



**NUEVAS APLICACIONES DE LOS
DERIVADOS
QUIRALES DE AZUFRE:
ORGANOCATÁLISIS, SÍNTESIS
ENANTIOSELECTIVA DE
CALCIOMIMÉTICOS Y
ACOPLAMIENTO DE SUZUKI-MIYAURA**



**Victoria Valdivia Giménez
Sevilla, Febrero 2010**





Instituto de Investigaciones Químicas
Consejo Superior de Investigaciones Científicas



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



Ecole Européenne de Chimie, Polymères et Matériaux de Strasbourg.
Université de Strasbourg

**NUEVAS APLICACIONES DE LOS DERIVADOS QUIRALES DE AZUFRE:
ORGANOCATÁLISIS, SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA DE
CALCIOMIMÉTICOS Y ACOPLAMIENTO DE SUZUKI-MIYaura**

Memoria presentada por la Licenciada
Victoria Valdivia Giménez para optar al
grado de Doctora en Química



Instituto de Investigaciones Químicas
Consejo Superior de Investigaciones Científicas



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



Ecole Européenne de Chimie, Polymères et Matériaux de Strasbourg.
Université de Strasbourg

**NUEVAS APLICACIONES DE LOS DERIVADOS QUIRALES DE AZUFRE:
ORGANOCATÁLISIS, SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA DE
CALCIOMIMÉTICOS Y ACOPLAMIENTO DE SUZUKI-MIYaura**

VºBº Los Directores de la Tesis:

Dr. Nouredine Khier

Prof. Inmaculada Fernández Fdez

Prof. Françoise Colobert

Inmaculada Fernández

Agradecimientos

Me gustaría dar las gracias a todas las personas que han participado de alguna manera en este trabajo.

Muchas gracias a Inmaculada por proponerme hacer la tesis y darme la oportunidad de trabajar y aprender con ella en su laboratorio durante los primeros años.

A Noureddine por enseñarme la responsabilidad de un trabajo de investigación y millones de cosas más que aún estoy asimilando y que sin duda me servirán para el futuro.

A Françoise por darme la oportunidad de hacer una tesis en cotutela en su laboratorio, la experiencia más enriquecedora de mi vida hasta el momento.

A Sabine por ser tan atenta conmigo durante mis estancias en Estrasburgo.

A los profesores del Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla, en especial a José Luis Espartero, M^a de Gracia García y Ana Alcudia por enseñarme y ayudarme en los primeros años.

A los compañeros de laboratorio de la facultad: Rocío, Elena, Marisa, Vanessa, Andrés, Bea y M^a Victoria, por su compañerismo.

A los compañeros del laboratorio 14 del IIQ (años 2006-2007): Abel, David, Pablo, Fernando, Silvia, Raquel, Marta y Patri, porque gracias a vosotros aquellos años fueron para mí los mejores que he pasado en el CSIC, tanto por vuestra ayuda incondicional en el laboratorio como por lo bien que lo pasábamos.

A Pablo por ser tan eficaz siempre arreglando los problemas de mi ordenador y a Sonia por su manejo con el HPLC.

A Alex, mi vecino de despacho, por estar siempre dispuesto a ayudar en lo que sea, sobretodo durante estos últimos meses de escritura para los dos.

A Svet por estar siempre contenta y transmitirme su alegría.

A Antonio y Empar que han hecho estancias cortas en el laboratorio pero han dejado en mí una huella imborrable, también gracias y suerte.

A los compañeros de grupo: A Raquel, Rocío y Belén, por los buenos tiempos. A Manuel por su paciencia y buenos consejos que me han servido sobretodo en la última etapa de la tesis. A Juanfran por nuestras largas charlas de las que he aprendido mucho. A Mohyeddin y Ahmed por ser tan serviciales. Y por último a Siham, mi compañera de vitrina y sobretodo amiga, gracias por aguantarme cada día con tanta paciencia y conocerme tan bien.

A mis compañeros de laboratorio en la ECPM de Estrasburgo: Sandra, Laurence, Naima, Rafa B, Rafa G, Julie, Marie, Alex, Thomas, Maurizio, Baptiste, Don Antoine, Cyril, Julien, Agnès y Arlette por acogerme y hacerme sentir tan cómoda entre vosotros, y en especial a mis amigos Elías, Irene, Béné, Leti y Carol porque conocerlos ha sido lo mejor que me ha pasado en estos años, que suerte que os cruzarais por mi camino!

A otros amigos que conocí en Estrasburgo, por los buenos momentos que hemos pasado juntos: Sabine, Joseph, Esther, Tom, Alfonso, Carmen, Pauline, Cynthia, Pasquale, Carlos, Mercedes, Juanjo, Julien, Lina y David (el sevillano de Morón).

A mis amigos de Osuna, en especial a mi primo Patri y a mi amiga María Reina por sus ánimos sobretodo en la última etapa.

A mi padre, por aceptar con tanto respeto mi decisión de hacer la tesis.

A mi hermano Lolo y su gran familia porque es precioso poder participar de ella.

A mi hermano Ramón por enseñarme con su ejemplo lo que realmente es importante.

A mi hermana Gloria, la mejor hermana y una de las personas más geniales que conozco, porque siempre puedo contar contigo para todo.

Y a mi madre, por darme todo sin medida por nosotros sin esperar nada a cambio, por enseñarme todo lo que sé y por aguantar mis "crisis" sin desesperar.

ABREVIATURAS

anh.: anhidro

$[\alpha]_D^{20}$: Poder Rotatorio

DAG: Diacetón-D-Glucosa

DCG: Diciclohexiliden-D-Glucosa

DEAD: Dietil azo dicarboxilato

DET: Dietil tartrato

DIBAL: Hidruro de diisobutil aluminio

DIPEA: Diisopropil etil amina

DMSO: Dimetil sulfóxido

e.d.: exceso diastereomérico

e.e.: exceso enantiomérico

eq.: equivalentes

g: gramos

h: horas

HPLC: Cromatografía líquida de alta resolución.

Hz: Hertzios

LHMDS: Hexametildisilil amiduro de litio

M: Molar

m-CPBA: Ácido metacloro perbenzoico

MHz: Megahertzios

min: minutos

mL: mililitros

mmol: milimoles

MMPP: Monoperoxiftalato de magnesio

mol: moles

o.p.: ópticamente puro

p.f: punto de fusión

ppm: partes por millón

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

TBAF: Fluoruro de tetrabutil amonio

TBAT: Difluorotrifeniilsilicato de tetrabutilamonio

TFA: Acido Trifluoroacético

THF: Tetrahidrofurano

TIPS: Triisopropil sililo

TMSCF₃: Trifluorometiltrimetilsilano

ÍNDICE

ÍNDICE

CAPÍTULO I

I. Introducción y Objetivos	1
<i>I. 1. Quiralidad y Actividad Biológica:</i>	
<i>Perspectiva Histórica e Importancia Actual</i>	1
<i>I. 2. Síntesis de Productos Quirales</i>	6
<i>I. 3. Utilización de sulfóxidos quirales en síntesis asimétrica</i>	
<i>I. 4. Síntesis enantioselectiva de derivados quirales de azufre:</i>	
<i>Perspectiva Histórica y Estado Actual</i>	14
<i>I. 4. 1. Oxidación asimétrica de sulfuro</i>	15
<i>I. 4. 2. Sustitución nucleófila sobre derivados quirales de azufre</i>	18
<i>I. 5. Metodología de la DAG</i>	24
<i>I. 6. Planteamiento y Objetivos de la Tesis</i>	27

CAPÍTULO II

II. Isopropilsulfinilimas quirales: Síntesis Enantioselectiva y Aplicaciones	31
<i>II.1. Introducción: Características estructurales de las N-sulfinilimas</i>	31
<i>II. 2. Métodos de Síntesis Asimétrica de N-sulfinilimas</i>	33
<i>II.3. Síntesis estereoselectiva de N-Isopropilsulfinilimas: el método DAG</i>	43
<i>II. 4. Aplicaciones de las N-Sulfinilimas</i>	51
<i>II.4.1. Síntesis asimétrica de aziridinas quirales</i>	54
<i>II. 4. 2. Aplicación de la isopropilsulfinilima en la síntesis enantioselectiva de calcimiméticos</i>	64
<i>II. 4. 2. 1. Introducción</i>	64
<i>II. 4. 2. 2. Calcimiméticos</i>	65

II. 4. 2. 4. <i>Síntesis del análogo trifluorometilado, 60(R)</i>	70
II. 4. 2. 5. <i>Generalización: Síntesis de α-trifluorometilaminas</i>	83
II. 5. Conclusiones	86
II. 6. Parte experimental	87
 CAPÍTULO III	
 III. Sulfóxidos y Bisulfóxidos Quirales:	
Síntesis y Aplicación en Organocatálisis	123
<i>III. 1. Organocatálisis Asimétrica</i>	123
<i>III. 2. Organocatálisis mediada por bases de Lewis</i>	132
<i>III. 3. Sulfóxidos quirales como bases de Lewis en organocatálisis</i>	135
<i>III. 4. Bisulfóxidos con simetría C_2 como bases de Lewis en Organocatálisis</i>	149
<i>III. 5. Conclusiones</i>	166
<i>III. 6. Parte experimental</i>	168
 CAPÍTULO IV	
 IV. Sulfóxidos biarílicos con quiralidad axial:	
Acoplamiento de Suzuki-Miyaura	187
<i>IV. 1. Sulfóxidos quirales en procesos promovidos por metales de transición</i>	187
<i>IV. 2. Procesos diastereoselectivos promovidos por metales de transición</i>	191
<i>IV. 3. Interés de los biarilos con quiralidad axial</i>	194
<i>IV. 3. 1. Métodos de obtención de compuestos biarílicos con quiralidad axial</i>	196

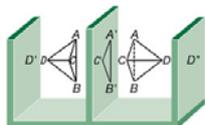
<i>IV. 4. Sulfóxidos quirales en la reacción de acoplamiento de Suzuki</i>	205
<i>IV. 4. 1. Síntesis de los sulfóxidos yodados</i>	206
<i>IV. 4. 2. Acoplamiento de Suzuki-Miyaura asimétrico entre los sulfóxidos yodados y diferentes ácidos y ésteres borónicos</i>	209
<i>IV. 5. Transformaciones de los sulfóxidos biarílicos y síntesis de compuestos de interés</i>	218
<i>IV. 6. Posible origen de la diastereoselectividad observada</i>	228
<i>IV. 7. Sulfóxidos biarílicos como ligandos neutros en Organocatálisis</i>	232
<i>IV. 8. Conclusiones</i>	235
<i>IV. 9. Parte experimental</i>	237
CONCLUSIONES GENERALES	267
ÍNDICE DE COMPUESTOS	271
LISTA DE PUBLICACIONES	275
RÉSUMÉ	281

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

I. Introducción y Objetivos.

I. 1. Quiralidad y Actividad Biológica: Perspectiva Histórica e Importancia Actual.



La quiralidad es una característica ligada intrínsecamente a la vida¹. El grado de especialización que existe en la naturaleza es tal, que las biomoléculas están constituidas exclusivamente por aminoácidos de la serie L y carbohidratos de la serie D. Por ello, los procesos fisiológicos esenciales son homoquirales, es decir, transcurren con total estereoselectividad, implicando tan solo 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 previamente³ (*corpora non agunt nisi fixata*), relacionando así la actividad de una molécula química a su interacción específica con un sistema biológico. De ahí la alta discriminación quiral de las respuestas fisiológicas que se desencadenan al introducirse un compuesto exógeno en el organismo.⁴ Es, pues, fácil de entender que los diferentes estereoisómeros de un mismo compuesto puedan producir efectos biológicos distintos al interaccionar de manera selectiva con las correspondientes macromoléculas quirales, tales como los receptores, las enzimas y los canales iónicos.

¹ (a) Gardner, M. *The ambidextrous Universe: Symmetry and Asymmetry, From Mirror Reflections to Superstrps*. 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 Pelner, L. *N. Y. States J. Med.* **1972**, *72*, 620.

⁴ Agranat, I.; Sarel, S. *Enantiomer* **1996**, *1*, 249.

En este sentido, en 1886 Puitti ya apuntaba que mientras la L-Asparagina era insípida, la D-Asparagina tenía un sabor dulce, describiendo así el primer ejemplo de enantiómeros con distintas actividades.⁵ Son muchos los ejemplos conocidos actualmente en los que los dos enantiómeros de un fármaco presentan una actividad terapéutica similar pero en distinto grado, o aquellos en los que la actividad reside únicamente en uno de los enantiómeros, como es el caso de la L- α -metildopa utilizada como antihipertensivo (Figura 1).⁶

⁵ (a) Puitti, M. A. C. R. *Acad. Sci., Paris* **1886**, *103*, 134.; (b) Shalleberger, R. S. *Pure Appl. Chem* **1997**, *69*, 659.

⁶ Delgado, A.; Minguillón, C.; Joglar, J. *Introducción a la síntesis de fármacos*. Ed.; Síntesis. **2002**, p.152.

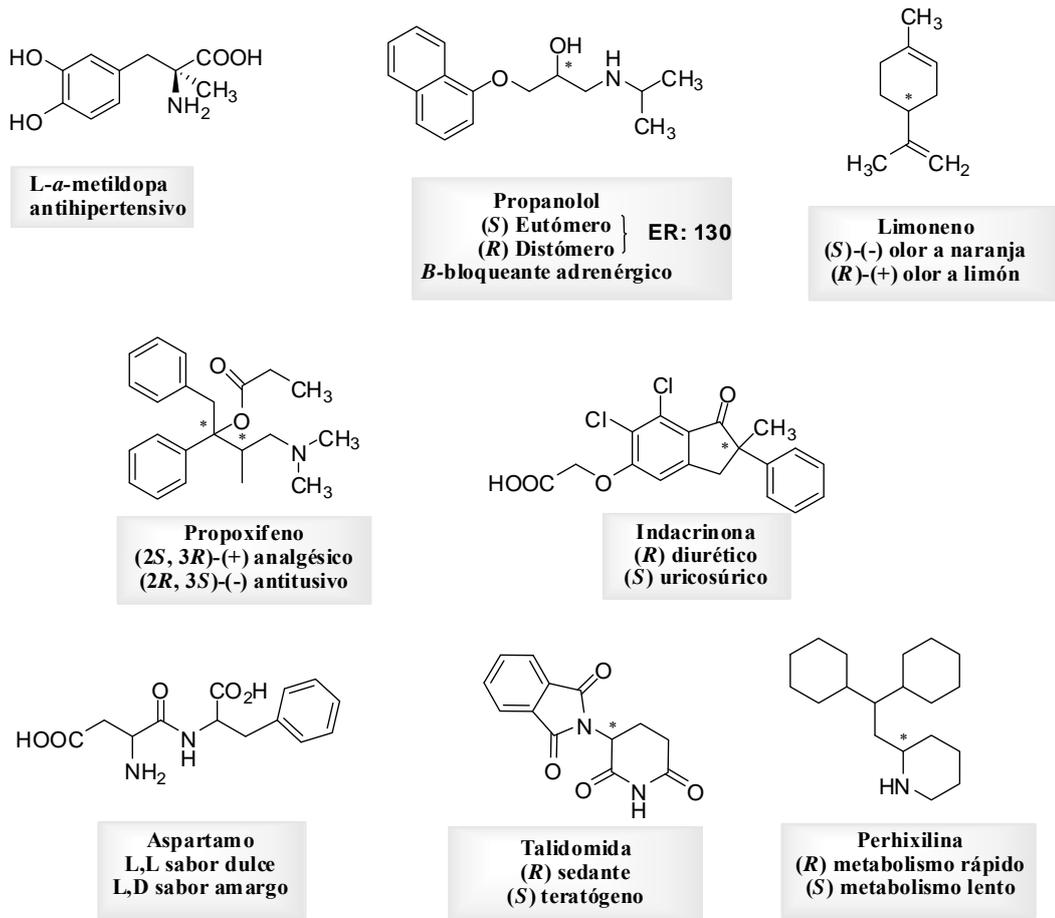


Figura 1

El caso del β -bloqueante adrenérgico Propranolol (Figura 1), ilustra la situación más general, al ser uno de los enantiómeros 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, o como

en el caso del Aspartamo, los 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 en 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 (Figura 1) cuyos enantiómeros tienen propiedades como analgésico y aticonvulsivo. Por último, en ocasiones pueden presentarse problemas de toxicidad o efectos secundarios indeseables asociados a uno de los enantiómeros. A modo de ejemplo, cabe resaltar el caso tristemente famoso de la Talidomida, comercializada en los años 60 en Alemania bajo el nombre de Contergan para aliviar las náuseas de las mujeres embarazadas. Desgraciadamente, años más tarde se demostró que sólo una de las formas enantioméricas del fármaco producía la acción beneficiosa, mientras que la otra causaba malformaciones de las extremidades del feto.⁷ Estudios recientes,⁸ han puesto de manifiesto que la Talidomida se racemiza fácilmente en la sangre y que, por lo tanto, la tragedia no habría sido evitada con la administración del enantiómero (*R*). Este caso ha servido para la toma de conciencia de la importancia de la estereoselectividad sobre la actividad biológica de los medicamentos.

Por otra parte, cabe destacar que los medicamentos racémicos causan problemas, no solo debido a las posibles diferencias entre actividades biológicas de los enantiómeros antes mencionados, sino también debido a sus diferencias de carácter farmacocinético. Así, el antiarrítmico Perhexilina (Figura 1), constituye un buen ejemplo de ello. En los años 80 la administración de Perhexilina en forma racémica, provocó la muerte de un gran número de pacientes debido a la acumulación en el organismo de grandes cantidades

⁷ Stephens, T. D. *Chemistry in Britain* **2001**, 38.

⁸ (a) Reist, M. ; Carrupt, P. A.; Francotte, E.; Testa, B. *Chem. Res. Toxicol.* **1998**, *11*, 1521.; (b) Eriksson, T.; Bjorkman, S.; Roth, B.; Fyge, A. & Hoglund, *Chirality* **1995**, *7*,44.

del enantiómero (*S*), cuyo metabolismo era mucho más lento que para el enantiómero (*R*).⁹

Como consecuencia de todo ello, tras varias décadas de farmacología y terapéutica basadas esencialmente en consideraciones estructurales de tipo bidimensional, donde la farmacopea estaba dominada por racémicos, el comienzo de los años 80 ha visto surgir la importancia de la estereoquímica.¹⁰ Este hecho ha sido posible gracias fundamentalmente al desarrollo de nuevas metodologías de obtención de productos enantioméricamente puros y de las técnicas de análisis de enantioselectividad que permiten el control de la presencia de enantiómeros y su dosificación.¹¹

Hoy en día ha quedado patente que la utilización de compuestos estereoquímicamente puros presenta grandes y 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 la variabilidad ínter sujeto y, (iv) eliminar la posible toxicidad debida al enantiómero inactivo. El consenso que existe actualmente en 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 competentes. Así, las agencias médicas 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.¹² Por lo tanto, no es extraño que el denominado “mercado quiral” se encuentre actualmente en auge experimentando un continuo crecimiento.¹³

⁹ Rouhi, A. M. *Chem Eng. News*, **2003**, 5 May, 45.

¹⁰ (a) Caldwell, J. *Modern Drug Discov.* **1999**, 2, 51.; (b) Eichelbaum, M.; Testa, B.; Somogyi, A. En *Stereochemical Aspects of Drug Action*, (Eds), Springer Heidelberg, **2002**.

¹¹ Branch, S. K. en *Chiral Separation Techniques. A Practical Approach*, Subramaninn (Ed.), Wiley-VCH: Weinheim, **2000**, p. 137.

¹² Strong, M. *Food Drug Law J.* **1999**, 54, 463.

¹³ Stinson, S. C. *Chem. Eng. News* **2001**, 79, 45.

Al desarrollo de nuevos medicamentos en forma enantiopura, hay que añadir el gran interés del sector farmacéutico en la sustitución de medicamentos, actualmente comercializados como racémicos, por uno de sus enantiómeros ópticamente puro (Chiral switch).¹⁴ Esta estrategia está siendo adoptada actualmente por las industrias farmacéuticas, con el fin de prolongar la exclusividad de las patentes de algunos medicamentos que se aproximan a su fin.

I. 2. Síntesis de Productos Quirales.

Teniendo en cuenta todo lo expuesto anteriormente, 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.¹⁵

Formalmente, 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 compuestos enantiopuros. Esto se debe a los grandes avances conseguidos en cromatografía en fase líquida utilizando soportes quirales y al interés que presenta la obtención de ambos enantiómeros para evaluar la actividad y propiedades de cada isómero por separado. Sin embargo, en ocasiones sólo interesa obtener un isómero y para subsanar el problema, tanto económico como ecológico que supone la pérdida de 50% de materia prima se han desarrollado recientemente métodos dinámicos que asocian una resolución cinética mediada por enzimas, con el uso de

¹⁴ Agranat, I.; Caldwell, C. *Nature Rev. Drug. Discov.* **2002**, *1*, 753.

¹⁵ (a) *Asymmetric Synthesis*, Morrison J. D. ed.; Vol 1-5, Academic Press., New York **1985**.; (b) *Stereoselective Synthesis*, Nogradi, M. ed.; Verlag Chemie, Weinheim, **1987**.

metales de transición para epimerizar el isómero no deseado (Resolución Cinética Dinámica).¹⁶

- (b) Mediante transformaciones de compuestos quirales de origen natural fácilmente accesibles (Chiral Pool), tales como aminoácidos, carbohidratos, ácidos tartáricos, ácidos lácticos, terpenos y alcaloides.¹⁷

- (c) Mediante un proceso de síntesis asimétrica, utilizando un inductor quiral en cantidades estequiométricas.¹⁸ Este método es de especial interés para síntesis a pequeña y mediana escala, sobretodo si el auxiliar quiral utilizado se puede recuperar.

- (d) Mediante un proceso de catálisis asimétrica, utilizando catalizadores quirales orgánicos, organometálicos o biológicos en cantidades catalíticas.¹⁹

Dentro del campo de la síntesis asimétrica, esta última aproximación, es decir, la catálisis asimétrica homogénea basada en el uso de metales de transición en entorno quiral, ha despertado un enorme interés ya que una única molécula del catalizador es capaz de generar millones de moléculas del producto quiral deseado, tal y como lo hacen las enzimas. Sin embargo, los últimos años han sido testigo de un desarrollo considerable de diferentes métodos catalíticos promovidos por compuestos orgánicos. Esta nueva área de la ciencia llamada órganocatálisis utiliza pequeñas moléculas quirales, cuya reactividad se asemeja más a la de las enzimas y los anticuerpos catalíticos, por lo que son actualmente conocidas como enzimas artificiales ó miméticos de enzimas. La órganocatálisis mantiene la mayoría de las características de la catálisis mediante metales de transición con la ventaja tanto económica como medioambiental que conlleva la ausencia de metales.^{19a,19b,20}

¹⁶ Huerta, F. F.; Minidisi, A. B. E.; Baeckvall, Jan-E. *Chemical Society Review* **2001**, *30*, 321.

¹⁷ Hanessian, S. en *Total Synthesis of Natural Products: the Chiron Approach*, Pergamon Press: New York, **1983**.

¹⁸ (a) Seyden-Penne, J. en *Chiral auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, Wiley: New York, **1995**.; (b) Hoveida, A.; Evans, D. A.; Fu, G. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307.

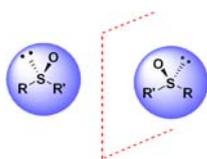
¹⁹ (a) Movassaghi, M.; Jacobsen, E. N. *Science* **2002**, *298*, 1904.; (b) Dalko, P. I. ; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726.

²⁰ (a) Taylor, M.S.; Jacobsen, E.N. *Angew.Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520.

Con independencia de la aproximación utilizada, una síntesis asimétrica ideal debe permitir obtener con alto rendimiento químico y a voluntad los dos posibles enantiómeros de un determinado producto en forma ópticamente pura y, a ser posible, sin modificar la naturaleza del inductor quiral (síntesis enantiodivergente).²¹

El trabajo que se presenta en esta Tesis Doctoral se encuadra dentro del campo de la síntesis asimétrica y, como veremos, en él se han aplicado casi la totalidad de los aspectos antes mencionados, manteniendo como nexo común la utilización de derivados quirales de azufre.

1.3. Utilización de sulfóxidos quirales en síntesis asimétrica.



Los derivados quirales de azufre, y en concreto los sulfóxidos ópticamente puros han sido muy utilizados, y con gran éxito, en síntesis asimétrica, siendo ésta una de las áreas en las que nuestro grupo de investigación ha contribuido de forma más significativa.²² El éxito de la utilización de sulfóxidos quirales en síntesis asimétrica se debe fundamentalmente a las características intrínsecas del grupo sulfinilo:²³ (i) su alta estabilidad óptica, (ii) su gran capacidad para inducir quiralidad, (iii) y la posibilidad de obtener ambos epímeros en el azufre. La suma de estas características, y empleando la nomenclatura de Jacobsen relacionada con los ligandos en catálisis asimétrica,²⁴ hace que el grupo sulfinilo pueda considerarse como un auxiliar quiral

²¹ Hudlicky, T. en *Organic Synthesis: Theory and Applications*; T. Hudlicky, Ed.; JAI Press: London, 1993; Vol. 2, p. 113.

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 Características de un auxiliar quiral: Eliel, F. L. en *Asymmetric Synthesis, vol 2*; Ed. Morrison, J. D.; Academic Press, Inc.: London; 1983, p. 125.

²⁴ Yoon, J.P.; Jacobsen, E. N. *Science* 2003, 299, 1691.

privilegiado, de la misma manera que las oxazolidinonas,²⁵ sultamas,²⁶ oxazolininas²⁷ e hidrazonas.²⁸ Sin embargo, a diferencia de los otros auxiliares quirales, una vez cumplida su función, el grupo sulfínico puede o bien ser eliminado o bien transformado en otras funciones añadiendo diversidad molecular al proceso sintético. A modo de ejemplo, el sulfóxido puede ser reemplazado por hidrógeno mediante hidrogenólisis,²⁹ o generar un alqueno mediante pirólisis.³⁰ Por otra parte, las transposiciones de tipo Pummerer³¹ permiten su transformación en aldehído, mientras las transposiciones de tipo sulfóxido-sulfonato³² sobre sulfóxidos alílicos pueden conducir a la obtención estereoselectiva de un alcohol alílico en una única etapa sintética. Por lo tanto, no es de extrañar que el grupo sulfínico se haya empleado como auxiliar quiral virtualmente en todas las transformaciones de formación de enlace carbono-carbono y carbono heteroátomo de las cuales cabe destacar: las reducciones de carbonilos,³³ las cicloadiciones,^{34,35}

²⁵ Evans, D. A.; Kim, A. S. en *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Ed. Paquette, L. A. Wiley: New York, **1995**; vol 1, p. 345 y referencias allí citadas.

²⁶ a) Oppolzer, W.; *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1969; b) Heathcook, H. en *Modern Synthetic Methods*; VCH-VHCA: Basel, **1982**; c) Spivey A. C. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Ed. Paquette, L. A. Wiley: New York, **1995**; vol 2, p. 975 y referencias allí citadas.

²⁷ a) Lutomski, K. A.; Meyers, A. en *Asymmetric Synthesis*, vol 3; Ed. J. D. Morrison, Academic Press, Inc.: London **1983**; p. 213; b) Frederickson, F. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 403.

²⁸ a) Enders, D. *Asymmetric Synthesis*, vol 3; Ed. Morrison J. D.; Academic Press, Inc.: London **1983**; p. 275; b) Enders, D.; Klatt, M. en *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Ed. Paquette, L. A. Wiley & Sons: New York, **1995**; p. 3368; c) Enders, D. en *Stereoselective Synthesis*; Eds. Ottow, E.; Schölkopf, K.; Schulz, B.-G.; Springer, Berlin **1994**; p.63; d) Enders, D.; Kownatka, D.; Hundertmark, T.; Prokopenko, O. F.; Runsik, J.; *Synthesis* **1997**, 649; e) Job, A.; Janeck, C. F.; Bettray, W.; Peters, R.; Enders, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2253.

²⁹ Caubère, P.; Coutrot, P. en *Comprehensive Organic Synthesis*, vol 8; Ed. Trost, B. M.; Fleming, I.; Pergamon Press: Oxford, **1991**; capítulo 4.3, p. 835.

³⁰ Buckle, D. R.; Pinto, I. L. en *Comprehensive Organic Synthesis*, vol 7; Ed. Trost, B. M.; Fleming, I.; Pergamon Press: Oxford, **1991**; capítulo 2.2, p. 124.

³¹ Kennedy, M.; McKervey, M. A. en *Comprehensive Organic Synthesis*, vol 7; Ed. Trost, B. M.; Fleming, I.; Pergamon Press: Oxford, **1991**; capítulo 2.4, p. 193.

³² a) Brückner, R. en *Comprehensive Organic Synthesis*, vol 6; Ed. Trost, B. M.; Fleming, I.; Pergamon Press: Oxford, **1991**; capítulo 4.6, p. 899. b) Evans, D. A.; Andrews, G. C. *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 147.

³³ Bonini, C; Chiummiento, L; Pullez, M; Solladié, G; Colobert, F. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5015.

³⁴ Carreño, M. C; Ribagorda, M; Somoza, A; Urbano, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2755.

epoxidaciones,³⁶ hidrocianaciones,³⁷ las condensaciones aldólicas,³⁸ la funcionalización de posiciones bencílicas³⁹ y las adiciones radicalarias.⁴⁰ Recientemente, han sido utilizados como bases de Lewis en organocatálisis, y en procesos promovidos por metales de transición, como auxiliares y como ligandos quirales. Estos últimos aspectos serán tratados con detalle en los capítulos III y IV de esta Tesis Doctoral.

La utilidad sintética del grupo sulfinilo ha quedado patente en su aplicación en la síntesis asimétrica de productos naturales de alta complejidad. Algunos de los ejemplos más representativos son la Aspicilina,⁴¹ la Macrolactina A,⁴² la Royleanona **X**,⁴³ el (+)-Hirsuteno,⁴⁴ el Estradiol,⁴⁵ las Rubiginonas A2 y C2,³⁴ el (+)-12,13-epoxi-9-trichotheceno,⁴⁶ la Aspidospermidina⁴⁷ y el (*S,R,R,R*)-Nebivolol.⁴⁸

³⁵ Carreño, M. C.; Urbano, A. *Synlett* **2005**, 1.

³⁶ Pezet, F.; Aït-Haddou, H.; Daran, J.-C.; Sasaki, I.; Balavoine, G. G. A. *Chem. Commun.* **2002**, 510.

³⁷ a) García Ruano, J. L.; Martín, A.M.; Rodríguez, J. H.; *Recent Res Devel. Organic Chem.* **2000**, 4, 261; b) García Ruano, J. L.; Cifuentes, M.; Laso, N. M.; Martín, A. M.; Rodríguez, J. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2507.

³⁸ Solladié, G.; Bauder, C.; Arece-Dubois, E.; Pasturel-Jacope, Y.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2923.

³⁹ García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Soriano, J. F.; *Org Lett.* **2003**, 5, 677.

⁴⁰ a) Mase, N.; Watanabe, Y.; Higuchi, K.; Nakamura, S.; Toru, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2002**, 2134; b) Delouvrié, B.; Fensterbank, L.; Lacôte, E.; Malacria, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 11395; c) Lacôte, E.; Delouvrié, B.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2116.

⁴¹ a) Solladié, G.; Fernández, I.; Maestro, C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32(4), 509; b) Solladié, G.; Fernández, I.; Maestro, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2(8), 801.

⁴² Marino, J. P.; McClure, M. S.; Holub, D. P.; Comasseto, J. V.; Tucci, F. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1664.

⁴³ Carreño, M. C.; García Ruano, J. L.; Toledo, M. A.; *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 288.

⁴⁴ a) Hua, D. H.; Venkataraman, S.; Ostrander, R. O.; Sinai-Zingde, G.; MacCann, P. J.; Coulter, M. J.; Xu, M. R. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 507; b) Hua, D. H.; Sinai-Zingde, G.; Venkataraman, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 4088.

⁴⁵ Posner, G. H.; Switzer, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 1239.

⁴⁶ Hua, D. H.; Venkataraman, S.; Chan-Yu-King, R.; Paukstelis, J. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4741.

⁴⁷ Marino, J. P.; Rubio, M. B.; Cao, G.; De Dios, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13398.

⁴⁸ Carreño, C.; Hernández-Torres, G.; Ribagorda, M.; Urbano, A. *Chem. Commun.* **2009**, 6129.

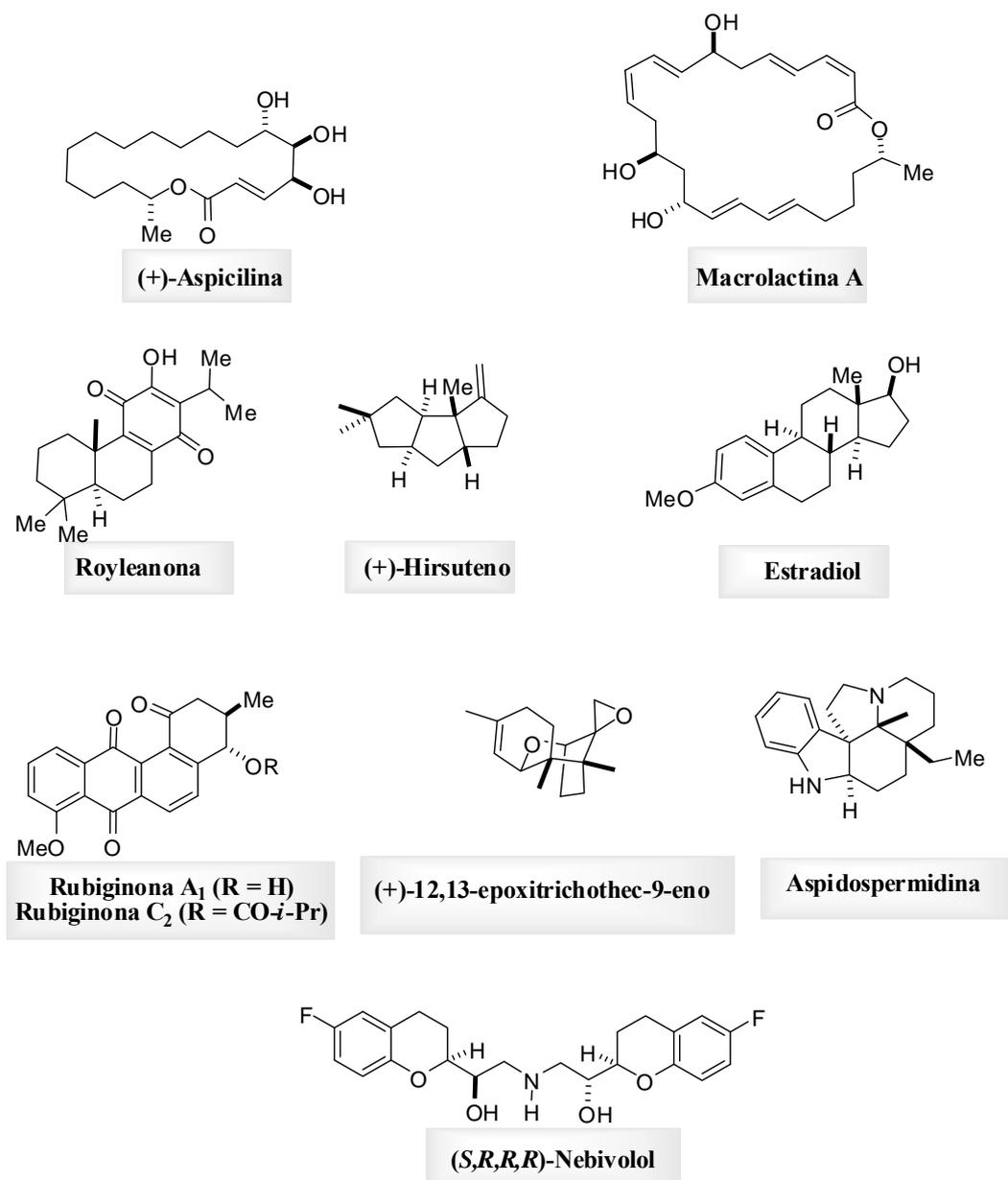


Figura 2: Algunos de los productos naturales sintetizados mediante el uso de sulfóxidos en una de las etapas clave de la síntesis.

Por otra parte, el interés hacia la síntesis de los sulfóxidos no radica únicamente en su uso como herramienta sintética, sino también por su significado biológico.

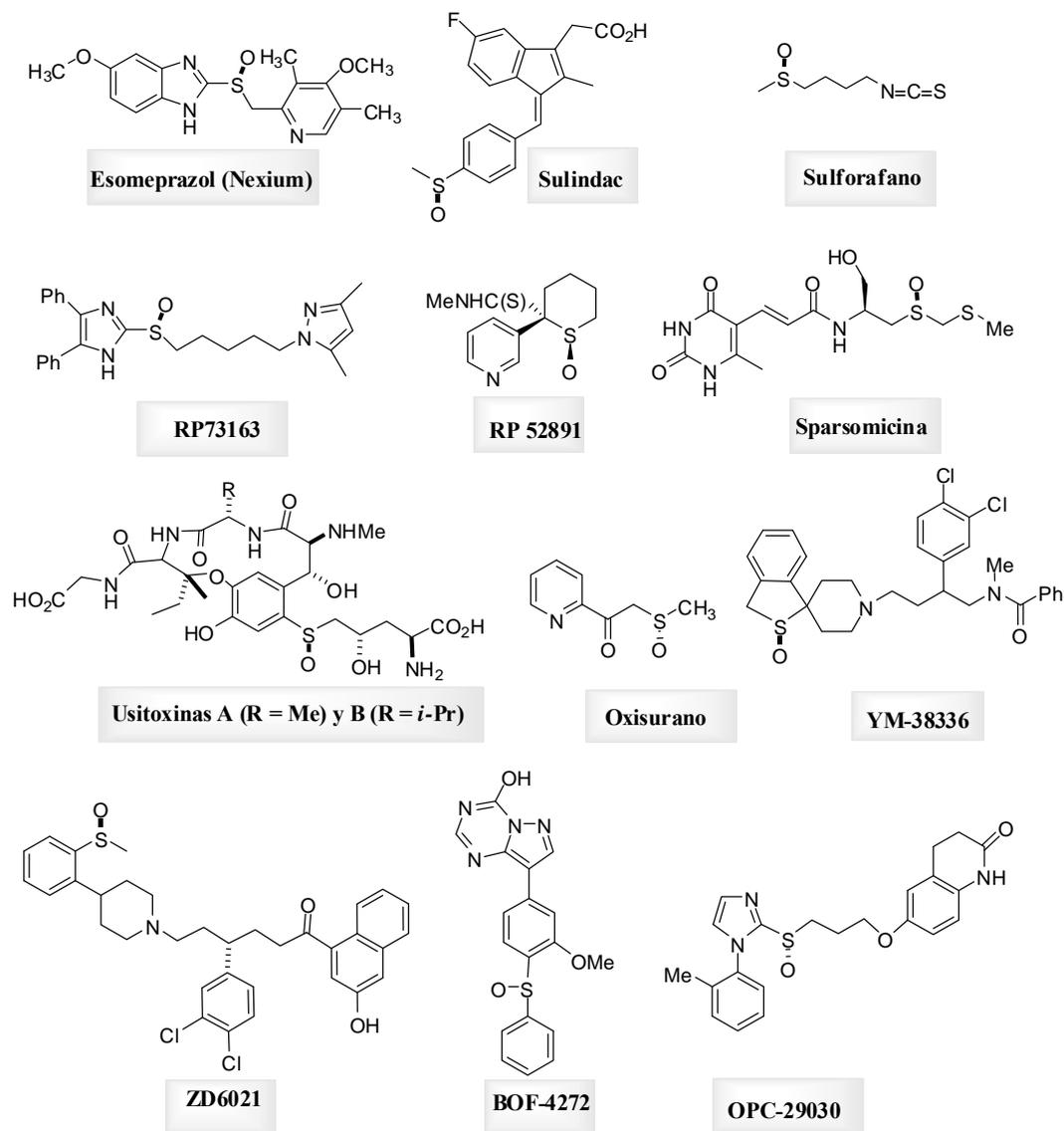


Figura 3: Algunos sulfóxidos biológicamente activos.

Los sulfóxidos biológicamente activos son generalmente metabolitos de tioéteres tanto naturales como sintéticos debido a la presencia en el organismo de múltiples sistemas oxidativos. La oxidación de tioéteres proquirales en sistemas biológicos genera dos enantiómeros que sufren habitualmente inhibiciones enzimáticas y metabolismos altamente dependientes de la configuración absoluta del azufre sulfinílico. Por otro lado, uno de los medicamentos más vendido en el mundo, el omeprazol, es un sulfóxido.⁴⁹ El omeprazol, comercializado hasta fechas muy recientes únicamente en forma racémica bajo el nombre de Prilosec o Losec, es un inhibidor de la bomba de protones y es ampliamente utilizado en el tratamiento de la úlcera gástrica. Siguiendo la estrategia del *chiral switch* comentada en el apartado I. 1, en el 2001 la empresa Astra-Zeneca introdujo en el mercado el isómero (*S*), Esomeprazol, bajo el nombre de NexiumTM.⁵⁰ Otros sulfóxidos biológicamente activos que hay que destacar son: el Sulindac^{51,52} (medicamento antiinflamatorio), el sulforafano (anticanceroso),⁵³ el RP73163 (inhibidor de ACAT),⁵⁴ el RP52891 (activador de canales de potasio),⁵⁵ la esparsomocina (antibacteriano y antifungico),⁵⁶ las Usitoxinas A y B (antimitótico),⁵⁷ el oxisurano (inmunosupresor),⁵⁸ el YM-38336⁵⁹ y el ZD6021^{60,61} (inhobidores de los receptores de

⁴⁹ 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.

⁵⁰ Carlsson, E.; Lindberg, P.; von Unge, S. *Chemistry in Britain*. May **2002**, 42.

⁵¹ Maguire, R.; Papot, S.; Ford, A.; Touhey, S.; O'Connor, R.; Clynes, M. *Synlett*, **2001**, 41.

⁵² Legros, J.; Dehli, J. R.; Bolm, Carsten. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 19.

⁵³ Brown, T. J.; Chapman, R. F.; Cook, D. C.; Hart, T. W.; McLay, I. M.; Jordan, R.; Mason, J. S.; Palfreyman, M. N.; Walsh, R. J.; Withnall, M. T.; Aloup, J.-C.; Caverio, I.; Fargen, D.; James, C.; Mondot, S. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 3613.

⁵⁴ a) Kubec, R.; Svodova, M.; Velisek, J.; *Agric. Food Chem.* **2000**, 48, 428; b) Komatsu, W.; Miura, Y.; Yagasaki, K. *Lipids* **1998**, 33, 499. c) Kyung, K. H.; Han, D. C.; Fleming, H. P. *J. Food Sci.* **1997**, 62, 406.

⁵⁵ Okamoto, K.; Nishito, T. *J. Biol. Chem.* **1995**, 270, 7816.

⁵⁶ Ortega, M. P.; García, M. D. C.; Gijón, M. A.; Casa-Juana, M. F. D.; Priego, J. G.; Crespo, M. S.; Sunkel, C. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1990**, 255, 28.

⁵⁷ Koiso, Y.; Li, Y.; Iwasaki, S. *J. Antibiotics* **1994**, 47, 765.

⁵⁸ Farrell, N.; Kiley, D. M.; Schimidt, W.; Hacker, M. P.; *Inorg. Chem.* **1990**, 29, 397.

⁵⁹ Kubota, H.; Kakefuda, A.; Nagaoka, H.; Yamamoto, O.; Ikeda, K.; Takeuchi, M.; Shibamura, T.; Isomura, Y. *Chem. Farm. Bull.* **1998**, 46, 242.

neuroquininas), el BOF-4272 (inhibidor de la biosíntesis del ácido úrico),⁶² y el OPC-29030 (inhibidor plaquetario).⁶³

I. 4. Síntesis enantioselectiva de derivados quirales de azufre: Perspectiva Histórica y Estado Actual.

Dada la importancia de los derivados quirales de azufre en síntesis asimétrica, no resulta extraño que se hayan desarrollado numerosas metodologías encaminadas a su preparación. Hasta mediados de la década de los 90, la mayor parte, si no la totalidad de la química desarrollada con este tipo de compuestos, se basaba en la utilización de *p*-tolilsulfinil derivados⁶⁴ debido principalmente a la ausencia de metodologías sintéticas adecuadas para la preparación de otro tipo de sulfinil derivados en forma enantiopura. Sin embargo, por una parte, como puede comprobarse a partir del análisis estructural de los compuestos presentados en la Figura 3, varios de los sulfóxidos biológicamente activos tienen estructuras de dialquil sulfóxidos, cuya síntesis era imposible con los métodos existentes a principios de la década de los 90. Y por otra parte, a partir de finales de los 80 empiezan a aparecer ciertos estudios que ponían de manifiesto que la utilización de alquil sulfóxidos con sustituyentes voluminosos sobre el azufre, permite un mayor control de la estereoquímica de muchos procesos, en comparación con los aril derivados. En concreto, los primeros trabajos llevados a cabo por el grupo de Casey mostraron la superioridad del *tert*-butil sulfóxido sobre el *p*-tolilsulfinil derivado en la reacción de adición de

⁶⁰ Estudios biológicos: Albert, J. S.; Aharony, D.; Andisik, D.; Barthlow, H.; Bernstein, P. R.; Bialecki, R. A.; Dedinas, R.; Dembofski, B. T.; Hill, D.; Kirkland, K.; Koether, G. M.; Kosmider, B. J.; Ohnmacht, C.; Palmer, W.; Potts, W.; Rumsey, W.; Shen, L.; Shenvi, A.; Sherwood, S.; Warwick, P.J.; Russel, K. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3972.

⁶¹ Nueva aproximación para la síntesis industrial: Moseley, J. D.; Moss, W. O. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 53.

⁶² Renfrey, S.; Featherstne, J. *Nature Rev. Drug. Discov.* **2002**, *1*, 175.

⁶³ Chooi, S. Y. M.; Leung, P. H.; Sim, K. ; Y.; Tan, K. S.; Kon, O. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 49.

⁶⁴ Solladié, G. *Heteroat. Chem.* **2002**, *13*, 443.

Michael.⁶⁵ Un comportamiento similar ha sido observado posteriormente por Ellman en la síntesis de aminas quirales y en catálisis asimétrica,⁶⁶ en la reacción de aziridinación de sulfonilaminas llevada a cabo por Ruano y Fernández⁶⁷ y en la reacción de Pauson-Khand estudiada por Carretero.⁶⁸ Teniendo en cuenta estas premisas que ponen de manifiesto la necesidad de disponer de una metodología general capaz de permitir la síntesis de cualquier tipo de sulfonil derivado sin ningún tipo de restricciones estructurales, en las dos últimas décadas se ha llevado a cabo un esfuerzo sintético enorme por parte de varios grupos de investigación encaminado a alcanzar este objetivo. A continuación presentamos, de manera resumida, las aproximaciones más significativas en la síntesis de sulfóxidos ópticamente puros empezando por las metodologías históricamente significativas, y siguiendo por aquellas aproximaciones que, aunque recientes, son de índole general y han demostrado además su valor sintético. Este último parámetro, quizás más subjetivo, está basado en el análisis de la literatura, tomando como dato significativo la aceptación de la metodología descrita por parte de la comunidad científica, dicha aceptación se refiere a su utilización por grupos diferentes a aquellos que la han desarrollado.

I. 4. 1. Oxidación asimétrica de sulfuros: La oxidación asimétrica de sulfuros proquirales es quizás la metodología más directa y teóricamente más eficiente para la síntesis de sulfóxidos enantiopuros. Aunque a primera vista parece una tarea de extrema sencillez, la experiencia acumulada durante los últimos años ha demostrado que éste no es el caso, debido fundamentalmente a que los sulfuros ó tioéteres proquirales son ejemplos de sustratos no funcionalizados, impidiendo la formación de un estado de

⁶⁵ Casey, M.; Manage, A. C.; Nezhat, L. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5821.

⁶⁶ (a) Liu, G.; Cogan, D.A.; Owens, T.D.; Tang, T.P.; Ellman, J.A. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1278.

(b) Owens, T.D.; Hollander, F.J.; Oliver, A.G.; Ellman, J.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1539.

⁶⁷ García-Ruano, J.L.; Fernández, I.; del Prado, M.; Alcudia, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 3407.

⁶⁸ Adrio, J.; Carretero, J.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121(32), 7411.

transición ordenado necesario par una buena inducción asimétrica. A parte de las oxidaciones diastereoselectivas cuya generalidad es escasa,⁶⁹ las aproximaciones enantioselectivas hacia los sulfóxidos o.p. han sido llevadas a cabo utilizando tanto oxidantes biológicos como químicos.⁷⁰

En el caso de las oxidaciones biológicas,⁷¹ pueden emplearse tanto microorganismos, especialmente hongos,⁷² como enzimas aisladas,⁷³ destacando entre ellas las monooxigenasas⁷⁴ y las peroxidasa.⁷⁵

⁶⁹ (a) Arai, Y.; Matsui, M.; Koizumi, T.; Shiro, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1983. (b) Arai, Y.; Hayashi, T.; Koizumi, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6143. (c) De Lucchi, O.; Lucchini, V.; Marchioro, C.; Valle, G. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1457. (d) De Lucchi, O.; Marchioro, C.; Modena, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 878.

⁷⁰ Kagan, H. B. En *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I. (Ed); Willey-VCH: Nueva York, **2000**, p. 327.

⁷¹ (a) Holland, H. L. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 171. (b) Holland, H. L. *Organic Synthesis with Oxidative Enzymes*; Wiley-VCH: Nueva York, **1992**, p. 255. (c) Holland, H. L. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 473.

⁷² (a) Porto, A. L. M.; Cassiola, F.; Dias, F. L. P.; Joekes, I.; Gushikem, Y.; Rodrigues, J. A. R.; Moran, P. J. S.; Manfio, G. P.; Marsaioli, A. J. *J. Mol. Cat. B: Enzym.* **2002**, *19-20*, 327. (b) Holland, H. L.; Turner, C. D.; Andreana, P. R.; Nguyen, D. *Can. J. Chem.* **1999**, *77*, 463. (c) Holland, H. L.; Brown, F. M.; Lakshmaiah, G.; Larsen, B. G.; Patel, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 683. (d) Tang, J.; Brackenridge, I.; Roberts, S. M.; Beecher, J.; Willets, A. J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13217. (e) Beecher, J.; Brackenridge, I.; Roberts, S. M.; Tang, J.; Willets, A. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1995**, *1*, 1641. (f) Allen, C. C. R.; Boyd, D. R.; Dalton, H.; Sharma, N. D.; Haughley, S. A.; McMordie, R. A. S.; McMurray, B. T.; Sheldrake, G. N.; Sproule, K. *J. Chem. Soc. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 119. (g) Madesclaire, M.; Fauve, A.; Meltin, J.; Carpy, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 311.

⁷³ (a) Colonna, S.; Del Sordo, S.; Gaggero, N.; Carrea, G.; Pasta, P. *Heteroatom Chem.* **2002**, *13*, 467. (b) Colonna, S.; Gaggero, N.; Pasta, P. En *Asymmetric Oxidation Reactions*; T. Katsuki (Ed); Oxford University Press: Oxford, **2001**, p. 227. (c) Van Pée, K. H. En *Enzyme Catalysis in Organic Chemistry*; Drauz, K.; Waldman, H. (Eds.); Wiley-VCH: Weinheim, **1995**, p. 780. (d) Colonna, S. En *Stereocontrolled Organic Synthesis*; Trost, B. M. (Ed.); Blackwell: Londres, **1994**, p. 435.

⁷⁴ (a) Fisher, M. B.; Rettie, A. E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 613. (b) Colonna, S.; Gaggero, N.; Carrea, G.; Pasta, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 439. (c) Colonna, S.; Gaggero, N.; Pasta, P.; Ottolina, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 2303. (d) Colonna, S.; Gaggero, N.; Bertinotti, A.; Carrea, G.; Pasta, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1123. (e) Ottolina, G.; Pasta, P.; Carrea, G.; Colonna, S.; Dallavalle, S.; Holland, H. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1375. (f) Pasta, P.; Carrea, G.; Redigolo, B.; Riva, S.; Colonna, S.; Gaggero, N.; Battistel, E.; Bianchi, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1063.

En lo que se refiere a las oxidaciones con agentes químicos,⁷⁶ destacan a su vez dos metodologías. La primera de ellas es una modificación de la epoxidación asimétrica de alcoholes alílicos de Sharpless,⁷⁷ en la que se utiliza Ti(O-*i*Pr)₄, ^tBuOOH y DET, publicada simultáneamente por los grupos de Modena⁷⁸ y Kagan⁷⁹ y desarrollada fundamentalmente por este último.⁸⁰ Posteriormente se han ensayado algunas modificaciones, como emplear como oxidantes otros hidroperóxidos⁸¹ o variar la fuente de quiralidad (binaftoles en lugar de DET)⁸² que han permitido utilizar cantidades catalíticas de titanio y mejorar la enantioselectividad del proceso. Con el fin de mejorar la enantioselectividad obtenida con catalizadores de titanio, se han empleado estrategias que utilizan catalizadores con metales de transición como el vanadio⁸³ y el magnesio.⁸⁴

⁷⁵ (a) Van de Velde, F.; Van Rantwijk, F.; Sheldon, R. A. *Trend. Biotechnol.* **2001**, *19*, 73. (b) Dai, L.; Klibanov, A. M. *Biotechnol. Bioeng.* **2000**, *70*, 353. (c) Colonna, S.; Gaggero, N.; Richelini, C.; P. Pasta. *Trend. Biotechnol. Bioeng.* **1999**, *17*, 163. (d) M. P. J. Van Deurzen; F. Van Rantwijk; R. Sheldon, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13183. (e) Andersson, M.; Willetts, A.; Allenmark, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8544. (f) Ozaki, S.; Ortiz de Montellano, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7056.

⁷⁶ Bolm, C.; Muñoz, K.; Hildebrand, J. P. En *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. (Eds.); Springer: Nueva York, **1999**, vol.2, p. 697.

⁷⁷ (a) Johnson, R. A.; Sharpless, K. B. En *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I. (Ed); Wiley-VCH: Nueva York, **2000**, p. 231. (b) Katsuki, T. En *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. (Eds.); Springer: Nueva York, **1999**, vol. 2, p. 621. (c) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5964.

⁷⁸ Di Furia, F.; Modena, G.; Seraglia, R. *Synthesis* **1984**, 325.

⁷⁹ (a) Pitchen, P.; Dunach, E.; Desmukh, N. N.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8188. (b) Pitchen, P.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett* **1984**, *24*, 1049.

⁸⁰ Kagan, H. B.; Diter, P. *Organosulfur Chem.* **1988**, *2*, 139.

⁸¹ (a) Massa, A.; Siniscalchi, F. R.; Bugatti, V.; Lattanzi, A.; Scettri, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1277. (b) Cardellicchio, C.; Fracchiolla, G.; Naso, F.; Tortorella, P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 525. (c) Brunel, J. M.; Kagan, H. B. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1996**, *133*, 1109. (d) Brunel, J. M.; Kagan, H. B. *Synlett* **1996**, 404. (e) Kagan, H. B.; Rebiere, F. *Synlett* **1990**, 643. (f) Zhao, S. H.; Samuel, O.; Kagan, H. B. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5135.

⁸² (a) Capozzi, M. A. M.; Cardellicchio, C.; Fracchiolla, G.; Naso, F.; Tortorella, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4708. (b) Bolm, C.; Dabard, O. A. G. *Synlett* **1999**, 360. (c) Donnoli, M. I.; Superchi, S.; Rosini, C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9392. (d) Komatsu, N.; Hashizume, M.; Sugita, S.; Uemura, T. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4529. (e) Komatsu, N.; Nishibayashi, Y.; Sugita, T.; Uemura, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5391.

⁸³ (a) Bolm, C. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *237*, 245. (b) Bolm, C.; Bienewald, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2640.

Paralelamente, Davis ha aplicado las *N*-sulfoniloxaziridinas derivadas del alcanfor, ya empleadas con éxito en otras oxidaciones,⁸⁵ a la transformación enantioselectiva de sulfuros en sulfóxidos,⁸⁶ obteniendo buenos resultados especialmente cuando existe una gran diferencia de volumen estérico entre los dos sustituyentes unidos al azufre.

De todos estos trabajos puede concluirse que las oxidaciones asimétricas de sulfuros, aunque de indudable interés, proporcionan resultados dispares en función de la naturaleza del sustrato, habiéndose empleado, en la mayor parte de los casos, para preparar *alquilarilsulfóxidos*.

I. 4. 2. Sustitución nucleófila sobre derivados quirales de azufre: La reacción de derivados organometálicos con especies electrófilas de azufre es, sin lugar a dudas, el método más empleado en la preparación de sulfóxidos enantioméricamente enriquecidos.

En 1962, Andersen⁸⁷ descubrió la reacción que lleva su nombre y que consiste en el desplazamiento del resto alcoxilo de un sulfinato enantioméricamente puro al tratarlo con un reactivo de Grignard.^{88,89} La reacción transcurre con completa inversión de la

⁸⁴ (a) Brinksma, J.; La Crois, R.; Feringa, B. L.; Donnoli, M. I.; Rosini, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4049. (b) Noda, K.; Hosoya, N.; Irie, R.; Yamashita, Y.; Katsuki, T. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9609. (c) Noda, K.; Hosoya, N.; Yanai, K.; Irie, R.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1887. (d) Palucki, M.; Hanson, P.; Jacobsen, E. N. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7111.

⁸⁵ Davis, F. A.; Chen, B. -C. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 919.

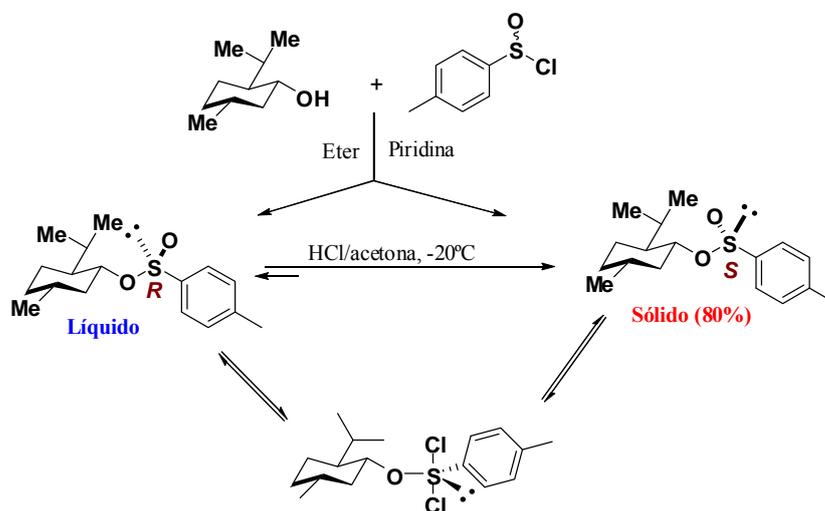
⁸⁶ (a) Davis, F. A.; Reddy, R. T.; Kasu, P. V. N.; Portonovo, P. S.; Carroll, P. J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3625. (b) Davis, F. A.; Sheppard, A. C. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5703. (c) Davis, F. A.; Weismiller, M. C.; Murphy, C. M.; Reddy, R. T.; Chen, B. C. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7274. (d) Davis, F. A.; Reddy, R. T.; Han, W.; Carroll, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1428. (e) Davis, F. A.; Reddy, R. T.; Weismiller, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5964. (f) Davis, F. A.; Towson, J. C.; Weismiller, M. C.; Lal, S.; Carroll, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8477.

⁸⁷ Andersen, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 93.

⁸⁸ (a) Andersen, K. K. *Int. J. Sulfur Chem.* **1971**, *6*, 69. (b) Andersen, K. K.; Gaffield, W.; Papanicolaou, N. E.; Foley, J. W.; Perkins, R. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5637.

⁸⁹ Las reacciones de magnesianos con sulfinatos racémicos fueron descritas previamente: (a) Gilman, H.; Robinson, J. D. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1929**, *45*, 636. (b) Gilman, H.; Robinson, J.; Beaber, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1926**, *48*, 2715.

configuración en el azufre,⁹⁰ obteniéndose por tanto, sulfóxidos con una pureza enantiomérica igual a la del sulfinato de partida. Sin embargo, es el trabajo de Solladié y Mioskowski,⁹¹ sobre la síntesis asimétrica mediada por recristalización del (S)-*p*-toluenosulfinato de mentilo,⁹² el que ha hecho que la aproximación de Andersen sea de utilidad sintética.



Esquema 1

El tratamiento de cloruro de *p*-toluenosulfinilo con mentol y piridina da lugar a una mezcla de epímeros en el átomo de azufre que puede equilibrarse por tratamiento con HCl, precipitando uno de los diastereoisómeros con un rendimiento final del 80% (Esquema 1). Es de destacar la alta eficiencia de este proceso que permite disponer de

⁹⁰ (a) Axelrod, M.; Bickart, P.; Jacobus, J.; Green, M. M.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4835. (b) Mislow, K.; Green, M. M.; Laur, P.; Melillo, J. T.; Simmons, T.; Ternay Jr, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2329.

⁹¹ (a) Solladié, G.; Hutt, J.; Girardin, A. *Synthesis* **1987**, 173. (b) Mioskowski, C.; Solladié, G. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 227. Para una síntesis en fase sólida, ver: (c) Rolland, C.; Hanquet, G.; Ducep, J.-B.; Solladié, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9077.

⁹² El *p*-toluenosulfinato de mentilo fue sintetizado por primera vez en 1925: Phillips, H. *J. Chem. Soc.* **1925**, *127*, 2552.

cantidades de centenas de gramos del agente sulfinilante en un tiempo muy corto y con alta pureza óptica. Sin embargo, la aproximación presenta la desventaja de su poca generalidad, ya que los sulfinatos alquílicos son aceites que no se pueden recrystalizar, limitando, por lo tanto, la metodología a la síntesis de aril aril ó aril alquil sulfóxidos. Con el fin de superar esta limitación, a partir de principios de los 90 se han desarrollado varias aproximaciones altamente eficientes, por lo que se puede afirmar que actualmente es posible sintetizar cualquier tipo de sulfóxido. Se trata, en general, de procesos que transcurren en dos etapas, en los que la primera sirve para sintetizar el agente sulfinilante, bien mediante un proceso diastereoselectivo, ó bien mediante un proceso catalítico enantioselectivo. En la figura 4, se recogen los agentes sulfinilantes más significativos desarrollados en las dos últimas décadas.^{93,94,95,96,97} De todos ellos, cabe destacar las *N*-sulfiniloxazolidinonas de Evans,⁹⁸ cuya preparación se lleva a cabo por reacción de las oxazolidinonas metaladas con cloruros de sulfinilo o bien por oxidación de las correspondientes *N*-sulfeniloxazolidinonas. En ambos casos la diastereoselectividad es pobre o moderada. La utilidad de estos compuestos fue puesta de manifiesto mediante su empleo en la síntesis de sulfóxidos de estructura variada y de otras especies quirales de azufre, como sulfinatos y sulfinamidas. Las reacciones transcurren con buenos rendimientos y excelentes estereoselectividades. Es de destacar, además, la elevada reactividad de las *N*-sulfiniloxazolidinonas, al menos dos órdenes de magnitud superior a la del *p*-toluensulfinato de mentilo.

⁹³ (a) Whitesell, J. K.; Wong, M. –S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 597. (b) Whitesell, J. K.; Wong, M. –S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4552.

⁹⁴ Oppolzer, W.; Wills, M.; Starkemann, C.; Bernardinelli, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4117.

⁹⁵ Strickler, R. R.; Schwan, A. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *10*, 4065.

⁹⁶ Oppolzer, W.; Froelich, O.; Wiaux-Zamar, C.; Bernardinelli, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2825.

⁹⁷ Kawecky, R.; Urbanczyk-Lipkowska, Z. *Synthesis* **1996**, 603.

⁹⁸ Evans, D. A.; Faul, M. M.; Colombo, L.; Bisaha, J. J.; Clardy, J.; Cherry, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5977.

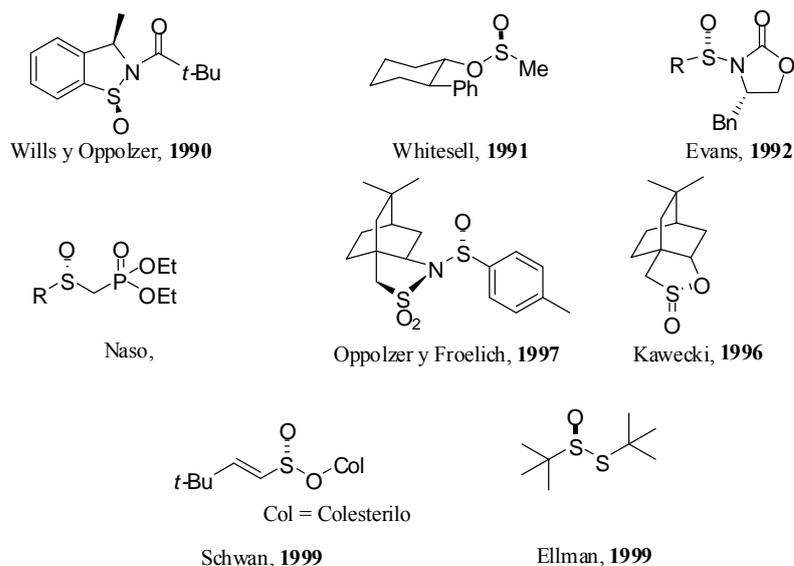


Figura 4

Naso y col.⁹⁹ han desarrollado el uso de sulfóxidos como agentes de sulfinilación. En ellos, el grupo saliente es un carbanión estabilizado por su naturaleza arílica o por encontrarse en posición contigua a un grupo fosforilo. La síntesis de estos agentes, empleados fundamentalmente en la preparación de sulfóxidos dialquílicos, se lleva a cabo mediante oxidación asimétrica de los sulfuros precursores en presencia de $Ti(Oi-Pr)_4$.

De todos estos métodos, el que más aceptación ha recibido de la comunidad científica (ver capítulo II), es el método desarrollado a finales de los 90 por Ellman y col.¹⁰⁰ El agente sulfinilante es en este caso es el *terc*-butiltiosulfinato de *terc*-butilo, obtenido por oxidación asimétrica de un sustrato de bajo coste, el disulfuro de di-*terc*-

⁹⁹ Capozzi, M. A. M.; Cardellicchio, C.; Naso, F.; Tortorella, P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2843.

¹⁰⁰ (a) Weix, D. J.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1317. (b) Cogan, D. A.; Liu, G.; Kim, K.; Backes, B. J.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8011. (c) Liu, G.; Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913. Para una síntesis enzimática del *t*-butiltiosulfinato de *t*-butilo, véase: (d) Colonna, S.; Gaggero, N.; Carrea, G.; Pasta, P.; Alphanh, V.; Furstos, R. *Chirality* **2001**, *13*, 40.

butilo, con un catalizador de vanadio, según la metodología desarrollada por el grupo de Bolm.

Esta aproximación se emplea frecuentemente en la preparación de *terc*-butilsulfóxidos y *terc*-butilsulfinamidas.¹⁰¹

Otro gran grupo de agentes sulfinilantes que merece mención especial son los que presentan dos restos con buena capacidad nucleófuga unidos al azufre. Este tipo de funcionalidad permite potencialmente preparar cualquier sulfóxido a partir de un único precursor mediante desplazamiento sucesivo de dichos restos, (Figura 5).

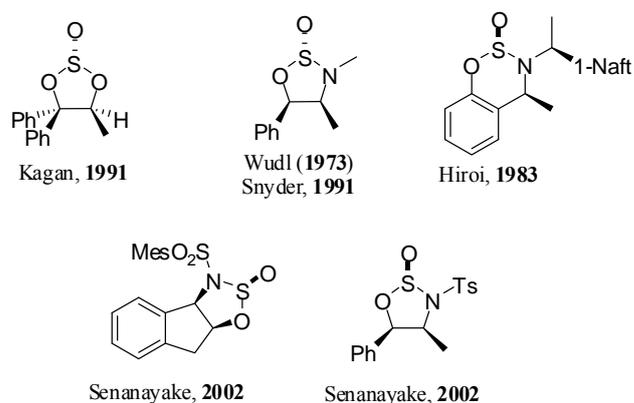


Figura 5

Dentro de estas estrategias, una de las más clásicas es la utilización de sulfitos quirales, desarrollada por el grupo de Kagan.¹⁰² Este sulfito se prepara con un 70% de rendimiento a partir de un diol derivado de lactato de etilo. Su reacción con derivados organometálicos, especialmente magnesianos, da lugar a hidroxisulfinatos, dónde la

¹⁰¹ Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 984.

¹⁰² (a) Rebiere, F.; Samuel, O.; Ricard, L.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5991. (b) Ribiere, F.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3659. (c) Para una utilización previa de sulfitos en la preparación de sulfinatos no racémicos, ver: Drabowicz, J.; Legedz, S.; Mikołajczyk, M. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5243.

selectividad en la apertura es muy dependiente del tamaño estérico del magnesiano. La quimioselectividad de la reacción es muy variable, nula en algunos casos y excelente en otros. Este hecho obliga al aislamiento y purificación de los hidroxisulfatos que, por tratamiento con un segundo reactivo organometálico, dan lugar a sulfóxidos enantioméricamente puros con rendimientos cuantitativos. Para subsanar la falta de quimioselectividad en la apertura de los sulfitos, parece razonable aumentar la diferencia en la capacidad nucleófila de los dos restos que van a actuar como grupos salientes. Con esta filosofía se han utilizado los sulfamiditos, en los que se aprovecha la mayor capacidad nucleófila del resto alcoxilo para lograr una apertura totalmente selectiva en las reacciones con compuestos organometálicos.

Los sulfamiditos fueron aplicados a reacciones de sulfinilación por primera vez por Wudl y Lee¹⁰³ utilizando efedrina como aminoalcohol precursor. Los resultados obtenidos por estos autores fueron muy pobres. En 1991,¹⁰⁴ Benson y Snyder publicaron un trabajo en el que, utilizando el mismo sulfamidito, mejoraban sustancialmente los resultados, aunque en líneas generales la aproximación seguía sin tener generalidad ni utilidad sintética. Hiroi y col.¹⁰⁵ han descrito una familia de sulfamiditos en los que el resto oxigenado es un fenol (Figura 5). El método se aplicó únicamente a la preparación de PhSOMe y PhSON-Bu y tan solo da buen resultado cuando se usan como nucleófilos MeMgBr en la primera etapa y PhLi en la segunda. Una de las aproximaciones más eficientes en este contexto es la desarrollada por Senanayake y col.^{106,107} en la que

¹⁰³ (a) Wudl, F.; Lee, T. B. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 6349. (b) Wudl, F.; Lee, T. B. K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1972, 61.

¹⁰⁴ Benson, S. C.; Snyder, J. K. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 5885.

¹⁰⁵ (a) Hiroi, K.; Sato, S.; Kitayama, R. *Chem. Pharm. Bull.* 1983, 31, 3471. (b) Hiroi, K.; Kitayama, R.; Sato, S. *Heterocycles* 1981, 15, 879. (c) Hiroi, K.; Sato, S.; Kitayama, R. *Chem. Lett.* 1980, 558.

¹⁰⁶ Han, Z.; Krishnamurthy, D.; Grover, P.; Wilkinson, H. S.; Fang, Q. K.; Su, X.; Lu, Z.-H.; Magiera, D.; Senanayake, C. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 2032.

¹⁰⁷ (a) Han, Z.; Krishnamurthy, D.; Grover, P.; Fang, Q. K.; Senanayake, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 7880. Para aplicaciones posteriores a la síntesis de aminas quirales, véase: (b) Han, Z.; Krishnamurthy, D.; Grover, P.; Fang, Q. K.; Pflum, D. A.; Senanayake, C. H. *Tetrahedron Lett.*

emplean como agentes sulfinilantes sulfamiditos derivados de aminoindanol y norefedrina, que se obtienen fácilmente a escala de multigramos y en los que el átomo de N se encuentra en forma de sulfonamida. La presencia de un grupo altamente electroatrayante sobre el átomo de nitrógeno tiene como consecuencia que el primer ataque del organometálico lleve a la formación de sulfinatos diastereoméricamente puros en lugar de sulfenamidas, facilitando así el ataque del segundo organometálico para la síntesis de los sulfóxidos deseados, (Figura 5).

I. 5. Metodología de la DAG.

En nuestro caso, la aproximación sintética utilizada para preparar todos los sulfinil derivados de esta Tesis Doctoral, se basa en la aplicación del “método de la diacetón-D-glucosa”,¹⁰⁸ puesto a punto por miembros de nuestro grupo de investigación, este método es el resultado de una aproximación general enantiodivergente para la síntesis de los dos enantiómeros de un gran número de dialquil, diaril y alquil aril sulfóxidos. (Esquema 2). La reacción del derivado de la D-glucosa (actualmente el azúcar más barato del mercado) diacetón-D-glucosa (DAG) con varios cloruros de alquil (Me, Et, Pr, *i*-Pr, *t*-Bu) y *p*-tolil sulfinilo en THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, utilizando piridina como base, da lugar a los correspondientes sulfinatos de DAG, con altos rendimientos químicos y selectividades a favor del isómero R_S (el rango de diastereoselectividad oscila entre 86:14 y $\geq 98\leq 2$). Cuando se utiliza como base DIPEA en lugar de piridina, la diastereoselectividad de la reacción es aún mejor, obteniéndose un único isómero en la mayoría de los casos. Sorprendentemente, este isómero presenta la configuración contraria (S_S) en el azufre sulfinílico a la que se obtiene utilizando piridina como base.

2003, 44, 4195. (c) Han, Z.; Krishnamurthy, D.; Pflum, D.; Grover, P.; Wald, S. A.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4025.

¹⁰⁸ (a) Fernández, I.; Khiar, N.; Llera, J.M.; Alcudia, F. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6789. (b) Khiar, N.; Fernández, I.; Alcudia, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5719. (c) Khiar, N.; Alcudia, F.; Espartero, J.-L.; Rodríguez, L.; Fernández, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7598.

Además de la alta diastereoselectividad de la reacción, los sulfinatos de DAG diastereoisómeros se pueden separar fácilmente por cromatografía en columna de gel de sílice o por cristalización. Otro rasgo importante de la metodología de la DAG es que la formación de los sulfinatos tiene lugar con resolución cinética dinámica (RCD) de los cloruros de sulfinilo de partida. De acuerdo con esto, la condensación de 1.2 equivalentes de cloruro de metilsulfinilo racémico con 1 equivalente de DAG utilizando piridina o DIPEA como base, da lugar a los metilsulfinatos de DAG de configuración R_S o S_S con un rendimiento del 86% y 90% respectivamente (Esquema 2).

Adicionalmente, los sulfinatos de DAG son excelentes agentes sulfinilantes ya que su reacción de un derivado de Grignard conduce a los correspondientes sulfóxidos con rendimientos y selectividades elevados. De esta manera se han obtenido los dialquil, alquil aril y diaril sulfóxidos tanto impedidos como no impedidos en sus dos formas enantioméricas, (Esquema 2).

Muchos de estos sulfóxidos se han utilizado con gran éxito por nuestro grupo y otros grupos de investigación,^{109,110,111,112,113} para la síntesis de compuestos de interés tanto biológico como sintético.

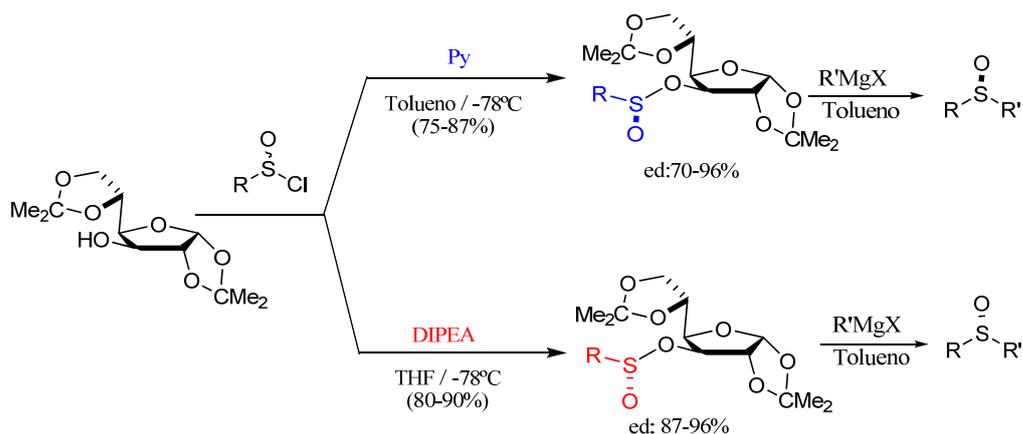
¹⁰⁹ Arroyo-Gómez, Y.; López-Sastre, J. A.; Rodríguez-Amo, J. F.; Santos-García, M.; Sainz-Tejedor, M. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1994**, *1*, 2177.

¹¹⁰ Díaz Bueno, N.; Alonso, I.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *120*, 7129.

¹¹¹ Cogan, D. A.; Liu, G.; Kim, K.; Backes, B. J.; Ellma, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8011.

¹¹² a) Toru, T.; Watanabe, Y.; Tsusaka, M.; Ueno, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10464. b) Mase, N.; Watanabe, Y.; Ueno, Y.; Toru, T. *J. Org. Chem* **1997**, *62*, 7794.

¹¹³ Yabuuchi, T.; Kusumi, T. *J. Am Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10646.



Esquema 2

Estos resultados, además de revelar la gran capacidad de la metodología de la DAG para la síntesis de sulfóxidos enantioméricamente puros, confirman el efecto estereodirector de la amina terciaria aquiral utilizada en el primer paso, este efecto permite la utilización de un único inductor de quiralidad, la DAG, para la síntesis de ambos sulfinatos de DAG epímeros en el azufre de forma enantiodivergente, modificando simplemente la base aquiral. Debido a su peculiaridad, hemos vertido un gran esfuerzo para poder entender las bases moleculares de este efecto. En primer lugar, un estudio de la relación estructura-actividad de la amina terciaria muestra que ni la basicidad ni la hibridación de la amina es importante y que el único parámetro significativo es su impedimento estérico. Basándonos en estos datos experimentales, hemos propuesto un modelo basado principalmente en la formación de un intermedio de tipo sulfurano pentavalente, capaz de provocar la seudorotación durante la reacción, y de explicar tanto la enantiodivergencia como la RCD de la aproximación.^{108a} Este modelo, ha sido validado

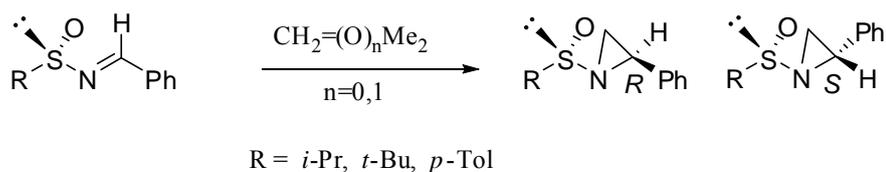
recientemente mediante cálculos teóricos llevados a cabo en colaboración con el grupo del profesor Feliu Maseras del ICIQ.¹¹⁴

I. 6. Planteamiento y Objetivos de la Tesis

Los antecedentes comentados hasta ahora, muestran el gran potencial que siguen teniendo los sulfoxidos en la síntesis asimétrica tras más de tres décadas de intensa investigación. Este potencial se debe en gran medida a su incomparable versatilidad, y al descubrimiento de métodos eficientes y generales capaces de suministrar sulfóxidos “a medida” para una plétora de aproximaciones sintéticas. El método de la DAG es el arquetipo de estas metodologías, por lo que el planteamiento básico de esta Tesis Doctoral es su aplicación para modular la estructura de sulfóxidos y su aplicación en diferentes campos de la síntesis asimétrica. Para conseguirlo, se han planteado tres objetivos principales, que a su vez, se subdividen en objetivos parciales definidos de manera que se puedan alcanzar de forma rápida y eficiente:

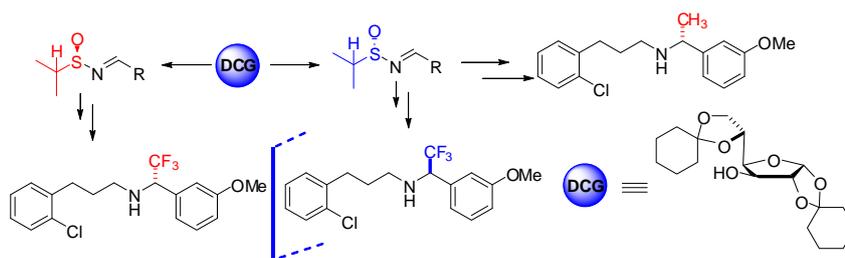
- En el Capítulo II, que se encuadra dentro del uso de derivados quirales de azufre como auxiliares quirales en síntesis asimétrica, se han planteado dos objetivos parciales. El primero ha consistido en modular la estructura del grupo sulfinilo para desarrollar una aproximación de tipo Corey–Chaykovsky altamente diastereoselectiva a partir de sulfiniliminas (Esquema 3).

¹¹⁴ a) Balcells, D.; Ujaque, G.; Fernández, I.; Khiar, N.; Maseras, F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6388; b) Balcells, D.; Ujaque, G.; Fernández, I.; Khiar, N.; Maseras, F. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2103; c) Balcells, D.; Maseras, F.; Khiar, N. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2197.



