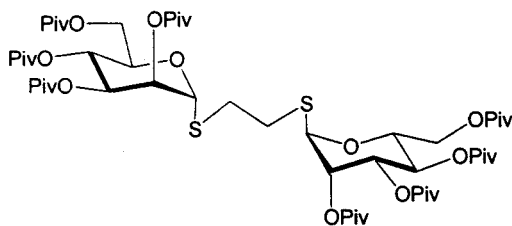
¹H RMN: (500 MHz): 5,30 (t, 2H, *J*=9,3 Hz, H-3), 5,10 (t, 2H, *J*= 9,8 Hz, H-4), 5,02 (t, 2H, *J*= 9,6 Hz, H-2), 4,52 (d, 2H, *J*= 10,0 Hz, H-1), 4,20 (d, 2H, *J*= 12,4 Hz, H-6), 4,04 (dd, 2H, *J*= 12,2 y 2,0 Hz, H-6'), 3,75 (d, 2H, *J*= 5,2 Hz, H-5), 3,01-2,95 (m, 2H, SCH₂CH₂S), 2,84-2,81 (m, 2H, SCH₂CH₂S), 1,20 (s, 18H, C(CH₃)₃), 1,14 (s, 18H, C(CH₃)₃), 1,12 (s, 18H, C(CH₃)₃), 1,09 (s, 18H, C(CH₃)₃).

¹³C RMN: (125 MHz): 180,0, 177,1, 176,5 y 176,4 (OCO), 83,2 (C-1), 76,5, 73,2, 69,6, 67,7 y 61,9 (Az), 38,9, 38,8,38,7 y 38,7 (C(CH₃)₃), 30,0 (SCH₂), 27,2, 27,1, 27,0 (C(CH₃)₃).

HRMS: (M+1)⁺ Calculado para C₅₄H₉₀O₁₈S₂: 1113,5466

(M+1)⁺ Encontrado: 1113,5444 (2,0 ppm)

Etilen bis(2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloil-1-tio-α-D-manopiranosido), 179



Se sintetiza a partir de etilen bis(1-tio-α-D-manopiranosido) 177 y cloruro de pivaloilo. El producto se obtiene como un sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica (AcOEt:hexano, 1:8) del crudo de reacción. Rendimiento: 72%.

P.f.: 83-87°C

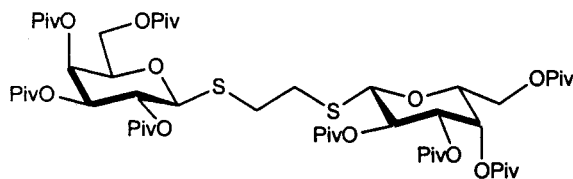
$[\alpha]_D^{20}$: + 78,2 (c. 1, CHCl₃)

¹H RMN: (500 MHz): 5,50 (t, 2H, *J*= 10,1 Hz, H-4), 5,32 (t, 2H, *J*= 1,4 Hz, H-1), 5,26-5,23 (m, 4H, H-2 y H-3), 4,39 (dd, 2H, *J*= 10,2 y 3,2 Hz, H-5), 4,25 (dd, 2H, *J*= 12,6 y 4,2 Hz, H-6), 4,08 (d, 2H, *J*= 11,6 Hz, H-6'), 2,93-2,86 (m, 4H, H-SCH₂CH₂S), 1,27 (s, 18H, C(CH₃)₃), 1,23 (s, 18H, C(CH₃)₃), 1,16 (s, 18H, C(CH₃)₃), 1,11 (s, 18H, C(CH₃)₃).

¹³C RMN: (125 MHz): 178,0, 177,1, 177,0 y 176,6 (OCO), 83,0 (C-1), 70,9, 69,7, 66,6, 65,1 y, 62,0 (Az), 39,0, 38,9, 38,8 y 38,7 (C(CH₃)₃), 31,5 (SCH₂), 27,2, 27,1 y 27,0 (C(CH₃)₃).

HRMS: (M+Na)⁺ Calculado para C₅₄H₉₀O₁₈NaS₂: 1113,5466
(M+Na)⁺ Encontrado: 1113,5536 (-6,3 ppm)

Etilen bis(2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloil-1-tio-β-D-galactopiranosido), 180



Se sintetiza a partir de etilen bis(1-tio-β-D-galactopiranosido) 178 y cloruro de pivaloilo. El producto se obtiene como un sólido blanco tras purificación en columna

cromatográfica (AcOEt:hexano, 1:8) del crudo de reacción. Rendimiento: 40%.

P.f.: 86-88°C

$[\alpha]_D^{20}$: + 28,39 (c. 0,9, CHCl₃)

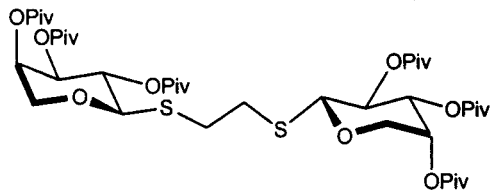
¹H RMN: (500 MHz): 5,44 (d, 2H, *J*= 2,9 Hz, H-4), 5,27 (t, 2H, *J*= 9,9 Hz, H-2), 5,13 (dd, 2H, *J*= 10,0 y 2,8 Hz, H-3), 4,55 (d, 2H, *J*= 9,9 Hz, H-1), 4,15-4,11 (dd, 2H, *J*= 9,5 y 5,1 Hz, H-6), 3,96-3,90 (m, 4H, H-6' y H-5), 3,03-3,01 (m, 2H, SCH₂CH₂S), 2,88-2,85 (m, 2H, SCH₂CH₂S), 1,18 (s, 18H, OCOC(CH₃)₃), 1,09 (s, 18H, OCOC(CH₃)₃), 1,08 (s, 18H, OCOC(CH₃)₃), 1,02 (s, 18H, OCOC(CH₃)₃).

¹³C RMN: (125 MHz): 177,8, 177,2, 176,8 y 176,7 (OCOC(CH₃)₃), 83,8 (C-1), 74,8, 71,9, 66,9, 66,8 y, 61,1 (Az), 39,1, 38,8, 38,7 y 38,7 (OCOC(CH₃)₃), 30,2 (SCH₂), 27,1 y 27,0 (OCOC(CH₃)₃).

HRMS: (M+1)⁺ Calculado para C₅₄H₉₀O₁₈S₂: 1113,5466

(M+1)⁺ Encontrado: 1113,5444 (2,0 ppm)

Etilen bis(2,3,4-tri-*O*-pivaloil-1-tio- α -D-arabinopiranosido), 185



Se sintetiza a partir de etilen bis(1-tio- α -D-arabinopiranosido) **184** y cloruro de pivaloilo. El producto se obtiene como un sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica

(AcOEt:hexano, 1:5) del crudo de reacción. Rendimiento: 68%.

P.f.: 182-184°C

$[\alpha]_D^{20}$: +21 (c. 0,8, CHCl₃)

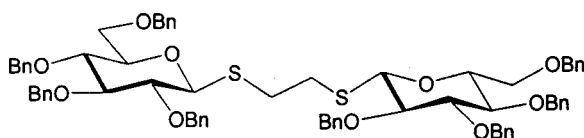
¹H RMN: (500 MHz): 5,26-5,22 (m, 4H, H-2 y H-4), 5,12 (dd, 2H, *J*= 8,7 y 3,2 Hz, H-3), 4,55 (d, 2H, *J*= 8,1 Hz, H-1), 4,05 (dd, 2H, *J*= 12,7 y 3,7 Hz, H-5), 3,67 (d, 2H, *J*= 12,6 Hz, H-5'), 3,01-2,97 (m, 2H, SCH₂CH₂S), 2,87-2,82 (m, 2H, SCH₂CH₂S), 1,23 (s, 18H, C(CH₃)₃), 1,17 (s, 18H, C(CH₃)₃), 1,14 (s, 18H, C(CH₃)₃).

¹³C RMN: (125 MHz): 177,3, 177,2 y 176,7 (OCO), 83,9 (C-1), 70,6, 67,9, 67,7 (Az), 38,9, 38,8, 38,7 (C(CH₃)₃), 30,7 (SCH₂), 27,2, 27,1, 27,0 (C(CH₃)₃).

HRMS: (M+Na)⁺ Calculado para C₄₂H₇₀O₁₄NaS₂: 885,4105

(M+Na)⁺ Encontrado: 885,4108 (6,3 ppm)

Etilen bis(2,3,4,6-tetra-*O*-bencil-1-tio- β -D-glucopiranosido), 173



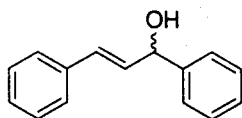
Sobre una disolución de etilen bis(1-tio- β -D-glucopiranosido), **172**, (300 mg, 0,26 mmol, 1 equiv.) en DMF enfriada a 0°C, se adicionan sucesivamente NaH (3,16 mmol, 1,5

equiv.) y bromuro de bencilo (4,16 mmol, 2 equiv.). Tras agitar durante toda la noche, la reacción se trata con MeOH y se añade disolución saturada de NH₄Cl. Se extrae con CH₂Cl₂, se seca la fase orgánica sobre SO₄Na₂ anhidro y se evapora el disolvente a vacío. El producto se obtiene como un sólido blanco tras purificación por columna cromatográfica (AcOEt:hexano, 1:5) del crudo de reacción. Rendimiento: 70 %

P.f.:	97-100 °C
$[\alpha]_D^{20}$:	+1,44 (c. 1, CHCl ₃)
¹ H RMN:	(500 MHz): 7,35-7,22 (m, 32H, C ₆ H ₅), 7,16-7,15 (m, 8H, C ₆ H ₅), 4,89-4,72-4,73(m, 10H, CH ₂ -C ₆ H ₅ y H-1), 4,59-4,53 (m, 8H, CH ₂ -C ₆ H ₅), 3,70-3,41 (m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6 y H-6', 12H, y), 3,1 (s, 4H, SCH ₂ CH ₂ S).
¹³ C RMN:	(125 MHz): 138,5, 138,1, 138,0 y, 137,9 (C ₆ H ₄ 4 ^{ios}), 128,4, 128,3, 128,2, 128,0, 127,9 127,8, 127,7 y127,6 (C ₆ H ₄), 86,6 (C-1), 81,8, 79,0, 78,0, 75,8, 75,5, 75,0, 73,4, 69,1, 32,7 (SCH ₂).
HRMS:	(M+Na) ⁺ Calculado para C ₇₀ H ₇₄ NaO ₁₀ S ₂ : 1161,4621 (M+Na) ⁺ Encontrado: 1161,4709 (-7,6 ppm)

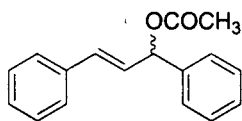
VI.9. Productos de las reacciones de sustitución alílica

trans-1,3-Difenil-2-propenol.²⁰⁰



Sobre una disolución de bencilidenacetofenona (0,2 g., 0,96 mmol, 1 equiv) en EtOH (3 mL), se adiciona lentamente NaBH₄ (18,15 mg, 0,5 equiv, 0,48 mmol). Tras agitar la reacción durante 6 horas, se evapora el disolvente a presión reducida, se añaden 10 mL de H₂O y se extrae con AcOEt (3x30 mL). La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl (8 mL) y se seca sobre Na₂SO₄. El disolvente se elimina a presión reducida obteniéndose un sólido blanco tras purificación por columna cromatográfica (AcOEt:hexano, 1:4) del crudo de reacción. Rendimiento: 83%.

P.f.:	57-58°C. Lit.: 58-59°C.
¹ H RMN	(500 MHz): 7,50-7,26 (m, 10H, C ₆ H ₅), 6,72 (d, 1H, J=15,8 Hz, CHC ₆ H ₅), 6,44 (dd, 1H, J= 15,8 y 6,6, CH), 5,39 (d, 1H, J=6,12, CHOH).
HRMS:	(M+Na) ⁺ Calculado para C ₁₅ H ₁₄ O: 210,1045 (M+Na) ⁺ Encontrado:210,1054 (-4,6 ppm)

Acetato de *trans*-1,3-difenil-2-propenol, 142

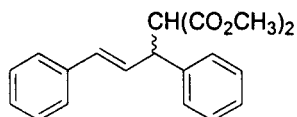
Sobre una disolución de 1,3-difenil-2-propenol (2 g, 9,51 mmol, 1 equiv) en Py (4 mL) se añade Ac₂O (13,4 mL, 38,04 mmol, 4 equiv) y la reacción se mantiene agitando durante toda la noche. A continuación, se evapora la piridina a presión reducida (con ayuda de tolueno). El residuo obtenido se disuelve en CH₂Cl₂ (50 mL) y se lava sucesivamente con disolución de HCl al 10% (2x5 mL) y disolución saturada de NaHCO₃ (2x5mL). El conjunto de fases acuosas se extraen con CH₂Cl₂ (3x15mL) y los extractos orgánicos reunidos se lavan con disolución saturada de NaCl (10 mL), se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evapora a presión reducida. El producto se obtiene como un líquido denso, tras purificación por destilación a presión reducida del crudo de reacción.

P.eb: 136-140°C.

¹H RMN (500 MHz): 7,52-7,23 (m, 10H, C₆H₅), 6,74 (d, 1H, *J*=15,9 Hz, CHC₆H₅), 6,56 (d, 1H, *J*= 6,9 Hz, CHOAc), 6,45 (dd, 1H, *J*=15,8 y 6,8 Hz, CH), 2,20 (s, 3H, OCOCH₃).

HRMS: (M+Na)⁺ Calculado para C₁₇H₁₆O₂: 252,1150

(M+Na)⁺ Encontrado: 252,1134 (6,4 ppm)

***trans*-3,5-Difenil-2-metoxicarbonil-4-pentenoato de metilo, 163**

Sobre una disolución de [(C₃H₅)ClPd]₂ (2,52 mg, 0,007 mmol, 1,5 equiv%) en CH₂Cl₂ (0,4 mL) se adiciona el correspondiente ligando (0,046 mmol, 10 equiv%) y se agita la reacción durante 1 hora. A continuación se adiciona AcONa (0,57 mg, 0,007 mmol, 1,5 equiv%), BSA (0,34 mL, 1,39 mmol, 3 equiv), malonato de dimetilo (0,159 mL, 1,39 mmol, 3 equiv.) y acetato de 1,3-difenil-2-propenol (86,06 mg, 0,46 mmol, 1 equiv.). La reacción se continúa agitando hasta que se consume todo el producto de partida, se diluye con éter y se lava sucesivamente con disolución saturada de NH₄Cl y disolución saturada de NaCl. Tras secar la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se evapora el disolvente a presión reducida. El producto se obtiene como un aceite tras purificación por columna cromatográfica (AcOEt:hexano, 1:15) del crudo de reacción. La configuración se

determinada mediante comparación del poder rotatorio con los valores descritos en la literatura:

$[\alpha]_D^{20}$:	-21 (c. 0,9, CHCl_3). Lit. ¹⁶⁹ : $[\alpha]_D^{20}$: -22,4 (c. 1,8, CHCl_3) para 163(S)
$^1\text{H RMN}$:	(500 MHz): 7,36-7,19 (m, 10H, C_6H_5), 6,49 (d, 1H, $J=15,7$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{}$), 6,34 (dd, 1H, $J=15,7$ y 8,6 Hz, $=\text{CH}-$), 4,28 (dd, 1H, $J=10,9$ y 8,6 Hz, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}$), 3,97 (d, 1H, $J=10,9$ Hz, $\text{CH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$), 3,71 (s, 3H, OCOCH_3), 3,52 (s, 3H, OCOCH_3)
HRMS:	$(\text{M}+\text{Na})^+$ Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}$: 210,1045 $(\text{M}+\text{Na})^+$ Encontrado: 210,1054 (-4,6 ppm)

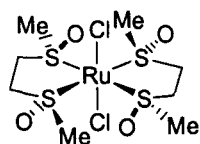
VI.10. SÍNTESIS DE COMPLEJOS METÁLICOS

VI.10.1. Complejos de Ru(II)

Procedimiento general

Se mantiene a reflujo una disolución de $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (40 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.) en metanol (8 mL) durante 3-4 horas, bajo atmósfera de argón, hasta la aparición de color naranja, y sobre ella se añade una disolución del correspondiente ligando (2 equiv.) en metanol (4 mL). Tras refluir la reacción durante 3 horas, se filtra para eliminar pequeñas cantidades de Ru metal que se forman durante la reacción. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna.

trans-Diclorobis[(S_S, S_S)-1,2-bis(metilsulfinil)etano]rutenio(II), **131(S,S)**.



Se obtiene a partir de (*R,R*)-1,2-bis(metilsulfinil)etano **62(R,R)**. El producto se obtiene como un sólido amarillo tras purificación en columna cromatográfica (Cl_2CH_2 :MeOH, 20:1). Rendimiento: 73%.

$[\alpha]_D^{20}$: -26 (c. 0,2, MeOH)

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, D_2O): 4,11-4,09 (m, 2H, CH_2SO), 3,70-3,68 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-SO}$), 3,45 (s, 6H, CH_3).

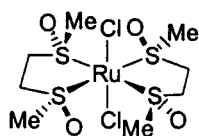
$^{13}\text{C RMN}$ (125 MHz, D_2O): 54,0 (CH_2), 39,9 (CH_3).

Análisis elemental: Calculado para $C_8H_{20}Cl_2O_4RuS_4$: C 20,00 %, H 4,20 %

Encontrado: C 19,60 %, H 4,27 %

IR: 1084 (ν_{SO}) cm^{-1}

***trans*-Diclorobis[(*R,R*)-1,2-bis(metilsulfinil)etano]rutenio(II), 131(*R,R*).**



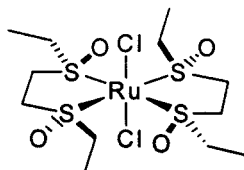
Se prepara siguiendo el procedimiento general, a partir de (*S,S*)-1,2-bis(metilsulfinil)etano, **62(*S,S*)**. Rendimiento: 50%. Presenta los mismos datos espectroscópicos que el compuesto **131 (*S,S*)**.

$[\alpha]_D^{20}$: +18 (c 1,0, MeOH)

Análisis elemental: Calculado para $C_8H_{20}Cl_2O_4RuS_4$: C 20,00, H 4,20.

Encontrado: C 20,32, H 4,43.

***trans*-Diclorobis[(*S,S*)-1,2-bis(etilsulfinil)etano]rutenio(II), 132(*S,S*).**



Se obtiene a partir de (*R,R*)-1,2-bis(etilsulfinil)etano **63(*R,R*)**. El producto se obtiene como un sólido amarillo tras purificación en columna cromatográfica (CH_2Cl_2 :MeOH, 17:1) del crudo de la reacción. Rendimiento: 70%.

$[\alpha]_D^{20}$: -67(c 0,7, MeOH)

1H RMN (500 MHz, D_2O): 3,90-3,60 (m, 8H, $SO-CH_2-CH_2-SO$ y CH_3CH_2-SO), (m, 4H, $SOCH_2CH_3$), 1,43 (t, 6H, $J=7,3$ Hz, CH_3CH_2-SO).

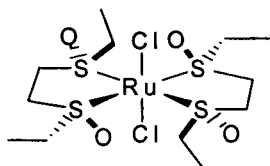
^{13}C RMN (125 MHz, D_2O): 49,9, 46,8, 4,6.

HRMS: ($M+Na$)⁺ Calculado para $C_{12}H_{28}O_4NaS_4Cl_2Ru$: 558.9188

($M+Na$)⁺ Encontrado: 558.9184 (0.8 ppm).