Esquema 3

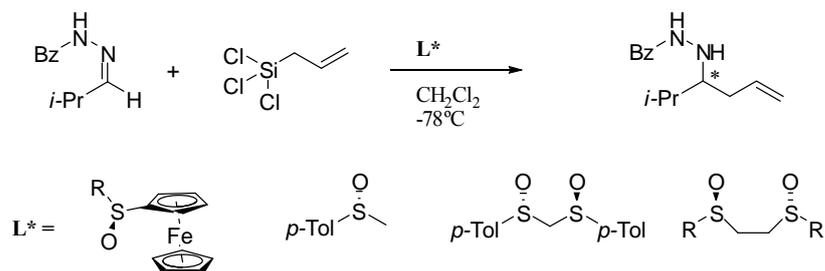
- Habiendo demostrado en la primera parte de este capítulo que el grupo isopropilsulfinilo es un excelente inductor de quiralidad, se ha planteado como segundo objetivo su utilización en la síntesis enantioselectiva de un calcimimético de nueva generación, el (*R*)-NPS R-568. Por otra parte debido a la importancia de las aminas trifluorometiladas, se ha llevado a cabo el estudio de la adición del reactivo de Ruppert-Prakash sobre *N*-isopropilsulfinilimininas, aplicándose las mejores condiciones obtenidas a la síntesis enantiodivergente de los dos enantiómeros trifluorometilados del NPS R-568, (Esquema 4).



Esquema 4

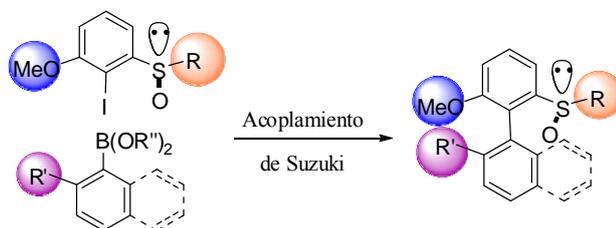
- En el Capítulo III, que se encuadra dentro del campo de la organocatálisis, se ha estudiado la capacidad de los sulfóxidos enantiopuros de actuar como bases de Lewis en la reacción de adición del aliltricloro silano a benzoílo hidrazonas. Con el fin de poder disminuir la cantidad del catalizador, mejorar la enantioselectividad, y tener datos experimentales para entender el mecanismo del proceso, se han diseñado y

sintetizado, sulfóxidos y bisulfóxidos con simetría C_2 con diferentes características estéricas y electrónicas, (Esquema 5).



Esquema 5

- En el Capítulo IV, que se encuadra dentro del uso de sulfóxidos como auxiliares quirales en procesos de síntesis asimétrica promovidos por metales de transición, se ha planteado como objetivo desarrollar una reacción de Suzuki-Miyaura altamente diastereoselectiva (Esquema 6). Este trabajo ha sido realizado en colaboración con el laboratorio de la profesora Colobert de la ECPM (Escuela Europea de Química, Polímeros y Materiales) en la antigua Universidad Louis Pasteur de Estrasburgo actualmente Universidad de Estrasburgo (Esquema 6).



Esquema 6

CAPÍTULO II

ISOPROPILSULFINILIMINAS QUIRALES: SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA Y APLICACIONES

II. Isopropilsulfiniliminas quirales: Síntesis Enantioselectiva y Aplicaciones.

II.1. Introducción: Características estructurales de las *N*-sulfiniliminas.

Teniendo en cuenta el elevado número y la gran variedad de compuestos quirales que presentan en su estructura un grupo amino, incluyendo desde fármacos y moléculas con actividad biológica hasta ligandos para catálisis asimétrica, resulta sorprendente el relativamente escaso número de aproximaciones sintéticas que existen en la literatura para la preparación estereoselectiva de aminoderivados quirales.

Desde un punto de vista formal, junto con los métodos de síntesis catalíticos (ya sea en su versión organocatalítica o mediada por metales de transición),^{1,2} la adición nucleófila sobre el doble enlace de una imina quiral representa una de las mejores aproximaciones estequiométricas para la síntesis asimétrica de aminas quirales. Desafortunadamente, la experiencia demuestra que las iminas son sustratos que, en general, presentan una baja reactividad frente a la adición de reactivos organometálicos. Este hecho, unido a su fácil hidrólisis y tendencia a la isomerización, a través del establecimiento del equilibrio tautomérico imina-enamina, justifica los bajos rendimientos y moderada estereoselectividad con que transcurren los procesos de adición nucleófila a iminas.

Afortunadamente, estos inconvenientes pueden ser soslayados mediante la utilización de *N*-sulfiniliminas como sustratos quirales. En ellos, el grupo sulfinilo, al mismo tiempo que estabiliza la forma imínica, aumenta significativamente la reactividad del doble enlace C=N frente a la adición de nucleófilos. Además, el grupo sulfinilo se

¹ a) Cordova, A.; Notz, W.; Zhong, G.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1842. b) Rios, R.; Cordova, A. *Curr. Opin. Drug Discover. Develop.* **2009**, *12*, 824.

² a) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem Rev.* **1999**, *99*, 1069. b) *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Ojima, I. (Ed) 2nd Ed. Wiley-VCH. New York, USA. c) Fabrello, A.; Bachelier, A.; Urrotigity, M.; Kalck, P. *Coord. Chem Rev.* **2010**, *254*, 273.

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

El enorme potencial sintético de las *N*-sulfiniliminas **I** ha promovido, entre otros, el interés por el estudio de sus características estructurales³ mediante cálculos teóricos,^{4,5} que han permitido determinar que en estos sustratos existe una fuerte preferencia conformacional por el rotámero de tipo **C1** (Figura 6) en el que el enlace S-O y el par de electrones libres del Nitrógeno adoptan una disposición antiperiplanar. Esta preferencia se justifica en base a la existencia de una importante interacción hiperconjugativa, $n_N \rightarrow \sigma^*_{S-O}$, entre el par de electrones del nitrógeno y el orbital antienlazante S-O. Adicionalmente, en este rotámero se minimiza en la medida de lo posible la interacción desestabilizante entre los pares de electrones libres de los átomos de S, N y O. Por otra parte, en las sulfinilaldiminas existe una interacción electrostática intramolecular C-H...O-S que estabiliza esta conformación.

Una conformación de tipo **C2** (Figura 6), en la que los pares de electrones libres del nitrógeno y del azufre se disponen en antiperiplanar también puede participar en la composición del equilibrio conformacional, aunque en menor medida por ser energéticamente menos estable (30,3 KJ mol⁻¹).

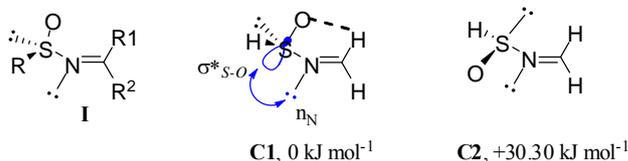


Figura 6: Conformaciones de sulfiniliminas

³ Ferreira, F.; Botuha, C.; Chemla, F.; Pérez-Luna, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1162.

⁴ Bharatam, P. V.; Uppal, P.; Amita.; Kaur, D. *J. Chem. Soc.; Perkin Trans. 2*, **2000**, 43.

⁵ Bharatam, P. V.; Amita.; Kaur, D. *J. Phys. Org. Chem.* **2002**, *15*, 197.

Por otra parte, los cálculos teóricos en sulfiniliminas de tipo **II** indican una mayor estabilidad del isómero **E** frente al **Z** (19,47 KJ mol⁻¹), atribuible a la interacción desestabilizante Me/O=S, presente en este último (figura). La elevada barrera de energía (100,75 KJ mol⁻¹) entre ambos isómeros, confiere una importante rigidez configuracional a estos sustratos, (Figura 7).

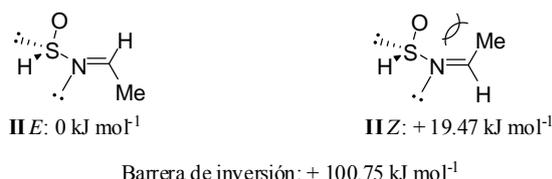


Figura 7: Inversión de sulfiniliminas

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

Todas estas características estructurales hacen de las *N*-sulfiniliminas unos sustratos adecuados y extremadamente versátiles como intermedios quirales para la síntesis estereoselectiva de aminas, despertando el interés de un gran número de grupos de investigación por el desarrollo de nuevos métodos para su síntesis. En el siguiente apartado describiremos los diferentes métodos de síntesis asimétrica de *N*-sulfiniliminas descritos en la literatura.

II. 2. Métodos de Síntesis Asimétrica de N-sulfiniliminas.

Un análisis retrosintético muestra tres posibles tipos de desconexiones en las *N*-sulfiniliminas: (i) oxidación asimétrica del azufre, (ii) sustitución nucleofílica sobre derivados quirales de azufre (sulfinatos, sulfinamidas o tiosulfinatos) y (iii) condensación

de sulfenamidas con compuestos carbonílicos (Figura 8). A continuación comentaremos los antecedentes descritos en la literatura para cada una de estas aproximaciones sintéticas.

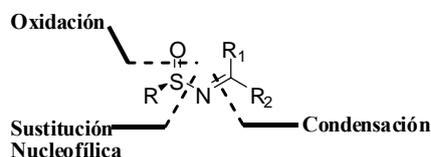


Figura 8

(i) *Oxidación asimétrica de N-sulfeniliminas*: Las primeras sulfiniliminas fueron obtenidas en forma racémica por Davis y col.⁶ hace más de 30 años, mediante oxidación quimioselectiva de las correspondientes sulfeniliminas con m-CPBA. Posteriormente, otros reactivos como el monoperóxido de magnesio (MMPP)⁷ o el cloro⁸ han demostrado también su eficacia como agentes oxidantes en esta reacción.

La primera oxidación enantioselectiva de sulfeniliminas fue desarrollada en 1992 por el mismo grupo de investigación, utilizando *N*-sulfoniloxaziridinas quirales como oxidante (Esquema 7).⁹ Estas oxaziridinas habían sido utilizadas previamente para llevar a cabo la oxidación asimétrica de sulfuros y seleniuros a los correspondientes sulfóxidos y selenóxidos¹⁰ con una elevada enantioselectividad. El tratamiento de diferentes sulfeniliminas con (-)-*N*-(fenilsulfonyl)(3,3-diclorocanforil)oxaziridina (-)**1** permite así

⁶ Davis, F. A.; Friedman, A. J.; Kluger, E. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5000.

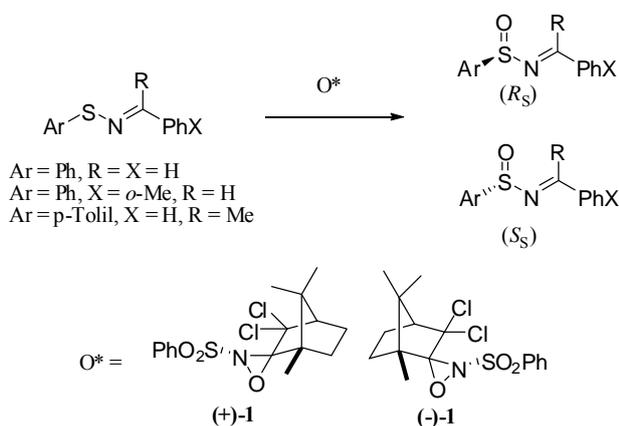
⁷ Knorr, R.; Ferchland, K.; Mehlstaubl, J.; Hoang, T. P.; Bohrer, P.; Ludemann, H.-D.; Lang, E.; *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 2041.

⁸ Shermolovich, Y.G.; Talanov, V. S.; Dolenko, G. N.; Markovskii, L. N.; *Zh. Org. Khim.* **1980**, *16*, 964; *Chem. Abstr.* **1980**, *93*, 167797.

⁹ Davis, F. A.; Reddy, R. T.; Reddy, R. E. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6387.

¹⁰ a) Davis, F. A.; Reddy, R. T.; Han, W.; Carrol, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1428. b) Davis, F. A.; Reddy, R. T. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2599.

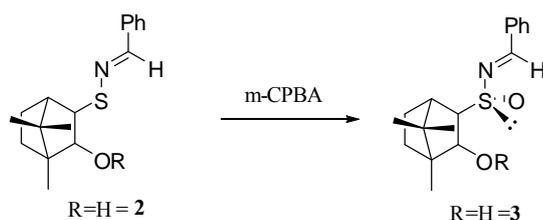
obtener las *N*-sulfinilimas de configuración *R* con altos excesos enantioméricos, obteniendo el producto ópticamente puro tras cristalización. Las *N*-sulfinilimas de configuración contraria se pueden obtener utilizando la oxaziridina enantiómera (+)-1 como agente oxidante, (Esquema 7). El principal inconveniente de este método radica en la necesidad de realizar una cristalización en la última etapa para conseguir productos ópticamente puros, lo que limita su aplicabilidad a las *N*-sulfinilimas sólidas.



Esquema 7

Dos años más tarde, Yang y col. publicaron un método de oxidación asimétrica de sulfenilimas quirales, en las que el inductor se encuentra unido directamente al átomo de azufre (Esquema 8). La oxidación con *m*-CPBA o MMPP conduce a las sulfinilimas deseadas con excelentes rendimientos químicos y una diastereoselectividad que depende de la naturaleza del sustituyente *R* presente en el auxiliar quiral.¹¹ El proceso transcurre de forma totalmente diastereoselectiva en el caso del sustrato con el grupo hidroxilo libre (R=H).

¹¹ Yang, T.-K.; Chen, R.-Y.; Lee, D.-S.; Peng, W.-S.; Jiang, Y.-Z.; Mi, A.-Q.; Jong, T.-T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 914.



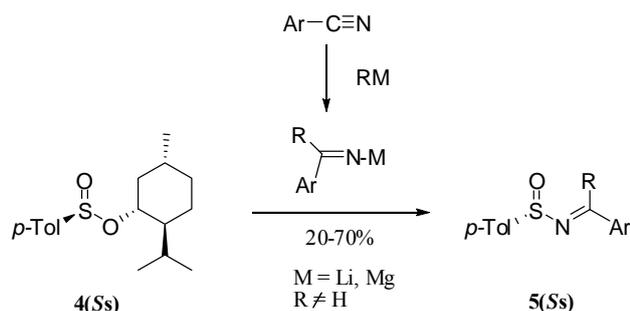
Esquema 8

(ii) *Sustitución nucleófila sobre derivados quirales de azufre*: La primera síntesis de *p*-tolilsulfiniliminas enantiopuras fue realizada por Cinquini y col. en 1982,¹² mediante tratamiento del (-)-(*S*)-*p*-toluenosulfonato de mentilo **4(S_S)** (reactivo de Andersen)¹³ con el Grignard que se obtiene por reacción de un magnesiano con un nitrilo aromático (Esquema 8, M=Mg). Aunque la reacción transcurría de forma estereoselectiva, con inversión de la configuración en el azufre, los rendimientos químicos eran solo moderados. Posteriormente, la introducción de una modificación en la metodología por parte de Hua y col. (1991),¹⁴ utilizando alquililitios en lugar de magnesianos, permitió incrementar significativamente los rendimientos químicos. Sin embargo, al igual que en el caso anterior, este método tan solo permite la síntesis de *N*-sulfinilcetiminas en las que al menos uno de los sustituyentes es aromático.

¹² Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 339.

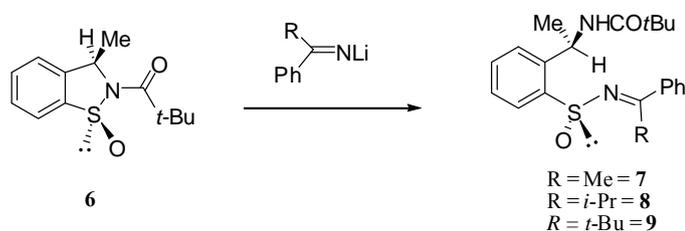
¹³ Mioskowski, C.; Solladié, G. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 227. b) Solladié, G. *Synthesis* **1981**, 185

¹⁴ Hua, D. H.; Miao, S. W.; Chen, J. S.; Iguchi, S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4.



Esquema 9

La sulfonamida **6**, desarrollada por Wills y col.¹⁵, reacciona con iminas litiadas de forma análoga a como lo hacen los ésteres sulfinicos para dar, con buenos rendimientos, las N-sulfiniliminas correspondientes diastereoméricamente puras, **7-9**, (Esquema 10).



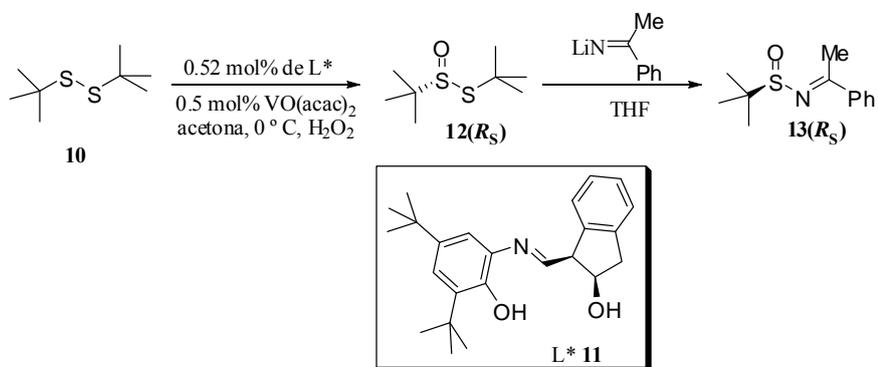
Esquema 10

Ellman y col.¹⁶ describieron más tarde un método similar para la síntesis de *N*-*tert*-butilsulfiniliminas o.p. utilizando (*R*)-(+)-*tert*-butiltiosulfonato de *tert*-butilo **12(R_S)** como sustrato quiral de partida. El paso clave de esta metodología consiste en la preparación de dicho sustrato mediante oxidación asimétrica de *tert*-butildisulfuro **10** con H₂O₂ en presencia de un complejo quiral de vanadio, (Esquema 11). De esta forma se

¹⁵ a) Hose, D. R. J.; Raynham, T.; Wills, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2159. b) Hose, D. R. J.; Mahon, M. F.; Molloy, K. C.; Raynham, T.; Wills, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1996**, 691.

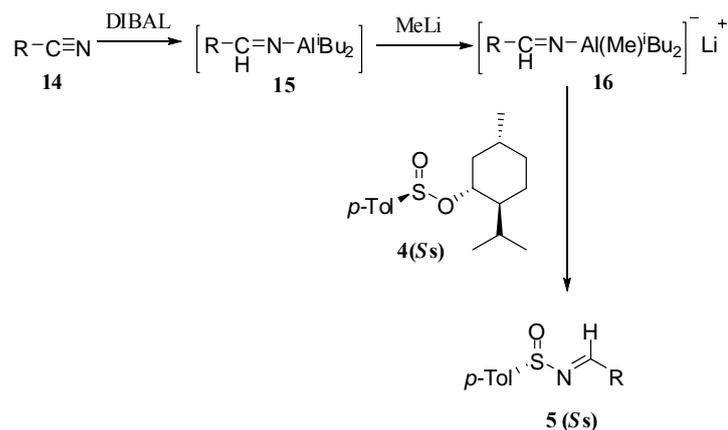
¹⁶ a) Liu, G.; Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913. b) Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 268.

obtiene, tras una cristalización, el tiosulfinato de configuración *R* ópticamente puro. Un tratamiento posterior con iminas litiadas permite obtener *N-terc*-butilsulfinilcetiminas **13**(*R_S*) enantiopuras con mejores rendimientos químicos que los descritos por Hua.



En el caso de las *N*-sulfinilaldiminas, la reducción de un nitrilo **14** con DIBAL da lugar al correspondiente derivado aldminoaluminico **15** que, mediante tratamiento con metililitio, se transforma en el complejo iónico $(RCH=N-Al(Me)^iBu_2)^-Li^+$ **16** capaz de atacar nucleofílicamente al *p*-toluenosulfinato de mentilo **4**(*S_S*) de forma estereoselectiva, (Esquema 12).¹⁷ La reacción transcurre con rendimientos moderados y no puede aplicarse a nitrilos alifáticos, por lo tanto tan solo permite preparar *N*-sulfinilaldiminas **5**(*S_S*) derivadas de aldehídos aromáticos o α,β -insaturados.

¹⁷ Davis, F. A.; Reddy, R. E.; Szewczyk, J. M.; Portonovo, P. S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6229.



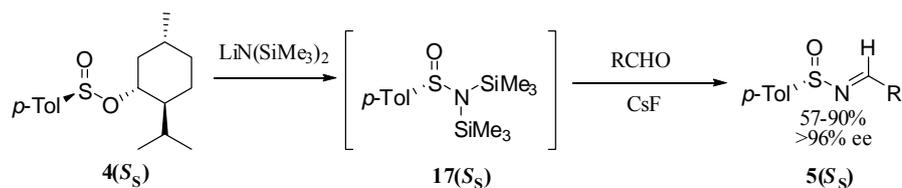
Esquema 12

Una ruta alternativa que permite la síntesis de *N*-Sulfiniliminas derivadas de aldehídos, tanto alifáticos como aromáticos, fue desarrollada por Davis y col. haciendo reaccionar el (*S*)-*p*-tolilsulfonato de mentilo **4(S_s)** con LiHMDS. Se obtiene así la *N*-[bis(trimetilsilil)]-*p*-tolilsulfanamida **17(S_s)** intermedia que, mediante tratamiento con un aldehído (aromático o alifático), en presencia de una cantidad catalítica de fluoruro de cesio, proporciona de forma estereoselectiva la correspondiente *N*-sulfinilaldimina **5(S_s)** con buen rendimiento químico, (Esquema 13).^{18,19,20}

¹⁸ Davis, F. A.; Reddy, R. E.; Szewczyk, J. M.; Reddy, G. V.; Portonovo, P. S.; Zhang, H.; Fanelli, D.; Reddy, R. T.; Zhou, P.; Carrol, P. J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2555 y referencias allí mencionadas.

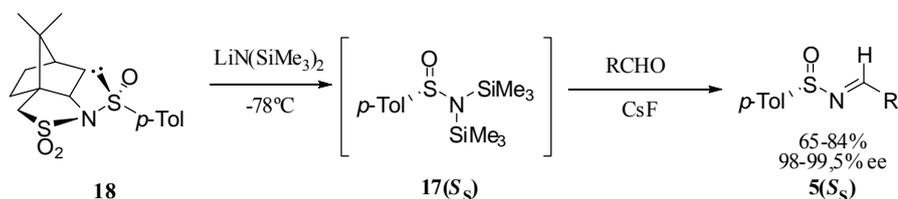
¹⁹ a) Hart, D. J.; Kanai, K.-I; Tomas, D. G.; Yang, T.-K. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 289. b) Colvin, E. W.; Mc Garray, D.; Nugent, M. J. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4157.

²⁰ Morimoto, T.; Nezu, Y.; Achiwa, K.; Sekiya, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1584.



Esquema 13

La sulfonamida sililada intermedia **17(S_S)** se obtiene de forma análoga, mediante tratamiento de la sultama de Oppolzer²¹ **18** con LiHMDS en THF. Su posterior reacción con aldehídos rinde las N-sulfinilaldiminas **5(S_S)** con buenos rendimientos químicos y elevada estereoselectividad, (Esquema 14).



Esquema 14

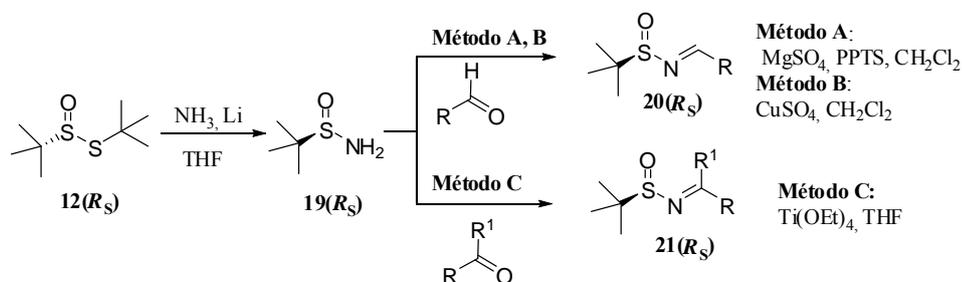
(iii) *Condensación de sulfonamidas quirales con compuestos carbonílicos*: La condensación de sulfonamidas enantiopuras con aldehídos o cetonas constituye el método más común y versátil para la preparación estereoselectiva de N-sulfiniliminas.

El tratamiento con amiduro de litio del (*R*)-*tert*-butiltiosulfinato de *tert*-butilo **12(R_S)**, desarrollado por Ellman como se ha descrito en el apartado anterior, conduce a la (*R*)-*tert*-butilsulfonamida²² **19(R_S)** que se condensa posteriormente con aldehídos en

²¹ Oppolzer, W.; Froelixh, O.; Wiaux-Zamar, C.; Bernardinelli, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2825.

²² Weix, D. J.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1317.

presencia de un agente deshidratante (MgSO_4 o CuSO_4), o con cetonas en presencia de $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ como catalizador, (Esquema 15).²³ La reacción transcurre con rendimientos excelentes, gracias a que la presencia del grupo *tert*-butilo sobre el azufre sulfinílico incrementa la nucleofilia del nitrógeno de la sulfinamida.

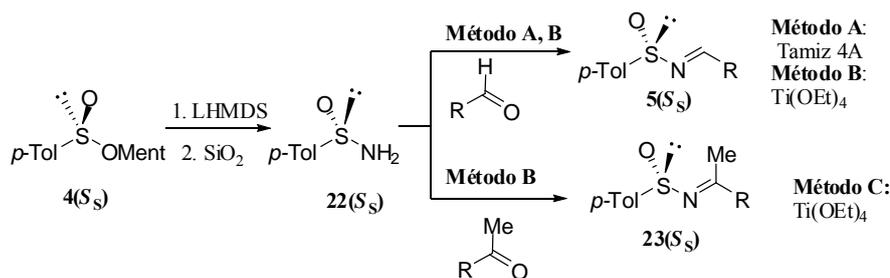


Esquema 15

Davis y col.²⁴ desarrollaron un procedimiento similar utilizando como sustrato la (*S*)-*p*-tolilsulfinamida **22**(*S*_S) obtenida por tratamiento del reactivo de Andersen **4**(*S*_S) con LiHMDS y purificación posterior sobre sílica gel, (Esquema 16)

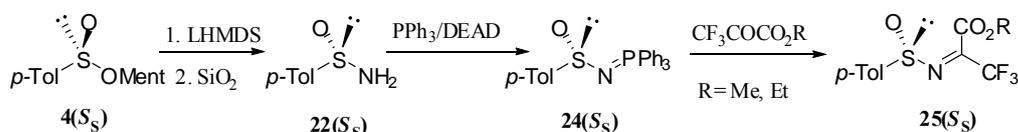
²³ Cogan, D.A.; Liu, G.; Kim, K.; Bakes, B. J.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8011.

²⁴ Davis F. A.; Zhang, Y.; Andemichel, Y.; Fang, T.; Fanelli, D. L.; Zhang, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1403.



Esquema 16

Por su parte, Bravo y col.²⁵ utilizando como sustrato quiral de partida esta misma *p*-tolilsulfonamida **22(S_S)**, desarrollaron una aproximación basada en la formación de un N-sulfiniliminofosforano **24(S_S)**, por tratamiento con trifenilfosfina en presencia de DEAD. La reacción transcurre con excelente rendimiento químico y total estereoselectividad, y posteriormente mediante una reacción de Staudinger por tratamiento con trifluoropiruvato se obtienen las correspondientes N-sulfiniliminas trifluorometiladas **25(S_S)**, que resultaron ser inestables, (Esquema 17).



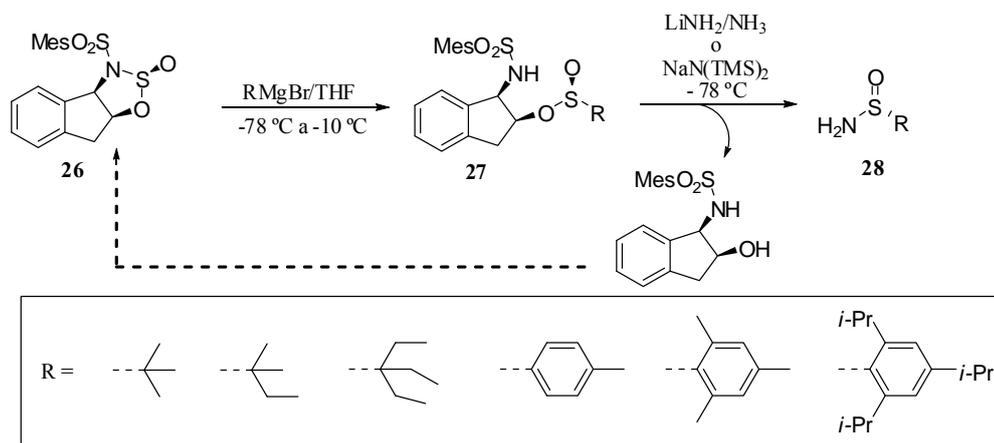
Esquema 17

Conscientes del enorme interés sintético de las sulfiniliminas quirales y especialmente las *terc*-butilsulfiniliminas, Senenayake y colaboradores,²⁶ han

²⁵ Bravo, P.; Crucianelli, M.; Vergani, B.; Zanda, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7771.

²⁶ (a) Han, Z.; Krishnamurthy, D.; Grover, P.; Fang, Q. K.; Senenayake, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7880; b) Han, Z.; Krishnamurthy, D.; Pflum, D.; Grover, P.; Wald, S. A.; Senenayake,

desarrollado recientemente un método general, práctico y modular de síntesis de alquil y aril sulfinamidas terciarias, basado en la utilización de agentes cíclicos de transferencia de sulfinilo. La condensación de las sulfinamidas obtenidas **28** con aldehídos y cetonas es un procedimiento muy eficaz para la obtención de sulfinilimas quirales estéricamente impedidas, (Esquema 18).



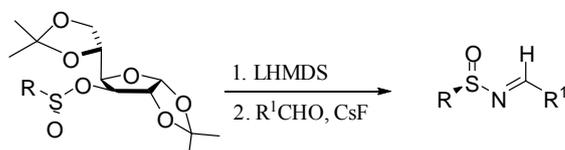
Esquema 18

II.3. Síntesis estereoselectiva de *N*-Isopropilsulfinilimas: el método DAG.

Como ya comentamos en el capítulo I, el método de la DAG permite la síntesis estereoselectiva de ambos enantiómeros de una amplia gama de alquil y arilsulfonatos, y por lo tanto constituye una herramienta ideal para la síntesis de una gran variedad de *N*-

C. H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4025; c) Han, Z.; Krishnamurthy, D.; Grover, P.; Wilkinson, H. S.; Fang, Q. K.; Su, X.; Lu, Z.-H.; Magiera, D.; Senenayake, C. H. *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2078; d) Han, Z.; Krishnamurthy, D.; Grover, P.; Fang, Q. K.; Pflum, D. A.; Senenayake, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4195.

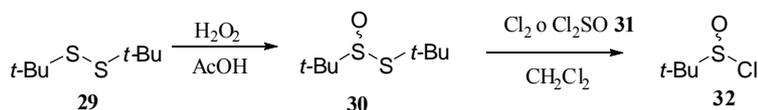
sulfinilimas. Básicamente, consiste en aplicar una metodología similar a la desarrollada por Davis, mediante tratamiento de los correspondientes sulfinatos de DAG con LiHMDS y posterior adición de aldehído en presencia de CsF, (Esquema 19).



Esquema 19

Interesados por la síntesis de *N*-sulfinilimas estéricamente impedidas, aplicamos esta aproximación para la preparación de *N-tert*-butilsulfinilimas **IV**, (Figura 9).

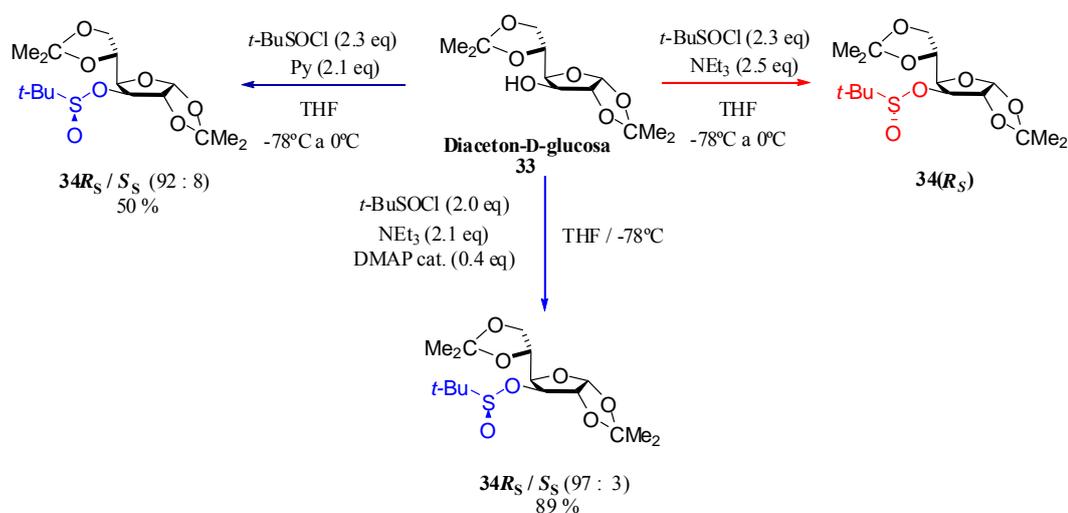
La síntesis del cloruro de *tert*-butilsulfinilo **32** de partida se llevó a cabo originalmente mediante oxidación del *tert*-butildisulfuro **29** con peróxido de hidrógeno en ácido acético y tratamiento posterior del tiosulfinato obtenido **30** con una corriente de cloro, generada por oxidación de ácido clorhídrico con permanganato de potasio (Esquema 20). Actualmente se ha modificado esta última etapa, utilizando cloruro de tionilo **31** en lugar de cloro, lo cual simplifica significativamente la síntesis desde un punto de vista experimental.



Esquema 20

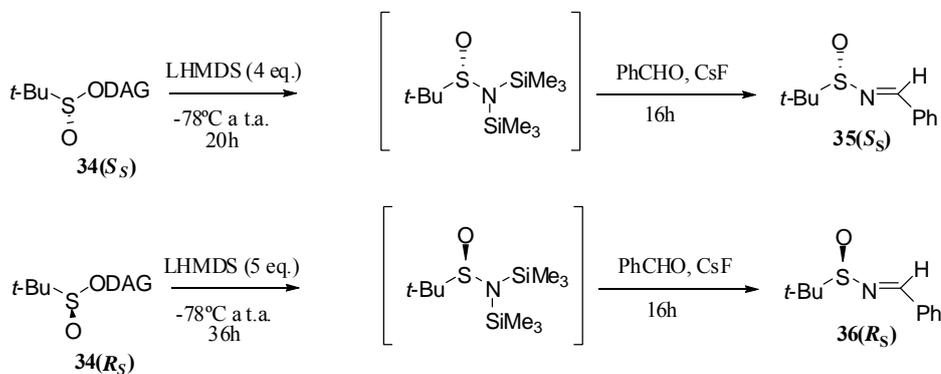
El tratamiento de la DAG **33** con cloruro de *tert*-butilsulfinilo **32** en presencia de la base adecuada nos permite obtener el *tert*-butilsulfinato de DAG **34** con la configuración deseada en el átomo de azufre (Esquema 21). Así, en presencia de

trietilamina como base, se obtiene mayoritariamente el sulfonato **34(S_S)** y un simple cambio en la base presente en el medio, empleando piridina en lugar de trietilamina, conduce al diastereoisómero **34(R_S)** como producto mayoritario. En este caso, aunque se observa un incremento de la estereoselectividad, el rendimiento químico disminuye sensiblemente. Afortunadamente, hemos conseguido recientemente un aumento sustancial del rendimiento químico, junto con un incremento de la diastereoselectividad, que nos permite obtener el (*R*)-*tert*-butilsulfonato de DAG **34(R_S)** diastereoméricamente puro con un 85% de rendimiento químico, tras purificación por columna cromatográfica. La modificación introducida consiste en utilizar trietilamina o DIPEA como base, pero añadir una cantidad catalítica de DMAP. La configuración *R* del sulfonato mayoritario demuestra que la DMAP controla el curso estereoquímico de la reacción, promoviendo un incremento muy importante de la cinética de la reacción incluso a baja temperatura (-78°C). Adicionalmente, es interesante destacar que este procedimiento permite sintetizar el (*R*)-*tert*-butilsulfonato de DAG **34(R_S)** a escala de decenas de gramos de forma rutinaria en el laboratorio.



Esquema 21

Para la síntesis de las *tert*-butilsulfiniliminas **IV**, (Figura 9), es necesario tratar estos *tert*-butilsulfonatos de DAG, **34(R_S)** y **34(S_S)** estéricamente impedidos, con un exceso de LHMDS y los tiempos de reacción son considerablemente prolongados (Esquema 22).



Esquema 22

Como quedará demostrado en los siguientes apartados, el volumen estérico del grupo *tert*-butilo puede ser beneficioso para mejorar la capacidad del grupo sulfinilo como inductor quiral, pero esto suele ir acompañado de una considerable disminución en la cinética de la reacción, e incluso puede llegar a inhibirla. Por ello, decidimos estudiar el grupo isopropilsulfinilo como inductor de quiralidad alternativo ya que, teniendo en cuenta sus características estéricas, podría proporcionar una estereoselectividad similar a la del grupo *tert*-butilsulfinilo, pero con una cinética análoga a la de los *p*-tolilsulfinilderivados, (Figura 9).

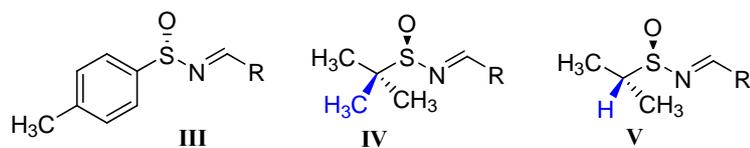
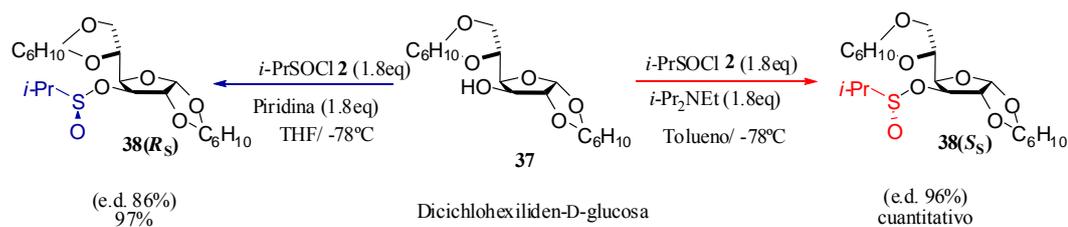


Figura 9

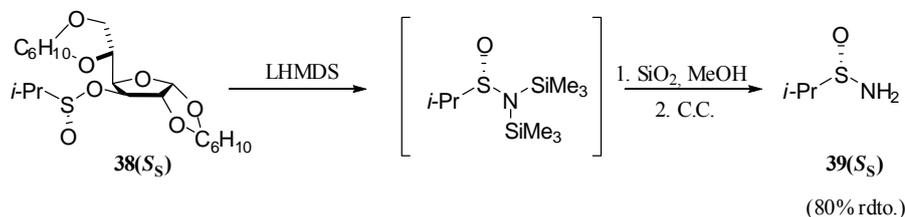
De nuevo el método de la DAG nos ha permitido acometer la síntesis estereoselectiva de los isopropilsulfinilderivados. En este caso, se comprobó que la dicitclohexiliden-D-glucosa **37** (DCG), un análogo de la DAG, proporciona mejores resultados en la síntesis de los correspondientes ésteres sulfínicos, obteniéndose diastereoselectivamente ambos isopropilsulfinatos de DCG, **38(R_S)** y **38(S_S)**, utilizando las condiciones estándar. En presencia de DIPEA se obtiene cuantitativamente el (*S*)-isopropilsulfinato de DCG **38(S_S)** con un exceso diastereomérico del 96%. Al utilizar piridina como base, en lugar de DIPEA, se invierte el curso estereoquímico de la reacción y se obtiene, con excelente rendimiento químico (97%) y elevada diastereoselectividad (86% e.d.), el (*R*)-isopropilsulfinato de DCG **38(R_S)**. Ambos sulfinatos resultaron ser lo suficientemente estables como para poder ser purificados mediante cromatografía en columna de gel de sílice y almacenados durante varios meses a baja temperatura (4°C) sin descomposición (Esquema 23).



Esquema 23

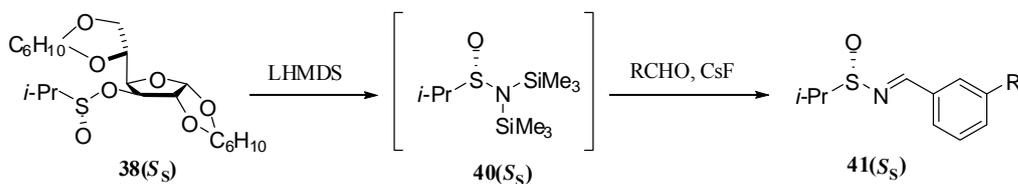
El tratamiento del (*S*)-isopropilsulfinato de DCG **38(S_S)**, con hexametildisililamido de litio (LHMDS) en THF y a -78 ° C, inmediatamente seguido de la adición de MeOH y gel de sílice a la mezcla de reacción, conduce, tras evaporación a sequedad y purificación mediante columna cromatográfica, a la (*S*)-isopropilsulfinamida **39(S_S)** con un 80% de rendimiento químico. La reacción transcurre

con inversión de la configuración en el azufre, obteniéndose la sulfinamida en forma ópticamente pura mediante una simple cristalización de hexano, (Esquema 24).



Esquema 24

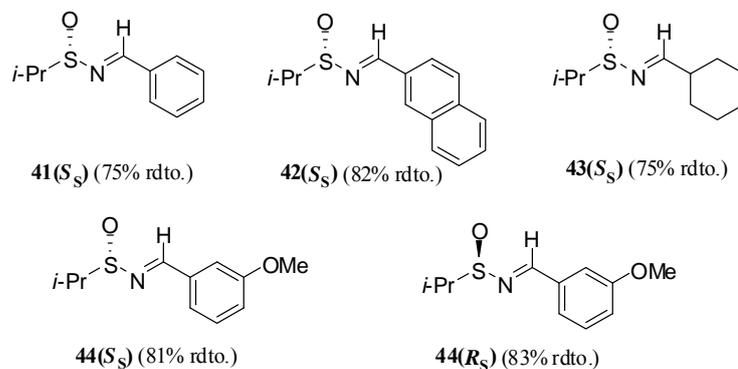
De forma análoga, utilizando las condiciones descritas por Davis, se llevó a cabo la síntesis de la (*S*)-*N*-[(*E*)-benciliden]isopropilsulfinamida **41**(*S_S*) (R=H, Esquema 25), mediante reacción de **38**(*S_S*) con LHMDS y posterior tratamiento con benzaldehído en presencia de CsF (Esquema 7). Tras purificación por columna cromatográfica, se obtuvo el producto deseado en forma ópticamente pura, con un rendimiento químico del 75%.



Esquema 25

Siguiendo esta metodología se han preparado diversas *N*-isopropilsulfinilaldiminas, cuyas estructuras se indican en el esquema 26, mediante condensación con diferentes aldehídos. En todos los casos las reacciones transcurren con elevados rendimientos químicos. Entre ellas cabe destacar la (*S*)-*N*-(-3-metoxibenciliden)-

isopropilsulfinamida, **44**(*S_S*), (R=OMe, esquema 26), que ha demostrado ser un sustrato quiral clave para la síntesis de un grupo de compuestos denominados calciomiméticos, como se describe en el apartado II.4.2. La isopropilsulfinilimina enantiómera **44**(*R_S*), se obtuvo a partir del isopropilsulfinato de DAG diastereoisómero **38**(*R_S*).



Esquema 26

La asignación de la configuración absoluta de las sulfiniliminas se realizó teniendo en cuenta que, como se comentó anteriormente, el ataque del LiHMDS sobre el sulfinato tiene lugar con inversión de la configuración en el azufre y se confirmó posteriormente mediante estudios de Difracción de Rayos X. La sulfinilimina **41**(*S_S*) es cristalina, lo que nos permitió obtener cristales adecuados y su estructura ha sido determinada por Rayos X, (Figura 10). Como puede observarse, la configuración en el azufre es (*S*), confirmándose así el curso estereoquímico de la reacción. Por otra parte, es interesante destacar la presencia del enlace de hidrógeno C₁(H₁)-O₁-S₁ [d_{C-H...O} = 2.34 Å] confirmando así los datos teóricos.

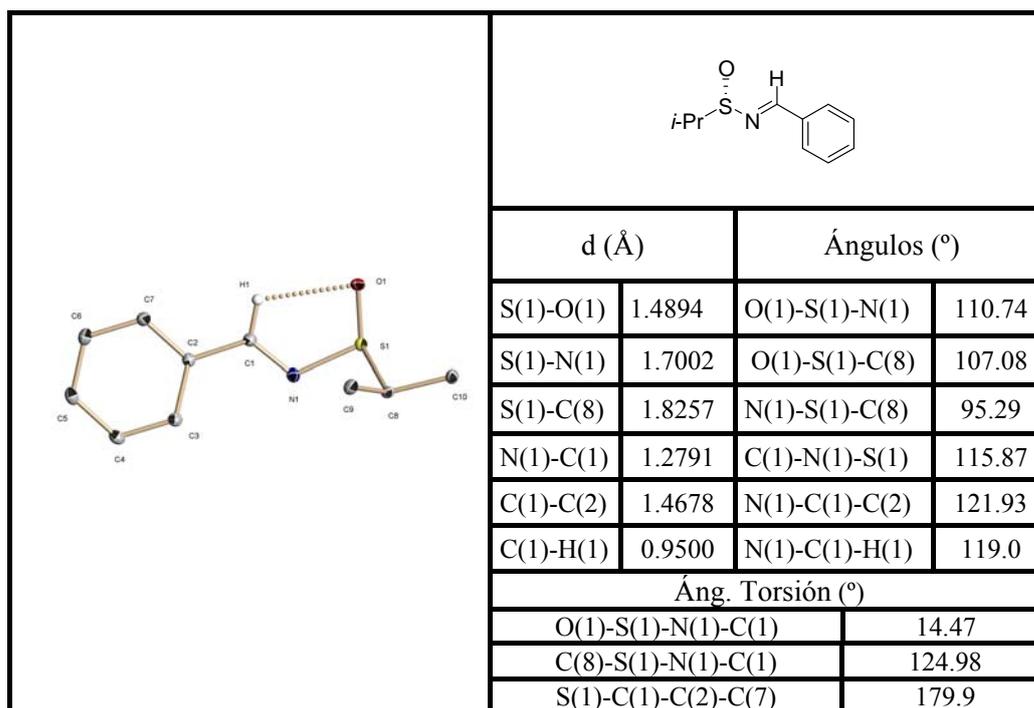


Figura 10: Diagrama ORTEP del compuesto **41(S_s)** (Tabla de datos).

Por último, cabe destacar la enorme diferencia observada entre el número de equivalentes de amiduro y los tiempos de reacción necesarios para que tenga lugar el ataque nucleófilo del LHMDS sobre el sulfinato correspondiente, en función del tamaño estérico del grupo sulfinilo. Así, en el caso del isopropilsulfinil derivado, la reacción transcurre de forma prácticamente instantánea utilizando tan solo 1.5 equivalentes, mientras que en el caso del *tert*-butilsulfinil derivado de estructura análoga, es necesario utilizar un mayor número de equivalentes de LHMDS (4 eq.) y tiempo de reacción más prolongados (20 h) para que se consuma el sulfinato de partida.

II. 4. Aplicaciones de las N-Sulfiniliminas.^{27,28}

Desde su descubrimiento, las *p*-tolilsulfiniliminas **III**, (Figura 9) quirales demostraron ser unos sustratos adecuados para la síntesis estereoselectiva de un gran número de aminoderivados quirales de estructuras muy diversas tales como α -aminoácidos,²⁹ α -aminofosfonatos,³⁰ β -aminoácidos,³¹ *syn* y *anti*-2,3-diamino ésteres,³² α -aminoaldehidos y cetonas,³³ β -aminocetonas, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas,³⁴ carboxilato aziridinas³⁵ y fosfonato aziridinas³⁶ como se muestra en la figura 11.

²⁷ Davis, F. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8993.

²⁸ Liu, G.; Cogan, T. D.; Owens, T. P. Tang.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1278.

²⁹ α -aminoácidos: a) Davis, F. A.; Portonovo, P. S.; Reddy, R. E.; Chiu, Y.-H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 440. b) Davis, F. A.; Fanelli, D. L. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1981. c) Davis, F. A.; Srirajan, V.; Titus, D. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6931. d) Portonovo, P.; Liang, B.; Joullie, M. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1451.

³⁰ α -amino fosfonatos: a) Davis, F. A.; Lee, S.; Yan, H.; Titus, D. D. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1757. b) Davis, F. A.; Prasad, K. R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7249. c) Davis, F. A.; Lee, S. H.; Xu, H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3774.

³¹ β -aminoácidos: a) Davis, F. A.; Reddy, R. E.; Szewczyk, J. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 0, 7037. b) Davis, F. A.; Szewczyk, J. M.; Reddy, R. E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1, 2222. c) Schumacher, K. K.; Hauze, D.; Jiang, J.; Szewczyk, J. M.; Reddy, R. E.; Davis, F. A.; Joullie, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 455.

³² 2,2-diamino ácidos: a) Davis, F. A.; Deng, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2789. b) Davis, F. A.; Deng, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 621.

³³ β -aminoaldehidos y cetonas: a) Davis, F. A.; Prasad, K. R.; Nolt, B.; Wu, Y. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 925. b) Davis, F. A.; Yang, B. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5011. c) Davis, F. A.; Yang, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8398. d) Davis, F. A.; Nolt, B.; Wu, Y.; Prasad, K. R.; Li, D.; Yang, B.; Bowen, K.; Lee, S. H.; Eardley, J. H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2184.

³⁴ Isoquinolinas: a) Davis, F. A.; Andemichael, Y. W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8627. b) Davis, F. A.; Mohanty, P. K.; Burns, D. M.; Andemichael, Y. W.; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3901 y las referencias de dentro. c) Davis, F. A.; Mohanty, P. K. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1290.

³⁵ 2-(carboxilato)aziridinas: a) Davis, F. A.; Zhang, Y.; Rao, A.; Zhang, Z. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6345. b) Davis, F. A.; Mohanty, P. K.; Zhang, Y.; Haltiwanger, R. C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7135.

³⁶ 2-(fosfonato)aziridinas: a) Davis, F. A.; McCoull, W. *Tetrahedron Lett* **1999**, *40*, 249. b) Davis, F. A.; Wu, Y.; Yan, H.; McCoull, W.; Prasad, K. R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2410. c) Davis, F. A.; Ramachandar, T.; Wu, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6894.

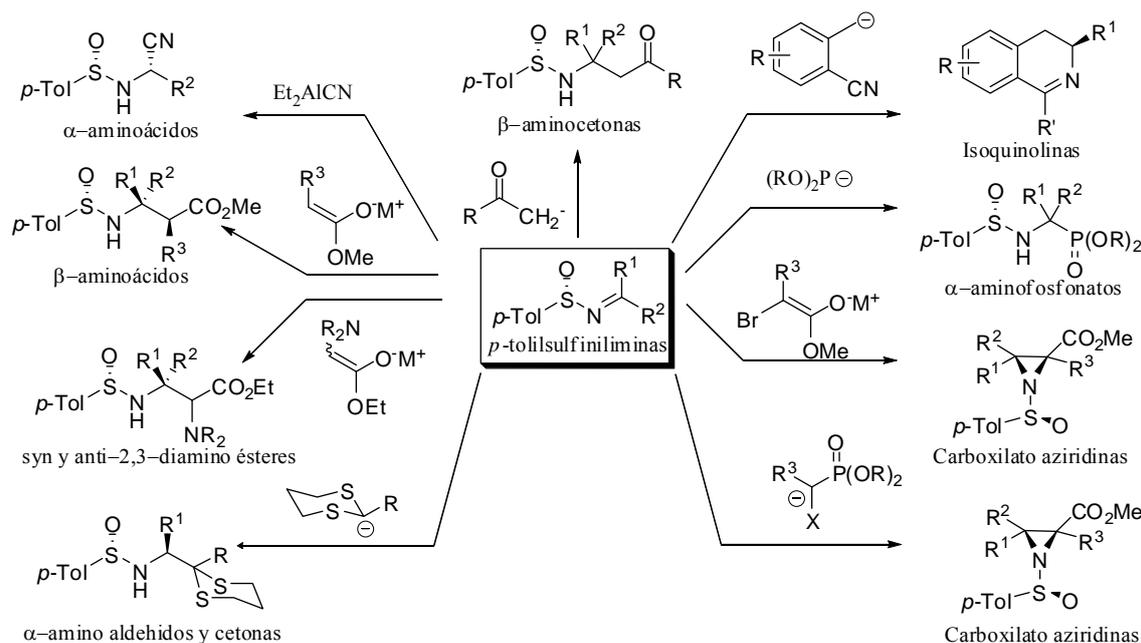


Figura 11: Reacciones de las *p*-Tolilsulfiniliminas para producir derivados de aminas quirales.

Posteriormente, la síntesis y utilización de las *N*-*tert*-butilsulfiniliminas **IV** análogas, ha permitido incrementar, en muchos casos de manera sustancial, la diastereoselectividad de algunos de los procesos de adición al doble enlace imínico y modificar su reactividad debido a las características estructurales y electrónicas del grupo *tert*-butilo. En la figura 12 se representan algunos de los principales tipos de aminoderivados quirales así obtenidos, entre los que se incluyen aminas α -sustituidas,³⁷ y

³⁷ a) Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 339. b) Hua, D. H.; Miao, S. W.; Chen, J. S.; Iguchi, S. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5. c) Moreau, P.; Essiz, M.; Mérour, J.-Y.; Bouzard, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 591. d) Yang, T.-K.; Chen, R.-Y.; Lee, D.-S.; Peng, W.-S.; Jiang, Y.-Z.; Mi, A.-Q.; Jong, T.-T. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 914. e) Liu, G.; Cogan, D.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 268.

α,α -disustituidas,^{16b} α - y β -aminoácidos,³⁸ aziridinas³⁹ y ácidos α -y β -amino fosfónicos⁴⁰ (Figura).

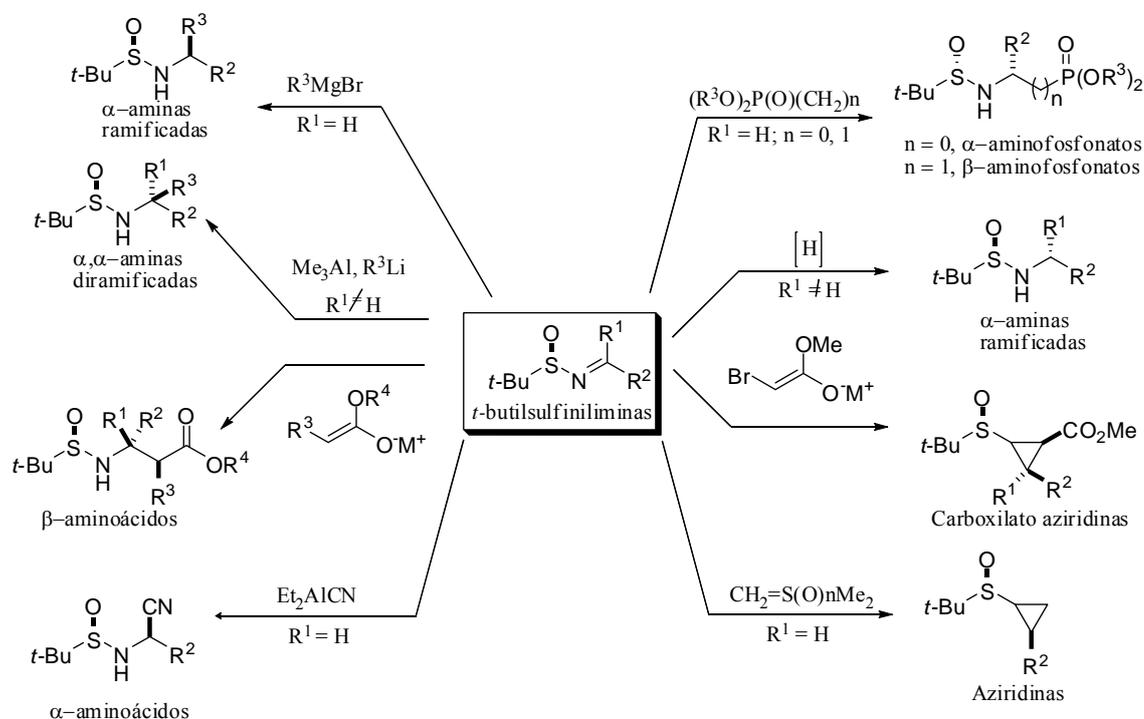


Figura 12: Reacciones de las *tert*-butilsulfiniliminas para producir derivados de aminas quirales.

Teniendo en cuenta estos resultados, con objeto de explorar la aplicabilidad sintética de los *N*-isopropilsulfinilinderivados como sustratos quirales en los que el inductor quiral presenta unas características intermedias entre los *p*-tolil y *tert*-butilderivados, decidimos sintetizar diferentes *N*-isopropilsulfiniliminas **V** (ver apartado anterior) y aplicarlas en dos

³⁸ Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 12.

³⁹ García Ruano, J. L.; Fernández, I.; Catalina, M.; Cruz, A. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3407.

⁴⁰ Lefebvre, I. M.; Evans, S. A., Jr. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7532.

procesos diferentes: (i) para la síntesis estereoselectiva de aziridinas quirales y (ii) como sustratos para la preparación de un tipo de compuestos de interés biológico denominados calcimiméticos. A continuación describiremos los resultados obtenidos en cada uno de estos apartados.

II.4.1. Síntesis asimétrica de aziridinas quirales.

Las aziridinas quirales representan uno de los compuestos más interesantes a los que se puede acceder a través de las N-sulfiniliminas, ya que presentan una gran variedad de aplicaciones en síntesis orgánica.⁴¹ En ellas, la elevada tensión en el anillo heterocíclico de tres miembros, las hace fácilmente susceptibles de sufrir la apertura del mismo al reaccionar con diferentes nucleófilos, con excelente estereo y regiocontrol, para dar lugar a una amplia variedad de aminas quirales más estables. En este sentido, conviene tener en cuenta que la inherente reactividad de las aziridinas con los nucleófilos, limita la posibilidad de dirigir la química hacia las cadenas laterales unidas a los carbonos del heterociclo.

En general, se pueden considerar dos tipos de aziridinas: activadas y desactivadas. Las primeras presentan sustituyentes capaces de estabilizar la carga negativa en el átomo de nitrógeno durante la apertura nucleófila del anillo. Las segundas, también conocidas como aziridinas simples, normalmente no presentan sustituyentes o tienen un sustituyente alquílico en el nitrógeno y suelen requerir catálisis ácida para facilitar la apertura del anillo.^{42,43,44}

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

⁴² Osborn, H. M. I.; Sweeney, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1693.

⁴³ Atkinson, R. S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1519.

⁴⁴ Davis, F. A.; Liu, H.; Zhou, P.; Fang, T.; Reddy, G. V.; Zhang, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7559.

El aumento de la accesibilidad sintética a las aziridinas quirales^{44,45,46} ha impulsado el desarrollo de nuevas reacciones de apertura de anillo para su aplicación en síntesis orgánica.

Adicionalmente, las aziridinas resultan de gran interés en síntesis asimétrica debido a su gran utilidad como inductores quirales y como ligandos quirales en reacciones de catálisis asimétrica mediadas por metales de transición.⁴⁷

En lo referente a la desprotección del nitrógeno aziridínico, los grupos acilo, carbamoilo o sulfínico sobre el nitrógeno del anillo de aziridina, se pueden eliminar fácilmente. En el caso de aziridinas carboxiladas, el tratamiento con magnesio en metanol bajo ultrasonido constituye un método de desprotección adecuado, aunque a veces viene acompañado por la apertura del anillo.

A pesar de su gran versatilidad sintética,⁴⁸ el uso de las aziridinas se encuentra mucho menos extendido que el de sus análogos oxigenados (epóxidos), debido a la relativa escasez de métodos disponibles para su preparación en forma ópticamente pura. Uno de los métodos más importantes consiste en la utilización de aminoalcoholes quirales como sustratos de partida^{49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59} que, mediante sustitución nucleófila

⁴⁵ Osborn, H. M. I.; Sweeney, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1693.

⁴⁶ Atkinson, R. S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1519.

⁴⁷ Tanner, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 599.

⁴⁸ a) Fanta, P. E.; in: *Heterocyclic Compounds with Three- and Four-membered Rings*, part 1 (Ed.: Weissberger, A.), Wiley Interscience, New York, **1964**, p. 528; b) Dermer, O. C.; Ham, G. E.; *Ethylenimide and Other aziridines*, Academic Press, New York, **1969**; c) Deyrup, J. A. in: *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* (Ed.: Hassner, A.), Wiley, New York **1983**, vol. 42, part 1, p. 1; d) Tanner, D.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 599; e) McCoull, W.; Davis, F. A.; *Synthesis* **2000**, 1347; f) Sweeney, J.; *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 247; g) Hu, X. E.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2701; h) Padwa, A.; Murphree, S. S.; *ARKIVOC* **2006**, 6; i) Sweeney, J. B.; *Science of Synthesis* (Eds.: Shaumann, E.; Enders, D.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York **2008**, vol. 40a, p. 643.

⁴⁹ Ohno, H.; Hamagushi, H.; Tanaka, T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1867.

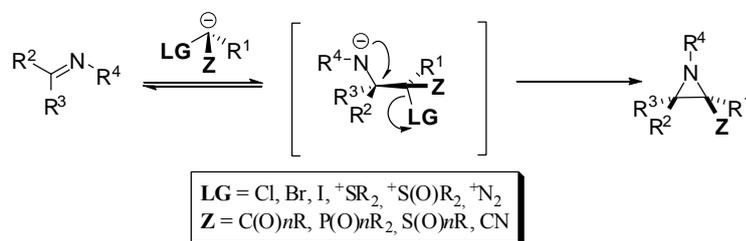
⁵⁰ Fernández-Megía, E.; Montaós, M.; Sardina, F. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6780.

⁵¹ Kawamoto, A.; Wills, M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 3257.

⁵² Van, T. N.; Kimpe, N. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7299.

intramolecular, dan lugar a las correspondientes aziridinas. Las modificaciones adecuadas de los 1,2-dioles obtenidos mediante hidroxilación asimétrica de alquenos también permiten preparar aziridinas ópticamente puras.^{60,61,62,63,64}

La reacción de Aza-Darzens es uno de los métodos más antiguos y flexibles para la preparación de aziridinas funcionalizadas e implica la reacción de iminas con aniones estabilizados. Esta reacción, se ha utilizado para preparar aziridinas mono-, di- y tri-sustituidas (con respecto al carbono). Se ha propuesto un mecanismo en dos etapas: una etapa inicial (potencialmente reversible) que consiste en el ataque nucleófilo sobre el doble enlace C=N, seguida de una 3-*exo-tet*-ciclización (normalmente irreversible) del intermedio aniónico (Esquema 27).



Esquema 27

⁵³ Kato, S.; Harada, H.; Morie, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1997**, 3219.

⁵⁴ Galindo, A.; Orea, L.; Gnecco, D.; Enriquez, R. G.; Toscano, R. A.; Reynolds, W. F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2877.

⁵⁵ Ibuka, T.; Mimura, N.; Aoyama, H.; Akaji, M.; Ohno, H.; Miwa, Y.; Taga, T.; Nakai, K.; Tamamura, H.; Fujii, N. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 999.

⁵⁶ Shustow, G.; Krutinus, O. N.; Woznesensky, V. N.; Chervin, I.; Wremeev, A. V.; Kostyanosky, R. G.; Polyak, F. D. *Tetrahedron* **1990**, 46, 6741.

⁵⁷ Carreaux, F.; Durealut, A.; Depezay, J. C. *Synlett* **1992**, 527.

⁵⁸ Henry, J. R.; Marcin, L. R.; MacIntosh, M. C.; Scola, P. M.; Harris, G. D.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett* **1989**, 30, 5709.

⁵⁹ Bermeier, S. C.; Lee, W. K.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5019.

⁶⁰ Sander, C. J.; Gillespie, K. M.; Bell, D.; Scott, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7133.

⁶¹ Jähnisch, K. *Liebigs Ann.* **1997**, 757.

⁶² Hassner, A.; Matthews, G. J.; Fowler, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 5046.

⁶³ Furukawa, N.; Yoshimura, T.; Ohtsu, M. *Tetrahedron* **1980**, 36, 73.

⁶⁴ Lohray, B. B.; Gao, Y.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett* **1989**, 30, 2623.

Se ha utilizado un amplio rango de grupos estabilizantes que permiten generar el fragmento aniónico de la reacción de Aza-Darzens, entre los que caben destacar los compuestos α -halocarbonílicos^{65,66,67,68} y los iluros de sulfonio o sulfoxonio.^{69,70,71,72} La estereoselectividad del proceso puede venir controlada por el reactivo, como en el caso de los iluros quirales,^{73,74,75} o estar controlada por el sustrato, cuando el inductor de quiralidad se encuentra en la imina, como en el caso de las *N*-Sulfiniliminas.⁷⁶ De hecho, se han utilizado diferentes *N*-sulfiniliminas quirales en la reacción de Aza-Darzens con α -bromo y cloro enolatos para obtener *cis-N*-(*p*-tolilsulfinil)aziridinas 2-carboxilato y fosfonato con excelente diastereoselectividad.^{44,77}

En este sentido, a mediados de los 90, desarrollamos en colaboración con el grupo del prof. García-Ruano un método de aziridinación de *N*-sulfiniliminas quirales utilizando iluros de azufre como agentes de transferencia de metileno, obteniéndose las correspondientes *N*-sulfinilaziridinas con una diastereoselectividad que básicamente dependía de la naturaleza del iluro, aunque influenciada por las condiciones de reacción utilizadas.^{78,79}

⁶⁵ Deyrup, J. A.; *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2724.

⁶⁶ Wartski, L. *J. Chem Soc. Chem. Commun.* **1977**, 602.

⁶⁷ Coutrot, P.; El Gadi, A.; *J. Organomet. Chem.* **1985**, *280*, C11.

⁶⁸ Videjs, E.; Piotrowski, D. W.; Tucci, F. C. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5498.

⁶⁹ Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3782; Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353.

⁷⁰ Frazen, V.; Driessen, H.-E. *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 661.

⁷¹ Alonso, D. R.; Andersson, P. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9455.

⁷² Aggarwal, V. K.; Alonso, E.; Fang, G.; Ferrera, M.; Hynd, G.; Porcelloni, M.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1433.

⁷³ Li, A. H.; Zhou, Y. G.; Dai, L. X.; Hou, X. L.; Xia, L. J.; Lin, L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1317.

⁷⁴ Li, A. H.; Zhou, Y. G.; Dai, L. X.; Hou, X. L.; Xia, L. J.; Tang, M. H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4338.

⁷⁵ Aggarwal, V. K.; Ferrera, M.; O'Brien, C. J.; Thompson, A.; Jones, R. V. H.; Fieldhouse, R. J. *Chem. Perkin. Trans I* **2001**, 1635.

⁷⁶ Davis, F. A.; Zhou, P.; Liang, C. H.; Reddy, R. E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1511.

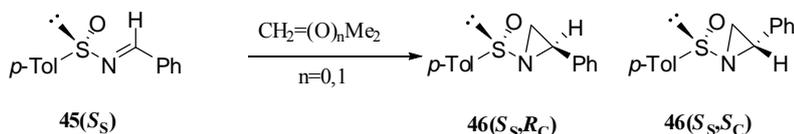
⁷⁷ Cantrill, A. A.; Hall, L. D.; Jarvis, A. N.; Osborn, H. M. I.; Raphy, J.; Sweeney. *Chem. Commun.* **1996**, 2631.

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

A continuación describiremos de forma más detallada esta última aproximación, donde, como veremos, son de resaltar los buenos resultados obtenidos recientemente utilizando nuestras *N*-isopropilsulfiniliminas **V** como sustratos.

Reacción de Aza-Darzens por adición de iluros de azufre a sulfiniliminas quirales (reacción de Corey-Chaykovsky): Resultados y discusión.

En 1995 describimos por primera vez la síntesis asimétrica de *N*-*p*-tolilsulfinilaziridinas mediante reacción de la *N*-*p*-tolilsulfinilimina **45**(*S_S*) con los metiluros de dimetilsulfoxonio y de dimetilsulfonio, generados por el método de Corey⁷⁸ (Esquema 28) y han sido muchas las mejoras y aplicaciones descritas posteriormente en la literatura para la síntesis de azirinas utilizando esta metodología.^{80,81,82,83,84}



Esquema 28

La estereoquímica del isómero mayoritario viene determinada por la naturaleza del iluro que se utiliza. Cuando se hace reaccionar metiluro de dimetilsulfonio con la sulfinilimina **45**(*S_S*) se obtiene mayoritariamente el diastereoisómero **46**(*S_S,R_C*) y por el

⁷⁹ G. Ruano, J. L.; Fernández, I.; Catalina, M. D.; Cruz, A. A.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 3407.

⁸⁰ Morton, D.; Pearson, D.; Field, R. A.; Stockman, R. A. *Synlett* **2003**, 1985.

⁸¹ Morton, D.; Pearson, D.; Field, R. A.; Stockman, R. A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2377.

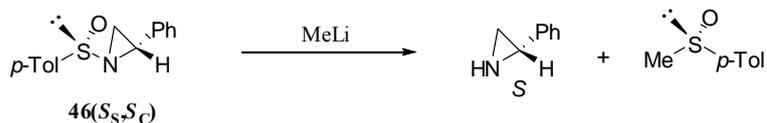
⁸² Isaka, V. B. J.; Gais, H.-J.; Tiwari, S. K.; Babu, G. S. V.; Adrien, A. *Tetrahedron Lett* **2007**, 48, 7102.

⁸³ Baird, C. P.; Taylor, P. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1998**, 3399.

⁸⁴ Ochiai, M.; Kitagawa, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3181.

contrario predomina la aziridina **46**(S_S, S_C) cuando utilizamos metiluro de dimetilsulfoxonio. Con este último se obtienen mayores diastereoselectividades en disolventes apolares como el tolueno (46% ed y 95% rdto.), mientras que en el caso del iluro de sulfonio se observa una mejora en la estereoselectividad en disolventes polares como el DMSO (28% ed y 76% rdto.). La temperatura no influye de forma significativa sobre la estereoselectividad de la reacción. Una publicación posterior de Davis y col.⁷⁶ presentaba la posibilidad de incrementar ligeramente la diastereoselectividad utilizando NaHMDS como base.

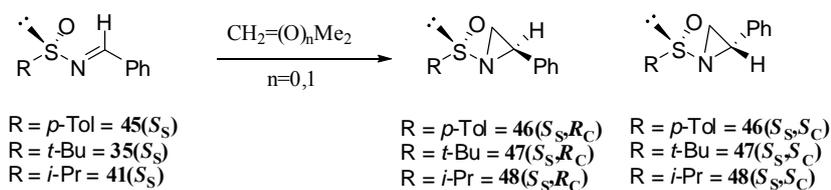
Aunque los excesos diastereoméricos son solo moderados, la fácil separación cromatográfica de ambos diastereoisómeros permitía obtenerlos en forma ópticamente pura con buen rendimiento químico. La desprotección del nitrógeno se lleva a cabo mediante tratamiento con MeLi, (Esquema 29).⁷⁸



Esquema 29

La facilidad y versatilidad de la metodología nos impulsó a intentar mejorar la estereoselectividad de la reacción, con objeto de evitar las separaciones cromatográficas, utilizando para ello N-sulfiniliminas con sustituyentes más voluminosos sobre el azufre sulfinílico y los resultados se encuentran recogidos en la Tabla 1.

Tabla 1: Reacción de (*S*)-*N*-sulfiniliminas con iluro de dimetilsulfonio ($n=0$, reactivo A) y con iluro de dimetiloxosulfonio ($n=1$, reactivo B).



Entrada	R	<i>N</i> -Sulfinilimina	Iluro ^a	Tiempo (h)	Aziridina	Relación 2 <i>S</i> :2 <i>R</i> ^b	e.d. ^c
1	<i>p</i> -Tol	45(<i>S</i> _S)	A	2	46	40:60	20
2	<i>p</i> -Tol	45(<i>S</i> _S)	B	48	46	73:27	46
3	<i>t</i> -Bu	35(<i>S</i> _S)	A	48	47	15:85	70
4	<i>t</i> -Bu	35(<i>S</i> _S)	B	168	47	95:5	90
5	<i>i</i> -Pr	41(<i>S</i> _S)	A	1	48	15:85	70
6	<i>i</i> -Pr	41(<i>S</i> _S)	B	48	48	91:9	86

^a Reactivo generado in situ ($n=0$ para A y $n=1$ para B). ^b Configuración en el C2 de la aziridina. ^c Determinado por ¹H NMR del crudo.

Se utilizaron las condiciones de reacción que habían proporcionado mejores resultados con la *p*-tolilsulfinilimina 45(*S*_S), adicionando el iluro sobre la sulfinilimina, a temperatura ambiente, en tolueno o DMSO como disolventes. En todos los casos se emplearon 3 equivalentes de iluro, preparado previamente por tratamiento de la sal de trimetilsulfonio o trimetilsulfoxonio, con hidruro sódico.

La reacción se mantiene con agitación el tiempo necesario hasta que se consume la sulfinilimina de partida, observándose que el tiempo de reacción depende básicamente de las características estéricas del sustrato utilizado en cada caso, aumentando

significativamente con el volumen estérico del grupo sulfinilo, $t\text{-Bu} > i\text{-Pr} > p\text{-Tol}$ (comparar entradas 1, 3 y 5 para el iluro de sulfonio, y las entradas 2, 4 y 6 para el iluro de sulfoxonio). Las reacciones son en general más lentas con este último, pero transcurren con mayor estereoselectividad.

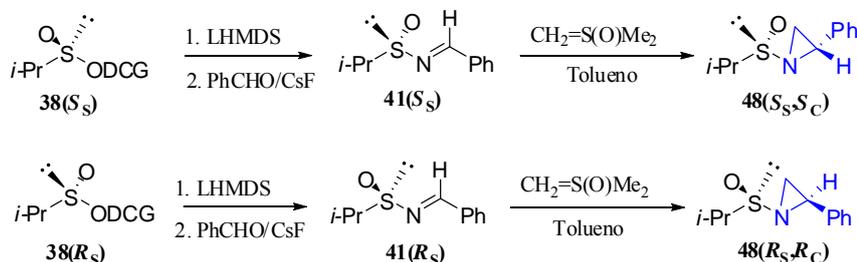
En todos los casos se produce una inversión en la estereoselectividad del centro quiral que se genera en la posición 2 del anillo de aziridina al cambiar la naturaleza del iluro: *S* con el iluro de sulfoxonio y *R* con el de sulfonio.

El empleo de la *tert*-butilsulfinilimina **35**(*S_S*) permite incrementar la estereoselectividad que, con el metiluro de dimetilsulfoxonio llega a ser del 90% a favor de la aziridina **47**(*S_S,S_C*). La aziridinación de **35**(*S_S*) con metiluro de dimetilsulfonio conduce mayoritariamente a la aziridina **47**(*S_S,R_C*) con un ed del 70%. Por lo tanto, con ambos reactivos se consigue un incremento muy importante de la estereoselectividad en la aziridinación gracias al mayor impedimento estérico del grupo *tert*-butilo, en detrimento de los tiempos de reacción, que aumentan de forma muy significativa y llegan a ser del orden de 7 días (entrada 4).

Este resultado nos impulsó a comprobar si en este caso el grupo isopropilsulfinilo podía conseguir una disminución en los tiempos de reacción sin menoscavar la estereoselectividad obtenida con el *tert*-butilderivado. Afortunadamente, la utilización de la *N*-isopropilsulfinilimina **41**(*S_S*) proporcionó unos resultados excelentes tanto en lo referente a diastereoselectividad y rendimiento químico, como en lo relacionado con los tiempos de reacción. Así, con ambos iluros se han obtenido las correspondientes *N*-isopropilsulfinilaziridinas **48** con unos excesos diastereoméricos tan altos como los observados para el caso de la *tert*-butilsulfinilimina **35**(*S_S*) (comparar las entradas 3 y 5 y las entradas 4 y 6 de la tabla), pero con unos tiempos de reacción muy inferiores. El grupo isopropilo demuestra así su superioridad, con una capacidad inductora similar a la del *tert*-butilderivado análogo y una cinética similar a la del *p*-tolilderivado.

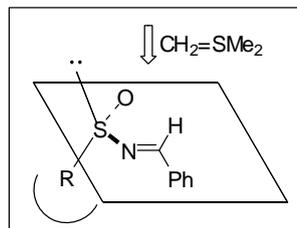
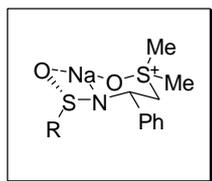
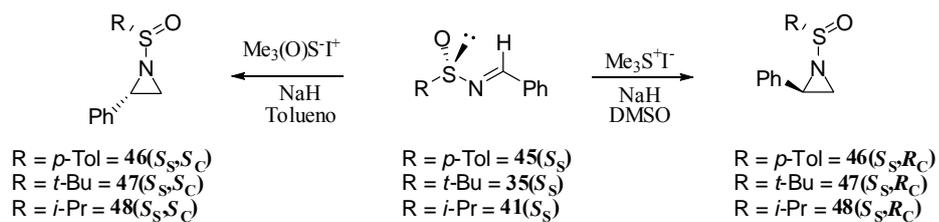
Adicionalmente, la posibilidad que nos brinda el método DAG para la síntesis de ambas sulfiniliminas enantiómeras, nos permite llevar a cabo el control de la quiralidad

del nuevo centro estereogénico de la aziridina, sin modificar la naturaleza del iluro, modificando únicamente la configuración de la sulfinilimina de partida, (Esquema 30).



Esquema 30

Por último, para explicar la inversión observada en el curso estereoquímico de la reacción según el iluro utilizado, se propone que la aziridinación con metiluro de dimetilsulfonio debe ser un proceso con control cinético, mientras que las adiciones con el metiluro de dimetilsulfoxonio transcurren con control termodinámico. Por lo tanto, en el primer caso, la diastereoselectividad es el resultado de la diferencia de velocidad en el ataque del iluro de sulfonio a cada una de las caras diastereotópicas del doble enlace C=N en la sulfinilimina, y con el iluro de sulfoxonio será el reflejo de la diferencia de estabilidad entre los dos posibles productos de adición, (Esquema 31).



Esquema 31

El iluro de dimetilsulfonio conduce mayoritariamente a la aziridina de control cinético, con configuración R_C , mientras que el iluro de dimetiloxosulfonio conduce mayoritariamente a la aziridina S_C que es la más estable termodinámicamente.

II. 4. 2. Aplicación de la isopropilsulfinilimina en la síntesis enantioselectiva de calciomiméticos.

II. 4. 2. 1. Introducción

Como ya indicamos en el capítulo I de esta Memoria, el denominado mercado quiral se encuentra en continuo crecimiento como consecuencia de la importancia de los compuestos enantiopuros en diversas áreas como la agricultura, la industria de las fragancias o la medicina. Como dato ilustrativo, más del 50 % de las drogas que existen actualmente en el mercado son compuestos enantiopuros y las principales moléculas biológicamente significativas para los estudios biomédicos básicos poseen al menos un centro quiral.⁸⁵ Por otro lado, el 75 % de los compuestos de interés biológico presentan la función amino en su estructura. Por todo ello, no es de extrañar que el desarrollo de aproximaciones para la síntesis de aminas con un centro quiral en α haya sido un área de gran interés en las últimas décadas,⁸⁶ entre las que se encuentra la utilización de *N*-sulfinilimas como sustratos quirales de partida⁸⁷

Como ya hemos indicado en el apartado anterior, el grupo isopropilsulfinilo en las *N*-sulfinilimas **V** confiere una mayor discriminación quiral sobre el doble enlace C=N que el grupo *p*-tolilsulfinilo y presenta una mayor reactividad que el grupo *terc*-butilsulfinilo en la reacción de aziridinación de sulfinilimas quirales y en este apartado estudiaremos, en primer lugar, la estereoselectividad en la reacción de adición nucleofílica de magnesianos al doble enlace imínico de las *N*-isopropilsulfinilimas **V** y demostraremos el valor sintético de esta adición mediante la síntesis enantioselectiva de

⁸⁵ (a) Stinson, S. C. *Chem. Eng. News* **2001**, 79, 34. (b) Rouhi, A. M. *Chem. Eng. News* **2004**, 82, 37.

⁸⁶ (a) Bloch, R. *Chem Rev.* **1998**, 98, 1407. (b) Hermanns, N.; Dahman, S.; Bolm, C.; Braese, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3692. (c) Senanayake, C. H.; Krishnamurthy, D.; Lu, Z.-H.; Han, Z.; Gallou, I. *Aldrichim. Acta* **2005**, 38, 93.

⁸⁷ Morton, D.; Stockman, R.A. *Tetrahedron* **2006**, 62, 8869.

un potente calciomimético, el (*R*)-(+)-NPS R-568 **54(R)**. En segundo lugar, estudiaremos la estereoselectividad de la reacción de adición del reactivo de Ruppert a este mismo sustrato y su aplicación en la síntesis del análogo trifluorometilado del calciomimético **54(R)** y su enantiómero, **59(R)** y **59(S)**.

Pero en primer lugar, pasaremos a exponer a continuación que son los calciomiméticos y cual es su interés desde un punto de vista farmacológico.

II. 4. 2. 2. Calciomiméticos

Los niveles de calcio en la circulación son regulados mediante la acción de la hormona paratiroidea (PTH) secretada por las células de las glándulas paratiroideas. Estas células, son capaces de detectar pequeñas fluctuaciones de los niveles de calcio en el plasma gracias al receptor de calcio que se encuentra en su superficie. Este receptor de calcio pertenece a la superfamilia de los receptores asociados a proteína G y presenta un gran dominio extracelular, siete dominios transmembrana y un dominio intracelular relativamente grande.