IR: 1079 (ν_{SO})

***trans*-Diclorobis[(*R,R*)-1,2-bis(etilsulfinil)etano]rutenio(II), 132(*R,R*).**



Se obtiene a partir de (*S,S*)-1,2-bis(etilsulfinil)etano **63(*S,S*)** como un sólido amarillo tras purificación en columna cromatográfica (CH_2Cl_2 : MeOH 17:1) del crudo de la reacción.

Rendimiento: 91%. Los datos espectroscópicos son idénticos a los de su enantiómero **132(S,S)**.

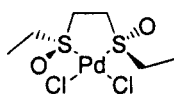
$[\alpha]_D^{20}$: +56,3 (c. 0,6, MeOH)

Análisis elemental: Calculado para $C_{12}H_{28}Cl_2O_4RuS_4$: C 26,86, H 5,26

Encontrado: C 25,93, H 5,12

VI.10.2. Complejos de Pd(II).

cis-Dicloro[(*R,R*)-bis(etilsulfinil)etano]paladio(II), **130(R,R)**



Sobre una suspensión de diclorobis(acetonitrilo)paladio(II) (20,0 mg, 0,11 mmol, 1 equiv.) en CH_2Cl_2 (3 mL) se añade gota a gota una disolución de (*S,S*)-1,2-bis(etilsulfinil)etano **63(S,S)** (29 mg, 0,11 mmol, 1 equiv.) en etanol (3 mL) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón. Tras agitar durante 15 minutos, se filtra y el precipitado se lava con éter obteniéndose el producto como un sólido amarillo con un rendimiento cuantitativo.

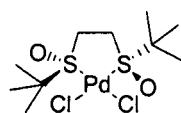
$[\alpha]_D^{20}$: -257 (c 0,3, CH_3CN)

1H RMN (500 MHz, CD_3CN): 4,08-4,01 (m, 2H, $SOCH_2CH_2SO$), 3,77-3,70 (m, 6H, $SOCH_2CH_2SO$ y CH_3CH_2SO) 1,53 (t, 6H, $J = 7,4Hz$, CH_3).

^{13}C RMN (125 MHz, CD_3CN): 52,0 (CH_2), 51,1 (CH_2), 5,8 (CH_3).

IR(KBr): 1128 (ν_{SO})

cis-Dicloro[(*R,R*)-bis(*tert*-butilsulfinil)etano]paladio (II), **129(R,R)**



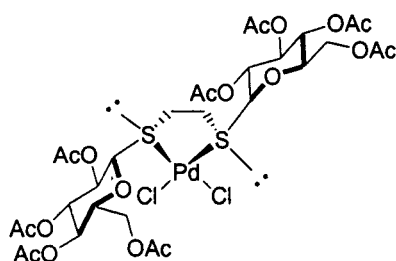
Sobre una suspensión de diclorobis(acetonitrilo)paladio(II) (54 mg, 0,21 mmol, 1 equiv.) en etanol (3 mL) se añade gota a gota una disolución de (*S,S*)-1,2-bis(*tert*-butilsulfinil)etano **51(S,S)** (50 mg, 0,21 mmol, 1 equiv.) en etanol (3 mL) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón. Se deja agitar durante 45 minutos y el precipitado obtenido se filtra y se lava con éter. Se obtiene el producto como un sólido amarillo con un 46% de rendimiento.

P.f.: 180-181°C

$[\alpha]_D^{20}$: +272 (c 0,1, $CHCl_3$)

^1H RMN	(500 MHz): 3,80-3,68 (m, 2H, $\text{SOCH}_2\text{CH}_2\text{SO}$), 3,50-3,38 (m, 2H, $\text{SOCH}_2\text{CH}_2\text{SO}$) 1,80 (s, 18H, $(\text{CH}_3)_3$).
^{13}C RMN	(125 MHz): 86,6, 48,5, 24,4.
IR(KBr):	1047 (ν_{SO})
Análisis elemental:	Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}_2\text{PdCl}_2$: C 28,89, H 5,33 Encontrado: C 29,32, H 5,38

***cis*-Dicloro[etilen bis(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-tio- β -D-glucopiranosido)]paladio(II), 187**



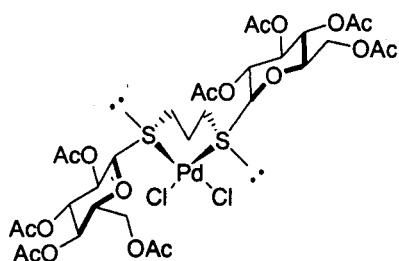
Sobre una suspensión de diclorobis(acetonitrilo)paladio(II) (135 mg, 0,520 mmol, 1 equiv.) en CH_2Cl_2 (10 mL) se añade, gota a gota, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, una disolución de etilen bis(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-tio- β -D-glucopiranosido) 166 (392 mg, 0,520 mmol, 1 equiv.) en

CH_2Cl_2 (7 mL). Tras dejar agitar toda la noche, se evapora el disolvente a presión reducida y el sólido obtenido se cristaliza de CH_2Cl_2 :eter, obteniéndose el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 90%.

P.f.:	134-136°C
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$:	-164,63 (c. 0,6 CHCl_3)
^1H RMN	(500 MHz): 5,34 (m, 2H, H-3), 5,13-5,12 (m, 4H, H-1, H-2), 5,07 (t, 2H, $J = 9,8$ Hz, H-4), 4,46 (dd, 2H, $J = 12,6$ y $6,0$ Hz, H-6), 4,08 (dd, 2H, $J = 12,6$ y $1,9$ Hz, H-6'), 4,04-4,00 (m, 2H, H-5), 3,37-3,27 (m, 4H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2,16 (s, 6H, OCOCH_3), 2,12 (s, 6H, OCOCH_3), 2,04 (s, 6H, OCOCH_3), 2,01 (s, 6H, OCOCH_3).
^{13}C RMN	(125 MHz): 170,8, 170,3 169,5 y 169,4 (OCOCH_3), 83,2 (C-1), 77,8, 72,5, 67,9 y 61,3 (Az), 35,4 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 21,1 20,5, 20,4 y 20,3 (OCOCH_3).
Análisis elemental:	Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{Cl}_2\text{O}_{18}\text{PdS}_2$: C 38,66%, H 4,54% Encontrado: C 38,65%, H 4,30%.

***cis*-Dicloro[1,3-propilen bis(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-tio- β -D-glucopiranosido)] paladio(II),**

186

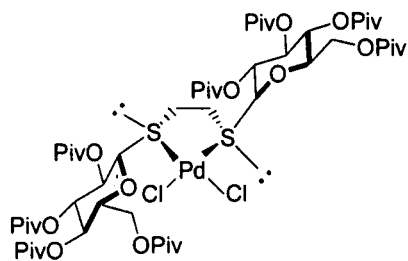


Se sintetiza a partir de 1,3-propilen bis-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-tio- β -D-glucopiranosido), **165** (400 mg, 0,520 mmol, 1 equiv.), siguiendo un procedimiento similar al anterior. El producto se obtiene como un s3lido amarillo. Rendimiento: 95%.

P.f.:	138-140 °C
$[\alpha]_D^{20}$:	-164,6 (c. 0,6 CHCl ₃)
¹ H RMN	(500 MHz): 5,47 (d, 2H, $J= 10,3$ Hz, H-1), 5,31 (t, 2H, $J= 9,3$ Hz, H-3), 5,13 (t, 2H, $J= 9,6$ Hz, H-4), 5,05 (t, 2H, $J= 9,8$ Hz, H-2), 4,48 (dd, 2H, $J= 12,5$ y 5,9 Hz, H-6), 4,07 (dd, 2H, $J= 12,5$ y 1,7 Hz, H-6'), 4,02-3,99 (m, 2H, H-5), 2,89-2,80 (m, 2H, S-CH ₂ CH ₂ CH ₂ S), 2,63-2,59 (m, 2 H, S-CH ₂ CH ₂ CH ₂ S), 2,39-2,31 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 2,18 (s, 6H, OCOCH ₃), 2,13 (s, 6H, OCOCH ₃), 2,07 (s, 6H, OCOCH ₃), 2,03 (s, 6H, OCOCH ₃).
¹³ C RMN	(125 MHz): 170,7, 170,1 169,6 y 169,5 (OCOCH ₃), 84,1 (C-1), 77,4, 72,8, 67,9, 67,5 y 61,4 (Az), 26,0, 24,5(S-(CH ₂) ₃ -S), 21,1 20,5 y 20,4 (OCOCH ₃).

***cis*-Dicloro[etilen bis(2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloil-1-tio- β -D - glucopiranosido)] paladio(II),**

188



Se sintetiza a partir etilen bis(2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloil-1-tio- β -D-glucopiranosido), **175**, siguiendo un procedimiento similar al descrito para la s3ntesis de **187**. El producto se obtiene como un s3lido amarillo con un rendimiento del 75%.

P.f.: Descompone

$[\alpha]_D^{20}$:	-172,33 (c. 0,8 CHCl ₃)
¹ H RMN	(500 MHz): 5,41 (t, 2H, $J= 9,4$ Hz, H-3), 5,20 (d, 2H, $J= 10,3$ Hz, H-1), 5,13-5,08 (m, 4H, H-2 y H-4), 4,25-4,23 (m, 2H, H-6), 4,18 (dd, 2H, $J= 12,8$ y 4,9 Hz, H-6'), 4,02-3,99(m, 2H, H-5), 3,36-3,24 (m, 4

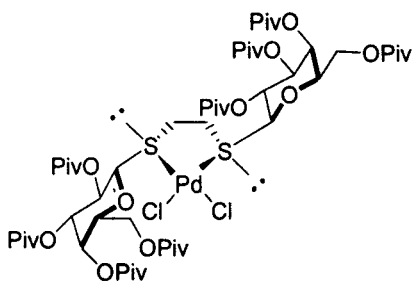
H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 1,26 (s, 18 H, $\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$), 1,16 (s, 18 H, $\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$), 1,15 (s, 18 H, $\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$), 1,11 (s, 18 H, $\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C RMN (125 MHz): 177,8, 177,6, 176,5 y 176,4 ($\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$), 83,8 (C-1), 78,2, 71,8, 67,7, 66,8 y 61,2 (Az), 39,0, 38,9, 38,8 y 38,8 ($\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$), 36,3 (SCH_2), 27,4, 27,1 y 27,0 ($\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$)

Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{54}\text{H}_{90}\text{Cl}_2\text{O}_{18}\text{PdS}_2$: C 51,12%, H 7,15%
Encontrado: C 50,73%, H 6,99%.

cis-Dicloro[etilen bis(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-1-tio-β-D-galactopiranosido)] paladio(II),

189



Se sintetiza a partir de etilen bis(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-1-tio-β-D-galactopiranosido), **180** siguiendo un procedimiento similar al descrito para el compuesto **187**. El producto se obtiene como un sólido amarillo con un rendimiento del 80%.

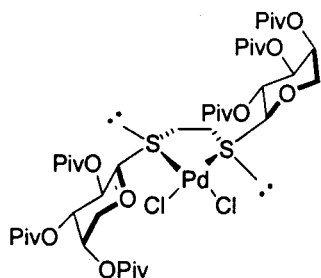
P.f. 158-160°C

$[\alpha]_D^{20}$: -109,35 (c. 0,5, CHCl_3)

^1H RMN (500 MHz): 5,53 (d, 2H, $J=2,8$ Hz, H-4), 5,35-5,26 (m, 6H, H-1, H-2, H-3), 4,30-4,23 (m, 4H, H-5, H-6), 4,02(dd, 2H, $J=4,8, 10,7$ Hz, H-6'), 3,38-3,36 (m, 2 H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 3,29-3,27(m, 2 H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 1,28 (s, 18 H, $\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$), 1,22 (s, 18 H, $\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$), 1,19 (s, 18 H, $\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$), 1,11 (s, 18 H, $\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C RMN (125 MHz): 178,2, 178,0, 176,6 y 176,2 ($\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$), 83,4 (C-1), 77,1, 70,7, 67,0, 65,2 y 60,8 (Az), 39,1, 39,0, 38,9 y 38,8 ($\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$), 34,4 (SCH_2), 27,3, 27,2, 27,0 y 26,9 ($\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$).

Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{54}\text{H}_{90}\text{Cl}_2\text{O}_{18}\text{PdS}_2$: C 51,12%, H 7,15%
Encontrado: C 50,57%, H 6,81%.

cis-Dicloro[etilen bis(2,3,4,-tri-*O*-pivaloil-1-tio- α -D-arabinopiranosido)] paladio(II), 190.

Se sintetiza a partir de etilen bis(2,3,4,-tri-*O*-pivaloil-1-tio- α -D-arabinopiranosido), **185**, siguiendo un procedimiento similar al descrito para la preparación del complejo **187**. El producto se obtiene como un sólido amarillo con un rendimiento del 40%.

P.f.: 131-133°C

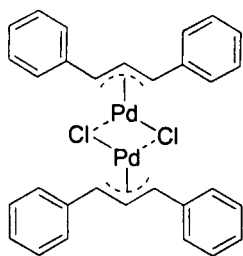
$[\alpha]_D^{20}$: +137,76 (c. 0,8, CHCl₃)

¹H RMN (500 MHz): 5,35 (m, 2H, H-4), 5,31 (t, 2H, *J*= 10,0 Hz, H-2), 5,21 (dd, 2H, *J*= 9,8 y 3,2 Hz, H-3), 5,14 (d, 2H, *J*= 10,1 Hz, H-1), 4,14 (dd, 2H, *J*= 13,3 y 1,9 Hz, H-5), 3,94 (d, 2H, *J*= 13,2 Hz, H-5'), 3,30-3,19 (m, 4H, SCH₂CH₂S), 1,26 (s, 18H, (CH₃)₃), 1,17 (s, 18H, (CH₃)₃), 1,11 (s, 18H, (CH₃)₃).

¹³C RMN (125 MHz): 178,2, 176,6 y 176,5 (OCOC(CH₃)₃), 84,2 (C-1), 70,5, 69,8, 67,9 y 65,6 (Az), 38,9 y 38,8 (OCOC(CH₃)₃), 34,2 (SCH₂), 27,2 y 27,0 (OCOC(CH₃)₃).

Análisis elemental: Calculado para C₄₂H₇₀Cl₂O₁₄PdS₂: C 48,48%, H 6,78%

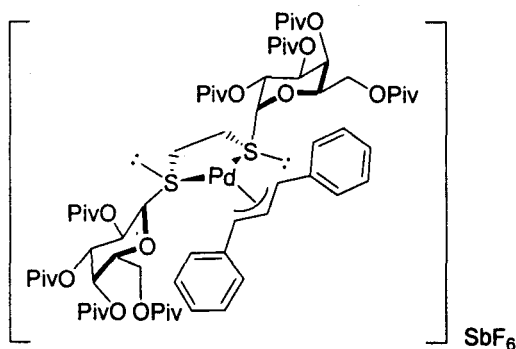
Encontrado: C 49,09%, H 6,77%.

[Pd(μ -Cl)(η^3 -1,3-difenilpropenil)]₂, 202.²⁰¹

Tras agitar durante 45 minutos una suspensión de PdCl₂ (350 mg, 1,95 mmol, 1 equiv) y LiCl (350 mg, 8,3 mmol, 4,3 mg) en H₂O (2,3 mL), se adicionan una disolución de acetato de *trans*-1,3-difenil-2-propenol, **142**, (1,14 g, 4,53 mmol, 2,3 equiv) en EtOH (3,9 mL) y THF (11 mL). Tras enfriar la disolución a 0°C, se adiciona HCl concentrado (1,2 mL) y se burbujea CO durante 15 minutos. A continuación se adiciona de nuevo HCl concentrado (0,8 mL) y se burbujea CO durante 1,5 horas. La reacción se mantiene agitando a temperatura ambiente durante 7 horas bajo atmósfera de CO, tras lo cual se filtra el sólido amarillo que precipita y se lava con MeOH (100 mL) y éter (30 mL). Rendimiento: cuantitativo.

^1H RMN	(500 MHz, DMSO-d): 7,74 (s ancho, 4H, C_6H_5), 7,37-7,34 (m, 6H, C_6H_5), 6,94 (t, 1H, $J=10,3$ Hz, CHCHCH), 5,23 (d, 2H, $J=10,8$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}$).
^{13}C RMN	(125 MHz, DMSO-d): 137,8, 129,3, 129,1 y 128,7 (Ar), 107,8 (CHCHCH), 84,0 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}$).
Análisis elemental	Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{Pd}$: C 53,76%, H 3,91%. Encontrado: C 53,73%, H 3,91%.

Hexafluoroantimoniato de [etilen bis(2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloil-1-tio- β -D-galactopiranosido)paladio(II)(η^3 -1,3-difenilpropenil), 203.



Sobre una suspensión de $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\eta^3\text{-1,3-difenilpropenil})_2]$, **202**, (67 mg, 0,1 mmol, 1 equiv) y etilen bis(2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloil-1-tio- β -D-galactopiranosido), **180**, (218 mg, 0,2 mmol, 2 equiv) en una mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{:MeOH}$ 1:1 (10 mL), bajo atmósfera de argón y protegida de la luz, se añade

AgSbF_6 (69 mg, 0,2 mmol, 2 equiv). Tras agitar la reacción durante toda la noche, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el producto como un sólido amarillo que se purifica lavándolo con éter. Rendimiento: cuantitativo.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$:	-195,8 (c. 0,6, CHCl_3)
^1H RMN:	7,81-7,78 (m, 10H, C_6H_5), 6,96 (t, 1H, $J=12,1$ Hz, CH), 5,68 (d, 1H, $J=12,2$ Hz, CH), 5,61 (d, 1H, $J=11,9$ Hz, CH), 5,53 (d, 1H, $J=2,7$ Hz, H'-4), 5,36 (d, 1H, $J=2,6$ Hz, H-4), 5,23 (t, 1H, $J=9,9$ Hz, H'-2), 5,17-5,11 (m, 2H, H'-3 y H-2), 4,57 (dd, 1H, $J=10,1$ y 3,0 Hz, H-3), 4,30-4,25 (m, 1H, H'-5), 4,24-4,12 (m, 1H, H'-6), 4,10-4,08 (m, 1H, H-6), 4,10 (d, 1H, $J=9,6$ Hz, H'-1), 3,94 (dd, 1H, $J=10,5$ y 7,8 Hz, H'-6'), 3,78 (dd, 1H, $J=11,2$ y 7,3 Hz, H-6'), 3,60 (t, 1H, $J=6,6$ Hz, H-5), 3,45-3,40 (m, 1H, SCH_2), 3,36-3,27 (m, 1H, SCH_2), 3,22-3,17 (m, 1H, SCH_2), 3,02-2,96 (m, 1H, SCH_2), 2,32 (d, 1H, $J=10,0$ Hz, H-1), 1,26, 1,25, 1,23, 1,21, 1,16, 1,09, 1,08, 0,95 (8s, 72H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C RMN: 177,9, 177,5, 177,4, 177,3, 176,8, 176,4, 176,0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 136,8, 136,7, 136,5, 130,1, 129,8, 127,8, 127,7 (C_6H_4), 107,2 (CH), 91,6, 86,3, 82,1, 80,0, 75,8, 71,3, 70,9, 66,4, 65,1, 64,2, 60,4, 59,4 (C1-C6 y C1'-C6'), 38,8, 38,7 (CH), 33,5 (SCH₂), 31,1 (SCH₂), 27,3, 27,2, 27,1, 27,0, 26,9, 26,8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{69}\text{H}_{102}\text{O}_{18}\text{PdS}_2$: C 50,97%, H 6,32%

Encontrado: C 50,91%, H 6,22%.

VII. CONCLUSIONES

VII. CONCLUSIONES.

Las principales conclusiones que pueden extraerse de los resultados obtenidos durante el desarrollo de esta Tesis son las siguientes:

1. Se han desarrollado dos metodologías complementarias y altamente eficaces para la síntesis de 1,2-bis(alquil y arilsulfinil)etanos con simetría C_2 :

- a) Mediante acoplamiento oxidativo de los aniones en α de diversos metil sulfóxidos enantiopuros.
- b) Mediante sustitución nucleofílica de 1,2-etanodisulfatos ópticamente puros.

Ambas aproximaciones se basan en un proceso de **resolución cinética dinámica enantiodivergente** del cloruro de metanosulfinilo o dicloruro de 1,2-etanodisulfinilo, que permite la obtención de los correspondientes sulfatos o disulfatos diastereoméricamente puros con altos rendimientos.

La síntesis asimétrica de los (*R,R*) y (*S,S*)-1,2-etanodisulfatos de DAG y DCG representa el primer ejemplo descrito en la literatura en el que la creación simultánea de dos centros quirales transcurre mediante un proceso de resolución cinética dinámica enantiodivergente que no tiene lugar necesariamente mediante epimerización del producto de partida, sino como consecuencia de la formación de intermedios hipervalentes de tipo sulfurano que pueden sufrir pseudorrotaciones sucesivas.

Como consecuencia del efecto de Horeau, aplicable a ambas metodologías, los 1,2-bis(sulfinil)etanos y 1,2-etanodisulfatos preparados presentan elevadas diastereo y enantioselectividades.

2. Adicionalmente, se han preparado varios 2,3-bis(sulfinil)butanos con simetría C_2 , mediante el acoplamiento oxidativo de los correspondientes etil sulfóxidos enantiopuros. En estas reacciones se obtienen los tres diastereoisómeros posibles, dos *sin* y un *anti*, como resultado de la formación de dos nuevos centros quirales sobre el puente de etileno adyacentes a los grupos sulfinilos. Los derivados dialquilados con simetría C_2 fueron posteriormente utilizados como ligandos quirales en catálisis asimétrica.

3. Se ha estudiado la capacidad y el modo de coordinación de los 1,2-bis(sulfinil)etanos mediante la preparación de diversos complejos metálicos quirales de Pd(II) y Ru(II) que, en todos los casos, presentan simetría C_2 y coordinación del sulfóxido al metal a través del azufre, como se deduce del análisis de los espectros de IR y $^1\text{H-RMN}$.

Los estudios preliminares sobre la actividad anticancerosa de los complejos octaédricos de Ru(II) han puesto de manifiesto que estos derivados son capaces de atravesar la membrana celular y acumularse en la célula, ejerciendo un claro efecto tóxico sobre células tumorales tras 48 horas de incubación de las mismas con dichos complejos.

4. Se ha llevado a cabo la adición del (*S,S*)-1,1-bis(*p*-tolilsulfinil)metano sobre aceptores de Michael doblemente activados, obteniéndose un único diastereoisómero bajo condiciones de control termodinámico. La total diastereoselectividad se ha justificado en base a una interacción π - π por transferencia de carga entre los anillos aromáticos de los aceptores de Michael utilizados y el bis(sulfóxido) **1**, presente en el diastereoisómero mayoritario.

5. Para estudiar la capacidad de los bis(sulfóxidos) con simetría C_2 como ligandos quirales en catálisis asimétrica se ha utilizado como reacción modelo la sustitución alílica del acetato de 1,3-difenil-2-propenol con malonato de dimetilo catalizada por Pd(0), determinándose los excesos enantioméricos mediante HPLC. En general se observa que con estos ligandos las reacciones transcurren de forma muy lenta y con escasa enantioselectividad.

Cuando se utilizan como ligandos los bis(tioéters) con simetría C_2 , obtenidos mediante reducción de los correspondientes bis(sulfóxidos) dialquilados, se observa un considerable aumento de la velocidad de reacción de sustitución alílica y unos e.e. prometedores.

6. Se ha desarrollado una metodología simple, modular, eficiente y divergente para la preparación de bis(tioglicósidos) con simetría C_2 como nuevos ligandos quirales *S,S*. En sólo dos etapas se obtiene un intermedio quiral común con ocho hidroxilos libres, que mediante una protección adecuada permite la síntesis de un gran número de ligandos. En la estructura de estos ligandos se han introducido como elementos de diversidad: el espaciador, el azúcar y los grupos protectores de los hidroxilos.

Mediante una aproximación iterativa en paralelo se ha determinado que el mejor ligando quiral para esta reacción es el etilen bis(2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloil-1-tio- β -D-galactopiranosido), junto con su análogo derivado de la glucosa, que conducen al producto de sustitución de configuración *S* con una alta enantioselectividad.

La analogía estructural existente entre la α -D-arabinosa y la β -L-galactosa ha permitido obtener un ligando, el etilen bis(2,3,4-tri-O-pivaloil-1-tio- α -D-arabinopiranosido), que a pesar de ser un derivado de un azúcar natural de la serie D se comporta como ligando quiral enantiómero del bis(tioglicósido) derivado de la β -D-galactosa, rindiendo el enantiómero *R* del producto de la sustitución alílica.

7. Los estudios de RMN dinámica de los complejos de Pd(II) de varios bis(tioglicósidos) muestran la formación de un único diastereoisómero, como resultado de la coordinación del azufre al metal, que presenta simetría C_2 .

Los estudios de difracción de rayos X de estos complejos confirman los resultados anteriores, permitiendo asignar la configuración *S* a los azufres coordinados al Paladio. Adicionalmente, el enlace S-Pd presenta una disposición *anti* con respecto al enlace C1-C2 del azúcar, que puede interpretarse como resultado del efecto *exo*-anomérico.

Por último, la enantioselectividad del proceso de sustitución alílica y el sentido de la misma se puede justificar en base a los datos de RMN de protones del complejos catiónico de 1,3-difenilalilpaladio, según los cuales la interacción desestabilizante más importante tiene lugar entre el grupo pivaloil en posición 2 del azúcar y uno de los anillos aromáticos del fragmento alílico. El ataque del malonato tendrá lugar sobre esta posición con objeto de eliminar dicha interacción.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFIA

1. a) Gardner, M. *The ambidextrous Universe: Symmetry and Asymmetry, From Mirror Reflections to Superstrips*. 3rd Ed.; W. H. Freeman and Company, New York, 1990.
b) Mislow, K. *Top. Stereochem.* **1999**, *22*, 1.
2. Bonner, W. A. *Chirality*. **2000**, *12*, 114.
3. Agranat, I., Sarel, S. *Enantiomer* **1996**, *1*, 249.
4. Delgado, A., Minguillón, C., Joglar, J. *Introducción a la síntesis de fármacos*. Ed.; Síntesis. 2002; p. 152
5. Stephens, T. D. *Chemistry in Britain* **2001**, 38.
6. a) Caldwell, J. *Modern Drug Discov.* **1999**, *2*, 51. b) *Stereochemical Aspects of Drug Action*, Eichelbaum, M., Testa, B., Somogyi, A. (Eds.), Springer Heidelberg, 2002.
7. Branch, S. K. En *Chiral Separation Techniques. A Practical Approach*, Subramaninn(Ed.), Wiley-VCH: Weinheim, 2000, p. 317.
8. Strong, M. *Food Drug Law J.* **1999**, *54*, 463.
9. Stinson, S. C. *Chem. Eng. News* **2001**, *79*, 45.
10. Renfrey, S.; Featherstne, J. *Nature Rev. Drug. Discov.* **2002**, *1*, 175.
11. Wehring, A. W.; Weidmann, K. en *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, Wolff, M. (Ed.); John Wiley & Sons, Inc. 1996, Vol. 2, capítulo 27, p 119.
12. Carlsson, E.; Lindberg, P.; von Unge, S. *Chemistry in Britain*. May **2002**, 42.
13. Ver conferencias del premio Nobel 2001: a) Knowles, W. S. *Angew.Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998. b) Noyori, R. *Angew.Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008. c) Sharpless, K.B. *Angew.Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024.
14. Stinson, S. C.; *Chem. Eng. News* **1999**, *77*(41), 101.
15. Hanessian, S. En *Total Synthesis of Natural Products the Chiron Approach*, Pergamon Press, New York, **1983**.
16. a) Seyden-Penne, J. en *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, Wiley: New York, **1995**. b) Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307.
17. a) Movassaghi, M.; Jacobsen, E. N. *Science* **2002**, *298*, 1904. b) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew.Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726.

18. a) Tehshik, P. Y.; Jacobsen, E. N. *Science* **2003**, *299*, 1691. b) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Volumes I a III, Jacobsen E., N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. (Eds.), Springer: New York, 1999.
19. a) Wong, C. H.; Whitesides, G. M. *Enzymes in Synthetic Organic Chemistry* (Tetrahedron Organic Chemistry Series, Vol.12), Pergamon, Oxford, 1994. b) *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis: A comprehensive Handbook, Vol I-II*, Drauz, K, Waldmann, H. (Eds.), Wiley-VCH: Weinheim, 1995.
20. Hudlicky, T. en *Organic Synthesis: Theory and Applications*; T. Hudlicky, Ed.; JAI Press: London, 1993; Vol. 2, p. 113.
21. Whitesell, J.K. *Chem Rev.* **1989**, *89*, 1581.
22. Khiar, N.; Fernández, I.; Alcludia, A.; Alcludia, F. En *Advances in Sulfur Chemistry 2*; Rayner, C. M.; Ed.; JAI Press Inc.: Stamford, 2000, capítulo 3; p 57.
23. a) Carreño, M.C. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1717. b) Garcia Ruano, J. L.; Carretero, J. C.; Carreño, M. C.; Martín, L. C.; Urbano, A. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 925.
24. Crafts, J. M. *Justus Liebigs Ann Chem.* **1862**, *124*, 110.
25. Bell, E. V., Bennett, G. M. *J. Chem. Soc.* **1927**, 1798..
26. a) Berrisfold, C., Bolm, C., Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1059.
27. a) Mikami, K., Terada, M., Korenaga, T., Matsumoto, Y., Ueki, M., Angelaud, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, *112*, 3532. b) Reetz, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2001**, *113*, 3533.
28. a) Kagan, H. B., Dang, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429. b) Knowles, W. S., Sabacky, M. J., Vineyard, B. D. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1972**, 10. c) Noyori, R., Takaya, H. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345. D) Burk, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8518.
29. Jonson, J. S., Evans, D. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325.
30. a) Yapp, D. T. T., Rettig, S. J., James, B. J., Skov, K. A. *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 5635. b) Cheu, E. L. S. Ph. D. Dissertation, 2000, University of British Columbia.
31. Kuneida, N., Nokami J., Kinoshita M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 256.
32. Tokunoh, R., Sodeoka, M., Aoe, K. , Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8035.
33. Arai, Y., Kuwayama, S., Takeuchi, Y., Koizumi, T. *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 223-244.

34. Maryanoff, C. A., Maryanoff, B. E. Tang, R., Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5839.
35. Nieuwenhuys, H., Louw, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 839-841.
36. Davis, F. A., Chen, B. C. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 919.
37. Maezaki, N., Sakamoto, A., Nagahashi, N., Soejima, M., Li, Y. -X., Imamura, T., Kojima, N., Ohishi, H., Sakaguchi, K., Iwata, C., Tanaka, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3284.
38. Auret, B. J., Boyd, D. R., Dunlop, R., Drake, A. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 2827-2829.
39. Bortolini, O., Di Furia, F., Licini, G., Modena, G., Rossi, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6257.
40. Samuel, O., Ronan, B., Kagan, H. B. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *370*, 43.
41. Duñach, E., Kagan, H. B. *New J. Chem.* **1985**, *9*, 1.
42. Aggarwal, V. K., Esquivel-Zamora, B. N., Evans, G. R., Jones, E. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7306.
43. Aggarwal, V. K., Drabowicz, J., Grainger, R. S., Gültekin, Z., Lightowler, M., Spargo, P. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4962.
44. Aggarwal, V. K., Gültekin, Z., Grainger, R. S., Adams, H., Spargo, P. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2771-2781.
45. De Lucchi, O. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1993**, *74*, 195-213.
46. Cossu, S., De Lucchi, O., Piga, E., Licini, G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2053.
47. Bendazzoli, P., Di Furia, F., Licini, G., Modena, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2975.
48. Skarzewski, J., Ostrycharz, E., Siedlecka, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3457.
49. a) Bolm, C.; Bienewald, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2640. b) Bolm, C.; Bienewald, F. *Synlett* **1998**, 1327.
50. a) *Chirality in Industry: The Commercial Manufacture and Applications of Optically pure Compounds*, Collins, A. N., Sheldrake, G. N., Crosby, J. (Eds.); Wiley&Sons: Chichester, **1992**. b) *Chirality in IndustryII: Developments in the Commercial Manufacture and Applications of Optically Pure Compounds*, Collins, A. N., Sheldrake, G. N., Crosby, J. (Eds.); Wiley&Sons: Chichester, **1997**. c) Sheldon, R. A. *Chirotechnology: Industrial Synthesis of Optically Active Compounds*, Dekker: New York, **1993**. d) Stinson, S. C. *Chem. Eng. News* **2000**, *78*(43), 55.

51. a) Chen, C. -S., Fujimoto, Y., Girdaukas, G., Sih, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7294. b) Chen, C. -S., Fujimoto, Y., Girdaukas, G., Sih, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2812.
52. a) Schoffers, E., Golebiowski, A., Johnson, C. R. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3769. b) Stecher, H., Faber, K. *Synthesis*, **1997**, 1.
53. a) Ward, R. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1475. b) Noyori, R., Tokunaga, M., Kitamura, M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 36. c) Caddick, S., Jenkins, K. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 447. d) Stecher, H., Faber, K. *Synthesis* **1997**, 1. e) Sturmer, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1173. f) El Gihani, M. T., Williams, J. M. *Curr. Op. Chem. Biol.* **1999**, *3*, 11. g) Ratovelomanana-Vidal, V., Genet, J. P. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 846.
54. Kitamura, M., Tokumaga, M., Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 144.
55. Choi, Y. K., Suh, J. H., Lee, D., Lim, I. T., Jung, J. Y., Kim, M., -J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8423.
56. a) Huerta, F. F., Laxmi, I. R. S., Bäckvall, J. -E. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1037. b) Pàmies, O., Bäckvall, J. -E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4022.
57. Jones, M. M.; Williams, J. M. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, *22*, 2519.
58. Brown, S. A.; Parker, M.-C.; Turner, N. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1687.
59. Kim, M.-J.; Choi, Y. K.; Choi, M. Y.; Kim, M. J.; Park, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4736.
60. Sih, C. J.; Fülling, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2845.
61. Huerta, F. F.; Bäckvall, J.-E. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1209.
62. Noyori, R.; Ikeda, T.; Ohkuma, T.; Widhalm, M.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Akutagawa, S.; Sayo, N.; Saito, T.; Taketomi, T.; Kumobayashi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9134.
63. a) Kubo, A.; Takahashi, M.; Kubota, H.; Nunami, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6251. b) Nunami, K.; Kubota, H.; Kubo, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8639. c) Kubota, H.; Kubo, A.; Takahashi, M.; Shimizu, R.; Tadamas D.; Okamura, K.; Nunami, K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6776. d) Kubo, A.; Kubota, H.; Takahashi, M.; Nunami, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4957. e) Kubo, A.; Kubota, H.; Takahashi, M.; Nunami, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5830.
64. El término enantidivergente usado en esta Tesis se refiere a la síntesis de ambos isómeros de una determinada molécula utilizando para ello el mismo intermedio quiral y mediante rutas o secuencias de reacciones similares. Ver: a) Hudlicky, T.

- Org. Synth. Theory and Applications*. 2, , Ed. JAI Press Inc.; Greenwich, 1993, p. 6.
- b) van der Deen, Cuiper, A. D., Hof, R. P., van Overren, A., Feringa, B. L., Kellogg, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *116*, 3803.
65. a) Solladié, G., Hutt, J., Girardin, A. *Synthesis*, **1987**, 173. b) Payne, S. G., Hajipour, A. R., Prabakaran, K. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 645.
66. a) Rebiere, F., Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3659. b) Rebiere, F., Samuel, O., Ricard, L., Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5991.
67. Evans, D., Faul, M. M., Colombo, L., Bisaha, J., Clardy, J., Cherry, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5977.
68. Whitesell, J. K., Wong, M. -S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 597.
69. Cappozzi, M. A., Cardellicchio, C., Fracchiolla, G., Naso, F., Tortorella, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4708.
70. Fernández, I., Khiar, N., Llera, J. M., Alcudia, F. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6789.
71. (a) F. Alcudia, I. Fernández, N. Khiar, y J.M. Llera, *Phosphorus, Sulfur and Silicon, and the related elements* **1993**, *74*, 309. (b) Khiar, N.; Fernández, I. Alcudia, F. *Phosphorus, Sulfur and Silicon, and the related elements* **1993**, *73*, 405. c) El Ouazzani, H.; Khiar, N.; Fernández, I.; Alcudia, F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 287. Cabe destacar que hay cada vez más grupos utilizando el método "DAG" para la síntesis de sulfóxidos quirales, ver : Arroyo-Gómez, Y.; López-Sastre, J. A.; Rodríguez-Amo, J. F.; Santos-García, M.; Sanz-Tejedor, M. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2177. a) Díaz Bueno, N.; Alonso, I.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7129. b) García Ruano, J. L.; Fernández, I.; del Prado Catalina, M.; Alcudia Cruz, A. *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, *7*, 3407. c) Cogan, D. A.; Liu, G.; Kim, K.; Backes, B. J.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8011. c) Mase, N.; Watanabe, Y.; Toru, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3899. d) Gautier, N.; Noiret, N.; Nugier-Chauvin, C.; Patin, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 501. e) Alayrac, C.; Nowaczyk, S.; Lemarié, M.; Metzner, P. *Synthesis* **1999**, 669. f) Nowaczyk, S. Alayrac, C.; Reboul, V.; Metzner, P., Averbouch-Pouchot, M., -T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7841. g) Yabuuchi, T.; Kusumi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10646.
72. Khiar, N. Araújo, C. S., Alcudia, F., Fernández, I. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 345-356.
73. Rautenstrauch, V. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1994**, 515.
74. Soai, K., Hori, H., Kawahara, M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 106.
75. Desmukh, M., Duñach, E., Juge, S., Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3467.