Estudios realizados con clones, han clarificado que la pérdida de función de los receptores de calcio obtenida por mutación, causa la enfermedad llamada “hipercalcemia familiar benigna” y el “hiperparatiroidismo severo neonatal”. Aunque la primera de ellas se puede considerar que no es una enfermedad grave, la segunda produce la secreción excesiva de PTH por glándulas paratiroideas hiperplásicas e hipercalcemia letal si no se trata. Estos estudios han demostrado que el aumento de función de los receptores obtenido por mutación, provoca la “hipocalcemia autosomal dominante”, los pacientes con esta disfunción, presentan niveles de PTH de bajos a normales e hipercalcemia a pesar de la hipocalcemia. Estos resultados demuestran el papel crítico que juega el receptor de calcio en el mantenimiento de la homeostasis del calcio.

Aunque el calcio es el ligando fisiológico de estos receptores, existen otros compuestos que los activan e inhiben la secreción de la PTH por parte de las células de las

glándulas paratiroides, estos compuestos se denominan calciomiméticos porque mimetizan o potencian los efectos del calcio extracelular en la función de las células de las glándulas paratiroides.

La estructura de los calciomiméticos (VI) o agonistas de los receptores de calcio se representa en la Figura 13. Básicamente, se trata de derivados aromáticos con estructura de α -metilamina que presentan sustituyentes de diferente naturaleza y en distintas posiciones de los anillos aromáticos (VI, Figura 13).

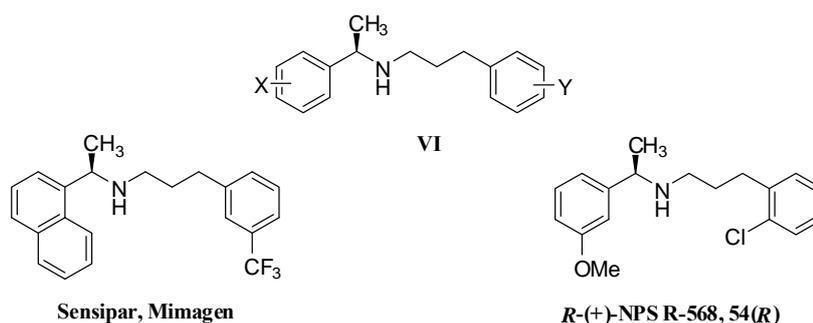


Figura 13

Se han realizado numerosos estudios para conocer el mecanismo de acción de estos compuestos, uno de ellos muestra, por un lado, que el calcio y otros agonistas de los receptores de calcio también activan receptores de calcio mutados a los que se le ha quitado el dominio extracelular y que por otro lado, el NPS R-568 (un calciomimético de primera generación) puede potenciar las acciones del calcio y otros cationes en estos receptores mutados, lo cual indica que el sitio de acción del NPS R-568 es específico de los dominios transmembrana del receptor.⁸⁸ Otro estudio realizado en células cultivadas de las glándulas paratiroides bovinas indica que el NPS R-568 produce un patrón de cambios del calcio intracelular similar al que provoca el calcio extracelular y que consiste

⁸⁸ Ray, K.; Northup, J. *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 18908.

en un incremento transitorio seguido de un incremento menor pero sostenido de los niveles del calcio intracelular.⁸⁹ También se ha observado que el NPS R-568 provoca un rápido incremento de los niveles de inositol trifosfato de las células lo cual indica que el incremento del calcio intracelular procede de la movilización del retículo endoplasmático y de la participación de la fosfolipasa C en el proceso de transducción de la señal, al igual que provoca el calcio extracelular.⁹⁰ Además, el NPS R-568 no tiene efecto en un tipo de “células salvajes” que no presentan el receptor de calcio, lo cual confirma que es específico del receptor de calcio.⁹¹ Por otro lado, el NPS R-568 no da lugar a un incremento del calcio intracelular cuando el nivel de calcio extracelular es bajo, lo cual es típico de los moduladores alostéricos. En cuanto a la secreción de la PTH, las células de las glándulas paratiroides son las únicas en las que el incremento transitorio de la concentración de calcio intracelular inducido por la activación de los receptores de calcio está asociada a una inhibición en la secreción de la hormona paratiroidea, al contrario que en las demás células endocrinas, y este mismo efecto lo provoca el NPS R-568 haciendo que el receptor de calcio actúe como si la concentración de calcio extracelular fuera elevada. Además, el efecto inhibitorio del NPS R-568 sobre la secreción de PTH desaparece cuando los niveles de calcio extracelular son bajos, indicando nuevamente que el efecto de este calcimimético es dependiente de la presencia de calcio extracelular. En células humanas de pacientes con hiperparatiroidismo de tipo 1 y 2, el NPS R-568 inhibe, efectivamente, la secreción de PTH,⁹² esto ha sido confirmado por la observación clínica de que el NPS R-568 es capaz de disminuir la concentración sérica de la PTH en pacientes con hiperparatiroidismo de tipo 1 y 2. El NPS R-568 no produce efectos en células osteoclasticas humanas, ya que en ellas no hay receptores de calcio funcionales.⁹³

⁸⁹ Nemeth, E. E.; Scarpa, A. *J. Biol. Chem.* **1987**, *262*, 5188.

⁹⁰ Murakami, Y.; Wada, M.; Sakai, T.; Nagano, N. *Clin. Exp. Nephrol.* **2000**, *4*, 293.

⁹¹ Miedlich, S.; Gama, L.; Breitweiser, G. E. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 49691.

⁹² Nemaeth, E. E. *Principles of Bone Biology*, **1996**, 1019.

⁹³ Mailland, M.; Waelchli, R.; Ruat, M.; Boddeke, H. G. W.; Seuwen, K. *Endocrinology*, **1997**, *138*, 3601.

En resumen, todos estos estudios, demuestran que el NPS R-568 es un modulador alostérico de elevada especificidad de los receptores de calcio de las glándulas paratiroides, constituyendo el primer ligando que muestra este mecanismo de acción (Figura 14).

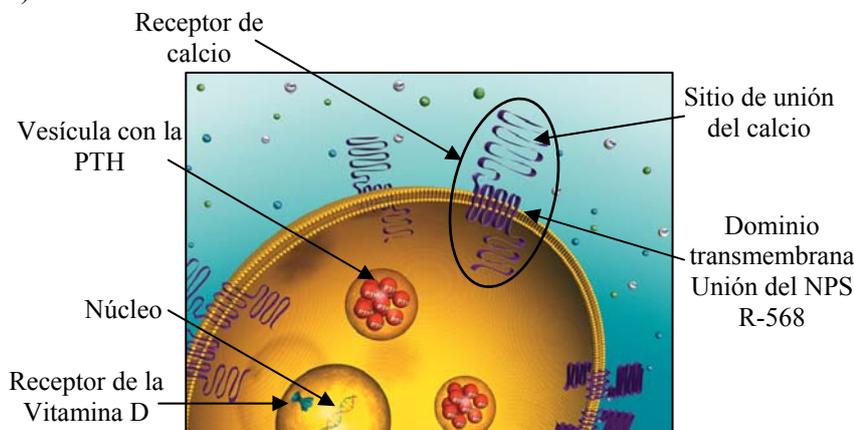


Figura 14: Esquema de una célula de las glándulas paratiroides con el receptor de calcio. Mecanismo de acción del NPS R-568.

El perfil farmacológico del NPS R- 568 se determinó *in vivo* en ratas normales y en ratas modelo con insuficiencia renal crónica, y en ambos casos se vio que una sola administración oral de NPS-R 568 produce un rápido y dosis-dependiente descenso de los niveles séricos de PTH y de los niveles de calcio total y de calcio en el plasma. El mecanismo por el cual se produce la hipocalcemia, parece ser que no solo se debe a la disminución de la secreción de la PTH, sino también a la estimulación de la secreción de calcitonina, lo cual evidencia que el NPS R-568 no actúa directamente en los huesos para inhibir la resorción *in vivo*. También se comprobó que los calciomiméticos: i) no solo disminuyen la secreción de la PTH sino que también disminuyen su síntesis, ii) son eficaces contra la proliferación de las células de las glándulas paratiroides y como consecuencia de ello, disminuyen la hiperplasia de dichas glándulas, una consecuencia

común de la insuficiencia renal crónica, iii) son eficaces también en la hipertrofia de las células de las glándulas paratiroides, en la osteodistrofia renal, en la osteítis fibrosa, etc.

Todos estos estudios han permitido el desarrollo del primer fármaco eficiente contra el hiperparatiroidismo.⁹⁴ El hiperparatiroidismo primario es la tercera disfunción endocrina más frecuente, se caracteriza por hipercalcemia leve e hipofosfatemia debido a una secreción excesiva de PTH de una o más glándulas paratiroides, puede estar causado por un adenoma benigno y solitario o por la hiperplasia de todas las glándulas paratiroides. El tratamiento habitual para esta enfermedad consistía en la extirpación mediante cirugía de las glándulas disfuncionales, ya que no se disponía de otros tratamientos no-invasivos.⁹⁵ Por su parte, el hiperparatiroidismo secundario⁹⁶ es una complicación frecuente de la enfermedad renal crónica y se caracteriza por la hiperplasia de las glándulas paratiroides, osteodistrofia renal y desequilibrio en los niveles de calcio, fósforo, etc.

Estudios clínicos llevados a cabo con el calciomimético (*R*)-(+)-NPS R-568 **54(R)** muestran que es muy eficaz frente a los dos tipos de hiperparatiroidismo^{97,98} por vía oral y que dicha actividad está íntimamente relacionada con la configuración en el centro quiral, así, el (*R*)-(+)-NPS R-568 que es el eutómero es entre 10 y 100 veces más potente que el distómero (*S*)-(–)-NPS.⁹⁹

⁹⁴ (a) Nagano, N. *Pharmacol. Ther.* **2006**, *109*, 339. (b) Steddon, S. J.; Cunningham, J. *Lancet* **2005**, *365*, 2237. (c) Nemeth, E. F. *Curr. Pharm. Des.* **2002**, *8*, 2077. (d) Steffey, M. E.; Fox, J.; Van Wagenen, B. C.; Delmar, E. G.; Balandrin, M.F.; Nemeth, E.F. *J. Bone Miner. Res.* **1993**, *8*, S175.

⁹⁵ a) Rao, D. S. *J. Endocrinol. Invest.* **2001**, *24*, 131; b) Rastad, J. *J. Endocrinol. Invest.* **2001**, *24*, 56.

⁹⁶ Young, E. W.; Albert, J. M.; Satayathum, S.; Goodkin, D. A.; Pisoni, R. L.; Akiba, T.; *Kidney Int.* **2005**, *67*, 1179.

⁹⁷ Silverberg, S. J.; Bone, H. G. III, Marriot, T. B.; Locker, F. G.; Thys-Jacob, S.; Dziem, G. *N. Engl. J. Med.* **1997**, *337*, 1506.

⁹⁸ Antonsen, J. E.; Sherrad, D. J.; Andress, D. L. *Kidney Int.* **1998**, *53*, 223.

⁹⁹ Nemeth, E. F.; Steffey, M.E.; Hammerland, L.G.; Hung, B.C.P.; Van Wagenen, B.C.; Del Mar, E.G.; Balandrin, M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1998**, *95*, 4040.

Afortunadamente, la comercialización en 2004 del mimpara en Europa (conocido como sensipar en el resto del mundo, (Figura 15) permite actualmente el tratamiento del hiperparatiroidismo por vía oral en pacientes con enfermedad renal crónica, así como el tratamiento de los niveles elevados de calcio en pacientes con cáncer de las glándulas paratiroides.



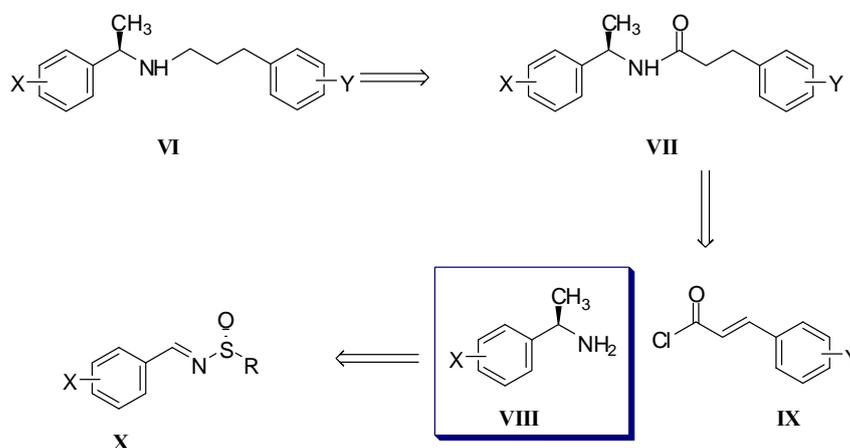
Figura 15

II. 4. 2. 3. *Síntesis enantioselectiva del calcimimético (R)-(+)-NPS R-568, 54(R).*

Dada la importancia y novedad del tema, nuestro interés se ha dirigido hacia el desarrollo de una aproximación sintética enantioselectiva que permita acceder a esta familia de compuestos y, en primer lugar, abordamos la síntesis enantioselectiva del NPS-R-568 **54(R)**, debido a su elevada actividad demostrada en los estudios *in vivo* e *in vitro*, y del trifluorometilderivado **59(R)** de estructura análoga.

El análisis retrosintético de estas moléculas muestra que son fácilmente accesibles a partir de la amida **VII** que puede a su vez obtenerse a partir de la 1-(aril)-etilamina **VIII** y el cloruro de 3-(2-clorofenil)-2-propenilo **IX**. Teniendo en cuenta que existe un gran número de derivados de ácidos tipo **IX** comercialmente accesibles, la

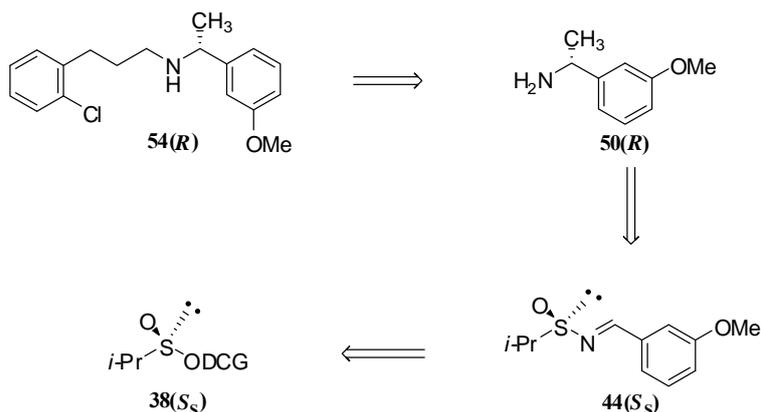
dificultad sintética consiste en la síntesis enantioselectiva de la amina **VIII**, (Esquema 32), y en nuestro caso decidimos abordar esta tarea utilizando N-sulfinilimas enantiopuras como precursores quirales.



Esquema 32

La adición de reactivos de Grignard al doble enlace $C=N$ de las *p*-tolilsulfinilimas **III** presentan algunos inconvenientes, ya que tiene lugar de forma competitiva, el ataque del reactivo organometálico sobre el azufre sulfinico para dar el correspondiente sulfóxido como subproducto.

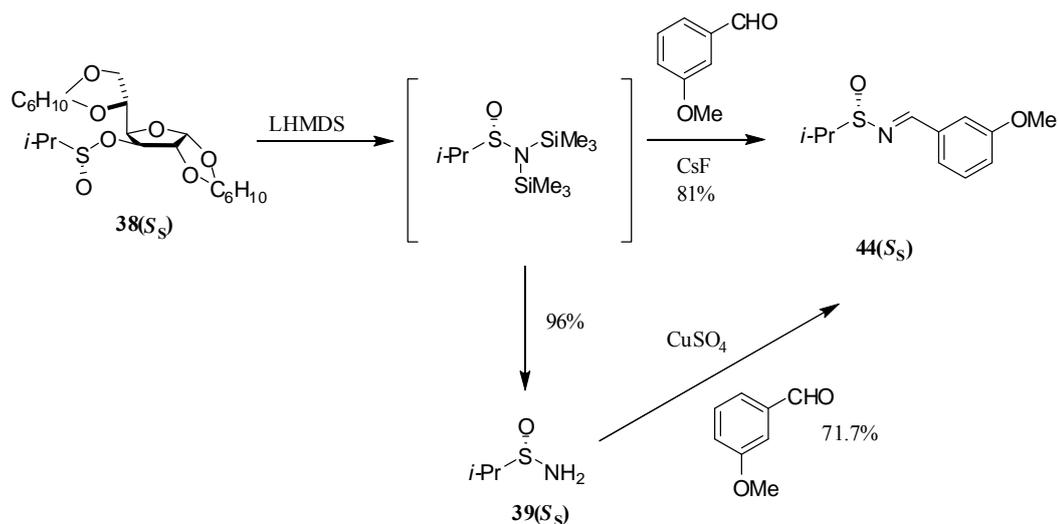
En nuestro caso, decidimos utilizar una N-isopropilsulfinilimina **V** como sustrato de partida, basándonos en los buenos resultados obtenidos previamente con estos derivados en la reacción de aziridinación de sulfinilimas quirales. En ellas, el impedimento estérico del grupo isopropilo podría minimizar el ataque del nucleófilo sobre el azufre, proporcionando al mismo tiempo una elevada estereoselectividad en la adición del magnesiano al doble enlace.



Esquema 33

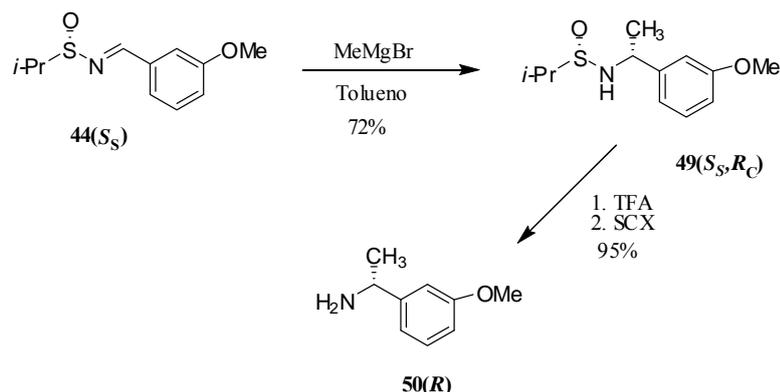
La (*S*)-*N*-(-3-metoxibenciliden)-isopropilsulfinamida **44**(*S_S*) se preparó utilizando la metodología de la DAG¹⁰⁰ siguiendo dos rutas diferentes como se indica en el esquema 50 y como se comentó en el apartado **II. 3**. El tratamiento del (*S*)-isopropilsulfinato de DCG **38**(*S_S*) con LHMDS y posterior adición sobre una suspensión de CsF y 3-metoxibenzaldehído en THF, conduce tras una simple recristalización al producto deseado en forma enantiopura (como se deduce de su estudio de HPLC), con buen rendimiento químico. De forma alternativa, la condensación de la isopropilsulfinamida **39**(*S_S*) con meta-anisaldehído, en presencia de CuSO₄ como agente deshidratante, conduce a la sulfinilimina **44**(*S_S*) con características idénticas a la anterior, pero con rendimientos químicos globales algo inferiores (Esquema 34).

¹⁰⁰ (a) Fernández, I.; Khlar, N.; Llera, J.M.; Alcudia, F. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6789. (b) Khlar, N.; Fernández, I.; Alcudia, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5719. (c) Khlar, N.; Alcudia, F.; Espartero, J.-L.; Rodríguez, L.; Fernández, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7598. (d) Fernández, I.; Khlar, N. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3651.



Esquema 34

La adición del derivado de Grignard, MeMgBr, sobre la sulfinilimina **44(S_S)**, constituye la etapa clave de esta ruta sintética ya que en ella se genera el centro estereogénico presente en la estructura de la molécula objetivo. Con el fin de optimizar los resultados de esta adición, se modificaron las condiciones de reacción utilizando diferentes disolventes (tolueno, THF, CH₂Cl₂), modificando la temperatura (desde -78 °C hasta temperatura ambiente) y el número de equivalentes del reactivo de Grignard. En todos los casos se observó un único diastereoisómero como producto de la adición al doble enlace imínico, obteniéndose los mejores resultados, en cuanto a regioselectividad y rendimiento químico, en tolueno como disolvente, a -78°C y utilizando 2.0 equivalentes de bromuro de metilmagnesio (Esquema 35).



Esquema 35

El ataque nucleofílico sobre el azufre se encuentra minimizado (al igual que en los *tert*-butilsulfinil derivados) debido al impedimento estérico superior del grupo isopropilo y a la menor electronegatividad con respecto al grupo *p*-tolilo.¹⁰¹ Adicionalmente, el impedimento estérico del grupo isopropilo resulta ser lo suficientemente importante para conseguir que las adiciones sobre el carbono imínico transcurran con una elevada estereoselectividad.

La estereoselectividad del proceso se puede justificar como resultado de la aproximación del nucleófilo por la cara menos impedida del doble enlace $\text{C}=\text{N}$ en un estado de transición coordinado tipo silla, como se representa en la Figura 16.

¹⁰¹ (a) Cogan, D.A.; Liu, G.; Kim, K.; Baches, B.J.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8011. (b) Liu, G.; Cogan, D.A.; Ellman, J. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913.

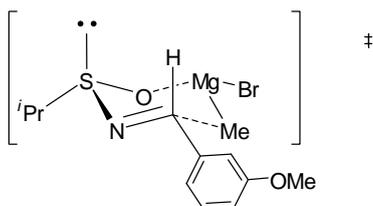
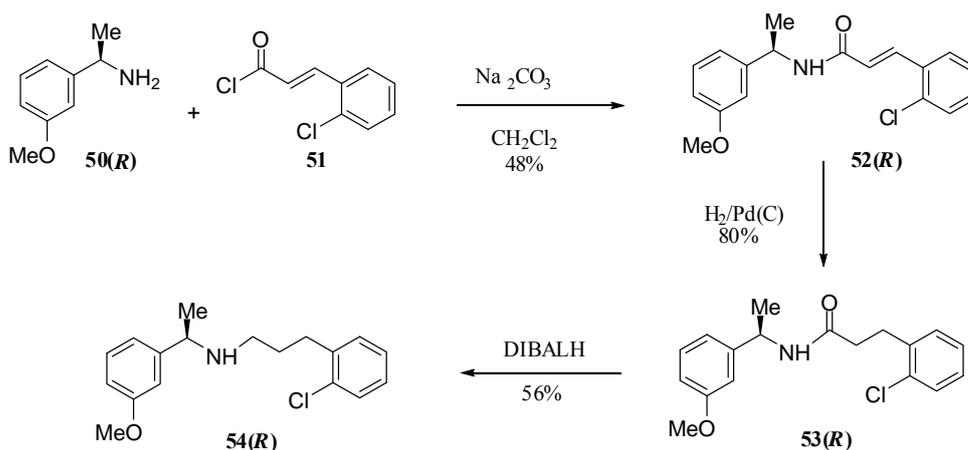


Figura 16

De esta forma se obtiene con total diastereoselectividad la sulfinamida **49**(*S_S*,*R_C*) como producto de control cinético. La desulfinilación se llevó a cabo mediante tratamiento con ácido trifluoroacético en metanol, obteniéndose con rendimiento cuantitativo la sal de amonio correspondiente, que se hizo pasar a través de una columna de intercambio iónico (SCX) para obtener la amina libre **50**(*R*) con un rendimiento químico elevado (Esquema 35).

El tratamiento de la amina **50**(*R*) con cloruro de 3-(2-clorofenil)-2-propenilo **51** en presencia de Na₂CO₃ rinde la amida α,β-insaturada **52**(*R*). La hidrogenación catalítica [H₂ /Pd(C)] del doble enlace conduce a la amida **53**(*R*), cuya reducción con DIBAL nos permite obtener el calciomimético deseado (*R*)-NPS R-568, **54**(*R*), en forma enantiopura y con buenos rendimientos químicos (Esquema 36).



Esquema 36

La asignación de la configuración del centro estereogénico presente en **54(R)** se confirmó mediante comparación de su poder rotatorio con el descrito previamente en la bibliografía ($[\alpha]_{\text{D}}$: +39.1 [c. 1.0, CHCl_3]) (lit.¹⁰² $[\alpha]_{\text{D}}$: +38.6 (c. 1.1, CHCl_3)).

II. 4. 2. 4. Síntesis del análogo trifluorometilado, **60(R)**

Las α -trifluorometilaminas son derivados de sumo interés en el diseño de nuevos fármacos ya que el fuerte carácter atractor de electrones del grupo trifluorometilo influye de forma decisiva en su posible actividad biológica. En este sentido, las amidas derivadas de este tipo de aminas a menudo resultan ser resistentes a la hidrólisis enzimática y

¹⁰² (a) Atobe, M.; Yamazaki, N.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5595. (b) Hansen, M.C. Buchwald, S.L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2033.

presentan propiedades muy diferentes en cuanto a solubilidad y capacidad de desolvatación.¹⁰³

En nuestro caso, la adición estereoselectiva del anión trifluorometilo a la isopropilsulfinilimina **44(S_S)**, nos permitiría acceder al análogo trifluorometilado del calciomimético **54(R)**, el **60(R)** que presenta una configuración absoluta en el carbono estereogénico contraria a la de **60(R)**, así, teniendo en cuenta que en cualquier programa de química médica el análogo trifluorometilado de un principio activo debe presentar la misma configuración absoluta que la amina biológicamente activa, decidimos sintetizar también el análogo trifluorometilado **60(S)**, (Figura 17). Adicionalmente, nos propusimos, al mismo tiempo, desarrollar un método general para la síntesis de α -trifluorometilaminas cuya preparación en muchos casos resulta difícil de llevar a cabo.

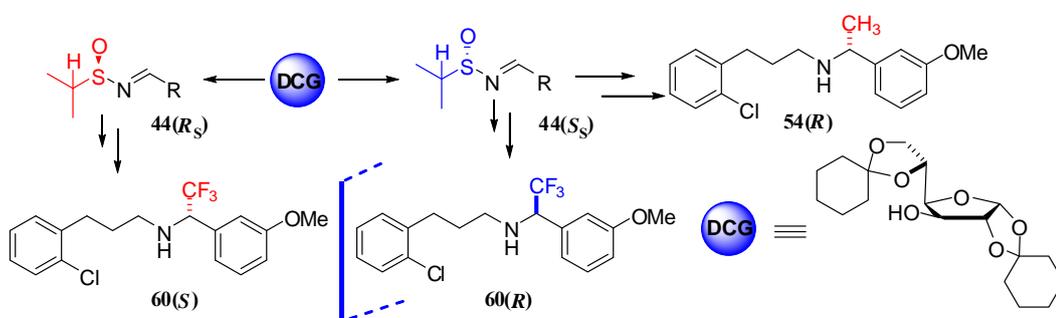


Figura 17

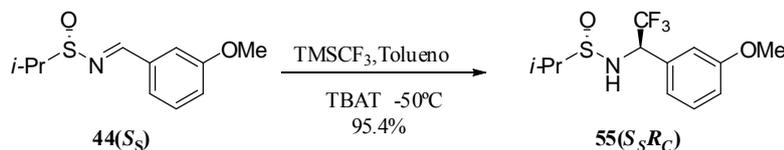
Teniendo en cuenta la inestabilidad tanto de los reactivos de Grignard trifluorometilados como la de sus análogos litiados, para llevar a cabo la trifluorometilación nucleófila de la sulfinilimina **44(S_S)** resulta más interesante utilizar

¹⁰³ (a) Ojiva, I.; Kato, K.; Jameison, F.A. *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, 2, 219. (b) Shirlin, D.; Tarnus, C.; Baltzer, S. *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, 2, 651.

el reactivo de Ruppert^{104,105} (trifluorometiltrimetilsilano, CF₃TMS), como un método indirecto que permite generar in situ el nucleófilo. Este reactivo ha demostrado ser muy efectivo, dando lugar al producto de adición nucleofílica sobre una amplia gama de sustratos, como aldehídos, cetonas^{106,107} e iminoderivados.^{108,109}

En nuestro caso, se hizo reaccionar la isopropilsulfinilimina **44(S_S)** con TMSCF₃, comercialmente asequible, en presencia de cantidades estequiométricas de tetrabutilamonio difluorotrifenisilicato (TBAT), que actúa como fuente de iones fluoruro, utilizando condiciones de reacción similares a las encontradas para la adición del bromuro de metilmagnesio (tolueno, -50°C). La agitación se mantiene hasta que desaparece la turbidez debida al TBAT, lo cual indica que la reacción se ha completado.

La adición transcurre de forma totalmente estereoselectiva, obteniéndose la sulfonamida **55(S_S, R_C)** como único producto de reacción (Esquema 37).



Esquema 37

El TBAT proporciona un ión fluoruro que se adiciona sobre el TMSCF₃ dando lugar a la correspondiente sal de amonio de un derivado de silicio pentavalente, con

¹⁰⁴ Kitazume, T.; Ishikawa, N. *Chem. Lett.* **1981**, 1679.

¹⁰⁵ Ruppert, I.; Schlich, K.; Volbach, W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2195.

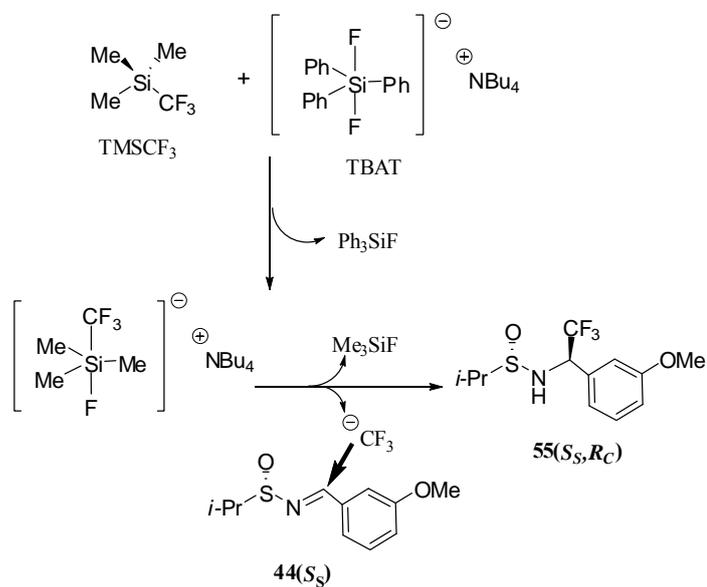
¹⁰⁶ Prakash, G. K. S.; Krishnamurti, R.; Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 393.

¹⁰⁷ Stahly, G. P.; Bell, D. R. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2873.

¹⁰⁸ (a) Prakash, G.K.S.; Mandal, M.; Olah, G.A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 589. (b) Prakash, G.K.S.; Mandal, M.; Olah, G.A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2847. (c) Prakash, G.K.S.; yudin, A.K. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 757.

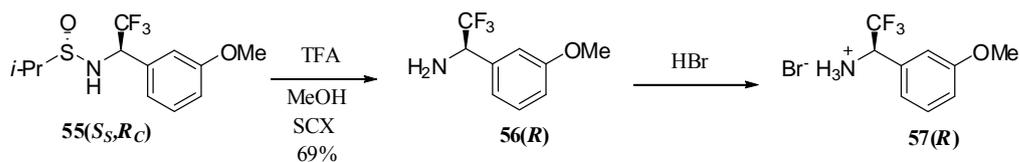
¹⁰⁹ Kawari, H.; Kusida, A.; Nakamura, S.; Shiro, M.; Shibata, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6324.

eliminación de fluoruro de trifenilsililo. Esta especie evoluciona posteriormente generando in situ el anión trifluorometilo, con formación simultánea de fluoruro de trimetilsililo (Esquema 38).



Esquema 38

Como se indica en el esquema 38, la adición del anión trifluorometilo al doble enlace imínico transcurre con total estereoselectividad, obteniéndose el diastereoisómero de configuración *R* en el nuevo centro estereogénico.



Esquema 39

La desulfinilación de **55(S,S,R,C)** conduce, tras neutralización mediante columna SCX, a la α -trifluorometilamina **56(R)** cuya configuración absoluta ha sido determinada por análisis de Rayos X de la correspondiente sal de ácido bromhídrico **57(R)** (obtenida por tratamiento de la amina libre con ácido bromhídrico), (Esquema 39).

d (Å)		Ángulos (°)	
		F(1A)-C(9A)	1.300
N(1A)-C(8A)	1.470	C(6A)-C(1A)-C(2A)	120.9
N(1A)-H(1A1)	0.9100	C(6A)-C(1A)-O(1A)	125.8
C(1A)-C(6A)	1.339	N(1A)-C(8A)-C(3A)	111.4
C(8A)-C(9A)	1.559	N(1A)-C(8A)-C(9A)	106.5
C(8A)-H(8A)	1.000	C(3A)-C(8A)-C(9A)	115.3
Áng. Torsión (°)			
N(1A)-C(8A)-C(9A)-F(1A)		-178.9	
C(4A)-C(3A)-C(8A)-N(1A)		-36.4	
C(2A)-C(3A)-C(8A)-N(1A)		138.6	

Figura 18 : Diagrama ORTEP del compuesto **57(R)** (Tabla de datos).

Como puede observarse, en la figura 18, la configuración absoluta de la amina es **57(R)**, confirmando así el curso estereoquímico de la reacción donde la elevada estereoselectividad y el sentido de la misma se pueden justificar en base a un modelo de adición de Cram, no coordinado,¹¹⁰ en el que la aproximación del nucleófilo a la imina tiene lugar preferentemente por la cara menos impedida del doble enlace, en la conformación mas estable,¹¹¹ es decir, por la cara *Si* (Figura 19).

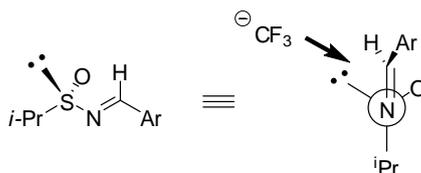
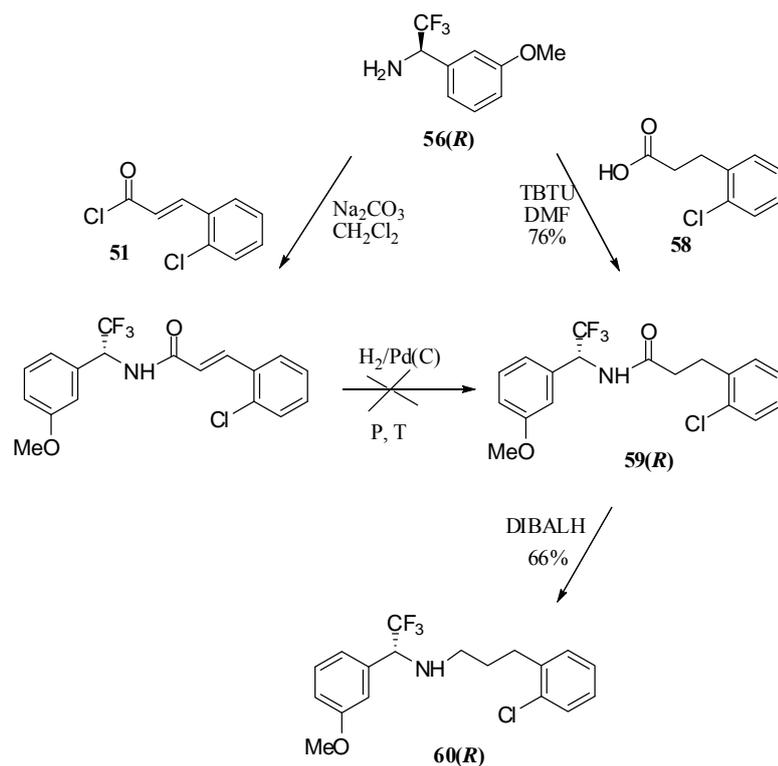


Figura 19

La condensación de **56(R)** con cloruro de 3-(2-clorofenil) propenilo **51** da lugar a la amida α,β -insaturada. En este caso, no fue posible llevar a cabo la hidrogenación catalítica del doble enlace, a pesar de que se ensayaron diversas condiciones de reacción utilizando diferentes disolventes y presión de hidrógeno. Afortunadamente, la condensación de **56(R)** con el ácido 3-(2-clorofenil)propiónico **58** comercial en presencia de TBTU en DMF, nos condujo a la amida **59(R)** con buenos rendimientos. La reducción del grupo carbonilo de la amida con DIBALH nos permitió obtener el derivado trifluorometilado **60(R)**, análogo del calciomimético NPS R-568, en forma enantiopura y con buenos rendimientos químicos, (Esquema 40).

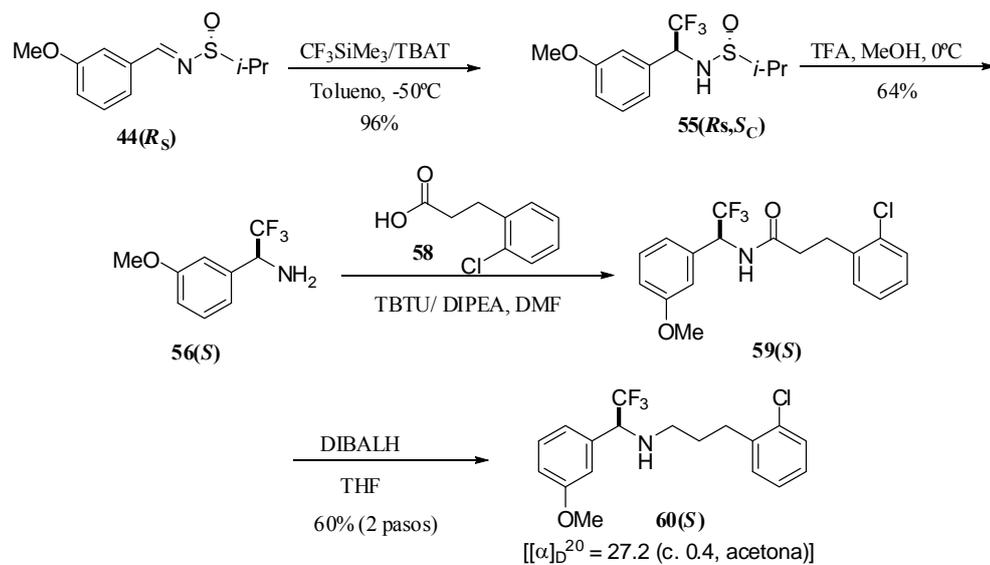
¹¹⁰ Yamamoto, Y.; Nishii, S.; Maruyama, K.; Komatsu, T.; Ito, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7778.

¹¹¹ Davis, F. A.; McCoull, W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3396.



Esquema 40

Con el fin de sintetizar el análogo **60(S)** que tiene la misma configuración absoluta que el calcimimético **54(R)**, hemos utilizado como producto de partida la N-isopropilsulfinilimina **44(R_S)** y siguiendo una ruta análoga a la descrita anteriormente se ha obtenido el compuesto deseado en 6 etapas y con un buen rendimiento global. (Esquema 41).

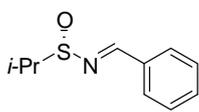
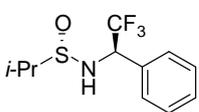
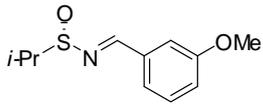
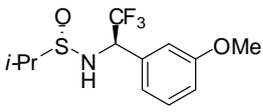
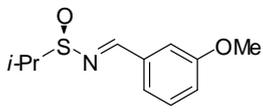
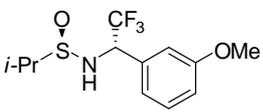
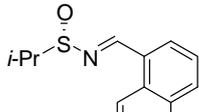
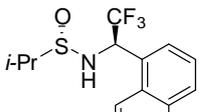
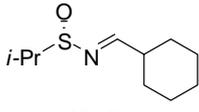
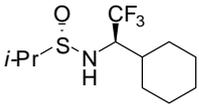


Esquema 41

II. 4. 2. 5. Generalización: Síntesis de α -trifluorometilaminas.

Por último, con el objetivo de demostrar que la metodología de adición del anión trifluorometilo sobre *N*-isopropilsulfinilaminas **V** tiene aplicabilidad general, hemos estudiado la estereoselectividad del proceso de adición del reactivo de Ruppert sobre diferentes *N*-isopropilsulfinilaldiminas, en condiciones idénticas a las descritas anteriormente (Esquema 37) y los resultados se encuentran recogidos en la Tabla 2.

Tabla 2: Trifluorometilación de *N*-sulfiniliminas^a

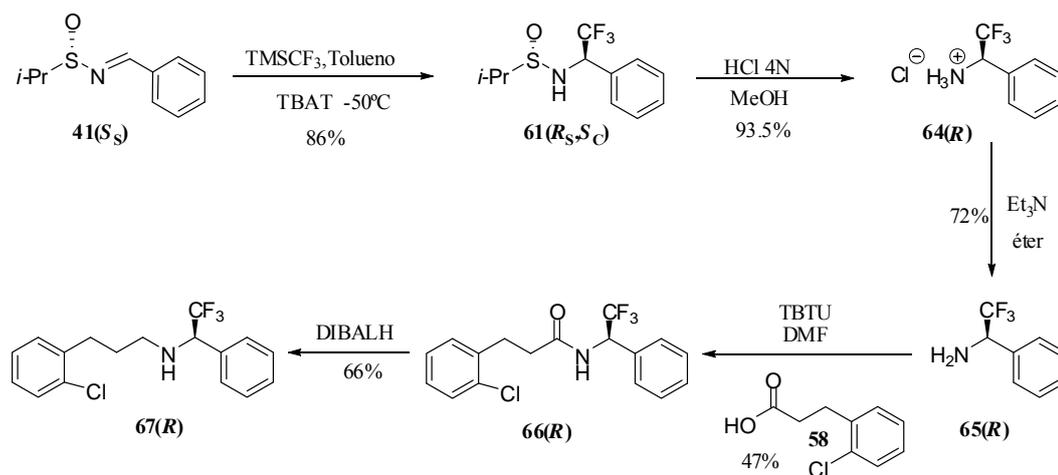
<i>N</i> -Sulfinilimina	Producto	% Rdto	e.d. (%) ^b
 41(<i>S_s</i>)	 61(<i>S_s</i>, <i>R_C</i>)	86%	99 : 1 (98 %)
 44(<i>S_s</i>)	 55(<i>S_s</i>, <i>R_C</i>)	95 %	99 : 1 (98 %)
 44(<i>R_s</i>)	 55(<i>R_s</i>, <i>S_C</i>)	96%	96 : 4 (92 %)
 42(<i>S_s</i>)	 62(<i>S_s</i>, <i>R_C</i>)	98 %	85 : 15 (70 %)
 43(<i>S_s</i>)	 63(<i>S_s</i>, <i>R_C</i>)	72 %	93 : 7 (86 %)

^a Condiciones de reacción: a una suspensión de la sulfinilimina y TBAT a -50°C se adiciona el TMSCF_3

^b Calculado a partir de los valores de ^{19}F RMN

Un análisis de los resultados muestra que la metodología es aplicable tanto a aril como a alquiladiminas. Aunque los mejores resultados se han obtenido en el caso de la imina derivada del 3-metoxibenzaldehído, en todos los casos se obtiene el producto de la adición con elevados rendimientos químicos y alta diastereoselectividad. Por lo tanto, podemos concluir que el grupo isopropilsulfinilo demuestra su capacidad para proporcionar una buena discriminación quiral entre ambas caras del doble enlace C=N en esta adición.

Como puede observarse, se trata de una metodología modular que, por lo tanto, debe permitir la síntesis de un gran número de calciomiméticos diferentemente sustituidos, como el análogo trifluorometilado **67(R)**, que se ha obtenido a partir de la sulfinilimina **41(S_S)** siguiendo una ruta sintética similar a la ya indicada como se presenta en el esquema 42. Por lo tanto, se puede concluir que aplicando la metodología puesta a punto hemos sintetizado varios análogos trifluorometilados del calciomimético NPS R-568. La actividad biológica de estos análogos aún no ha sido determinada.



Esquema 42

II. 5. Conclusiones.

En este capítulo, se ha llevado a cabo la síntesis enantiodivergente de los isopropil, *p*-tolueno y *terc*-butilsulfinatos distereoméricamente puros, utilizando esencialmente la metodología de la DAG. A partir de estos sulfinatos, se han sintetizados varias *N*-sulfinilimas con diferentes sustituyentes en el azufre sulfinílico para modular su reactividad y estereoselectividad en diferentes procesos de síntesis asimétrica.

En primer lugar, como resultado de un estudio comparativo de la reactividad y la estereoselectividad de estas sulfinilimas con iluros de azufre, se ha desarrollado una reacción de aziridinación (Reacción de Corey-Chaykovsky) altamente diastereoselectiva.

Una vez demostradas las ventajas del grupo isopropilsulfinilo como inductor quiral, se ha estudiado la reacción de las *N*-isopropilsulfinilimas con bromuro de metilmagnesio. La alta diastereoselectividad observada ha permitido desarrollar una aproximación convergente y altamente eficiente para la síntesis enantioselectiva de un calciomimético de nueva generación NPS R-568, **54(R)**.

Finalmente, se ha estudiado la adición del reactivo de Ruppert-Prakash sobre las *N*-isopropilsulfinilimas, para la síntesis de los aminoderivados trifluorados ópticamente puros. La eficacia de la aproximación desarrollada ha sido validada mediante la primera síntesis de ambos enantiometros trifluorometilados del calciomimético NPS R-568.

II. 6. Parte experimental

Métodos generales.

Todas las reacciones se han efectuado bajo atmósfera de argón, usando material de vidrio previamente secado en estufa y disolventes recientemente destilados y secos. El THF y el éter fueron destilados sobre Na en presencia de benzofenona como indicador. El CH₂Cl₂ fue destilado sobre CaH₂.

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 o vainillina.

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

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

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

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se han realizado a temperatura ambiente y en CDCl₃. Los desplazamientos químicos (en ppm) se han referido al disolvente utilizado.

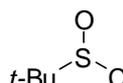
Los espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN se han registrado en los aparatos Bruker DRX-300, DPX-400 y DRX-500. En cada caso se indican los desplazamientos químicos en la escala δ (ppm), el número de protones (calculado por integración), el valor de las constantes de acoplamiento J (Hz) y la asignación estructural 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).

Los espectros de masas (EM) fueron realizados por el servicio de Espectrometría de Masas de la Universidad de Sevilla en un espectrómetro *Kratos MS-80-RFA* y en un espectrómetro de masas *Micromass* modelo *AutoeSpec*.

Los análisis elementales se han realizado en un aparato CHNS-932.

Cloruro de *terc*-butilsulfinilo, **32**

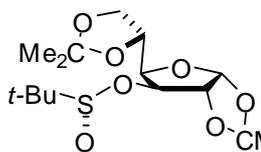


Sobre una mezcla de di(*terc*-butil)disulfuro **29** (85 mL, 0.44 mol, 1 eq.) y CH_3COOH glacial (440 mL, 2 eq.) enfriando a 0°C , se adiciona gota a gota H_2O_2 (50 mL, 0.48 mol, 1.1 eq.). Tras finalizar la adición, la reacción se mantiene bajo agitación durante una noche, dejando subir lentamente la temperatura hasta temperatura ambiente. La reacción se trata adicionando 500 mL de una mezcla de H_2O -hielo, la fase orgánica se extrae con CH_2Cl_2 (2 x 100 mL) y se lava con disolución saturada de NaHCO_3 (1 x 100 mL) y de nuevo con H_2O (1 x 100 mL). El conjunto de las fases orgánicas reunidas, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida en el rotavapor. De esta forma se obtiene el *terc*-butiltiosulfinato de *terc*-butilo, **30**. A continuación, se adiciona a una disolución de este *terc*-butiltiosulfinato (50 g, 0.25 mol, 1 eq) en CH_2Cl_2 (300 mL), a 0°C y lentamente, una disolución de SO_2Cl_2 **31** (56.11 mL, 0.25 mol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 , mediante un embudo de adición compensada. Terminada la adición, la

reacción se mantiene agitando durante 1h, dejando subir la temperatura lentamente hasta temperatura ambiente. Finalmente, se evaporan los productos volátiles de la reacción en el rotavapor sin calentar, obteniéndose **32** como un líquido amarillo y en buen estado de pureza, pudiéndose utilizar en la siguiente reacción directamente y sin purificación previa mediante destilación

¹H RMN: (300 MHz) 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃)

(S)-terc-Butilsulfinato de 1,2:5,6-di(O-isopropiliden)-α-D-glucofuranosa, 34(S_S)



En un matraz seco y bajo atmósfera de argón, se enfria a -78°C una disolución del cloruro de sulfinilo **32** (11 g, 76.8 mmol, 2eq.) en 150 mL de tolueno y a continuación se adiciona Et₃N (11.4 mL, 38.4 mmol, 2 eq.). Después de 10 min. Se adiciona gota a gota una disolución de diacetón-D-glucosa **33** (DAG) (10g, 38.4 mmol, 1 eq.) en 200 mL de THF y se deja subir poco a poco la temperatura. Una vez consumido el producto de partida (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 Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose **34(S_S)** (51%).

[α]_D²⁰: -64 [c. 1.3, acetona].

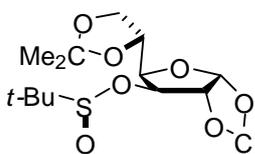
Lit¹¹²[α]_D²⁰: -66 [c. 1.8, acetona].

¹H 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), 4.13-

¹¹² Khair, N.; Fernández, I.; Alcudia, F. *Tetrahedron Lett* **1994**, 35, 5719.

	3.94 (m, 2H, H-4, H-5), 1.50, 1.42, 1.33, 1.31 (4s, 12H, OC(CH ₃) ₂ O), 1.20 (s, 9H, (CH ₃) ₃ CSO).
¹³ C RMN:	(125 MHz) 112.32, 109.43, 105.32, 83.66, 82.69, 81.31, 71.84, 67.99, 58.56, 26.76, 26.21, 25.20, 21.59.
EMAR:	Calculado para C ₁₆ H ₂₈ O ₇ S(M) ⁺ : 365.163400. Encontrado: 365.1639 (-1.4 ppm).

(R)-terc-Butilsulfinato de 1,2:5,6-di(O-isopropiliden)-α-D-glucofuranosa, 34(R_S)



En un matraz seco y bajo atmósfera de argón, se enfría a -78°C una disolución del cloruro de sulfinilo **32** (2.9 mL, 23.15 mmol, 2 eq.) en 40 mL de THF y a continuación se adiciona DIPEA (4.03 mL, 23.15 mmol, 2.1 eq.) y una disolución de DMAP (896 mg, 0.4 eq) en 8.96 mL THF. Tras agitar durante 10 min., se adiciona gota a gota una disolución de diacetón-D-glucosa **33** (DAG) (3g, 11.57 mmol, 1 eq.) en 58 mL de THF y se deja subir lentamente la temperatura. 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 Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose **34(R_S)** (2.75 g, 65%) como un aceite con un e.d de 96%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: + 8 [c. 4.7, acetona].

Lit¹¹³ $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -66 [c. 1.8, acetona].

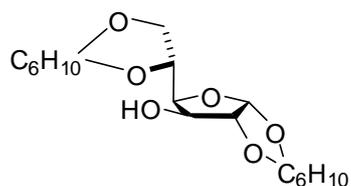
¹¹³ Khiar, N.; Fernández, I.; Alcudia, F. *Tetrahedron Lett* **1994**, 35, 5719.

¹H RMN: (500 MHz) 5.87 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz, H-1), 4.79 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz, H-3), 4.67 (d, 1H, $J = 1.8$ 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 y 1.38 (2s, 6H, OC(CH₃)₂O), 1.27 (s, 6H, OC(CH₃)₂O), 1.19 (s, 9H, (CH₃)₃SO).

EMAR: Calculado para C₁₆H₂₈O₇S(M)⁺: 365.1634.

Encontrado: 365.1639 (-1.4 ppm).

1,2:5,6-Di(O-ciclohexiliden)- α -D-glucofuranosa, 37.



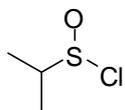
En un matraz de fondo redondo de 250 mL de capacidad, con dos bocas, con un tubo de CaCl₂ y enfriando con un baño de hielo, se coloca ciclohexanona (105 mL) y, con agitación constante, se añade lentamente H₂SO₄ (6,2 mL). A continuación, se adiciona en varias porciones D-Glucosa (45 g). Tras agitar la reacción durante 8 h, se adiciona *n*-heptano (75 mL), se calienta a ebullición y se decanta la disolución. El residuo se vuelve a tratar con heptano (75 mL) a ebullición y tras enfriar los extractos reunidos en el frigorífico, el sólido que precipita se filtra y se recristaliza de heptano.

p.f: 132 - 135 ° C

¹H RMN: (500 MHz) 5.99 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz, H-1), 4.55 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, H-2), 4.39-3.98 (m, 5H, H-3, H-4, H-5, H-6 Y H-6'), 2.64 (s, 1H, OH), 1.72-1.42 (m, 20H, ciclohexilos).

¹³C RMN: (125 MHz) 112.5, 110.3, 105.0, 84.6, 81.2, 75.6, 73.4, 67.4, 36.5, 36.4, 35.7, 34.6, 25.1, 24.9, 24.1, 23.9, 23.8, 23.6.

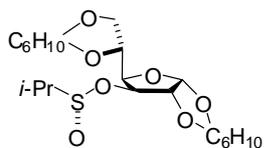
Cloruro de isopropilsulfinilo, 2.



Sobre una mezcla de disulfuro de isopropilo (7.0 mL, 1,0 eq.) y CH₃COOH glacial (5.33 mL, 2.0 eq.), enfriando a -40°C, se adiciona gota a gota cloruro de sulfurilo (Cl₂SO₂) (11,6 mL, 3 eq.). Una vez finalizada la adición, la mezcla de reacción se agita durante 2 h a -20°C, 2 h a temperatura ambiente y, por último durante 1 h a 35°C para que se complete la reacción. A continuación se eliminan los productos volátiles a presión reducida en el rotavapor sin calentar. De esta forma se obtiene el producto en buen estado de pureza, y se utiliza en la reacción siguiente sin purificación previa.

¹H RMN: (300 MHz) 3.29 (sept., 1H, *J* = 10 Hz, CH(CH₃)₂), 1.43 (d, 3H, *J* = 10 Hz, CH(CH₃)₂), 1.41 (d, 1H, *J* = 10 Hz, CH(CH₃)₂).

(S)-Isopropilsulfinato de 1,2:5,6-di(*O*-ciclohexiliden)-α-D-glucofuranosa, 38(S_S).

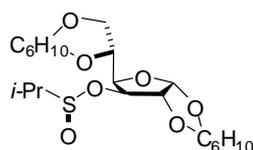


Sobre una disolución de DCG **37** (5 g, 15.27mmol, 1 eq.) y DIPEA (4.8 mL, 27.5 mmol, 1.8 eq.) en tolueno (210 mL) y CH₂Cl₂ (20 mL) a -78 ° C y bajo atmósfera de argón, se añade **2** (2.5 mL, 27.5mmol, 1.8 eq.) y la mezcla se deja agitando a -78 °C. Una vez completada la reacción (1 h.) se hidroliza 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 Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose el correspondiente isopropilsulfinato **38(S_S)** como un aceite con un 96% de ed. Rendimiento: cuantitativo.

[α]_D²⁰: -52 [c. 0,6, acetona]

¹H RMN:	(500 MHz) 5.87 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz, H-1), 4.7 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, H-3), 4.56 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz, H-2), 4.29-4.22 (m, 2H, H-4 y H-5), 4.16-3.92 (m, 2H, H-6 y H-6') 2.77(sept, 1H, $J = 7$ Hz, SOCH(CH ₃) ₂), 1.72-1.25 (m, 20H, ciclohexilos), 1.22 (d, 6H, $J = 7.0$ Hz, S(O)CH(CH ₃) ₂).
¹³C RMN:	(125 MHz) 113.1 109.7 (C 4 ^{ios}), 104.6 (C-1), 842.9 (C-3), 80.7 (C-2), 79.9 (C-4), 72.0 (C-5), 66.5 (C-6), 60.4, 55.6, 36.4, 35.7, 34.6, 25.2, 24.8, 24.0, 23.8, 23.7, 23.5, 13.9.
EMAR:	Calculado para C ₂₁ H ₃₄ O ₇ S (M) ⁺ : 430.2025. Encontrado: 430.2016 (2.0 ppm).

(R)-Isopropilsulfinato de 1,2:5,6-di(O-ciclohexiliden)-α-D-glucofuranosa, 38(R_S).

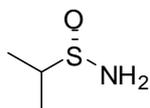


Se prepara igual que el diastereoisómero **38(S_S)** pero utilizando piridina como base, en lugar de DIPEA, y THF como disolvente. El producto se obtiene como un aceite con un 86% ed y rendimiento cuantitativo.

[α]_D²⁰:	+15 [c. 0.8, acetona]
¹H RMN:	(300 MHz) 5.87 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz, H-1), 4.73 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz, H-2), 4.69 (d, 1H, $J = 1.3$ Hz, H-3), 4.23-4.04 (m, 3H, H-4, H-5, H-6), 3.94-3.90 (m, 1H, H-6') 2.79 (sept, 1H, $J = 7$ Hz, SOCH(CH ₃) ₂), 1.82-1.34 (m, 20H, Ciclohexilos), 1.24 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, , SOCH(CH ₃) ₂), 1.23 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, SOCH(CH ₃) ₂)
¹³C RMN:	(75 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.

EMAR: Calculado para $C_{21}H_{34}O_7S$ (M)⁺: 430.2025.
 Encontrado: 430.2020 (1,2 ppm).

(S)-Isopropilsulfinamida, 39(S_S).



A una disolución del isopropilsulfinato **38(S_S)** (4.9 g, 11.38 mmol, 1 eq.) en THF (50 mL), a 0°C y bajo atmósfera de argón, se adiciona una disolución de LHMDS 1M en THF (13.7 mL, 13.66 mmol, 1.2 eq.). Una vez consumido todo el producto de partida (5 min.) se adiciona MeOH (20 mL) y se añade gel de sílice, se elimina el disolvente a presión reducida y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (compactada con AcOEt y eluida con AcOEt/MeOH 9:1). Tras recristalización de hexano se obtiene **39(S_S)** como un sólido blanco higroscópico (1.17 g, 96%).

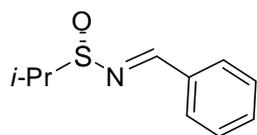
p.f: 42°C.
[α]_D²⁰: -18 [c. 0.4, CHCl₃].
¹H RMN: (500 MHz) 3.88 (s ancho, 2H, NH₂), 2.74 (sept, 1H, *J* = 7Hz, CH(CH₃)₂), 1.30 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂), 1.29 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂).
¹³C RMN: (125 MHz) 54.5 (CH(CH₃)₂), 14.9 (CH(CH₃)₂), 14.8 (CH(CH₃)₂).
EMAR: Calculado para C₃H₁₀NOS (M+1)⁺: 108.0483.
 Encontrado: 108.0484.
Análisis Elemental: Calculado para: C₃H₉NOS: C, 33.62; H, 8.46; N, 13.07; S, 29.92;
 Encontrado: C, 31.63; H, 8.6; N, 12.16; S, 28.27.

Método general de síntesis de *N*-Sulfinilimas

Sobre una disolución del sulfinato correspondiente (1 eq.) en THF (20 mL), a 0°C y bajo atmósfera de argón, se adiciona una disolución de LHMDS (1M) en THF (1.5 eq.). Una vez consumido todo el producto de partida, se transfiere esta disolución vía cánula sobre un matraz que contiene una disolución del aldehído (2.0 eq.) y CsF (1.0 eq.) en THF (20 mL).

Tras agitar durante 1 h, se adiciona disolución saturada de NH₄Cl, se extrae con AcOEt (4 x 40mL) y la fase orgánica se lava sucesivamente con disolución saturada de NaHCO₃ y disolución saturada de NaCl y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras evaporar el disolvente a presión reducida, se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con mezclas de AcOEt/Hexano.

(*S*)-(*E*)-*N*-(Benciliden)isopropilsulfinamida, **41**(*S*_S).



Se prepara a partir del isopropilsulfinato **38**(*S*_S) y benzaldehído. La mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con AcOEt: Hexano 1:9.

Rendimiento: 75%. Sólido blanco.

p.f.: 37 - 39 ° C

[α]_D²⁰: +54 [c. 0.5 , CHCl₃]

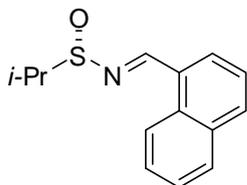
¹H RMN: (500 MHz) 8.60 (s, 1H, N=CHPh), 7.83 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz, Ph), 7.50-7.43 (m, 3H, Ph), 2.95 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.28 (d, 3H, *J* = 6.8Hz, CH(CH₃)₂) 1.20 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, CH(CH₃)₂).

¹³C RMN: (125 MHz) 162.6 (C=N), 134.0, 132.5, 129.4, 128.9 (C aromáticos), 53.9, 14.8, 13.6.

EMAR: Calculado para C₁₀H₁₄NOS (M+1)⁺: 196.0796.

Encontrado: 196.0797 (0.5 ppm).

(S)-(E)-N-[1-(Naftil)metiliden]isopropilsulfinamida, 42(S_S).



Se prepara a partir del (S)-isopropilsulfinato **38(S_S)** 1-naftilcarboxaldehído.

El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice compactada y eluida con AcOEt: Hexano 1:9, obteniéndose **42(S_S)** como un aceite amarillo. Rendimiento: 82%

[α]²⁰_D: + 22.5 [c.1, CHCl₃]

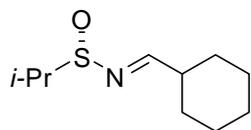
¹H NMR: (500 MHz) 9.16 (s, 1H, N=CHAr), 9.02 (d, 1H, *J* = 8.55 Hz, Ar), 8.05 - 8.03 (m, 2H, Ar), 7.92 (d, 1H, *J* = 8.10 Hz, Ar), 7.64 (t, 1H, *J* = 7.05 Hz, Ar), 7.57 (t, 2H, *J* = 7.55 Hz, Ar), 3.05 (sept, 1H, *J* = 6.85 Hz, CH(CH₃)₂), 1.35 (d, 3H, *J* = 6.90 Hz, CH(CH₃)₂), 1.29 (d, 3H, *J* = 6.85 Hz, CH(CH₃)₂).

¹³C NMR: (125 MHz) 157.31, 128.71, 128.15, 126.69, 126.04, 124.14, 123.67, 122.85, 121.34, 120.04, 119.15, 48.81, 9.57, 8.39.

EMAR: calculado para C₁₄H₁₅NOS (M)⁺: 245.0874.

Encontrado: 245.0881.

(S)-(E)-N-(Ciclohexilmetiliden)isopropilsulfinamida, 43(S_S).



Se prepara a partir del (S)-isopropilsulfinato **38(S_S)** y el ciclohexilcarboxaldehído. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice compactada y eluida con AcOEt: Hexano 1:9, obteniéndose **43(S_S)** como un aceite amarillo. Rendimiento: 75 %

[α]²⁰_D: + 48 [c. 0.3, CHCl₃]

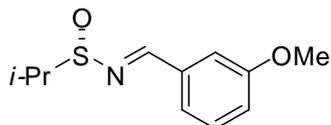
¹H NMR: (500 MHz) 7.98 (d, 1H, *J* = 4.60 Hz, N=CHCy), 2.85 (sept, 1H, *J* = 6.90 Hz, CH(CH₃)₂), 2.51-2.44 (m, 1H, ciclohexilo), 1.94-1.87 (m, 2H, ciclohexilo), 1.84-1.77 (m, 2H, ciclohexilo), 1.74-1.66 (m, 2H, ciclohexilo), 1.39-1.34 (m, 4H, ciclohexilo), 1.26 (d, 3H, *J* = 6.95 Hz, CH(CH₃)₂) 1.17 (d, 3H, *J* = 6.85 Hz, CH(CH₃)₂).

¹³C NMR: (125 MHz) 172.47, 53.08, 43.96, 29.32, 25.87, 25.34, 14.54, 13.11

EMAR: calculado para C₁₀H₂₀NOS (M+H)⁺: 202.1266.

Encontrado: 202.1260.

(S)-N-(3-Metoxibenciliden)isopropilsulfinamida, 44(S_S).

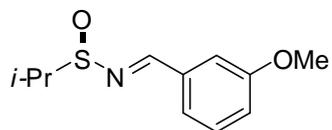


Se preparó a partir del isopropilsulfinato **38(S_S)** y 3-metoxibenzaldehído. La mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, compactada con AcOEt/CH₂Cl₂, 1:30 y eluida con mezclas de AcOEt/CH₂Cl₂ de 1:30 a 1:20, obteniéndose **44(S_S)**. Rendimiento: 81%. Sólido blanco

p.f:	54 ° C
[α]_D²⁰:	+77 [c. 0.65, CHCl ₃]
¹H RMN:	(500 MHz) 8.58 (s, 1H, N=CHAr), 7.49-7.43 (m, 3H, Ar), 7.11-7.09 (m, 1H, Ar), 3.89 (s, 3H, OCH ₃), 3.00 (sept, 1H, <i>J</i> = 6.9 Hz, CH(CH ₃) ₂), 1.35 (d, 3H, <i>J</i> = 6.9 Hz, CH(CH ₃) ₂), 1.25 (d, 3H, <i>J</i> = 6.9Hz, CH(CH ₃) ₂).
¹³C RMN:	(125 MHz) 162.59 (C=N), 160.0, 135.3, 130.0, 122.6, 119.0, 113.0 (C aromáticos), 55.4 (C(CH ₃) ₂), 53.9 (OCH ₃), 14.8 (C-O), 13.50 (C(CH ₃) ₂).
EMAR:	Calculado para: C ₁₁ H ₁₆ NO ₂ S (M+H) ⁺ : 226.0901. Encontrado: 226.0895.

También se preparó a partir de 24(S) utilizando el siguiente método: Una disolución de **39(S_S)** (1.2 g, 11.22 mmol, 1 eq.) en CH₂Cl₂ (15 mL) se añade sobre una suspensión de Cu₂SO₄ (10.8 g, 67.67 mmol, 6 eq.) en CH₂Cl₂ (30mL) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón y a continuación se adiciona 3-metoxibenzaldehído (1.36 mL, 11.22 mmol, 1 eq.). Una vez consumido el producto de partida (5 días) la reacción se hidroliza utilizando el mismo procedimiento que en el método anteriormente descrito. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (compactada y eluida con AcOEt/Hexano 1:9) obteniéndose **44(S_S)** (1.6 g, 63.35%) de idénticas características al obtenido mediante el otro método.

(R)-(E)-N-(3-Metoxibenziliden)isopropilsulfinamida, 44(R_S).



Se preparó a partir del isopropilsulfinato **38(R_S)** y 3-metoxibenzaldehído. La mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, compactada con AcOEt/CH₂Cl₂ 1:30 y eluida con mezclas de AcOEt/CH₂Cl₂ de 1:30 a 1:20, obteniéndose **44(R_S)**.

Rendimiento: 83%. Sólido blanco

p.f.: 50-51°C

[α]²⁰_D: -74.8 [c.1, CHCl₃]

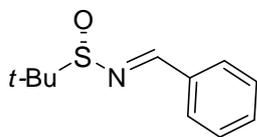
¹H NMR: (500 MHz) 8.55 (s, 1H, N=CHAr), 7.40-7.38 (m, 3H, Ar), 7.06 (d, 1H, *J* = 7 Hz, Ar), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 2.98 (sept, 1H, *J* = 6.90 Hz, CH(CH₃)₂), 1.32 (d, 3H, *J* = 6.95 Hz, CH(CH₃)₂), 1.20 (d, 3H, *J* = 6.85 Hz, CH(CH₃)₂).

¹³C NMR: (125 MHz) 157.24, 154.80, 130.06, 124.8, 117.44, 113.87, 107.73, 50.22, 48.66, 9.64, 8.28

EMAR: calculado para C₁₁H₁₅NO₂S (M)⁺: 225.0823.

Encontrado: 225.0823.

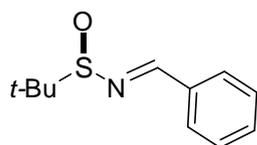
(S)-(E)-N-(Benciliden)terc-butilsulfinamida, 35(S_S)



Se prepara a partir del *terc*-butilsulfinato **34(S_S)** y benzaldehído. La mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con AcOEt: Hexano, 1:15. Rendimiento: 70%.

[α]_D²⁰:	+104 [c. 1.0, CHCl ₃]
¹H RMN:	(500 MHz) 8.59 (s, 1H, N=CH), 7.87-7.83 (m, 2H, C ₆ H ₅), 7.51-7.47 (m, 3H, C ₆ H ₅), 1.27 (s, 9H, (CH ₃) ₃ C).
¹³C RMN:	(125 MHz) 126.6 (CH=N), 133.9, 132.3, 129.2, 128.8 (C aromáticos), 57.6, 22.5.
IRv:	3030, 2950, 1610, 1580, 1450, 1360, 1160, 1100 cm ⁻¹
Análisis Elemental:	Calculado para: C ₁₁ H ₁₅ NSO: C, 63.11; H, 7.22; N, 6.72; S 15.31. Encontrado: C, 63.05; H, 7.24; N, 6.77; S 15.30.

(R)-(E)-N-(Benciliden)terc-butilsulfinamida, 36(R_S)



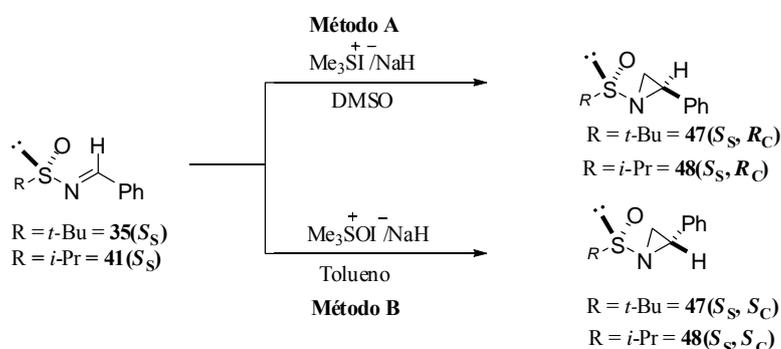
Se prepara a partir del *terc*-butilsulfinato **34(R_S)** y benzaldehído.

La mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con AcOEt: Hexano, 1:15.

Rendimiento: 50%

$[\alpha]_D^{20}$:	-101 [c. 1.0, CHCl ₃]
¹ H RMN:	(500 MHz) 8.59 (s, 1H, N=CH), 7.87-7.83 (m, 2H, C ₆ H ₅), 7.51-7.41 (m, 3H, C ₆ H ₅), 1.27 (s, 9H, (CH ₃) ₃ C)
¹³ C RMN:	(125 MHz) 133.9 (CH=N), 133.9, 132.3, 129.3, 128.8 (C aromáticos), 57.6, 22.5.
IR $\nu_{\text{máx}}$:	3030, 2950, 1610, 1580, 1450, 1360, 1160, 1100 cm ⁻¹
Análisis Elemental:	Calculado para: C ₁₁ H ₁₅ NSO: C, 63.11; H, 7.22; N, 6.72; S 15.31. Encontrado: C, 63.00; H, 7.29; N, 6.71; S 15.36.

Reacción de aziridinación de 35(S) y 41(S_S). Metodología general.



Método A: Aziridinación de Sulfiniliminas con metiluro de dimetilsulfonio en DMSO.

Se adiciona NaH (3 eq.) previamente lavado con hexano, a una disolución de yoduro de trimetilsulfonio (3 eq.) en DMSO anhidro (5 mL). Tras agitar durante 2 h a temperatura ambiente, se adiciona una disolución de la sulfinilimina correspondiente (1 eq.) en DMSO (10 mL), bajo atmósfera de argón, se mantiene la agitación hasta que se consume todo el producto de partida y se vierte sobre una mezcla de hielo-agua. Se extrae la fase acuosa con éter (8 x 100 mL), se lava la fase orgánica con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El

crudo de reacción se analiza mediante ^1H RMN para determinar el exceso diastereomérico.

Método B: Aziridinación de Sulfinilimas con metiluro de dimetiloxosulfonio en tolueno.

Se adiciona NaH (3 eq.) previamente lavado con hexano, a una disolución de yoduro de trimetiloxosulfonio (3 eq.) en tolueno anhidro (5 mL). Tras agitar durante 2 h a temperatura ambiente, se adiciona una disolución de la sulfinilima correspondiente (1 eq.) en tolueno (10 mL), bajo atmósfera de argón, se mantiene la agitación hasta que se consume todo el producto de partida y se vierte sobre una mezcla de hielo-agua. Se extrae la fase acuosa con éter (8 x 100 mL), se lava la fase orgánica con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se analiza mediante ^1H RMN para determinar el exceso diastereomérico.

(*S_S*,*2R*)-*N*-(*terc*-Butilsulfinil)-2-fenilaziridina, 47(*S_S*,*R_C*)

Datos extraídos del espectro de una mezcla de ambos diastereoisómeros: 47(*S_S*,*R_C*) y 47(*S_S*,*S_C*).

^1H RMN: (500MHz) 7.30-7.28 (m, 5H, Ph), 3.60 (dd, 1H, $J = 7.0$ y 4.0 Hz), 2.44 (d, 1H, $J = 7$ Hz, H-3), 2.16 (d, 1H, $J = 4$ Hz, H-3'), 1.17 (s, 9H, C(CH₃)₃)

(*S_S*,*2S*)-*N*-(*terc*-Butilsulfinil)-2-fenilaziridina, 47(*S_S*,*S_C*)

^1H RMN: (500MHz) 7.28-7.24 (m, 5H, Ph), 3.12 (dd, 1H, $J = 7.0$ y 4.0 Hz), 2.99 (d, 1H, $J = 7$ Hz, H-3), 2.01 (d, 1H, $J = 4$ Hz, H-3'), 1.30 (s, 9H, C(CH₃)₃)

^{13}C RMN: (125 MHz) 137.7, 128.4, 127.7, 126.3, 57.4, 28.7, 22.8.

EMAR: Calculado para C₁₂H₁₇NOS: 223.1025

Encontrado: 223.1029.

(*S_S,2S*)-*N*-(Isopropilsulfinil)-2-fenilaziridina, 48(*S_S,S_C*)

¹H RMN: (500MHz) 7.30-7.28 (m, 5H, Ph), 3.64 (dd, 1H, *J* = 7.0 y 4.0 Hz), 2.77 (sept, 1H, *J* = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂), 2.54 (dd, 1H, *J* = 7.0 y 4 Hz), 2.23 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz), 1.25 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂), 1.24 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂)

¹³C RMN: (125 MHz) 137.0, 128.6, 127.8, 126.6, 54.7, 32.0, 30.9, 15.3, 15.2.

EMAR: Calculado para C₁₁H₁₅NOS (M+1)⁺: 210.0952.
Encontrado: 210.0950 (0,9 ppm).

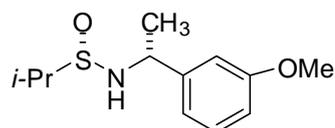
(*S_S,2R*)-*N*-(Isopropilsulfinil)-2-fenilaziridina, 48(*S_S,R_C*)

Datos extraídos del espectro de una mezcla de ambos diastereoisómeros:

48(*S_S,R_C*) y 48(*S_S,S_C*).

¹H RMN: (500 MHz) 7.30-7.28 (m, 5H, Ph), 3.21 (dd, 1H, *J* = 7.0 y 3.9 Hz), 2.97 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz), 2.71 (sept, 1H, *J* = 7.0 Hz, CH(CH₃)₂), 2.03 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz), 1.35 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, CH(CH₃)₂), 1.24 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂).

(*S_S,R_C*)-*N*-[1-(3-Metoxifenil)etil]isopropilsulfinamida, 49(*S_S,R_C*).



Sobre una disolución de la sulfinilimina **44(*S_S)*** (1.0g, 4.42 mmol, 1eq.) en tolueno (15ml) a -78°C y bajo atmósfera de argón, se añade una disolución 1.4 M de MeMgBr (6.35 mL, 8.89 mmol, 2.01 eq.) en tolueno/THF 3: 1. A continuación, se deja subir lentamente la temperatura hasta temperatura ambiente y se agita durante toda la noche. La reacción se hidroliza con disolución saturada de NH₄Cl, se

extrae con AcOEt (3 x 40 mL) y se lava con disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (compactada y eluida con AcOEt/Hexano 1:1). De este modo se obtiene **49(S_S,R_C)** (765 mg, 71.7%) como un aceite incoloro diastereoméricamente puro.

$[\alpha]_D^{20}$: +112 [c. 0.7, CHCl₃]

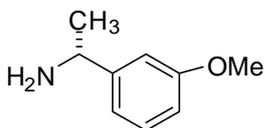
¹H RMN: (500 MHz) 7.29-7.26 (m, 1H, Ar), 6.96-6.92 (m, 2H, Ar), 6.85-6.83 (m, 1H, Ar), 4.60-4.57 (m, 1H, CHAr), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.61 (s ancho, 1H, NH), 2.75 (sept, 1H, J = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂), 1.56 (d, 3H, J = 6.8 Hz, HNCH(CH₃)Ar), 1.28 (d, 3H, J = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂), 1.27 (d, 3H, J = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂).

¹³C RMN: (125 MHz) 160.0 (Me₂C-S), 140.2, 129.9, 118.9, 114.6, 111.9, (C aromáticos), 55.3, 51.5 (CH₃O), 50.6 (N-C), 22.8, 21.0 (CH₃CAr), 17.4 ((CH₃)₂C).

EMAR: Calculado para: C₁₂H₂₀NO₂S (M+H)⁺: 242.1214.

Encontrado: 242.1203.

(R)-1-(3-Metoxifenil)etilamina, 50(R).



Sobre una disolución de **49(S_S,R)** (765 mg, 3.17 mmol, 1 eq.) en MeOH (20 mL) a 0°C y en atmósfera de argón, se adiciona CF₃CO₂H (1.82 mL, 23.77 mmol, 7 eq.) y se deja subir gradualmente la temperatura hasta temperatura ambiente. Tras agitar durante toda la noche, se elimina el disolvente a vacío obteniéndose la correspondiente sal de amonio con un rendimiento cuantitativo. Este crudo de reacción se

hace pasar a través de una columna de intercambio iónico (Isolute SPE SCX-2 siguiendo el siguiente procedimiento:

1. Pasar 2 volúmenes de MeOH por la columna
2. Disolver el crudo de reacción en la mínima cantidad posible de MeOH e introducirlo en la columna.
3. Pasar sucesivamente por la columna 2 volúmenes de MeOH y 1 volumen de CH₂Cl₂
4. Eluir finalmente con 2 volúmenes de NH₃ /MeOH 2M).

De esta forma se obtiene la amina **50(R)** (453 mg, 95%) como un líquido incoloro.

[α]_D²⁰: +21.7 [c. 0.3, MeOH]

¹H RMN: (500 MHz) 7.29-7.25 (m, 1H, Ar), 6.95-6.93 (m, 1H, Ar), 6.81-6.79 (m, 1H, Ar), 4.11 (q, 1H, *J* = 6.6 Hz, H₂NCH(CH₃)Ar), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 1.69 (s ancho, 2H, NH₂), 1.41 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, H₂NCH(CH₃)Ar).

¹³C RMN: (125 MHz) 159.8, 149.5, 129.5, 118.1, 112.1, 111.4 (C Aromáticos), 55.2 (H₂NCH(CH₃)Ar), 51.35 (OCH₃), 25.57 (CH₃CH).

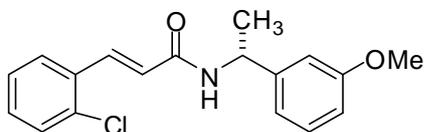
EMAR: Calculado para: C₉H₁₄NO (M+H)⁺: 152.1075.

Encontrado: 152.1069

Análisis Elemental: Calculado para: C₉H₁₃NO: C, 71.49; H, 8.67; N, 9.26;

Encontrado: C, 67.86; H, 8.42; N, 8.77.

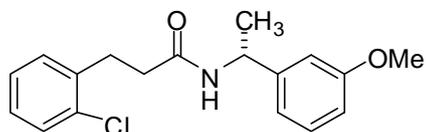
(R)-N-[1-(3-Metoxifenil)etil] 3-(2-clorofenil)propenamida, 52(R).



A temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, sobre una disolución de la amina **50(R)** (136 mg, 0.89 mmol, 1 eq.) en CH₂Cl₂ (15 mL) se adiciona el cloruro de 3-(2-clorofenil)-2-propenilo **51** (180.8 mg, 0.89 mmol, 1 eq.) y Na₂CO₃ (95.33 mg, 0.89 mmol, 1 eq.). Tras agitar durante toda la noche se adiciona agua y la fase orgánica se extrae varias veces con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. El producto se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (compactada y eluida con AcOEt/Hexano 1:5). Así, se obtiene la amida **52(R)** (135 mg, 48%) como un sólido blanco.

p.f:	145 - 146 ° C
[α]_D²⁰:	+33 [c. 0.5, CHCl ₃].
¹H RMN:	(500 MHz) 8.02 (d, 1H, <i>J</i> = 15 Hz, ArCH=CH), 7.57 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.3 y 2 Hz, C ₆ H ₄ Cl), 7.43 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.5 y 1.7 Hz, C ₆ H ₄ Cl), 7.32-7.23 (m, 3H, Ar), 6.98 (d, 1H, <i>J</i> = 7 Hz, C ₆ H ₄ OCH ₃), 6.94-6.93 (m, 1H, C ₆ H ₄ OCH ₃), 6.85 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.2 y 2.5 Hz, C ₆ H ₄ OCH ₃), 6.42 (d, 1H, <i>J</i> = 15.6 Hz, ArCH=CH), 5.89 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz, NH), 5.27 (c, 1H, <i>J</i> = 7.3 Hz, CHCH ₃), 3.84 (s, 3H, OCH ₃), 1.59 (d, 3H, <i>J</i> = 6.8 Hz, CHCH ₃).
¹³C RMN:	(125 MHz) 164.4, 159.9, 144.7, 137.2, 134.8, 133.2, 130.4, 130.2, 129.8, 127.6, 126.9, 123.6, 118.5, 112.7, 112.4, 55.3, 49.1, 21.6.
EMAR:	Calculado para: C ₁₈ H ₁₈ ClNO ₂ (M+H) ⁺ : 315.1026. Encontrado: 315.1030.