76. a) Douglass, I. B.; Farah, B. S.; Thomas, E. J., *J. Org. Chem.* 1961, 26, 1996. b) Schwan, A., Strickler, R. *Org. Prep. Proc. Int.* 1999, 31, 579.
77. Khiar, N., Alcudia, F., Espartero, J. L., Rodríguez, L., Fernández, I. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 7598-7599.
78. a) Jacobus, J., Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 5228. b) *The Chemistry of Sulfinic acids, esters and their derivatives*. Patai, S. (Ed.), Wiley & Sons: New York, 1990.
79. Baba, S. E., Sartor, K., Poulin, J. C., Kagan, H. B. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1994, 525.
80. Douglass, I. B., Farah, B. S., Thomas, E. J. *J. Org. Chem.* 1961, 26, 1996.
81. Mislow, K. *Acc. Chem. Res.* 1970, 3, 321.
82. a) Martin, J. C., Paul, I. C. *Science* 1976, 191, 154. b) Hayes, R. A., Martin, J. C. en *Organic Sulfur Chemistry, Theoretical and Experimental Advances*, eds.; Bernardi, I. G., Csizmadia, Mangini, A. Elsevier, Amsterdam, 1985, chapter 8. c) Oae, S. In *Reviews on Heteroatom Chemistry*, MYO, Tokyo, 1988; 1, 304. d) Furokawa, N. *Heteroatom Chemistry*, Block, Ed.; VCH: New York, 1990, 165.
83. a) Lockard, J. P., Schroeck, C. W., Johnson, C. R. *Synthesis* 1973, 485. b) Oae, S., Kawai, T.; Furukawa, N., Iwasaki, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1987, 2, 405.
84. a) Hornbuckle, S. F., Livant, P., Webb, T. R. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 4153. b) Rabai, J., Kapovits, I., Argay, G., Koritsanszky, T., Kalaman, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1995, 1069. c) Szabó, D., Kapovitz, I., Argay, G., Czugler, M., Kálmán, A., Koritsánsky, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* 1997, 1045.
85. a) Drabowicz, J., Martin, J. C. *Pure Appl. Chem.* 1996, 68, 951. b) Szabó, D., Szendeffy, S., Kapovitz, I., Kucsman, A., Czugler, M., Kálmán, A., Nagy, P. *Tetrahedron: Asymmetry* 1997, 8, 2411 y referencias allí mencionadas.
86. Zhang, J., Sito, S., Koizumi, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 1631.
87. Berry, R. S. *J. Chem. Phys.* 1960, 32, 933.
88. (a) Mikolajczyk, M.; Drabowicz, Bujnicki, *J. Chem. Soc., Chem Commun.* 1976, 568. (b) Alonso, R.; Garcia-Ruano, J. L.; Noheda, P.; Zarzuelo, M. M. *Tetrahedron: Asymmetry* 1995, 6, 1133.
89. Fernández, I.; Khiar, N.; Roca, A.; Benabra, A.; Alcudia, A.; Espartero, J. L.; Alcudia, F. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 2029.
90. Pettinari, C., Pelli, M., Cacichio, G., Crucianelli, M., Panzeri, W., Colaprieto, M., Cassetta, A. *Organometallics* 1999, 18, 555.

91. a) Asakawa, H., Kamiya, K., Takei, S. C. A. 1971, 74, 125603. b) Block, E., O'connor, J. J. *Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 3921.
92. Khiar, N., Fernández, I., Alcudia, F. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 5719.
93. Casey, M., Manage, A. C., Nezhat, L. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 5821.
94. Pyne, S. G., Boche, G. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 2663.
95. a) Derek, A. C., Guangcheng, L., Kyungjin, K., Bradley, J. B., Ellman, J. A., *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 8011. b) Guangcheng, L., Derek, A. C., Timothy, D. O., Tony, P. T., Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 1278.
96. Díaz Bueno, N., Alonso, I., Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 7129.
97. Adrio, J., Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 7411-7412.
98. Priego, J., García Mancheño, O., Cabrera, S., Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 1346.
99. Liu, G., Cogan, D., Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 9913.
100. a) Han, Z., Krishnamurthy, D., Grover, P., Kevin Fang, Q., Senanayake, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 7880. b) Han, Z., Krishnamurthy, D., Grover, P., Wilkinson, H. S., Kevin Fang, Q., Su, X., Lu, Z. -H., Magiera, D., Senanayake, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 2032-2035.
101. a) Aggarwal, V. K., Davies, I. W., Franklin, R., Maddock, J., Mahon, M. F., Molloy, K. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* 1994, 2363.
102. Trost, B. M., Bridges, A. J. *J. Org. Chem.* 1975, 40, 2014.
103. Aggarwal, V. K. Boccardo, G. Worrall, J. M. Adams, H. Alexander, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1997, 11.
104. a) Aggarwal, V. K., Thomas, A., Franklin, R. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1994, 1653. b) Aggarwal, V. K., Thomas, A., Schade, S. *Tetrahedron* 1997, 53, 16213.
105. Aggarwal, V. K., Schade, S., Adams, H. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 1139.
106. Solladié, G., Colobert, F., Ruiz, P., Hamdouchi, C., Carmen Carreño, M., García Ruano, J. L. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 3695.
107. Delouvrié, B., Nájera, L., Fensterbank, L., Malacria, M. *J. Organomet. Chem.* 2002, 643, 130.
108. Guerrero-de la Rosa, V., Ordoñez, M., Alcudia, F., Lera, J. M. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 4889.

109. a) Aggarwal, V. K., Lightowler, M., Lindell, S. D. *Synlett* **1992**, 730. b) Carretero, J. C., García Ruano, J. L., Martín Cabrerías, L. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 409.
110. Carretero, J. C., García Ruano, J. L., Martín Cabrerías, L. M. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 8323.
111. Aggarwal, V. G., Grainger, R. S., Adams, H., Spargo, P. L. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3481.
112. Khair, N. Fernández, I., Alcudia, F. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 123.
113. Hiroi, K., Ishii, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7071.
114. Maezaki, N., Sakamoto, A., Soejima, I., Sakamoto, L., Xia, Y., Tanaka, T., Ohishi, H., Sakaguchi, K. -i., Iwata, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *9*, 179.
115. Maezaki, N., Sakamoto, A., Tanaka, T., Iwata, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 179.
116. Maezaki, N., Nagahashi, N., Yoshigami, R., Iwata, C., Tanaka, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3781.
117. Maezaki, N., Li, Y. -X., Ohkubo, K., Goda, S., Iwata, C., Tanaka, T. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4405.
118. Maezaki, N., Kojima, N., Sakamoto, A., Iwata, C., Tanaka, T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 429-432.
119. Rossiter, B. E., Swingle, N. M. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 771.
120. Posner, G. H., Mallamo, J. P., Miura, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2886.
121. a) Posner, G. H. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 72. b) Posner, G. H. En *The Chemistry of Sulfones And Sulfoxides*. Patai, S., Rappoport, Z., Stirling, C. J. M. Eds. Wiley and Sons: New York, 1988, capítulo 16.
122. Posner, G. H., Asirvathan, E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2591.
123. Posner, G. H. , Kogan, T. P., Haines, S. R., Frye, L. L. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2627.
124. Colombo, L., Gennari, C., Resnati, G., Scolastico, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1981**, 1284.
125. Binns, M. R., Chai, O. L., Haynes, R. K., Katsifis, A. G., Schober, P. A., Vonwiller, S. C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1565. b) Binns, M. R., Haynes, R. K., Katsifis, A. G., Schober, P. A., Vonwiller, S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5411. c) Haynes, R. K., Katsifis, A. G., Vonwiller, S. C., Hambley, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5423.

126. a) Hua, D. H., Sinai-Zingde, G., Venkataraman, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4088. b) Hua, D. H., Venkataraman, S., Ostrander, R. A., Sinai, G. -Z., McCann, P. J., Coulter, M. J., Xu, M. R. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 507. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4088. c) Hua, D. H., Venkataraman, S. J., Coulter, M. J., Sinai-Zingde, G. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 719. d) Hua, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3835.
127. a) Hua, D. H., Bharathi, S. N., Panangadan, J. A. K., Tsujimoto, A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6998. b) Hua, H. D., Park, J. -G., Katsuhira, T., Bharathi, S. N. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2144.
128. a) Marcos, J. L., Fernández, I., Khiar, N., Fernández, P., Romero, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6678. b) Marcos, J. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6575.
129. Mioskowski, C., Solladié, G. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 227.
130. Fernández, I., Araújo, C. S., Romero, M. J., Alcudia, F., Khiar, N. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3749.
131. Jones, G. B., Chapman, B. J. *Synthesis* **1995**, 475.
132. Davies, J. A. *Adv. Inorg. Chem. Radiochem.* **1981**, *24*, 115.
133. Mestroni, G., Alessio, E., Sava, G., Pacor, S., Coluccia, M. En : *Metal Complexes in cancer chemotherapy*, Keppler, B. K., Ed.; VCH-Verlag: Weinheim, 1994; p. 159
134. Chan, P. K. L., James, B. R., Frost, D. C., Chan, H. L., Hu, H. -L. *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 508.
135. Calligaris, M., Carugo, O. *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *153*, 83.
136. a) Pettinari, C., Pellei, M., Cavicchio, G., Crucianelli, M., Panzeri, W., Colapietro, M., Casseta, A. *Organometallics* **1999**, *18*, 555. b) Kagan, H. B., Ronnan, B. *Rev. Heteroat. Chem.* **1992**, *7*, 92.
137. Kitching, W., Moore, C. J., Doddrell, D. *Aust. J. Chem.* **1969**, *22*, 1149. b) Kitching, W., Moore, C. J., Doddrell, D. *Inorg. Chem.* **1970**, *9*, 541. c) Jaswal, J. S., Yapp, D. T. T., Rettig, S. J., James, B. R., Skov, K. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1528. d) Pettinari, C., Pellei, M., Cavicchio, G., Crucianelli, M., Panzeri, W., Colapietro, M., Cassetta, A. *Organometallics* **1990**, *18*, 555.
138. Davies, J. A., Hartley, F. R., Murray, S. G. *J. Chem. Soc. Dalton Trans* **1979**, 1705.
139. Wayland, B. B., Schramm, R. F. *Inorg. Chem.* **1969**, *8*, 971.
140. Geremia, S., Vicentini, L., Calligaris, M. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 4094.
141. Roberts, L. *Cancer Today. Origins, Prevention and Treatments*, National Academy Press, Washington, 1984.
142. Rosenberg, B., Van Camp, L., Krigas, T. *Nature* **1969**, *205*, 698.

143. a) Oldenberg, J., Los, G. Cellular Mechanisms of Cisplatin Resistance, en *Drug Resistance in Oncology*, Bernal, S. (Ed.), Marcel Dekker: New York, 1997, 331.
144. Holford, J., Sharp, S. Y., Murrer, B. A., Abrams, M., Kelland, L. R. *Br. J. Cancer* **1998**, *77*, 366.
145. Wong, E.; Giandomenico, C. M. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2451.
146. a) Sherman, S. E., Lippard, S. J. *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 1153. b) Ohndorf, U.; Rould, M.; He, Q.; Pablo, C.; Lippard, S. J. *Nature*, **1999**, *399*, 708.
147. Bloemink, M. J., Reedijk, J. *Cisplatin and Derived Anti-cancer Drugs: Mechanism and Current Status of DNA Binding*, in *Metal Ions in Biological Systems*, Ed. A. Sigel, A.; Sigel, H. (Eds.), Marcel Dekker Inc.: New York, **1996**, *32*, 641.
148. Sava, G. Ruthenium Compounds in Cancer Therapy, en *Metal Compounds in Cancer Therapy*, Fricker, S. (Ed.), Chapman and Hall: London, 1994, 65.
149. Clarke, M. J.; Zhu, F.; Frasca, D. R. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2511.
150. a) Twentymann, P. R., Fox, N. E., Rees, J. K. *Br. J. Haematol.* **1989**, *71*, 19. b) Su, W. C., Chang, S. L., Chen, T. Y., Chen, J. S. Tsao, C. J. *Jpn J. Clin. Onco.* **2000**, *30*, 562. c) Simon, Y. M., Chooi, P. L. Sim, K. Y. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, *5*, 49.
151. Reedijk, J. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2499.
152. a) Reily, M.; D.; Marzilli, L. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8299 b) Alessio, E.; Xu, Y.; Gauci, S., Mestroni, G.; Quadrioglio, F.; Viglino, P., Marzilli, L. G. c) Marcelis, A. T. M., Esposito, G., Cauci, S., Fogolari, F., Alessio, E., Scocchi, M., Quadrioglio, F., Viglino, P. *Biochemistry* **1992**, *31*, 7094.
153. Ojima, I. *Catalytic asymmetric synthesis*. Ojima, I, Ed; New York, 1993. Cambiar
154. Shimizu, K. D., Snapper, M. L., Hoveyda, A. M. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1885.
155. *Transition metals for Organic Synthesis*, Heumann, A. In: Beller, M., Bolm, C. (Eds.), Wiley-VCH, Weinheim, vol. 1, cap. 2.15, 1998.
156. Trost, B. M., Strege, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1649.
157. Dang, T. P., Kagan, H. B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun* **1971**, 481.
158. Fryzuck, M. D., Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6262.
159. a) Trost, B. M., Murphy, D. J. *Organometallics* **1985**, *4*, 1143. b) Pregosin, P. S., Ruegger, H., Salzmann, R., Albinati, A., Lianza, F., Kunz, R. W. *Organometallics* **1994**, *13*, 83.
160. Hayashi, T. en *Catalytic asymmetric synthesis*, Ojima, I. (Ed.), VCH: New York, cap.7.1, 1993.

161. Trost, B. M., Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395.
162. Woerpel, K. A., Hinman, M. M., Faul, M. M., Evans, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726.
163. Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 339.
164. Leutenegger, U., Umbrecht, G., Fahrni, C., Von Matt, P., Pfaltz, A. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2143.
165. Andersson, P. G., Harden, A., Tanner, D., Norrby, P.-O. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 12.
166. Kubota, H., Nakajima, M., Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8135.
167. Hallman, K., Moberg, C. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 1475.
168. a) Appleton, T. G.; Clark, H. C.; Manzer, L. E.; *Coord. Chem Rev.* **1973**, *10*, 335. b) Murray, S.; Hartley, F. *Chem Rev.* **1981**, *81*, 365.
169. a) Dawson, G. J., Frost, C. G., Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3149. b) Matt, P. V., Pfaltz, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 566. c) Sprinz, J., Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1769.
170. a) Glaser, B., Kunz, H. *Synlett.* **1998**, 53. b) Pregosin, P. S., Salzmann, R., Togni, A. *Organometallics* **1995**, *14*, 579. c) Nordström, K., Macedo, E., Moberg, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1604. d) Kubota, H., Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6689.
171. a) Allen, J. V., Bower, J. F., Williams, J. M. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1895. b) Williams, J. M. J. *Synlett* **1996**, 705.
172. a) Hiroi, K., Suzuki, Y. *Heterocycles* **1997**, *46*, 77. b) Hiroi, K., Suzuki, Y., Abe, I., Hasegawa, Y., Suzuki, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3797. c) Hiroi, K., Suzuki, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6499. d) Hiroi, K., Suzuki, Y., Kawagishi, R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 715. e) Hiroi, K., Suzuki, Y., Abe, I. *Chem. Lett.* **1999**, *150*, 149. b) Hiroi, K., Suzuki, Y., Abe, I., Kawagishi, R. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4701.
173. a) Murria, S., Hartley, F. *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 365. b) Bayón, J. C., Claver, C., Masdeu-Bultó, A. M. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *193*, 73.
174. a) Helmchen, G. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336. b) Frost, C. G., Howarth, J., Williams, J. M. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1089.
175. Sprinz, J., Kiefer, M., Helmchen, G., Reggelin, M., Huttner, G., Walter, O., Zsolnai, L. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1523.
176. Allen, J. V., Coote, S. J., Dawson, G. J., Frost, C. G., Martin, C. J., Williams, J. M. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, *15*, 2065.
177. Anderson, J. C., James, D. S., Mathias, J. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 753.

178. a) Albinati, A. Pregosin, P. S., Wick, K. *Organometallics*, **1996**, *15*, 2419. b) Boog, - W. K., Pregosin, P. S., Wörle, M. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 1622. c) Albinati, A., Eckert, J., Pregosin, P., Rügger, H., Salzmann, R., Stössel, C. *Organometallics* **1997**, *16*, 579.
179. Evans, D. A.; Campos, K. R.; Tedrow, J. S.; Michael, F. E.; Gagné, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7905.
180. Priego, J., Manchero, O., Cabrera, S., Arrayas, R., Llamas, T., Carretero, J. C. *Chem. Commun.* **2002**, 2512-2513
181. Jansat, S., Gómez, M., Muller, G., Diéguez, M., Aghmiz, A., Claver, C., Masdeu-Bultó, A. M., Flores-Santos, L., Martin, E., Maestro, M. A., Mahía, J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 1469.
182. Enders, D., Peters, R., Lochtmann, R., Raabe, G., Runsink, J., Bats, J. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3399.
183. a) Abel, E., Bhargava, S. K., Orrell, K. G. *Prog. Inorg. Chem.* **1984**, *32*, 1. b) Abel, E., Dormer, J., Ellis, D., Orrell, K. G., Sik, V., Hursthouse, M. B., Mazid, M. A. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1992**, 1073.
184. a) Deslongchamps, *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon, New York. 1983. (b) Kirby, A.J.; *The Anomeric Effect and Related stereoelectronic Effects at Oxygen*, Springer, New York, 1983. (c) Travoska, I.; Bleha, T. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1989**, *47*, 45. (c) Juaristi, E.; Cuevas, G.; *The Anomeric Effect*, CRC Press, Boca Raton.
185. a) Sebestyén, F., Dibó, G., Kovács, A., Furka, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 413. b) Lam, K. S., Salmon, S. E., Hersh, E. M., Hruby, V. J., Kazmierski, W. M., Knapp, R. J. *Nature*, **1991**, *354*, 82. c) Lam, K. S., Hruby, V. J., Lebl, M., Knapp, R. J., Kazmierski, W. M., Hersh, E. M., Salmos, S. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 419. d) Houghten, R. A., Pinilla, C., Blondelle, S. E., Apple, R. J., Dooley, C. T., Cuervo, J. H. *Nature* **1991**, *354*, 84.
186. Porte, A. M., Reibenspies, J., Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9180.
187. a) Kuntz, K.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *3*, 313. b) Reetz, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 284.
188. a) Cole, B. M., Shimizu, K. D., Krueger, C. A., Harrity, J. P., Snapper, M. L., Hoveyda, A. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1668. b) Francis, M. B., Finney, N. S., Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8983.

189. a) Ferrier, R. J., Furneaux, R. H. *Carbohydr. Res.* 1976, 52, 63. b) Ferrier, R. J., Furneaux, R. H. *Methods carbohydr. Chem* 1980, 8, 251.
190. Kunz, H., Pfrengle, W., Sager, W. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 4190.
191. Gross, R. J., Smith, G. J., Wardle, R. *Inorg. Nucl. Chem. Letters* 1971, 7, 191.
192. Goldoni, F.; Antolini, L.; pourtois, G.; Schenninig, A. P. H. J.; Janssen, R.; A. J.; Lazzaroni, R.; Brédas, J. L.; Meijer, E. W. *Eur. J. Inorg. Chem.* 2001, 821.
193. a) Diéguez, M., Orejón, A., Masdeu-Bultó, A., Echarri, R., Castellón, S., Claver, C., Ruiz, A. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1997, 4611. b) Claver, C. Castellón, S., Ruiz, N., Delogu, G., Fabbri, D., Gladiali, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1993, 1833.
194. a) Diéguez, M., Ruiz, A., Claver, C., Pereira, M. M., Gonsalves, A. M. R. *J. Chem. Soc., Dalton Trans* 1998, 3517.
195. a) Pfaltz, A., Lautens, M. en *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Volumes II , Jacobsen E., N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. (Eds.), Springer: New York, 1999., capítulo 24, p. 834. b) Trost, B. M. *Chem. Rev.* 1996, 96, 395.
196. Youn, J. H., Herrmann, R. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 1493.
197. Pyne, S. G., Hajipour, A. R., Prabakaran, K. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 645.
198. Kartha, R., Field, R. A., *Tetrahedron Lett.* 1997, 11753.
199. Debenham, J. S., Sheryl, D. D., Fraser-Reid, B. F. *Bioorganic Med. Chem.* 1996, 4, 1909. b) Olsson, L., Kelberlau, S., Jia, Z. J., Fraser-Raid, B. *Carbohydrate Res.* 1998, 314, 273.
200. Aramini, A., Brinchi, L., Germani, R., Savelli, G. *Eur. J. Org. Chem.* 2000, 1793.
201. Hayashi, T., Yamamoto, A., Ito, Y., Nishioka, E., Miura, H., Yanagi, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 6301.

APÉNDICE: ESPECTROS MÁS REPRESENTATIVOS

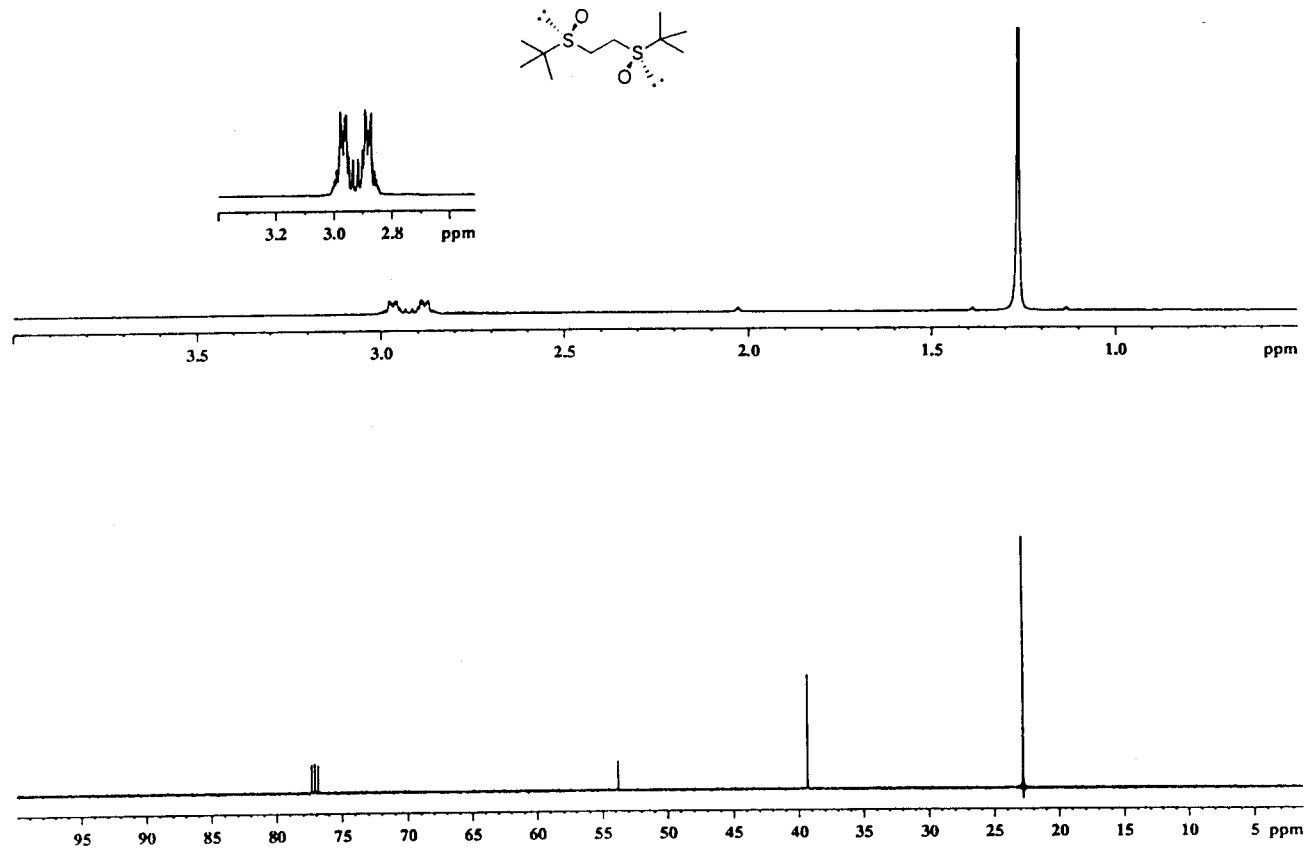


Figura 90. Espectro de ^1H RMN y ^{13}C RMN del compuesto 51 (*S,S*).

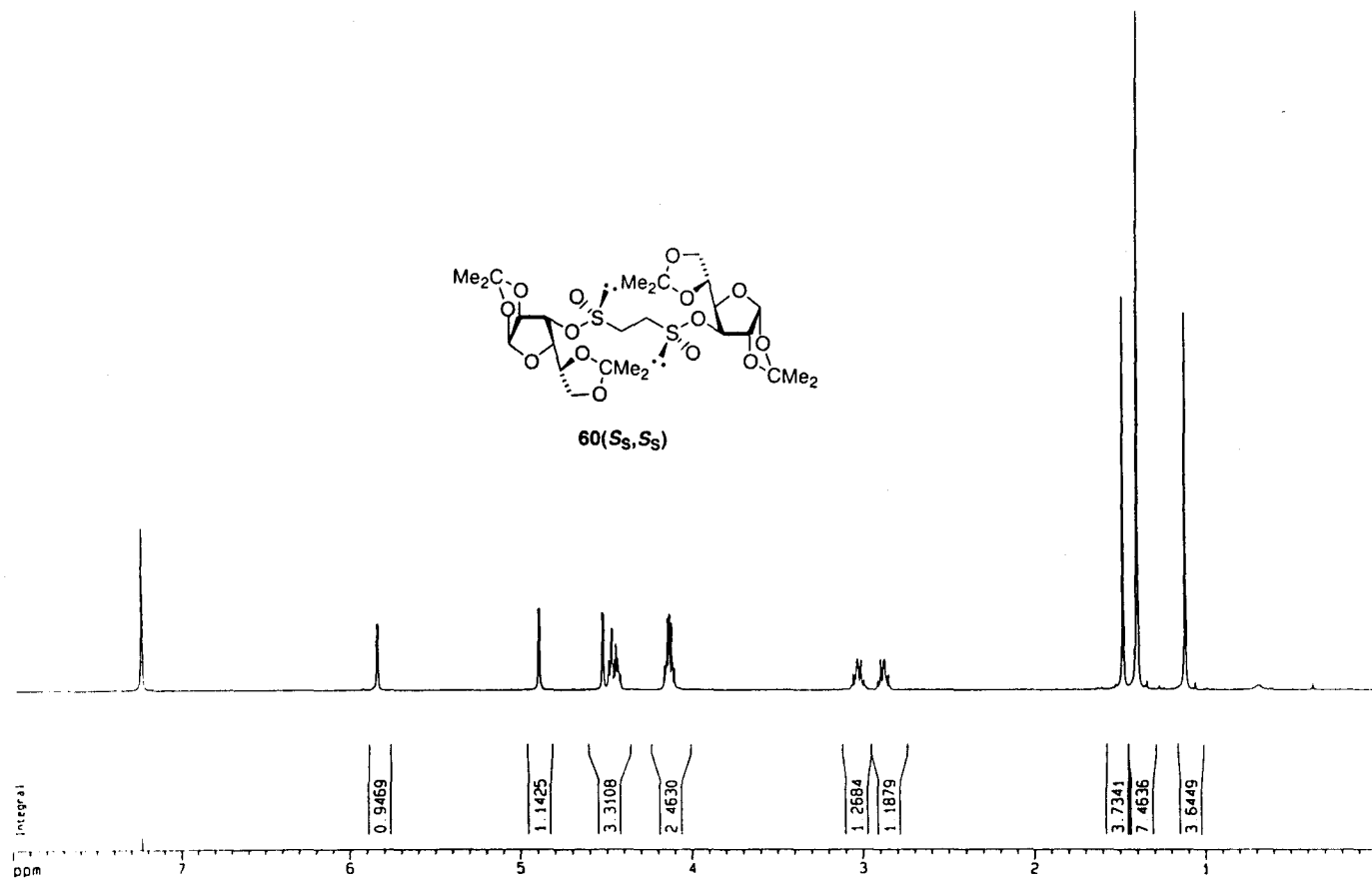


Figura 91. Espectro de ^1H RMN y ^{13}C RMN (C_6D_6) del compuesto **60(S,S)**.

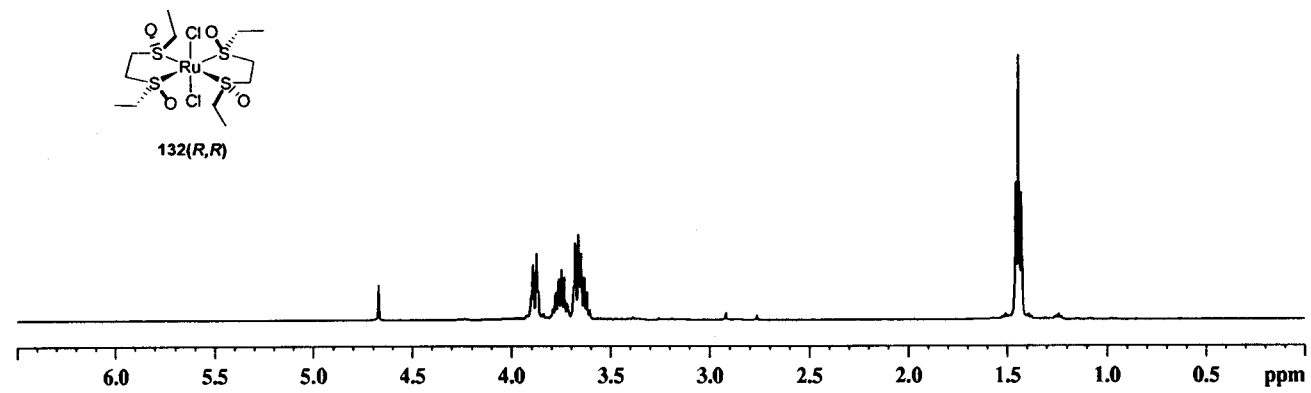
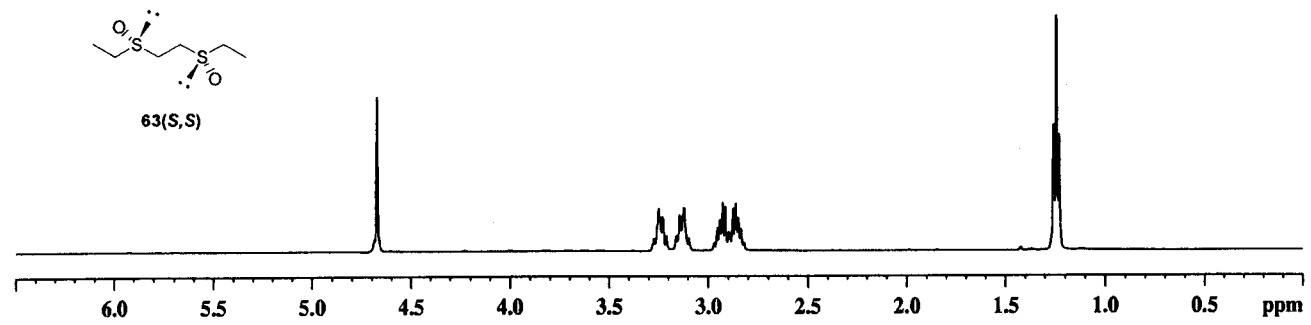


Figura 93. Espectro de ¹H RMN de los compuestos **63(S,S)** y **132(R,R)**

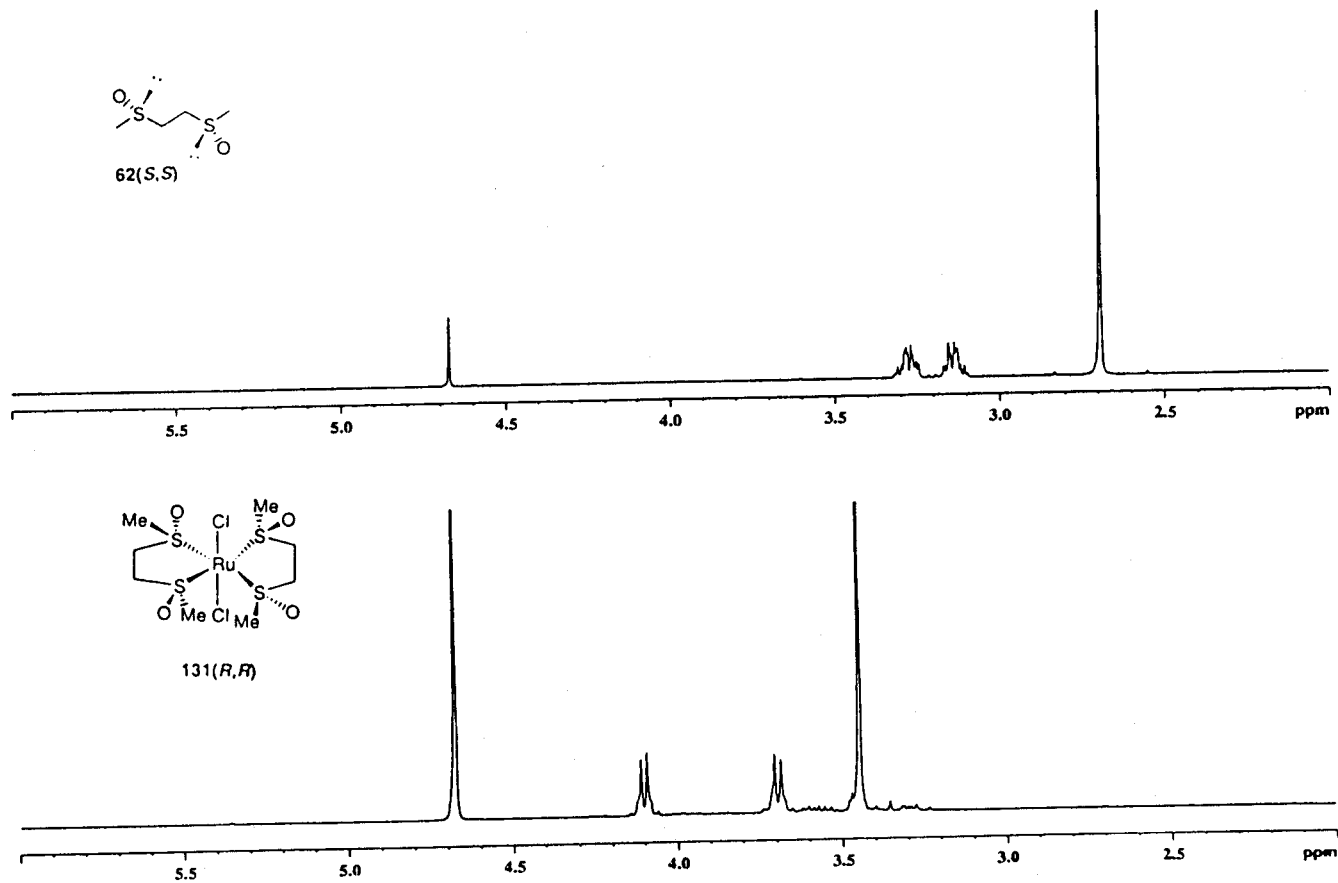


Figura 94. Espectro de ^1H RMN y ^{13}C de los compuestos 62(S,S) y 131(R,R).

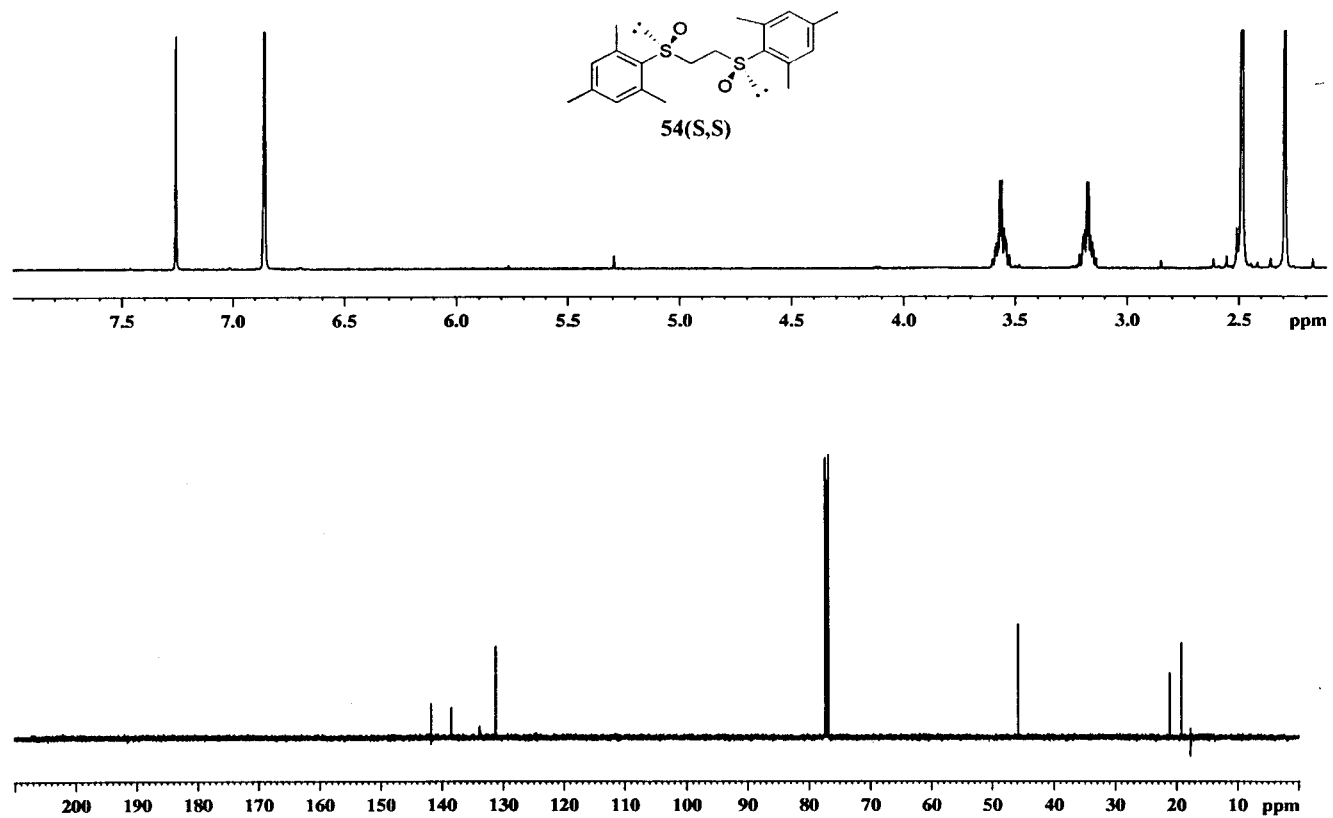


Figura 95. Espectro de ¹H RMN y ¹³C RMN del compuesto 54(S,S).