(R)-N-[1-(3-Metoxifenil)etil] 3-(2-clorofenil)propanamida, 53(R).

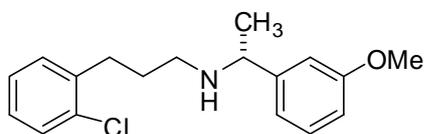


Sobre una disolución de **52(R)** (100mg, 0.32 mmol)

en una mezcla de disolventes formada por AcOEt (2 mL) y MeOH (2 mL), se adiciona una cantidad catalítica de Pd(C) y se agita bajo atmósfera de H₂ durante 3 h. La mezcla de reacción se filtra sobre celita añadiéndose MeOH. El disolvente del filtrado se evapora a presión reducida, obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (compactada y eluida con AcOEt/Hexano 1: 2), de esta forma se obtiene **53(R)** (80 mg, 80%) como un sólido blanco.

p.f:	96 ° C
[α]_D²⁰:	+47 [c. 1.0, CHCl ₃].
[Lit^{ref}[α]_D²⁰]:	+45.6 [c. 1.0, CHCl ₃].JOC (2004) 69, 5595
¹H RMN:	(500 MHz) 7.31-7.20 (m, 5H, Ar), 6.82-6.80 (m, 3H, Ar), 5.51 (d, 1H, <i>J</i> = 7.0 Hz, NH), 5.09 (c, 1H, <i>J</i> = 7.0 Hz, CHCH ₃), 3.81 (s, 3H, OCH ₃), 2.99 (t, 2H, <i>J</i> =7.5 Hz, CH ₂ CH ₂), 2.50 (t, 2H, <i>J</i> = 7.5 Hz, CH ₂ CH ₂), 1.42 (d, 3H, <i>J</i> = 6.9 Hz, CHCH ₃).
¹³C RMN:	(125 MHz) 171.0, 159.8, 144.7, 140.8, 129.7, 128.5, 128.4, 126.2, 118.4, 112.5, 112.3, 55.2, 48.7, 38.6, 31.7, 21.6.
EMAR:	Calculado para: C ₁₈ H ₂₁ NO ₂ (M+H-Cl) ⁺ : 283.1572 Encontrado: 283.1570.

(R)-N-[1-(3-Metoxifenil)etil]-3-(2-clorofenil)-1-propilamina, 54(R).



Sobre una disolución de la amida **53(R)** (80 mg, 0,25 mmol, 1 eq.) en CH₂Cl₂ (2mL) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, se añade una disolución 1 M de DIBAL en THF (0.96 mL, 0.96 mmol, 3.8 eq.) y se agita durante toda la noche. La reacción se hidroliza adicionando disolución saturada de NH₄Cl (3 mL) y la mezcla se filtra a través de celita. El filtrado se evapora a presión reducida y se obtiene un crudo que se purifica mediante columna de intercambio iónico (Isolute SPE SCX-2 siguiendo el siguiente procedimiento:

1. Pasar 2 volúmenes de MeOH por la columna
2. Disolver el crudo de reacción en la mínima cantidad posible de MeOH e introducirlo en la columna.
3. Pasar sucesivamente por la columna 2 volúmenes de MeOH y 1 volumen de CH₂Cl₂
4. Eluir finalmente con 2 volúmenes de NH₃ /MeOH 2M).

De esta forma se obtiene el producto **54(R)** como un aceite amarillo (42.6 mg, 56%).

[α]_D²⁰: +39.1 [c. 1.0, CHCl₃].

Lit^{33b}[α]_D²⁰: +38.6 [c. 1.1, CHCl₃].

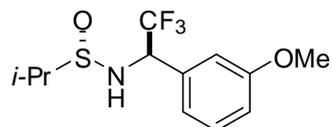
¹H RMN: (500 MHz) 7.29-7.16 (m, 5H, Ar), 6.93-6.91 (m, 2H, Ar), 6.79 (dd, 1H, *J* = 8.3, 2.4 y 0.9 Hz, Ar), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.76 (c, 1H, *J* = 6.5 Hz, CHCH₃), 2.70-2.50 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.85-1.80 (m, 2H, CH₂NH), 1.38 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, CH₃CH).

¹³C RMN: (125 MHz) 159.8, 142.1, 129.4, 128.3, 128.2, 125.7, 119.0, 112.3, 112.1, 58.4, 55.2, 47.3, 33.6, 31.7, 24.1.

EMAR: Calculado para: $C_{18}H_{21}NO_2$ (M-Cl)⁺: 268.1701

Encontrado: 268.1697.

(R)-N-[2,2,2-Trifluoro-1-(3-metoxifenil)etil]isopropilsulfinamida, 55(S_S,R_C).



Sobre una suspensión de **44(S_S)** (200 mg, 0.88 mmol, 1 eq.) y TBAT (difluorotriphenilsilicato de tetrabutilamonio) (522.6 mg, 0.97 mmol, 1.1 eq.) en tolueno (20 mL), a $-50^{\circ}C$ y bajo atmósfera de argón, se adiciona CF_3SiMe_3 (0.59 mL, 3.96 mmol, 4.5 eq.). Tras agitar durante toda la noche, la reacción se hidroliza con disolución saturada de NH_4Cl (30 mL), la fase orgánica se extrae con AcOEt (3 x 20 mL), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. El producto se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (compactada y eluida con AcOEt/hexano 2:3), de este modo se obtiene **55(S_S,R_C)** (248 mg, 95.4 %) de la sulfinamida como un aceite color crema.

$[\alpha]_D^{20}$: +50.7 [c. 2.0, $CHCl_3$].

1H RMN: (500 MHz) 7.31 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.01-6.91 (m, 3H, Ar), 4.83-4.80 (m, 1H, $CHCF_3$), 4.00(d, 1H, $J = 5.7$ Hz, NH), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 2.77 (sept, 1H, $J = 6.9$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 1.26 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, CH_3CH), 1.25 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, CH_3CH).

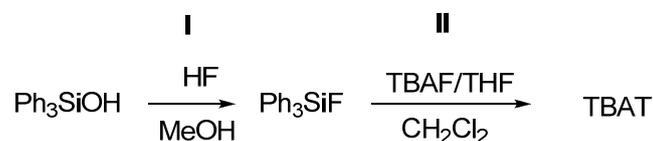
^{13}C RMN: (125 MHz) 160.0, 135.0, 130.3, 127.0 (c, $J = 281$ Hz), 120.10, 114.9, 114.0, 60.3 (c, $J = 31$ Hz), 55.3, 55.1, 15.5, 14.9.

^{19}F NMR: (400 MHz) -74.57

EMAR: Calculado para: $C_{12}H_{17}NO_2F_3S$ (M+H)⁺: 296.0932.

Encontrado: 296.0937.

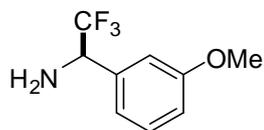
El TBAT utilizado en este procedimiento se sintetiza previamente de la siguiente manera:



I: Se disuelve Ph_3SiOH (10 g, 36.18 mmol) en 35 ml de MeOH en un recipiente de plástico y se enfría a 5 ° C con un baño de hielo. Se adiciona HF 48% (52 mL, 1.48 mol). Se forma un precipitado y se deja la mezcla de reacción 30 min a temperatura ambiente, posteriormente se adiciona agua destilada (en el caso de que en lugar de un precipitado blanco se haya formado como una especie de aceite blanco, se añade hielo hasta que empiece a solidificar). El producto precipitado se filtra a vacío y se lava (4 x 15 mL) con H_2O . El filtrado se deja secar durante dos horas y finalmente se obtiene una masa húmeda de cristales blancos de Ph_3SiF (9.92 g, cuantitativo) que se puede usar directamente en el siguiente paso.

II: El Ph_3SiF (2.59 g, 8.91 mmol) obtenido en la etapa anterior, se disuelve en CH_2Cl_2 (10 mL), en un matraz de 50 mL y se adiciona Mg_2SO_4 (0.4 g) para secar y posteriormente TBAF (8.9 mL de una disolución 1M en THF), teniendo lugar una reacción exotérmica. La mezcla se filtra a vacío en un matraz de 100 mL añadiendo AcOEt (75 mL), el filtrado se concentra a presión reducida obteniéndose un sólido blanco (4.42 g, cuantitativo) que es el TBAT.

(R)-2,2,2-Trifluoro-1-(3-metoxifenil)etilamina, 56(R).



Sobre una disolución de la sulfinamida **55**(*S_S*,*R_C*) (124 mg, 0.42 mmol, 1 eq.) en MeOH (5mL) a 0°C y bajo atmósfera de argón, se adiciona CF₃CO₂H (0.36 mL, 4.75 mmol, 11.3 eq.) y se agita durante toda la noche consumiéndose el producto de partida. Se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose la correspondiente sal de amonio que se hace pasar por una columna de intercambio iónico (Isolute SPE SCX-2 siguiendo el siguiente procedimiento:

1. Pasar 2 volúmenes de MeOH por la columna
2. Disolver el crudo de reacción en la mínima cantidad posible de MeOH e introducirlo en la columna.
3. Pasar sucesivamente por la columna 2 volúmenes de MeOH y 1 volumen de CH₂Cl₂
4. Eluir finalmente con 2 volúmenes de NH₃ /MeOH 2M). De esta forma se obtiene **56**(*R*) (59 mg , 69%) como un aceite amarillo.

[α]_D²⁰: -108 [c. 1.0, CHCl₃].

¹H RMN: (500 MHz) 7.35-7.32 (m, 1H, Ar), 7.05-7.02 (m, 2H, Ar), 6.95-6.94 (m, 1H, Ar), 4.35 (c, 1H, *J* = 7.4 Hz, CHCF₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 1.78 (s, 2H, NH₂)

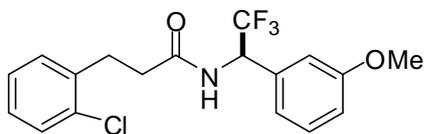
¹³C RMN: (125 MHz) 159.8, 138.0, 129.7, 120.1, 114.4, 113.6, 57.0, 55.3.

¹⁹F NMR: (400 MHz) -77.2

EMAR: Calculado para: C₉H₁₁NOF₃ (M+H)⁺: 206.0802

Encontrado: 206.0793.

(R)-N-[-2,2,2-Trifluoro-1-(3-metoxifenil)etil] 3-(2-clorofenil)propanamida, 59(R).



Sobre una disolución del ácido 3-(2-clorofenil)propanoico **58** (13.43 mg, 0.073 mmol, 1eq.) y de TBTU (23.44mg, 0.073mmol, 1eq.) en 0.5 mL de DMF a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, se adiciona, tras 5 minutos de agitación, por medio de una cánula, una disolución de la amina **56(R)** (15 mg, 0.073 mmol, 1eq.) y DIPEA (0.038mL, 0.220 mmol, 3 eq.) en 1 mL de DMF. Después de 10 minutos de agitación, la DMF se evapora a presión reducida y a continuación se adiciona CH₂Cl₂ y se lava una vez con disolución saturada de NaHCO₃ y posteriormente con disolución saturada de NaCl. Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. El producto se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (compactada y eluida con AcOEt/Hexano 1:5). Así, se obtiene la amida **59(R)** (59.3 mg, 76%) como un sólido blanco.

p.f: 98 - 100 ° C

[α]_D²⁰: -13.6 [c. 0.5, acetona].

¹H RMN: (500 MHz) 7.32-7.08 (m, 5H, Ar), 6.93-6.82 (m, 3H, Ar), 6.21 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz, NH), 5.69-5.64 (m, 1H, CHCF₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.09-3.05 (m, 2H, CH₂), 2.62-2.54 (m, 2H, CH₂).

¹³C RMN: (125 MHz) 171.4, 159.9, 137.7, 134.2, 133.7, 130.7, 129.5, 127.9, 127.0, 124.4 (c, *J* = 281 Hz), 120.0, 114.5, 113.9, 55.3, 54.1 (c, *J* = 31 Hz), 36.0, 29.3.

¹⁹F NMR: (400 MHz) -74.3

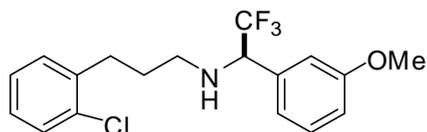
EMAR: Calculado para: C₁₈H₁₈NO₂F₃Cl (M+H)⁺: 372.0978.

Encontrado: 372.0970 (2.2 ppm).

Análisis Elemental: Calculado para: C₁₈H₁₇NO₂F₃Cl: C, 58.15; H, 4.61; N, 3.77.

Encontrado: C, 57.97; H, 5.05; N, 3.63

(R)-N-[-2,2,2-Trifluoro-1-(3-metoxifenil)etil] 3-(2-clorofenil)propilamina, 60(R).



Sobre una disolución de la amida **59(R)** (50 mg, 0,133 mmol, 1 eq) en CH₂Cl₂ (2mL) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, se añade una disolución 1M de DIBAL en THF (0.53 mL, 0.53 mmol, 4 eq.) y se agita durante toda la noche. La reacción se trata mediante adición de disolución saturada de NH₄Cl y filtración sobre celita, lavando con abundante cantidad de CH₂Cl₂. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice compactada y eluida con CH₂Cl₂/Hexano 1: 2. De esta forma se obtiene **60(R)** (45 mg, 66%), como un aceite ligeramente coloreado.

[α]_D²⁰: -27.4 [c.0.94, acetona]

¹H RMN: (500 MHz) 7.35-7.25 (m, 2H, Ar), 7.15-7.11(m, 3H, Ar), 6.98-6.89 (m, 3H, Ar), 4.08 (q, 1H, *J* = 7.4 Hz, CHCF₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 2.79-2.71 (m, 2H, CH₂), 2.63 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, CH₂), 1.83-1.57 (m, 2H, CH₂)

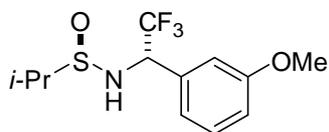
¹³C RMN: (125 MHz) 159.8, 139.4, 136.2, 133.9, 130.4, 129.5, 127.6 (c, *J* = 281 Hz), 127.4, 126.8, 120.8, 114.1, 64.6 (c, *J* = 28 Hz), 55.3, 47.1, 31.0, 29.8, 29.7.

¹⁹F NMR: (400 MHz) -74.4

EMAR: Calculado para: C₁₈H₁₉ClF₃NO (M+H)⁺: 358.1185.

Encontrado: 358.1184.

(*R_s*, *S_c*)-*N*-[2,2,2-Trifluoro-1-(3-metoxifenil)etil]isopropilsulfinamida, **55(*R_s*, *S_c*).**



A una suspensión de la sulfinilamina **44**(*R_s*) (1.01 mmol, 1 eq.) y TBAT (1.11 mmol, 1.1 eq.) en 33 mL de tolueno, en atmósfera de argón t a -50° C, se adiciona vía jeringa CF₃TMS (4.58 mmol, 4.5 eq.). Tras agitar durante toda la noche, la reacción se trata con disolución saturada de NH₄Cl (30 mL) y se extrae con AcOEt (3 x 20 mL). Finalmente, la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una mezcla de AcOEt: Hex 2:3 como eluyente, para obtener la correspondiente amina trifluorosustituida **55**(*R_s*, *S_c*).

r.d: 96 : 4 (92 %). Rdto: 96 %

[α]_D²⁰: - 52.1 [c. 0.6, CHCl₃]

¹H RMN: (500 MHz) 7.28 (t, 1H, *J* = 8 Hz, Ar), 7.01-6.98 (m, 2H, Ar), 6.91 (dd, 1H, *J* = 2 y 8 Hz, Ar), 4.82 (q, 1H, *J* = 7 Hz, CHCF₃), 4.53 (d, 1H, *J* = 6.5 Hz, NH), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 2.77 (sept, 1H, *J* = 7 Hz, CH(CH₃)₂), 1.24 (d, 3H, *J* = 7 Hz, CH₃CH), 1.21 (d, 3H, *J* = 7 Hz, CH₃CH)

¹³C RMN: (125 MHz) 159.84, 135.13, 130.09, 124.63 (q, *J* = 280 Hz, CHCF₃), 120.23, 114.67, 114.05, 60.13 (q, *J* = 31 Hz, CHCF₃), 55.22, 54.91, 15.65, 15.08.

¹⁹F NMR: (400 MHz) -73.43

(S)-2,2,2-Trifluoro-1-(3-metoxifenil)etilamina, 56(S).

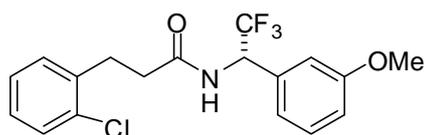


Se obtiene siguiendo un procedimiento similar al descrito para la síntesis de la trifluorometilamina **56(R)**, utilizando la sulfinamida **55(R_S, S_C)** como sustrato de partida.

Rendimiento: 64%

$[\alpha]_D^{20}$: + 95 [c. 0.6, CHCl₃].

(S)-N-[-2,2,2-Trifluoro-1-(3-metoxifenil)etil] 3-(2-clorofenil)propanamida, 59(S).

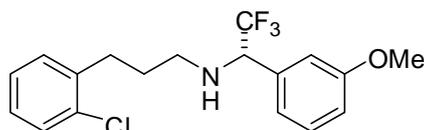


Se obtiene siguiendo un procedimiento similar al descrito para la síntesis de **59(R)**, a partir de la trifluorometilamina **56(S)**.

Rendimiento: 87%

$[\alpha]_D^{20}$: + 13.3 [c. 0.6, CDCl₃].

(S)-N-[-2,2,2-Trifluoro-1-(3-metoxifenil)etil] 3-(2-clorofenil)propanamida, 60(S).



Se obtiene siguiendo un procedimiento similar al descrito para la síntesis de **60(R)** pero utilizando la trifluorometilamina **59(S)** como

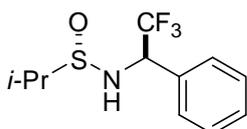
sustrato de partida.

Rendimiento: 63%

$[\alpha]_D^{20}$: + 27.4 [c. 0.4, acetona].

Adición del CF_3 a las isopropilsulfiniliminas $41(S_S)$, $42(S_S)$ y $43(S_S)$:

(S_S, R_C) -N-[2,2,2-Trifluoro-1-(fenil)etil] isopropilsulfinamida, $61(S_S, R_C)$.



Se obtiene siguiendo un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de $55(S_S, R_C)$, utilizando la sulfinilimina $41(S_S)$ como sustrato. El producto se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (compactada y eluida con AcOEt/hexano 2:3), de este modo se obtiene $61(S_S, R_C)$ como sólido blanco.

Rendimiento: 86 %

p.f: 80 - 83 ° C

$[\alpha]_D^{20}$: +24.2 [c. 0.5, $CHCl_3$].

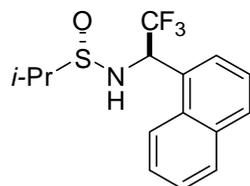
1H RMN: (500 MHz) 7.45-7.43 (m, 5H, Ar), 4.93-4.87 (m, 1H, $\underline{CH}CF_3$), 4.10 (d, 1H, $J = 5.9$ Hz, \underline{NH}), 2.83 (sept, 1H, $J = 6.95$ Hz, $\underline{CH}(CH_3)_2$), 1.31 (d, 3H, $J = 6.95$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 1.29 (d, 3H, $J = 6.95$ Hz, $CH(CH_3)_2$).

^{13}C RMN: (125 MHz) 133.7, 129.6, 128.9, 128.0, 124.6 (c, $J = 281.5$ Hz), 60.34 (c, $J = 30.8$ Hz)

EMAR: Calculado para: $C_{11}H_{14}NOF_3S$ (M+H)⁺: 266.0826.

Encontrado: 266.0830.

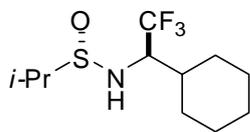
(S_S,R_C)-N-[2,2,2-trifluoro-1-(naftil)etil] isopropilsulfinamida, 62(S_S,R_C).



Se obtiene siguiendo un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de **55(S_S,R_C)**, utilizando la sulfinilimina **42(S_S)** como sustrato. El producto se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (compactada y eluida con AcOEt/hexano 2:3), de este modo se obtiene **62(S_S,R_C)**. r. d: 85 : 15 (70 %). Rdto: 98%

[α]_D²⁰:	+131 [c. 1.2, CHCl ₃]
p.f.:	112-114 ° C
¹H RMN:	(500 MHz) 8.18 (d, 1H, <i>J</i> = 8.5 Hz, Ar), 7.93 (dd, 2H, <i>J</i> = 3.5 y 8 Hz, Ar), 7.72 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz, Ar), 7.65 (td, 1H, <i>J</i> = 1 y 7 Hz, Ar), 7.57 (t, 1H, <i>J</i> = 7 Hz, Ar), 7.52 (t, 1H, <i>J</i> = 7.7 Hz, Ar), 5.810 (q, 1H, <i>J</i> = 6 Hz, <u>CH</u> CF ₃), 4.32 (d, 1H, <i>J</i> = 5 Hz, <u>NH</u>), 2.74 (sept, 1H, <i>J</i> = 7 Hz, <u>CH</u> (CH ₃) ₂), 1.27 (d, 3H, <i>J</i> = 7 Hz, CH (<u>CH</u> ₃) ₂), 1.24 (d, 3H, <i>J</i> = 7 Hz, CH (<u>CH</u> ₃) ₂)
¹³C RMN:	(125 MHz) 133.94, 130.86, 130.37, 129.72, 129.17, 127.38, 126.32, 125.79, 125.10, 122.54, 55.06 (<u>CH</u> CF ₃ y <u>CH</u> (CH ₃) ₂), 15.55, 14.96.
¹⁹F RMN:	(CDCl ₃ , 400 MHz) δ: - 73.43.

(*S_S*,*R_C*)-*N*-(1-Ciclohexil-2,2,2-trifluoroetil) isopropilsulfinamida, **63(*S_S*,*R_C*).**



Se obtiene siguiendo un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de **55**(*S_S*,*R_C*), utilizando la sulfinilimina **43**(*S_S*) como sustrato. El producto se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (compactada y eluida con AcOEt/hexano 2:3), de

este modo se obtiene **63**(*S_S*,*S_C*). r. d: 93 : 7 (86 %). Rdto: 72%

[α]_D²⁰: + 70.77 [c. 1.04, CHCl₃]

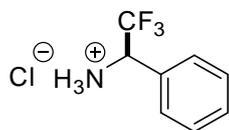
p.f.: 98-100 ° C

¹H RMN: (500 MHz) 3.65 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, NH), 3.53 (dq, 1H, *J* = 3.8 y 8.3 Hz, CHCF₃), 2.81 (sept, 1H, *J* = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂), 1.86-1.82 (m, 5H, Ciclohexilo), 1.70-1.68 (m, 3H, Ciclohexilo), 1.46 (dc, 1H, *J* = 5 y 10 Hz, Ciclohexilo), 1.30 (d, 3H, CH₃CH), 1.29 (d, 3H, CH₃CH), 1.08 (dc, 1H, *J* = 3 y 12.4 Hz, Ciclohexilo).

¹³C RMN: (125 MHz) 125.45 (c, *J* = 280 Hz, CHCF₃), 63.31 (c, *J* = 28 Hz, CHCF₃), 55.61, 37.74, 29.94, 27.34, 26.05, 25.86, 25.67, 21.12, 15.60, 14.85.

¹⁹F NMR: (CDCl₃, 400 MHz) δ : -73.10.

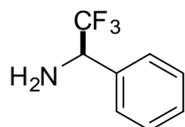
Hidrocloreto de (R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletilamina, 64(R).



Sobre una disolución de **61**(*R_S,S_C*) (200mg, 0.76mmol, 1 eq), en MeOH (5 mL), se adiciona una disolución acuosa de HCl 4N (0.7 mL, 2.71 mmol, 2 eq). Tras agitar durante 90 min, se evapora el MeOH a presión reducida obteniéndose **64**(*R*) (150mg, 93.5%) como un sólido blanco.

p.f:	235 - 237 ° C
[α]_D²⁰:	-6.67[c.0.6 ; MeOH]
¹H RMN:	(500 MHz) 7.63-7.55 (m, 5H, Ar), 5.40 (c, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz, CHCF ₃), 4.87 (s, 3H, NH ₃)
¹³C RMN:	(125 MHz) 134.6, 133.1, 132.2, 132.0, 127.4 (c, <i>J</i> = 280.3 Hz), 59.3 (c, <i>J</i> = 32.6 Hz)
EMAR:	Calculado para: C ₈ H ₉ NF ₃ Cl (M+H) ⁺ : 176.0687. Encontrado: 176.0676.

(R)-2,2,2-Trifluoro-1-feniletilamina, 65(R).



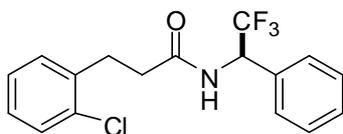
Sobre una suspensión de **64**(*R*) (125mg, 0.67 mmol), en éter (2 mL), se adiciona Et₃N (0.19mL, 1.34 mmol).

Tras agitar durante una noche, se filtra y el líquido filtrado se evapora a presión reducida en el rotavapor. De esta forma se obtiene **65**(*R*) (85 mg, 72%) como un aceite amarillo.

[α]_D²⁰: -17.44 [c. 3.4, EtOH].

¹H RMN:	(500 MHz) 7.43-7.26 (m, 5H, Ar), 4.40 (c, 1H, $J = 7.5$ Hz, CHCF_3), 1.80 (s ancho, 2H, NH_2).
¹³C RMN:	(125 MHz) 135.4, 128.9, 128.6, 127.8, 125.7(c, $J = 275$ Hz), 57.9 (c, $J = 25$ Hz).
EMAR:	Calculado para: $\text{C}_8\text{H}_8\text{NF}_3$ (M+H) ⁺ : 174.0530. Encontrado: 174.0529.

(R)-N-(2,2,2-trifluoro-1-feniletil) 3-(2-clorofenil)propanamida, 66(R).

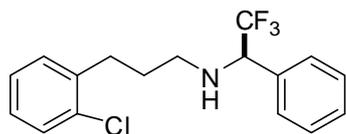


Sobre una disolución de ácido 3-(2-clorofenil) propanoico **58** (27.7 mg, 0.47 mmol, 1.1eq.) y TBTU (145.12 mg, 0.47 mmol, 1.1eq.) en 0.5 mL de DMF a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, se adiciona por medio de una cánula, tras 5 min de agitación, una disolución de **65(R)** (75 mg, 0.43 mmol, 1eq.) y DIPEA (0.23 mL, 1.29 mmol, 3 eq.) en 1 mL de DMF. Tras agitar durante una noche, la DMF se evapora a presión reducida y a continuación se adiciona CH_2Cl_2 y se lava primero con disolución saturada de NaHCO_3 y posteriormente con disolución saturada de NaCl . Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. El producto se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (compactada y eluida con AcOEt/Hexano 1:5). Así, se obtiene **66(R)** (69.3 mg, 47%) como un sólido blanco.

p.f:	98 - 100 ° C
$[\alpha]_D^{20}$:	-14.2 [c. 0.5, acetona].
¹H RMN:	(500 MHz) 7.38-7.31 (m, 5H, Ar), 7.20-7.13 (m, 4H, Ar), 6.25 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz, NH), 5.74-5.71 (m, 1H, CHCF_3), 3.19-3.09 (m, 2H, CH_2), 2.65-2.60 (m, 2H, CH_2).

¹³C RMN: (125 MHz) 171.5, 137.7, 133.7, 132.7, 130.7, 129.6, 129.2, 129.0, 127.9, 127.8, 127.0, 124.5 (c, $J=280$ Hz), 54.19(c, $J=31$ Hz), 36.0, 29.4.

(R)-N-(2,2,2-trifluoro-1-feniletíl)-3-(2-clorofenil)propilamina, 67(R).



Sobre una disolución de la amida **66(R)** (30 mg, 0,09 mmol, 1 eq) en CH₂Cl₂ (2mL), a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, se añade una disolución 1M de DIBAL en THF (0.90 mL, 0.90 mmol, 10 eq.) y se agita durante 3 h. La reacción se trata mediante adición de disolución saturada de NH₄Cl y filtración sobre celita, lavando con abundante cantidad de CH₂Cl₂. El crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice compactada y eluida con eter/hexano 1:5. De esta forma se obtiene el producto **67(R)** (45 mg, 66%), como un aceite de color amarillo.

$[\alpha]_D^{20}$: -34.13 [c. 0.8, acetona]

¹H RMN: (400 MHz) 7.44-7.39 (m, 5H, Ar), 7.36-7.34 (m, 1H, Ar), 7.20-7.15 (m, 3H, Ar), 4.15 (c, 1H, $J=7.6$ Hz, CHCF₃), 2.84-2.71 (m, 2H, CH₂), 2.68-2.63 (m, 2H, CH₂), 1.87-1.81(m, 2H, CH₂), 1.63 (s ancho, 1H, NH).

¹³C RMN: (100 MHz) 139.4, 134.7, 133.9, 130.4, 129.5, 128.9, 128.7, 128.5, 128.4, 127.4, 126.7, 125.9, 125.4 (c, $J=280$ Hz), 64.7 (c, $J=28.3$), 47.1, 31.5, 29.8.

EMAR: Calculado para: C₁₇H₁₇ClF₃N: 328.1080

Encontrado: 328.1070 (-3 ppm)

CAPÍTULO III

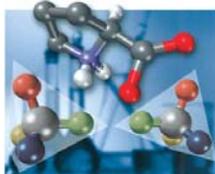
SULFÓXIDOS Y BISULFÓXIDOS QUIRALES: SÍNTESIS Y APLICACIÓN EN ORGANOCATÁLISIS

III. Sulfóxidos y Bisulfóxidos Quirales: Síntesis y Aplicación en Organocatálisis.

III. 1. Organocatálisis Asimétrica.

III. 1. 1. Definición y consideraciones generales.

“New methods are most likely to be encountered in the field of biological and organometallic chemistry” Dieter Seebach (1990).¹



La organocatálisis, definida como la catálisis por medio de moléculas orgánicas de pequeño tamaño,² es un área relativamente nueva y de gran proyección especialmente en el campo de la síntesis enantioselectiva. Aunque el uso de catalizadores orgánicos para acelerar transformaciones químicas ha sido documentado esporádicamente durante el último siglo, no es hasta finales de los años 90 cuando el campo de la organocatálisis nace como tal.³ A modo de ejemplo, cabe destacar que entre 1998 y 2008, se han publicado más de 1500 trabajos utilizando catalizadores orgánicos en más de 130 tipos de reacciones, una cantidad muy significativa si se tiene en cuenta que no había ningún antecedente sobre estos catalizadores en el año 1995.

En la Figura 20, están recogidos algunos de los trabajos,⁴ que constituyeron la base del nacimiento y del auge de la organocatálisis. Estos trabajos, se encuentran ordenados cronológicamente, empezando por la primera reacción organocatalítica

¹ Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, 29, 1320.

² MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, 455, 304.

³ Berkessel, A.; Groeger, H en *Asymmetric Organocatalysis: from Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis* (Wiley-VCH, **2005**)

⁴ Lelais, G.; MacMillan, D. W. C. *History and Perspective of Chiral Organic Catalysts* (Capítulo 11) en *New Frontiers in Organic Synthesis*, Mikami, K.; Lautens, M. (Eds) John & Sons, Inc, Hoboken, New Jersey, **2007**.

publicada en 1912 por Bredig y Fiske⁵, hasta el año 2000, cuando MacMillan⁶ introdujo el término “organocatálisis” y en el que se puede decir que se produjo su expansión como estrategia para la síntesis de moléculas ópticamente activas.

⁵ Bredig, G.; Fiske, P. S. *Biochem. Z.* **1912**, *46*, 7.

⁶ Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.

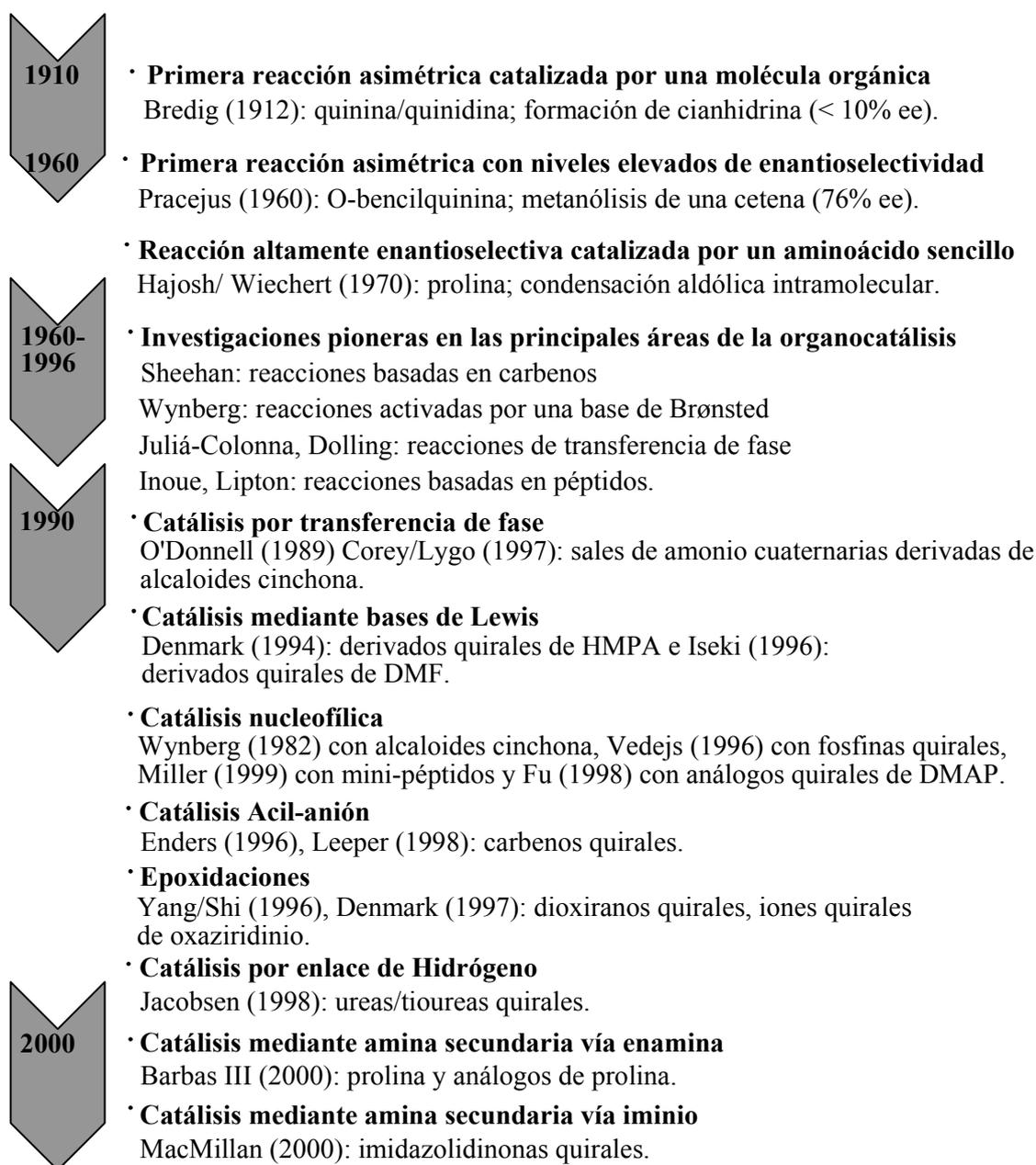
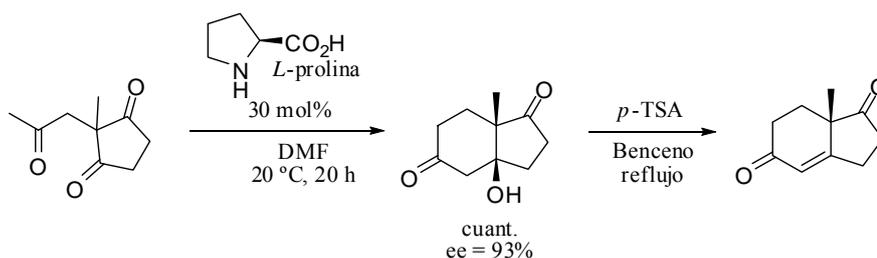


Figura 20: Trabajos pioneros que fundaron las bases del campo de la organocatálisis asimétrica.

Como puede verse en la figura 20, entre 1968 y 1997, había tan solo un número muy limitado de trabajos que utilizaban pequeñas moléculas orgánicas como catalizadores en síntesis asimétrica. Uno de los trabajos que marcaron un hito en el área de la organocatálisis asimétrica es el realizado por Hajos y Parrish en Roche y por Wiechert en Schering, sobre la reacción que más tarde se denominó reacción de Hajos-Parrish, consistente en una condensación aldólica altamente enantioselectiva, utilizando como catalizador el aminoácido *L*-prolina (Esquema 57).⁷



Esquema 57

Cabe destacar que esta reacción y su principio catalítico, permanecieron latentes durante 25 años hasta el trabajo de Barbas y colaboradores,⁸ en el que desarrollaron la primera variante intermolecular de reacción aldólica directa siguiendo el mismo protocolo. Multitud de químicos se inspiraron en sus estudios para investigar en el campo de lo que se conoció posteriormente como catálisis vía enamina, lo que provocó el renacimiento y, al mismo tiempo, crecimiento de un subgénero dentro de la organocatálisis.⁹

⁷ a) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615. b) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496.

⁸ List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.

⁹ a) Movassaghi, M.; Jacobsen, E. N. *Science* **2002**, *298*, 1904. b) Palomo, C.; Mielgo, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7876. c) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471. d) Lattanzi, A. *Chem. Commun.* **2009**, 1452.

Los primeros trabajos significativos que demostraban que las moléculas orgánicas podían utilizarse para solucionar problemas sintéticos, aparecieron a finales de los años 90, cuando los grupos de Shi,¹⁰ Denmark¹¹ y Yang¹² mostraron que cetonas enantiopuras eran capaces de catalizar la epoxidación de alquenos, (Figura 21).

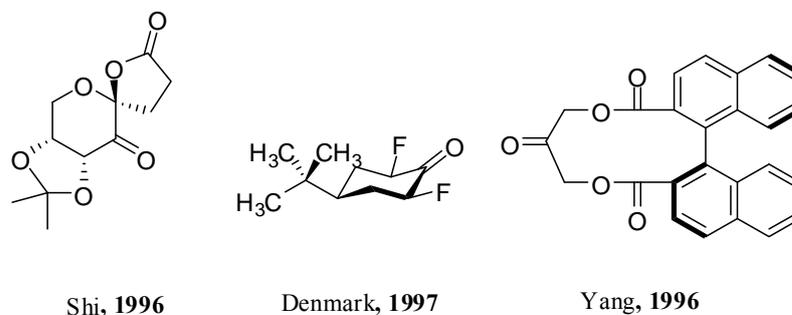


Figura 21

Poco tiempo después, los grupos de Jacobsen¹³ y de Corey¹⁴ describieron los primeros ejemplos de catálisis mediada por enlaces de Hidrógeno, (Tabla 3), en la reacción de Strecker asimétrica, mientras el grupo de Miller¹⁵ introdujo el concepto de “mínima secuencia peptídica” para la resolución cinética de alcoholes, (Figura 22).

¹⁰ Tu, Y. ; Wang, Z.-X. ; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9806.

¹¹ Denmark, S. E.; Wu, Z.; Crudden, C. M.; Matsuhashi, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8288.

¹² Yang, D.; Yip, Y.-C.; Tang, M.-W.; Wong, M.-K.; Zheng, J.-H.; Cheung, K.-K. *J. Am Chem. Soc.* **1995**, *118*, 491.

¹³ Sigman, M. S. ; Jacobsen, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901.

¹⁴ Corey, E. J.; Grogan, M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 157.

¹⁵ Miller, S. J.; Copeland, G. T.; Papaioannou, N.; Horstmann, T. E.; Ruel, E. M. *J. Am Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1629.

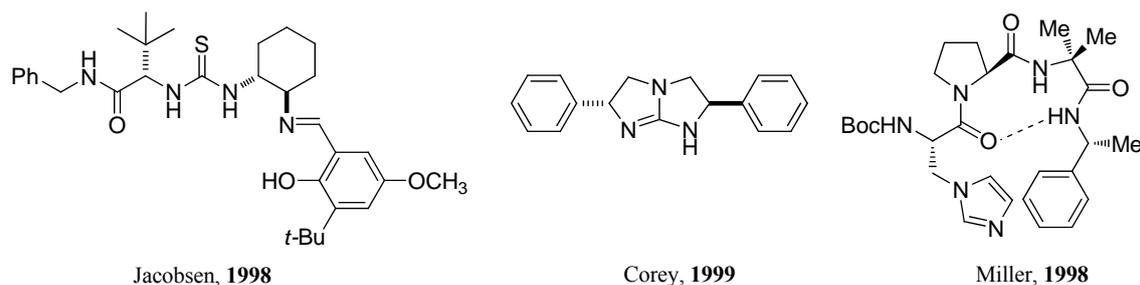


Figura 22

Sin embargo, la organocatálisis como campo diferenciado en síntesis orgánica empezó en el año 2000, con la publicación casi simultánea de dos trabajos fundamentales: uno desarrollado por el grupo de Barbas, Lerner y List¹⁶ sobre la catálisis mediada por enaminas, y el otro por el grupo de MacMillan¹⁷ sobre la catálisis mediante iminio. La importancia de estos trabajos radica en que por vez primera se demostraba que los catalizadores orgánicos podían tener aplicabilidad en un gran número de transformaciones o reacciones sintéticas. Por otra parte, David MacMillan introdujo por primera vez el nombre de organocatálisis, lo que ha dotado al campo de una identidad propia y bien diferenciada, que le ha permitido crecer vertiginosamente.

Este crecimiento se debe a las grandes ventajas que presenta la organocatálisis, que son fruto de sus propias características. En este sentido, es previsible el descubrimiento de nuevas transformaciones químicas, desconocidas hasta el momento, gracias al desarrollo de nuevos métodos organocatalíticos de activación de sustratos. En cierta forma, la organocatálisis se puede considerar como un método complementario a la catálisis mediada por metales de transición, ya que los procesos organocatalíticos

¹⁶ List, B. ; Lerner, R. A. ; Barbas, C. F. III. *J. Am Chem. Soc.* 122, 4243.

¹⁷ Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 4243.

permiten catalizar reacciones orgánicas con una quimio-, regio- y estereoselectividad diferentes. Además, las reacciones organometálicas no requieren condiciones de reacción especiales, ya que en general los catalizadores orgánicos no suelen ser sensibles al aire o la humedad. Por último, cabe señalar que existen un gran número de compuestos de origen natural que pueden actuar como catalizadores orgánicos y que son fácilmente asequibles en ambas formas enantioméricas, a bajo coste y en grandes cantidades.

Resulta curioso y revelador cómo los científicos han podido pasar al lado de un campo tan importante durante décadas sin darle el más mínimo valor, y, en un momento dado, adoptarlo con un entusiasmo ferviente y colectivo. Como dato ilustrativo, en su relevante y visionario artículo “Organic Chemistry-where is now?”,¹ Dieter Seebach omitió nombrar la organocatálisis dentro de los métodos sintéticos valiosos para el futuro de la síntesis orgánica. Sin embargo actualmente nadie duda que junto con la catálisis enzimática y la catálisis organometálica, la organocatálisis es una de las ramas más importantes de la síntesis enantioselectiva, y una herramienta fundamental en el arsenal de metodologías de catálisis asimétrica del que disponen los investigadores involucrados en la síntesis de moléculas quirales.

Aún con los conocimientos adquiridos sobre el tema en estos años, todavía es muy difícil responder a la pregunta sobre por qué la organocatálisis fue ignorada durante tanto tiempo por los químicos sintéticos. Sin embargo, con la perspectiva del tiempo a nuestro favor podemos esbozar algunas hipótesis sobre el brusco nacimiento y el rápido desarrollo de la organocatálisis: i) en primer lugar la racionalización del campo de la organocatálisis debido a los avances adquiridos sobre los mecanismos de acción de los catalizadores orgánicos; ii) en segundo lugar, el auge del mercado quiral y la indudable ventaja que presenta la organocatálisis para la preparación de productos enantiopuros y iii) en tercer y último lugar cabe destacar la aparición de nuevos métodos de activación de sustratos, que han posibilitado la invención de transformaciones desconocidas anteriormente.

En la tabla 3, están resumidos los métodos de activación más comúnmente utilizados en organocatálisis, junto con las distintas transformaciones en las que han sido aplicados.

Tabla 3: Métodos de activación más comúnmente usados en Organocatálisis

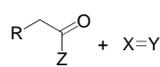
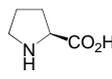
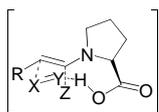
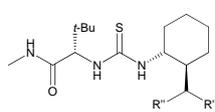
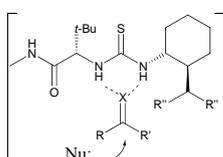
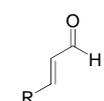
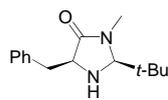
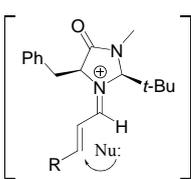
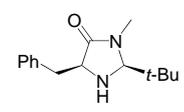
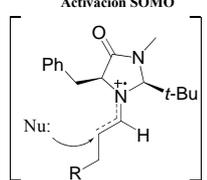
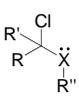
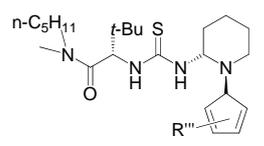
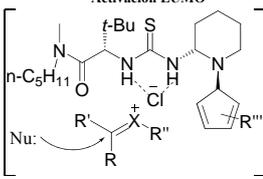
Sustrato	Catalizador	Método de activación	Número de reacciones nuevas	Ejemplos de nuevas variantes de reacciones	Referencias
<p>Activación tipo enamina</p>  <p>R = cualquier cadena orgánica o sistema cíclico X = C, N, O, S Y = átomo orgánico genérico Z = Alquilo, H</p>		<p>Activación HOMO</p> 	25	<ul style="list-style-type: none"> -Condensación Aldólica de aldehído-aldehído -α-Alquilación intramolecular -Reacción de Mannich -Reacción de Michael -α-Aminación -α-Oxidación -α-Sulfenilación 	<p>Primera aplicación: 1971.^a Primer uso como método de activación: 2000.^b</p>
<p>Activación por formación de enlace de hidrógeno</p>  <p>X = O, NR R, R', R'' = Alquilo o arilo</p>		<p>Activación LUMO</p> 	30	<ul style="list-style-type: none"> -Reacción de Strecker -Reacción de Mannich -Cianosililación de cetonas -Reacción de Biginelli Reacción de Pictet-Spengler Aminación reductiva 	<p>Primera aplicación: 1996-1999.^c Primer uso como método de activación: 2000.^d</p>
<p>Activación tipo iminio</p>  <p>R = Alquilo o arilo</p>		<p>Activación LUMO</p> 	50	<ul style="list-style-type: none"> -Reacción conjugada de Friedel-Crafts -Reacción de etoDiels-Alder -Reacción de Diels-Alder <i>ero</i> selectiva -Reacción de Mukaiyama-Michael -Reducción de Hidruros conjugados -Aminación conjugada -Oxigenación conjugada -Sulfenilación conjugada -Ciclopropanación -Epoxidación -Aziridinación 	<p>Primera aplicación y primer uso como método de activación: 2000.^e</p>

Tabla 3: Métodos de activación más comúnmente usados en Organocatálisis

Sustrato	Catalizador	Método de activación	Número de reacciones nuevas	Ejemplos de nuevas variantes de reacciones	Referencias
<p>Catálisis tipo SOMO</p>  <p>R = Alquilo o arilo</p>		<p>Activación SOMO</p> 	4	<ul style="list-style-type: none"> -α-Alilación -α-Enolización -α-Vinilación -α-Heteroarilación 	Primera aplicación y primer uso como método de activación: 2007. ¹
<p>Catálisis tipo counterión</p>  <p>X = O, NR R, R', R'', R''' = Alquilo o arilo</p>		<p>Activación LUMO</p> 	2	<ul style="list-style-type: none"> -Reacción Acil-Pictet-Spengler -Reacción de adición de ión oxocarbenio 	Primera aplicación y primer uso como método de activación: 2007. ²

En la activación HOMO, la energía del orbital molecular ocupado de mayor energía (HOMO) aumenta. En la activación LUMO, la energía del orbital molecular ocupado de menor energía (LUMO) disminuye. En la activación SOMO, un electrón se localiza en un orbital molecular ocupado con un solo electrón (SOMO) para generar una especie más reactiva en muchos tipos de reacción. Nu = Nucleófilo; Ph = Fenilo. a,¹⁸ b,¹⁹ c,²⁰ d,²¹ e,²² f,²³ g.²⁴

A la vista de estos hechos, no es extraño que la organocatálisis se haya convertido en un campo esencial para la síntesis orgánica. En este sentido, la industria farmacéutica y biotecnológica están fomentando el empleo de reacciones organocatalíticas, por lo que es razonable pensar que en un futuro la manufacturación de fármacos enantiopuros a gran escala se lleve a cabo de forma rutinaria mediante métodos organocatalíticos.

¹⁸ Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. German patent DE 2102623 **1971**

¹⁹ Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243

²⁰ a) Sigman, M.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901; b) Corey, E. J.; Grogan, M. *J. Org. Lett.* **1999**, *1*, 157; c) Miller, S. J.; Copeland, G. T.; Papaioannou, N.; Horstmann, T. E.; Ruel, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1629.

²¹ Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471.

²² King, H. D.; Meng, Z.; Denhart, D.; Mattson, R.; Kimura, R.; Wu, D.; Gao, Q.; Macor, J. E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3437.

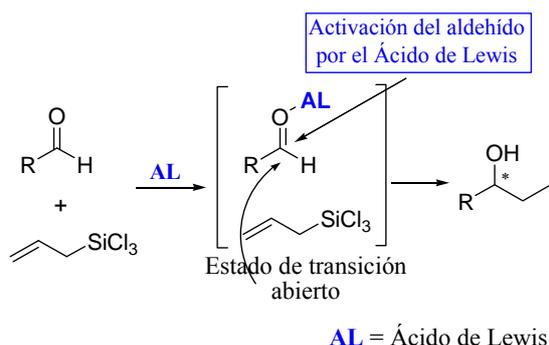
²³ Jang, H.; Hong, J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7004.

²⁴ Reisman, S. E.; Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7198.

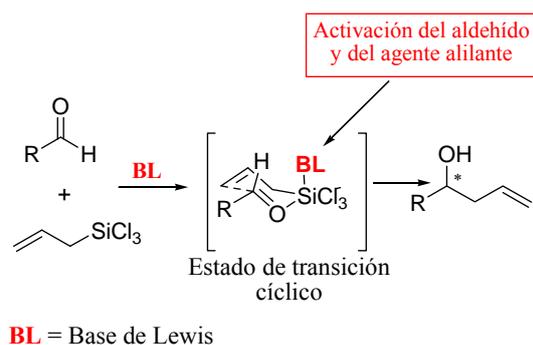
III. 2. Organocatálisis mediada por bases de Lewis.

La inmensa mayoría de los procesos catalíticos están mediados por la coordinación del sustrato a un catalizador que generalmente actúa como ácido de Lewis.²⁵ Sin embargo, aunque poco estudiadas, existen diferentes transformaciones que son susceptibles de ser catalizadas mediante bases de Lewis. El proceso a través del cual las bases de Lewis quirales inducen enantioselectividad es conceptualmente diferente al de los ácidos de Lewis y ofrece, por lo tanto, la oportunidad de desarrollar transformaciones nuevas e interesantes. Una de las reacciones que más interés ha despertado entre los químicos para desarrollar una versión organocatalítica es la reacción de alilación,²⁶ (Esquema 58).

a) Alilación promovida por ácido de Lewis



b) Alilación promovida por base de Lewis



Esquema 58

²⁵ Para revisiones sobre procesos de catálisis asimétrica no basados en metales: Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3727.

²⁶ a) *Comprehensive Organic Chemistry*, Vols. 1 y 2, (Eds.; Trost, B. M.; Fleming, I.), Wiley-VCH, Oxford, **1991**; b) Bloch, R. *Chem. Rev.* **1988**, *98*, 1407; c) Kobayashi, S.; Ishitani, H.; *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069.

El método tradicional para llevar a cabo una alilación enantioselectiva está basado en la coordinación del electrófilo (en este caso el aldehído) al ácido de Lewis induciendo su activación para un posterior ataque de un carbanión (generalmente un alilmetal). Estos procesos transcurren habitualmente con baja enantioselectividad debido fundamentalmente a la naturaleza “abierta” y por lo tanto carente de rigidez del estado de transición intermedio. Por el contrario, las alilaciones catalizadas por una base de Lewis quiral conllevan su asociación con el nucleófilo (por ejemplo un derivado del triclorosilano) con la consecuente formación de un derivado de silicio hipercoordinado, que además puede coordinarse (ó asociarse) al aldehído. Este mecanismo dual de activación permite una aceleración de la reacción y una excelente transferencia de la información quiral como resultado de la formación de un estado de transición organizado donde están involucrados el aliltriclorosilano, el aldehído, y la base de Lewis quiral, (Esquema 58).

Los trabajos pioneros en este campo se remontan a principios de los años 90, cuando los grupos de Kobayashi²⁷ y Denmark²⁸ descubrieron que la alilación de aldehídos con aliltriclorosilano utilizando DMF ó HMPA como disolvente, conducía a los alcoholes homoalílicos correspondientes con rendimientos elevados sin necesidad de ningún promotor adicional. En esta reacción, se confirmó por RMN que la DMF y la HMPA se coordinaban al átomo de silicio del aliltriclorosilano. Basándose en estos resultados, el grupo de Denmark desarrolló la primera versión enantioselectiva de la reacción en 1994. Posteriormente se desarrollaron diferentes catalizadores quirales con estructura de fosforamidas,^{29, 30} formamidas,³¹ sulfóxidos³², N-óxidos,³³ ureas³⁴ y diaminas³⁵ para la alilación de aldehídos.^{36, 37}(Figura 23).

²⁷ Kobayashi, S.; Nishio, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3453; Kobayashi, S.; Nishio, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6620.

²⁸ Denmark, S. E.; Coe, D. M.; Pratt, N. E.; Griedel, B. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6161.

²⁹ a) Iseki, K.; Kuroki, Y.; Takahashi, M.; Kobayashi, Y.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5149; b) Iseki, K.; Kuroki, Y.; Takahashi, M.; Kishimoto, S.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3513; c)

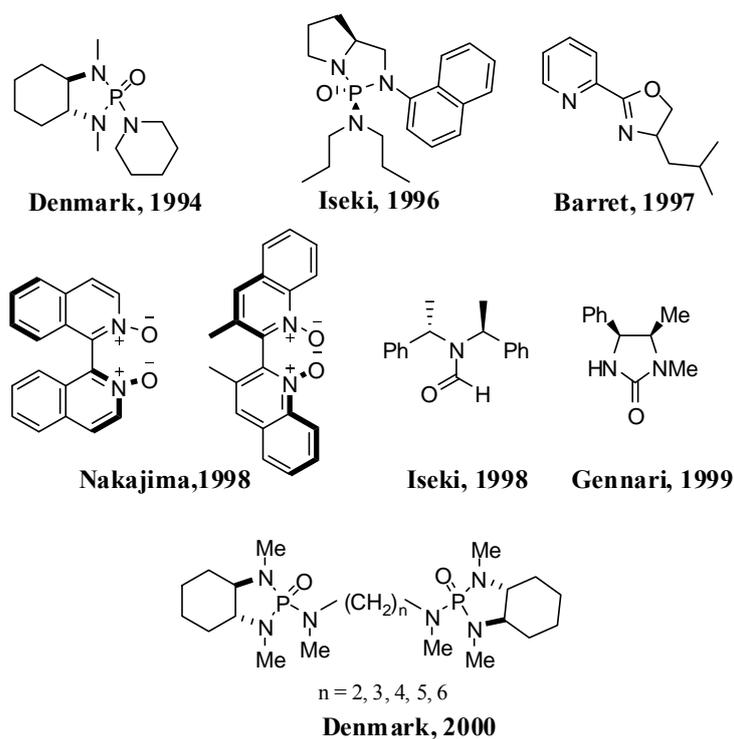


Figura 23

Iseki, K.; S.; Kuroki, Y.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2289; d) Hellwig, J.; Belser, T.; Muller, J. F. K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5417.

³⁰ Denmark, S. E.; Fu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2208.

³¹ a) Iseki, K.; Mizuno, S.; Kuroki, Y.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 977; b) c) Iseki, K.; Mizuno, S.; Kuroki, Y.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2767;

³² a) Rowlands, G. J.; Barnes, W. K.; *Chem. Commun.* **2003**, 2712; b) Massa, A.; Malkov, A. V.; Kocovsky, P.; Scettri, A.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7179. c) Wang, P.; Chen, J.; Cun, L.; Deng, J.; Liao, J. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3741.

³³ Nakajima, M.; Saito, M.; Shiro, M.; Hashimoto, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6419;

³⁴ Chataigner, I.; Piarulli, U.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3633.

³⁵ Angell, R. M.; Barret, A. G. M.; Braddock, D. C.; Swallow, S.; Vickery, B. D. *Chem. Commun.* **1997**, 919.

³⁶ Para revisiones ver: Denmark, S. E.; Fu, J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2763.

³⁷ Doi, H.; Sakai, T.; Igushi, M.; Yamada, K.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2886 y referencias citadas dentro.

III. 3. Sulfóxidos quirales como bases de Lewis en organocatálisis.

Antes de pasar a discutir la utilización de los sulfóxidos en organocatálisis, 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 espectroscopia de rayos X,³⁸ 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 presentar como un híbrido en resonancia entre las tres formas canónicas representadas en la figura 24, con una participación muy mayoritaria de las dos primeras.

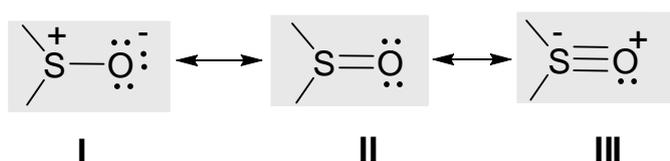


Figura 24

El comportamiento de los sulfóxidos como bases de Lewis en organocatálisis debe ser el resultado de la participación de la estructura **I**, mientras que la estructura **II** contribuye a la formación de complejos organometálicos donde el sulfóxido está coordinado al metal a través del azufre, como veremos en el capítulo IV. Sorprendentemente, y como hemos visto en el apartado anterior, mientras varias bases de Lewis de tipo P(O) y N(O) han sido ensayadas en organocatálisis, los sulfóxidos han

³⁸ Calligaris, M.; Carugo, O. *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *153*, 83.

recibido muy poco interés en este aspecto. Sin embargo, cabe destacar que aunque los sulfóxidos son considerablemente menos donadores de electrones que las fosforamidas, son comparativamente mejores que las amidas de tipo dimetilformamida que han sido utilizadas con éxito en organocatálisis.

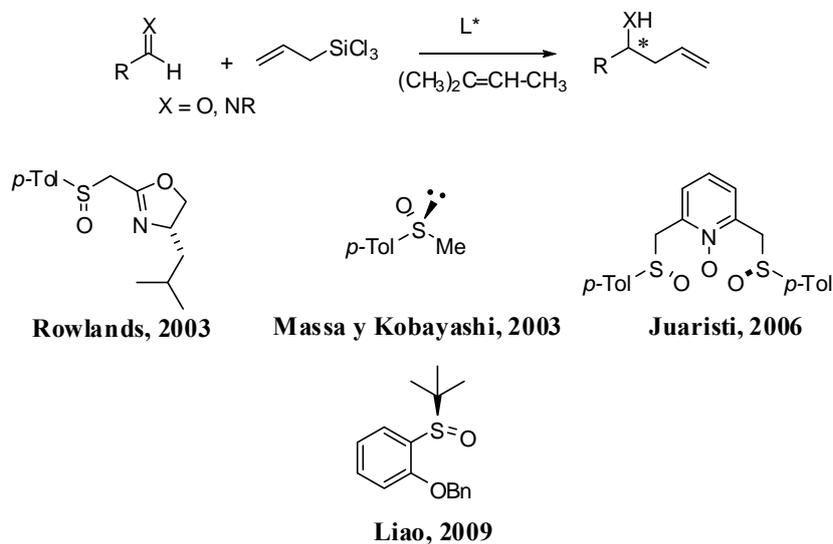
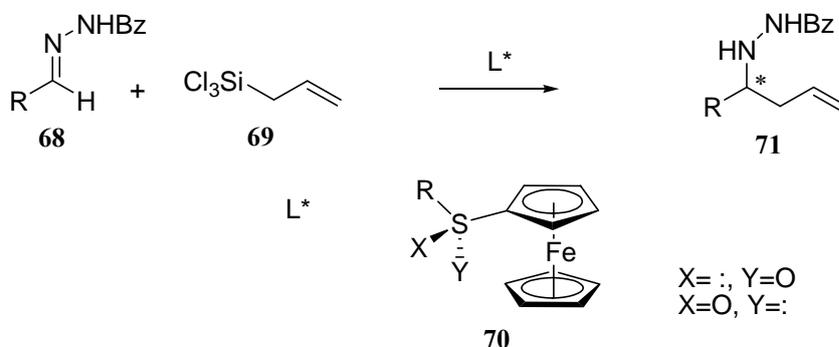


Figura 25

Paralelamente al trabajo que se describe en esta Tesis Doctoral, otros grupos se han interesado en el uso de los sulfóxidos como base de Lewis en organocatálisis a principios de los años 2000. Así, los grupos de Kobayashi, Massa, Rowlands y Juaristi han utilizado sulfóxidos monodentados y sulfóxidos bidentados en la reacción de alilación de aldehídos y hidrazonas con alilitriclorosilano, con resultados que salvo en casos excepcionales, eran decepcionantes tanto en reactividad como en

enantioselectividad.^{39,40} Muy recientemente, el grupo de Liao ha demostrado que el orto-benciloxifenil *tert*-butil sulfóxido era un excelente catalizador en esta reacción dando el alcohol homoalílico con excesos enantioméricos del orden del 88%,⁴¹ (Figura 25).

Debido a que, como se ha comentado anteriormente, la actividad de un sulfóxido como base de Lewis depende en gran medida de la densidad electrónica del azufre sulfínico, hemos decidido estudiar el comportamiento de diferentes sulfínil ferrocenos como bases de Lewis,⁴² y siendo conscientes de la importancia de las aminas quirales en los productos biológicamente activos, hemos escogido como reacción modelo la reacción de alilación para la síntesis de aminas homoalílicas, (Esquema 59).



Esquema 59

Como sustrato electrófilo hemos utilizado *N*-acil-hidrazonas **68**, debido a su fácil síntesis e interesante reactividad. Las *N*-acil-hidrazonas **68** son una clase de compuestos

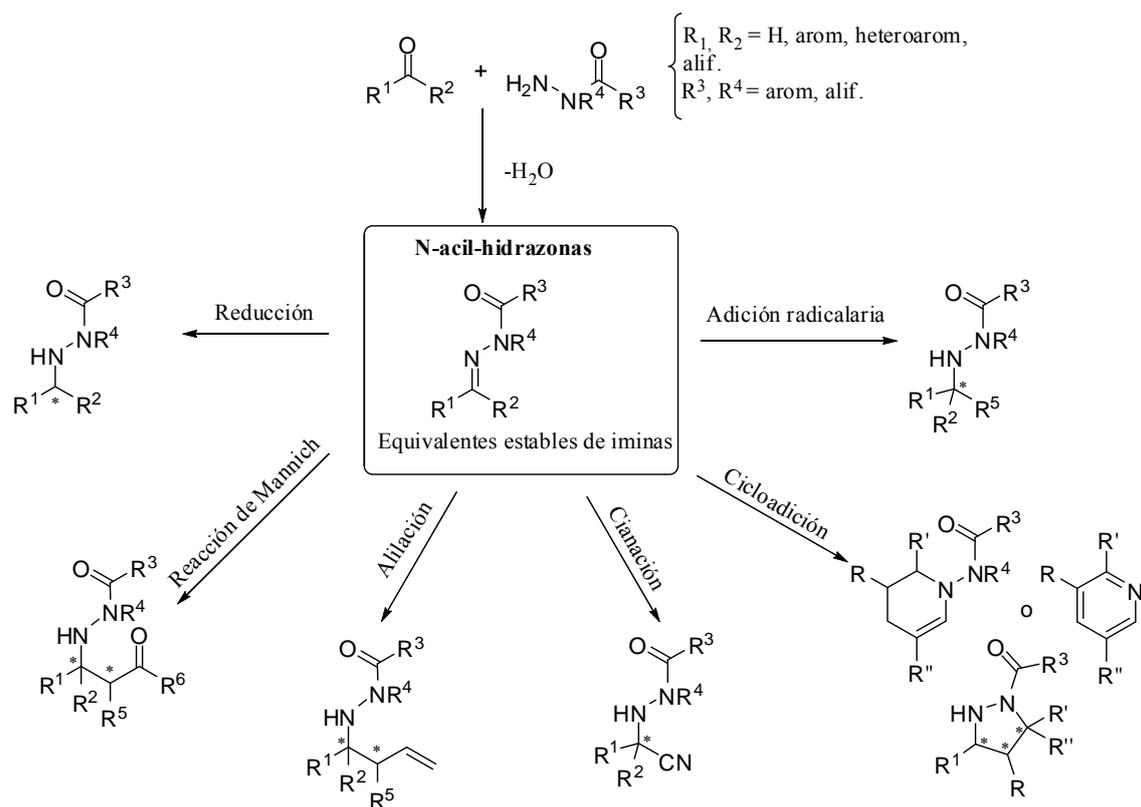
³⁹ Sulfóxidos como bases de Lewis: a) Rowlands, G. J.; Barnes, W. K. *Chem. Commun.* **2003**, 2712; b) Massa, A.; Malkov, A. V.; Kocovsky, P.; Scettri, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9067.

⁴⁰ García-Flores, F.; Flores-Michael, L. S.; Juaristi, E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8235.

⁴¹ Wang, P.; Chen, J.; Cun, L.; Deng, J.; Zhu, J.; Liao, J. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3741.

⁴² Fernández, I.; Valdivia, V.; Gori, B.; Alcludia, F.; Alvarez, E.; Khiar, N. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1307.

azometínicos que se sintetizan fácilmente por la condensación de aldehídos o cetonas con acilhidrazinas en presencia de un catalizador ácido. Recientemente, las *N*-acil-hidrazonas **68** han servido como equivalentes estables de iminas en diferentes transformaciones sintéticas, que están resumidas en el esquema 60.⁴³ Adicionalmente, las hidrazinas **71** obtenidas pueden transformarse en diferentes compuestos nitrogenados de interés, mediante la ruptura del enlace nitrógeno-nitrógeno.

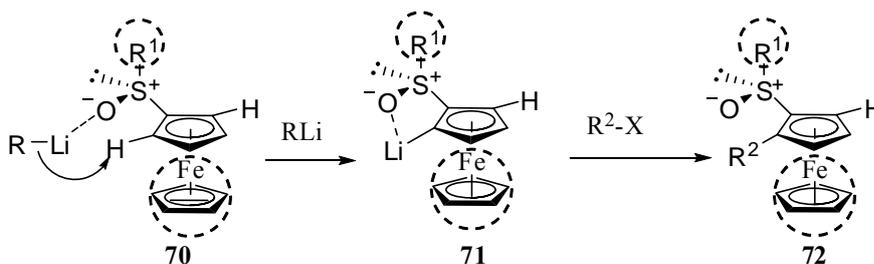


Esquema 60: Síntesis y reactividad de las *N*-acilhidrazonas

⁴³ Sugiura, M.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5176.

- Síntesis de los ligandos de tipo ferrocenil sulfóxidos

Desde su primera síntesis por parte de Pauson y Kealy en 1951,⁴⁴ el ferroceno no ha dejado de interesar a los químicos.⁴⁵ Debido a su carácter aromático, su rigidez y sus características estéricas y electrónicas, el ferroceno está considerado actualmente como una de las plataformas más atractivas para sintetizar ligandos quirales.⁴⁶ La síntesis de los ferrocenil sulfóxidos **70** enantiopuros ha despertado un gran interés en los últimos años al demostrarse su eficiencia para la síntesis de derivados 1,2-disustituidos con quiralidad planar **72**. Esta característica, descrita por primera vez en 1993 por el grupo de Kagan,^{46a} se debe a la capacidad del grupo sulfinilo de inducir una orto-litiación diastereoselectiva, que a su vez se debe a la tendencia del sustituyente del azufre a posicionarse por encima del ferroceno (en exo) con el fin de evitar una interacción estérica desfavorable con el átomo de hierro, (Esquema 61).



Esquema 61

⁴⁴ Keally, T. J.; Pauson, P. L. *Nature (London UK)* **1951**, *168*, 1039.

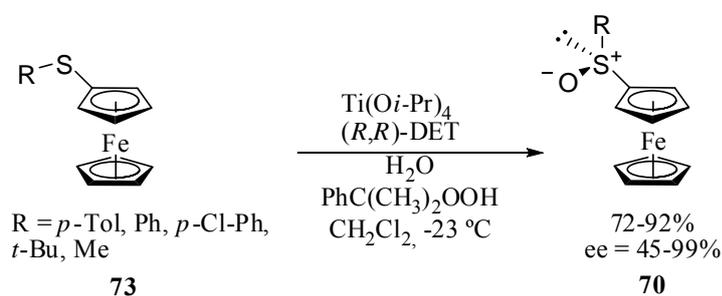
⁴⁵ Wilkinson, G.; Rosenblum, M.; Whiting, M. C.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 2125.

⁴⁶ a) Rebière, F.; Riant, O.; Ricard, L.; Kagan, H. B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 568;

b) García Mancheño, O.; Priego, J.; Cabrera, S.; Gómez-Arrayás, R.; Llamas, T.; Carretero, J.C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3679.

La oxidación enantioselectiva de ferrocenil tioéteres proquirales **73**, junto con la sustitución con ferrocenil litio de un derivado quiral de azufre con la quiralidad del azufre predeterminada, han sido las estrategias más utilizadas para la síntesis de ferrocenil sulfóxidos **70**.

La oxidación enantioselectiva utilizando un catalizador de titanio derivado del DET da lugar a los correspondientes ferrocenil sulfóxidos **70** con buenos rendimientos y excesos enantioméricos variables, (Esquema 62).⁴⁷ Sin embargo, la falta de generalidad del proceso así como la dificultad que conlleva la preparación del sistema oxidante,⁴⁸ limitan bastante su aplicabilidad.



Esquema 62

La aproximación más seguida para la síntesis de ferrocenil sulfóxidos consiste en una aproximación de tipo Andersen.⁴⁹ Fue el grupo de Kagan,⁵⁰ quién aplicó esta metodología por primera vez para la síntesis del *p*-tolil ferrocenil sulfóxido **75(S_s)**

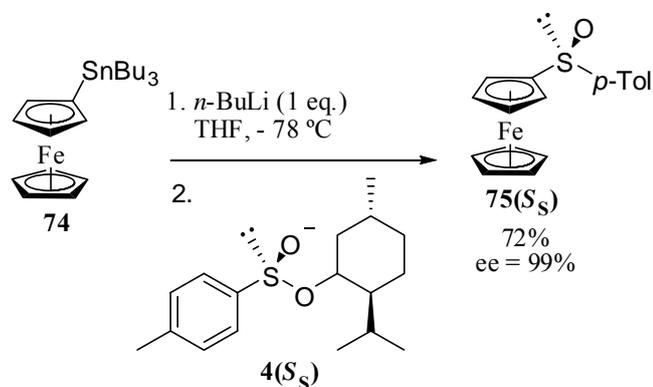
⁴⁷ Diter, P.; Samuel, O.; Taudien, S.; Kagan, H. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 549.

⁴⁸ Lagneau, N. M.; Chen, Y.; Robben, P. M.; Sin, H.-S.; Takasu, K.; Chen, J.-S.; Robinson, P. D.; Hua, D. H. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7301.

⁴⁹ a) Andersen, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 93. b) Andersen, K. K.; Gaffield, W.; Papanicolaou, N. E.; Foley, J. W.; Perkins, R. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5637.

⁵⁰ Guillaneux, D.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2502.

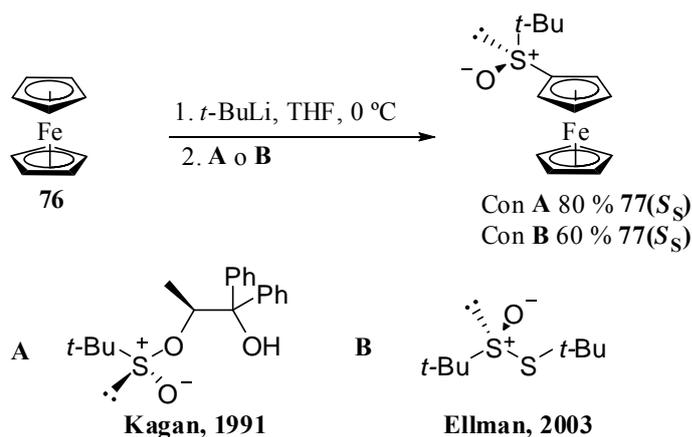
mediante ataque del ferrocenil litio sobre el (*S*)-*p*-toluenosulfinato de mentilo **4**(*S*_S), preparado mediante un intercambio estaño-litio. El *p*-tolil sulfóxido fue obtenido con un rendimiento químico del 72% y un excelente ee del 99% (Esquema 63).



Esquema 63

Aunque existía cierta confusión sobre la posibilidad de llevar a cabo la monolitiación del ferroceno, su síntesis es actualmente posible mediante ataque directo de *tert*-butilitio sobre el ferroceno **76** siguiendo condiciones de disolvente y de temperatura bien establecidas. Utilizando esta aproximación, Kagan^{46a} y más tarde Carretero^{46b} prepararon el *tert*-butil ferrocenil sulfóxido **77**(*S*_S) utilizando como agente sulfinilante el sulfinato de *tert*-butilo derivado del sulfito de Kagan **A**, y el *tert*-butiltiosulfinato de Ellman **B**,⁵¹ (Esquema 64).

⁵¹ Weix, D. J.; Ellman, J. A. *Org Lett.* **2003**, *5*, 1317.

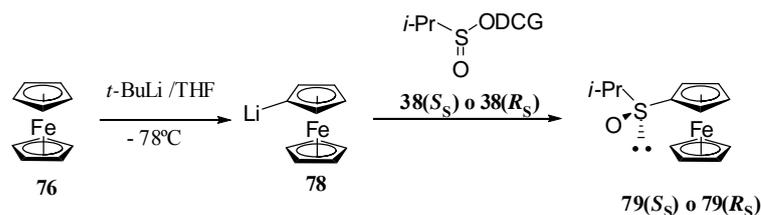


Esquema 64

En nuestro caso, la síntesis enantioselectiva de los diferentes alquilsulfinilferrocenos se llevó a cabo haciendo reaccionar el correspondiente sulfinato de DAG (o DCG) diastereoméricamente puro con el anión ferrocenil litio **78**, siguiendo la aproximación descrita por Kagan.

En el caso del isopropilsulfinilderivado, se observó que la reacción transcurre con una cierta racemización en el azufre y con objeto de minimizar en la medida de lo posible dicha racemización, se modificaron diversos factores tales como el tiempo de reacción, la temperatura y el número de equivalentes del anión del ferroceno, los resultados de este estudio están recogidos en la tabla 4.

Tabla 4: Diferentes condiciones para la síntesis del isopropil sulfinil ferroceno



Entrada	Sulfinato Conf. (e.d)	Equiv. Ferroceno (Equiv. <i>t</i> -BuLi)	Tiempo	$[\alpha]_D$ de 79	ee. %
1	<i>S</i> (96%)	1.5 (1.2)	3h	+288	81%
2	<i>R</i> (90%)	1.5 (1.2)	24h	+260	70%
3	<i>R</i> (90%)	3 (2.2)	3h	+266	75%
4	<i>S</i> (96%)	1.5 (1.2)	5 min.	+324	90%

$[\alpha]_D$ de **79(S_S)** o.p = +437.

Los resultados muestran que tiempos de reacción prolongados así como un exceso de equivalentes de ferrocenil litio **78** favorecen la racemización. Finalmente, las condiciones óptimas para la síntesis del isopropilsulfinilferroceno **79(S_S)** enantioméricamente puro son las que se muestran en la tabla 4, entrada 4, es decir, la adición de 1.5 eq. de ferrocenillitio **78** sobre 1 eq. del sulfinato **38(S_S)**, cuya síntesis se detalló en el capítulo anterior, a -78°C . La reacción se hidroliza inmediatamente y el producto obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice. De esta forma se obtuvo el (*S*)-isopropilsulfinilferroceno **79(S_S)** con un rendimiento químico del 55% y un exceso enantiomérico del 90% (determinado mediante HPLC utilizando una columna quiral). Afortunadamente, una simple recrystalización de hexano permite obtener

el isopropil sulfóxido **79**(S_S) enantioméricamente puro con un rendimiento químico del 35%.

Por otra parte, el compuesto **79**(S_S) resultó ser muy cristalino y esto nos ha permitido obtener cristales adecuados para determinar su estructura mediante rayos-X, (Figura 25).

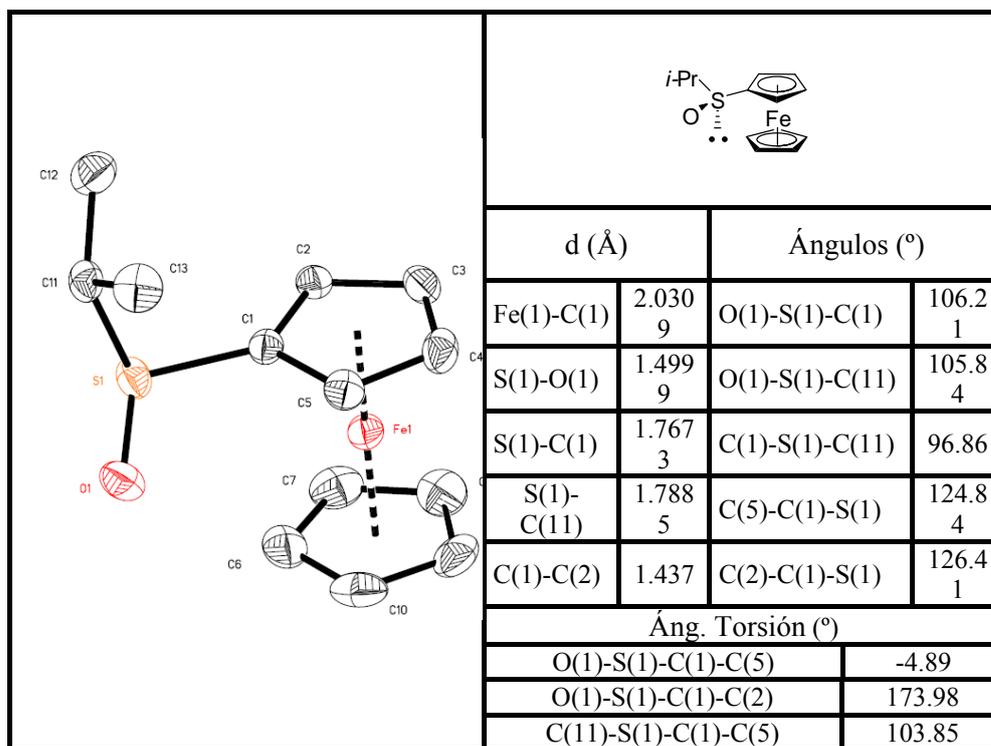


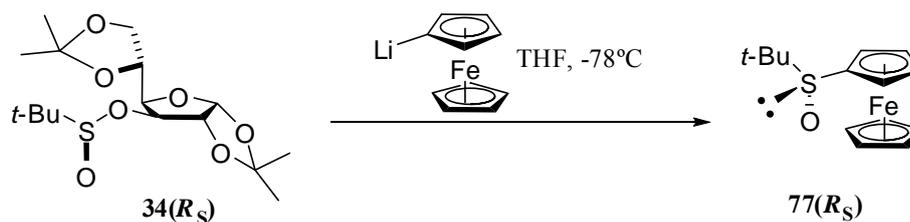
Figura 25: Diagrama ORTEP del compuesto **79**(S_S) (Tabla de datos).

Como puede observarse, la configuración del sulfóxido es S , debido a la inversión de la configuración en el ataque del ferrocenil litio sobre el (S)-isopropilsulfinato de DCG **38**(S_S). Por otra parte, debido al impedimento estérico del ferroceno, el grupo isopropilo se posiciona en *anti* al átomo de hierro y el ciclopentadienilo. En esta conformación los dos hidrógenos del anillo de ciclopentano en α al grupo sulfinilo (C5-H, y C2-H) son

diastereotópicamente diferentes, explicando así la alta diastereoselectividad que ejerce el grupo sulfínico en la *orto*-litiación de los ferrocenil sulfóxidos.

El (*S*)-*p*-tolil ferrocenil sulfóxido **75**(*S*_S) se preparó según la aproximación de Kagan descrita anteriormente en el esquema 63.

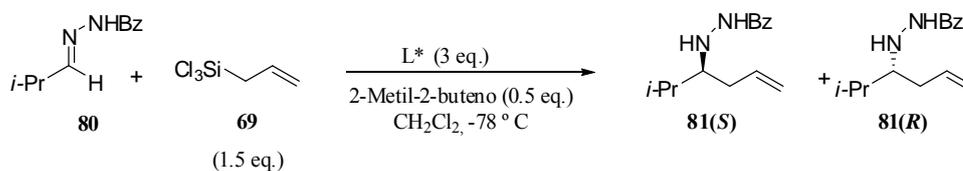
El (*R*)-*tert*-butil ferrocenil sulfóxido **77**(*R*_S) ha sido obtenido de una manera similar, mediante el ataque del ferrocenil litio **78** sobre el (*R*_S)-*tert*-butilsulfinato de DAG **34**(*R*_S), (Esquema 65). Es interesante destacar que en este caso la reacción transcurre con total inversión de la configuración, dando el producto **77**(*R*_S) enantiopuro.