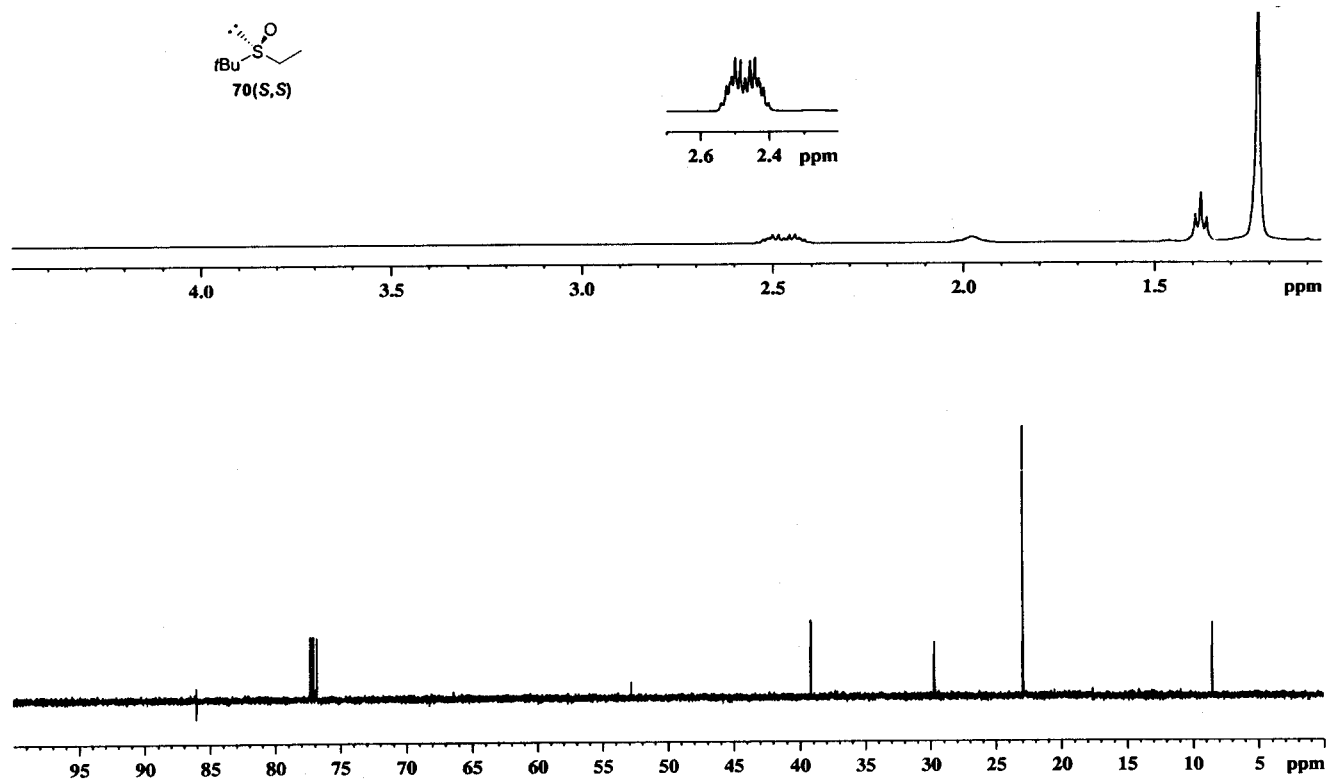


Figura 96. Espectro de ^1H RMN y ^{13}C RMN del compuesto 70(S,S).

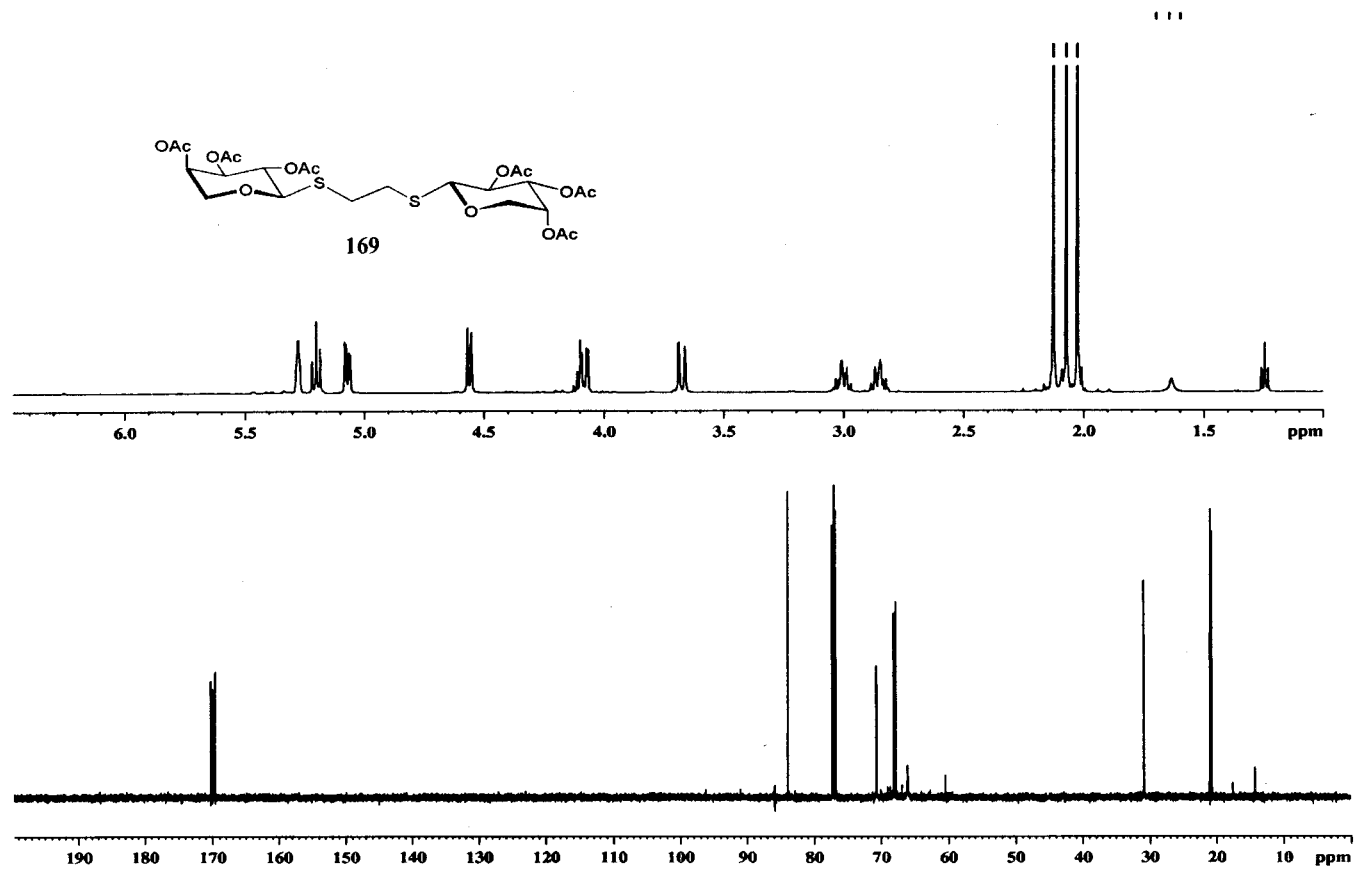


Figura 97 . Espectro de ^1H RMN y ^{13}C RMN del compuesto 169.

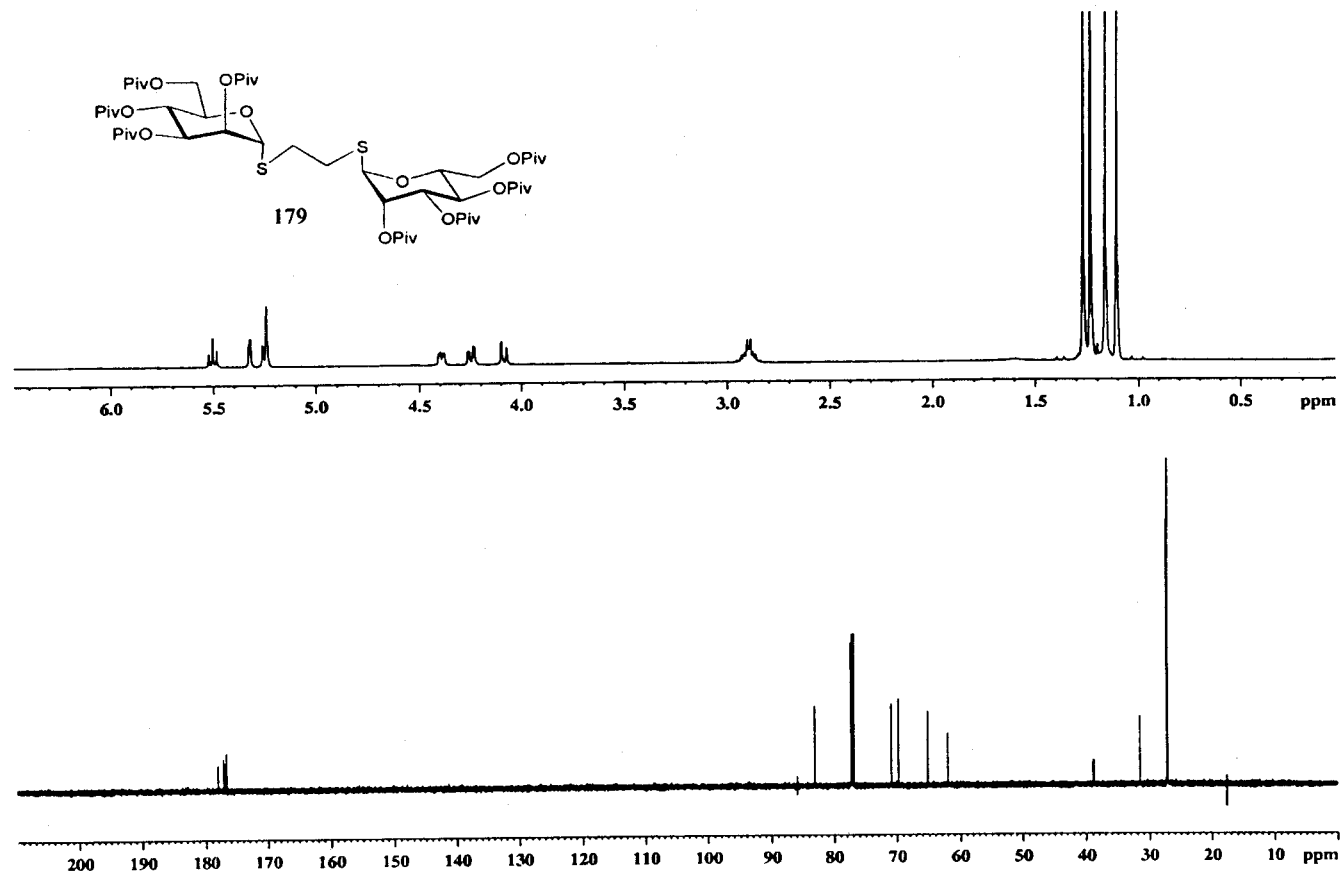


Figura 98 . Espectro de ^1H RMN y ^{13}C RMN del compuesto 179.

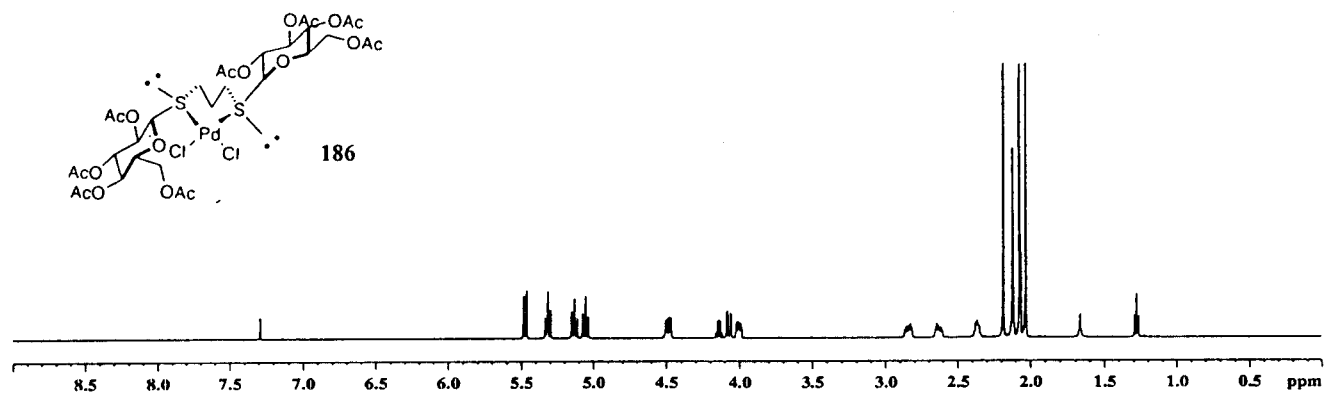
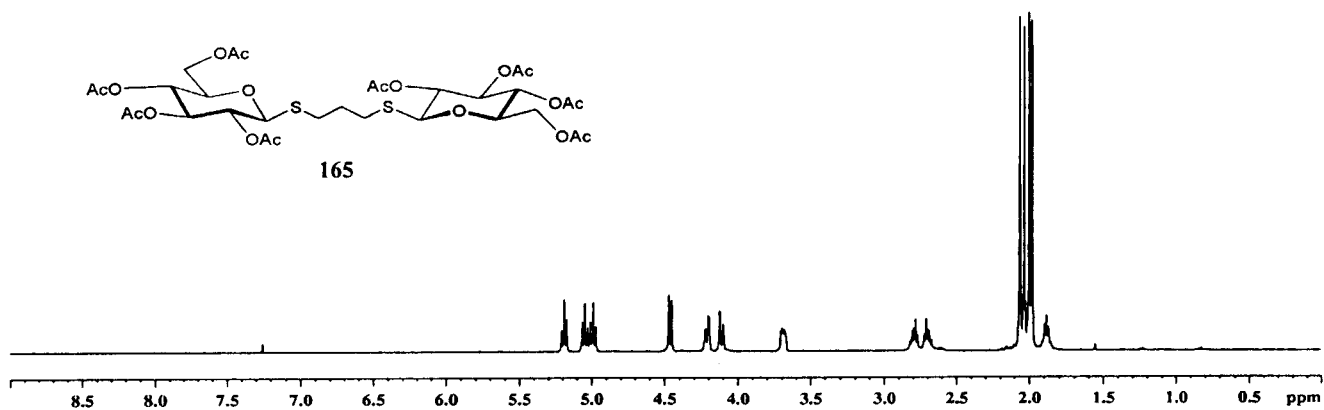


Figura 99 . Espectro de ^1H RMN de los compuestos 165 y 186.

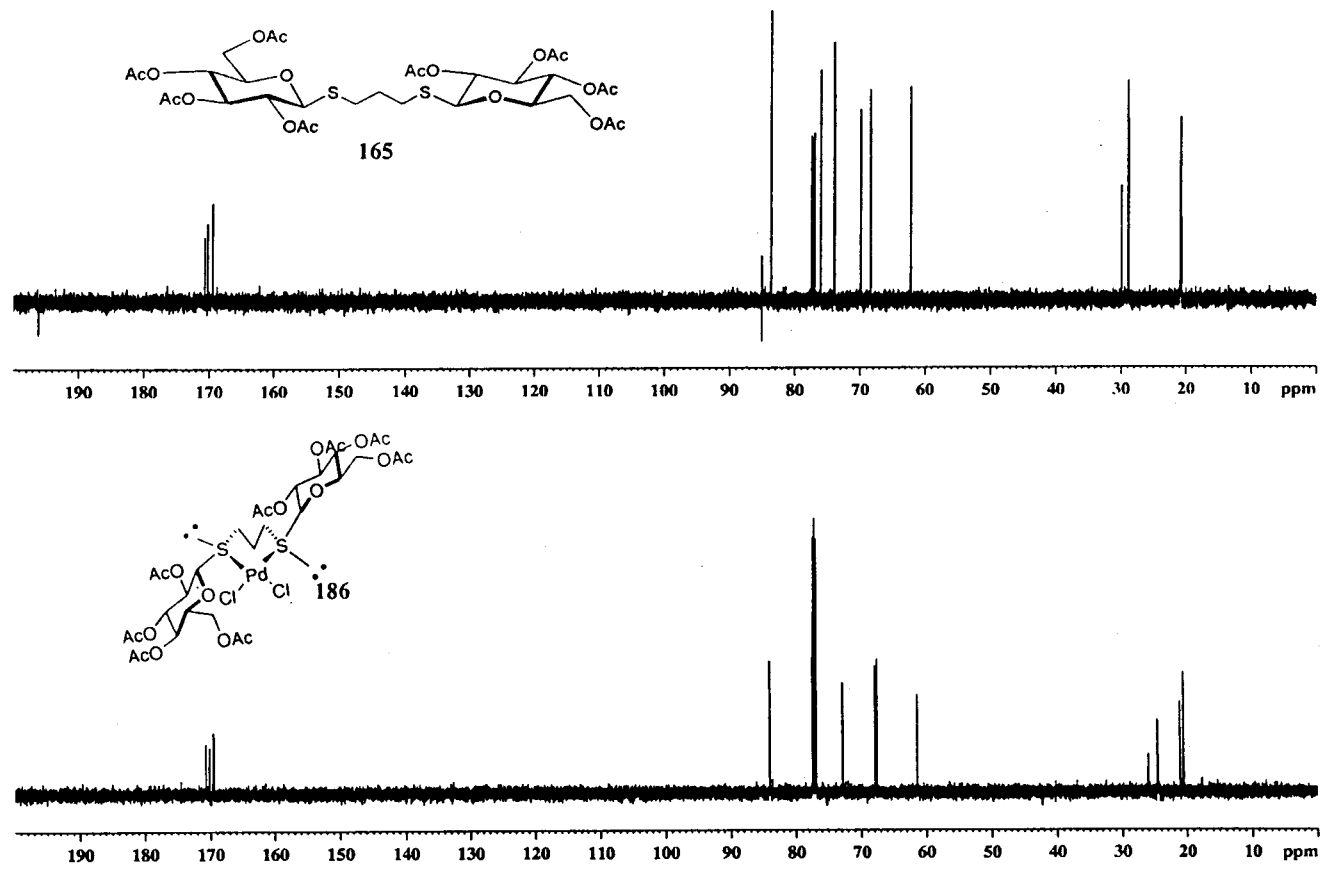


Figura 100 . Espectro de ¹³C RMN de los compuestos 165 y 186.