Esquema 65

Una vez obtenidos, los ligandos ferrocénicos, se han utilizado en la reacción de alilación de la isopropil-N-benzoilhidrazona **80** con alilitriclorosilano **69**. La reacción se ha llevado cabo en diclorometano a -78°C , utilizando 3 equivalentes del sulfóxido, en presencia de 2-metil-2-buteno para evitar la epimerización del azufre durante la reacción. Los resultados obtenidos están recogidos en la tabla 5.

Tabla 5: Alilación asimétrica utilizando varios ferrocenilsulfóxidos como organocatalizadores quirales.



Entrada	L^*	Tiempo (h)	Relación ^a S:R	Rdto ^b (%)
1	<p>75(S_S)</p>	1.5	48:52	≥ 95
2	<p>77(R_S)</p>	1.0	37:63	72
3	<p>79(S_S)</p>	1.0	91:9	≥ 95

^aDeterminado mediante HPLC con columna quiral. ^bRendimiento de producto aislado.

Como se puede observar en la tabla 5, los sulfinil ferrocenos son buenos ligandos para la alilación de hidrazonas, obteniéndose con todos ellos el producto de la alilación con alto rendimiento químico y tiempos de reacción cortos. En lo referente a la enantioselectividad, el estudio demuestra que en presencia de *p*-tolilsulfinilferroceno **75(S_S)** se obtiene el producto de la alilación con rendimiento prácticamente cuantitativo pero en forma casi racémica (ee = 4%).

Los alquil (isopropil- y *tert*-butil) sulfóxidos requieren tiempos de reacción mas cortos que el *p*-tolilderivado, lo cual se puede atribuir a efectos de tipo electrónicos que incrementan la densidad electrónica del oxígeno sulfínico en los primeros.

El *tert*-butilsulfínilerroceno **77**(*R_S*), que recientemente ha sido utilizado con éxito como precursor de ligandos quirales en catálisis asimétrica, requiere un tiempo de reacción menos prolongado, dando lugar al alilderivado **81** con un rendimiento del 72% y una enantioselectividad tan solo moderada (ee = 26%). El resultado mas interesante se obtuvo utilizando el isopropilsulfínilerroceno **79**(*S_S*), ya que permitió obtener la (*S*)-alilhidrazina **81**(*S*) con rendimiento cuantitativo y con un elevado exceso enantiomérico (ee = 82%), muy superior al de los casos anteriores.

En conclusión, el análisis de los resultados obtenidos nos demuestra una vez más que, además de su bajo peso molecular, el grupo isopropilsulfínilo presenta ciertas ventajas con respecto a los grupos *p*-tolil y *tert*-butilsulfínilo, ya que, en el caso de la reacción de alilación estudiada no solo proporciona mejor discriminación enantiomérica que el derivado aromático, sino que induce una enantioselectividad considerablemente superior a la del grupo *tert*-butilsulfínilo.

A pesar de la elevada enantioselectividad obtenida en la alilación de benzoilhidrazonas con aliltriclorosilano usando sulfóxidos simples como catalizadores orgánicos quirales, el número de equivalentes de catalizador necesario para obtener estos resultados es elevado, ya que se necesitan 3 equivalentes del mismo. Siendo desconocido el mecanismo exacto de la reacción, la única forma posible de conseguir aumentar la enantioselectividad y reducir la cantidad de organocatalizador, consiste en llevar a cabo modificaciones empíricas de la estructura del catalizador. Sin embargo, basándonos en nuestros resultados y los de otros grupos, podemos plantear una hipótesis de trabajo que nos permita avanzar en el conocimiento del mecanismo de la reacción y por lo tanto conseguir un sistema más eficiente y realmente catalítico. En principio, la necesidad de al menos 2 equivalentes del ligando asociada a la variabilidad de la enantioselectividad del proceso en función de la concentración del ligando en el medio de reacción (ver más

adelante), nos sugirió que la reacción podría tener lugar según dos caminos con dos estados de transición diferentes. Un primer camino muy efectivo y enantioselectivo, en el cual habría dos moléculas de sulfóxido unidas por el oxígeno sulfinílico al silicio del aliltriclorosilano (Figura 26, estado de transición B); y un segundo camino menos efectivo y menos enantioselectivo que presentaría un estado de transición con una sola molécula de sulfóxido unida por el oxígeno sulfinílico al silicio del aliltriclorosilano.

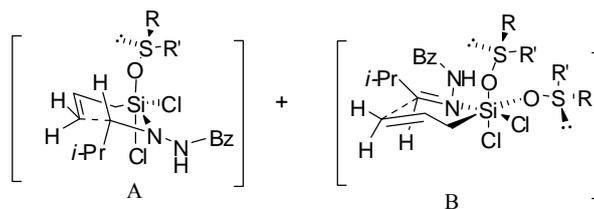
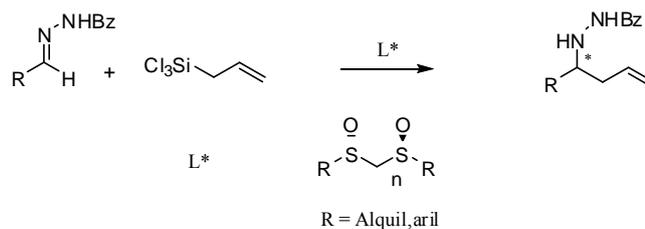


Figura 26

Esta proposición esta de acuerdo con el mecanismo propuesto recientemente por el grupo de Denmark⁵² para la alilación de aldehídos usando fosforamidas como organocatalizadores. Basándonos en estas premisas, y con el fin de incrementar la concentración efectiva de la segunda molécula de catalizador en el estado de transición,^{40,53} decidimos llevar a cabo la reacción de alilación de N-benzoilhidrazonas utilizando diferentes bisulfóxidos con simetría C_2 como catalizadores orgánicos quirales (Esquema 66).

⁵² (a) Denmark, S. E.; Fu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12021. (b) Denmark, S.E.; Fu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9488.

⁵³ Para otros estudios sobre catalizadores diméricos unidos por unidades de metileno ver: Konsler, R. G.; Karl, J.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10780.



Esquema 66

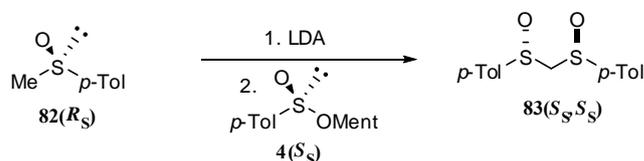
III. 4. Bisulfóxidos con simetría C_2 como bases de Lewis en Organocatálisis.

El sulfóxido de Andersen–Solladié, es decir, el (*R*)-metil *p*-tolil sulfóxido **82**(R_S) es el que mejores resultados ha proporcionado en la reacción de alilación de *N*-benzoilhidrazonas con alilitriclorosilano ya que permite obtener el producto de la alilación con un 97% de ee y un 98% de rendimiento químico, pero es necesario utilizar 3 equivalentes de dicho sulfóxido. Con el fin de disminuir el número de equivalentes de sulfóxido necesarios para que se produzca la alilación con buenos rendimientos y enantioselectividades, decidimos hacer un primer estudio comparativo utilizando como catalizadores quirales de la reacción los bisulfóxidos (*S*, *S*)-bis-*p*-tolilsulfinil metano, **83**(S_S, S_S) y (*R*, *R*)-1,2-bis-*p*-tolilsulfiniletano, **84**(R_S, R_S).

La síntesis de **83**(S_S, S_S) se llevó a cabo fácilmente mediante la sustitución nucleofílica del anión del (*R*)-metil *p*-tolil sulfóxido **82**(R_S) sobre el (*S*)-*p*-toluenosulfinato de mentilo **4**(S_S) o.p, siguiendo una metodología análoga a la descrita por Kuneida,⁵⁴ como se indica en el esquema 67. La reacción transcurre con inversión de

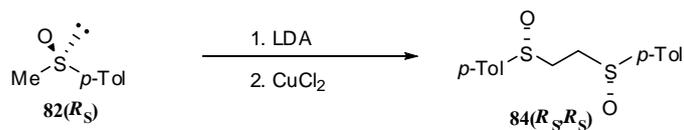
⁵⁴ (a) Kuneida, N.; Konishi, M.; Nokami, J. *Chem. Lett.* **1977**, 289. (b) Solladié, G.; Colobert, F.; Ruiz, P.; Hamdouchi, C.; Carreño, C.; García-Ruano, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3695. (c) Khiar, N.; Fernández, I.; Alcudia, F. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 123.

la configuración en el azufre del sulfinato y permite obtener el bisulfóxido deseado con altos rendimientos químicos y total estereoselectividad.



Esquema 67

Por otro lado, el bisulfóxido **84**(R_S, R_S) se obtuvo por dimerización catalizada por Cu(II) (reacción que explicaremos con más detalle más adelante) del metillitio *p*-tolil sulfóxido siguiendo el método de Mislow desarrollado hace más de 30 años,⁵⁵ (Esquema 68).

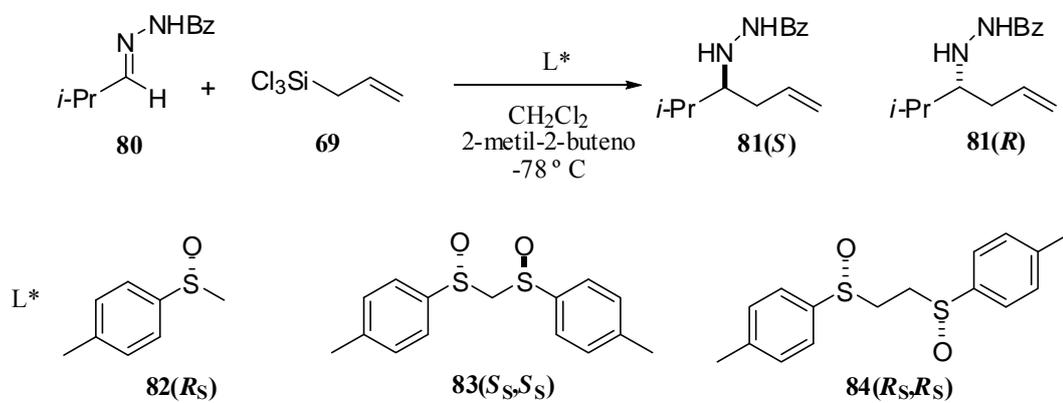


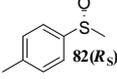
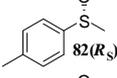
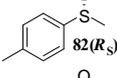
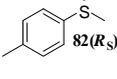
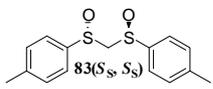
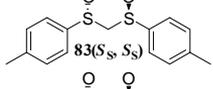
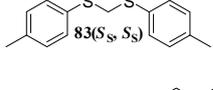
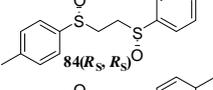
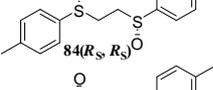
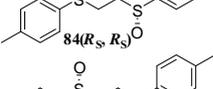
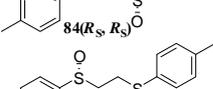
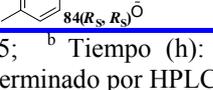
Esquema 68

Una vez obtenidos, se ha llevado a cabo un estudio exhaustivo de la reacción cambiando el número de equivalentes del catalizador, así como su concentración. Los resultados obtenidos en este estudio están recogidos en la tabla 6.

⁵⁵ Mayarnoff, C. A.; Mayarnoff, B. E.; Tang, G.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 5839.

Tabla 6: Alilación asimétrica utilizando **82**(*R*_S), **83**(*S*_S,*S*_S), **84**(*R*_S,*R*_S) como catalizadores orgánicos quirales.



Entrada	Ligando	Nº de eq.	[L*] M	Rdto(%) ^d	Relación R:S ^e
1 ^a		3.0	0.46	95	96:4
2		2.0	0.46	60	97:3
3		2.0	0.16	59	91:9
4		1.0	0.46	60	88:12
5		3.0	0.46	30	65:35
6		1.0	0.20	10	61:39
7		1.5	0.08	60	58:42
8 ^b		1.5	0.46	81	91:9
9 ^c		1.0	0.46	60	92:8
10		0.5	0.46	52	80:20
11		0.5	0.15	45	72:28
12		0.5	0.05	45	59:41

^a Tiempo (h): 0.5; ^b Tiempo (h): 0.25; ^c Tiempo (h): 1.5; ^dRendimiento aislado. ^e Exceso enantiomérico determinado por HPLC utilizando una columna quiral Daicel chiralpack.

Como puede observarse en la tabla 6, la concentración del ligando en la reacción es muy importante. En el caso del ligando monodentado **82**(R_S), la mejor enantioselectividad se obtiene cuando se utilizan 2 equivalentes de ligando y la concentración de éste en el medio de reacción es de 0.46 M, cualquier disminución en esta concentración lleva asociada una caída de la enantioselectividad (Tabla 6, entradas 2 y 3). Significativamente, usando el bisulfóxido **83**(S_S, S_S) en las condiciones óptimas se obtiene el producto de la alilación con un 30% de rendimiento químico y 30% de ee. La enantioselectividad disminuye aún más cuando se utilizan menos equivalentes de catalizador, así como cuando la concentración de éste en el medio de reacción es menor de 0.46 M (Tabla 3, entradas 5, 6 y 7)

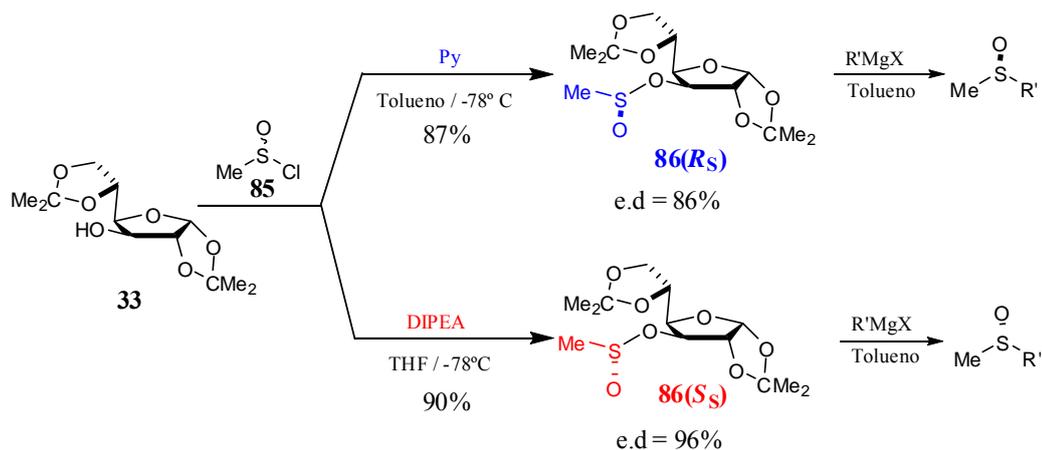
Sin embargo, el bisulfóxido con un puente etileno **84**(R_S, R_S) da lugar tanto a excesos enantioméricos como a rendimientos químicos elevados, de hecho, se consigue una enantioselectividad similar a la obtenida con **82**(R_S), utilizando ahora tan solo 1 equivalente de bisulfóxido (Tabla 6, entrada 9). Significativamente, el producto de la alilación se obtiene con un interesante 60% de ee con tan solo 0.5 equivalentes de catalizador. No obstante, utilizando concentraciones inferiores, la enantioselectividad baja hasta 48% de ee a 0.15 M y 18 % de ee a 0.05 M.

Estos estudios además de demostrar la superioridad del 1,2-bis(*p*-tolilsulfinil)etano sobre el 1,1-bis(*p*-tolilsulfinil)metano y sobre los sulfóxidos monodentados, nos impulsaron a llevar a cabo un estudio de modulación de la estructura de los 1,2-bis(sulfinil)etanos para su utilización como bases de Lewis quirales en esta reacción. Para evaluar el efecto del sustituyente en el azufre sobre la enantioselectividad del proceso, decidimos preparar una serie de 1,2-bis(alquil y arilsulfinil)etanos con simetría C_2 siguiendo dos aproximaciones sintéticas eficientes y complementarias, puestas a punto por miembros de nuestro grupo de investigación, y que pasamos a explicar brevemente.

Síntesis de 1,2-bis(sulfinil)etanos mediante acoplamiento oxidativo.

Esta metodología, que como indicamos en el apartado anterior fue desarrollada originalmente por Mislow y col,⁵⁵ a pesar de ser muy atractiva por su simplicidad, sorprendentemente, en el caso de los derivados bisulfinilados, solo se ha aplicado a la síntesis de un único compuesto, el (*R,R*)-1,2-bis(*p*-tolilsulfinil)etano **84**(*R_S,R_S*) debido a la ausencia de metodologías generales que permitiesen acceder a los correspondientes metil sulfóxidos precursores ópticamente puros. Por lo tanto, una primera etapa clave consiste en la preparación de los metil sulfóxidos precursores, con la configuración y el sustituyente R adecuados en forma enantiopura. De todas las metodologías que se han desarrollado para la síntesis de agentes metilsulfinilantes, tan solo el sulfito de Kagan⁵⁶ y el método de la DAG permiten obtener los dos enantiómeros de un metil sulfóxido determinado sin cambiar el inductor de quiralidad. Mientras la aproximación de Kagan presenta ciertas limitaciones ya que los dos sustituyentes R tienen que tener un volumen estérico similar, la metodología de la DAG no presenta dichas limitaciones constituyendo una herramienta ideal que nos permite obtener ambos enantiómeros de una amplia gama de alquil y aril metil sulfóxidos a partir de los metanosulfinatos de DAG por reacción con derivados de Grignard, (Esquema 69)

⁵⁶ a) Ribière, F.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3659; b) Ribière, F.; Samuel, O.; Ricard, L.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5991.



Esquema 69

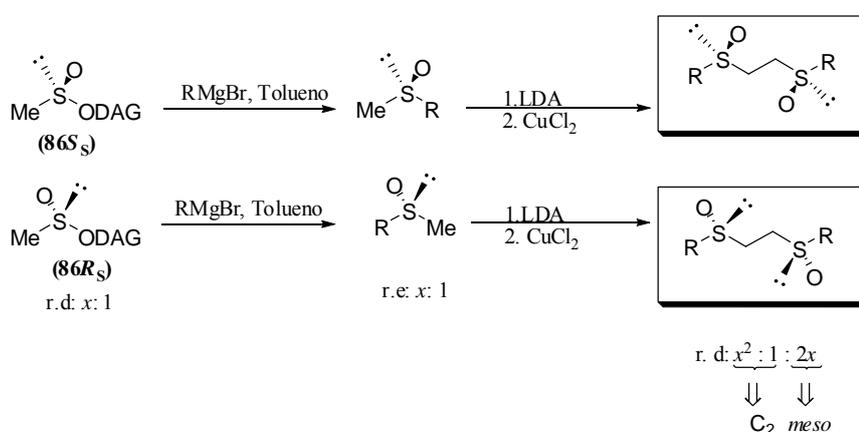
Posteriormente, mediante una reacción de dimerización de los α -litioderivados catalizada por Cu(II) se han obtenido ambos isómeros de un gran número de bisulfóxidos con simetría C_2 . En nuestro caso utilizamos diisopropil amiduro de litio (LDA) como base para generar el anión y comprobamos que no es 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.⁵⁷

En este punto, resulta interesante realizar un análisis 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.⁵⁸ Así, la distribución de los bisulfóxidos finales refleja de una manera exacta el exceso enantiomérico de los metil sulfóxidos intermedios. Este resultado es de gran interés porque refleja el transcurso estereoquímico de la condensación de los derivados organometálicos sobre los sulfinatos de partida. Para aplicar la Ley de Horeau a este

⁵⁷ Khiar, N.; Araújo, C. S.; Alcudia, F.; Fernández, I. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 345.

⁵⁸ Rautenstrauch, V. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1994**, 515.

proceso hemos de determinar en primer lugar la relación de enantiómeros de los monómeros de partida. Partiendo de una mezcla de diastereoisómeros de metanosulfinato de DAG **86** que se encuentren en una relación $x:1$, obtendremos una mezcla escalémica de metil sulfóxidos, también con una relación de enantiómeros $x:1$, suponiendo que el ataque del reactivo organometálico sobre el sulfinato tiene lugar con inversión total de la configuración en el azufre. Según la Ley Horeau, el proceso de dimerización, en el que no se modifica la configuración de los azufres sulfinílicos, dará lugar a la mezcla de bisulfóxidos enantiómeros con simetría C_2 en una proporción $x^2:1$, junto con una cantidad $2x$ del bisulfóxido *meso* (Esquema 70).



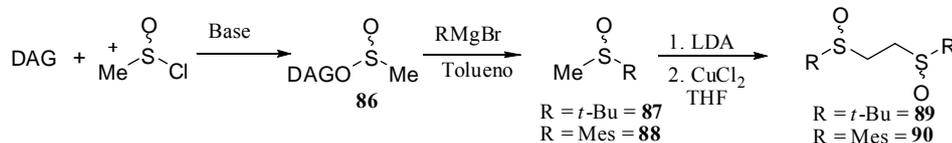
Esquema 70

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 bisulfóxidos 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.

Para comprobar esta hipótesis, se prepararon varios metil *tert*-butil y metil mesitil sulfóxidos con diferentes excesos enantioméricos mediante la aplicación de la

metodología de la DAG modificando simplemente la amina terciaria en la síntesis de los metanosulfonatos de DAG, y se ha estudiado su dimerización por ^1H RMN (Tabla).

Tabla 7: Estudio sobre la Ley Horeau



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

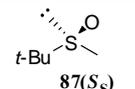
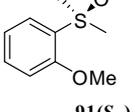
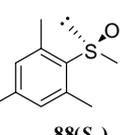
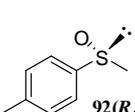
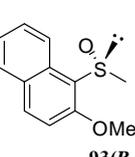
^a Determinado por ^1H RMN. ^b Determinado por ^1H RMN usando (-)-N-(3,5-dinitrobenzoi)- α -feniletilamina como agente desplazante. ^c Determinado por ^1H RMN del crudo. ^d Tras recristalización de hexano.

En los cinco ejemplos estudiados (Tabla 7), el ed de los bisulfóxidos finales reproduce exactamente el ee de sus metil sulfóxidos precursores, que a su vez se correlaciona con el ed de los metanosulfonatos de partida. Estos resultados indican, sin duda, que el proceso representado en el esquema 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 metanosulfonatos tiene lugar con completa inversión de la configuración. Adicionalmente, teniendo en cuenta que en condiciones idóneas los metanosulfonatos de DAG **86**(*R*_S) y **86**(*S*_S) se obtienen con unos ee de 86% y 96% respectivamente, es decir, en proporciones 93:7 y

98:2, los dos enantiómeros de los bisulfóxidos finales se obtendrán con ee superiores al 98%. Esto permite utilizar los metanosulfonatos de partida sin purificación previa, lo cual simplifica enormemente la metodología de síntesis desde un punto de vista práctico.

Los resultados sobre los bisulfóxidos obtenidos siguiendo este método están recogidos en la tabla 8.

Tabla 8: Síntesis de 1,2-bis(sulfinil)etanos con simetría C2 mediante acoplamiento oxidativo.

Entrada	RS(O)Me			Bisulfóxidos		
	Metil sulfóxido	% Rdto ^a	[α] _D	Bisulfóxido	% Rdto ^a	[α] _D
1 ^b	 87(<i>S_S</i>)	80%	+19 (c, 1.0, MeOH)	89(<i>S_S,S_S</i>)	75%	-245 (c, 1.5, EtOH)
2 ^b	 91(<i>S_S</i>)	77%	-271 (c, 0.9, CHCl ₃)	94(<i>S_S,S_S</i>)	80%	-622 (c, 0.5, CHCl ₃)
3 ^b	 88(<i>S_S</i>)	82%	-390 (c, 1.0, CHCl ₃)	90(<i>S_S,S_S</i>)	90%	-369 (c, 0.8, CHCl ₃)
4 ^c	 92(<i>R_S</i>)	75%	+145 (c, 1.5, CHCl ₃)	95(<i>R_S,R_S</i>)	70%	+275 (c, 0.5, CHCl ₃)
5 ^c	 93(<i>R_S</i>)	73%	+107 (c, 0.1, CHCl ₃)	96(<i>R_S,R_S</i>)	78%	+169 (c, 0.9, CHCl ₃)

^a Rendimiento del producto aislado después de cromatografía en columna

^b Obtenido a partir del (S)-Metilsulfonato de DAG

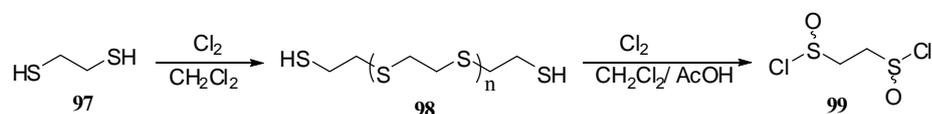
^c Obtenido a partir del (S)-Ariilsulfonato de mentilo

Esta ruta es capaz de dar lugar a los dos enantiómeros de los bisulfóxidos finales con elevado ee, pero en todos los casos el sustituyente unido al azufre de los bisulfóxidos carece de protones ácidos, ya que éstos podrían competir con los del grupo metilo para

ser abstraídos durante el tratamiento con LDA en la primera etapa del proceso. Por tanto, es necesario utilizar una segunda ruta más convergente y general, capaz de proporcionar los 1,2-bis-(alquilsulfinil)etanos, como se detalla a continuación.

Síntesis enantioselectiva de bisulfonatos mediante el método de la DAG.

Esta segunda aproximación está basada en la síntesis asimétrica enantiodivergente de bisulfonatos de DAG con simetría C_2 diastereoméricamente puros, seguida de tratamiento con derivados organometálicos para la obtención de los bisulfóxidos deseados. Por tanto, la primera etapa de esta ruta consiste en la reacción del biscloruro de 1,2-etildisulfinilo, **99**, con DAG, **33**. Para ello, en primer lugar, preparamos el biscloruro de 1,2-etildisulfinilo, **99**, en dos etapas, haciendo pasar en primer lugar una corriente de cloro a través de una disolución de 1,2-etanoditiol, **97**, en CH_2Cl_2 obteniéndose el correspondiente polímero **98** como un sólido blanco, insoluble en la mayoría de los disolventes orgánicos. El tratamiento posterior de una suspensión de este polímero en CH_2Cl_2 con ácido acético y cloro, permite obtener el biscloruro **99** con un rendimiento excelente. Este biscloruro es estable a bajas temperaturas y puede almacenarse en el frigorífico durante meses en atmósfera inerte, (Esquema 71).

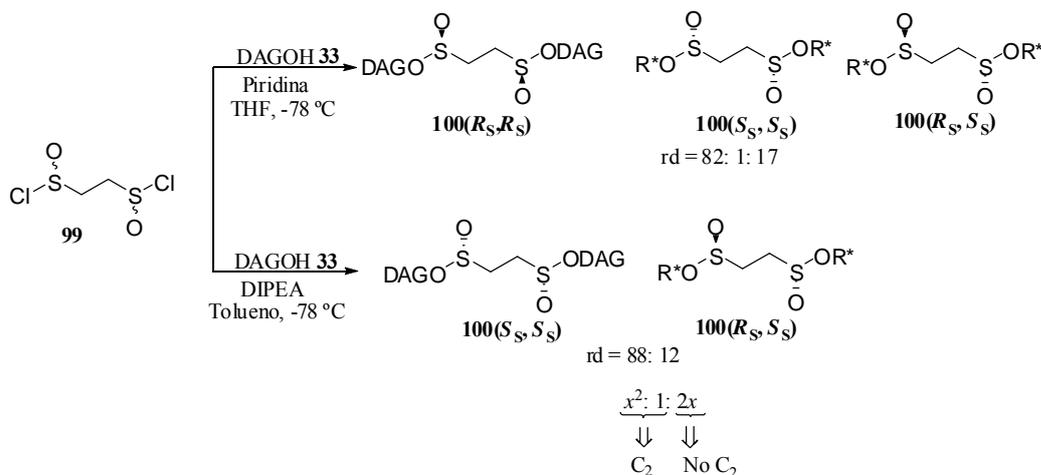


Esquema 71

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

alcano y arenosulfonatos de DAG. Así, en primer lugar se hizo reaccionar la DAG **33** con el biscloruro **99**, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y en presencia de piridina como base. De esta forma, se obtuvieron tres bisulfonatos diastereoisómeros **100**, de los cuales dos tienen simetría C_2 , **100(R_S,R_S)** y **100(S_S,S_S)**, y uno carece de ella, **100(R_S,S_S)**, en una relación 82: 1: 17, respectivamente. Cuando se cambia la amina terciaria de piridina a DIPEA, tan solo se detecta un bisulfonato con simetría C_2 **100(S_S,S_S)** y otro carente de ella **100(R_S,S_S)**, en una proporción 88: 12 respectivamente. Como es de esperar, el bisulfonato obtenido mayoritariamente en presencia de DIPEA, pasa a ser minoritario cuando se utiliza piridina como base. Estos datos se obtuvieron mediante el análisis de los espectros de ^1H RMN del crudo de reacción.

Adicionalmente, se ha puesto de manifiesto que la reacción de formación de los sulfonatos en general discurre con resolución cinética dinámica (RCD) de los cloruros de sulfonilo de partida, lo que permite obtener los correspondientes bisulfonatos con elevados rendimientos químicos, en todos los casos superiores al 50%, y constituyendo el primer ejemplo en la literatura de una RCD con creación simultánea de dos centros estereogénicos, (Esquema 72).



Esquema 72

Teniendo en cuenta que durante el proceso se generan simultáneamente dos centros estereogénicos, el exceso diastereomérico de los isómeros que presentan simetría C_2 debería ser superior al observado en el caso de los monosulfínatos, como consecuencia del principio de Horeau. Este efecto, que ya ha sido comentado anteriormente, se puede aplicar en general a cualquier proceso en el que se generan simultáneamente y de forma estereoselectiva dos centros estereogénicos.⁵⁹ 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 bisulfínatos análogos, la relación de diastereoisómeros con simetría C_2 será $x^2:1$, siempre que la diastereoselectividad en la formación del segundo centro estereogénico no se vea influenciada por la estereoquímica del primero. Si esto es así, la relación diastereomérica entre los bisulfínatos con simetría C_2 será superior a la del proceso de síntesis de monosulfínatos, y generará una cantidad $2x$ de un tercer isómero que no presenta simetría C_2 , (Tabla 9).

Tabla 9: Comparación entre los resultados experimentales y el cálculo teórico según la ley de Horeau.

Entrada	Base	Metano sulfinato 86 rd (R, S)	Bisulfinato 100 mayoritario ^a	Bisulfinato 100 rd (R,R),(S,S), (R,S) ^a	Cálculo teórico (R,R),(S, S), (R, S)
1	Py	93:7	100(R_s,R_s)	82 : 1 : 17	86 : 1 : 13
2	DIPEA	≤5:≥95	100(S_s,S_s)	0 : 88: 12	0 : 90 : 10

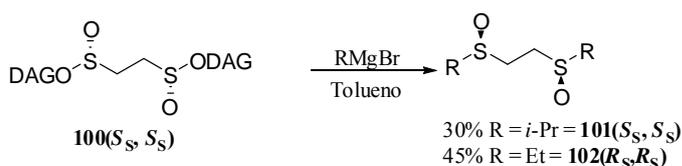
^a Determinado mediante 1H RMN del crudo.

Cuando se comparan los valores determinados experimentalmente para la relación de diastereoisómeros de los 1,2-etil bisulfínatos de DAG **100** obtenidos en

⁵⁹ Baba, S. E.; Sartor, K.; Poulin, J. C.; Kagan, H. B. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1994**, 525.

condiciones óptimas, se observa que existe una buena correlación con el cuadrado de la relación de diastereoisómeros de los metanosulfonatos de DAG **86**, (Tabla 9), como predice el principio de Horeau.

El tratamiento de los bisulfonatos con reactivos de Grignard en tolueno, condujo a la mezcla de los correspondientes bisulfóxidos con simetría C_2 , junto con los derivados *meso*, que se pudieron separar fácilmente por cromatografía en columna de gel de sílice, al ser diastereoisómeros, (Esquema 73).

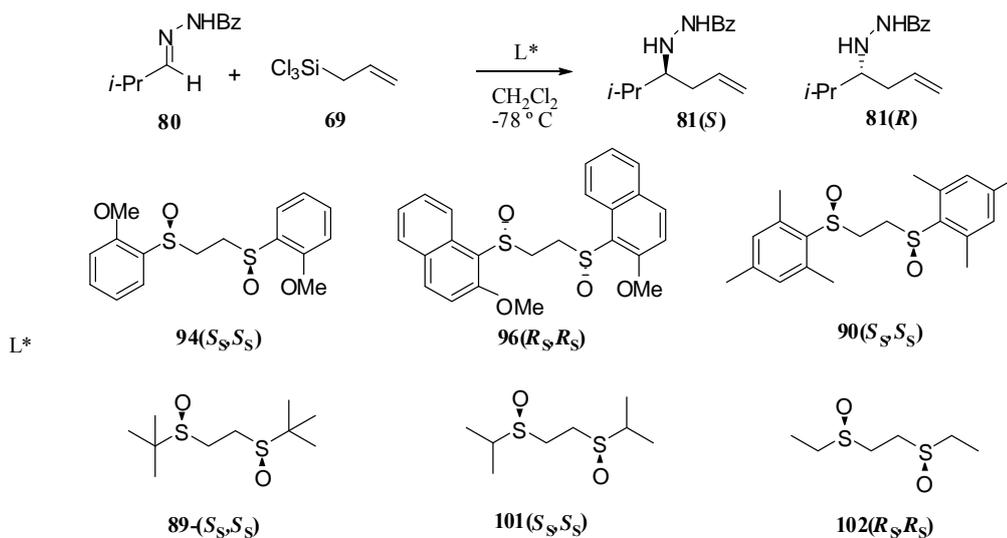


Esquema 73

Aplicación en organocatálisis.

Los resultados obtenidos en la reacción de alilación de N-benzoilhidrazonas con aliltriclorosilano utilizando los bisulfóxidos obtenidos por ambas rutas, es decir, **94**(S_S, S_S), **96**(R_S, R_S), **90**(S_S, S_S), **89**(S_S, S_S), **101**(S_S, S_S) y **102**(R_S, R_S), se muestran en la Tabla 10. Los bisulfóxidos **94**(S_S, S_S) y **96**(R_S, R_S), dan el producto de la alilación con buenos rendimientos químicos y valores de ee menores que los que se obtienen con el bisulfóxido **84**(R_S, R_S) (Tabla 10, entradas 1-3), no obstante, se obtiene un interesante 68% de ee con solo 0.5 equivalentes de **96**(R_S, R_S). Por otro lado, se pudo comprobar que el impedimento estérico del grupo unido al azufre ejerce una influencia importante en la enantioselectividad y en la reactividad del proceso. Así, bisulfóxidos con grupos muy voluminosos unidos al azufre, como **90**(S_S, S_S) y **89**(S_S, S_S), conducen al producto de la

alilación con bajo rendimiento y ee. En concreto se obtiene el producto de alilación con tan solo un 26% de rendimiento químico y en forma racémica, utilizando 1.5 equivalentes de **89**(*S_S,S_S*) en las condiciones óptimas de la reacción (Tabla 10, entrada 5). Por otra parte, utilizando el bisulfóxido **101**(*S_S,S_S*) como catalizador, se obtiene el producto de la alilación con un excelente rendimiento químico y un ee un poco superior al que se obtiene con **89**(*S_S,S_S*) (Tabla 10, entrada 6), lo cual confirma nuestros resultados previos en relación al impedimento estérico del sustituyente en el azufre, es decir, el grupo isopropilsulfinilo presenta una reactividad similar a la del grupo *p*-tolilsulfinilo y da lugar a una discriminación quiral del mismo orden que el grupo *tert*-butilsulfinilo. Finalmente, la utilización de bisulfóxidos con menor impedimento estérico como el **102**(*R_S,R_S*) permite obtener los mejores resultados en términos de enantioselectividad (Tabla 10, Entradas 7 y 8), así, se ha obtenido un 80% de ee utilizando solo 1 equivalente del bisulfóxido y a una concentración en el medio de reacción de solo 0.16 M. (Tabla 10, entrada 8).



Esquema 74

Tabla 10: Alilación asimétrica utilizando los bisulfóxidos indicados como ligandos neutros quirales de organocatálisis en una concentración de 0.46 M

Entrada ^a	Ligando	Nº de eq.	Tiempo (h)	Rdto (%) ^e	Relación <i>S</i> : <i>R</i> ^f
1	94(<i>S</i> ₃ , <i>S</i> ₃)	3.0	0.25	89	16:84
2	94(<i>S</i> ₃ , <i>S</i> ₃)	1.0	18	96	47:53
3	96(<i>R</i> ₃ , <i>R</i> ₃)	0.5 ^a	18	30	84:16
4	90(<i>S</i> ₃ , <i>S</i> ₃)	0.5 ^b	18	58	35:65
5	89(<i>S</i> ₃ , <i>S</i> ₃)	1.5	0.25	26	50:50
6	101(<i>S</i> ₃ , <i>S</i> ₃)	1.5	0.25	81	65:35
7	102(<i>R</i> ₃ , <i>R</i> ₃)	1.5 ^c	18	60	86:14
8	102(<i>R</i> ₃ , <i>R</i> ₃)	1.0 ^d	6	76	90:10

^a[L*]= 0.02 M. ^b[L*]= 0.14 M. ^c[L*]= 0.06 M. ^d[L*]= 0.16 M. ^eRendimiento aislado. ^fExceso enantiomérico determinado por HPLC utilizando una columna quiral Daicel chiralpack.

De acuerdo con los resultados obtenidos, podemos proponer un modelo mecanístico explicativo para la reacción organocatalítica de alilación de *N*-

benzoilhidrazonas con aliltriclorosilano, que hasta el momento es desconocido. Como hemos visto anteriormente en los estudios realizados en el caso de la utilización de sulfóxidos simples como ligandos neutros, se proponían dos caminos uno en el que dos moléculas de sulfóxido se encuentran unidas por el oxígeno sulfinílico al silicio del aliltriclorosilano y otro el que una sola molécula de sulfóxido se coordinaba por el oxígeno sulfinílico al silicio del aliltriclorosilano (Figura 27).

La proposición de esta doble vía nos permite también explicar los resultados obtenidos con los bisulfóxidos. Los buenos resultados obtenidos utilizando tan solo 1 equivalente de bisulfóxido **84**(*R_S*,*R_S*), similares a los obtenidos con 2 equivalentes del monosulfóxido **82**(*R_S*), se pueden justificar admitiendo para este último un estado de transición de tipo C, que tiene gran analogía con el estado de transición tipo B, ambos dicoordinados. La baja enantioselectividad que se obtiene cuando se utiliza como organocatalizador el bisulfóxido **83**(*S_S*,*S_S*) sería debida al pequeño tamaño del espaciador entre los dos grupos sulfinilos, forzando al catalizador a actuar como si fuese un monosulfóxido estéricamente impedido, que como ya habíamos comprobado, proporciona una baja inducción asimétrica.

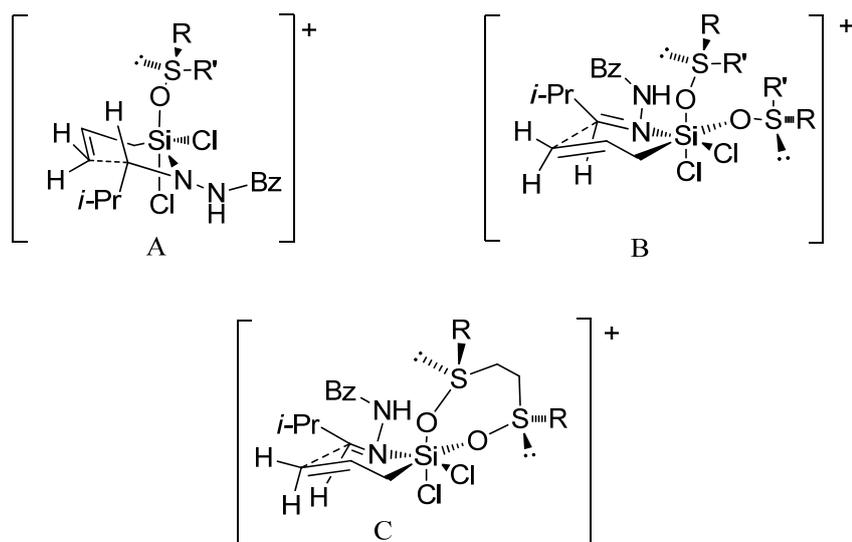


Figura 27: Posibles estados de transición para la alilación organocatalítica de benzoil hidrazonas con alil triclorosilano utilizando sulfóxidos y bisulfóxidos como catalizadores.

En resumen, con estos estudios hemos demostrado que los bisulfóxidos que presentan un espaciador de dos átomos de carbono entre los dos grupos sulfinilo son mejores catalizadores orgánicos que aquellos que presentan un espaciador de solo un átomo de carbono entre los dos grupos sulfinilos. Actualmente, se están realizando estudios para determinar que nos permitan incrementar la enantioselectividad y disminuir el número de equivalentes de catalizador orgánico necesarios para ello.

III. 5. Conclusiones

En este capítulo se han sintetizado los *p*-tolil-, isopropil-, y *tert*-butil ferrocenil sulfóxidos enantiopuros **75**(*S_S*), **77**(*R_S*) y **79**(*S_S*), a partir de los correspondientes sulfinatos, con el fin de estudiar su capacidad para actuar como catalizadores orgánicos, tipo bases de Lewis. Los resultados del estudio demuestran que los ferrocenil sulfóxidos

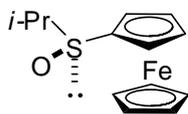
son capaces de catalizar la reacción de alilación de *N*-benzoilhidrazonas con aliltriclorosilano, siendo el isopropil ferrocenil sulfóxido el mejor catalizador en cuanto a enantioselectividad se refiere.

Por otro lado, con el fin de disminuir en lo posible el número de equivalentes de catalizador orgánico necesarios para que tenga lugar el proceso organocatalítico, se han sintetizado el (*S,S*)-bis-(*p*-tolilsulfinil)metano **83**(*S_S,S_S*), y (*R,R*)-bis-(*p*-tolilsulfinil)etano **84**(*R_S,R_S*). Los resultados de este estudio han puesto de manifiesto que este último, que presenta un espaciador de dos átomos de carbono entre los dos grupos sulfinilos, proporciona las mejores enantioselectividades, confirmando nuestra hipótesis planteada sobre el posible origen de la enantioselectividad.

Finalmente, para determinar la influencia del sustituyente sobre el azufre en la enantioselectividad de la reacción de alilación de *N*-benzoilhidrazonas con aliltriclorosilano, hemos utilizado la metodología de la DAG para sintetizar, siguiendo dos rutas diferentes, varios bisulfóxidos con simetría C_2 con diferentes sustituyentes sobre el átomo de azufre. Estos bisulfóxidos se han utilizado como bases de Lewis en la reacción de alilación, demostrándose que cuanto menor es el impedimento estérico del sustituyente del azufre, mayor es la enantioselectividad observada.

III. 6. Parte experimental.

(S)-Isopropilsulfinilferroceno, **79(S_S)**.



Sobre una disolución de ferroceno (22.8 mmol, 1.5 eq.) en THF (70 mL), a 0°C y bajo atmósfera de argón, se adiciona una disolución 1.7 M de ^tBuLi en THF (11.7 mL, 20 mmol, 1.3 eq.) y se agita durante 2 h a 0°C para generar el correspondiente anión que precipita. A continuación se adiciona esta suspensión, vía canula, sobre una disolución de **3(S)** (6.5 g, 15.2 mmol, 1 eq.) en THF (50 mL), enfriado previamente a -78°C. Tras agitar durante 5 min a -78°C, la mezcla de reacción se hidroliza con una disolución saturada de NaCl, se extrae con AcOEt (5 x 40 mL) y la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras evaporar el disolvente a presión reducida, se purifica el crudo mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con AcOEt/Hexano 1:2, de esta forma se recuperan 1.5 g (3.48 mmol) del sulfinato de partida sin reaccionar y 1.6 g (5.8 mmol) de sulfóxido que, mediante una cristalización de AcOEt/Hexano, rinde 1.12 g (35%) del producto deseado **79(S_S)** enantiopuro.

p.f.: 114°C

[α]_D²⁰: +347. [c. 0.5, CHCl₃]

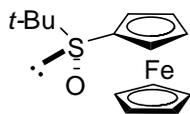
¹H RMN: (500 MHz) 4.68 (s, 1H), 4.40 (s ancho, 2H), 4.36 (s, 5H), 4.32 (s, 1H), 2.75 (sept, 1H, *J* = 6.8Hz, CH(CH₃)₂), 1.16 (d, 3H, *J* = 8.6 Hz, CH(CH₃)₂), 0.98 (d, 3H, *J* = 8.6 Hz, CH(CH₃)₂).

¹³C RMN: (125 MHz) 88.4, 70.0, 69.9, 69.6, 68.8, 64.7, 54.4, 15.3, 15.1.

Análisis elemental: Calculado para C₁₃H₁₆FeOS: C: 56.54%, H: 5.84%.

Encontrado: C: 56.24%, H: 5.75%.

(R)-*tert*-Butilsulfinilferroceno, 77(R_S).



Sobre una disolución de ferroceno (3.8 mmol, 2.2 eq.) en THF (6 mL), a 0°C y bajo atmósfera de argón, se adiciona una disolución 1 M de ^tBuLi en THF (3.46 mmol, 2 eq.) y se agita durante 2 h a 0°C para generar el correspondiente anión que precipita. A continuación se adiciona esta suspensión, vía canula, sobre una disolución del sulfinato **34(R_S)** (1.73 mmol, 1 eq.) en THF (4 mL), enfriado previamente a -78°C. Tras agitar durante 3 h a -78 ° C, la mezcla de reacción se hidroliza con una disolución saturada de NH₄Cl (20 mL), se extrae con AcOEt (3 x 20 mL) y la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras evaporar el disolvente a presión reducida, se purifica el crudo mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con AcOEt/Hexano 1:1, de esta forma se obtiene **77(R_S)** enantiopuro con un rendimiento de 53% como un sólido amarillo.

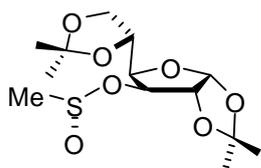
p.f.:	151-152 ° C
[α]_D²⁰:	+328.5 [c. 0.5, CHCl ₃]
¹H RMN:	(500 MHz) 4.73 (s ancho, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.43 (s, 5H), 4.38 (s, 1H), 1.15 (s, 9H, C(CH ₃) ₃)
¹³C RMN:	(125 MHz) 70.08, 69.92, 69.67, 69.40, 65.44, 54.96, 22.81.
Análisis elemental:	Calculado para C ₁₄ H ₁₈ FeOS: C: 57.94%, H: 6.25%. S: 11.05 Encontrado: C: 56.24%, H: 5.75%, S: 11.11.
EMAR:	Calculado para C ₁₄ H ₁₈ FeOS : 290.0428 Encontrado: 290.0431.

Cloruro de metilsulfinilo, 85.


 Sobre una mezcla de disulfuro de metilo (8.9 mL, 0.1 mol, 1 eq.) y ácido acético glacial (11.4 mL, 0.2 mol, 2 eq.) enfriada a -40°C, se adiciona lentamente cloruro de sulfurilo (25.7 mL, 0.31 mol, 3.1 eq.). Una vez finalizada la adición, la mezcla de reacción se agita 2 horas a -20°C, 2 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 metilsulfinilo **85** con un 92% de rendimiento.

¹H RMN: (300 MHz) 3.30 (s, 3H, CH₃).

(S)-Metanosulfinato de 1,2:5,6-di(O-isopropiliden)-α-D-glucofuranosa, 86(S_S).

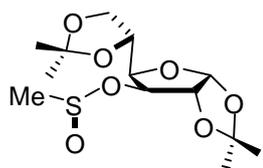


Sobre una disolución de DAG (2g, 7.68 mmol, 1 eq.) y DIPEA (1.74 mL, 9.98 mmol, 1.3 eq.) en tolueno (210 mL) a -78 °C, se adiciona cloruro de metilsulfinilo (0.72 mL, 9.98 mmol, 1.3 eq.) y la mezcla se deja agitando a -78°C. Una vez completada la reacción (1h), se hidroliza con disolución acuosa de HCl al 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 NH₄Cl y disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida en el rotavapor, de esta forma se obtiene el sulfinato **86(S_S)** como producto mayoritario que cristaliza de hexano como un sólido blanco.

Rendimiento: 90%.

P.f.:	92-94 °C.
$[\alpha]_D^{20}$:	- 200 [c. 1.0, acetona]
$^1\text{H RMN}$:	(300 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, H-6), 2.70 (s, 3H, SCH ₃), 1.52, 1.43, 1.34 y 1.32 (4s, 12H, OC(CH ₃) ₂ O).
$^{13}\text{C RMN}$:	(75 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.
Análisis elemental:	Calculado para C ₁₃ H ₂₂ O ₇ 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, 86(R_S).



Se prepara igual que el sulfinato disatereoisómero **86(S_S)** pero utilizando piridina como base, en lugar de DIPEA, y THF como disolvente. El producto se obtiene como un aceite tras purificación por cromatografía en columna de gel de sílice. (Hexano: isopropanol 15: 1)

Rendimiento: 87%.

$[\alpha]_D^{20}$:	+17 [c. 4.4, acetona]
$^1\text{H RMN}$:	(300 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, OC(CH ₃) ₂ O).

¹³C RMN: (75 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), 26.05, 25.3.

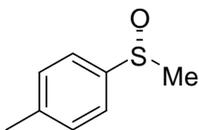
Análisis elemental: Calculado para C₁₃H₂₂O₇S : C 48.43%, H 6.88%
Encontrado: c 48.63%, H 7.11%.

Síntesis de aril y alquil metil sulfóxidos

Método general:

Sobre una disolución del sulfinato correspondiente (6.20 mmol, 1 eq.) en tolueno (25 mL), bajo atmósfera de argón y a 0°C se adicionan 1.2 eq. 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). La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por recristalización o por cromatografía en columna de gel de sílice.

(R)-(+)-Metil *p*-tolil sulfóxido, 82(R_S)⁶⁰



Se prepara siguiendo el procedimiento general, a partir de (-)-(*S*)-*p*-toluenosulfinato de mentilo⁶¹ y yoduro de metil magnesio. Al residuo obtenido tras el tratamiento de la reacción se le adiciona hexano caliente hasta observar turbidez y se deja

⁶⁰ (a) Solladié, G.; Hutt, J., Girardin, A. *Synthesis* **1987**, 137. (b) Anderson, K.K.; Gafield, W., Papanicolaou, N.; Foley, J. W.; Perkins, R.I. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5637.

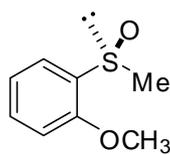
⁶¹ Mioskowski, C.; Solladié, G. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 227.

enfriar a -20 °C. El sólido que precipita se filtra y se cristaliza de éter-hexano y el residuo obtenido al evaporar las aguas madres se recrystalizan de hexano 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]
¹H RMN:	(500 MHz) 7.55 y 7.35 (sistema AA'BB', 4H, C ₆ H ₄), 2.70 (s, 3H, CH ₃ SO), 2.45 (s, 3H, CH ₃ C ₆ H ₄)
¹³C RMN:	(125 MHz) 141.7, 139.0, 127.4, 123.8, 47.7, 21.3
EM:	Calculado para C ₈ H ₁₀ OS : 154.23. Encontrado: 154.05.

(S)-Metil *o*-anisil sulfóxido, 91(S_S).



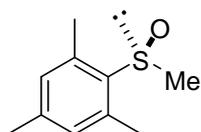
Se prepara a partir del metanosulfinato **86(S_S)** y bromuro de *orto*-anisilmagnesio. Se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con AcOEt: Hexano, 1:1 obteniéndose el producto como un sólido blanco.

Rendimiento: 77%.

P.f.:	75-79 °C.
$[\alpha]_D^{20}$:	- 271 [c. 0.7, CHCl ₃]
¹H RMN:	(500 MHz) 7.59 (dd, 1H, $J = 7.6$ y 1.7 Hz, C ₆ H ₄ OCH ₃), 7.24 (ddd, 1H, $J = 8.1$, 7.6 y 1.7 Hz, C ₆ H ₄ CH ₃), 6.95 (td, 1H, $J = 7.6$ y 0.6 Hz, C ₆ H ₄ OCH ₃), 6.72 (dd, 1H, $J = 8.1$ y 0.6 Hz, C ₆ H ₄ OCH ₃), 3.66 (s, 3H, OCH ₃), 2.55 (s, 3H, CH ₃).

^{13}C RMN:	(125 MHz) 154.7, 132.9, 131.8, 124.5, 121.6, 110.5 ($\underline{\text{C}}_6\text{H}_4$), 55.6, (C $\underline{\text{H}}_4\text{OCH}_3$), 41.1 (CH $\underline{\text{3}}$ SO)
EMAR:	Calculado para C $_8\text{H}_{11}\text{O}_2\text{S}$: 171.0479 Encontrado: 171.0474 (3.3 ppm)
IR:	1032 (ν_{SO}).

(S)-Metil mesitil sulfóxido, 88(S_S).

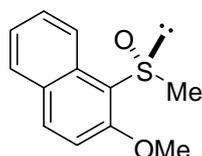


Se prepara a partir del metanosulfonato **86(S_S)** y bromuro de mesitilmagnesio. El producto se obtiene como un líquido amarillo.

Rendimiento: 82%

$[\alpha]_D^{20}$:	- 390 [c. 1.0, CHCl $_3$]
^1H RMN:	(500 MHz) 6.8 (s, 2H, (CH $_3$) $_3\text{C}_6\text{H}_2$), 2.78 (s, 3H, CH $\underline{\text{3}}$ SO), 2.49 (s, 6H, CH $\underline{\text{3}}$ <i>orto</i>), 2.22 (s, 3H, CH $\underline{\text{3}}$ <i>para</i>).
^{13}C RMN:	(125 MHz) 140.8, 137.6, 130.7 ($\underline{\text{C}}_6\text{H}_2$), 38.2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{SO}$), 20.8 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$ <i>orto</i>), 18.7 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$ <i>para</i>).
EMAR:	Calculado para C $_{10}\text{H}_{14}\text{OS}$: 183.0843 Encontrado: 183.0838 (3.3 ppm).

(R)-Metil 2-metoxi-1-naftil sulfóxido, 93(R_S).



Se prepara a partir del (-)-(S)-2-metoxi-1-naftalenosulfinato de mentilo⁶² y yoduro de metilmagnesio siguiendo el procedimiento general.

Rendimiento: 73%

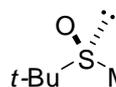
P.f.: 105-106 °C. Lit. P. f.: 102-103 °C.

[α]_D²⁰: + 107 [c. 1.0, CHCl₃]

¹H RMN: (500 MHz) 9.03-8.99 (m, 1H, Ar), 7.95-7.91 (m, 1H, Ar), 7.82-7.78 (m, 1H, Ar), 7.58-7.50 (m, 1H, Ar), 7.44-7.35 (m, 2H, Ar), 4.01 (s, 3H, OCH₃), 3.07 (s, 3H, CH₃SO).

¹³C RMN: (125 MHz) 155.8, 129.6, 128.0, 127.1, 126.8, 126.2, 124.1, 119.7, 112.9, 55.4, 39.1.

(S)-Metil *tert*-butil sulfóxido, 87(S_S).



Se prepara a partir del metanosulfinato **86(S_S)** y clruro de *tert*-butilmagnesio. El crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con AcOEt, obteniéndose como un líquido incoloro.

Rendimiento: 80%

[α]_D²⁰: + 19 [c. 1.0, MeOH]; + 8.7 [c. 1.6, CHCl₃];

Lit.⁶³ [α]_D²⁰: + 7.8 [c. 1.0, CHCl₃];

⁶² Pyne, S. G.; Hajipour, A. R. ; Prabakaran, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 645.

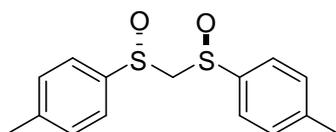
¹H RMN: (500 MHz) 2.35 (s, 3H, CH₃SO), 1.25 (s, 9H, (CH₃)₃C).

¹³C RMN: (125 MHz) 52.6, 31.5 (CH₃SO), 22.5 (CH₃)₃C).

EMAR: Calculado para C₅H₁₂OS : 120.0608

Encontrado: 120.0608 (- 0.5 ppm).

(*S,S*)-bis(*p*-tolilsulfinil)metano, 83(*S_S,S_S*)



Sobre una disolución de (*R*)-metil *p*-tolil sulfóxido, (4.20 g, 27 mmol, 1 eq.) en THF (30 mL), bajo atmósfera de argón y a – 78 °C, se adicionan 2.2 eq. de LDA. Tras agitar la reacción durante 30 minutos, se adiciona a – 78 °C a una disolución de (-)-(*S*)-*p*-toluenosulfinato de mentilo (8g, 0.027 mmol, 1 eq.) en THF (30 mL). La reacción se agita durante otros 30 minutos, se hidroliza con disolución saturada de NH₄Cl y se extrae con AcOEt (4 x 25 mL). Los extractos orgánicos se lavan con disolución saturada de NaCl y se secan sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evapora a presión reducida en el rotavapor y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con AcOEt: Heano 1: 1. Rendimiento: 77%

P.f.: 136-137 °C. Lit.⁶⁴ P. f.: 137.5 °C.

[α]_D²⁰: + 317 [c. 1.0, acetona];

Lit. [α]_D²⁰: + 318 [c. 1.0, acetona];

¹H RMN: (300 MHz) 7.52 y 7.30 (sistema AA'BB', 8H, C₆H₄), 3.94 (s, 2H, CH), 2.38 (s, 6H, CH₃).

⁶³ Khiar, N.; Alcudia, F.; Espartero, J. L.; Rodríguez, L.; Fernández, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7598.

⁶⁴ Arai, Y.; Kuwayama, S.; Takeuchi, Y.; Koizumi, T. *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 223.

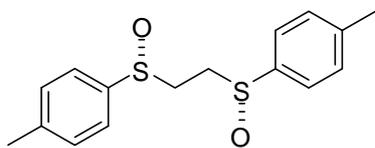
EMAR: Calculado para C₁₅H₁₇O₂S₂ : 293.0670
Encontrado: 293.0675 (- 1.7 ppm).

Bis(aril-) y bis(alquilsulfinil) etanos.

Método A: Dimerización por acoplamiento oxidativo de α -metilsulfinil carbaniones con Cu(II):

Los bisulfóxidos **84(R_S,R_S)** y **94(S_S,S_S)**, **96(R_S,R_S)**, **90(S_S,S_S)**, **89(S_S,S_S)** se prepararon por adición de 1.6 equivalentes de CuCl₂ anhidro, en THF y a -78°C, a una disolución del aril o alquil metilsulfinil carbanión, generado previamente mediante tratamiento de 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 argon, con una disolución de LDA en THF (10,10 mmol, 1,8 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.

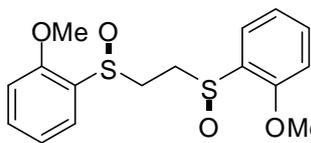
(*R,R*)-Bis(*p*-tolilsulfinil)etano, 84(*R_S,R_S*).



Rendimiento: 70%

- $[\alpha]_D^{20}$: + 272 [c. 0.5, MeOH]
 $^1\text{H RMN}$: (500 MHz) 7.37 y 7.26 (sistema AA'BB', 8H, Ar), 3.27-3.34 (m, 2H, CH_2CH_2), 2.68-2.75 (m, 2H, CH_2CH_2), 2.38 (s, 6H, CH_3)
 $^{13}\text{C RMN}$: (125 MHz) 141.7, 139.0, 123.8, 47.7, 21.3
EMAR: Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}_2$: 306.0748.
 Encontrado: 306.0754 (2.2 ppm).

(*S,S*)-Bis(*o*-anisilsulfinil)etano, 94(*S_S,S_S*).



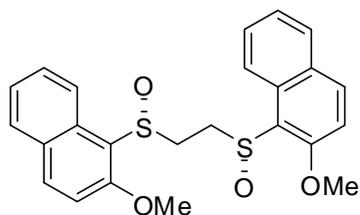
Rendimiento: 80%

- $[\alpha]_D^{20}$: -446 [c. 0.5, EtOH]
 $^1\text{H RMN}$: (500 MHz) 7.58 (dd, 2H, $J = 7.7$ y 1.5 Hz, Ar), 7.36 (ddd, 2H, $J = 8.2$, 7.5 y 1.7 Hz, Ar), 7.07 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, Ar), 6.75 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, Ar), 3.67 (s, 6H, CH_3), 3.47-3.55 (m, 2H, CH_2CH_2), 2.66-2.79 (m, 2H, CH_2CH_2)
 $^{13}\text{C RMN}$: (125 MHz) 154.8, 132.2, 129.5, 125.8, 121.3, 110.6, 55.5, 43.6

Análisis elemental: Calculado para $C_{16}H_{18}O_4S_2$: C, 56.78%, H, 5.36%.

Encontrado: C, 56.75%, H, 5.25%.

(*R,R*)-Bis(2-Metoxi-1-naftilsulfinil)etano, 96(*R_S,R_S*).



Rendimiento: 78%. Sólido blanco

p.f.: 180 - 181°C

$[\alpha]_D^{20}$: +169 [c. 0.9, $CHCl_3$]

1H RMN: (500 MHz) 8.76-8.80 (m, 2H, Ar), 7.87 (d, 2H, $J = 9$ Hz, Ar), 7.72-7.77 (m, 2H, Ar), 7.30-7.45 (m, 4H, Ar), 7.09 (d, 2H, $J = 9$ Hz, Ar), 3.79 (s, 6H, CH_3), 3.50-3.80 (m, 4H, CH_2CH_2)

^{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.

IR (cm^{-1} , ν_{SO}): 1047

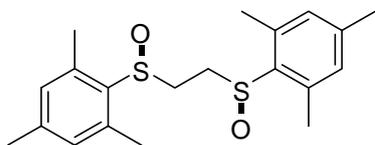
EMAR: Calculado para $C_{24}H_{22}O_4S_2$ ($M+1$)⁺: 439.1023.

Encontrado: 439.1037 (3.3 ppm).

Análisis elemental: Calculado para $C_{24}H_{22}O_4S_2$: C, 65.73%, H, 5.06%.

Encontrado: C, 65.56%, H, 5.49%.

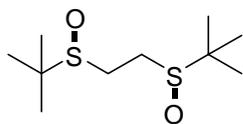
(*S,S*)-Bis(mesitilsulfinil)etano, 90(*S_S,S_S*).



Rendimiento: 90%

$[\alpha]_D^{20}$:	-369 [c. 0.8, CHCl ₃]
¹ H RMN:	(500 MHz) 6.81 (s, 4H, Ar), 3.45-3.60 (m, 2H, CH ₂ CH ₂), 3.10-3.25 (m, 2H, CH ₂ CH ₂), 2.24 (s, 6H, CH ₃)
¹³ C RMN:	(125 MHz) 141.5, 138.2, 133.7, 131.0, 45.5, 20.9, 18.9
EMAR:	Calculado para C ₂₀ H ₂₇ O ₂ S ₂ (M+1) ⁺ : 363.1452 Encontrado: 363.1446 (1.7 ppm).

(*S,S*)-Bis(*tert*-butilsulfinil)etano, 89(*S_S,S_S*).

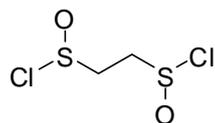


Rendimiento: 75%. Sólido blanco.

$[\alpha]_D^{20}$:	-245 [c. 0.5, EtOH]
¹ H RMN:	(500 MHz) 3.00-2.84 (m, 4H, CH ₂ CH ₂), 1.23 (s, 18H, C(CH ₃) ₃).
¹³ C RMN:	(125 MHz) 53.8 (C(CH ₃) ₃), 39.3 (CH ₂ CH ₂), 22.8 (C(CH ₃) ₃).
I.R (cm ⁻¹ , ν _{SO}):	1033

Método B: Sustitución nucleofílica a partir de los bisulfínatos correspondientes:

Biscloruro de 1,2-etildisulfínilo, 99.

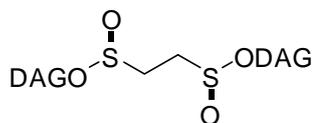


Sobre una disolución de 1,2-etanditiol **97** (15.2 g, 0.16 mmol, 1eq.) en CH_2Cl_2 (20 mL) se burbujea cloro (11.4 g, 0.16 mmol), generado previamente mediante la adición de un exceso de HCl concentrado sobre permanganato potásico (10.15 g) bajo agitación magnética. De esta forma se obtienen 13.1 g del correspondiente polímero **98** como un sólido blanco.

El tratamiento posterior de una suspensión de **98** (6.9 g) en CH_2Cl_2 con AcOH glacial (8.5 mL) y cloro (18.5 g, 0.22 mmol) da lugar a una disolución amarilla, tras agitar durante 45 minutos a temperatura ambiente. Por eliminación del disolvente a presión reducida, se obtiene el correspondiente biscloruro de 1,2-etildisulfínilo **99** como un sólido blanco suficientemente puro como para ser usado en la siguiente reacción sin necesidad de purificación previa.

$^1\text{H RMN}$: (CDCl₃, 300 MHz) δ : 3.88-4.07 (m, 4H, SOCH₂CH₂SO).

(R,R)-1,2-Etilbisulfínato de 1,2:5,6-di(O-isopropiliden)- α -D-glucofuranosa, 100(R_S, R_S).



Sobre una disolución de DAG **33** (5g, 19 mmol, 1 eq.) y piridina (1.7 mL, 21 mmol, 1.1 eq.) en THF (100 mL), bajo atmósfera de argón y a -78

°C, se adiciona el biscloruro de 1,2-etildisulfínico **99** (3.97 g, 19 mmol, 1.1 eq.). Tras agitar durante una hora, la reacción se hidroliza con una disolución de HCl 10% y se extrae con CH₂Cl₂ (4 x 20 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavan sucesivamente con disolución de HCl 10%, disolución saturada de NH₄Cl y disolución saturada de NaCl. El residuo se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose el bisulfinato

con rendimiento cuantitativo. Del espectro de ¹H RMN del crudo se deduce que el bisulfinato **100(R_S,R_S)** se obtiene como producto mayoritario, junto con los diastereoisómeros **100(S_S, S_S)** y **100(R_S, S_S)** en una proporción 88:1:17, respectivamente.

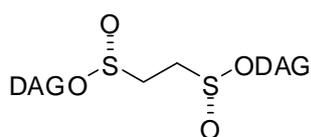
¹H RMN: (500 MHz) 5.83 (d, 2H, *J* = 3.6 Hz, H-1), 4.81-4.79 (m, 4H), 4.34-4.31 (m, 2H), 4.24-4.18 (m, 2H), 4.00-3.90 (m, 4H), 3.10-2.95 (m, 4H, SOCH₂CH₂O), 1.31, 1.30, 1.28 y 0.97 (4s, 24H, OC(CH₃)₂O).

¹³C RMN: (125 MHz) 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 (SOCH₂), 26.9, 26.8, 26.1, 25.3 (4 CH₃)

EMAR: Calculado para C₂₆H₄₃O₁₄S₂ (M+1)⁺: 643.2094

Encontrado: 643.2089 (0.7 ppm).

(S,S)- 1,2-Etilbisulfinato de 1,2:5,6-di(O-isopropiliden)-α-D-glucofuranosa, 100(S_S,S_S).



Sobre una disolución de DAG **33** (5g, 19 mmol, 1 eq.) y DIPEA (21 mmol, 1.1 eq.) en Tolueno (100 mL), bajo atmósfera de argón y a -78 °C, se adiciona el biscloruro de 1,2-etildisulfínico **99** (3.97 g, 19 mmol, 1.1 eq.). Tras agitar

durante una hora, la reacción se hidroliza con una disolución de HCl 10% y se extrae con CH₂Cl₂ (4 x 20 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavan sucesivamente con disolución de HCl 10%, disolución saturada de NH₄Cl y disolución saturada de NaCl. El residuo se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose el bisulfinato con rendimiento cuantitativo. Del espectro de ¹H RMN del crudo se deduce que el bisulfinato **100(S_S,S_S)** se obtiene junto con el diastereoisómero **100(R_S,S_S)** en una proporción 88:12. El producto se purificó por cristalización de éter: hexano, obteniéndose el bisulfinato **100(S_S,S_S)** como un sólido blanco con un rendimiento del 62%.

P.f.: 113-114 ° C.

[α]_D²⁰: +85 [c. 1.0, CHCl₃]

¹H RMN: (500 MHz) 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* = H-2), 4.40-4.31 (m, 4H), 4.04 (m, 4H), 2.98-2.78 (m, 4H, SOCH₂CH₂SO), 1.39, 1.31 y 1.04 (3s, 24H, OCH(CH₃)₂).

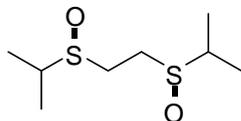
¹³C RMN: (125 MHz) 112.3, 109.7 (2C 4^{ios}), 105.5 (C-1), 84.0 (C-2), 80.8 (C-4), 79.1 (C-3), 72.6 (C-5), 67.4 (C-6), 47.6 (SOCH₂), 27.0, 26.8, 26.2, 25.3 (4 CH₃).

EMAR: Calculado para C₂₆H₄₃O₁₄S₂ (M+1)⁺: 643.2094

Encontrado: 643.2033 (9.4 ppm).

Los bisulfóxidos **101(S_S,S_S)** y **102(R_S,R_S)** se obtienen mediante la adición de 2 equivalentes de RMgBr a una disolución de (S,S)-1,2-bis-etilsulfinato de DAG **100(S_S,S_S)** en tolueno a 0°C. La mezcla se mantiene en agitación durante 1h, tras la cual se adiciona 1 equivalente de ácido trifluoroacético y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se extrae con éter y se filtra sobre un lecho de resina (Sigma TMD-8 1:1 mezcla de resina de intercambio iónico) para eliminar las sales remanentes. Finalmente el crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice.

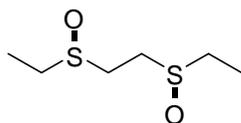
(S,S)-1,2-Bis(isopropilsulfinil)etano, 101(S_S,S_S).



Rendimiento: 30%. Sólido blanco, recristalizado de EtOH/AcOEt

p.f.:	65 - 70 ° C
[α]_D²⁰:	-149 [c. 0.8, EtOH]
¹H RMN:	(500 MHz) 3.15 -3.06 (m, 2H, <u>CH</u> ₂ CH ₂), 2.99-2.90 (m, 2H, CH ₂ <u>CH</u> ₂), 2.85 (sept, 2H, <i>J</i> = 6.9 Hz, <u>CH</u> (CH ₃) ₂), 1.32 (d, 6H, <i>J</i> = 6.9 Hz, CH(<u>CH</u> ₃) ₂), 1.25 (d, 6H, <i>J</i> = 6.9 Hz, CH(<u>CH</u> ₃) ₂)
¹³C RMN:	(125 MHz) 51.2 (<u>C</u> (CH ₃) ₃), 41.3 (<u>CH</u> ₂ <u>CH</u> ₂), 15.8, 15.1 (CH(<u>CH</u> ₃) ₂).
I.R (cm⁻¹, ν_{SO}):	1030
EMAR:	Calculado para C ₈ H ₁₉ O ₂ S ₂ (M+1) ⁺ : 211.0826 Encontrado: 211.0828 (-0.9 ppm).

(R,R)-1,2-Bis(etilsulfinil)etano, 102(R_S,R_S).

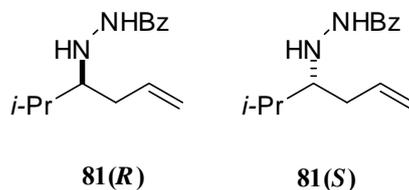


Rendimiento: 45%. Sólido blanco, recristalizado de EtOH/AcOEt

p.f.:	98 - 100°C
[α]_D²⁰:	-142 [c. 0.9, EtOH]

¹H RMN:	(500 MHz) 3.13-3.20 (m, 2H, CH ₂ CH ₂), 2.94-3.01 (m, 2H, CH ₂ CH ₂), 2.72-2.82 (fragmento AB de un sistema ABX ₃ , 4H, CH ₂ CH ₃), 1.33 (t, 6H, <i>J</i> = 7.5 Hz, CH ₂ CH ₃)
¹³C RMN:	(125 MHz) 46.2, 43.6, 6.9
I.R (cm⁻¹, ν_{SO}):	1015
EMAR:	Calculado para C ₆ H ₁₅ O ₂ S ₂ (M+1) ⁺ : 183.0513 Encontrado: 183.0516 (-1.3 ppm).

Alilación enantioselectiva de *N*-(benzoyl)-isobutilhidrazona.



Método general: (Condiciones de Kobayashi). A una disolución de *N*-(benzil)-isobutilhidrazona **80** (20.5 mg, 0.0054 mmol), el organocatalizador (0.32 mmol) y 2-metil-2-buteno (27 μL, 0.054 mmol) en CH₂Cl₂ (0.7 mL), se adiciona aliltriclorosilano **69** (23 mL, 0.162 mmol) a -78°C. Después de agitar a -78°C durante el tiempo indicado en las tablas 6 y 10, la reacción se hidroliza mediante la adición de disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (1 mL). Tras calentar hasta temperatura ambiente, se adiciona disolución saturada de NaCl y la mezcla se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). El conjunto de las fases orgánicas reunidas se secan con Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (compactada y eluida con AcOEt/Hexano 1:4) para obtener la correspondiente 1-isopropilbutil-3-enil-*N*'-benzoilhidrazina **81** como un sólido blanco.

El exceso enantiomérico se determinó por HPLC usando una columna quiral AD [1 mL/min, iPrOH/Hexano 3:97, 30 ° C, t_R = 27.9 min, **14 (R)** y t_S = 33.2 min, **14 (S)**].

p.f: 73 - 74°C.

¹H NMR: (500 MHz) 7.75-7.78 (m, 2H), 7.58 (s ancho, 1H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 6.00-5.90 (m, 1H), 5.23-5.10 (m, 2H), 2.90 (quint, 1H, J = 4.4 Hz), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.85-1.95 (m, 1H), 0.93 (d, 3H, J = 6.8Hz, CH(CH₃)₂), 0.92(d, 3H, J = 6.8 Hz, CH(CH₃)₂).

CAPÍTULO IV

SULFÓXIDOS BIARÍLICOS CON QUIRALIDAD AXIAL: ACOPLAMIENTO DE SUZUKI-MIYaura

IV. Sulfóxidos biarílicos con quiralidad axial: Acoplamiento de Suzuki-Miyaura

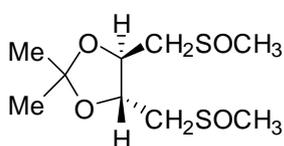
IV. 1. *Sulfóxidos quirales en procesos promovidos por metales de transición.*

Al analizar la literatura, se puede observar que sorprendentemente, a pesar de sus éxitos como auxiliares privilegiados, la utilización de los sulfóxidos en procesos promovidos por metales de transición ha despertado un escaso interés hasta el momento.¹ Este hecho es particularmente llamativo, teniendo en cuenta que la química de coordinación de los sulfóxidos es muy conocida y que, en principio, son ligandos ideales para transferir eficazmente su información quiral, debido a la proximidad del azufre a la esfera de coordinación del metal en sus complejos con metales de transición. Una vez más, una de las posibles explicaciones para justificar este hecho se debe a la ausencia de métodos eficientes capaces de modular la estructura de los sulfínilderivados para su uso como ligandos en catálisis asimétrica. Sin embargo, con el fin de combinar la gran capacidad de los sulfóxidos para inducir quiralidad con la versatilidad de los metales de transición, a partir de principios de los años 90 varios grupos de investigación han utilizado los sulfóxidos, como ligandos o como auxiliares quirales en diferentes procesos de síntesis asimétrica promovidos por metales de transición.

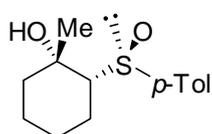
En cuanto a su uso como ligandos, un análisis de la literatura muestra que la mayoría de los sulfóxidos utilizados en catálisis asimétrica son bidentados, predominando aquellos que presentan simetría C_1 . Es importante tener presente que las propiedades σ -donadoras de los sulfóxidos son mejores que las de los ligandos nitrogenados y sus propiedades π -ácidas son equivalentes a las de las olefinas. Adicionalmente, estudios estructurales recientes han mostrado que en el caso de los metales de transición tardíos, el uso de sulfóxidos en la estructura de ligandos bidentados, genera una influencia *trans*

¹ Fernández, I.; Khiar, N. en : *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis*, T. Toru, C. Bolm, Eds.; Wiley-VCH, Weinheim, 2008, pp. 275

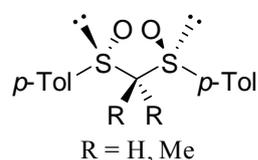
mayor que en los típicos ligandos nitrogenados y menor que en los ligandos tipo tioéter o fosfina.² El primer uso de sulfóxidos en catálisis asimétrica se debe al grupo de James³ en 1976, para la hidrogenación del ácido itacónico por un catalizador de rutenio. Sin embargo, los ligandos utilizados derivados del ácido tartárico eran mezcla de diastereoisómeros racémicos en el azufre, por lo que no se puede determinar el efecto del sulfóxido en el proceso. Los primeros ensayos con sulfóxidos enantioméricamente puros han sido llevados a cabo en 1993 simultáneamente por el grupo de Carreño-Ruano⁴ y por nuestro⁵ grupo de investigación, en la adición de dietil zinc a aldehídos utilizando β -hidroxisulfóxidos, y la cicloadición de Diels Alder catalizada por hierro utilizando sulfóxidos con simetría C_2 , respectivamente (Figura 28).



James, 1976



Carreño-Ruano, 1993



Khlar-Fernández, 1993

Figura 28

Además de estos estudios, recientemente se han utilizado los sulfinilderivados en otros procesos catalizados por metales de transición tales como la hidrogenación de

² Evans, D. R.; Huang, M.; Seganiash, W. M.; Fettinger, J. C.; Williams, T. L. *Inorg. Chem. Commun.* **2003**, *6*, 462.

³ a) James, B. R.; MacMillan, R. S.; Reimer, K. *J. Mol. Catal.* **1976**, *1*, 439. b) James, B. R.; MacMillan, R. S. *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 3927.

⁴ Carreño, M. C.; García Ruano, J. L.; Maestro, M. C.; Cabrerías, M. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 727.

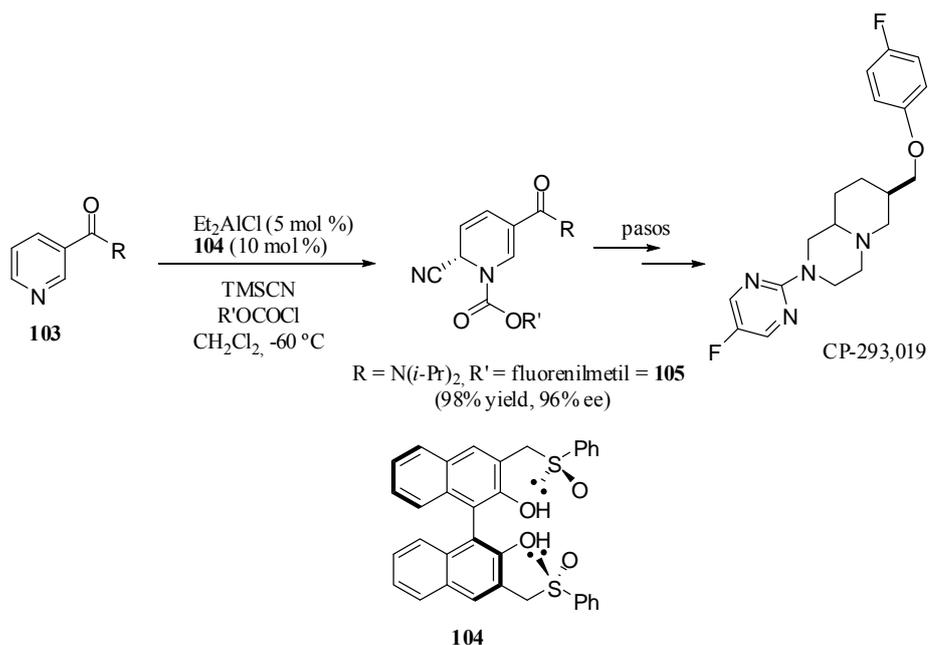
⁵ Khlar, N.; Fernández, I.; Alcudia, F. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 123.

alquenos catalizada por Rhodio,^{3a} la sustitución alílica catalizada por Paladio⁶ y la cianosililación de aldehídos catalizada por titanio.⁷ Aunque en general los ligandos derivados de sulfóxidos no compiten con los descritos en la literatura hasta la fecha, muy recientemente se han descrito dos procesos que constituyen una excepción. El primero está relacionado con la primera versión enantioselectiva de la reacción de Reissert de piridinas para la síntesis de piperidinas enantiopuras. Se trata de una aproximación formal de la síntesis del CP-293.019, un antagonista del receptor de la dopamina D₄, donde el grupo de Shibasaki ha encontrado que la adición de TMSCN al derivado de piridina **103**, en presencia del clorocarbonato correspondiente, transcurre con excelentes rendimientos químicos y excelentes enantioselectividades utilizando el catalizador bifuncional **104**, (Esquema 75).⁸

⁶ a) Allen, J. V.; Bower, J. F. Williams, J. M. J. *Tetrahedron Asymmetry* **1994**, *5*, 1895. b) Hiroi, K. Suzuki, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6499. c) Hiroi, Izawas, I.; Takizawa, T.; Kawai, K. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2155.

⁷ Rowlands, G. J. *Synlett* **2003**, 236

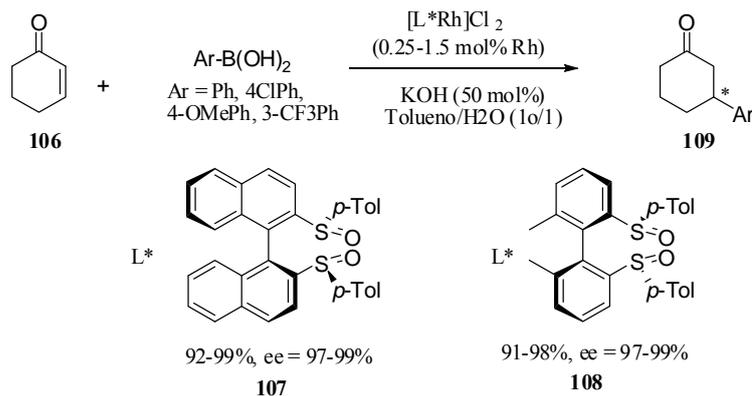
⁸ Ichikawa, E.; Suzuki, M.; Yabu, K.; Albert, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11808.



Esquema 75

El segundo ejemplo, en nuestra opinión significativo, está relacionado con la adición-1,4 de ácidos borónicos a ciclohexenona **106** catalizada por rhodio.⁹ El grupo de Dorta ha encontrado que los bisulfóxidos con simetría C_2 **107** y **108** permiten la obtención de los productos de adición **109** con excelentes enantioselectividades y rendimientos químicos y con una relación sustrato-catalizador muy alta (Esquema 76).

⁹ Mariz, R.; Luan, X.; Gatti, M.; Linden, A.; Dorta, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2172.



Esquema 76

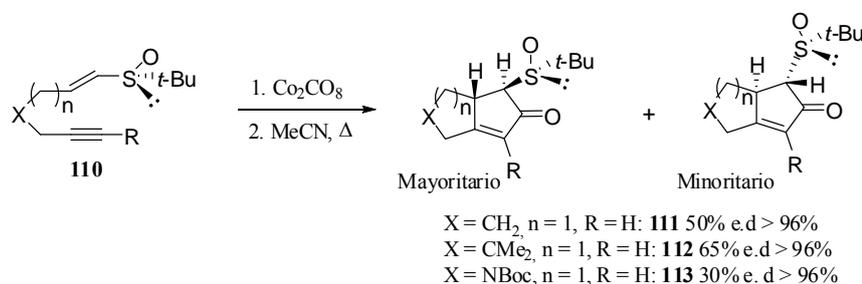
En los dos casos destacados anteriormente, los ligandos utilizados presentan una quiralidad axial además de la quiralidad de los sulfóxidos, hecho que resulta de gran interés resaltar en este capítulo de la Memoria.

IV. 2. Procesos diastereoselectivos promovidos por metales de transición

Los sulfóxidos han sido utilizados como auxiliares quirales en varios procesos promovidos por metales de transición como el níquel, el cobalto y sobre todo el paladio. En relación con su uso en procesos promovidos por níquel, el grupo de Moretó¹⁰ ha desarrollado una aproximación para la síntesis de ciclopentanonas espiro fusionadas a partir de alquínil sulfóxidos y bromuros de alquenos catalizada por Ni(CO)₄, con rendimientos modestos.

¹⁰ Villar, J. M.; Delgado, A.; Llebaría, A.; Moretó, J. M.; Molins, E.; Miravittles, C. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10525.

El grupo de Pericàs¹¹ fue el primero en aplicar el grupo *p*-tolilsulfinilo como inductor de quiralidad en la reacción de cicloadición entre un alquínil sulfóxido y un alqueno promovida por cobalto, con la inserción de una molécula de monóxido de carbono (reacción de Pauson Khand).¹² Las ciclopentanonas finales se obtenían con rendimientos y excesos diastereoméricos modestos. Sin embargo, en 2001, el grupo de Carretero demostró que el uso de alquénil sulfóxidos en el caso de los *tert*-butilsulfinil derivados **110**, permite desarrollar una reacción de Pauson Khand asimétrica intramolecular altamente diastereoselectiva, (Esquema 77). Adicionalmente, como la etapa final de desulfinilación transcurre con un elevado rendimiento, este procedimiento ha resultado ser muy útil para la síntesis de biciclos quirales.¹³



Esquema 77

En cuanto a los procesos catalizados por paladio, cabe destacar el uso del grupo *p*-tolilsulfinilo en varios procesos como el reagrupamiento de 1-sulfinil-1-vinilciclopropano desarrollado por Hiroi,¹⁴ en la aminación alílica intramolecular

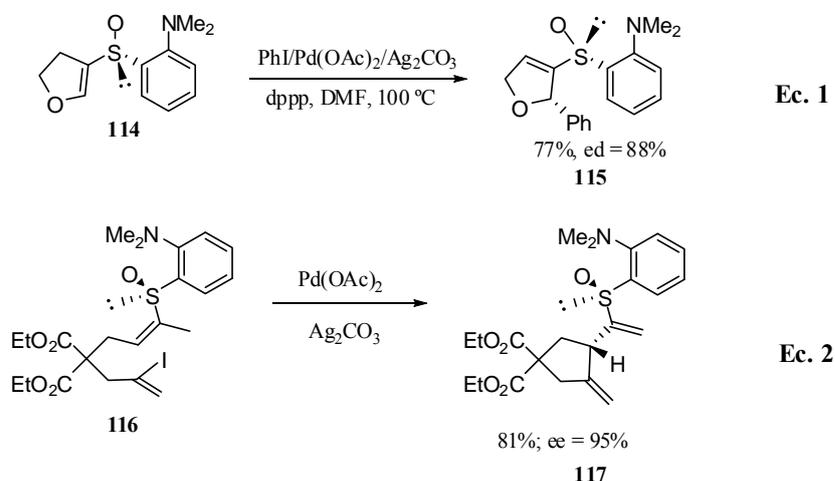
¹¹ Montenegro, E.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J.-F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 457.

¹² a) Pauson, P.L.; Khand, I. U. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1977**, *295*, 2. b) Schore, N. E. *Org. React.* **1991**, *1603*.

¹³ (a) Carretero, J. C.; Adrio, J. *Synthesis* **2001**, *12*, 1888. (b) Rodríguez Rivero, M.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2881.

¹⁴ Hiroi, K.; Arinaga, Y. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 153.

desarrollada por Llebaria,¹⁵ en la reacción de Heck y en la reacción de Suzuki. En relación con el acoplamiento de Heck, el grupo de Carretero ha demostrado recientemente que el grupo sulfinilo es un excelente inductor de quiralidad del proceso, siempre y cuando se puedan modular sus características estructurales, Esquema 78.¹⁶ Se ha encontrado que el uso del grupo *o*-dimetilaminofenilsulfinilo como inductor de quiralidad (**114** y **116**) permite la obtención del producto del acoplamiento con un estereocontrol excelente tanto en la reacción de Heck intermolecular (Esquema 78, Ec. 1, **115**), como intramolecular (Esquema 78, Ec.2, **117**). Curiosamente, el uso del grupo *tert*-butilsulfinilo, en la misma reacción, no induce mejora en la diastereoselectividad, sino que conduce a los productos del acoplamiento como una mezcla compleja.



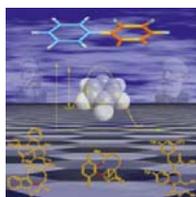
De especial interés en relación con el trabajo desarrollado en esta Memoria resulta el uso de los β -hidroxisulfóxidos enantiopuros como auxiliares quirales en

¹⁵ Henrich, M.; Delgado, A.; Molins, E.; Roig, A.; Llebaria, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4259.

¹⁶ Diaz Bueno, N.; Alonso, I.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7129.

reacciones de acoplamientos de Suzuki asimétricas para la síntesis de compuestos biarílicos enantiopuros, que será comentado más adelante.

IV. 3. Interés de los biarilos con quiralidad axial



Los biarilos con quiralidad axial son motivos estructurales presentes en un elevado número de compuestos naturales^{17,18} de origen diverso y con un amplio rango de propiedades biológicas (Figura 29). Entre ellos cabe destacar la Vancomicina, un antibiótico glicopeptídico del *Streptomyces orientallis*, y la Michellamina, un alcaloide con estructura de naftilisoquinolina *anti*-VIH del *Ancistrocladus abbreviatus*, y en las pasadas décadas han despertado el interés de muchos químicos sintéticos por razones tanto estructurales como biológicas.

¹⁷ Bringmann, G.; Günther, C.; Ochse, M.; Schupp, O.; Tasler, S. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **2001**, *82*, 1.

¹⁸ Para un repaso general de métodos de formación de enlaces biarílicos, ver: Hassan, J.; Sevignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.

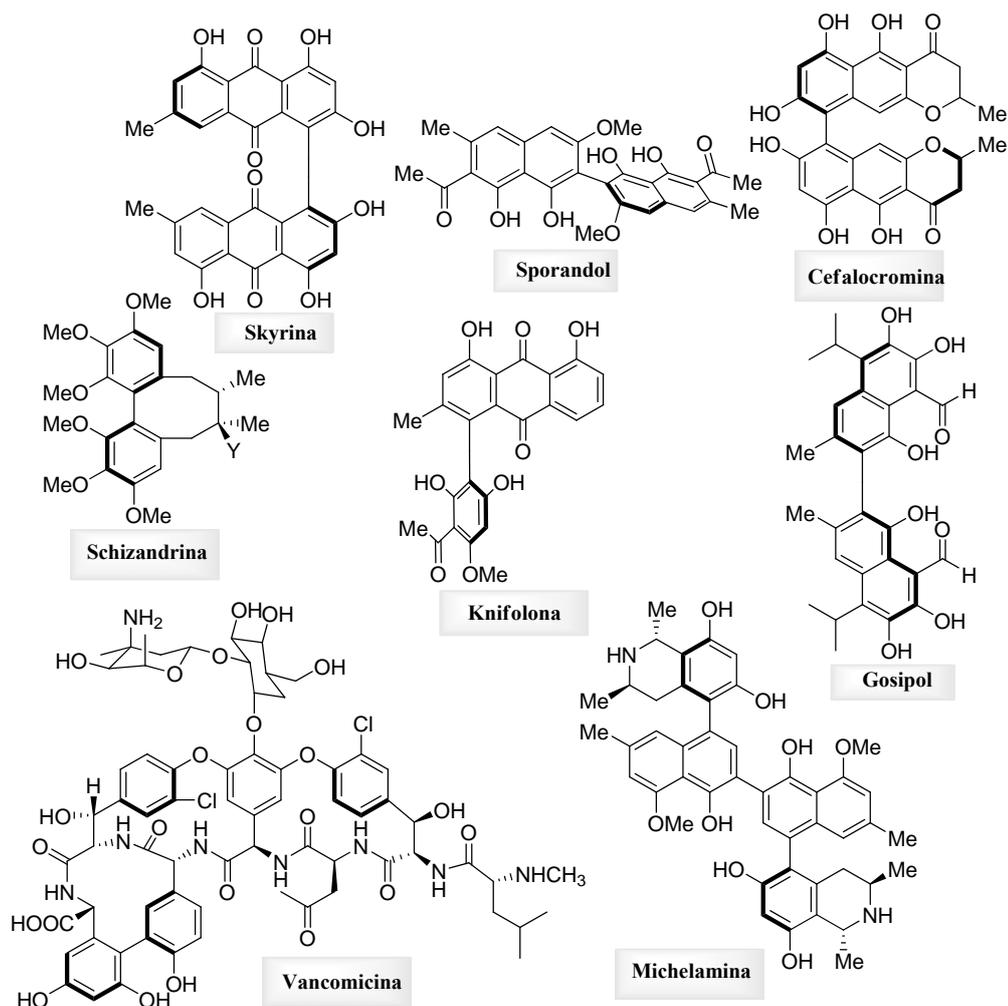


Figura 29

Además de la actividad biológica, los biarilos con quiralidad axial presentan numerosas y diversas aplicaciones en química. En este sentido, por ejemplo, son ligandos muy eficientes en catálisis asimétrica y entre ellos destacan el BINAP **118**,¹⁹ MOP²⁰ **119**

¹⁹ a) McCarthy, M.; Guiry, P. J.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3809; b) Noyori, R.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008.

²⁰ Hayashi, T.; *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 354.

y BINOL²¹ **120** cuyas estructuras se muestran en la figura 30 y dan lugar a elevadas enantioselectividades en numerosas reacciones catalizadas por metales de transición.

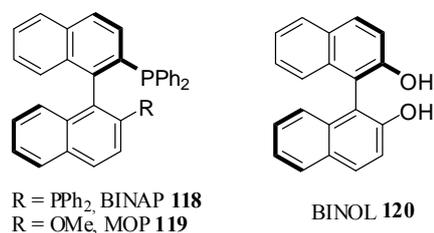


Figura 30

IV. 3. 1. Métodos de obtención de compuestos biarílicos con quiralidad axial

Los métodos más utilizados en el pasado para generar binaftalenos enantiopuros son: la reacción S_NAr,²² el acoplamiento de Kumada^{23, 24} y el acoplamiento de Negishi.²⁵ Sin embargo en ellos, la necesidad de generar y usar reactivos litiados, reactivos de Grignard o diarilzinc, respectivamente, constituye una desventaja (Esquema 79).

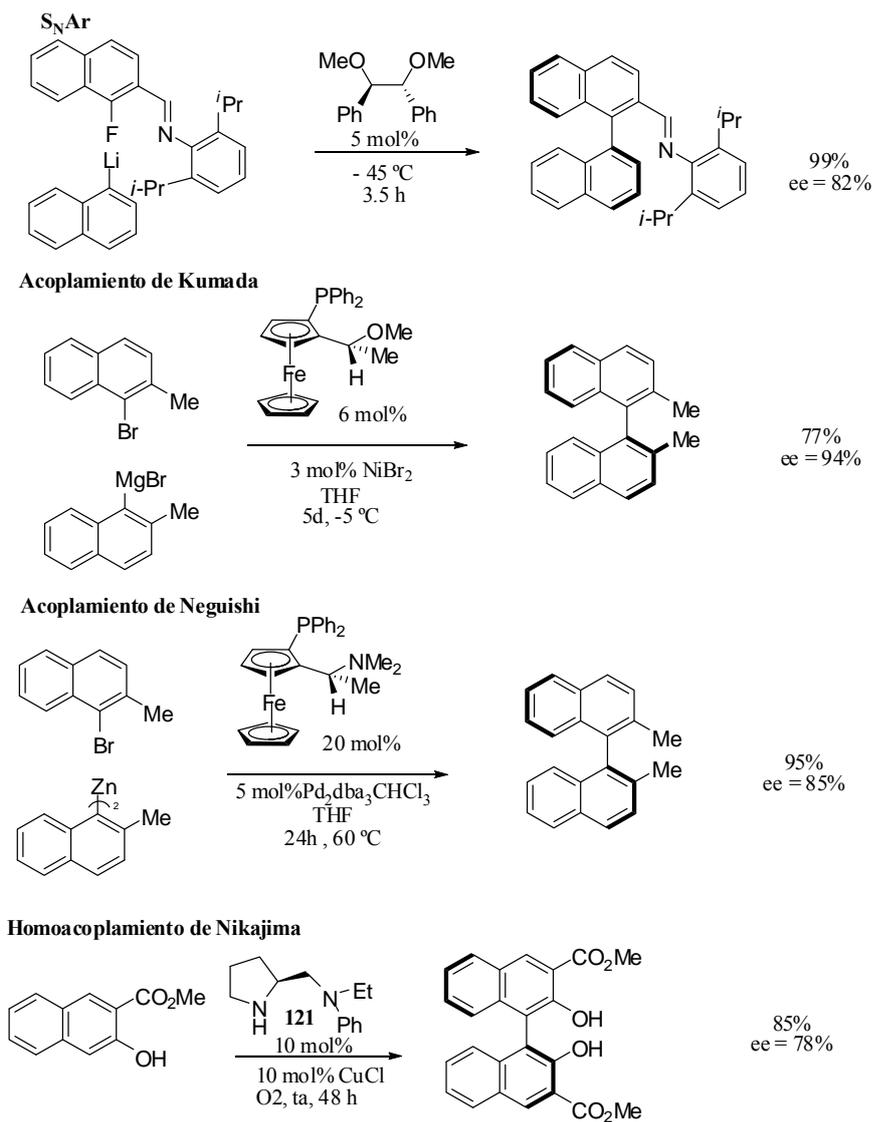
²¹ Brunel, J. M.; *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857.

²² Shindo, M.; Koga, K.; Tomioka, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8732.

²³ Hayashi, T.; Hayashizaki, K.; Kiyoi, T.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8153.

²⁴ Colletti, S. L.; Halterman, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3513.

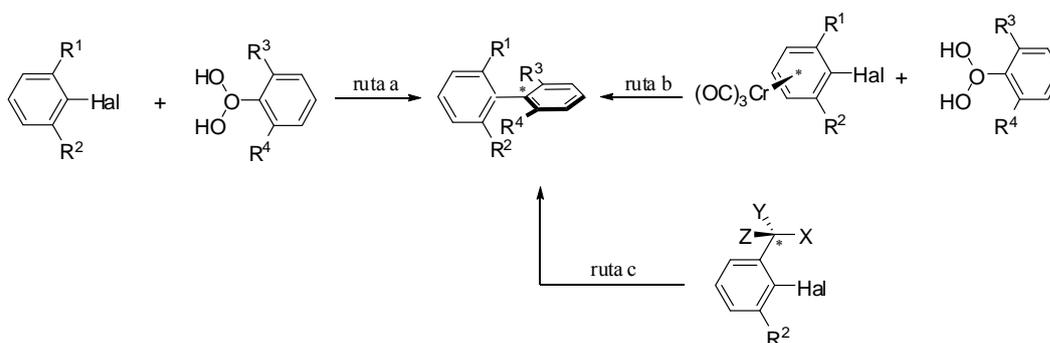
²⁵ Genov, M.; Fuentes, B.; Espinet, P.; Pelaz, B. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 2593.



Esquema 79

Hace unos cuantos años, han emergido nuevos e interesantes conceptos para completar este arsenal sintético, como es el caso del homoacoplamiento de Nikajima de naftoles catalizado por Cu(I) y la diamina quiral²⁶ **121** (Esquema 79).

Hoy en día, el acoplamiento de Suzuki-Miyaura es sin duda el método más ampliamente utilizado para la construcción del enlace biarílico, debido a su gran versatilidad y a su relativamente bajo impacto medioambiental.^{27,28} A pesar de este creciente éxito, su variante asimétrica sigue siendo un reto, probablemente por la dificultad de acoplar dos arenos estéricamente impedidos en el proceso mediado por metales de transición. Los acoplamientos de Suzuki se pueden clasificar en enantioselectivos y diastereoselectivos. Los enantioselectivos requieren la participación de un ligando quiral de paladio como principal o única fuente de quiralidad (ruta a) mientras que los diastereoselectivos pueden presentar una inducción quiral de planar-a-axial (ruta b) o de central-a-axial (ruta c), (Esquema 80).



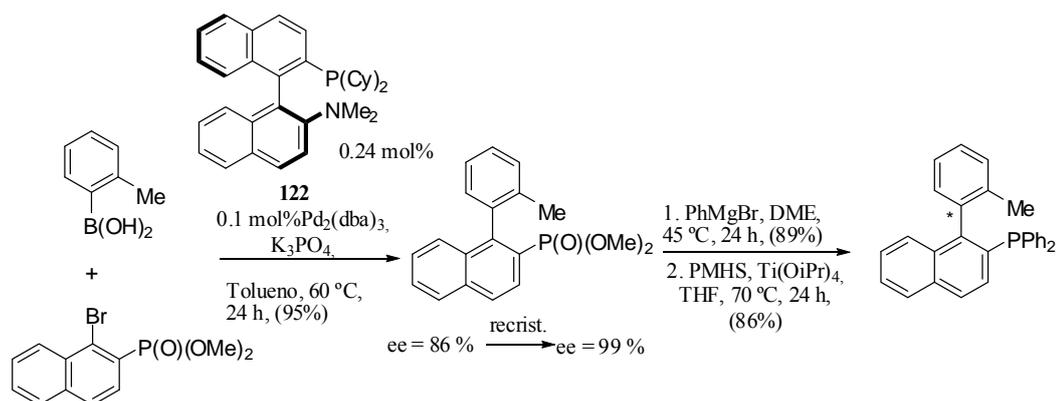
Esquema 80

²⁶ Nakajima, M.; Miyoshi, I.; Kanayama, K.; Hashimoto, S.-I. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2264.

²⁷ a) Miyaura, N.; Suzuki, A.; *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457; b) Stanforth, S. P.; *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 263; c) Suzuki, A.; *J. Organomet. Chem.* **1999**, *567*, 147; d) Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D.; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633.

²⁸ Alonso, F.; Beletskaya, Yus, M.; *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3047.

• **Acoplamiento enantioselectivo:** el primer acoplamiento de Suzuki atropo-enantioselectivo eficiente, fue independientemente publicado por Camidge²⁹ y Buchwald³⁰ en el 2000. Este último autor publicó la síntesis de fenilnaftilos y binaftilos con quiralidad axial utilizando como ligando una nueva binaftilmonofosfina quiral que presenta dos sustituyentes de tipo ciclohexilo en el fósforo **122**, (Esquema 81).



Esquema 81

Este ejemplo muestra que los ligandos fosfina con quiralidad axial, potencialmente útiles para catálisis asimétrica, se pueden obtener por acoplamiento de Suzuki enantioselectivo.

A partir de estos primeros ejemplos, el interés por desarrollar procesos de Suzuki-Miyaura atropo-enantioselectivos se han acelerado significativamente y en la actualidad, existen un total de siete aproximaciones que incluyen el uso de ferrocenilfosfinas,^{31,32} bis-hidrazonas C₂ simétricas,³³ nanoparticulas de paladio estabilizadas por BINAP,³⁴ y

²⁹ a) Camidge, A. N.; Crépy, K. V. L. *Chem. Commun.* **2000**, 1723; b) Camidge, A. N.; Crépy, K. V. L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4377.

³⁰ Yin, J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12051.

³¹ Jennsen, J. F.; Johansen, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3025.

³² Genov, M.; Almorin, P.; Espinet, P. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 9346.

³³ Bermejo, A.; Ros, A.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15798.

fosfinas quirales ancladas a un soporte sólido.³⁵ Es necesario destacar que, casi la mitad de estas aproximaciones han sido desarrolladas en los últimos dos años, cuando el trabajo recogido en esta Tesis Doctoral se encontraba en una fase bastante avanzada.

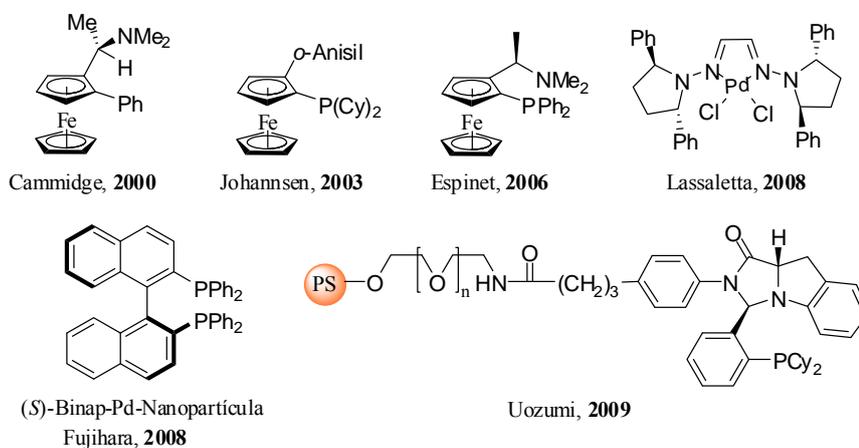


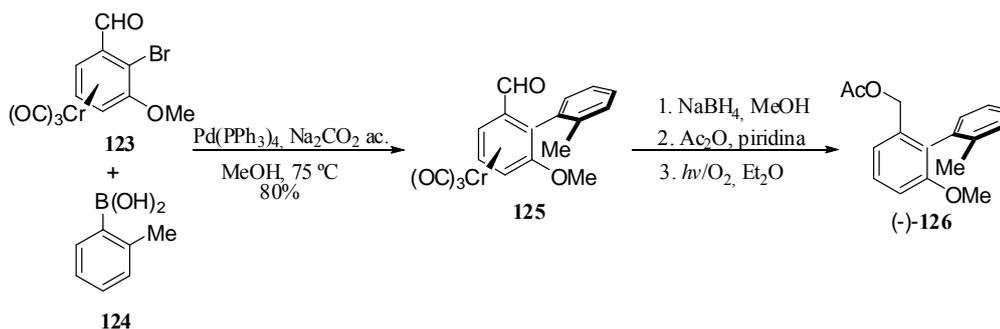
Figura 31

• **Acoplamiento diastereoselectivo: Inducción quiral de planar-*a*-axial:** El acoplamiento de Suzuki de un haluro de arilo con quiralidad planar **123** con un ácido borónico **124**, desarrollado por Uemura³⁶ y colaboradores, constituye un método diastereoselectivo con gran potencial para la síntesis de biarilos con quiralidad axial. En esta aproximación, la quiralidad axial del biarilo **125** es inducida por la quiralidad planar del complejo de arilcromocarbonilo **123**, (Esquema 82).

³⁴ Sawai, K.; Tatumi, R.; Nakahodo, T.; Fujihara, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6917.

³⁵ Uozumi, Y.; Matsuura, Y.; Arakawa, T.; Yamada, Y. M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2708.

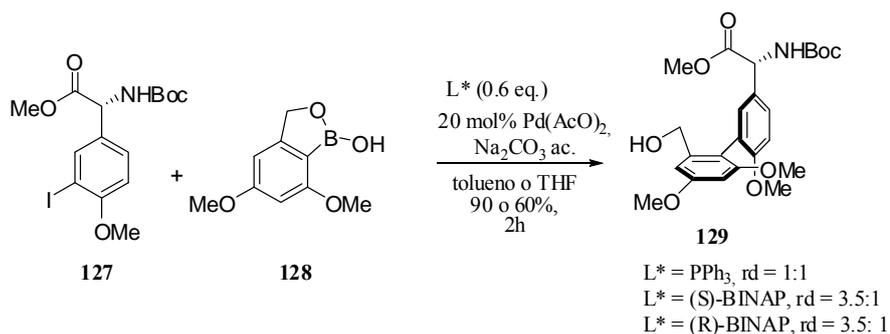
³⁶ Kamikawa, K.; Uemura, M.; *Synlett* **2000**, 938.



Esquema 82

• **Acoplamiento diastereoselectivo con ligandos quirales:** El primer uso de un ligando quiral en acoplamiento de Suzuki fue publicado por Nicolaou y colaboradores durante el estudio de la síntesis de la Vancomicina. El acoplamiento de un yoduro quiral **127** con un ácido borónico cíclico **128** conduce al biarilo deseado **129**, como una mezcla 1:1 de los dos atropo-diastereoisómeros utilizando PPh_3 como ligando, cuando se emplean como ligandos (*R*)-BINAP o (*S*)-BINAP, se observa una rd de 3.5:1 a favor de uno de los diastereoisómeros, (Esquema 83). Cuando el acoplamiento se realiza con un yoduro más funcionalizado, con los anillos B-C-D de la vancomicina, se obtiene un único atropo-diastereoisómero, aunque con moderado rendimiento.³⁷

³⁷ Nicolaou, K. C.; Li, H.; Boddy, C. N. C.; Ramanjulu, J. M.; Yue, T. -Y.; Natraja, S.; Chu, X. - J.; Bräse, S.; Rüksam, F. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2584

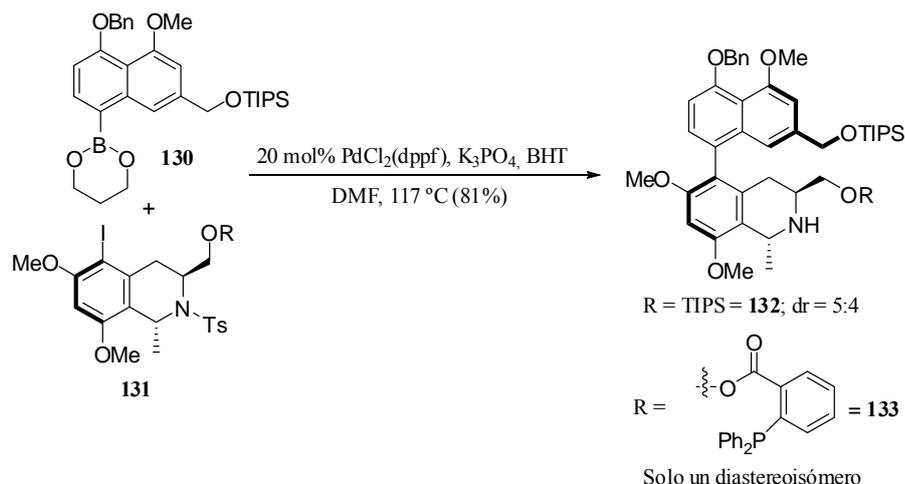


Esquema 83

• **Acoplamiento diastereoselectivo con ligandos aquirales: Inducción quiral de central-*a*-axial:** Una solución elegante al tema del acoplamiento de Suzuki diastereoselectivo es la desarrollada por Lipshutz³⁸ y colaboradores en su aproximación a la síntesis de la Korupensamina A. Así, la sustitución en R de **131** de un sililéter (TIPS) por un residuo de fosfina metalodirector,³⁹ conduce a un completo control de la quiralidad axial, con excelente rendimiento, (Esquema 84).

³⁸ Lipshutz, B. H.; Keith, J. M.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3530.

³⁹ Breit, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 2835.



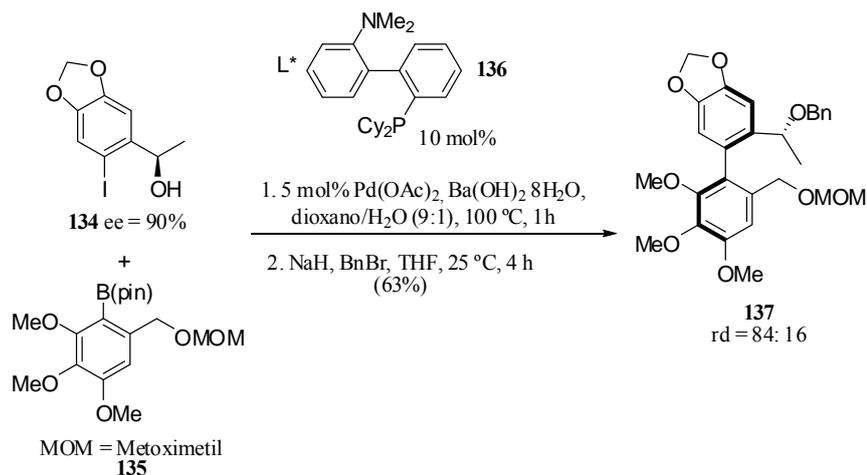
Esquema 84

En 2003, el grupo de Colobert y el de Baudoin publicaron simultáneamente dos métodos similares de acoplamiento de Suzuki diastereoselectivo.^{40,41} La aproximación de Baudoin consiste en una simple inducción 1,3 de la quiralidad desde un alcohol bencílico quiral **134** a través del eje axial, en presencia de un ligando de tipo fosfina **136** descrito por Buchwald y colaboradores para acoplamientos de Suzuki con sustratos estéricamente impedidos⁴² (Esquema 85).

⁴⁰ Baudoin, O.; Décor, A.; Cesario, M.; Guéritte, *Synlett* **2003**, 2009.

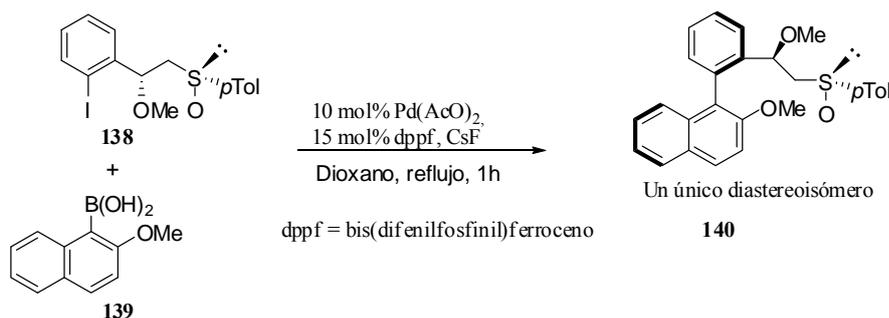
⁴¹ a) Broutin, P.-E.; Colobert, F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3281; b) Broutin, P.-E.; Colobert, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1113.

⁴² a) Old, D. W.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722; b) Wolfe, J. P.; Singer, R. A.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550.



Esquema 85

Colobert y colaboradores observaron el mismo tipo de inducción quiral utilizando diferentes sustratos para el acoplamiento. En su caso, publicaron incluso mejores rendimientos y diastereoselectividades mediante la metilación del alcohol bencílico e introducción de un sulfóxido quiral en posición β al grupo metoxi. Así, el acoplamiento del β -hidroxi sulfóxido **138** con el ácido naftilborónico **139** dio lugar al biarilo deseado **140** con rendimiento cuantitativo y como un único distereoisómero, gracias a la presencia de los dos centros estereogénicos en el β -hidroxisulfoxido **138**, (Esquema 86).



Esquema 86

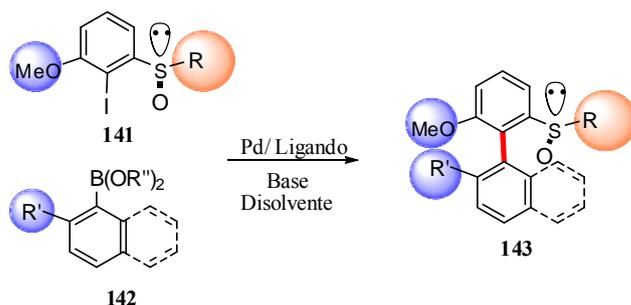
IV. 4. Sulfóxidos quirales en la reacción de acoplamiento de Suzuki

Resulta sorprendente comprobar que, según se desprende del apartado anterior, la utilización de un auxiliar quiral, presumiblemente menos sustrato-dependiente, haya sido escasamente desarrollada. Aparte del ejemplo desarrollado en el grupo de Colobert sobre el uso de β -hidroxisulfóxidos en una aproximación diastereoselectiva del acoplamiento de Suzuki-Miyaura, el uso de sulfóxidos quirales como auténticos auxiliares quirales no tenía precedentes antes del trabajo que presentamos a continuación. En principio, el grupo sulfinilo presenta ciertas ventajas que difícilmente pueden ser superadas por otros auxiliares quirales: (i) la posibilidad de obtener los dos enantiómeros de un gran número de agentes sulfinilantes, (ii) la conocida capacidad del grupo sulfinilo como grupo *orto*-director, que facilita la creación de enlaces carbono-halógeno en esta posición (iii) la gran proximidad del grupo sulfinilo quiral al eje biarílico, con la consiguiente influencia en la reactividad y estereoselectividad del proceso, (iv) y finalmente, una vez obtenido el compuesto biarílico, el sulfóxido puede ser eliminado o transformado en otra función.

En este contexto y aprovechando la experiencia en síntesis asimétrica de sulfóxidos quirales y en acoplamientos organometálicos de los grupos de investigación

implicados en esta Tesis Doctoral, se ha establecido como objetivo de este capítulo, la síntesis de nuevos sulfóxidos biarílicos con quiralidad axial y simetría C_1 por medio de un acoplamiento de Suzuki-Miyaura diastereoselectivo.

Con el fin de determinar la capacidad del grupo sulfinilo como auxiliar quiral en la reacción de acoplamiento diastereoselectivo de Suzuki-Miyaura, se ha puesto a punto un método modular y adaptable a diferentes procesos catalíticos. Este método se basa en la utilización de la metodología de la DAG desarrollada en Sevilla, que permite (como ya hemos visto en los capítulos anteriores) la síntesis enantiodivergente de un gran número de sulfinatos de DAG y sulfóxidos enantioméricamente puros, seguida de un acoplamiento de Suzuki-Miyaura asimétrico entre diferentes sulfóxidos yodados **141**, obtenidos por un proceso recientemente puesto a punto en Estrasburgo, y varios ácidos y ésteres borónicos comerciales o sintetizados en el laboratorio **142**, obteniéndose así diversos sulfóxidos biarílicos con diferentes características estéricas y electrónicas **143** (Esquema 87).



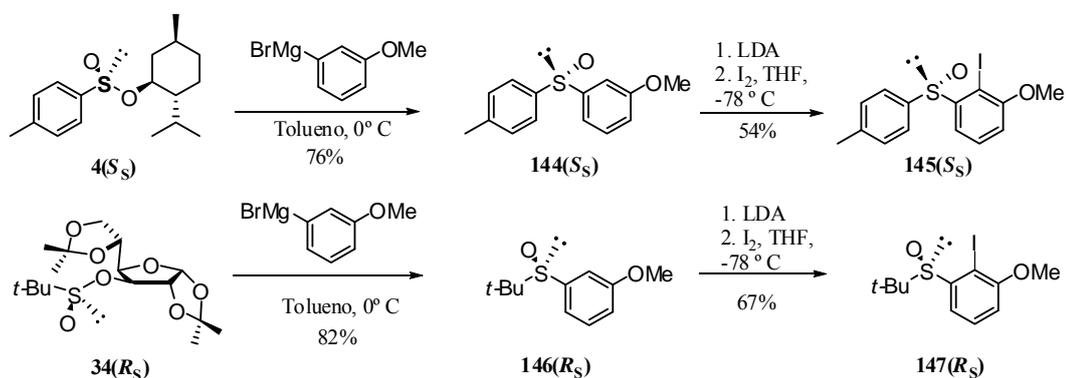
Esquema 87

IV. 4. 1. Síntesis de los sulfóxidos yodados.

Al igual que indicamos en el capítulo II, decidimos sintetizar los *p*-tolil, *t*-butil e isopropil sulfóxidos y sus derivados yodados, para así poder hacer un estudio

comparativo de su capacidad como auxiliares quirales en la reacción diastereoselectiva de acoplamiento de Suzuki-Miyaura.

El sulfóxido **144**(*S_S*) se preparó partiendo del (*S_S*)-*p*-toluenosulfinato de mentilo **4**(*S_S*), obtenido mediante la metodología de Solladié⁴³ y del que disponíamos de gran cantidad en el laboratorio. Por su parte, los sulfóxidos **146**(*R_S*) y **148**(*S_S*) se prepararon, como se detalló en el capítulo II, utilizando la metodología de la DAG⁴⁴ partiendo del (*R*)-*tert*-butilsulfinato de diacetón-D-glucosa, **34**(*R_S*) y del (*S*)-isopropilsulfinato de DCG **38**(*S_S*), respectivamente, (Esquemas 88 y 89).



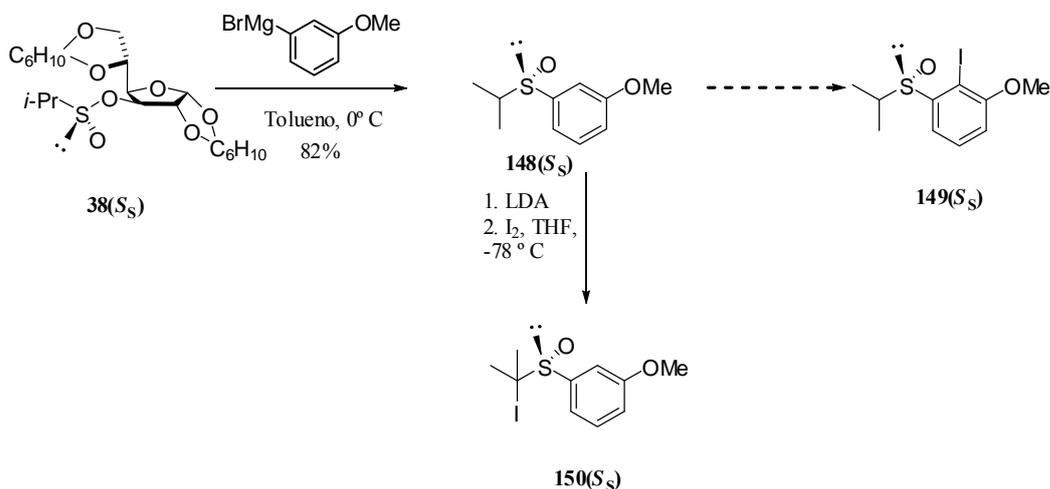
Esquema 88

El tratamiento de estos sulfonatos con el derivado de Grignard del 3-bromoanisol condujo a los sulfenatos enantioméricamente puros **144**(*S_S*), **146**(*R_S*) y **148**(*S_S*), con inversión de la configuración en el azufre, (Esquemas 88 y 89). La yodación de **144**(*S_S*), **146**(*R_S*) y **148**(*S_S*) en posición *orto* se llevó a cabo mediante un procedimiento recientemente puesto a punto en Estrasburgo que consiste en el tratamiento de dichos

⁴³ G. Solladié, J. Hutt, A. Girardin, *Synthesis* **1986**, 173.

⁴⁴ (a) I. Fernández, N. Khiar, J. M. Llera, F. Alcudia, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6789-6796; (b) N. Khiar, I. Fernández, F. Alcudia, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5719-5722.

sulfóxidos con LDA a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en THF seguido de la adición de una disolución de I_2 en THF. Esta reacción transcurre de forma totalmente regioselectiva introduciéndose el átomo de yodo en la posición *orto* del anillo aromático del sulfóxido en el caso de **144(S_S)**, **146(R_S)**. Sin embargo, en el caso del isopropilsulfinil derivado **148(S_S)**, la reacción de yodación no tiene lugar sobre el carbono 2 del anillo aromático del sulfóxido sino sobre el carbono del grupo isopropilo, debido a la acidez del protón en dicha posición, (Esquema 89). Todos los ensayos realizados para desarrollar una yodación regioselectiva en el anillo aromático han sido infructuosos hasta la fecha. Con el fin de solucionar este problema, hemos abordado una colaboración con el grupo del profesor J.M. González de la Universidad de Oviedo, en la que se pretende poner a punto las condiciones adecuadas para realizar una yodación ácida selectiva del isopropil derivado **148(S_S)** en la posición 2 del anillo aromático, (Esquema 89).



Esquema 89

El estudio de la reacción de Suzuki-Miyaura diastereoselectiva ha sido realizado a partir de los precursores yodados **145(S_S)** y **147(R_S)**, que poseen un grupo *p*-tolil y *tert*-butil sulfinilo, respectivamente.

IV. 4. 2. Acoplamiento de Suzuki-Miyaura asimétrico entre los sulfóxidos yodados y diferentes ácidos y ésteres borónicos.

A partir de estos sulfóxidos yodados **145(S_S)** y **147(R_S)** hemos preparado diferentes sulfóxidos biarílicos con quiralidad axial mediante reacciones de acoplamiento diastereoselectivo de Suzuki-Miyaura con varios ácidos y ésteres borónicos obtenidos de fuentes comerciales (**151-155**) o sintetizados en el laboratorio (**156** y **157**), (Figura 32). Estos últimos han sido diseñados para la síntesis de ligandos de interés en catálisis asimétrica.

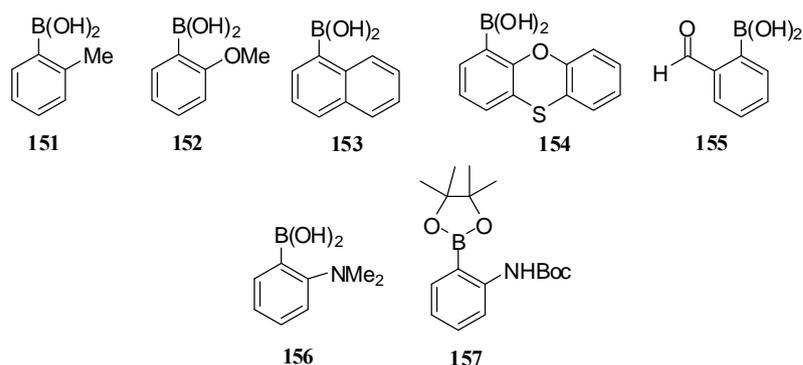
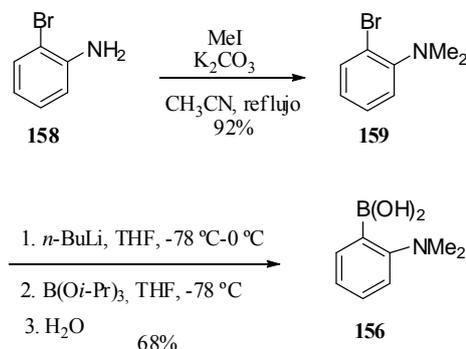


Figura 32

El ácido 2-*N,N*-dimetilaminofenil borónico **156** se preparó partiendo de la 2-bromoanilina **158**, tras una dimetilación en presencia de yodometano y K₂CO₃ en acetonitrilo, seguida del intercambio bromo-litio con *n*-BuLi y la condensación con

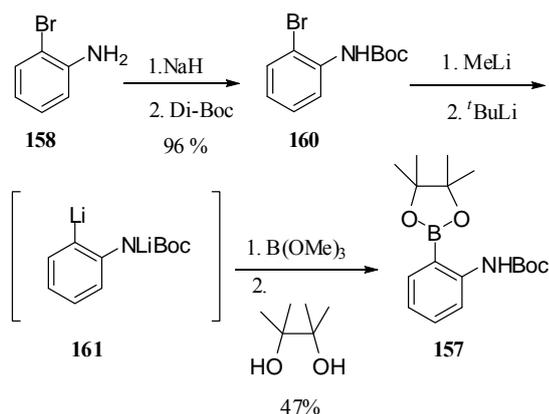
tri(isopropil) borato. De esta forma se obtiene, después de la hidrólisis, el ácido borónico **156** con un 68% de rendimiento, (Esquema 90).^{42a}



Esquema 90

Para sintetizar el éster borónico **157** que da acceso a biarilos con características estéricas y electrónicas fácilmente modificables, seguimos la metodología desarrollada por Tour.⁴⁵ En primer lugar, se llevó a cabo la protección del grupo amino como derivado *tert*-butoxicarbonílico, mediante tratamiento de la 2-bromoanilina **158** con NaH a reflujo, seguido de adición de di-*tert*-butildicarbonato. El compuesto **160** así obtenido, es transformado en el derivado dilitiado correspondiente **161** mediante tratamiento con MeLi, seguido de un intercambio Litio-Bromo promovido por la adición de *t*-, a -78°C . Finalmente, tras la adición de B(OMe)_3 , seguido de un intercambio del éster con pinacol, obtuvimos el éster borónico **157** cuya purificación se pudo realizar mediante cromatografía en columna de gel de sílice neutralizando previamente la sílice con 10 % de trietilamina. (Esquema 91).

⁴⁵ Lamba, J. J. S; Tour, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11723-11736.



Esquema 91

Utilizando el ácido borónico sintetizado **156**, el éster borónico **157** y los ácidos borónicos comerciales **151-155**, hemos realizado un estudio sobre la idoneidad de los sulfóxidos para desarrollar un acoplamiento de Suzuki-Miyaura diastereoselectivo. Como primera etapa de este estudio, y con el fin de determinar las mejores condiciones experimentales, se ha utilizado como derivado yodado el compuesto **145(S_S)**, donde el grupo *p*-tolilsulfinilo posee menor impedimento estérico y por lo tanto debe ser más reactivo. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 11.

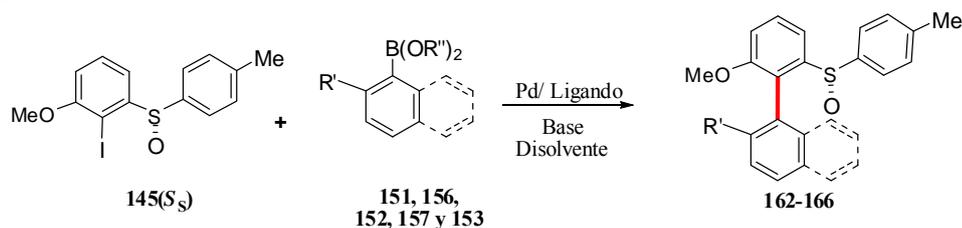
Con respecto a las condiciones de reacción, en primer lugar (Tabla 11, entradas **1-3**) hemos utilizado las establecidas para acoplamientos de Suzuki-Miyaura impedidos⁴⁶, es decir, empleando Pd(OAc)₂, dppf, CsF y dioxano a reflujo durante 12h. Sin embargo, considerando la posible inestabilidad del *tert*-butilsulfinilderivado en estas condiciones por una parte, y a la posible epimerización de los productos finales por otra, se han buscado otras condiciones de reacción. Tras una intensa labor de experimentación,

⁴⁶ Castanet, A-S.; Colobert, F.; Broutin, P-E.; Obringer, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 659.

encontramos que las descritas por Buchwald⁴⁷ pero levemente modificadas, utilizando Pd(OAc)₂, S-Phos, Cs₂CO₃, a 70°C y Dioxano/H₂O como disolvente, dan lugar a los productos de acoplamiento con buenos rendimientos en tan solo una hora, por lo que los últimos ensayos (Tabla 11, entradas **4 y 5**), han sido realizados con estas condiciones.

⁴⁷ Walker, S. D.; Barder, T. E.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1871-1876.

Tabla 11: Acoplamiento de Suzuki-Miyaura diastereoselectivo con el grupo *p*-tolilo como auxiliar quiral.



Entrada	Ácido o éster borónico	Producto	Rendimiento (%)	r.d. ^b
1 ^a	 151	 162	90	66 : 44
2 ^a	 156	 163	92	75 : 25
3 ^a	 152	 164	77	45 : 55
4 ^c	 157	 165	83	50 : 50
5 ^c	 153	 166	50	80 : 20

^a *Condiciones de reacción:* Sulfóxido yodado (1 eq.), Ácido borónico (2 eq.), Pd(OAc)₂ (10 mol%), dppf (30 mol%), CsF (4 eq.), dioxano, reflujo.

^b Determinado por ¹H-RMN en el crudo de reacción. La configuración del eje biarílico no ha sido determinada inequívocamente.

^c Pd(OAc)₂ (10 mol%), S-Phos (15 mol%), Cs₂CO₃ (4 eq.), dioxano/H₂O, 70 °C, 1h.

Como puede observarse en la tabla 11, los productos de acoplamiento han sido obtenidos con rendimientos de moderados a buenos y con diastereoselectividades variables. Así, en el caso del acoplamiento de **145(S_S)** con el ácido 2-metilfenilborónico **151** (Tabla 11, entrada **1**), el producto **162** se obtuvo con un excelente rendimiento químico del 90%, pero el exceso diastereomérico (ed) es sólo del 22%. En el caso del acoplamiento realizado utilizando el ácido borónico **156** (Tabla 11, entrada **2**), el producto **162** ha sido obtenido con un rendimiento del 92% y un ed prometedor del 50%. Sorprendentemente, en el acoplamiento de **145(S_S)** con el ácido 2-metoxifenil borónico **152** (Tabla 11, entrada **3**), el producto de acoplamiento **164** se obtiene con buen rendimiento químicos (77%), pero prácticamente en ausencia de diastereoselectividad. Afortunadamente, los dos diastereoisómeros poseen R_f diferentes, lo que ha permitido su separación mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

El acoplamiento de **145(S_S)** con el éster borónico estéricamente impedido **157** (Tabla 11, entrada **4**), da lugar al derivado biarílico con un rendimiento elevado (83%), pero sorprendentemente en ausencia de diastereoselectividad. El mejor resultado en cuanto a diastereoselectividad se refiere, se ha conseguido en el acoplamiento con del ácido naftilborónico **153** (Tabla 11, entrada **5**). En este caso el producto **166**, ha sido obtenido con un rendimiento del 50% y un 60% de exceso diastereomérico.

Estos resultados demuestran que el acoplamiento de Suzuki-Miyaura es posible con los derivados yodados de los aril sulfóxidos e indican claramente la necesidad de modular las características estéricas y electrónicas del grupo sulfinilo con el fin de aumentar la diastereoselectividad del proceso. Para ello, hemos abordado el estudio del acoplamiento del *tert*-butilsulfinil derivado **147(R_S)** con diferentes ácidos y ésteres borónicos. Los resultados de este estudio se encuentran resumidos en la tabla 12. Se comprueba que el *tert*-butilsulfinil derivado **147(R_S)**, es sensible a las altas temperaturas y cuando se intenta llevar a cabo el acoplamiento utilizando las condiciones establecidas para acoplamientos de Suzuki-Miyaura impedidos (Pd(OAc)₂, dppf, CsF y dioxano a reflujo durante 12h),⁴⁶ solo se obtienen subproductos de degradación. Tras probar un

elevado número de condiciones de reacción, encontramos que las descritas por Buchwald⁴⁸, es decir, utilizando Pd(OAc)₂, S-Phos, Cs₂CO₃, en DMF/H₂O a temperatura ambiente durante 12h, eran las únicas que daban lugar al producto deseado (Tabla 12, entrada **1**). Sin embargo y como hemos indicado anteriormente, el resto del estudio se ha realizado con las condiciones de Buchwald modificadas ya que resultan ser más generales y reproducibles para acoplar el yodo sulfóxido **147(R_S)** con los otros ácidos borónicos en tiempos de reacción cortos, (Tabla 12, entradas 2-5).

⁴⁸ Walker, S. D.; Barder, T. E.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1871-1876.

Tabla 12: Acoplamiento de Suzuki-Miyaura diastereoselectivo con el grupo *t*-butilsulfinilo como auxiliar quiral.

Entrada	Ácido o éster borónico	Producto	Rendimiento (%)	r.d. ^d (<i>R_S</i> , <i>aS</i>): (<i>R_S</i> , <i>aR</i>)
1 ^a			65 ^c	10 : 90
2 ^b			86	5 : 95
3 ^b			60	25 : 75
4 ^b			66	3 : 97
5 ^b			50	15 : 85

^a Condiciones de reacción: Sulfóxido yodado (1 eq.), Pd(OAc)₂ (10 mol%), S-Phos (15 mol%), Cs₂CO₃ (4 eq.), DMF/H₂O.

^b Pd(OAc)₂ (10 mol%), S-Phos (15 mol%), Cs₂CO₃ (4 eq.), dioxano/H₂O, 70 °C, 1h.

^c Rendimiento del diastereoisómero mayoritario. ^d Determinado por ¹H-RMN en el crudo de reacción.

Como puede observarse en la tabla 12, los productos de acoplamiento se obtienen con rendimientos de moderados a buenos, al igual que en el caso del *p*-tolilderivado **145(S_S)**, sin embargo la diastereoselectividad es manifiestamente superior. Asimismo, mientras el producto de acoplamiento de **145(S_S)** con el ácido 2-metoxifenil borónico **152** (Tabla 11, entrada **2**), se obtenía con un ed nulo, el mismo acoplamiento con el yodo sulfóxido **147(R_S)** (Tabla 12, entrada **1**), transcurre con un excelente 80% ed. Adicionalmente, se ha podido aislar, por un lado, el diastereoisómero mayoritario con un rendimiento del 65% y por otro lado la mezcla formada por el diastereoisómero minoritario y el sulfóxido sin yodar **147(R_S)**. En cuanto al acoplamiento del sulfóxido yodado **147(R_S)** con el éster borónico **157** (Tabla 12, entrada **2**), tanto el rendimiento de la reacción (86%) como el % de ed (90%) son nuevamente más elevados que en el caso del *p*-tolilsulfóxido **145(S_S)**.

El mejor resultado en cuanto a diastereoselectividad se refiere, ha sido obtenido, como en el caso de **145(S_S)**, en el acoplamiento del sulfóxido **147(R_S)** con del ácido naftilborónico **153** (Tabla 12, entrada **4**), donde el compuesto biarílico **170** ha sido obtenido con un excelente ed del 94%.

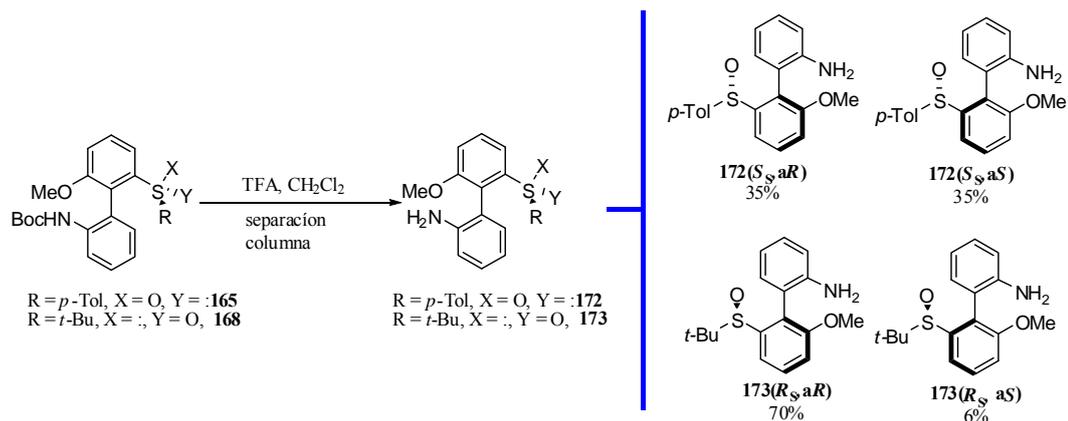
El conjunto de estos resultados muestra sin ninguna ambigüedad la superioridad del grupo *tert*-butilsulfinilo como auxiliar quiral en la reacción diastereoselectiva de acoplamiento de Suzuki-Miyaura con la mayoría de los derivados borónicos que hemos ensayado.

Por otra parte, cabe destacar que las condiciones experimentales encontradas han permitido acoplar ácidos borónicos funcionalizados (**157**, **155** y **154**) (Tabla 12, entradas **2**, **3** y **5**), y obtener compuestos biarílicos de gran interés sintético.

IV. 6. Transformaciones de los sulfóxidos biarílicos y síntesis de compuestos de interés.

Como ya se ha comentado en la introducción de este capítulo, los compuestos biarílicos con quiralidad axial son de interés tanto por sus propiedades biológicas como por su capacidad de inducir quiralidad en procesos enantioselectivos. Habiendo desarrollado una aproximación para la síntesis de compuestos atropoisoméricos en forma enantiopura, la etapa siguiente de este trabajo de investigación se ha encaminado hacia la demostración de su utilidad en la síntesis de productos de interés. La presencia de un grupo sulfinilo en todos los compuestos biarílicos obtenidos, junto con otros grupos funcionales susceptibles de sufrir varias transformaciones químicas, ofrece la posibilidad de generar una gran diversidad molecular, como se indica a continuación:

a) *Desprotección del grupo *tert*-butoxicarbonílico:* Para sintetizar biarilaminas enantiopuras, importantes intermediarios en la síntesis de compuestos biológicamente relevantes, así como de ligandos quirales nitrogenados, realizamos la desprotección de los derivados Boc-protectados **165** y **168**. Esta reacción, se llevó a cabo mediante tratamiento con ácido trifluoroacético (TFA) en CH₂Cl₂. Afortunadamente, tanto en el caso de la biarilamina **172** como en el de la biarilamina **173**, los dos diastereoisómeros tienen un buen coeficiente de separación, lo que ha permitido su separación mediante columna cromatográfica y disponer, por lo tanto, de cada diastereoisómero de forma pura, (Esquema 92).



Esquema 92

Adicionalmente, hemos podido obtener cristales adecuados y determinar la estructura de **173**(R_S, aR) mediante difracción de rayos X (Figura 33), así, el análisis de los datos de rayos X muestra que la configuración absoluta del eje biarílico es aR . Es interesante tener en cuenta que existe un fuerte puente de hidrógeno intramolecular entre el grupo amino y el oxígeno del eter [$\text{N}(1)\text{-H}(1\text{A})\dots\text{O}(1) = 2.591\text{\AA}$], ya que éste puede jugar un papel importante en la estabilidad conformacional de la molécula y en su posible comportamiento catalítico.

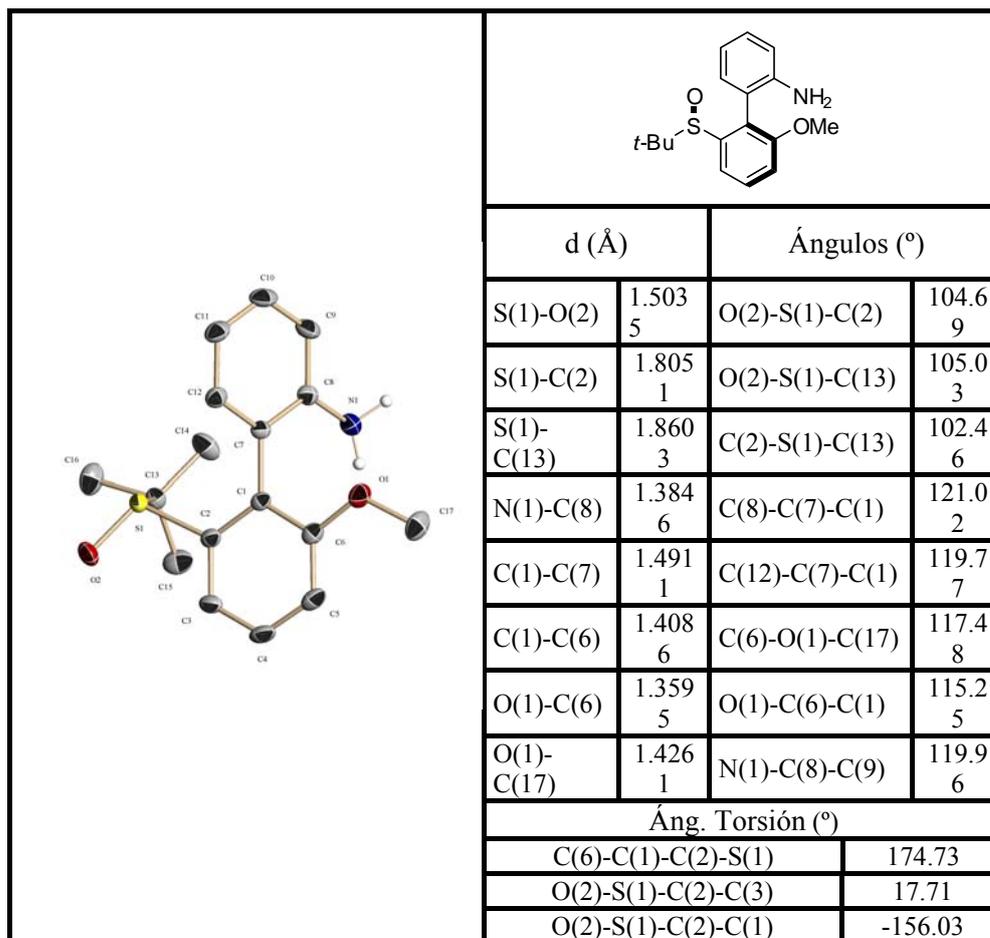
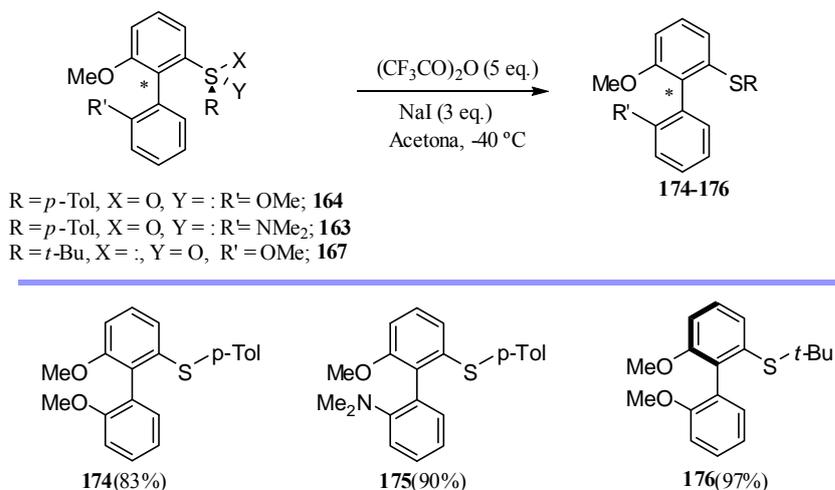


Figura 33: Diagrama ORTEP del compuesto **173**(*R_S*, *aR*) (Tabla de datos).

b) Reducción de sulfóxidos a tioéteres: Para sintetizar ligandos más ricos en electrones a partir de los sulfóxidos biarílicos **164**, **163** y **167**, realizamos la reducción del grupo sulfinilo mediante el procedimiento desarrollado por Viani⁴⁹ en 1995 que consiste en el tratamiento de los sulfóxidos de partida con anhídrido trifluoroacético y yoduro sódico en acetona a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, (Esquema 93).

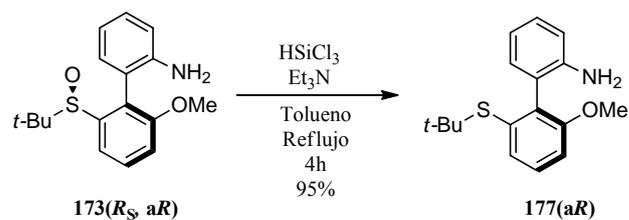
⁴⁹ Arnone, A.; Bravo, P.; Farina, A.; Frigerio, M.; Valdo, S.; Meille, F.; Viani, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2695.



Esquema 93

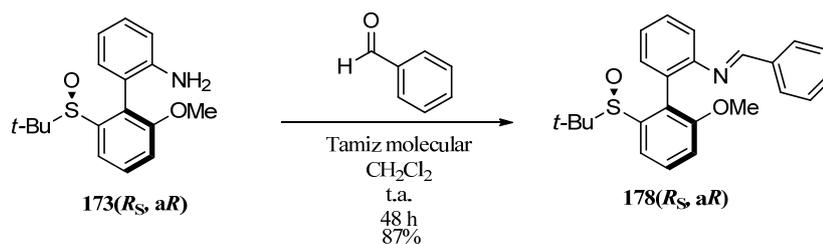
Sorprendentemente, el sulfóxido **173**(*R_S*,*aR*) no se redujo a tioéter cuando se utilizaron las condiciones anteriormente descritas, obteniéndose en este caso tan solo productos secundarios. Para solucionar este problema, hemos realizado numerosos ensayos con diferentes condiciones de reacción y agentes reductores y tan solo las condiciones descritas por Carretero,⁵⁰ con triclorosilano como agente reductor es el triclorosilano, dieron lugar al tioéter deseado **177**(*aR*) con un rendimiento excelente, (Esquema 94).

⁵⁰ García Mancheño, O.; Priego, J.; Cabrera, S.; Gómez Arrayás, R.; Llamas, T.; Carretero, J.C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3679-3686.



Esquema 94

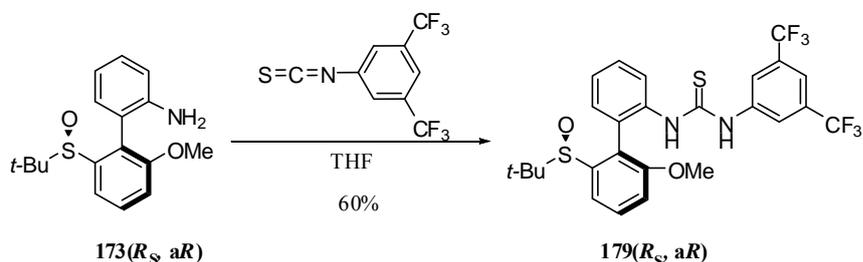
c) *Síntesis de iminas y tioureas*: Como hemos apuntado anteriormente, la presencia del grupo NH_2 en el biarilo **173(R_S , aR)** permite realizar sobre él diferentes modificaciones estructurales, introduciendo nuevos grupos funcionales como son las iminas y las tioureas, de gran interés sintético. Así, la reacción de **173(R_S , aR)** con benzaldehído, utilizando las condiciones clásicas de reacción, ha permitido sintetizar la imina **178(R_S , aR)** con buen rendimiento químico (Esquema 95).



Esquema 95

Por otro lado, la reacción de **173(R_S , aR)** con el 3,5-trifluorometilfenil isotiocianato, nos ha permitido sintetizar de forma fácil y en una sola etapa la tiourea **179(R_S , aR)**, con un rendimiento del 60% (Esquema 96). Las tioureas son compuestos de

gran interés ya que están siendo muy utilizadas, y con éxito, en los últimos años como catalizadores orgánicos en organocatálisis.⁵¹

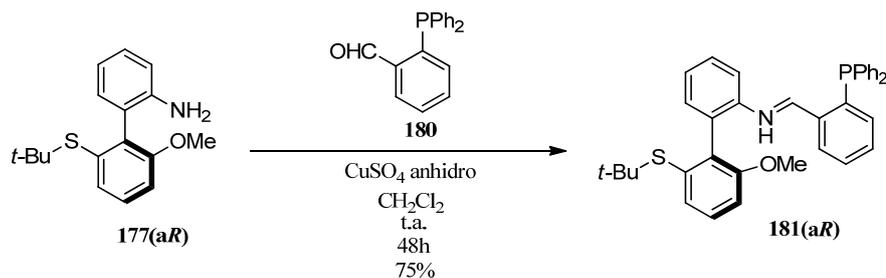


Esquema 96

d) *Síntesis de ligandos S/P*: Hemos aprovechado la gran versatilidad del compuesto **177(aR)** para sintetizar ligandos S/P con quiralidad axial, que puedan presentar propiedades estéricas y electrónicas favorables para actuar como ligandos en reacciones de catálisis asimétrica catalizadas por Pd, como por ejemplo reacciones de Suzuki-Miyaura.

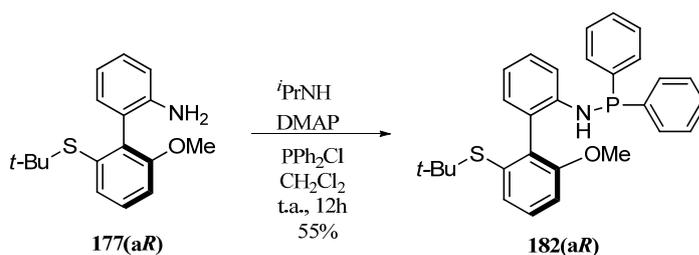
El primer ligando S/P que hemos sintetizado **181(aR)**, es de naturaleza imínica y se ha obtenido en un solo paso a partir del 2-difenilfosfinobenzaldehído **180** utilizando las condiciones de reacción que se muestran en el esquema 98, donde se utiliza como agente deshidratante el Cu_2SO_4 anhidro.

⁵¹ Han, B.; Liu, Q.-P.; Li, R.; Tian, X.; Xiong, X.-F.; Deng, J.-G.; Chen, Y.-C. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8094.



Esquema 97

Por otra parte, también partiendo del tioéter **177(aR)** se ha sintetizado la aminofosfina **182(aR)**. Así, el tratamiento de **177(aR)** con clorodifenil fosfina en presencia de diisopropilamina y una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina, en diclorometano, a temperatura ambiente y en atmósfera de argón, conduce tras 12 h de reacción a la aminofosfina **182(aR)**, (Esquema 98).



Esquema 98

Como se puede observar, la aminofosfina **182(aR)** es un compuesto con quiralidad axial y dos heteroátomos donadores, el azufre y el fósforo cuya influencia

trans es muy adecuada⁵² para el desarrollo de un buen catalizador.⁵³ Sin embargo, una de las características fundamentales en los ligandos con un átomo de azufre proquiral, es que al coordinarse éste al metal se genera un nuevo centro estereogénico, y, por lo tanto, la enantioselectividad de la reacción en la que actúe como catalizador quiral puede verse comprometida por la baja barrera de inversión del nuevo estereocentro S-Met (10-15 Kcal/mol).⁵⁴

Debido a esta baja barrera de inversión, resulta primordial estudiar previamente el control de la estereoquímica del azufre en los intermedios catalíticos.⁵⁵ Para realizar este estudio, se ha intentado llevar a cabo la síntesis del complejo de paladio (II) derivado del ligando **182(aR)**.⁵⁶ Sorprendentemente, la condensación del ligando con [PdCl₂(CH₃CN)₂], en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente, no condujo al complejo de paladio (II) **183(aR)** esperado (Esquema 99) sino que en su lugar se aisló un complejo totalmente diferente, **184(aR)**.

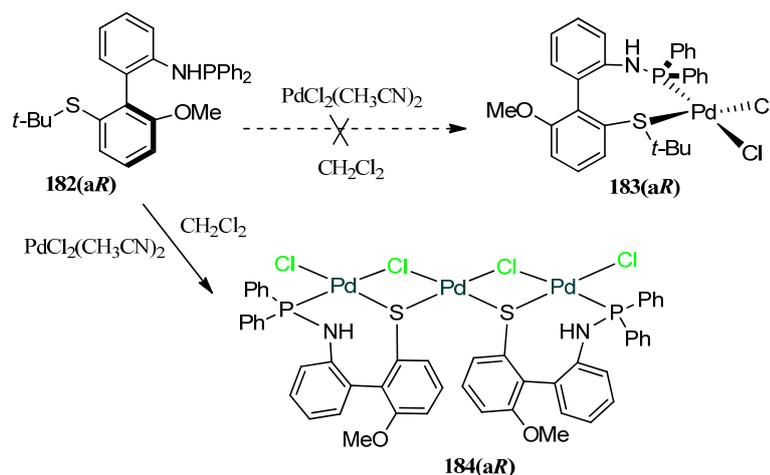
⁵² En el caso de los ligandos mixtos con dos heteroátomos donadores, la tendencia general de la influencia *trans* es: PR₃>SR₂>C₅H₅N>R₂NH>>OR₂. Ver: (a) Appleton, T. G.; Clark, H. C.; Manzer, L. E. *Coord. Chem. Rev.* **1973**, *10*, 335. (b) Murray, S.; Hartley, F. *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 365.

⁵³ (a) Evans, D. A.; Campos, K. R.; Tedrow, J. S.; Michael, F. E.; Gagne, M. R. *J. Am Chem Soc.* **2000**, *122*, 7905. (b) Mancheño, O. G.; Gomez Arrayas, R.; Carretero, J. C. *J. Am Chem Soc.* **2004**, *126*, 456. (c) Khair, N.; Navas, R.; Suárez, B.; Álvarez, E.; Fernández, I. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3697.

⁵⁴ (a) Khair, N.; Araújo, C. S.; Alvarez, E.; Fernández, I. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3401. (b) Khair, N.; Araújo, C. S.; Alvarez, E.; Fernández, I. *Eur. J. Org. Chem* **2006**, 1685.

⁵⁵ Khair, N.; Araújo, C. S.; Alvarez, E.; Fernández, I. *Chem Commun.* **2004**, 714.

⁵⁶ Khair, N.; Suárez, B.; Valdivia, V.; Fernández, I. *Synlett.* **2006**, 2963



Esquema 99

Afortunadamente se pudieron obtener cristales adecuados del complejo de Pd que se formó **184(aR)**, (recristalización de Tolueno: CH_2Cl_2) para llevar a cabo su estudio mediante difracción de Rayos X, lo que nos permitió determinar su estructura. Se trata de un complejo trinuclear en el que intervienen dos moléculas de ligando por cada tres átomos de Pd y en el que el metal se coordina al fósforo y al azufre. La coordinación del ligando al paladio transcurre con una ruptura del enlace S-(*t*-Bu) y formalmente, la formación del complejo **184(aR)** tiene lugar con la pérdida de dos grupos *terc*-butilo del ligando.⁵⁷ (Esquema 99).

⁵⁷ Lozan, V; Hunger, J; Kersting, B. *Inorg. Chim. Acta.* **2007**, *360*, 3189-3195.

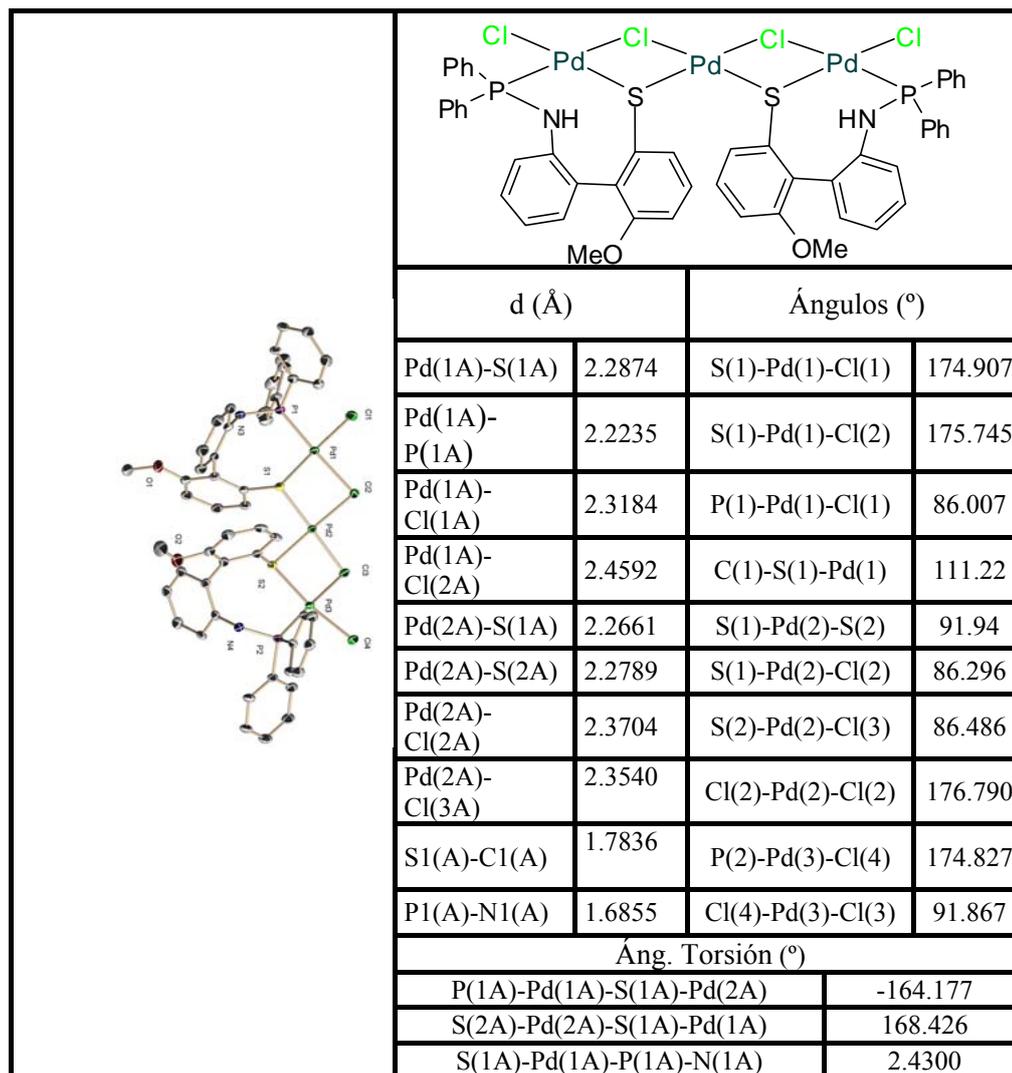


Figura 34: Diagrama ORTEP del complejo **184(aR)** (Tabla de datos).

Evidentemente es necesario llevar a cabo un estudio más detallado para entender el mecanismo de esta transformación y evaluar la química de coordinación del complejo formado. Sin embargo, debido a que la estructura de este complejo **184(aR)** ha sido determinada durante la fase de redacción de esta Tesis Doctoral, dicho estudio no ha podido llevarse a cabo hasta el momento.

IV. 5. Posible origen de la diastereoselectividad observada.

Habiendo podido determinar por difracción de Rayos X la configuración absoluta de un derivado del atropodiastereoisómero mayoritario, el **173(R_s,aR)**, obtenido en la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura, utilizando el grupo *terc*-butilsulfinilo como inductor de quiralidad, podemos avanzar una posible explicación sobre el origen de la diastereoselectividad observada. Pero antes de abordar esta discusión, es preciso recordar algunas consideraciones sobre la coordinación de los sulfóxidos a los metales de transición.