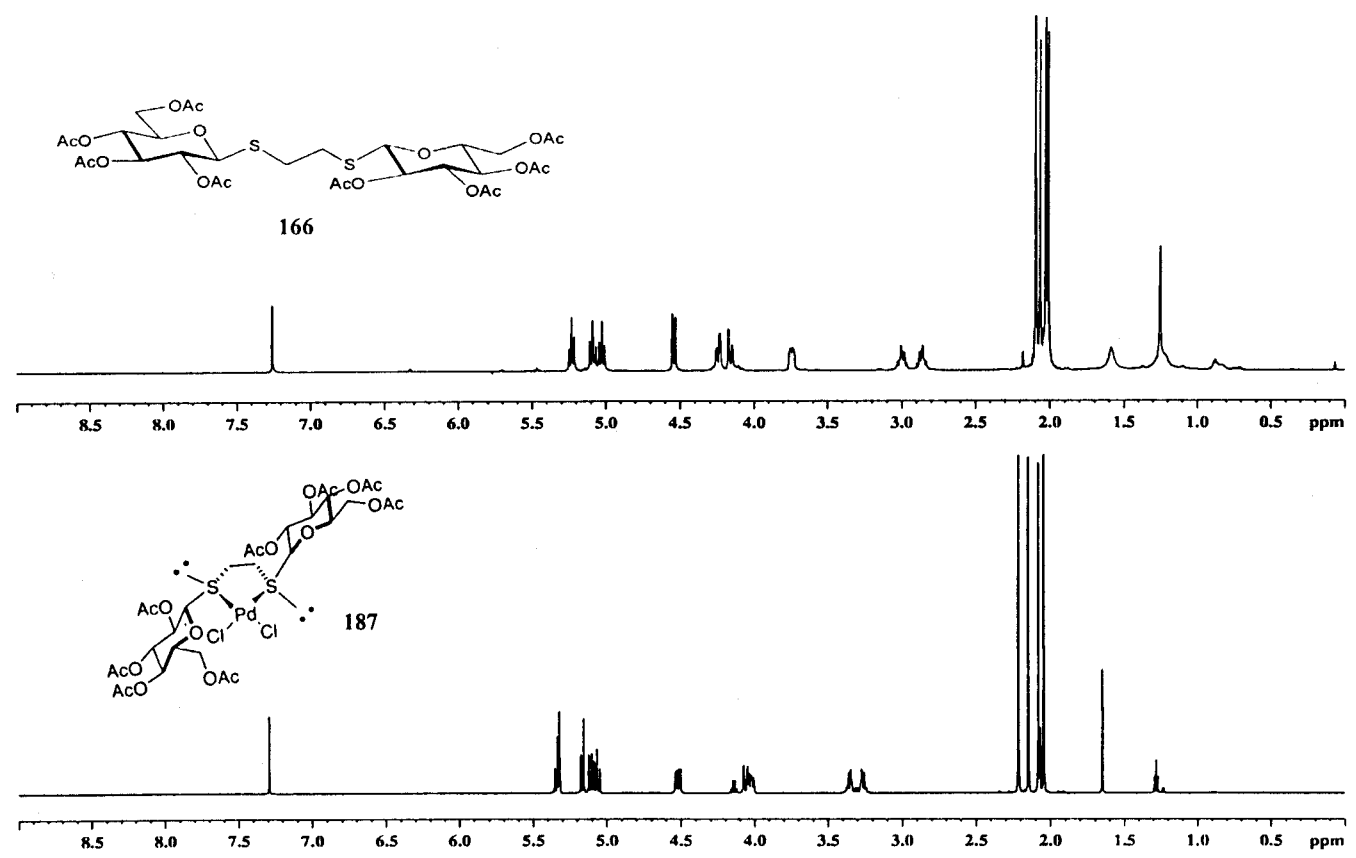


Figura 101 . Espectro de ¹H RMN de los compuestos 166 y 187.

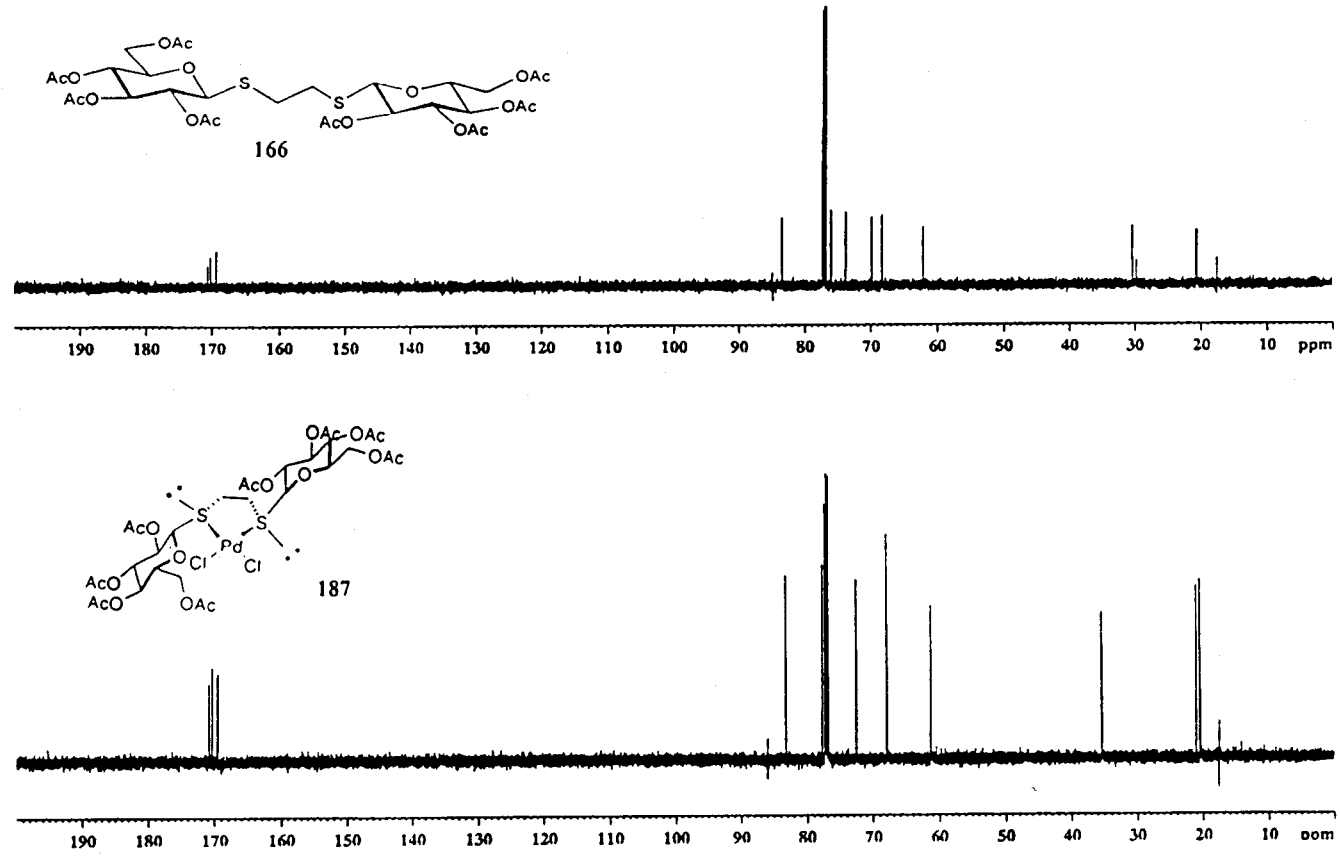


Figura 102 . Espectro de ^{13}C RMN de los compuestos 166 y 187.

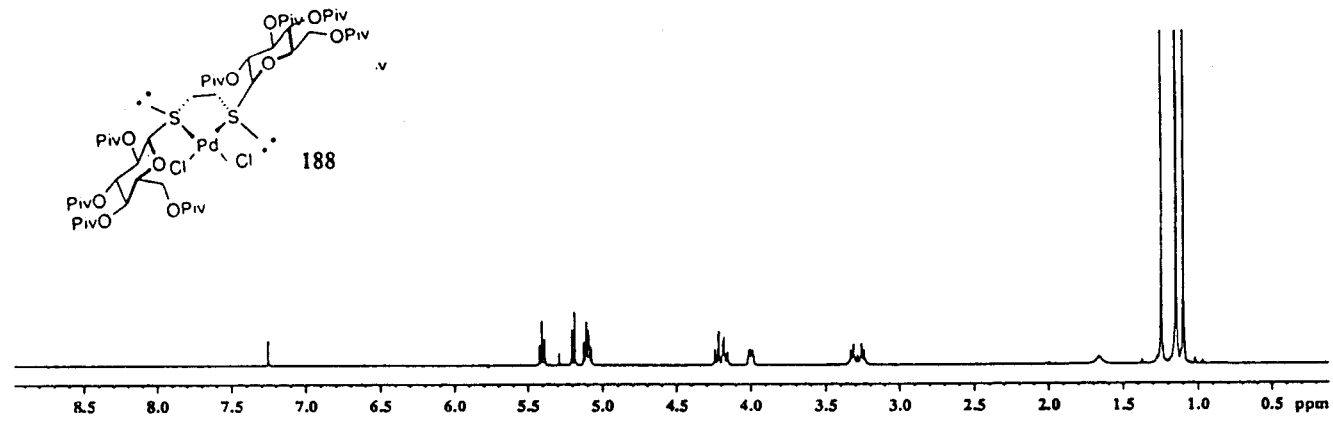
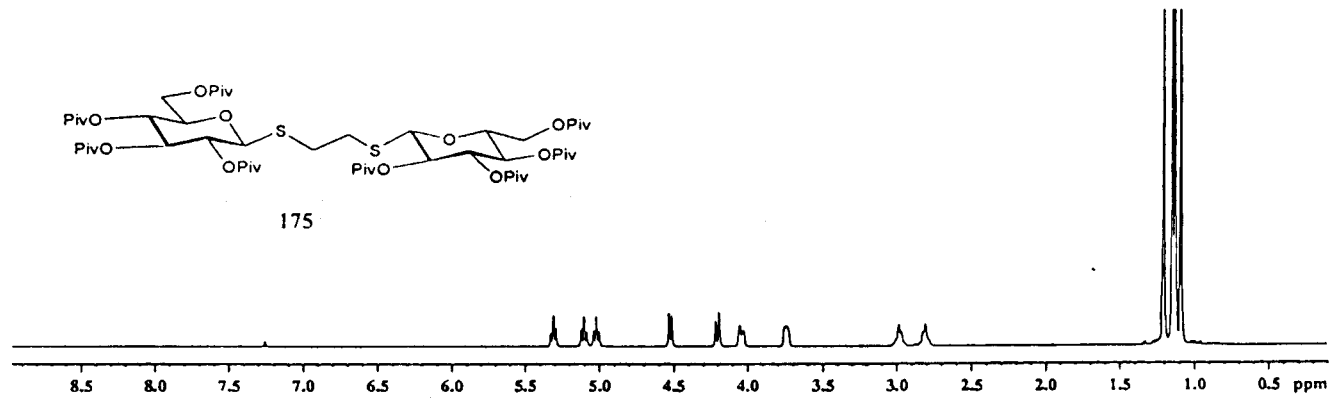


Figura 103 . Espectro de ^1H RMN de los compuestos 175 y 188.

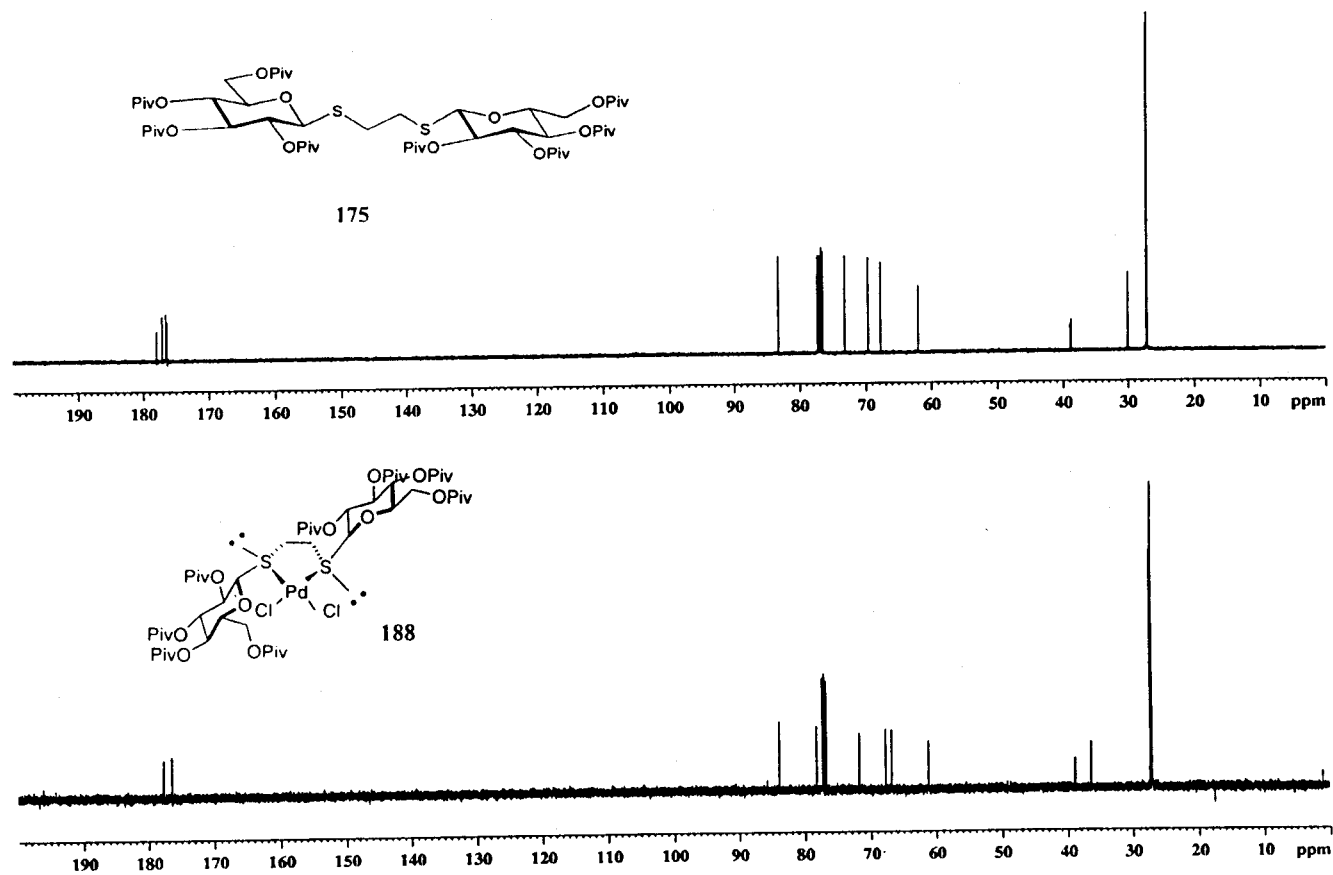


Figura 104 . Espectro de ^{13}C RMN de los compuestos 175 y 188.

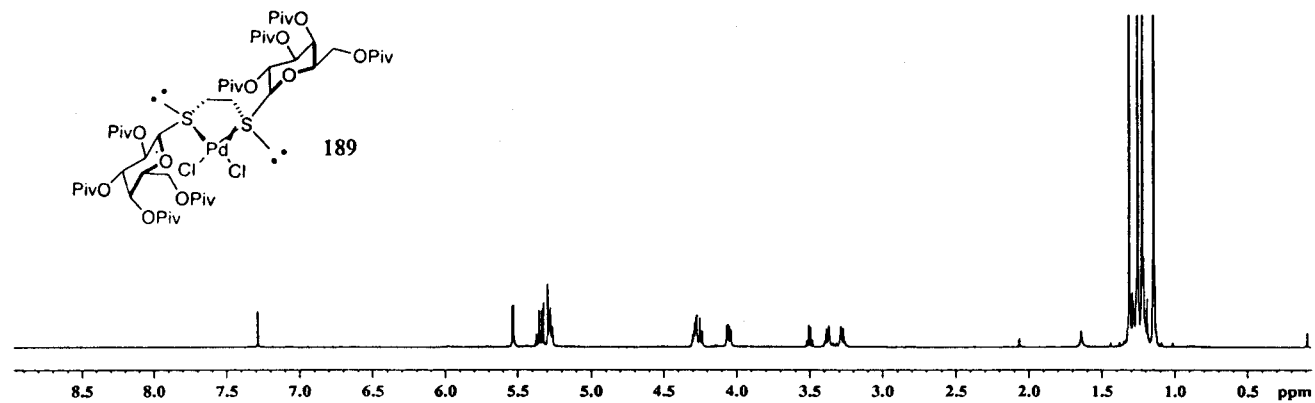
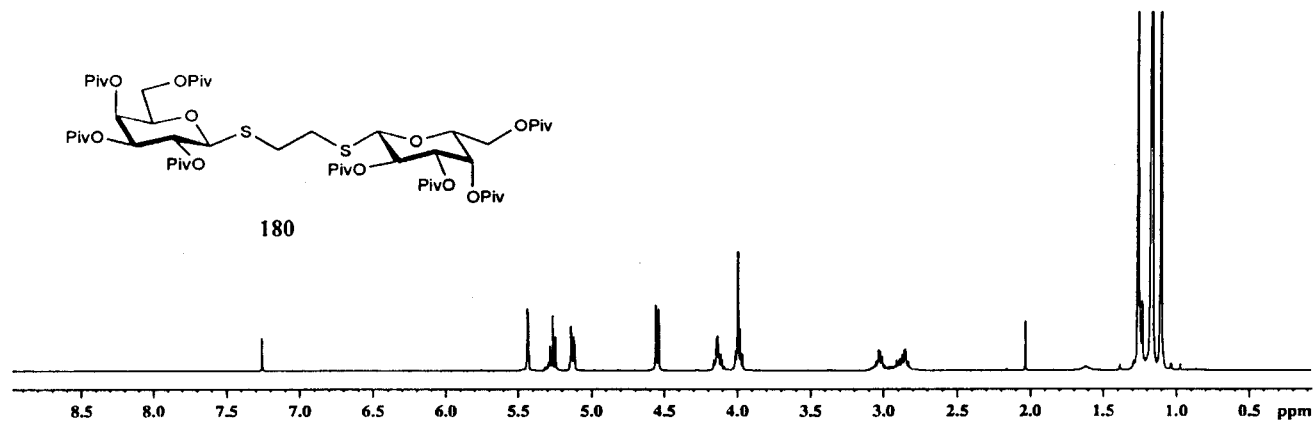


Figura 105 . Espectro de ^1H RMN de los compuestos 180 y 189.