Debido al carácter ambidentado del grupo sulfinilo, los sulfóxidos pueden coordinarse a los metales de transición, a través del átomo de oxígeno, o a través del átomo de azufre. Aunque existen algunas excepciones, como regla general, los sulfóxidos se coordinan a los metales duros a través del oxígeno y a los metales blandos a través del azufre, (Figura 35)

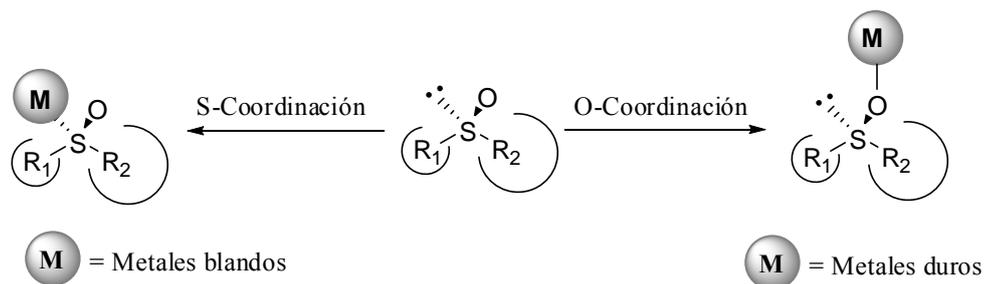


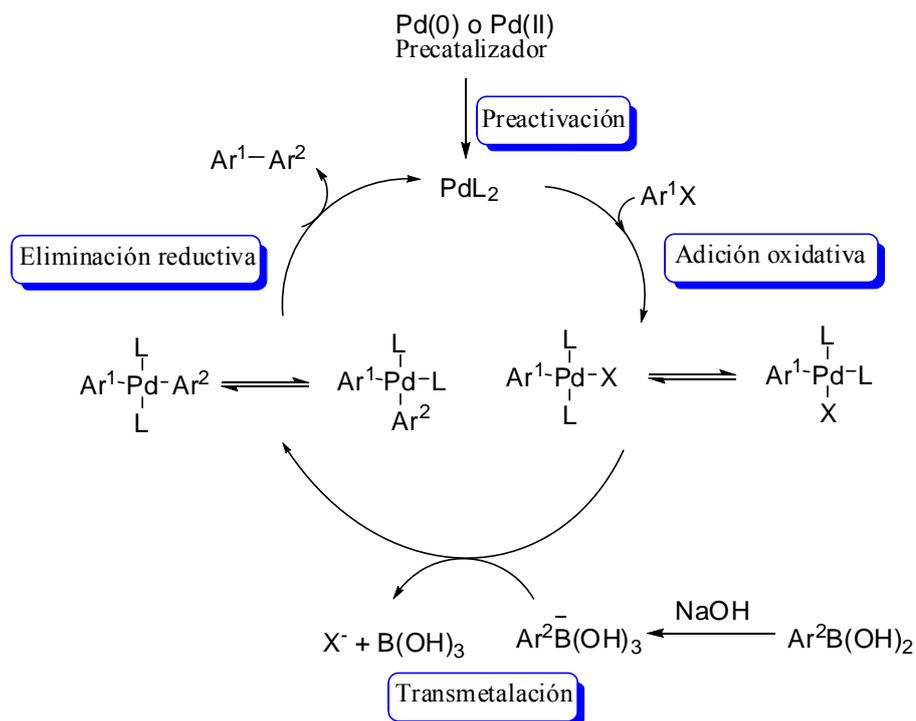
Figura 35: Modo de coordinación de los sulfóxidos

Sin embargo, hay que indicar que el carácter “duro” o “blando” de un ión metálico puede verse afectado de manera significativa por la naturaleza de los propios

ligandos. Así por ejemplo, los efectos estéricos pueden forzar la O-coordinación con iones metálicos blandos. Por otra parte, la introducción de susituyentes muy electronegativos en los ligandos disminuye la densidad de carga electrónica del metal, favoreciendo la coordinación a través del átomo de oxígeno. Consecuentemente, en el caso de los ligandos mixtos, la coordinación del sulfóxido está determinada en parte por la habilidad de los otros ligandos del metal de competir por la densidad electrónica. La presencia de fuertes aceptores σ retira densidad electrónica del metal, y provoca que metales “blandos” se vuelvan “duros”. Esta reducción en la densidad electrónica en el metal puede ir acompañada por el cambio en la coordinación del ligando desde “blando” a “duro” para optimizar las superposiciones orbitálicas. Si consideramos la tabla periódica en su conjunto, observamos que hay un predominio de coordinación a través del átomo de oxígeno,⁵⁸ sin embargo, la coordinación a través del átomo de azufre parece favorecida en los iones metálicos de tipo d6 y d8, debido probablemente a contribuciones de retrodonación σ . Para resumir, el modo de coordinación de los sulfóxidos depende de un balance delicado entre efectos estéricos y efectos electrónicos.

En el esquema general del acoplamiento de Suzuki-Miyaura, el ciclo catalítico consta de 4 etapas fundamentales: (i) la activación del precatalizador, (ii) la adición oxidativa del haluro de arilo, (iii) la transmetalación y finalmente (iv) la eliminación reductiva que permite la formación del biarilo y la regeneración del catalizador,²⁸ (Esquema 100).

⁵⁸ Calligaris, M.; Carugo, O. *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *153*, 83.

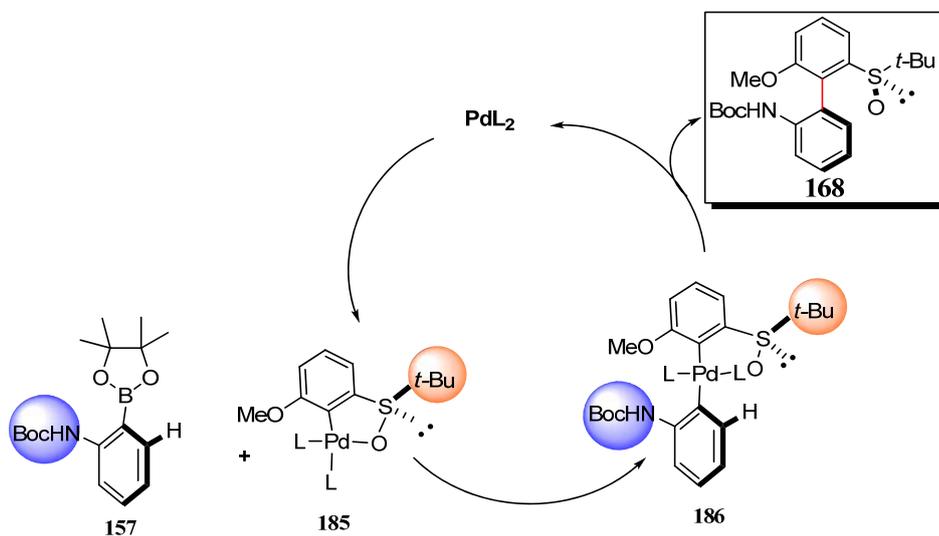


Esquema 100: Esquema general del acoplamiento de Suzuki-Miyaura

Teniendo en cuenta estos antecedentes y para justificar la elevada diastereoselectividad y el sentido de la misma en la formación del compuesto **168**, hemos propuesto un modelo cuya primera etapa consiste en una inserción oxidativa del átomo de Pd en el enlace C-I de **147(R_S)**. La adición oxidativa esta seguida de la formación de un paladaciclo de cinco miembros **185**, donde el Pd se coordina con el O del sulfoxido, en lugar de hacerlo con el azufre, por razones estéricas, electrónicas y geométricas.⁵⁹ Bajo condiciones básicas, la aproximación del éster borónico **157** al complejo de Pd **185** en el paso de transmetalación, podría ocurrir con minimización del impedimento estérico, dando lugar al complejo de paladio **186**, donde el grupo *terc*-butoxicarbonilo se

⁵⁹ Nonoyayama, N; Kiyohiko, N. *Polyhedron*, **1999**, *18*, 533-543.

dispondría en la cara donde se sitúa el par de electrones del sulfóxido, mientras que el grupo *tert*-butilsulfinilo estaría en la cara del enlace C_{arom}-H. Este modelo, es acorde con la menor diastereoselectividad observada en el caso del *p*-tolilsulfinil derivado, al presentar éste un menor impedimento estérico (Esquema 101).



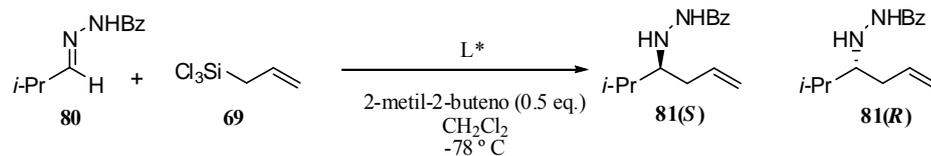
Esquema 101

Sin embargo, teniendo en cuenta las condiciones experimentales del acoplamiento y sobre todo la temperatura a la que se lleva a cabo la reacción, es conveniente considerar la posible epimerización del eje biarílico y, por lo tanto, no podemos descartar que la reacción transcurra bajo control termodinámico. Si este fuese el caso, la relación final de los atropodiastereoisómeros reflejaría la estabilidad relativa de los mismos y no la diferencia de energía de los estados de transición intermedios.

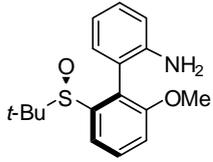
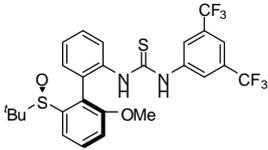
IV. 7. Sulfóxidos biarílicos como catalizadores orgánicos en Organocatálisis.

Siguiendo con nuestro interés en el diseño de un buen catalizador orgánico para la reacción de alilación (Capítulo III) y aprovechando que hemos sido capaces de desarrollar un buen método para la síntesis de compuestos biarílicos diastereoméricamente puros que presentan en su estructura un grupo sulfinilo quiral, decidimos evaluar su capacidad como catalizadores orgánicos en la alilación enantioselectiva de la isopropil-*N*-benzoil-hidrazona **80** con aliltriclorosilano **69** y los resultados de este estudio están reflejados en la tabla 13. En todos los casos se han utilizado sulfóxidos biarílicos ópticamente puros, con una estereoquímica bien definida tanto en el azufre sulfinílico como en el eje biarílico. En el caso de los *tert*-butilsulfinil derivados, la configuración del eje biarílico ha sido asignada por similitud a la del compuesto **173**(*R*_S,*aR*), cuya estructura ha sido determinada mediante rayos X, siendo el mayoritario el isómero de configuración absoluta *aR*, y el minoritario el de configuración *aS*

Tabla 13: Alilación asimétrica utilizando varios sulfóxidos biarílicos con quiralidad axial como catalizadores.



Entrada	Ligando	Nº eq.	[Ligando] (M)	% Rdto ^a	Relación S:R ^b
1	 167(<i>R</i>_S,<i>aR</i>)^c	1	0.31	10	74:26
2	 167(<i>R</i>_S,<i>aR</i>)^c	3	0.46	50	70:30
3	 167(<i>R</i>_S,<i>aR</i>)^c	1	0.46	36	68:32
4	 172(<i>R</i>_S,<i>aX</i>)^d	1	0.31	7	50:50
5	 173(<i>R</i>_S,<i>aR</i>)	1	0.31	56	75:25

6	 173(<i>R_s,aS</i>)	1	0.31	16	73:27
7	 179(<i>R_s,aR</i>)	20 mol %	0.46	55	76:24

^a Rendimiento de producto aislado.

^b Determinado mediante HPLC con columna quiral.

^c Se ha utilizado como ligando el diastereoisómero mayoritario, por lo que la configuración del eje axial ha sido asignada basándonos en la del **62 (*R_s,aR*)**.

^d Se ha utilizado como ligando un diastereoisómero puro donde la configuración del eje axial es desconocida.

Como se puede observar en la tabla 13, los biaril sulfóxidos son capaces de catalizar la reacción de alilación, obteniéndose en todos los casos la hidracina deseada. Aunque los rendimientos obtenidos no son excelentes, hay que tener en cuenta que en la mayoría de los casos hemos utilizado un único equivalente de organocatalizador. Con respecto a los excesos enantioméricos, cuando se utiliza como catalizador el sulfóxido **167(*R_s,aR*)** (Tabla 13, entradas **1-3**), el mayor ee se alcanza con un solo equivalente de organocatalizador en una concentración de 0.31 M (Tabla 13, entrada **1**) y si incrementamos tanto el número de equivalentes como la concentración del catalizador orgánico, (Tabla 13, entrada **2**), no observamos un incremento del ee. Tampoco se observa ningún incremento en la estereoselectividad si aumentamos únicamente la concentración del catalizador en el medio de reacción (Tabla 13, entrada **3**). En el caso del biarilo **172(*R_s,aX*)**, que presenta un grupo *p*-tolilsulfinilo, tanto la enantioselectividad como el rendimiento son prácticamente nulos (Tabla 13, entrada **4**). Sin embargo, si el biarilo utilizado como catalizador tiene un grupo *tert*-butilsulfinilo, aumenta significativamente la enantioselectividad (50%) así como el rendimiento químico de la

reacción (56%), como es el caso del diastereoisómero **173**(*R_S,aR*) (Tabla 13, entrada **5**). Por último, es interesante destacar que cuando se utiliza como catalizador orgánico el diastereoisómero **173**(*R_S,aS*), epímero en el eje biarílico al anterior, se obtiene el mismo enantiómero y con un ee (46 %) muy similar al que se obtiene con el diastereoisómero **173**(*R_S,aR*) mientras que el rendimiento de la reacción desciende drásticamente (16%), (Tabla 13, entrada **6**). Aunque son necesarios más datos para evaluar el efecto de las dos quiralidades, central y axial sobre la reactividad y la enantioselectividad del proceso, este resultado parece indicar que la configuración del grupo sulfinilo es la responsable del sentido de la enantioselectividad mientras que la configuración del eje biarílico (o cooperación de ambas quiralidades) tiene algún efecto en la reactividad del catalizador orgánico.

Por otro lado, para comprobar la eficiencia de la tiourea **179**(*R_S,aR*) como catalizador orgánico, hemos realizado un ensayo preliminar en el que se ha utilizado solo un 20 mol% del compuesto (Tabla 13, entrada **7**). El resultado obtenido ha sido muy positivo y parece indicar que la sulfinitiourea **179**(*R_S,aR*) actúa como un verdadero catalizador bifuncional activando tanto a la hidrazona como al aliltriclorosilano lo que permitirá abrir una nueva línea de investigación partiendo de éste compuesto como cabeza de serie.

IV. 8. Conclusiones.

En este capítulo, se han sintetizado los yoduros de arilo **145**(*S_S*) y **147**(*R_S*) con los grupos *p*-tolil y *tert*-butilsulfinilo en posición *orto*. El acoplamiento de estos sulfóxidos con diferentes ácidos borónicos, catalizado por paladio, ha permitido desarrollar una nueva aproximación de Suzuki-Miyaura altamente atropodiastereoselectiva. La eficacia de la aproximación desarrollada ha sido validada mediante la síntesis de un gran número de biarilos enantiopuros de interés.

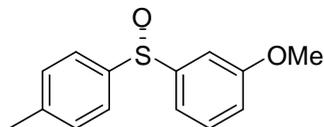
La utilidad de los compuestos obtenidos ha sido demostrada mediante la preparación de nuevos ligandos mixtos de tipo azufre-nitrógeno y azufre-fósforo, junto con un ligando bifuncional de tipo sulfinil tiourea.

Se ha llevado a cabo un estudio preliminar sobre el uso de estos ligandos en la reacción organocatalítica de alilación de *N*-benzoilhidrazonas con aliltriclorosilano, que ha mostrado que el ligando sulfinil tiourea **179**(*R_S*,*aR*) es capaz de catalizar la reacción utilizando tan solo 20 mol%.

Estos resultados prometedores, han abierto una nueva línea de investigación sobre la aplicación de nuestros ligandos en organocatálisis, que nos permitirá seguir optimizando las condiciones para mejorar los rendimientos químicos y las enantioselectividades.

IV. 9. Parte experimental.

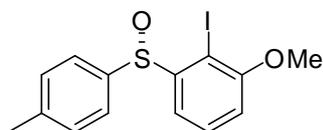
(*S*)-*p*-Tolil 3-metoxifenil sulfoxido, **144**(*S*_S).



En un matraz de 3 bocas, seco y bajo atmósfera de argón, que contiene Mg anhidro (635.72 mg, 26.15 mmol, 1.1 eq) se adiciona éter hasta recubrir el metal y se va añadiendo poco a poco 3-bromoanisol (3.31 mL, 26.15 mmol, 1.1 eq) y éter (10 mL) calentando al mismo tiempo con un secador, para generar el magnesiano. A continuación, el magnesiano formado se adiciona mediante cánula sobre una disolución de (*S*)-*p*-toluenosulfinato de mentilo **4**(*S*_S) (7 g, 23.77 mmol, 1eq.) en 10 mL de tolueno a 0°C. Tras 2 horas de reacción, adicionamos disolución saturada de NH₄Cl y extraemos la fase acuosa con AcOEt (4 x 60 mL). El conjunto de las fases orgánicas reunidas se lavan sucesivamente con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una mezcla de AcOEt/Hexano 1:3 como eluyente. Así, obtenemos **144**(*S*_S) (4.4g, 75.5%) como un sólido blanco.

P.f:	70 ° C
[α]_D²⁰:	+59.15 [c. 0.94, CHCl ₃]
¹H RMN:	(500 MHz) 7.52 (d, 2H, <i>J</i> = 15 Hz, Ar), 7.28-7.25 (m, 4H, Ar), 7.12 (d, 1H, <i>J</i> = 10 Hz, Ar), 6.92-6.87 (m, 1H, Ar), 3.79 (s, 3H, OCH ₃), 2.35 (s, 3H, CH ₃ C ₆ H ₄).
¹³C RMN:	(125 MHz) 160.33, 147.18, 142.51, 141.66, 130.20, 130.02, 124.96, 117.14, 116.84, 109.03, 55.52, 21.39.
EMAR:	Calculado para C ₁₄ H ₁₄ O ₂ S(M) ⁺ : 247.0792. Encontrado: 247.0784 (3.5 ppm)

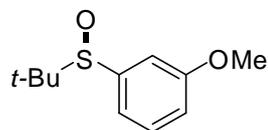
(S)-3-Metoxi-2-yodofenil *p*-tolil sulfoxido, 145(S_S).



En un matraz, seco y bajo atmósfera de argón, a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ se adiciona *n*BuLi (1.27 mL, 2.44 mmol, 1.2 eq.) sobre una disolución de (*i*Pr)₂NH (0.34 mL, 2.44 mmol, 1.2 eq.) en THF (2.5 mL). La disolución de LDA así formada, tras agitar durante 30 min a 0°C , se adiciona vía cánula sobre una disolución de **144(S_S)** (500 mg, 2.03 mmol, 1 eq.), en THF (2.05 mL) a -78°C . Tras agitar durante 2 h a -78°C , se adiciona una disolución de I₂ (619.3 mg, 2.44 mmol, 1.2 eq) en THF (2.5 mL). La reacción se mantiene bajo agitación durante una noche, dejando subir lentamente la temperatura. A continuación se trata la reacción mediante la adición de una disolución saturada de Na₂S₂O₃ y la fase acuosa se extrae con éter. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de AcOEt/Hexano 1:3, seguido de una recristalización de AcOEt/Hexano 1:1, obteniéndose **145(S_S)** (406 mg, 54%) como un sólido color crema.

P.f:	111 °C
[α]_D²⁰:	-7.86 [c. 0.98, CHCl ₃]
¹H RMN:	(500 MHz) 7.66 (d, 2H, <i>J</i> = 7.5 Hz, Ar), 7.62 (dd, 1H, <i>J</i> = 10 y 1.5 Hz, Ar), 7.53 (t, 1H, <i>J</i> = 6 Hz, Ar), 7.21 (d, 2H, <i>J</i> = 10 Hz, Ar), 6.90 (dd, 1H, <i>J</i> = 10 y 1.5 Hz, Ar), 3.90 (s, 3H, OCH ₃), 2.35 (s, 3H, CH ₃ C ₆ H ₄).
¹³C RMN:	(125 MHz) 158.07, 149.61, 141.98, 141.59, 130.44, 129.90, 126.90, 118.70, 112.99, 56.77, 21.49.
EMAR:	Calculado para C ₁₄ H ₁₃ IO ₂ S(M) ⁺ : 372.9759. Encontrado: 372.9748 (2.8 ppm)

(R)-3-Metoxifenil *tert*-butil sulfoxido, 146(R_S).



En un matraz de 3 bocas, seco y bajo atmósfera de argón, que contiene Mg anhidro (201.87 mg, 8.30 mmol, 1.1 eq.) se adiciona éter hasta recubrir el metal y se va añadiendo poco a poco 3-bromoanisol (1.05 mL, 8.30 mmol, 1.1 eq.) y éter, calentando al mismo tiempo con un secador, para generar el magnesiano. A continuación, el magnesiano formado se adiciona mediante cánula sobre una disolución de **34(R_S)** (2.75 g, 7.55 mmol, 1eq.) en 10 mL de tolueno a 0°C. Tras agitar durante 2 horas, adicionamos disolución saturada de NH₄Cl y extraemos la fase acuosa con AcOEt (4 x 60 mL). El conjunto de las fases orgánicas reunidas se lavan sucesivamente con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose 3.85 g de crudo de reacción.

El sulfóxido **146(R_S)** y la DAGOH **33** tienen un R_f muy similar por lo que para poder purificar el compuesto **146(R_S)** mediante columna cromatográfica decidimos acetilar el alcohol **33**. Para ello, en un matraz seco y bajo atmósfera de argón que contiene 3.64g de crudo, adicionamos 18 mL de Py, 18 mL de Ac₂O y una cantidad catalítica de DMAP. Una vez completada la reacción, se adiciona sobre un erlenmeyer con agua-hielo y esta mezcla se extrae con CH₂CL₂, a continuación, la fase orgánica se lava sucesivamente con disolución 2 M de H₂SO₄ (3 x 40 mL), con disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 40 mL) y con disolución saturada de NaCl (1 x 40 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de AcOEt/Hexano 1:2. Así, obtenemos **146(R_S)** (628mg, 82%) como un sólido blanco.

P.f: 87°C

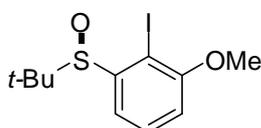
[α]_D²⁰: -111 [c. 0.85, CHCl₃]

¹H RMN: (400 MHz) 7.35 (t, 1H, $J = 8$ Hz, Ar), 7.17-7.11 (m, 1H, Ar), 7.08 (d, 1H, $J = 8$ Hz, Ar), 7.00 (dd, 1H, $J = 8$ y 2 Hz, Ar), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 1.17 (s, 9H, (CH₃)₃C).

¹³C RMN: (125 MHz) 159.77, 141.49, 129.20, 118.70, 117.46, 110.72, 55.93, 55.54, 22.88.

EMAR: Calculado para C₁₁H₁₆O₂S(M)⁺: 213.0949.
Encontrado: 213.0955 (-2.9 ppm)

(R)-3-Metoxi-2-yodofenil *tert*-butil sulfóxido, 147(R_S).



En un matraz seco y bajo atmósfera de argón a -40°C se adiciona *n*BuLi (2.31 mL, 4.44 mmol, 1.5 eq) sobre una disolución de (iPr)₂NH (0.62 mL, 4.44 mmol, 1.5 eq) en THF (4.5 mL), tras 30 min a 0°C , se obtiene una disolución de LDA, que se adiciona vía cánula sobre una disolución de **146(R_S)** (628 mg, 2.96 mmol, 1 eq), en THF (3 mL) a -78°C . Tras agitar durante 2 h, a -78°C , se adiciona una disolución de I₂ (1.13 g, 4.44 mmol, 1.5 eq) en THF (4.5 mL). La reacción se mantiene bajo agitación durante una noche, dejando subir lentamente la temperatura. A continuación, se trata la reacción mediante adición de una disolución saturada de Na₂S₂O₃ y se extrae la fase acuosa con éter. Las fases orgánicas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente la mezcla AcOEt/CH₂Cl₂ 1:9, obteniéndose **147(R_S)** (690 mg, 66.4 %) como un sólido color crema.

P.f: 81 °C

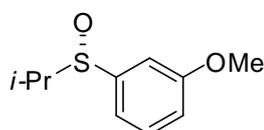
[α]_D²⁰: +170.32 [c. 0.95, CHCl₃]

¹H RMN: (500 MHz) 7.46 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz, Ar), 7.34 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, Ar), 6.93 (d, 1H, *J* = 8 Hz, Ar), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 1.29 (s, 9H, CH₃)₃C).

¹³C RMN: (125 MHz) 157.80, 146.12, 129.48, 121.05, 113.351, 89.43, 59.76, 56.80, 23.75.

EMAR: Calculado para C₁₁H₁₅IO₂S (M)⁺: 338.9915.
Encontrado: 338.9917 (-0.4 ppm).

(S)-3-Metoxifenil isopropil sulfoxido, 148(S_S).



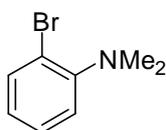
En un matraz de 3 bocas, seco y bajo atmósfera de argón, que contiene Mg anhidro (133.7 mg, 5.5 mmol, 1.1 eq.) se adiciona éter hasta recubrir el metal y se va añadiendo poco a poco 3-bromoanisol (0.7 mL, 5.5 mmol, 1.1 eq.) y éter calentando al mismo tiempo con un secador, de esta forma se obtiene el magnesiano. A continuación, el magnesiano formado se adiciona mediante cánula sobre una disolución del isopropilsulfinato **38(S_S)** (2.15 g, 5 mmol, 1eq.) en 4.5 mL de tolueno a 0°C. Tras agitar durante 2 horas de reacción adicionamos disolución saturada de NH₄Cl y extraemos la fase acuosa con AcOEt (4 x 20 mL). El conjunto de las fases orgánicas reunidas se lavan sucesivamente con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de AcOEt/Hexano 1:2. Así, obtenemos **148(S_S)** (370 mg, 82%) como un líquido viscoso transparente.

[α]_D²⁰: -151.5 [c. 0.1, CHCl₃]

¹H RMN: (500 MHz) 7.40 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, Ar), 7.20-7.19 (m, 1H, Ar), 7.11-7.09 (m, 1H, Ar), 7.03-7.00 (m, 1H, Ar), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 2.83 (sept, 1H, CH(CH₃)₂), 1.25 (d, 3H, $J = 7$ Hz, CH(CH₃)₂), 1.16 (d, 3H, $J = 7$ Hz, CH(CH₃)₂).

¹³C RMN: (125 MHz) 160.19, 143.35, 129.78, 117.34, 117.13, 109.41, 55.56, 54.67, 16.07, 13.92.

***N,N*-Dimetil-2-bromoanilina, 159.**

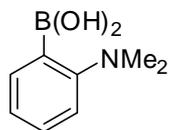


A una disolución de 2-Bromoanilina **158** (10 g, 58.10 mmol) y K₂CO₃ (20.03 g, 145 mmol) en acetonitrilo (116 mL) se adiciona yodometano (18.09 mL, 290.5 mmol) y la mezcla de reacción se deja agitando a reflujo durante 12 horas. Tras este tiempo, se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se hidroliza con agua (100 mL). La fase orgánica se extrae con éter (2 x 250 mL) y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras evaporar el disolvente a presión reducida, se obtiene un crudo que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una mezcla de ciclohexano/ éter 20:1 como eluyente. De esta forma se obtiene el compuesto **159** (3.67g, 92%) como un líquido incoloro.

¹H RMN: (300 MHz) 7.57 (dd, 1H, $J = 7.8$ y 1.2 Hz, Ar), 7.25 (td, 1H, $J = 8.1$ y 1.5 Hz, Ar), 7.10 (dd, 1H, $J = 7.8$ y 1.2 Hz, Ar), 6.89 (dt, 1H, $J = 7.5$ y 1.5 Hz, Ar), 2.82 (s, 6H, N(CH₃)₂).

¹³C RMN: (75 MHz) 151.8, 133.8, 128.1, 123.9, 120.5, 119.1, 44.2.

Ácido 2-(dimetilamino)fenilborónico, 156.



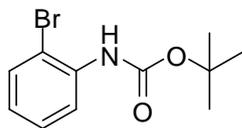
A una disolución de **159** (4 g, 20.11 mmol) en THF (30 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se adiciona gota a gota *n*-BuLi (21.10 mmol, 1.55 M en Hexano) bajo atmósfera de argón. La mezcla se agita durante 30 minutos a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se lleva a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La 2-Litio-1-*N,N*-dimetilanilina formada se agita durante 15 minutos a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Tras este tiempo, la mezcla de reacción se vuelve a enfriar a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y empieza a aparecer un precipitado blanco, se vuelve a adicionar THF (100 mL) y esta disolución se adiciona gota a gota a una disolución de triisopropil borato (9.23 mL, 40.20 mmol) en THF (33 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla se agita durante una hora a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se deja hasta temperatura ambiente durante una noche. La reacción se hidroliza con agua (150 mL) y la fase orgánica se extrae con AcOEt (3 x 100 mL), se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente a presión reducida en el rotavapor. De esta forma se obtiene **156** como un sólido marrón (2.24 g, 68%) que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación previa.

P.f: 105 $^{\circ}\text{C}$

^1H RMN: (300 MHz) 8.12 (s ancho, 2H, B(OH)₂), 7.90 (d, 1H, $J = \text{Ar}$), 7.47 (td, 1H, $J = 8.1$ y 1.7 Hz), 7.34 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, Ar), 7.24 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz, Ar), 2.74 (s, 6H, N(CH₃)₂).

^{13}C RMN: (75 MHz) 133.5, 132.1, 125.2, 124.5, 112.7, 46.6.

***N*-(*tert*-butoxicarbonil)-2-bromoanilina, **160**.**

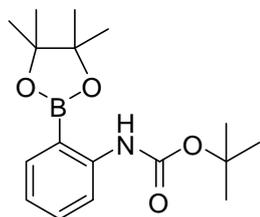


A una suspensión de NaH (0.66 g, 27.5 mmol) en THF (150 mL) se adiciona 2-bromoanilina **158** (4.30 g, 2.73 mL, 25 mmol). La mezcla se calienta a reflujo durante una hora y después se deja enfriar hasta temperatura ambiente, posteriormente se adiciona di-*tert*-butildicarbonato (6.55 g, 6.9 mL, 30 mmol) y se deja agitar la mezcla durante media hora. Finalmente, se adiciona una segunda porción de NaH (0.66 g, 27.5 mmol) y la reacción se lleva a reflujo durante toda la noche. La reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se trata cuidadosamente con agua, la mezcla se extrae con éter (3 x 20 mL) y la fase orgánica se lava con disolución saturada de NH₄Cl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando la mezcla hexano/éter 20:1. De esta forma se obtiene **160** (2.95g, 96%) como un aceite.

¹H RMN: (500 MHz) 8.12 (d, 1 H, *J* = 9.7 Hz, NH*Boc*), 7.48 (dd, 1H, *J* = 8.0 y 1.5 Hz, Ar), 7.26 (t, 1 H, *J* = 8.7 Hz, Ar), 6.99 (s, 1H, Ar), 6.87 (t, 1H, *J* = 6.9 Hz), 1.51 (s, 9H, O(CH₃)₃).

¹³C RMN: (125 MHz) 152.3, 136.3, 132.2, 128.3, 123.8, 120.1, 112.4, 81.0.

2-(*tert*-butoxicarbamoil)fenilboronato de pinacol, 157.

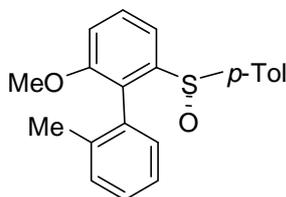


A una disolución de **160** (3.54 g, 13.33 mmol) en 35.4 mL de éter se adiciona a temperatura ambiente 10 mL (16 mmol) de MeLi (1.6 M), después de media hora, enfriamos a -78°C y adicionamos 22.6 mL (29.33 mmol) de *t*-BuLi (1.3M), dejamos la mezcla durante 1 h a -78°C y tras este tiempo adicionamos el $\text{B}(\text{MeO})_3$ (5.22mL, 46.7 mmol) y dejamos subir poco a poco la temperatura hasta temperatura ambiente, finalmente adicionamos Pinacol (8.85 g, 74.65 mmol) y dejamos agitando la mezcla durante toda la noche. La reacción se trata evaporando a presión reducida el disolvente, disolviendo el crudo en CH_2Cl_2 y filtrando con celita. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice tratado previamente con 10% de Et_3N , utilizando una mezcla de eluyentes de AcOEt/Hexano 1:12. Así obtenemos el compuesto **157** (2.03 g, 47 %) como un sólido color crema.

^1H RMN: (500 MHz) 8.66 (s ancho, 1H, NH_{Boc}), 8.15 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, Ar), 7.69 (dd, 1H, $J = 7.4$ y 1.7 Hz, Ar), 7.39 (td, 1H, $J = 8.7$ y 1.7Hz, Ar), 6.96 (td, 1H, $J = 7.3$ y 1.0 Hz, Ar), 1.50 (s, 9H, $\text{O}(\text{CH}_3)_3$), 1.34 (s, 12H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_3)_2\text{CO}$).

^{13}C RMN: (125 MHz) 153.1, 145.3, 136.2, 132.7, 121.5, 117.6, 84.2, 79.7, 28.4, 24.8.

(S)-2-Metoxi-2'-metil-6-(*p*-tolilsulfinil)bifenilo, 162.



En un matraz seco y bajo atmósfera de argón se prepara una “disolución **A**” del sulfóxido **145(S_S)** (100 mg, 0.27 mmol, 1 eq), dppf (22.85 mg, 0.04 mmol, 0.15 eq) y Pd(OAc)₂ en 1 mL de dioxano y se deja agitar durante 30 minutos; Se prepara en otro matraz seco y bajo atmósfera de argón una “suspensión **B**” del ácido 2-metilborónico **151** (73.42 mg, 0.54 mmol, 2 eq.) y CsF (164 mg, 1.08 mmol, 4 eq.) en 1 mL de dioxano y se deja agitando también durante 30 minutos. Al cabo de este tiempo, se adiciona **A** sobre **B** y se mantiene a reflujo de dioxano. Después de 12 h, se adiciona agua y la fase acuosa se extrae con AcOEt (3 x 25 mL), el conjunto de las fases orgánicas reunidas se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice con AcOEt/Hexano 1:2 como eluyente obteniéndose así **162** (90%) como una mezcla 3: 2 de los dos diastereoisómeros, que presentan el mismo R_f en diferentes mezclas de eluyentes, por lo que no ha sido posible su separación mediante cromatografía en columna.

P.f: 142 ° C

¹H RMN: (300 MHz) 7.89 (dd, 1H, *J* = 7.9 y 0.9 Hz, Ar), 7.81 (dd, 1H, *J* = 7.9 y 0.9 Hz, Ar), 7.61 (t, 2H, *J* = 8.1 Hz, Ar), 7.31-7.32 (m, 6H, Ar), 7.00-7.40 (m, 4H, Ar), 6.85 (d, 4H, *J* = 8.1 Hz, Ar), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃), 1.13 (s, 6H, *p*-CH₃-C₆H₄).

¹³C RMN: (75 MHz) 162.9, 144.6, 139.0, 137.2, 130.5, 132.7, 129.7, 129.6, 129.4, 128.6, 126.5, 125.7, 123.0, 115.4, 112.6, 55.9, 21.4, 18.6.

EMAR: Calculado para C₂₁H₂₀O₂NaS(M + Na)⁺: 359.1076

Encontrado: 359.1079.

(S)-2-metoxi-2'-dimetilamino-6-(p-tolilsulfinil)bifenilo, 163.



En un matraz seco y bajo atmósfera de argón se prepara una “disolución A” del sulfóxido **145**(S_S) (100 mg, 0.27 mmol, 1 eq), dppf (22.85 mg, 0.04 mmol, 0.15 eq) y Pd(OAc)₂ en 1 mL de dioxano y se deja agitar durante 30 minutos; al mismo tiempo, se prepara en otro matraz seco y bajo atmósfera de argón una “suspensión B” del ácido 2-*N,N*-dimetilaminofenil borónico **156** (89 mg, 0.54 mmol, 2 eq.) y CsF (164 mg, 1.08 mmol, 4 eq.) en 1 mL de dioxano y se deja agitando también durante 30 minutos. Al cabo de este tiempo, se adiciona A sobre B y se deja a reflujo de dioxano. Después de 12 h, se adiciona agua y la fase acuosa se extrae con AcOEt (3 x 25 mL), el conjunto de las fases orgánicas reunidas se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. Así se obtiene **163** (92%) como una mezcla (75 :25) de dos diastereoisómeros que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando AcOEt/ Hexano 1: 1 como eluyente, aislándose uno de los dos diastereoisómeros.

P.f: 94 ° C

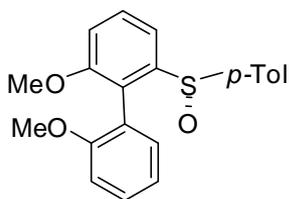
[α]_D²⁰: -128.96 [c. 1, CHCl₃]

¹H RMN: (300 MHz) 7.74 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz, Ar), 7.49 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz, Ar), 7.35 (td, 1H, $J = 8.3$ y 1.5 Hz, Ar), 7.13 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, Ar), 7.06 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, Ar), 7.04 y 6.93 (A₂B₂, 4H, p-CH₃-C₆H₄), 6.91 (t, 1H, $J = 8.3$ Hz, Ar), 6.73 (dd, 1H, $J = 7.6$ y 1.7 Hz, Ar), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 2.61 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.88 (s, 3H, p-CH₃-C₆H₄).

^{13}C RMN: (75 MHz) 156.3, 151.8, 146.7, 143.1, 140.6, 133.0, 129.3, 129.1, 127.4, 126.0, 124.9, 121.4, 118.4, 115.6, 113.1, 55.9, 43.0, 42.8, 21.3.

EMAR: Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{S}$ (M) $^+$: 366.1522
Encontrado: 366.1526.

(S)-2,2'-Dimetoxi-6-(p-tolilsulfinil)bifenilo, 164.



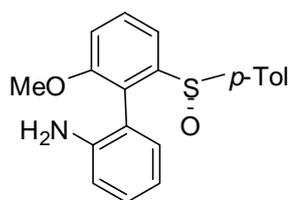
En un matraz seco y bajo atmósfera de argón se prepara una “disolución A” del sulfóxido **145(S_S)** (100 mg, 0.27 mmol, 1 eq), dppf (22.85 mg, 0.04 mmol, 0.15 eq) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ en 1 mL de dioxano y se deja agitar durante 30 minutos; al mismo tiempo, se prepara en otro matraz seco y bajo atmósfera de argón una “suspensión B” del ácido 2-metoxiborónico **152** (82 mg, 0.54 mmol, 2 eq.) y CsF (164 mg, 1.08 mmol, 4 eq.) en 1 mL de Dioxano y se deja agitando también durante 30 minutos. Al cabo de este tiempo, se adiciona A sobre B y se deja a reflujo de dioxano. Después de 12 h, se adiciona agua y la fase acuosa se extrae con AcOEt (3 x 25 mL), el conjunto de las fases orgánicas reunidas se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice con AcOEt/Hexano 1:2 como eluyente obteniéndose así **164** (77%) como una mezcla 1: 1 de dos diastereoisómeros que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando AcOEt/ Hexano 1: 1 como eluyente, obteniéndose uno de los dos diastereoisómeros.

P.f: 105 °C

$[\alpha]_D^{20}$: -245.46 [c. 0.97, CHCl_3]

¹H RMN:	(500 MHz) 7.76 (dd, 1H, $J = 7.5$ y 1.5 Hz, Ar), 7.54-7.44 (m, 2H, Ar), 7.38-7.23 (m, 1H, Ar), 7.29 (dd, 1H, $J = 7.5$ y 1.5 Hz, Ar), 7.02-6.91 (m, 3H, Ar), 6.87 (td, 1H, $J = 7.5$ y 1.5 Hz, Ar), 7.69 (d, 1H, $J = 10$ Hz, Ar), 6.63 (dd, 1H, $J = 7.5$ y 1.5 Hz, Ar), 3.85 (s, 3H, OCH ₃), 3.71 (s, 3H, OCH ₃), 2.30 (s, 3H, CH ₃ C ₆ H ₄).
¹³C RMN:	(125 MHz) 156.79, 146.44, 142.44, 141.64, 132.87, 131.51, 129.93, 129.46, 129.24, 126.36, 125.55, 124.86, 122.47, 121.79, 120.29, 116.22, 113.09, 111.21, 56.19, 56.05, 29.71.
EMAR:	Calculado para C ₂₁ H ₂₀ O ₃ S(M) ⁺ : 353.1211. Encontrado: 353.1209 (0.5 ppm)

(S)-2-Metoxi-2'-amino-6-(*p*-tolilsulfinil)bifenilo, 172.



En un matraz seco y bajo atmósfera de argón que contiene el sulfóxido **145(S_S)** (29 mg, 0.09 mmol), S-Phos (4.8 mg, 0.012 mmol), Pd(OAc)₂ (1.7 mg, 0.0078 mmol), **157** (50 mg, 0.16 mmol) y Cs₂CO₃ (102 mg, 0.31 mmol), se adicionan 1mL de dioxano, 0.5 mL de H₂O destilada y se calienta a 70°C durante 1h. La reacción se trata adicionando H₂O destilada, la fase orgánica se extrae con AcOEt, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida en el rotavapor. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice con una mezcla de eluyentes de AcOEt/Hexano 1:2, de esta forma se obtiene con un 83% de rendimiento el 2-metoxi-2'-*N*-*terc*-butoxicarbamoil-6-(*p*-tolilsulfinil)bifenilo **165** como una mezcla 50:50 de dos diastereoisómeros imposible de separar por cromatografía en columna de gel de sílice.

A una disolución de esta mezcla de diastereoisómeros (32 mg, 0.073 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) bajo atmósfera de argón se adiciona a temperatura ambiente CF_3COOH (222.5 μL , 2.19 mmol) para desproteger el grupo amino. La reacción se deja agitando durante 2h. El tratamiento se lleva a cabo evaporando los productos volátiles a presión reducida en el rotavapor, redisolviendo en CH_2Cl_2 y lavando con disolución saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. De esta forma se obtiene la mezcla de los dos diastereoisómeros con un rendimiento de 75%. Esta mezcla se separa mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose cada diastereoisómero con un rendimiento del 37%.

Diastereoisómero 1:

^1H RMN: (500 MHz,) 7.87 (d, 1H, $J = 8$ Hz, Ar), 7.62 (t, 1H, $J = 8$ Hz, Ar), 7.26-7.20 (m, 2H, Ar), 7.09-7.03 (m, 5H, Ar), 6.93 (t, 1H, $J = 7$ Hz, Ar), 6.60 (d, 1H, $J = 8$ Hz, Ar), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 2.68 (s ancho, 2H, NH_2), 2.33 (s, 3H, PhCH_3).

^{13}C RMN: (125 MHz) 157.19, 146.86, 145.01, 141.43, 131.31, 129.95, 129.74, 129.46, 126.10, 125.36, 119.49, 118.73, 116.35, 116.00, 113.27, 113.14, 56.32, 29.71, 21.44.

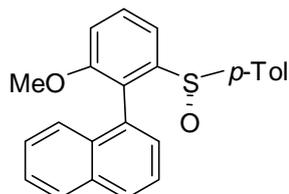
EMAR: Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}(\text{M})^+$: 338.1214.
Encontrado: 338.1224 (-2.8 ppm)

Diastereoisómero 2:

^1H RMN: (500 MHz) 7.81 (d, 1H, $J = 8$ Hz, Ar), 7.60 (t, 1H, $J = 8$ Hz, Ar), 7.24 (t, 1H, $J = 5$ Hz, Ar), 7.18-7.10 (m, 5H, Ar), 6.86 (d, 1H, $J = 8$ Hz, Ar), 6.69 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, Ar), 6.47 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, Ar), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.56 (s ancho, 2H, NH_2), 2.35 (s, 3H, PhCH_3).

¹³C RMN: (125 MHz) 157.41, 146.59, 143.66, 141.49, 132.20, 130.23, 129.60, 129.53, 125.86, 125.15, 118.49, 118.23, 116.19, 115.87, 113.80, 56.15, 29.70, 21.43.

(S)-1-[2-metoxi-6-(p-tolilsulfinil)fenil]naftaleno, 166.

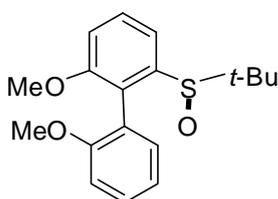


En un matraz seco y bajo atmósfera de argón que contiene el sulfóxido **145(S_S)** (27.5 mg, 0.08 mmol), S-Phos (4.6 mg, 0.011 mmol), Pd(OAc)₂ (1.7 mg, 0.008 mmol), ácido naftilborónico (25.5 mg, 0.15 mmol) y Cs₂CO₃ (97 mg, 0.30 mmol), se adicionan 1mL de Dioxano, 0.5 mL de H₂O destilada y se calienta a 70 ° C durante 1h. La reacción se trata adicionando H₂O destilada, la fase orgánica se extrae con AcOEt, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida en el rotavapor. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice con una mezcla de eluyentes de AcOEt/Hexano 1:2, de esta forma se obtiene con un 50% de rendimiento **166** como una mezcla de dos diastereoisómeros (% de e. d. 60 %) imposible de separar por cromatografía en columna de gel de sílice.

¹H RMN: (400 MHz) (Espectro correspondiente a una mezcla 80:20 de dos diastereoisómeros): *Diastereoisómero mayoritario*: 7.93 (t, 4H, *J* = 7.5 Hz, Ar), 7.79-7.68 (m, 2H, Ar), 7.48-7.44 (m, 1H, Ar), 7.37-7.30 (m, 1H, Ar), 7.17-7.07 (m, 5H, Ar), 7.75 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 2.35 (s, 3H, CH₃C₆H₄). *Diastereoisómero minoritario*: 7.61 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz, Ar), 7.55-7.52 (m, 8H, Ar), 6.96-6.93 (m, 1H, Ar), 6.63 (d, 1H, *J* = 8 Hz, Ar), 6.57 (s, 3H, Ar), 3.64 (s, 3H, OCH₃), 2.06 (s, 3H, CH₃C₆H₄).

¹³C RMN: (100 MHz) (Espectro correspondiente a una mezcla 80:20 de dos diastereoisómeros): 157.77, 157.66, 146.68, 142.64, 141.79, 141.41, 140.66, 134.28, 133.75, 133.52, 132.25, 131.72, 131.13, 130.28, 130.08, 129.81, 129.27, 129.21, 128.92, 128.55, 128.24, 128.10, 127.23, 127.03, 126.42, 126.38, 126.13, 125.76, 125.64, 125.60, 125.54, 125.00, 118.43, 117.77, 116.27, 116.24, 113.66, 113.00, 110.60, 56.37, 56.28, 29.98, 21.71, 21.36.

(R)-2,2'-Dimetoxi-6-(*tert*-butilsulfinil)bifenilo, 167.



En un matraz seco y bajo atmósfera de argón se prepara una “disolución A” de **147(R_S)** (75 mg, 0.23 mmol, 1 eq), S-Phos (14 mg, 0.034 mmol, 0.15 eq) y Pd(OAc)₂ (3 mg, 0.03 mmol) en 0.5 mL de DMF y se deja agitar durante 30 min; al mismo tiempo, se prepara en otro matraz seco y bajo atmósfera de argón una “suspensión B” del ácido 2-metoxiborónico **152** (70 mg, 0.46 mmol, 2 eq.) y Cs₂CO₃ (300 mg, 0.92 mmol, 4 eq.) en 0.5 mL de DMF y se deja agitando también durante 30 min. Al cabo de este tiempo, se adiciona A sobre B y posteriormente 0.5 mL de H₂O. Transcurridas 24h se trata la reacción, para ello en primer lugar se evapora la DMF y el agua a presión reducida en el rotavapor, se añade agua y la fase acuosa se extrae con AcOEt (3 x 25 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. El análisis del espectro de RMN del crudo muestra que se han formado dos diastereoisómeros en una proporción aproximada de 90:10 y tras separarlos mediante cromatografía en columna de gel de sílice con AcOEt/Hexano 1:1 como eluyente se observa por RMN que la primera fracción (R_f = 0.36 en AcOEt/Hexano 2:1) corresponde

en realidad a la mezcla de dos compuestos, el diastereoisómero minoritario de **167** y el sulfóxido que ha perdido el átomo de yodo **146(R_S)** y la segunda (R_f= 0.22 en AcOEt/Hexano 2:1) corresponde al diastereoisómero mayoritario de **167** que se obtiene con un rendimiento del 65.2%.

P.f.: 128 ° C

[α]_D²⁰: +212.35 [c. 0.51, CHCl₃]

(Diastereoisómero mayoritario)

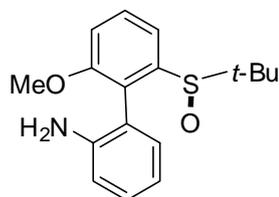
¹H RMN: (400 MHz) 7.60 (dd, 1H, *J* = 8 y 1.2 Hz, Ar), 7.52 (t, 1H, *J* = 8 Hz, Ar), 7.38-7.27 (m, 1H, Ar), 7.13 (m, 2H, Ar), 6.99-6.91 (m, 2H, Ar), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 1.00 (s, 9H, (CH₃)₃C).

¹³C RMN: (125 MHz) 156.40, 155.89, 141.96, 133.84, 129.52, 128.50, 126.90, 122.43, 119.69, 118.33, 113.84, 111.01, 56.97, 56.05, 55.60, 23.30.

EMAR: Calculado para C₁₆H₂₂O₃S(M)⁺: 319.1367.

Encontrado: 319.1372.

(R)-2-Metoxi-2'-amino-6-(*tert*-butilsulfinil)bifenilo, 173.



En un matraz seco y bajo atmósfera de argón que contiene **147(R_S)** (450 mg, 1.38 mmol), S-Phos (84 mg, 0.28 mmol), Pd(OAc)₂ (30 mg, 0.14 mmol), **157** (1 g, 2.76 mmol) y Cs₂CO₃ (1.8 g, 5.52 mmol), se adicionan 20 mL de dioxano, 10 mL de H₂O destilada y se calienta a 75° C durante una hora. La reacción se trata adicionando H₂O destilada, la fase orgánica se extrae con AcOEt, se seca sobre

Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida en el rotavapor. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice con una mezcla de eluyentes de AcOEt/Hexano 1:2, de esta forma se obtiene con un 86% de rendimiento el 2-metoxi-2'-*N*-*tert*-butoxicarbamoil-6-(*tert*-butilsulfinil)bifenilo **168** como una mezcla 95:5 de dos diastereoisómeros imposible de separar por cromatografía en columna de gel de sílice.

A una disolución de esta mezcla de diastereoisómeros (476 mg, 1.18 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se adiciona a temperatura ambiente CF₃COOH (4.40 mL, 59 mmol) para desproteger el grupo amino. La reacción se deja agitando durante 2h. El tratamiento se lleva a cabo evaporando los productos volátiles a presión reducida en el rotavapor, redisolviendo en CH₂Cl₂ y lavando con disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. De esta forma se obtiene la mezcla de los dos diastereoisómeros con un rendimiento de 76%, esta mezcla se separa mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el diastereoisómero mayoritario **173(R_S,aR)** con un rendimiento del 70% y el minoritario **173(R_S,aS)** con un rendimiento del 6%.

Diastereoisómero mayoritario: 173(R_S,aR)

[α]_D²⁰:	+223 [c. 0.50, CHCl ₃]
¹H RMN:	(500 MHz) 7.71 (dd, 1H, <i>J</i> = 8 y 1 Hz, Ar), 7.57 (t, 1H, <i>J</i> = 8 Hz, Ar), 7.26 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.5 y 1.5 Hz, Ar), 7.21 (td, 1H, <i>J</i> = 8 y 1.5 Hz, Ar), 7.12 (dd, 1H, <i>J</i> = 8 y 0.5 Hz, Ar), 6.85 (td, 1H, <i>J</i> = 7.5 y 1 Hz, Ar), 6.74 (dd, 1H, <i>J</i> = 8 y 1 Hz, Ar), 3.85 (s, 3H, OCH ₃), 3.66 (s ancho, 2H, NH ₂), 1.02 (s, 9H, C(CH ₃) ₃).
¹³C RMN:	(125 MHz) 156.21, 145.63, 142.36, 132.72, 129.32, 128.90, 128.72, 120.54, 119.79, 118.33, 116.19, 113.23, 56.62, 56.29, 22.81.
EMAR:	Calculado para C ₁₇ H ₂₁ NO ₂ S(M) ⁺ : 304.1371. Encontrado: 304.1373 (- 0.6 ppm)

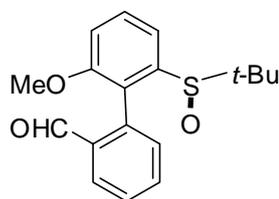
Diastereoisómero minoritario: **173**(*R_S*, *aS*)

[α]_D²⁰: +20 [c. 0.13, CHCl₃]

¹H RMN: (500 MHz) 7.62 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, Ar), 7.56 (t, 1H, *J* = 8 Hz, Ar), 7.21-7.14 (m, 2H, Ar), 6.97 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, Ar), 6.78 (t, 2H, *J* = 7.5, Ar), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.12 (s ancho, 2H, NH₂), 1.07 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C RMN: (125 MHz) 157.08, 143.41, 142.09, 133.16, 129.23, 127.25, 119.02, 118.93, 117.53, 115.67, 114.35, 57.80, 56.12, 29.70.

(*R*)-2-Metoxi-2'-formil-6-(*tert*-butilsulfinil)bifenilo, 169.



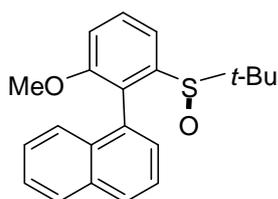
En un matraz seco y bajo atmósfera de argón que contiene el sulfóxido **147**(*R_S*) (25 mg, 0.08 mmol), S-Phos (4.6 mg, 0.011 mmol), Pd(OAc)₂ (1.7 mg, 0.008 mmol), ácido 2-formilfenil borónico **155** (22.2 mg, 0.15 mmol) y Cs₂CO₃ (97 mg, 0.30 mmol), se adicionan 1mL de dioxano, 0.5 mL de H₂O destilada y se calienta a 70 ° C durante 1h. La reacción se trata adicionando H₂O destilada, la fase orgánica se extrae con AcOEt, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida en el rotavapor. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice con una mezcla de eluyentes de AcOEt/Hexano 1:1, de esta forma se obtiene con un 55% de rendimiento **169** como una mezcla 25: 75 de dos diastereoisómeros imposible de separar por cromatografía en columna de gel de sílice.

¹H RMN: (500 MHz) (Datos tomados de un espectro correspondiente a una mezcla 75:25 de dos diastereoisómeros): *Diastereoisómero mayoritario*: 9.78 (s, 1H, ArCOH), 8.01 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, Ar),

7.74-7.67 (m, 2H, Ar), 7.60-7.50 (m, 3H, Ar), 7.11 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 0.98 (s, 9H, C(CH₃)₃).
Diastereoisómero minoritario: 9.88 (s, 1H, ArCOH), 8.06 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, Ar), 7.66-7.61 (m, 5H, Ar), 7.26 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, Ar), 7.17 (dd, 1H, $J = 7.2$ y 2 Hz, Ar), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 1.03 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C RMN: (125 MHz) (Espectro correspondiente a una mezcla 72: 28 de dos diastereoisómeros): 192.17, 191.08, 156.98, 156.50, 141.63, 137.00, 135.01, 134.26, 134.07, 134.04, 133.78, 133.64, 133.30, 132.85, 132.85, 132.19, 130.14, 128.94, 128.83, 127.89, 126.25, 119.81, 118.95, 118.35, 114.03, 113.72, 113.21, 58.22, 29.96, 28.96, 23.63, 23.32.

(R)-1-[2-(*tert*-butilsulfinil)-6-metoxifenil]naftaleno, 170.



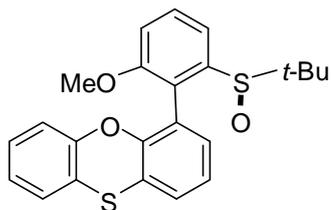
En un matraz seco y bajo atmósfera de argón que contiene el sulfóxido **147**(*R_S*) (25 mg, 0.08 mmol), S-Phos (4.6 mg, 0.011 mmol), Pd(OAc)₂ (1.7 mg, 0.008 mmol), ácido naftilborónico **153** (25.5 mg, 0.15 mmol) y Cs₂CO₃ (97 mg, 0.30 mmol), se adicionan 1mL de Dioxano, 0.5 mL de H₂O destilada y se calienta a 70°C durante 1h. La reacción se trata adicionando H₂O destilada, la fase orgánica se extrae con AcOEt, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida en el rotavapor. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice con una mezcla de eluyentes de AcOEt/Hexano 1:1, de esta forma se obtiene con un 66% de

rendimiento **170** como una mezcla 3: 97 de dos diastereoisómeros imposible de separar por cromatografía en columna de gel de sílice.

¹H RMN: (500 MHz) (Datos tomados de un espectro correspondiente a una mezcla 3: 97 de dos diastereoisómeros): 7.93-7.91 (m, 2H, Ar diast. Mayoritario), 7.72-7.70 (m, 1H, Ar diast. Mayoritario), 7.65 (t, 1H, $J = 10$ Hz, Ar diast. Mayoritario), 7.54-7.50 (m, 3H, Ar diast. Mayoritario), 7.48-7.45 (m, 1H, Ar diast. Mayoritario), 7.33 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, Ar diast. Mayoritario), 7.20 (d, 1H, $J = 10$ Hz, Ar diast Mayoritario), 3.69 (s, 3H, OCH₃ diast. Mayoritario), 3.67 (s, 3H, OCH₃ diast. Minoritario), 1.04 (s, 9H, C(CH₃)₃ diast. Mayoritario), 0.82 (s, 9H, C(CH₃)₃ diast. Minoritario).

¹³C RMN: (125 MHz) (Datos tomados de un espectro correspondiente a una mezcla 93: 7 de dos diastereoisómeros, todas las señales corresponden al diastereoisómero mayoritario): 157.21, 142.53, 133.40, 132.18, 131.49, 130.54, 129.17, 129.10, 128.51, 128.27, 127.03, 125.99, 124.99, 124.31, 118.71, 113.90, 57.08, 56.13, 23.48.

(R)-1-[2-(*tert*-butilsulfinil)-6-metoxifenil]fenoxatiino, 171.



En un matraz seco y bajo atmósfera de argón que contiene el sulfóxido **147(R_S)** (25 mg, 0.08 mmol), S-Phos (4.6 mg, 0.011 mmol), Pd(OAc)₂ (1.7 mg,

0.008 mmol), ácido 4-fenoxantiin borónico **154** (36.1 mg, 0.15 mmol) y Cs_2CO_3 (97 mg, 0.30 mmol), se adicionan 1 mL de dioxano, 0.5 mL de H_2O destilada y se calienta a 70°C durante 1h. La reacción se trata adicionando H_2O destilada, la fase orgánica se extrae con AcOEt, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida en el rotavapor. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice con una mezcla de eluyentes de AcOEt/Hexano 1:1, de esta forma se obtiene con un 45% de rendimiento una mezcla de **146(R_S)** y los dos diastereoisómeros de **171** (e.d. 70%) imposible de separar por cromatografía en columna de gel de sílice.

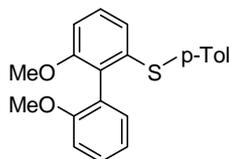
¹H RMN: (500 MHz) (Datos tomados de un espectro correspondiente a una mezcla de **146(R_S)** y de los dos diastereoisómeros de **171** en una relación 85:15): 7.67 (dd, 1H, $J = 8$ y 1.2 Hz, Ar diast. Mayoritario), 7.60 (t, 1H, $J = 8$ Hz, Ar diast. Minoritario), 7.59 (t, 1H, $J = 8$ Hz, Ar diast. Mayoritario), 7.39 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz, Ar **146(R_S)**), 7.25-6.68 (m, Ar mezcla de **146(R_S)**, diast. Mayoritario y diast. Minoritario), 3.87 (s, 3H, OCH_3 de **146(R_S)**), 3.78 (s, 3H, OCH_3 de diast. Mayoritario), 3.69 (s, 3H, OCH_3 de diast. Minoritario), 1.20 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ de **146(R_S)**), 1.05 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ de diast. Minoritario), 1.00 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ de diast. Mayoritario).

¹³C RMN: (125 MHz) (Datos tomados de un espectro correspondiente a una mezcla de **146(R_S)** y de los dos diastereoisómeros de **171** en una relación 85:15): *Diastereoisómero mayoritario:* 156.58, 151.58, 148.80, 142.03, 132.33, 129.04, 127.98, 126.60, 126.15, 125.38, 123.37, 123.20, 120.65, 119.71, 118.94, 118.45, 113.79, 57.36, 56.08, 23.30, 22.85.

Procedimiento general para la reducción de los sulfóxidos 164, 163 y 167.

En un matraz seco y bajo atmósfera de argón que contiene una disolución del sulfóxido correspondiente (1 eq.) y NaI (3 eq.) en acetona (0.2 M), se adiciona a -40°C una disolución de anhídrido trifluoroacético (5 eq.) en acetona (2M). Una vez finalizada la reacción (10 min), se trata mediante la adición de disolución de sulfito sódico seguida de adición de disolución saturada de NaHCO_3 y extracción de la fase orgánica con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida en el rotavapor.

(-)-2,2'-Dimetoxi-6-(*p*-tolilsulfenil)bifenilo, 174.



Se prepara siguiendo el procedimiento general a partir de **164**.

Rendimiento: 83%

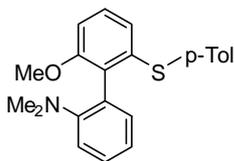
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -14.4 (c 1, CHCl_3)

$^1\text{H RMN}$: (300 MHz) 7.38 (td, 1H, $J = 7.3$ y 1.7 Hz, Ar), 7.24 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, Ar), 7.18 y 7.08 (A_2B_2 , 4H, $J = 7.3$ Hz, $p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$), 7.02 (t, 2H, $J = 8.5$ Hz, Ar), 6.81 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, Ar), 6.71 (dd, 1H, $J = 7.9$ y 0.9 Hz, Ar), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 2.33 (s, 3H, $p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$).

$^{13}\text{C RMN}$: (125 MHz) 21.1, 55.7, 56.0, 108.7, 111.2, 113.2, 120.4, 121.6, 122.4, 127.7, 128.5, 129.1, 129.8, 131.7, 132.9, 133.2, 137.7, 157.3, 158.9.

EMAR: Calculado para $C_{21}H_{20}NaO_2S$ ($M + Na^+$)⁺: 359.1076.
Encontrado: 359.1077.

(-)-2-metoxi-2'-dimetilamino-6-(*p*-tolilsulfenil)bifenilo, 175



Se prepara siguiendo el procedimiento general a partir de **163**.

Rendimiento: 76%

P.f.: 104.5°C.

[α]_D²⁰: -24.3 [c 1, chloroformo];

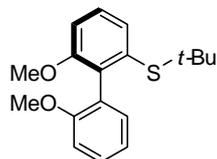
¹H RMN: (300 MHz) 7.34 (td, 1H, $J = 8.3$ y 1.7 Hz, Ar), 7.24 y 7.08 (A₂B₂, 4H, $J = 8.1$ Hz, *p*-CH₃-C₆H₄), 7.14 (t, 1H, $J = 2.3$ Hz, Ar), 7.12 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz, Ar), 7.10 (d, 1H, $J = 5.3$ Hz, Ar), 7.03 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz, Ar), 6.79 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, Ar), 6.69 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, Ar), 4.08 (s, 3H, OCH₃), 2.60 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.33 (s, 3H, *p*-CH₃-C₆H₄).

¹³C RMN: (75 MHz) 20.8, 44.2, 55.7, 108.5, 110.2, 110.9, 120.1, 123.9, 126.4, 126.7, 127.7, 129.0, 129.4, 132.2, 134.3, 136.6, 138.0, 151.8, 159.5.

EMAR: Calculado para $C_{22}H_{24}NOS$ (M)⁺: 350.1573.

Encontrado: 350.1575.

(+)-2,2'-Dimetoxi-6-(*tert*-butilsulfenil)bifenilo, 176.

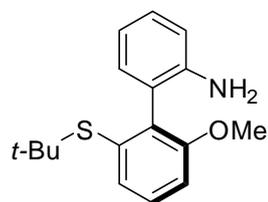


Se prepara siguiendo el procedimiento general a partir de **167**.

Rendimiento: 97%

$[\alpha]_D^{20}$:	+57.39 [c 0.87, CHCl ₃]
$^1\text{H RMN}$:	(300 MHz) 7.359 (m, 2H, Ar), 7.30 (m, 1H, Ar), 7.13 (dd, 1H, $J=7.5$ y 2 Hz, Ar), 7.01 (m, 2H, Ar), 6.96 (dd, 1H, $J^1=8$ y 0.5 Hz, Ar), 3.75 (s, 3H, OCH ₃), 3.74 (s, 3H, OCH ₃), 1.15 (s, 9H, C(CH ₃) ₃)
$^{13}\text{C RMN}$:	(100 MHz) 157.6, 157.3, 134.4, 133.651, 132.5, 130.3, 128.5, 127.5, 126.6, 119.5, 111.4, 110.5, 56.0, 55.4, 46.7, 31.3.

(*aR*)-2-Metoxi-2'-amino-6-(*tert*-butilsulfenil)bifenilo, 177(*aR*).

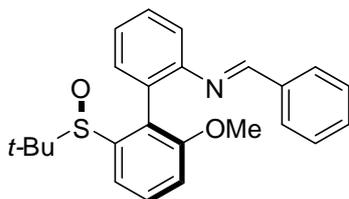


En un matraz seco y bajo atmósfera de argón que contiene una disolución de **173**(*R_S*,*aR*) (304 mg, 1 mmol, 1 eq.) en tolueno (13 mL) se adiciona Et₃N (1.4 mL, 10 mmol, 10 eq.) y HSiCl₃ (1.4 mL, 15 mmol, 15 eq.) y se mantiene a reflujo durante 3h. Transcurrido este tiempo, se lleva a cabo el tratamiento de la reacción mediante adición de una mezcla CH₂Cl₂ (33 mL)/NaOH (10%) (33 mL) y extracción de

la fase orgánica con CH₂Cl₂. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida en el rotavapor. De esta forma se obtiene **177(aR)** (272mg, 95%) como un aceite marrón.

[α]_D²⁰:	-10.17 [c. 0.6, CHCl ₃]
¹H RMN:	(500 MHz) 7.38 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz, Ar), 7.33 (t, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz, Ar), 7.20 (t, <i>J</i> = 8 Hz, Ar), 7.01 (t, 2H, <i>J</i> = 8 Hz, Ar), 6.83 (t, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz, Ar), 6.79 (d, 1H, <i>J</i> = 8 Hz, Ar), 3.77 (s, 3H, OCH ₃), 3.47 (s ancho, 2H, NH ₂), 1.22 (s, 9H, C(CH ₃) ₃).
¹³C RMN:	(125 MHz) 157.80, 144.38, 135.18, 133.03, 132.16, 130.28, 128.35, 128.14, 123.54, 117.61, 115.31, 111.54, 56.11, 47.21, 31.47.
EMAR:	Calculado para C ₁₇ H ₂₁ NOS(M) ⁺ : 287.1344 Encontrado: 287.1342 (-0.6 ppm)

(R_S,aR)-2-Metoxi-2'-(N-bencilidenamino)-6-(terc-butilsulfinil)bifenilo, 178(R_S,aR).



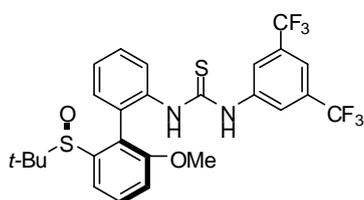
Sobre una disolución de **173(R_S,aR)** (100mg, 0.33 mmol) y tamiz molecular en CH₂Cl₂ (2mL) se adiciona benzaldehído (37 μL, 0.36 mmol), la mezcla se deja agitando durante 48 horas a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón. Tras este tiempo, se filtra y se lava con CH₂Cl₂ (7 mL). El crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una mezcla de AcOEt/Hexano 1:1 como eluyente. De esta forma se obtiene **178(R_S,aR)** (112.4 mg, 87%).

¹H RMN:	(300 MHz) 8.41 (s, 1H, N=CH-C ₆ H ₅), 8.18-8.15 (m, 2H, Ar), 7.72-7.68 (m, 2H, Ar), 7.59 (dd, 1H, <i>J</i> = 6 y 1.2 Hz, Ar), 7.48-
---------------------------	--

7.40 (m, 2H, Ar), 7.37 (dd, 1H, $J = 6$ y 3 Hz, Ar), 7.28 (dt, 1H, $J = 6$ y 1.5 Hz, Ar), 6.97 (dd, 1H, $J = 9$ y 1.2 Hz, Ar), 6.83 (dd, 1H, $J = 9$ y 1 Hz, Ar), 3.41 (s, 3H, OCH₃), 0.97 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C RMN: (75 MHz) 156.84, 156.51, 150.93, 149.23, 141.78, 140.68, 132.39, 129.39, 129.27, 129.21, 128.96, 126.49, 124.06, 118.59, 117.13, 112.54, 57.40, 55.67, 23.05.

(*R_S,aR*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2'-metoxo-6'-(*terc*-butilsulfinil)bifen-2-il]tiourea, 179(*R_S,aR*).



A una disolución de **173(*R_S,aR*)** (35 mg, 0.12 mmol) en THF (1 mL), se adiciona a temperatura ambiente el 3,5-trifluorometilfenil isotiocianato (23 μ L, 0.13 mmol). Tras agitar la mezcla de reacción durante 48 horas, se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de AcOEt/ Hexano 1: 1. De esta forma se obtiene la tiourea **179(*R_S,aR*)** (39 mg, 60 %).

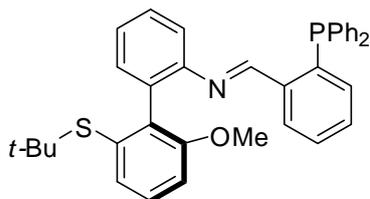
$[\alpha]_D^{20}$: +125.26[c.0.95, CHCl₃]

¹H RMN: (500 MHz) 8.84 (s ancho, 1H, NH=S=NH-Ar), 8.00 (s, 2H, Ar), 7.94 (s ancho, 1H, NH=S=NH-Ar), 7.73 (s, 1H, Ar), 7.62-7.58 (m, 2H, Ar), 7.53-7.50 (m, 3H, Ar), 7.42 (dt, 1H, $J = 10$ y 1 Hz, Ar), 7.13 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, Ar), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 1.07 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C RMN: (75 MHz) 179.89, 156.28, 140.20, 135.88, 134.16, 132.68, 132.23, 131.78, 131.34, 130.46, 129.74, 129.64, 127.11, 126.76,

125.78, 124.78, 123.86, 121.16, 120.35, 118.94, 117.55, 113.91,
67.97, 56.53, 23.12.

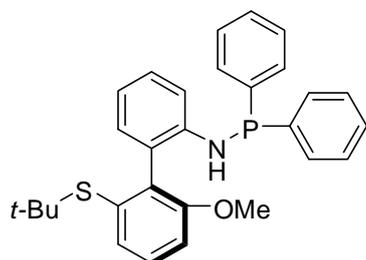
**(aR)-2-Metoxi-2'-[N-(2-difenilfosfino)benciliden]-6-(*tert*-butilsulfenil)bifenilo.
181(aR).**



En un matraz seco y bajo atmósfera de argón, que contiene **177(aR)** (36.2 mg, 0.13 mmol), 2-(difenilfosfino)benzaldehido **180** (44mg, 0.15 mmol) y Cu₂SO₄ anhidro, se adiciona CH₂Cl₂ (1 mL). La reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante 48 horas y tras este tiempo se filtra con celita y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente AcOEt/ Hexano 1: 2. De esta forma se obtiene **181(aR)** (18.20 mg, 25%).

¹H RMN: (300 MHz) 8.97 (s, 1H, N=CH-Ph), 7.77-7.73 (m, 1H, Ar), 7.65-7.57 (m, 4H, Ar), 7.53-7.48 (m, 1H, Ar), 7.47-7.35 (m, 5H, Ar), 7.21-7.20 (m, 1H, Ar), 7.18-7.17 (m, 3H, Ar), 7.11-7.01 (m, 4H, Ar), 7.30 (dd, 1H, *J* = 7.5 y 1.8 Hz, Ar), 6.21-6.18 (m, 1H, Ar), 3.45 (s, 3H, OCH₃), 1.00 (s, 9H, C(CH₃)₃).

***N*-[2'-metoxi-6'-(*tert*-butilsulfenil)bifen-2-il]difenilfosfinamina, **182(aR)**.**



En un matraz seco y bajo atmósfera de argón que contiene una disolución de **177(aR)** (130 mg, 0.45 mmol, 1 eq.) y una cantidad catalítica de DMAP en CH₂Cl₂ (2 mL), se adiciona (*i*Pr)₂NH (0.32 mL, 2.26 mmol, 5 eq.) y PPh₂Cl (0.16 mL, 0.90 mmol, 2 eq.) y se deja agitando durante 18h. Tras este tiempo se adiciona disolución saturada de NaHCO₃, se extrae la fase orgánica con CH₂Cl₂, se seca con Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida en el rotavapor. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente AcOEt/Hexano 1:10. De esta forma se obtiene **182(aR)** (117 mg, 55%) como un sólido blanco.

[α]_D²⁰: -10.81 [c.0.37, acetona]

¹H RMN: (500 MHz) 7.44-7.39 (m, 6H, Ar), 7.36-7.27 (m, 8H, Ar), 7.09 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, Ar), 6.96-6.93 (m, 2H, Ar), 4.23 (d, 1H, *J* = 6.5 Hz, NH), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 1.25 (s, 9H, C(CH₃)₃).

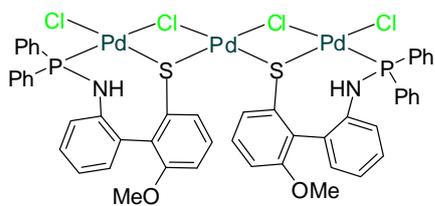
¹³C RMN: (125 MHz) 157.67, 144.30 (d, 1C, *J* = 16.88 Hz), 141.16 (d, 1C, *J* = 14.3 Hz), 140.55 (d, 1C, *J* = 10 Hz), 136.15, 132.06, 131.98, 131.15-130.83 (m, 2C), 129.65, 128.77, 128.46-128.33 (m, 3C), 125.60 (d, 1C, *J* = 3.88 Hz), 118.44, 114.64 (d, 1C, *J* = 22.25 Hz), 110.79, 55.72, 47.13, 31.57

³¹P RMN: (121.4 MHz) 26.08

EMAR: Calculado para C₂₉H₃₀NOPS: 471.1786

Encontrado:471.1809.

Complejo trinuclear de paladio, 184(aR).



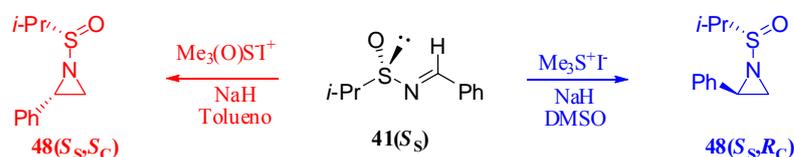
Una disolución que contiene **182(aR)** (13.2 mg, 0.028 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (1 mL), se adiciona, bajo atmósfera de argón, a una suspensión de $\text{Pd}(\text{Cl}_2)(\text{CH}_3\text{CN})_2$ en CH_2Cl_2 (1 mL). De esta forma se obtiene un complejo de paladio cuya estructura se ha recristalizado de Tolueno: CH_2Cl_2 y se ha caracterizado por difracción de rayos-X, (Figura 34).

CONCLUSIONES GENERALES

CONCLUSIONES GENERALES

De los resultados obtenidos durante el trabajo de investigación desarrollado en esta Tesis Doctoral, pueden extraerse las siguientes conclusiones:

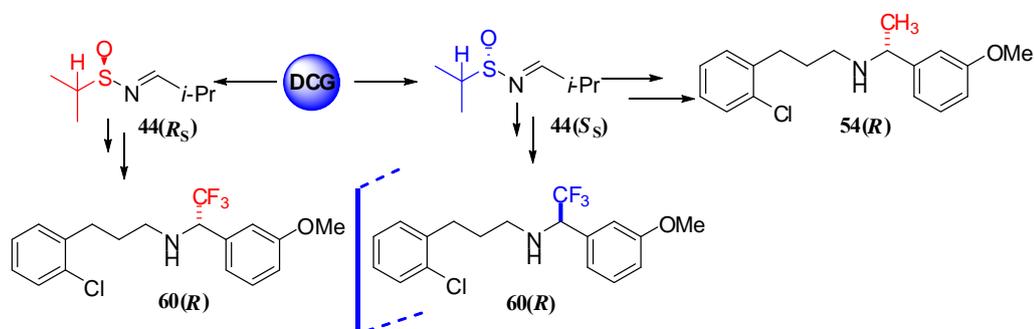
- La metodología de la DAG ha permitido modular la estructura del grupo sulfinilo para desarrollar una aproximación de tipo Corey-Chaykovsky altamente diastereoselectiva a partir de sulfiniliminas demostrándose la superioridad del grupo isopropilsulfinilo como inductor quiral, (Esquema 102).



Esquema 102

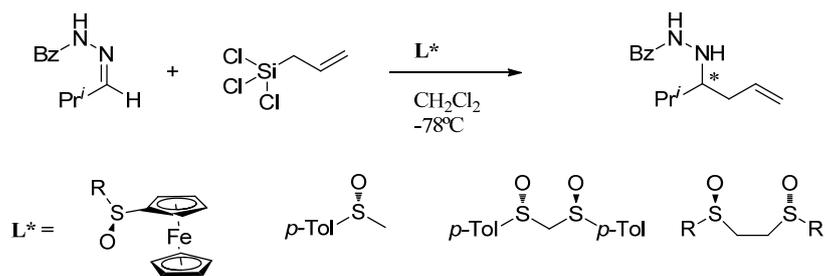
- Se ha demostrado que la adición del metil Grignard sobre la N-isopropilsulfinilimina transcurre con total diastereoselectividad, permitiendo así la síntesis de α -metilbencilaminas en forma enantiopuras.
- Se ha desarrollado una aproximación convergente y altamente eficiente para la síntesis enantioselectiva de un calcimimético de nueva generación, el (R)-NPS R-569, (Esquema 103).
- Se ha demostrado que la adición del reactivo de Ruppert-Prakash sobre la N-isopropilsulfiniliminas, transcurre con alta diastereoselectividad. El curso estereoquímico de la reacción ha sido comprobado por estudios de rayos-X.
- La eficacia de la aproximación desarrollada para la síntesis de las α -trifluorometilbencilaminas ha sido validada mediante la primera síntesis de

ambos enantiomeros trifluorometilados del calciomimetico NPS- R-568, (Esquema 103).