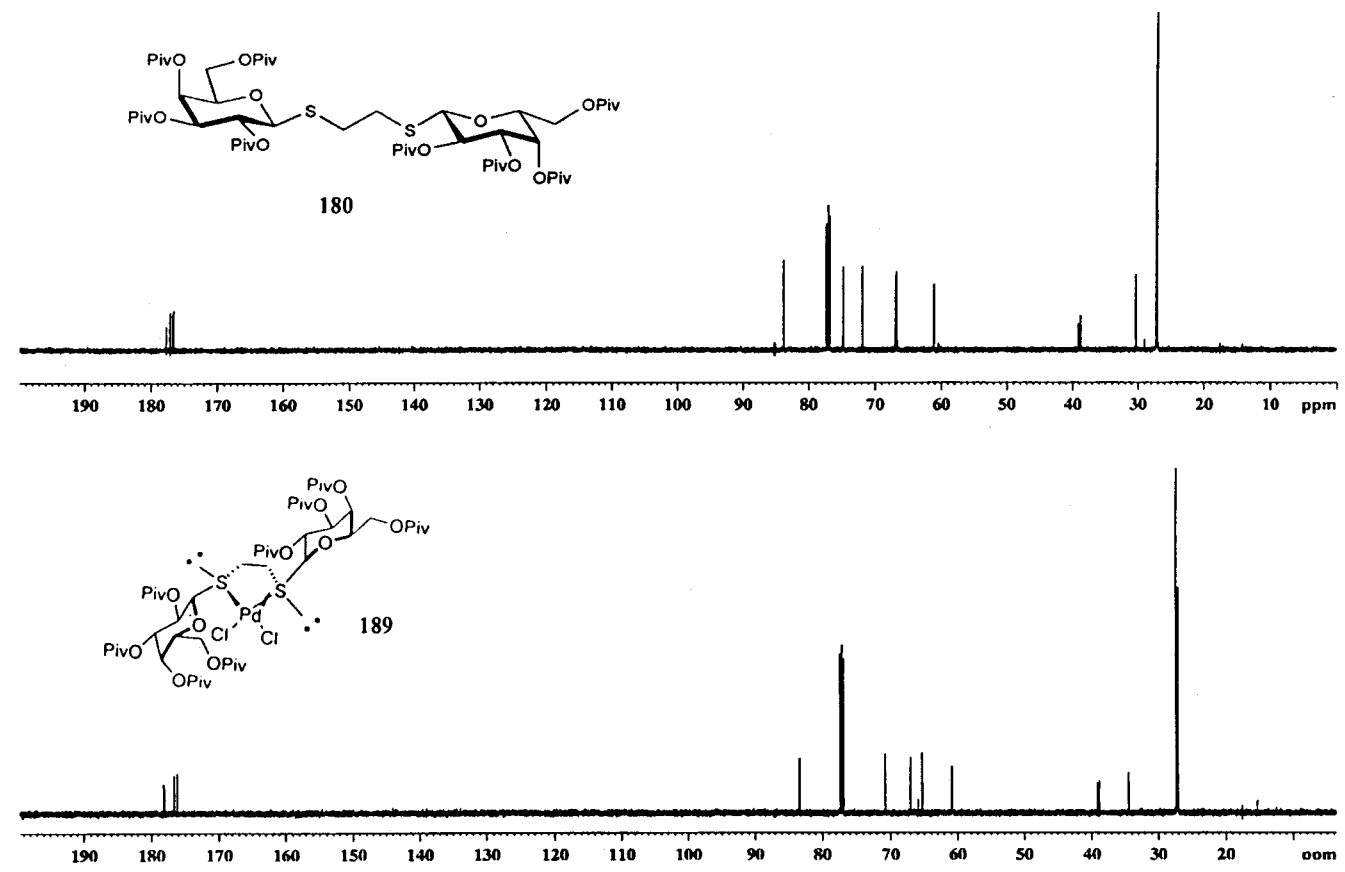


Figura 106 . Espectro de ^{13}C RMN de los compuestos 180 y 189.

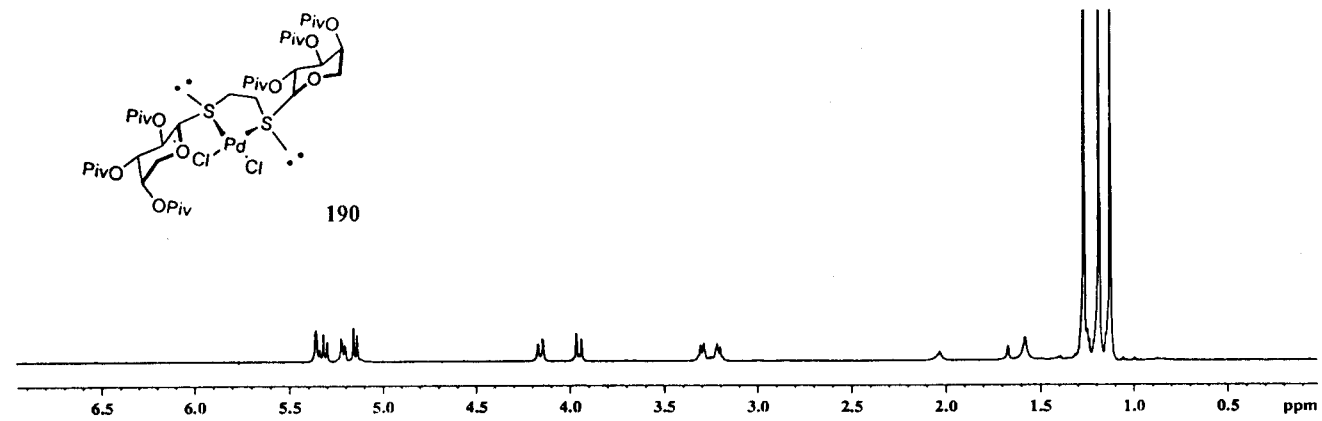
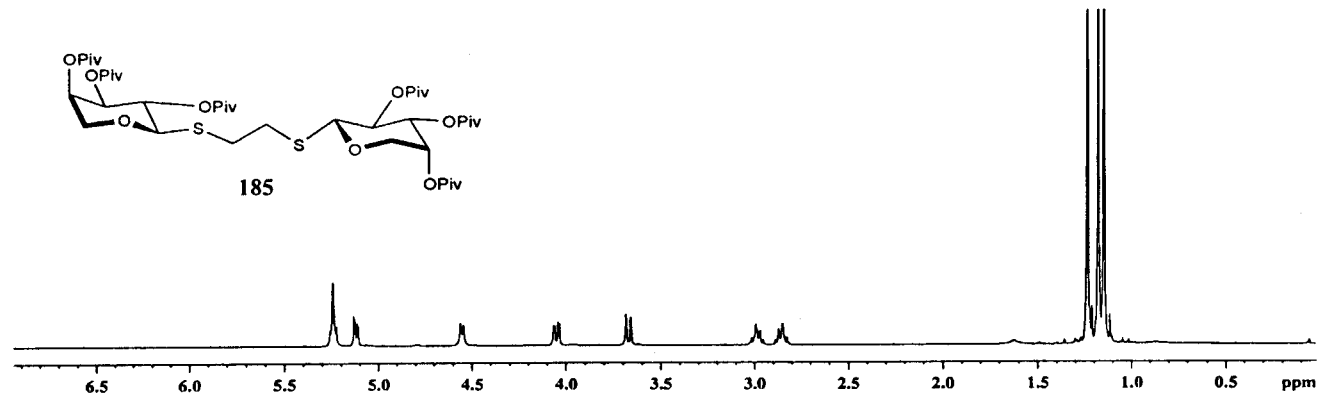


Figura 107 . Espectro de ¹H RMN de los compuestos 185 y 190.

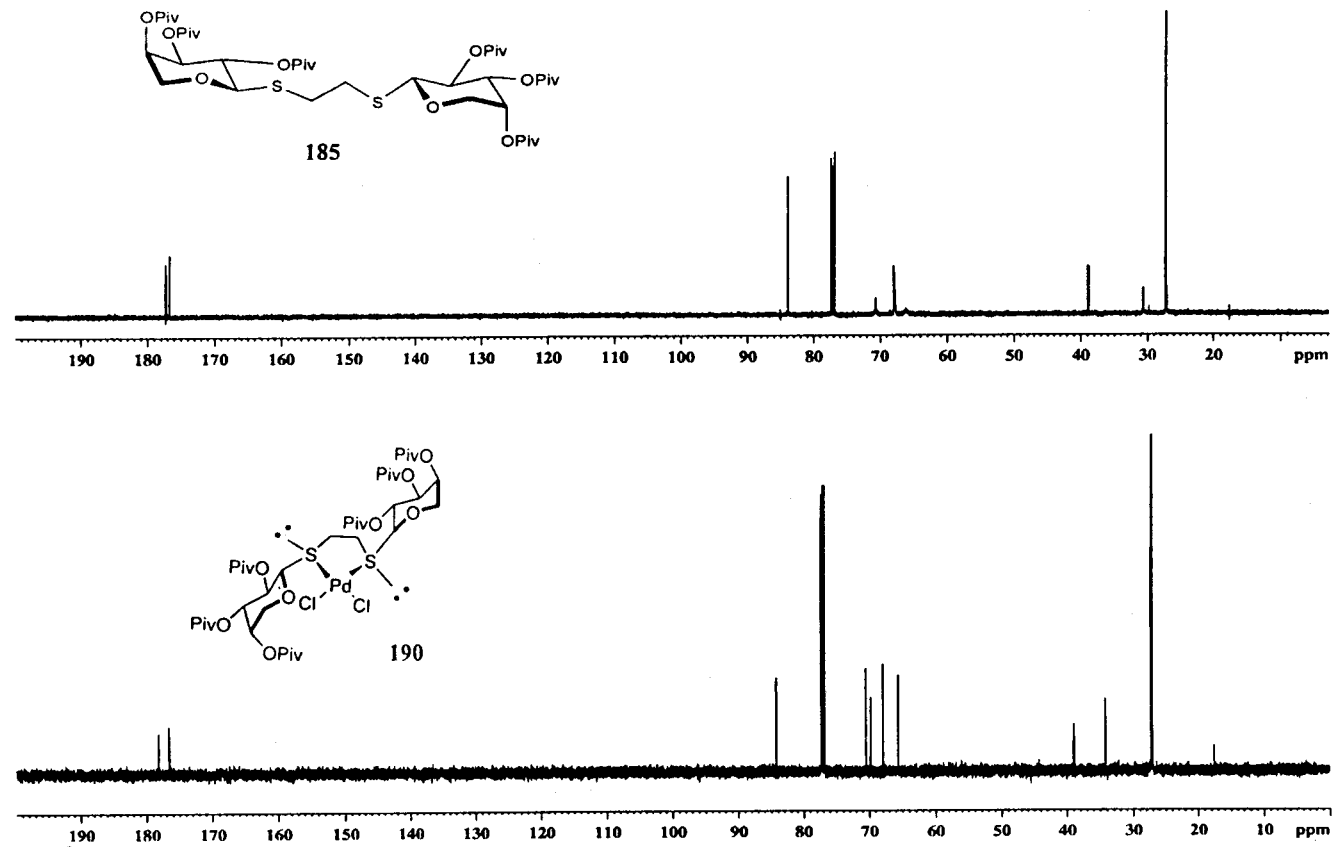


Figura 108 . Espectro de ^{13}C RMN de los compuestos 185 y 190.

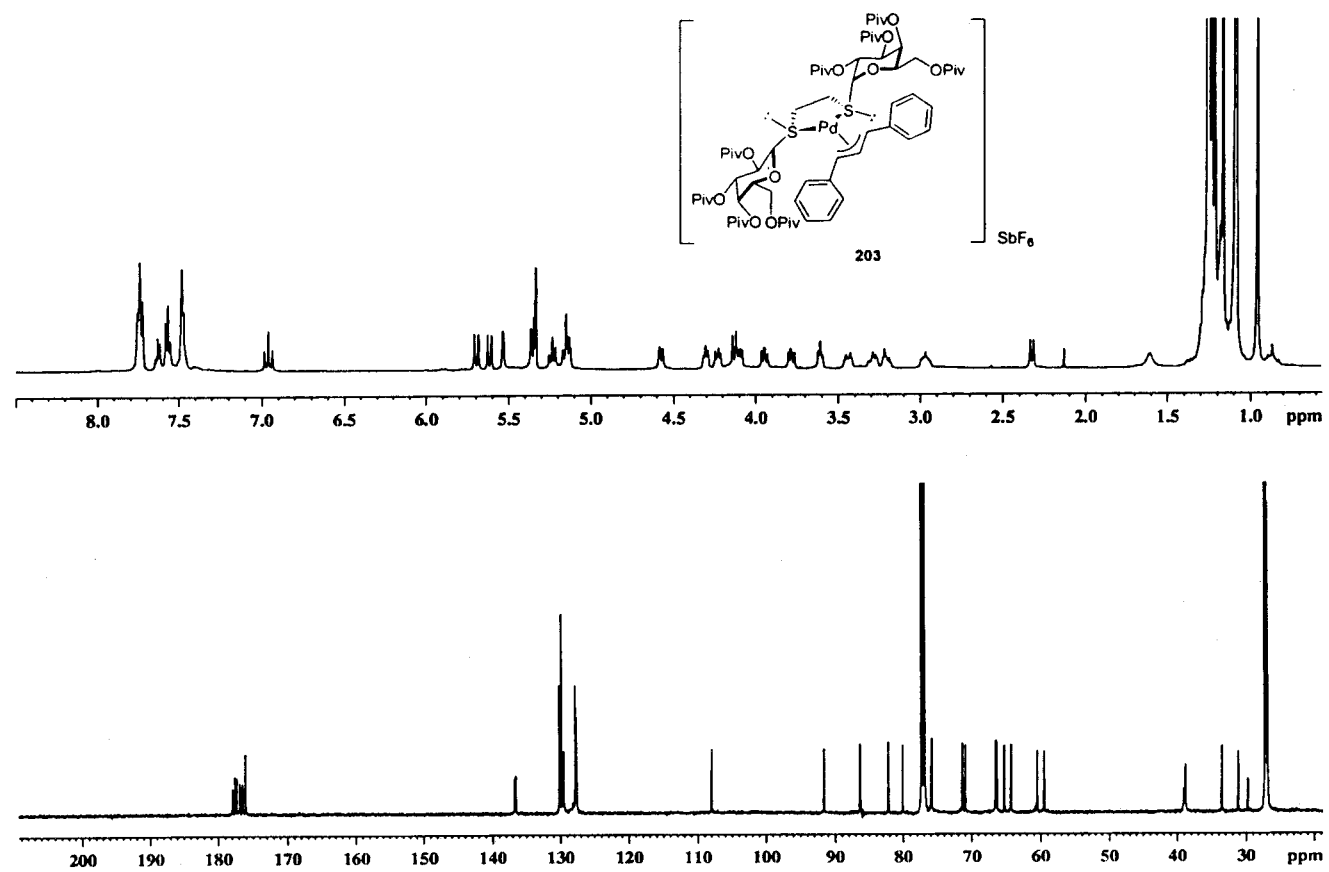


Figura 109 . Espectro de ^1H RMN y ^{13}C RMN del compuesto 203.

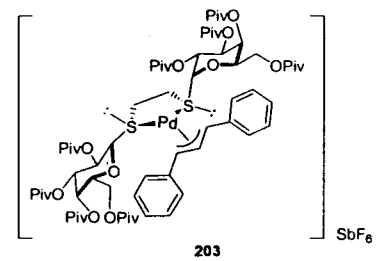
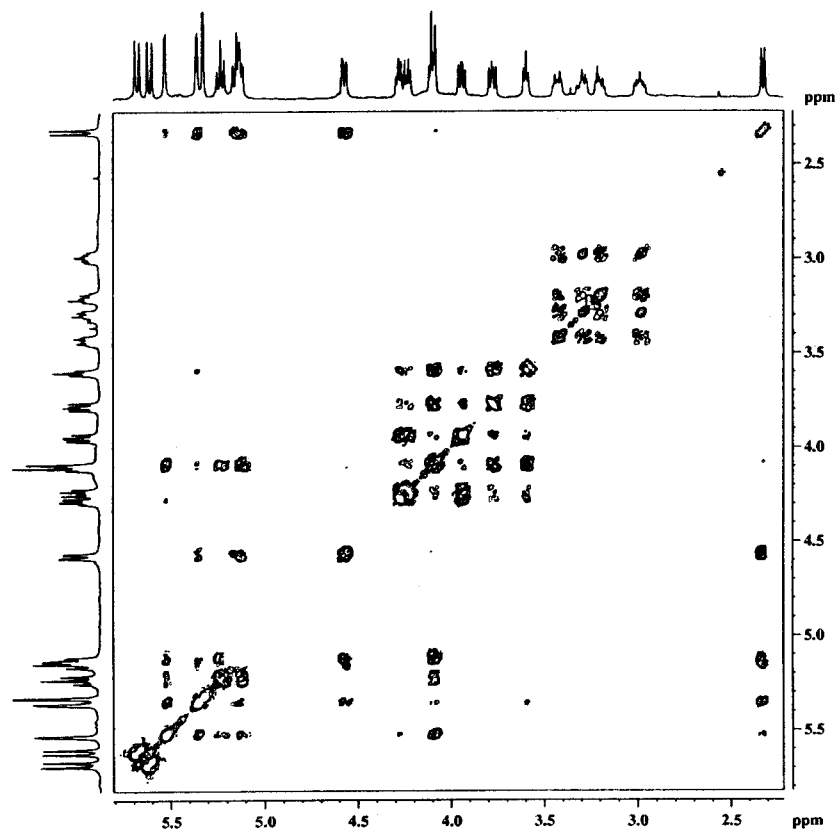


Figura 110 . Espectro TOCSY del compuesto 203.

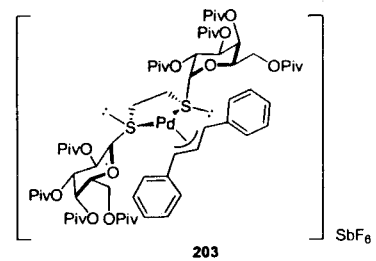
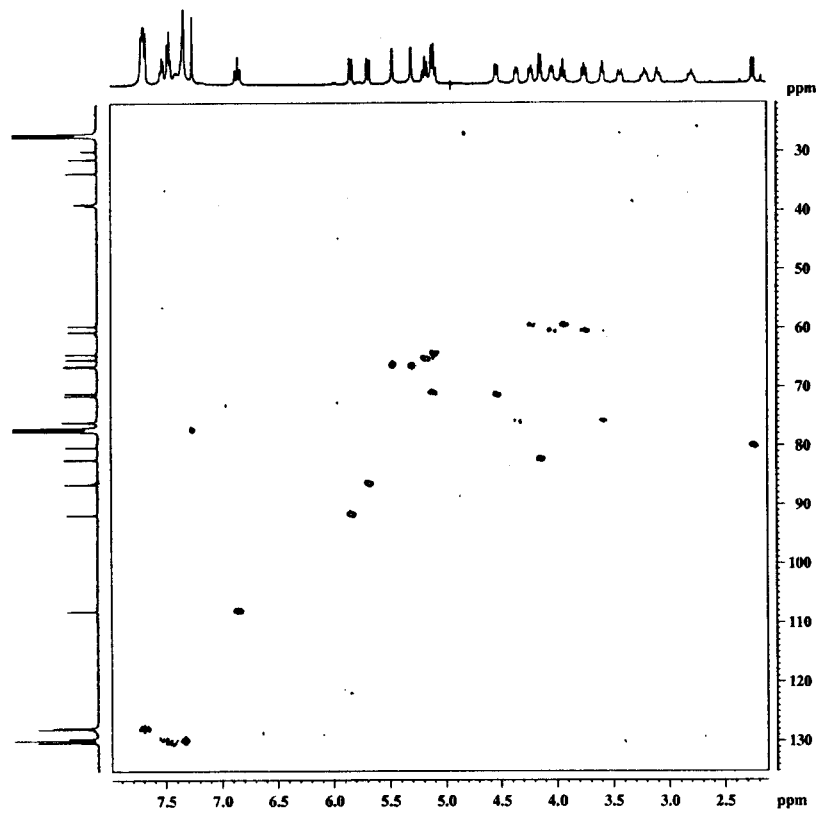


Figura 111 . Espectro HMQC del compuesto 203.

UNIVERSIDAD DE BOGOTÁ

Facultad de Ingeniería
Escuela de Ingeniería de Materiales
Carrera de Ingeniería de Materiales

CRISTINA SERRANO ARAUJO

Sinterización de Bi_2O_3 (sulfato) y Bi_2O_3 (hidroxióxido)
con simetría C_2 . Aplicación como ligandos quirales
en síntesis asimétrica catalizada por Pd. Saludante "una laude"

Bogotá, 24 de Julio 2003

El Vocal,

El Vocal,

El Vocal,

~~E. Carmona~~

~~J. Carls~~

~~A. Fust~~

El presidente

El Secretario

El Doctorado,

~~[Signature]~~

~~[Signature]~~

~~Cristina~~