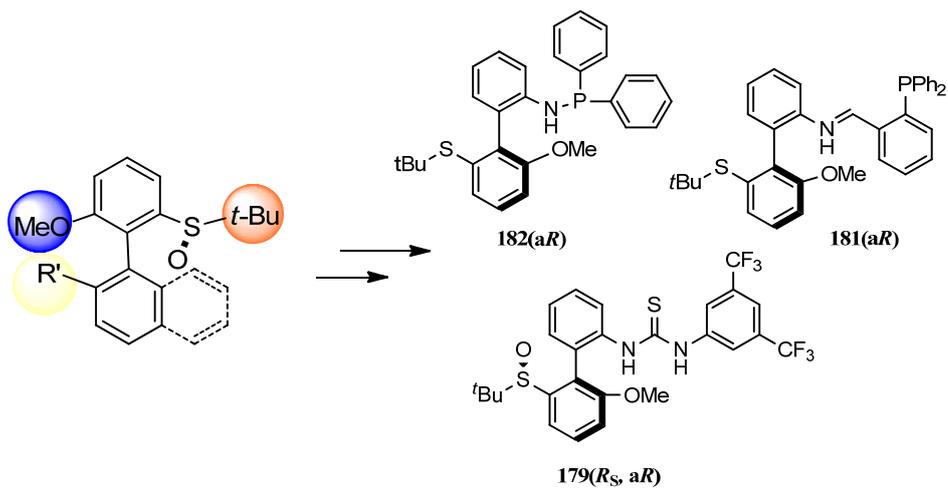


Esquema 103

- Se ha llevado a cabo la síntesis de varios ferrocenil sulfóxidos enantiopuros utilizando la metodología de la DAG, y se ha demostrado su capacidad de actuar como bases de Lewis quirales en la adición organocatalítica de aliltriclorosilano a *N*-benzoilhidrazonas, (Esquema 104).
- Se ha llevado a cabo la síntesis de un gran número de bisulfóxidos C₂-simétricos mediante el uso de dos aproximaciones distintas, y se ha estudiado su comportamiento como catalizadores orgánicos en la reacción de *N*-benzoilhidrazonas con aliltriclorosilano, (Esquema 104).
- Se ha demostrado que los bisulfonil etanos con dos átomos de carbono entre los azufres sulfinílicos son mejores catalizadores que los bisulfonilmetanos

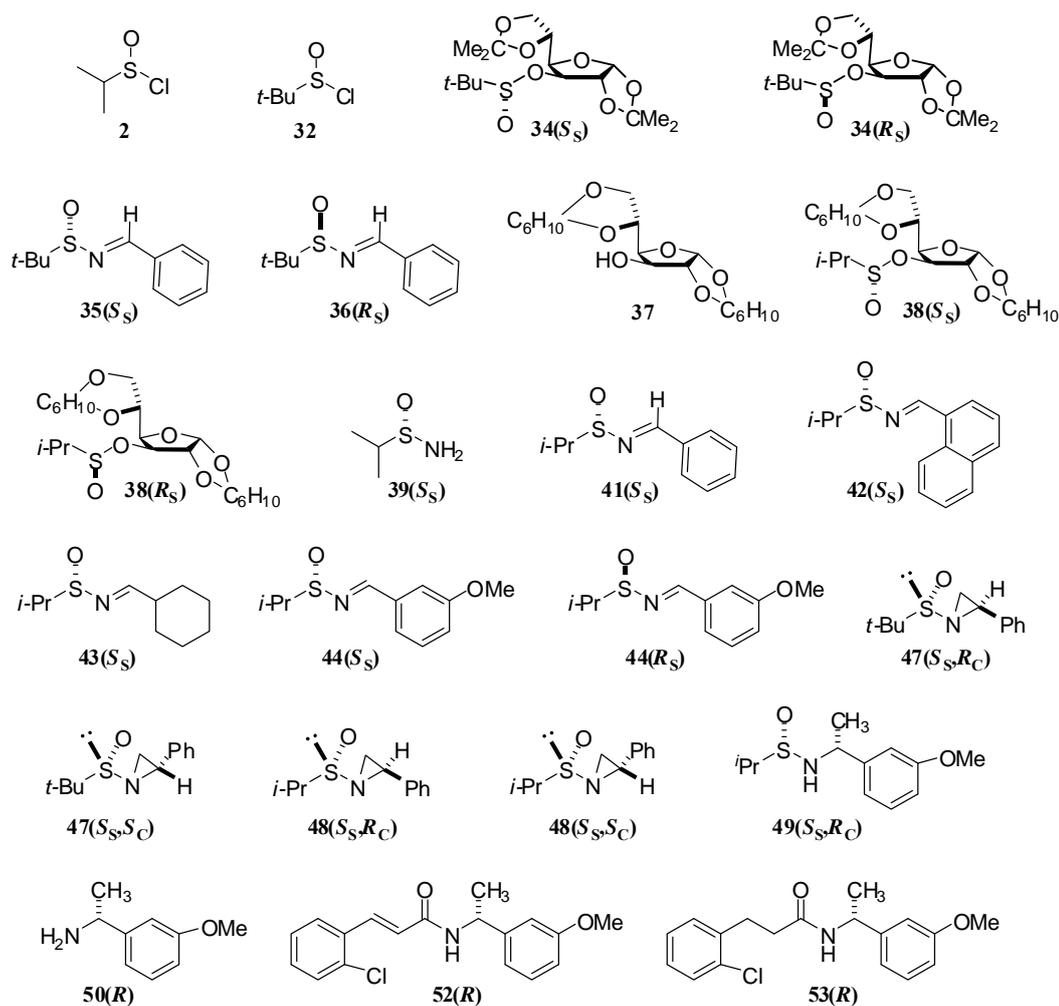


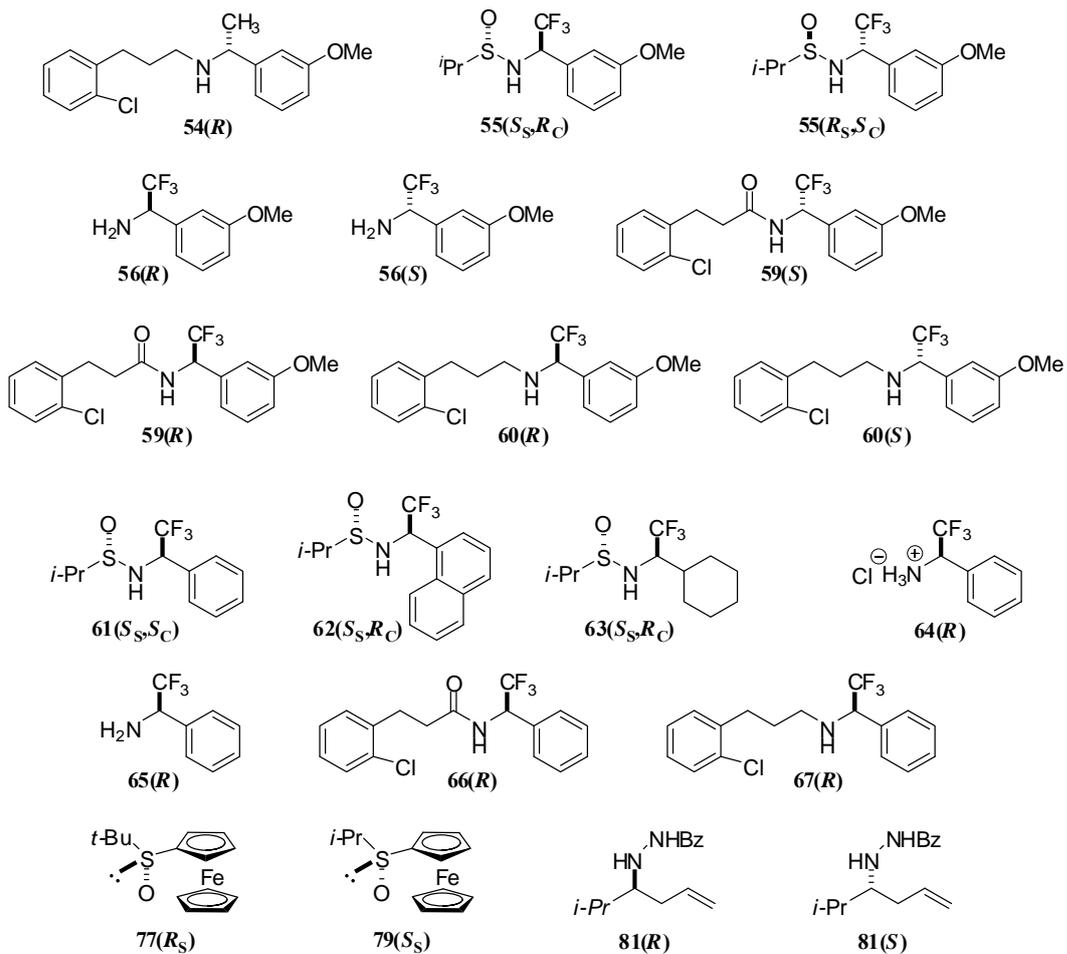
- Se ha llevado a cabo la síntesis enantioselectiva de los yoduros de arilo **145(S_S)** y **147(R_S)** con los grupos *p*-tolil y *terc*-butilsulfinilo en posición *orto* respectivamente.
- El uso de estos sulfóxidos en un acoplamiento con diferentes ácidos borónicos, catalizado por paladio, ha permitido desarrollar una nueva aproximación de Suzuki-Miyaura altamente atropodiastereoselectiva.
- La utilidad de los biarilos obtenidos ha sido demostrada mediante la preparación de nuevos ligandos mixtos de tipo azufre-nitrógeno y azufre-fósforo, así como de un ligando bifuncional de tipo sulfinil tiourea.
- Se ha llevado a cabo un estudio preliminar sobre el uso de los sulfóxidos biarílicos como catalizadores en la reacción organocatalítica de alilación de *N*-benzoilhidrazonas con aliltriclorosilano, que ha mostrado que el ligando sulfinil tiourea **179(R_S,aR)** es capaz de catalizar la reacción utilizando tan solo 20 mol%.
- Estos resultados prometedores, han abierto una nueva línea de investigación sobre la aplicación de nuestros ligandos en organocatálisis, que nos permitirá seguir optimizando las condiciones para alcanzar valores de rendimientos y enantioselectividades elevados.

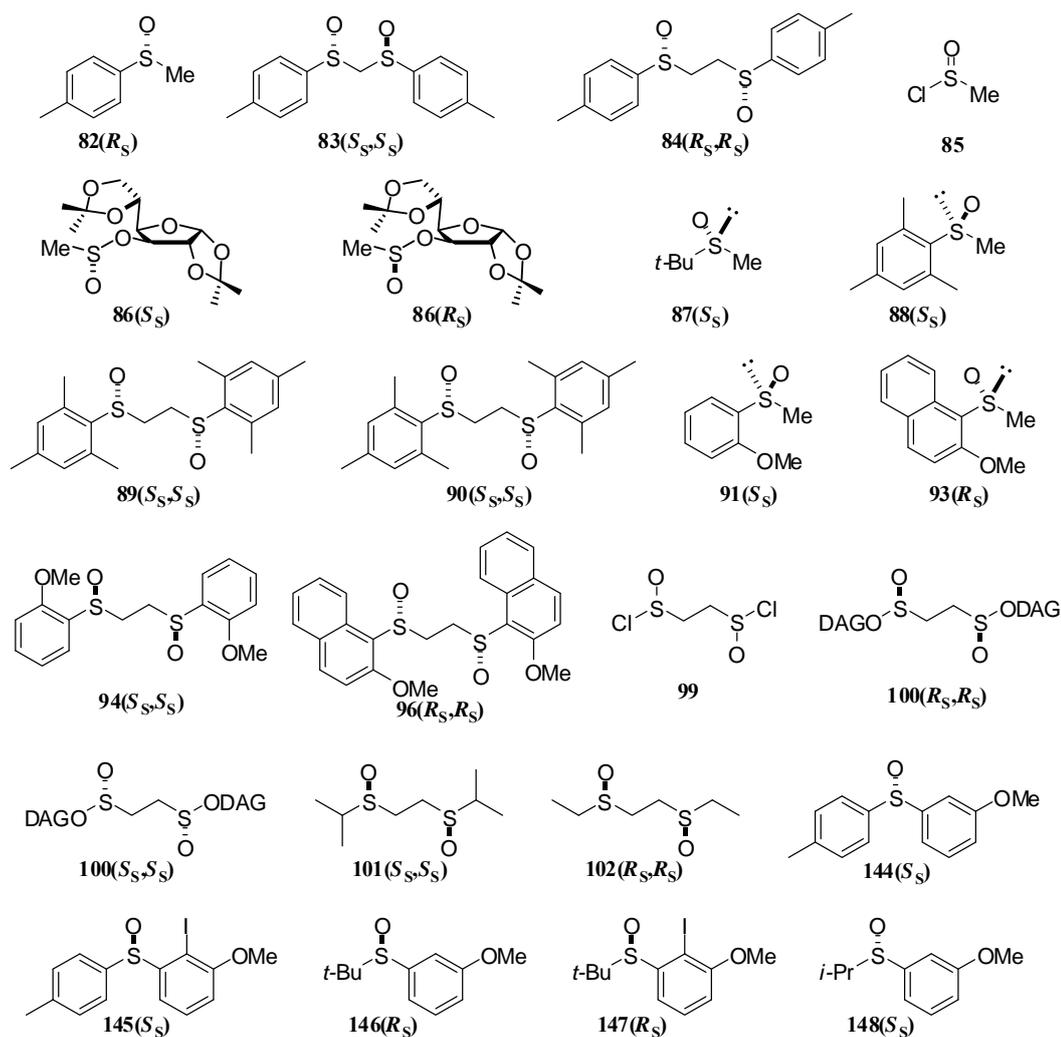


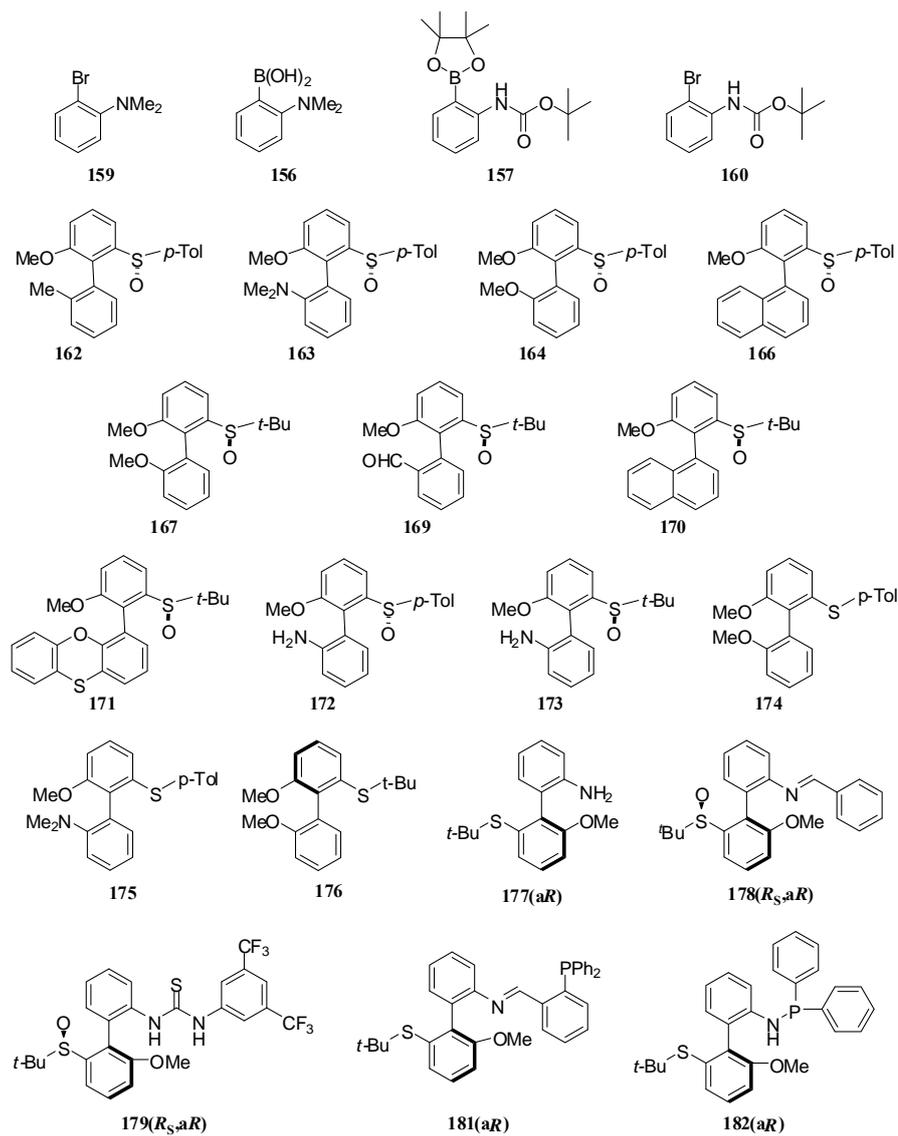
Esquema 105

ÍNDICE DE COMPUESTOS









LISTA DE PUBLICACIONES

El trabajo realizado en esta Tesis Doctoral ha dado lugar a las siguientes publicaciones:

1) Inmaculada Fernández, **Victoria Valdivia**, Beatrice Gori, Felipe Alcudia, Eleuterio Álvarez and Nouredine Khier. “The Isopropylsulfinyl Group: A Useful Chiral Controller for the Asymmetric Aziridination of Sulfinylimines and the Organocatalytic Allylation of Hydrazones”. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1307-1310.

Abstract: A comparative study shows that the isopropylsulfinyl group for which an enantiodivergent and highly diastereoselective approach is reported behaves better than the *tert*-butylsulfinyl and *p*-tolylsulfinyl groups, both in terms of reactivity and stereoselectivity in the Corey-Chaykovsky reaction of chiral sulfinylimines and the organocatalytic allylation of acyl hydrazones.

2) Inmaculada Fernández, **Victoria Valdivia**, Manuel Pernía Leal and Nouredine Khier. “C₂-Symmetric Bissulfoxides as Organocatalysts in the Allylation of Benzoyl Hydrazones: Spacer and Concentration Effects”. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2215-2218.

Abstract: A comparative study on the allylation of a benzoyl hydrazone with allyl trichlorosilane using monosulfoxides, methylene-bridged C₂-symmetric bissulfoxides, and ethylene-bridged C₂-symmetric bissulfoxides shows that the enantioselectivity of the process is highly dependent on the spacer between the two sulfinyl sulphurs and the concentration of the reaction.

3) Inmaculada Fernández, **Victoria Valdivia** and Nouredine Khier. “*N*-Isopropylsulfinylimines as Useful Intermediates in the Synthesis of Chiral Amines:

Expeditive Asymmetric Synthesis of the Calciomimetic (+)-NPS-R-568". *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 745-748.

Abstract: An efficient and high-yielding approach for the asymmetric synthesis of calciomimetic (+)-NPS-R-568 has been developed. The key step of the synthesis is the highly diastereoselective addition of methyl Grignard to the (*S,S*E)-*N*-(3-methoxybenzylidene)-2-propanesulfinamide, which afforded a single diastereoisomer in high yield in short reaction time.

Este trabajo ha sido resaltado en *Synfact*:

Inmaculada Fernández, **Victoria Valdivia** and Nouredine Khiar. "Synthesis of the Calciomimetic (+)-NPS-R-568". *Synfacts* **2008**, *6*, 0553-0553.

Abstract: The target molecule activates the calcium-sensing receptor in the same way as extracellular Ca^{2+} and therefore has potential for the treatment of primary and secondary hyperparathyroidism. The key step in this synthesis is the highly diastereoselective addition of MeMgBr to the 2-propanesulfinimine.

4) Françoise Colobert, **Victoria Valdivia**, Sabine Choppin, Frédéric R. Leroux, Inmaculada Fernández, Eleuterio Álvarez and Nouredine Khiar. "Axial Chirality Control During Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reactions: The *tert*-Butylsulfinyl Group as an Efficient Chiral Auxiliary." *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5130.

Abstract: An efficient route to a new family of axially chiral biaryl ligands by a Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction between ortho,ortho'-disubstituted aryl iodides bearing in ortho position a *tert*-butyl or *p*-tolylsulfinyl group and ortho-substituted

phenyl boronic acids or esters is described. The comparison between the *t*-BuSO and *p*-TolSO groups as chiral controllers is reported. The modularity of the approach is demonstrated by the preparation of a variety of enantiopure axially chiral mixed S/N and S/P ligands.

Este trabajo ha sido resaltado en *Synfact*:

Françoise Colobert, **Victoria Valdivia**, Sabine Choppin, Frédéric R. Leroux, Inmaculada Fernández, Eleuterio Álvarez and Noureddine Khier. "Diastereoselective Synthesis of Axially Chiral Biaryls." *Synfacts* **2010**, *1*, 0064.

Abstract: A protocol for the asymmetric synthesis of axially chiral biaryls via Suzuki-Miyaura cross-coupling between organoboranes and aryl iodides bearing a sulfynil moiety which acts as a chiral auxiliary is reported.

5) Inmaculada Fernández, **Victoria Valdivia**, Ana Alcudia, Ahmed Chelouan and Noureddine Khier. "Enantiodivergent Approach to Trifluoromethylated Amines: A concise Route to Both Enantiomers Analogues of Calcimimetic NPS R-568." *Eur. J. Org. Chem.* **2009** (in press).

Abstract: Reported is a straightforward and enantiodivergent synthesis of both enantiomers of trifluoromethylated analog of calcimimetic NPS R-569 in a highly stereoselective manner. The synthesis features a diastereoselective synthesis of the isopropyl N-sulfinylimine unit with the "DAG methodology" and a diastereoselective addition of Rupert's reagent to the imine as key steps. No protecting groups are necessary, permitting an atom economical synthesis in only 6 steps. Other examples of addition of CF₃ anion to different isopropyl N-

sulfinylimine were performed to demonstrate the suitability of the sulfinyl substituent to balance perfectly reactivity and diastereoselectivity.

Por otra parte, durante la realización de la Tesis, la doctoranda ha participado también de forma decisiva en otros trabajos de investigación que han dado como resultado las siguientes publicaciones de las que también es coautora:

6) Noureddine Khier, Belén Suárez, Michaela Stiller, **Victoria Valdivia**, Inmaculada Fernández. "Mixed S/P Ligands from Carbohydrates: "Synthesis and Utilization in Asymmetric Catalysis". *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **2004**, *180*, 1253-1258.

Abstract: New chiral mixed sulfur/phosphorus ligands derived from carbohydrates are reported. These ligands were found to be efficient catalyst precursors for palladium-catalyzed asymmetric substitution of 1,3-diphenylpropenyl acetate with dimethyl malonate or benzyamine (up to 96% ee), and for rhodium-catalyzed methyl acetamidocinnamate hydrogenation (up to 92% ee).

7) Noureddine Khier, Belén Suárez, **Victoria Valdivia**, Inmaculada Fernández. "Phosphinite Thioglycosides Derived from Natural *D*-Sugars as Useful P/S Ligands for the Synthesis of Both Enantiomers in Palladium-Catalyzed Asymmetric Substitution" *Synlett* **2005**, *19*, 2963-2967.

Abstract: Phosphinite thioglycosides **I** for which a modular synthetic approach is reported, were found highly efficient catalyst precursor for palladium(0)-catalyzed asymmetric substitution. Both enantiomers of the allylated product have been obtained with high ee (up to 96%) using natural sugars as catalyst precursors.

8) Nouredine Khiar, Siham Mallouk, **Victoria Valdivia**, Khalid Bougrin, Mohammed Souflaoui and Inmaculada Fernández. “Enantioselective Organocatalytic Oxidation of Functionalized Sterically Hindered Disulfides”. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1255-1258.

Abstract: The first study on enantioselective oxidation of functionalized sterically hindered disulfides is reported. This study shows that the Shi organocatalytic system using carbohydrate-derived ketone with oxone is superior to the Ellman-Bolm vanadium catalyst in terms of chemical yield and enantioselectivity. Whereas the latter system afforded mostly racemic thiosulfinates in low to moderate yields, the former one afforded thiosulfinates with up to 96% ee.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE EN FRANÇAIS

Titre : Nouvelles Applications des Dérivés Chiraux du Soufre: Organocatalyse, Synthèse Enantiosélective de Calciomimétiques et Couplage de Suzuki-Miyaura.

I. Introduction et objectifs.

Les travaux effectués durant cette thèse doctorale réalisée en cotutelle entre l'Université de Séville et l'Université de Strasbourg appartiennent au domaine de la synthèse asymétrique en général et au domaine de la synthèse et utilisation des dérivés chiraux du soufre en particulier.

L'objectif principal de cette étude a consisté à étendre l'utilisation des dérivés chiraux du soufre à de nouvelles applications en synthèse asymétrique. Afin d'atteindre cet objectif, le travail a été divisé en trois objectifs distincts qui peuvent être regroupés en trois chapitres bien différenciés:

- II- Synthèse et applications des isopylsulfinylimines chirales, (Figure 1).
- III- Synthèse asymétrique de sulfoxydes a symétrie C_1 et a symétrie C_2 et leur utilisation en organocatalyse, (Figure 1).
- IV- Développement d'une nouvelle méthode de Couplage de Suzuki-Miyaura Diastereoselective, (Figure 1).

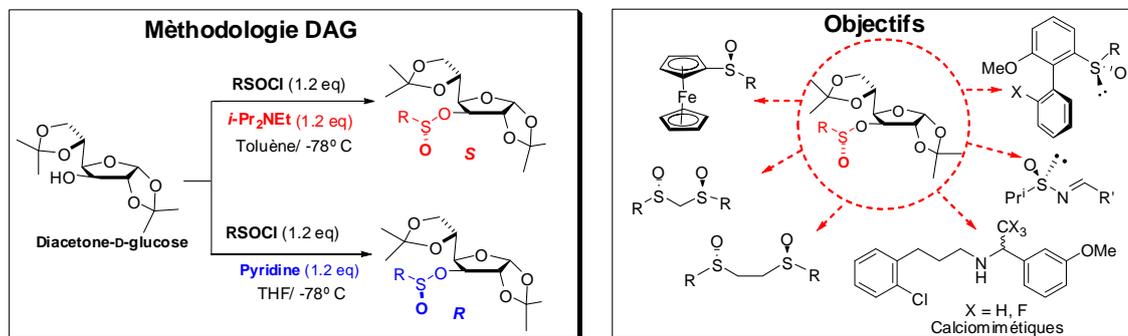


Figure 1

Les approches synthétiques proposées pour la synthèse des différents sulfoxydes sont basées sur l'utilisation de la "méthode de la diacétone-D-glucose" DAG (figure 1).¹ Cette méthode utilise comme seul inducteur de chiralité, la DAG, un dérivé du D-glucose, actuellement le sucre le moins cher du marché, pour la synthèse des deux isomères d'un grand nombre de dérivés sulfinylés énantiomériquement purs. La méthodologie DAG nous a permis d'accéder facilement à un grand nombre de composés énantiomériquement purs et d'atteindre les objectifs visés.

II. Synthèse et applications des isopylsulfinylimines chirales.

- II. A) Aziridination de sulfinylimines.

En premier lieu, nous avons mené une étude comparative de la capacité en tant qu'inducteur de chiralité des groupes *i*-propyle, *p*-tolyle et *tert*-butylesulfinyle sur la réaction d'aziridination énantiosélective des sulfinylimines (la réaction de Corey-Chaykovsky). La synthèse énantiosélective des différentes sulfinylimines a été réalisée suivant les conditions décrites par Davis:² la réaction des sulfinates de DAG avec le LHMDs et le traitement ultérieur avec le benzaldéhyde en présence de CsF. Utilisant comme substrats les (S)-N-[(E)-benzylidène] aryle et alkylesulfinamides, nous avons réalisé une étude d'aziridination en utilisant comme donneur de méthylène soit l'ylure de diméthylsulfonium, soit l'ylure de diméthylloxosulfonium (Schéma 1).

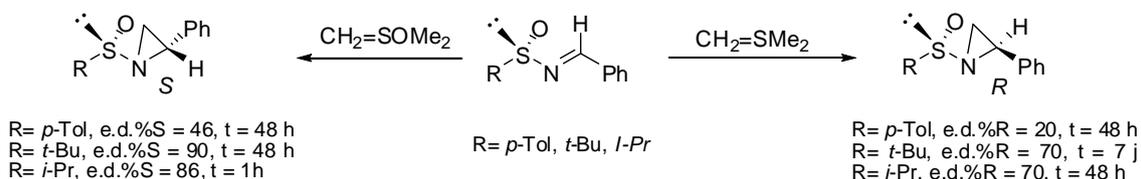


Schéma 1

Les résultats de cette étude (schéma 1),³ montrent que les groupes isopropyle et *tert*-butylesulfinyle sont de meilleurs auxiliaires chiraux que le groupe *p*-tolylesulfinyle en

utilisant les deux types d'ylure. Néanmoins, même si l'induction asymétrique élevée est similaire, la réaction a lieu dans un temps beaucoup plus court dans le cas de l'isopropylesulfinyle que dans le cas du *tert*-butylsulfinyle. Ces résultats nous permettent de conclure que comparé aux auxiliaires les plus utilisés dans la littérature, le groupe isopropylesulfinyle est le meilleur inducteur de chiralité dans la réaction d'aziridination des sulfinylimines.

-II. B) Synthèse énantiosélective de calcimimétiques.

Dans cette partie du travail, nous avons montré l'efficacité de la méthodologie DAG dans la synthèse d'amines secondaires chirales par la synthèse énantiosélective du calcimimétique NPS-R-568,⁴ en utilisant le groupe isopropylesulfinyle comme inducteur de chiralité. La réaction clé de cette synthèse est l'addition du MeMgBr à la (*S_s*,*E*)-*N*-(3-methoxybenzylidène)-2-isopropylesulfinamide, qui a lieu avec une totale diastéréosélectivité (Schéma 2).

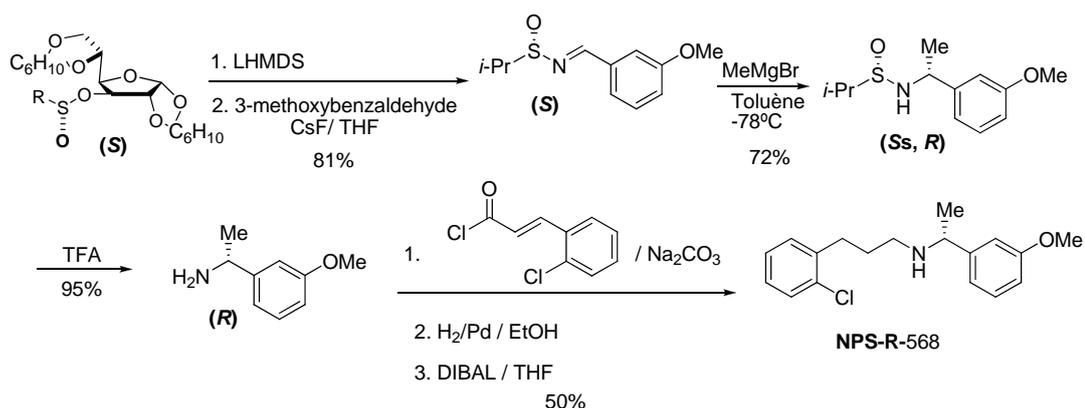


Schéma 2

Par la suite, nous avons procédé à la synthèse d'un analogue trifluorométhylé⁵ du NPS-R-568 en suivant un schéma de synthèse similaire à celui du NPS R -568 (Schéma 5). La trifluorométhylation nucléophile de la sulfinylimine a été effectuée en utilisant le

réactif de Ruppert^{6,7} (trifluorométhyltriméthylsilane, CF₃TMS) en présence de TBAT, cette réaction a eu lieu avec un excellent rendement et une totale diastéréosélectivité.

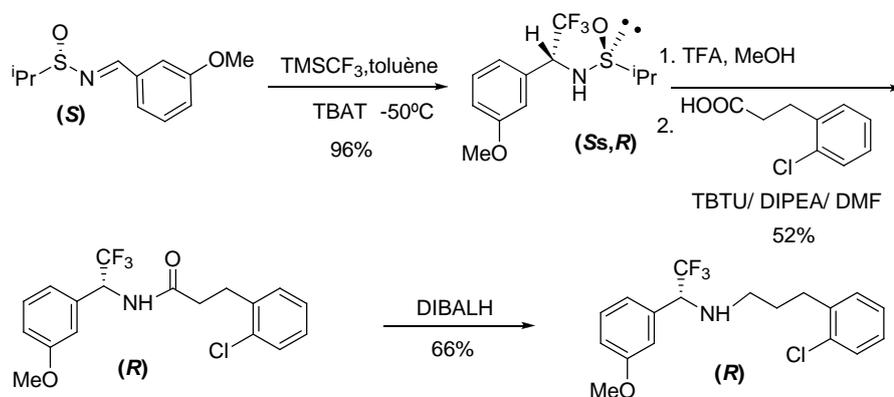


Schéma 3

III. Synthèse asymétrique de sulfoxydes à symétrie C₁ et à symétrie C₂ et leur utilisation en organocatalyse.

L'une des applications la plus intéressante des sulfoxydes énantiomériquement purs est son utilisation comme base de Lewis chirale (ou ligand neutre, L*) dans la réaction organocatalysée d'allylation énantiosélective d'acylhydrazones avec l'allyltrichlorosilane.⁸ En utilisant les meilleures conditions décrites par Kobayashi pour l'allylation d'hydrazones avec l'allyltrichlorosilane, nous avons mené une étude comparative de l'effet du substituant du soufre (R = *p*-tolyle, *tert*-butyle et isopropyle) de différents ferrocenylsulfoxydes synthétisés par la méthode DAG, sur la stéréosélectivité de la réaction (Schéma 4).^{3,9}

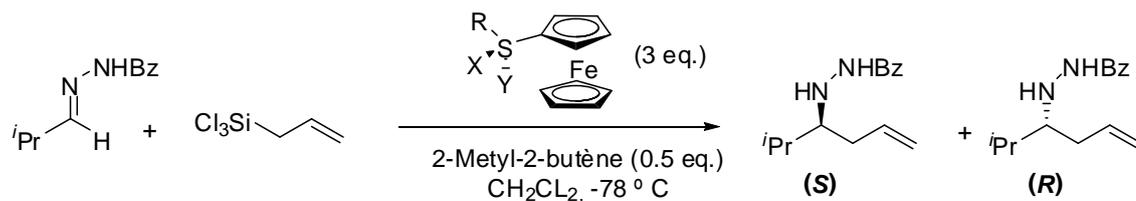


Schéma 4

Le résultat le plus intéressant a été obtenu en utilisant l'isopropylesulfinylferrocène qui nous a permis d'obtenir la (*S*)-allylhydrazone avec un rendement quantitatif et avec un excès énantiomérique élevé ($ee = 82\%$), beaucoup plus élevé que dans les autres cas.

Comme étape préliminaire dirigée à éclaircir le mécanisme de la réaction, nous avons entrepris de vérifier l'effet de l'espaceur et de la concentration du ligand neutre sur l'énantiosélectivité de la réaction d'allylation à l'aide de sulfoxydes et bissulfoxydes à symétrie C_2 obtenus par la méthode DAG. Premièrement, nous avons constaté que les meilleurs catalyseurs sont les bissulfoxydes à symétrie C_2 et avec deux atomes de carbone entre les deux atomes de soufre. L'utilisation de ces bissulfoxydes permet la diminution du nombre d'équivalents de ligand chiral nécessaires par rapport aux sulfoxydes simples, sans une diminution significative de l'énantiosélectivité du processus, schéma 3.⁹ Finalement, nous avons déterminé que la concentration des catalyseurs est de grande importance pour l'énantiosélectivité et que plus la réaction est concentrée plus l'induction asymétrique est élevée. Ces résultats indiquent que l'allylation d'hydrazones avec l'allyltrichlorosilane catalysée par des sulfoxydes a lieu à travers un intermédiaire de type silane pentavalent avec deux molécules de catalyseur.

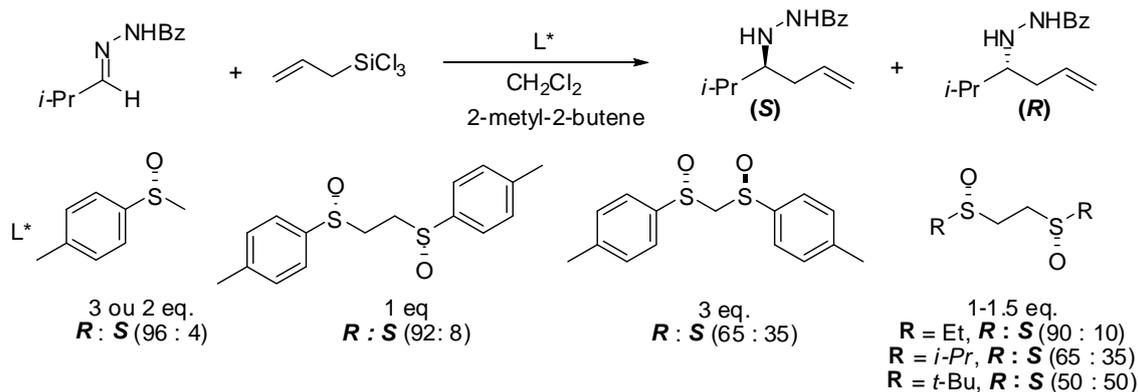


Schéma 5

VI. Développement d'une nouvelle méthode de Couplage de Suzuki-Miyaura Diastereoselective.

Pour déterminer la capacité du groupe sulfinyle en tant qu'auxiliaire chiral dans la réaction diastéréosélective de couplage de Suzuki-Miyaura,¹⁰ nous avons développé une nouvelle approche hautement modulaire et adaptable. Cette méthode est basée sur l'utilisation de la méthodologie DAG pour la synthèse énantiodivergente de nombreux sulfinates de la DAG et des sulfoxydes énantiomériquement purs. Le couplage de Suzuki-Miyaura asymétrique entre les différents sulfoxydes iodés obtenus par un procédé récemment développé à Strasbourg et plusieurs esters et acides boroniques commerciaux ou synthétisés dans le laboratoire, a permis l'obtention avec d'excellents rendements (jusqu'à 92%) et diastéréosélectivités (jusqu'à 90%) d'un grand nombre de sulfoxydes biaryliques avec différentes propriétés électroniques et stériques (Schéma 6).

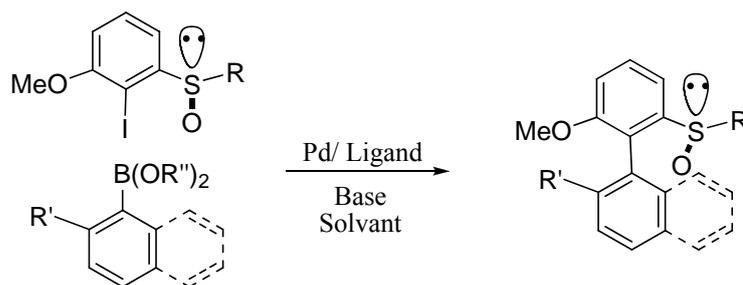


Schéma 6

Ces sulfoxydes biaryliques à chiralité axiale ont été utilisés comme des produits de départ dans la synthèse de différents ligands mixtes de type S/N et S/P.

III. Conclusions.

Dans cette thèse, nous avons démontré l'énorme potentiel de la méthodologie DAG dans la synthèse de nombreux sulfinyles dérivés et la capacité du groupe sulfinyle comme inducteur chiral dans différents processus de synthèse asymétrique. Les résultats obtenus nous permettent d'être très optimiste quand à (i) l'utilisation du groupe isopropylsulfinyle comme auxiliaire chiral dans d'autre processus de synthèse asymétrique, et (ii) de pouvoir moduler la structure de différents ligands à chiralité axiale pour générer des catalyseurs efficaces en vue de leurs applications dans la catalyse énantioselective homogène aussi bien organique qu'organométallique.

IV- Bibliographie

- 1) (a) Fernández, I.; Khiar, N.; Llera, J.M.; Alcudia, F. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6789. (b) Khiar, N.; Fernández, I.; Alcudia, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5719. (c) Khiar, N.; Alcudia, F.; Espartero, J.-L.; Rodríguez, L.; Fernández, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7598. (d) Fernández, I.; Khiar, N. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3651.
- 2) Davis, F.A.; Zhou, P.; Liang, C.H.; Reddy, R.E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1511.
- 3) Fernández, I.; Valdivia, V.; Gori, B.; Alcudia, F.; Álvarez, E.; Khiar, N. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1307.

- 4) Fernández, I.; Valdivia, V.; Khiar, N. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 745.
- 5) Fernández, I.; Valdivia, V.; Alcudia, A.; Chelouan, A.; Khiar, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2009** (in press).
- 6) Kitazume, T.; Ishikawa, N. *Chem. Lett.* **1981**, 1679.
- 7) Ruppert, I.; Schlich, K.; Volbach, W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2195.
- 8) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138.
- 9) Fernández, I.; Valdivia, V.; Pernía-Leal, M.; Khiar, N. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2215.
- 10) Colobert, F.; Valdivia, V.; Choppin, S.; Leroux, F.; Fernández, I.; Álvarez, E.; Khiar, N. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5130.

Le travail réalisé dans cette Thèse Doctorale a donné lieu aux publications suivantes :

1) Inmaculada Fernández, **Victoria Valdivia**, Beatrice Gori, Felipe Alcudia, Eleuterio Álvarez and Nouredine Khier. "The Isopropylsulfinyl Group: A Useful Chiral Controller for the Asymmetric Aziridination of Sulfinylimines and the Organocatalytic Allylation of Hydrazones". *Org. Lett.* **2005**, 7, 1307-1310.

Abstract: A comparative study shows that the isopropylsulfinyl group for which an enantiodivergent and highly diastereoselective approach is reported behaves better than the *tert*-butylsulfinyl and *p*-tolylsulfinyl groups, both in terms of reactivity and stereoselectivity in the Corey-Chaykovsky reaction of chiral sulfinylimines and the organocatalytic allylation of acyl hydrazones.

2) Inmaculada Fernández, **Victoria Valdivia**, Manuel Pernía Leal and Nouredine Khier. "C₂-Symmetric Bissulfoxides as Organocatalysts in the Allylation of Benzoyl Hydrazones: Spacer and Concentration Effects". *Org. Lett.* **2007**, 9, 2215-2218.

Abstract: A comparative study on the allylation of a benzoyl hydrazone with allyl trichlorosilane using monosulfoxides, methylene-bridged C₂-symmetric bissulfoxides, and ethylene-bridged C₂-symmetric bissulfoxides shows that the enantioselectivity of the process is highly dependent on the spacer between the two sulfinyl sulphurs and the concentration of the reaction.

3) Inmaculada Fernández, **Victoria Valdivia** and Nouredine Khier. "N-Isopropylsulfinylimines as Useful Intermediates in the Synthesis of Chiral Amines: Expeditive Asymmetric Synthesis of the Calciomimetic (+)-NPS-R-568". *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 745-748.

Abstract: An efficient and high-yielding approach for the asymmetric synthesis of calciomimetic (+)-NPS-R-568 has been developed. The key step of the synthesis is the highly diastereoselective addition of methyl Grignard to the (*S*₅E)-*N*-(3-methoxybenzylidene)-2-propanesulfinamide, which afforded a single diastereoisomer in high yield in short reaction time.

Ce travail a été commenté en *Synfact*:

Inmaculada Fernández, **Victoria Valdivia** and Nouredine Khiar. “Synthesis of the Calciomimetic (+)-NPS-R-568”. *Synfacts* **2008**, 6, 0553-0553.

Abstract: The target molecule activates the calcium-sensing receptor in the same way as extracellular Ca²⁺ and therefore has potential for the treatment of primary and secondary hyperparathyroidism. The key step in this synthesis is the highly diastereoselective addition of MeMgBr to the 2-propanesulfinimine.

4) Françoise Colobert, **Victoria Valdivia**, Sabine Choppin, Frédéric R. Leroux, Inmaculada Fernández, Eleuterio Álvarez and Nouredine Khiar. “Axial Chirality Control During Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reactions: The *tert*-Butylsulfinyl Group as an Efficient Chiral Auxiliary.” *Org. Lett.* **2009**, 11, 5130.

Abstract: An efficient route to a new family of axially chiral biaryl ligands by a Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction between ortho,ortho'-disubstituted aryl iodides bearing in ortho position a *tert*-butyl or *p*-tolylsulfinyl group and ortho-substituted phenyl boronic acids or esters is described. The comparison between the *t*-BuSO and *p*-TolSO groups as chiral controllers is reported. The modularity of the approach is

demonstrated by the preparation of a variety of enantiopure axially chiral mixed S/N and S/P ligands.

Ce travail a été commenté en *Synfact*:

Françoise Colobert, **Victoria Valdivia**, Sabine Choppin, Frédéric R. Leroux, Inmaculada Fernández, Eleuterio Álvarez and Noureddine Khier. "Diastereoselective Synthesis of Axially Chiral Biaryls." *Synfacts* **2010**, 1, 0064.

Abstract: A protocol for the asymmetric synthesis of axially chiral biaryls via Suzuki-Miyaura cross-coupling between organoboranes and aryl iodides bearing a sulfinyl moiety which acts as a chiral auxiliary is reported.

5) Inmaculada Fernández, **Victoria Valdivia**, Ana Alcudia, Ahmed Chelouan and Noureddine Khier. "Enantiodivergent Approach to Trifluoromethylated Amines: A concise Route to Both Enantiomers Analogues of Calcimimetic NPS R-568." *Eur. J. Org. Chem.* **2009** (in press).

Abstract: Reported is a straightforward and enantiodivergent synthesis of both enantiomers of trifluoromethylated analog of calcimimetic NPS R-569 in a highly stereoselective manner. The synthesis features a diastereoselective synthesis of the isopropyl N-sulfinylimine unit with the "DAG methodology" and a diastereoselective addition of Rupert's reagent to the imine as key steps. No protecting groups are necessary, permitting an atom economical synthesis in only 6 steps. Other examples of addition of CF₃ anion to different isopropyl N-sulfinylimine were performed to demonstrate the suitability of the sulfinyl substituent to balance perfectly reactivity and diastereoselectivity.

D'autre part, pendant la réalisation de cette Thèse Doctorale la doctorante a aussi intervenu de manière décisive dans d'autres sujets de recherche. Comme résultat de ce travail, la doctorante est aussi co-auteur des publications suivantes :

6) Nouredine Khier, Belén Suárez, Michaela Stiller, **Victoria Valdivia**, Inmaculada Fernández. "Mixed S/P Ligands from Carbohydrates: "Synthesis and Utilization in Asymmetric Catalysis". *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **2004**, *180*, 1253-1258.

Abstract: New chiral mixed sulfur/phosphorus ligands derived from carbohydrates are reported. These ligands were found to be efficient catalyst precursors for palladium-catalyzed asymmetric substitution of 1,3-diphenylpropenyl acetate with dimethyl malonate or benzyamine (up to 96% ee), and for rhodium-catalyzed methyl acetamidocinnamate hydrogenation (up to 92% ee).

7) Nouredine Khier, Belén Suárez, **Victoria Valdivia**, Inmaculada Fernández. "Phosphinite Thioglycosides Derived from Natural *D*-Sugars as Useful P/S Ligands for the Synthesis of Both Enantiomers in Palladium-Catalyzed Asymmetric Substitution" *Synlett* **2005**, *19*, 2963-2967.

Abstract: Phosphinite thioglycosides **I** for which a modular synthetic approach is reported, were found highly efficient catalyst precursor for palladium(0)-catalyzed asymmetric substitution. Both enantiomers of the allylated product have been obtained with high ee (up to 96%) using natural sugars as catalyst precursors.

8) Nouredine Khier, Siham Mallouk, **Victoria Valdivia**, Khalid Bougrin, Mohammed Souflaoui and Inmaculada Fernández. "Enantioselective Organocatalytic Oxidation of Functionalized Sterically Hindered Disulfides". *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1255-1258.

Abstract: The first study on enantioselective oxidation of functionalized sterically hindered disulfides is reported. This study shows that the Shi organocatalytic system using carbohydrate-derived ketone with oxone is superior to the Ellman-Bolm vanadium catalyst in terms of chemical yield and enantioselectivity. Whereas the latter system afforded mostly racemic thiosulfinates in low to moderate yields, the former one afforded thiosulfinates with up to 96% ee.

ANEXO I

DATOS DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X

Tablas de la estructura cristalina de 41(S):

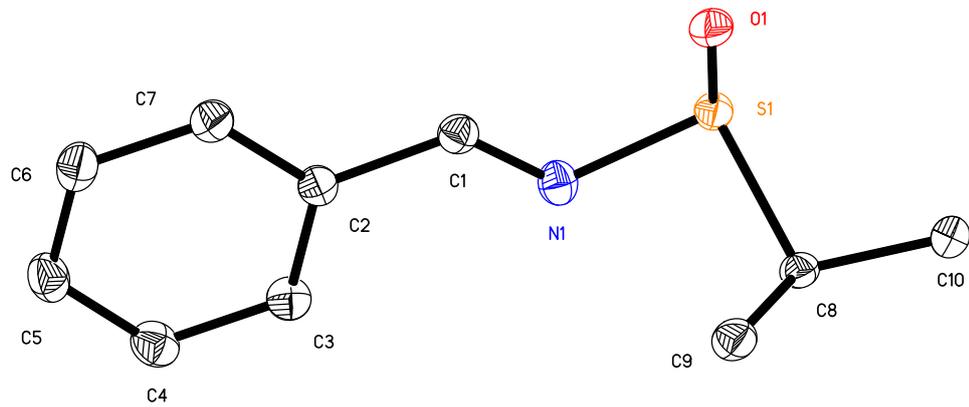


Tabla A1. 1. Datos del cristal y refinamiento de la estructura del compuesto **41(S)**

Identification code	41(S)	
Empirical formula	C ₁₀ H ₁₃ N O S	
Formula weight	195.27	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P2(1)2(1)2(1)	
Unit cell dimensions	a = 5.9008(2) Å	α = 90°.
	b = 9.6079(3) Å	β = 90°.
	c = 17.7589(6) Å	γ = 90°.
Volume	1006.83(6) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.288 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.281 mm ⁻¹	
F(000)	416	
Crystal size	0.34 x 0.30 x 0.11 mm ³	
Theta range for data collection	2.29 to 30.56°.	
Index ranges	-8<=h<=8, -13<=k<=13, -25<=l<=25	
Reflections collected	11848	
Independent reflections	3088 [R(int) = 0.0207]	
Completeness to theta = 30.56°	99.9 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.9698 and 0.9105	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	3088 / 0 / 118	
Goodness-of-fit on F ²	1.045	
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0240, wR2 = 0.0648	

Tabla A1. 2. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros equivalentes de desplazamiento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) correspondientes al compuesto **41(S)**. $U(\text{eq})$ se define como la tercera parte del tensor U^{ij} ortogonalizado.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
S(1)	4342(1)	8221(1)	1588(1)	16(1)
O(1)	2645(1)	7705(1)	2142(1)	21(1)
N(1)	4520(2)	7129(1)	837(1)	17(1)
C(1)	2916(2)	6242(1)	772(1)	16(1)
C(2)	2843(2)	5234(1)	151(1)	16(1)
C(3)	4631(2)	5122(1)	-365(1)	19(1)
C(4)	4498(2)	4169(1)	-949(1)	22(1)
C(5)	2589(2)	3319(1)	-1028(1)	22(1)
C(6)	827(2)	3410(1)	-511(1)	22(1)
C(7)	957(2)	4367(1)	79(1)	19(1)
C(8)	7140(2)	7798(1)	1962(1)	15(1)
C(9)	7350(2)	6260(1)	2153(1)	20(1)
C(10)	7526(2)	8732(1)	2645(1)	20(1)

Tabla A1. 3. Longitudes de enlace [Å] y ángulos [°] correspondientes al compuesto **41(S)**.

S(1)-O(1)	1.4894(8)		
S(1)-N(1)	1.7002(9)		
S(1)-C(8)	1.8257(10)	O(1)-S(1)-N(1)	110.74(4)
N(1)-C(1)	1.2791(13)	O(1)-S(1)-C(8)	107.08(5)
C(1)-C(2)	1.4678(13)	N(1)-S(1)-C(8)	95.29(4)
C(1)-H(1)	0.9500	C(1)-N(1)-S(1)	115.87(7)
C(2)-C(7)	1.3963(14)	N(1)-C(1)-C(2)	121.93(9)
C(2)-C(3)	1.4014(14)	N(1)-C(1)-H(1)	119.0
C(3)-C(4)	1.3870(14)	C(2)-C(1)-H(1)	119.0
C(3)-H(3)	0.9500	C(7)-C(2)-C(3)	119.62(9)
C(4)-C(5)	1.3985(16)	C(7)-C(2)-C(1)	119.07(9)
C(4)-H(4)	0.9500	C(3)-C(2)-C(1)	121.31(9)
C(5)-C(6)	1.3891(16)	C(4)-C(3)-C(2)	119.85(10)
C(5)-H(5)	0.9500	C(4)-C(3)-H(3)	120.1
C(6)-C(7)	1.3963(14)	C(2)-C(3)-H(3)	120.1
C(6)-H(6)	0.9500	C(3)-C(4)-C(5)	120.37(10)
C(7)-H(7)	0.9500	C(3)-C(4)-H(4)	119.8
C(8)-C(9)	1.5221(14)	C(5)-C(4)-H(4)	119.8
C(8)-C(10)	1.5252(13)	C(6)-C(5)-C(4)	120.03(10)
C(8)-H(8)	1.0000	C(6)-C(5)-H(5)	120.0
C(9)-H(9A)	0.9800	C(4)-C(5)-H(5)	120.0
C(9)-H(9B)	0.9800	C(5)-C(6)-C(7)	119.75(10)
C(9)-H(9C)	0.9800	C(5)-C(6)-H(6)	120.1
C(10)-H(10A)	0.9800	C(7)-C(6)-H(6)	120.1
C(10)-H(10B)	0.9800	C(2)-C(7)-C(6)	120.37(10)
C(10)-H(10C)	0.9800	C(2)-C(7)-H(7)	119.8))

Tabla A1. 4. Parámetros de desplazamiento anisotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) correspondientes al compuesto **41(S)**. El factor exponencial del desplazamiento anisotrópico viene dado por la expresión: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
S(1)	15(1)	14(1)	18(1)	0(1)	-2(1)	1(1)
O(1)	14(1)	28(1)	21(1)	-5(1)	2(1)	0(1)
N(1)	21(1)	17(1)	14(1)	0(1)	-1(1)	0(1)
C(1)	16(1)	17(1)	16(1)	1(1)	-1(1)	1(1)
C(2)	18(1)	15(1)	15(1)	1(1)	-1(1)	1(1)
C(3)	19(1)	19(1)	17(1)	2(1)	1(1)	0(1)
C(4)	24(1)	24(1)	17(1)	1(1)	3(1)	3(1)
C(5)	29(1)	21(1)	18(1)	-3(1)	-4(1)	4(1)
C(6)	24(1)	19(1)	23(1)	0(1)	-6(1)	-2(1)
C(7)	18(1)	20(1)	20(1)	0(1)	0(1)	0(1)
C(8)	12(1)	15(1)	18(1)	0(1)	0(1)	0(1)
C(9)	19(1)	16(1)	26(1)	1(1)	-3(1)	1(1)
C(10)	16(1)	21(1)	22(1)	-4(1)	-2(1)	-1(1)

Tabla A1. 5. Coordenadas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^{-3}$)
De los átomos de hidrógeno correspondientes al compuesto **41(S)**.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	1737	6234	1136	19
H(3)	5931	5697	-314	22
H(4)	5711	4093	-1299	26
H(5)	2497	2678	-1434	27
H(6)	-461	2823	-559	26
H(7)	-245	4428	434	23
H(8)	8301	8032	1571	18
H(9A)	8893	6063	2328	30
H(9B)	7025	5702	1704	30
H(9C)	6266	6024	2552	30
H(10A)	6435	8492	3040	29
H(10B)	7320	9707	2498	29
H(10C)	9070	8597	2834	29

Tabla A1. 6. Ángulos de torsión [°] correspondientes al compuesto **41(S)**.

O(1)-S(1)-N(1)-C(1)	14.47(9)
C(8)-S(1)-N(1)-C(1)	124.98(8)
S(1)-N(1)-C(1)-C(2)	179.90(7)
N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-175.03(10)
N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	5.44(15)
C(7)-C(2)-C(3)-C(4)	1.12(15)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-179.35(9)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	0.01(15)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-1.05(16)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	0.95(16)
C(3)-C(2)-C(7)-C(6)	-1.22(15)
C(1)-C(2)-C(7)-C(6)	179.24(9)
C(5)-C(6)-C(7)-C(2)	0.19(15)
O(1)-S(1)-C(8)-C(9)	53.69(8)
N(1)-S(1)-C(8)-C(9)	-59.92(8)
O(1)-S(1)-C(8)-C(10)	-69.83(7)
N(1)-S(1)-C(8)-C(10)	176.56(7)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Tabla A1. 7. Enlaces de hidrógeno [\AA y $^\circ$] correspondientes al compuesto **41(S)**.

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	$\angle(\text{DHA})$
C(1)-H(1)...O(1)	0.95	2.34	2.8143(12)	110.4

Tablas de la estructura cristalina de 57(R)

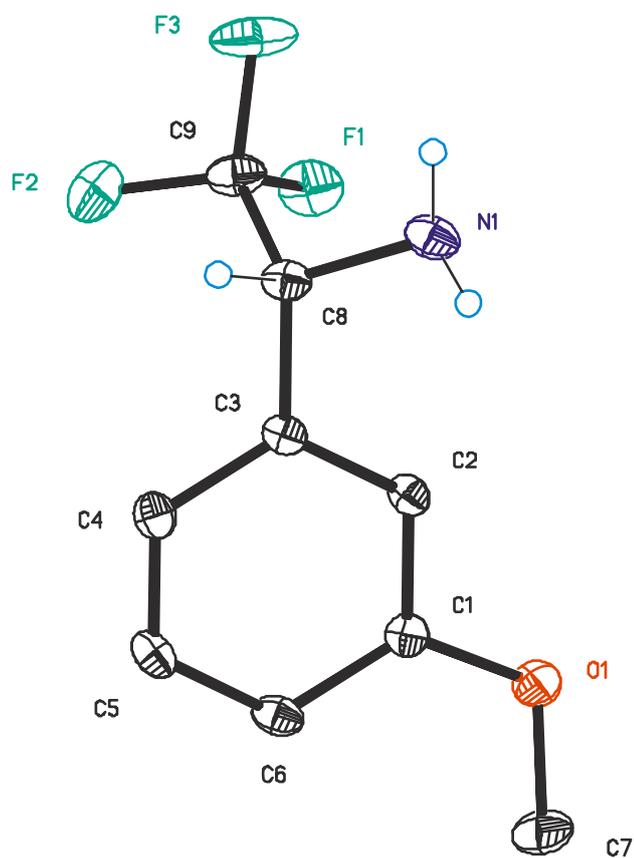


Tabla A1. 8. Datos del cristal y refinamiento de la estructura del compuesto **57(R)**.

Empirical formula	C ₉ H ₁₀ F ₃ NO	
Formula weight	205.18	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	
Unit cell dimensions	a = 5.1940(5) Å	α = 90°.
	b = 11.6241(10) Å	β = 90°.
	c = 15.7022(15) Å	γ = 90°.
Volume	948.03(15) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.438 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.133 mm ⁻¹	
F(000)	424	
Crystal size	0.50 x 0.20 x 0.15 mm ³	
Theta range for data collection	2.18 to 30.54°.	
Index ranges	-6<=h<=7, -9<=k<=15, -22<=l<=10	
Reflections collected	6982	
Independent reflections	1678 [R(int) = 0.0441]	
Completeness to theta = 30.54°	98.1 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.9803 and 0.9363	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	1678 / 2 / 134	
Goodness-of-fit on F ²	1.064	
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0498, wR2 = 0.1255	
R indices (all data)	R1 = 0.0556, wR2 = 0.1306	
Largest diff. peak and hole	0.384 and -0.326 e.Å ⁻³	

Tabla A1. 9. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros equivalentes de desplazamiento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) correspondientes al compuesto **57(R)**. $U(\text{eq})$ se define como la tercera parte del tensor U^{ij} ortogonalizado.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
F(1)	6404(4)	9490(2)	4835(1)	44(1)
F(2)	3933(5)	10834(2)	4387(1)	49(1)
F(3)	2627(5)	9679(3)	5361(1)	63(1)
O(1)	9882(4)	7182(2)	2408(1)	33(1)
N(1)	2529(5)	7809(3)	4341(2)	32(1)
C(1)	8124(5)	8054(3)	2416(2)	24(1)
C(2)	6491(5)	8078(3)	3117(2)	23(1)
C(3)	4600(5)	8910(3)	3190(2)	22(1)
C(4)	4359(5)	9748(3)	2557(2)	27(1)
C(5)	6038(6)	9730(3)	1871(2)	30(1)
C(6)	7933(6)	8898(3)	1791(2)	28(1)
C(7)	11445(6)	7070(4)	1661(2)	39(1)
C(8)	2833(5)	8940(3)	3961(2)	26(1)
C(9)	3951(6)	9737(4)	4632(2)	35(1)

Tabla A1. 10. Longitudes de enlace [Å] y ángulos [°] correspondientes al compuesto 57(R).

F(1)-C(9)	1.345(4)	C(8)-N(1)-H(2N)	113(3)
F(2)-C(9)	1.332(5)	H(1N)-N(1)-H(2N)	107(4)
F(3)-C(9)	1.337(3)	O(1)-C(1)-C(2)	115.5(3)
O(1)-C(1)	1.364(4)	O(1)-C(1)-C(6)	124.4(2)
O(1)-C(7)	1.432(3)	C(2)-C(1)-C(6)	120.1(3)
N(1)-C(8)	1.453(5)	C(3)-C(2)-C(1)	120.9(3)
N(1)-H(1N)	0.893(19)	C(3)-C(2)-H(2)	119.6
N(1)-H(2N)	0.889(19)	C(1)-C(2)-H(2)	119.6
C(1)-C(2)	1.390(3)	C(2)-C(3)-C(8)	120.7(3)
C(1)-C(6)	1.391(4)	C(4)-C(3)-C(8)	119.7(3)
C(2)-C(3)	1.383(4)	C(5)-C(4)-C(3)	119.1(3)
C(2)-H(2)	0.9500	C(5)-C(4)-H(4)	120.5
C(3)-C(4)	1.397(4)	C(3)-C(4)-H(4)	120.5
C(3)-C(8)	1.520(4)	C(6)-C(5)-C(4)	121.9(3)
C(4)-C(5)	1.386(4)	C(6)-C(5)-H(5)	119.1
C(4)-H(4)	0.9500	C(4)-C(5)-H(5)	119.1
C(5)-C(6)	1.385(5)	C(5)-C(6)-C(1)	118.6(2)
C(5)-H(5)	0.9500	C(5)-C(6)-H(6)	120.7
C(6)-H(6)	0.9500	C(1)-C(6)-H(6)	120.7
C(7)-H(7A)	0.9800	O(1)-C(7)-H(7A)	109.5
C(7)-H(7B)	0.9800	O(1)-C(7)-H(7B)	109.5
C(7)-H(7C)	0.9800	H(7A)-C(7)-H(7B)	109.5
C(8)-C(9)	1.517(5)	O(1)-C(7)-H(7C)	109.5
C(8)-H(8)	1.0000	H(7A)-C(7)-H(7C)	109.5
C(1)-O(1)-C(7)	117.0(3)	H(7B)-C(7)-H(7C)	109.5
C(8)-N(1)-H(1N)	110(3)	N(1)-C(8)-C(9)	108.0(2)

Tabla A1. 11. Parámetros de desplazamiento anisotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) correspondientes al compuesto **57(R)**. El factor exponencial del desplazamiento anisotrópico viene dado por la expresión: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
F(1)	31(1)	61(2)	39(1)	-7(1)	-13(1)	-2(1)
F(2)	49(1)	38(2)	59(1)	-11(1)	2(1)	2(1)
F(3)	59(2)	91(2)	38(1)	-24(1)	25(1)	-24(2)
O(1)	23(1)	40(2)	35(1)	4(1)	7(1)	7(1)
N(1)	25(1)	44(2)	29(1)	5(1)	4(1)	-5(1)
C(1)	16(1)	29(2)	27(1)	0(1)	-3(1)	1(1)
C(2)	17(1)	29(2)	23(1)	4(1)	-2(1)	0(1)
C(3)	15(1)	30(2)	22(1)	1(1)	-3(1)	-2(1)
C(4)	24(1)	30(2)	29(1)	3(1)	-5(1)	2(1)
C(5)	31(1)	33(2)	27(1)	10(1)	-4(1)	-1(1)
C(6)	21(1)	40(2)	24(1)	3(1)	3(1)	-5(1)
C(7)	26(1)	55(3)	36(1)	-7(2)	7(1)	4(2)
C(8)	17(1)	37(2)	24(1)	-1(1)	1(1)	-1(1)
C(9)	26(1)	50(3)	28(1)	-7(2)	4(1)	-1(2)

Tabla A1. 12. Coordenadas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^{-3}$)
De los átomos de hidrógeno correspondientes al compuesto **57(R)**.

	x	y	z	U(eq)
H(1N)	2030(90)	7310(30)	3940(20)	49
H(2N)	1340(70)	7800(40)	4748(19)	49
H(2)	6676	7516	3552	27
H(4)	3064	10323	2596	33
H(5)	5884	10303	1443	36
H(6)	9079	8904	1320	34
H(7A)	10337	6974	1161	58
H(7B)	12569	6398	1719	58
H(7C)	12499	7763	1592	58
H(8)	1106	9236	3783	32

Tabla A1. 13. Ángulos de torsión [°] correspondientes al compuesto **57(R)**.

C(7)-O(1)-C(1)-C(2)	174.7(3)
C(7)-O(1)-C(1)-C(6)	-6.6(4)
O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-178.9(3)
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	2.4(4)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-1.1(4)
C(1)-C(2)-C(3)-C(8)	-179.4(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-0.4(4)
C(8)-C(3)-C(4)-C(5)	178.0(3)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	0.5(5)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	0.7(5)
O(1)-C(1)-C(6)-C(5)	179.2(3)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	-2.2(4)
C(2)-C(3)-C(8)-N(1)	-26.9(4)
C(4)-C(3)-C(8)-N(1)	154.8(3)
C(2)-C(3)-C(8)-C(9)	92.9(4)
C(4)-C(3)-C(8)-C(9)	-85.5(3)
N(1)-C(8)-C(9)-F(2)	-170.3(3)
C(3)-C(8)-C(9)-F(2)	67.6(3)
N(1)-C(8)-C(9)-F(3)	-50.2(4)
C(3)-C(8)-C(9)-F(3)	-172.2(3)
N(1)-C(8)-C(9)-F(1)	69.2(3)
C(3)-C(8)-C(9)-F(1)	-52.9(4)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Tabla A1. 14. Enlaces de hidrógeno[Å y °] correspondientes al compuesto **57(R)**

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(1)-H(1N)...O(1)#1	0.893(19)	2.66(3)	3.411(3)	142(3)
N(1)-H(2N)...N(1)#2	0.889(19)	2.54(2)	3.398(3)	162(4)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 $x-1, y, z$ #2 $x-1/2, -y+3/2, -z+1$

Tablas de la estructura cristalina del compuesto 79(S).

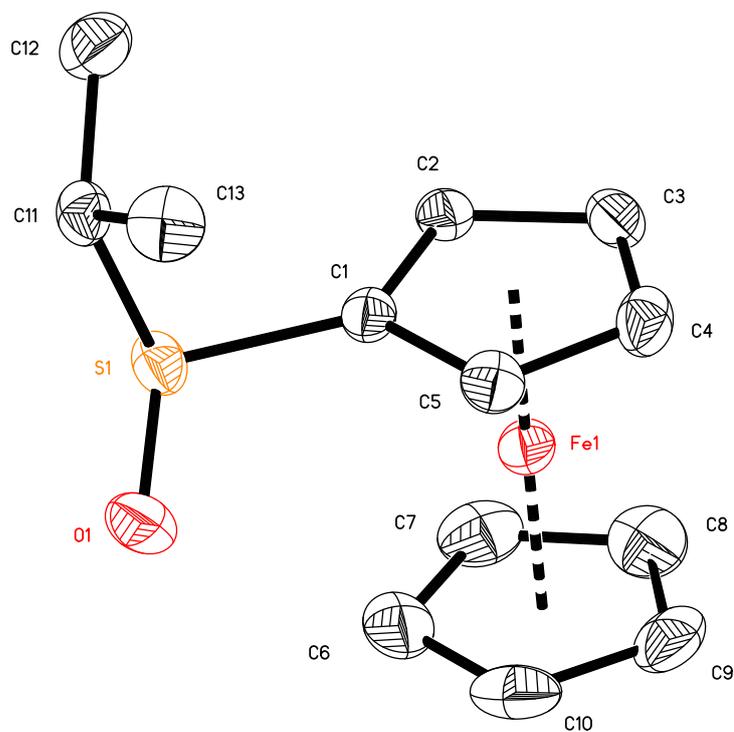


Tabla A1. 15. Datos del cristal y refinamiento de la estructura del compuesto **79(R)**.

Identification code	79(R)	
Empirical formula	C ₁₃ H ₁₆ Fe O S	
Formula weight	276.17	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P212121	
Unit cell dimensions	a = 5.9295(6) Å	α = 90°.
	b = 12.3312(12) Å	β = 90°.
	c = 16.8830(16) Å	γ = 90°.
Volume	1234.4(2) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.486 Mg/m ³	
Absorption coefficient	1.365 mm ⁻¹	
F(000)	576	
Crystal size	0.34 x 0.31 x 0.13 mm ³	
Theta range for data collection	2.05 to 29.19°.	
Index ranges	-8<=h<=7, -16<=k<=16, -22<=l<=17	
Reflections collected	7761	
Independent reflections	2933 [R(int) = 0.0381]	
Completeness to theta = 27.50°	98.4 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	

-3

Tabla A1. 16. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros equivalentes de desplazamiento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) correspondientes al compuesto **79(R)**. $U(\text{eq})$ se define como la tercera parte del tensor U^{ij} ortogonalizado.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
Fe(1)	8418(1)	2860(1)	7097(1)	39(1)
S(1)	7668(1)	4636(1)	8530(1)	44(1)
O(1)	5175(4)	4705(2)	8398(1)	66(1)
C(1)	8544(6)	3322(2)	8247(2)	37(1)
C(2)	10758(5)	3064(2)	7969(2)	40(1)
C(3)	10739(6)	1962(2)	7721(2)	49(1)
C(4)	8536(7)	1548(2)	7836(2)	53(1)
C(5)	7160(6)	2385(2)	8161(2)	45(1)
C(6)	7134(7)	4114(3)	6461(2)	61(1)
C(7)	9230(7)	3820(3)	6161(2)	63(1)
C(8)	9146(7)	2740(4)	5913(2)	66(1)
C(9)	6967(7)	2356(3)	6068(2)	62(1)
C(10)	5715(6)	3205(3)	6402(2)	65(1)
C(11)	8052(5)	4561(2)	9598(2)	44(1)
C(12)	10571(5)	4509(3)	9782(2)	60(1)
C(13)	6720(7)	3652(3)	9970(2)	62(1)

Tabla A1. 17. Parámetros de desplazamiento anisotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) correspondientes al compuesto **79(R)**. El factor exponencial del desplazamiento anisotrópico viene dado por la expresión: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
Fe(1)	46(1)	39(1)	32(1)	0(1)	-4(1)	2(1)
S(1)	55(1)	35(1)	41(1)	3(1)	2(1)	8(1)
O(1)	56(2)	73(2)	70(2)	-11(1)	-12(1)	27(1)
C(1)	45(2)	35(1)	30(1)	2(1)	-4(1)	0(2)
C(2)	43(2)	43(2)	34(2)	-1(1)	-7(1)	7(1)
C(3)	58(2)	48(2)	41(2)	-3(1)	-6(1)	19(2)
C(4)	81(2)	34(2)	44(2)	2(1)	-8(2)	-1(2)
C(5)	52(2)	44(2)	40(2)	7(1)	1(1)	-1(2)
C(6)	87(3)	59(2)	38(2)	10(2)	-11(2)	17(2)
C(7)	71(3)	75(3)	43(2)	20(2)	-9(2)	-12(2)
C(8)	77(3)	87(3)	35(2)	1(2)	5(2)	15(2)
C(9)	77(3)	72(2)	38(2)	-10(2)	-15(2)	-6(2)
C(10)	47(2)	105(3)	44(2)	9(2)	-9(2)	10(2)
C(11)	50(2)	42(2)	38(2)	-7(1)	6(1)	6(2)
C(12)	57(2)	72(2)	52(2)	-11(2)	-5(2)	-2(2)
C(13)	64(2)	71(2)	50(2)	8(2)	11(2)	-3(2)

Tabla A1. 18. Coordenadas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^{-3}$)
De los átomos de hidrógeno correspondientes al compuesto **79(R)**.

	x	y	z	U(eq)
H(2)	11987	3532	7953	48
H(3)	11962	1580	7519	59
H(4)	8065	847	7718	63
H(5)	5642	2330	8292	54
H(6)	6743	4789	6665	73
H(7)	10485	4270	6129	75
H(8)	10321	2348	5687	80
H(9)	6444	1659	5968	75
H(10)	4211	3172	6556	78
H(11)	7482	5241	9822	52
H(12A)	10803	4606	10340	90
H(12B)	11337	5074	9497	90
H(12C)	11158	3817	9622	90
H(13A)	7437	2971	9857	93
H(13B)	5219	3649	9756	93
H(13C)	6651	3758	10533	93

Tabla A1. 19. Ángulos de torsión [°] correspondientes al compuesto **79(R)**

O(1)-S(1)-C(1)-C(5)	-19.0(3)
C(11)-S(1)-C(1)-C(5)	91.6(2)
O(1)-S(1)-C(1)-C(2)	152.7(2)
C(11)-S(1)-C(1)-C(2)	-96.8(2)
O(1)-S(1)-C(1)-Fe(1)	67.4(2)
C(11)-S(1)-C(1)-Fe(1)	178.00(18)
C(6)-Fe(1)-C(1)-C(5)	120.6(2)
C(10)-Fe(1)-C(1)-C(5)	78.3(2)
C(7)-Fe(1)-C(1)-C(5)	161.4(2)
C(9)-Fe(1)-C(1)-C(5)	45.3(4)
C(2)-Fe(1)-C(1)-C(5)	-119.5(2)
C(4)-Fe(1)-C(1)-C(5)	-38.22(18)
C(8)-Fe(1)-C(1)-C(5)	-166.8(4)
C(3)-Fe(1)-C(1)-C(5)	-81.72(19)
C(6)-Fe(1)-C(1)-C(2)	-119.9(2)
C(5)-Fe(1)-C(1)-C(2)	119.5(2)
C(10)-Fe(1)-C(1)-C(2)	-162.2(2)
C(7)-Fe(1)-C(1)-C(2)	-79.1(2)
C(9)-Fe(1)-C(1)-C(2)	164.8(3)
C(4)-Fe(1)-C(1)-C(2)	81.29(19)
C(8)-Fe(1)-C(1)-C(2)	-47.3(5)
C(3)-Fe(1)-C(1)-C(2)	37.80(17)
C(6)-Fe(1)-C(1)-S(1)	-1.2(2)

C(5)-Fe(1)-C(1)-S(1)	-121.8(3)
C(10)-Fe(1)-C(1)-S(1)	-43.5(2)
C(7)-Fe(1)-C(1)-S(1)	39.6(3)
C(9)-Fe(1)-C(1)-S(1)	-76.5(4)
C(2)-Fe(1)-C(1)-S(1)	118.7(3)
C(4)-Fe(1)-C(1)-S(1)	-160.0(3)
C(8)-Fe(1)-C(1)-S(1)	71.4(5)
C(3)-Fe(1)-C(1)-S(1)	156.5(2)
C(5)-C(1)-C(2)-C(3)	-0.8(3)
S(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-173.7(2)
Fe(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-60.02(19)
C(5)-C(1)-C(2)-Fe(1)	59.26(18)
S(1)-C(1)-C(2)-Fe(1)	-113.7(2)
C(1)-Fe(1)-C(2)-C(3)	118.8(2)
C(6)-Fe(1)-C(2)-C(3)	-161.9(2)
C(5)-Fe(1)-C(2)-C(3)	81.05(19)
C(10)-Fe(1)-C(2)-C(3)	163.3(3)
C(7)-Fe(1)-C(2)-C(3)	-119.7(2)
C(9)-Fe(1)-C(2)-C(3)	-43.5(5)
C(4)-Fe(1)-C(2)-C(3)	37.02(18)
C(8)-Fe(1)-C(2)-C(3)	-77.9(2)
C(6)-Fe(1)-C(2)-C(1)	79.4(2)
C(5)-Fe(1)-C(2)-C(1)	-37.72(16)
C(10)-Fe(1)-C(2)-C(1)	44.6(4)
C(7)-Fe(1)-C(2)-C(1)	121.57(19)

C(9)-Fe(1)-C(2)-C(1)	-162.2(4)
C(4)-Fe(1)-C(2)-C(1)	-81.75(18)
C(8)-Fe(1)-C(2)-C(1)	163.36(19)
C(3)-Fe(1)-C(2)-C(1)	-118.8(2)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	0.7(3)
Fe(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-58.4(2)
C(1)-C(2)-C(3)-Fe(1)	59.09(18)
C(1)-Fe(1)-C(3)-C(4)	81.81(19)
C(6)-Fe(1)-C(3)-C(4)	166.2(3)
C(5)-Fe(1)-C(3)-C(4)	37.51(18)
C(10)-Fe(1)-C(3)-C(4)	-42.2(5)
C(7)-Fe(1)-C(3)-C(4)	-159.6(2)
C(9)-Fe(1)-C(3)-C(4)	-76.0(2)
C(2)-Fe(1)-C(3)-C(4)	120.1(3)
C(8)-Fe(1)-C(3)-C(4)	-117.9(2)
C(1)-Fe(1)-C(3)-C(2)	-38.33(17)
C(6)-Fe(1)-C(3)-C(2)	46.0(4)
C(5)-Fe(1)-C(3)-C(2)	-82.63(19)
C(10)-Fe(1)-C(3)-C(2)	-162.3(4)
C(7)-Fe(1)-C(3)-C(2)	80.3(2)
C(9)-Fe(1)-C(3)-C(2)	163.82(19)
C(4)-Fe(1)-C(3)-C(2)	-120.1(3)
C(8)-Fe(1)-C(3)-C(2)	122.0(2)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-0.4(3)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Tabla A1. 20. Enlaces de hidrógeno [\AA y $^\circ$] correspondientes al compuesto **79(R)**.

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	$\angle(\text{DHA})$
C(2)-H(2)...O(1)#1	0.93	2.50	3.388(4)	160.8

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 $x+1,y,z$

Tablas de la estructura cristalina del compuesto **173**(*R_s*, *aR*).

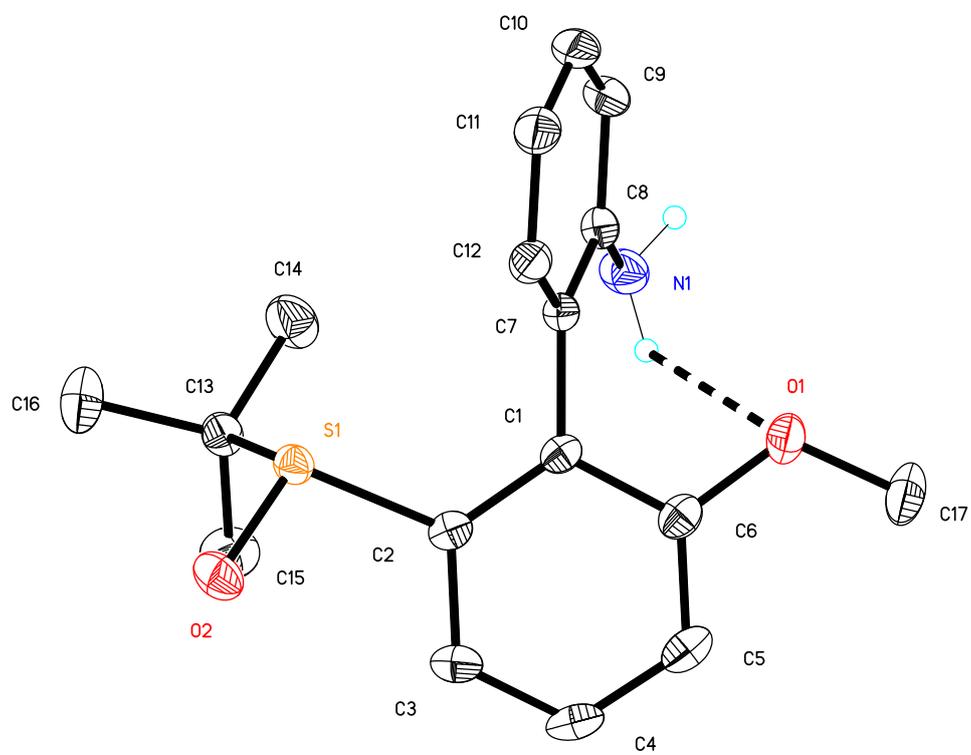


Tabla A1. 21. Datos del cristal y refinamiento de la estructura del compuesto **173(R_s, aR)**.

Empirical formula	C ₁₇ H ₂₁ NO ₂ S	
Formula weight	303.41	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	
Unit cell dimensions	a = 9.8477(6) Å	α = 90°.
	b = 9.9711(6) Å	β = 90°.
	c = 16.0052(10) Å	γ = 90°.
Volume	1571.59(17) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.282 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.210 mm ⁻¹	
F(000)	648	
Crystal size	0.44 x 0.10 x 0.09 mm ³	
Theta range for data collection	2.41 to 30.58°.	
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 7, -14 ≤ k ≤ 14, -22 ≤ l ≤ 22	
Reflections collected	32075	
Independent reflections	4772 [R(int) = 0.0322]	
Completeness to theta = 30.58°	99.1 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.9813 and 0.9133	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	

Tabla A1. 22. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros equivalentes de desplazamiento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) correspondientes al compuesto **173(R_s, aR)**. U(eq) se define como la tercera parte del tensor U^{ij} ortogonalizado

	x	y	z	U(eq)
–				
S(1)	2697(1)	2714(1)	8820(1)	19(1)
O(1)	1420(1)	-213(1)	11343(1)	28(1)
O(2)	3315(1)	4092(1)	8836(1)	27(1)
N(1)	-237(1)	-719(1)	9770(1)	25(1)
C(1)	1916(1)	1158(1)	10198(1)	18(1)
C(2)	2096(1)	2443(1)	9872(1)	19(1)
C(3)	1954(1)	3587(1)	10363(1)	23(1)
C(4)	1596(1)	3453(1)	11193(1)	26(1)
C(5)	1393(1)	2196(2)	11538(1)	26(1)
C(6)	1554(1)	1058(1)	11047(1)	21(1)
C(7)	2158(1)	-101(1)	9717(1)	18(1)
C(8)	1096(1)	-1020(1)	9568(1)	20(1)
C(9)	1405(2)	-2227(1)	9163(1)	26(1)
C(10)	2712(2)	-2525(1)	8911(1)	29(1)
C(11)	3753(2)	-1625(1)	9053(1)	27(1)
C(12)	3468(1)	-422(1)	9455(1)	22(1)
C(13)	1088(1)	2907(1)	8222(1)	21(1)
C(14)	398(2)	1552(2)	8167(1)	33(1)
C(15)	178(1)	3948(2)	8623(1)	33(1)

Anexo I: Datos de difracción de Rayos X

C(16)	1567(2)	3373(2)	7364(1)	35(1)
C(17)	865(2)	-374(2)	12160(1)	33(1)

Tabla A1. 23. Longitudes de enlace [Å] y ángulos [°] correspondientes al compuesto **173(R_s, aR)**.

S(1)-O(2)	1.5035(9)	C(9)-H(9)	0.9500
S(1)-C(2)	1.8051(11)	C(10)-C(11)	1.381(2)
S(1)-C(13)	1.8603(12)		
O(1)-C(6)	1.3595(16)	C(10)-H(10)	0.9500
O(1)-C(17)	1.4261(15)	C(11)-C(12)	1.3900(18)
N(1)-C(8)	1.3846(17)	C(11)-H(11)	0.9500
N(1)-H(1A)	0.858(14)	C(12)-H(12)	0.9500
N(1)-H(1B)	0.904(14)	C(13)-C(15)	1.5143(19)
C(1)-C(2)	1.3952(17)	C(13)-C(14)	1.5152(18)
C(1)-C(6)	1.4086(16)	C(13)-C(16)	1.5249(18)
C(1)-C(7)	1.4911(16)	C(14)-H(14A)	0.9800
C(2)-C(3)	1.3927(17)	C(14)-H(14B)	0.9800
C(3)-C(4)	1.3809(19)	C(14)-H(14C)	0.9800
C(3)-H(3)	0.9500	C(15)-H(15A)	0.9800
C(4)-C(5)	1.384(2)	C(15)-H(15B)	0.9800
C(4)-H(4)	0.9500	C(15)-H(15C)	0.9800
C(5)-C(6)	1.3893(18)	C(16)-H(16A)	0.9800
C(5)-H(5)	0.9500	C(16)-H(16B)	0.9800
C(7)-C(12)	1.3939(17)	C(16)-H(16C)	0.9800
C(7)-C(8)	1.4105(17)	C(17)-H(17A)	0.9800
C(8)-C(9)	1.4003(18)	C(17)-H(17B)	0.9800
C(9)-C(10)	1.382(2)	C(17)-H(17C)	0.9800

		C(5)-C(6)-C(1)	121.11(12)
O(2)-S(1)-C(2)	104.69(6)	C(12)-C(7)-C(8)	119.08(11)
O(2)-S(1)-C(13)	105.03(6)	C(12)-C(7)-C(1)	119.77(10)
C(2)-S(1)-C(13)	102.46(5)	C(8)-C(7)-C(1)	121.02(10)
C(6)-O(1)-C(17)	117.48(11)	N(1)-C(8)-C(9)	119.96(12)
C(8)-N(1)-H(1A)	117.6(12)	N(1)-C(8)-C(7)	121.54(11)
C(8)-N(1)-H(1B)	112.9(11)	C(9)-C(8)-C(7)	118.40(11)
H(1A)-N(1)-H(1B)	112.8(17)	C(10)-C(9)-C(8)	121.52(13)
C(2)-C(1)-C(6)	117.27(11)	C(10)-C(9)-H(9)	119.2
C(2)-C(1)-C(7)	124.02(10)	C(8)-C(9)-H(9)	119.2
C(6)-C(1)-C(7)	118.62(11)	C(11)-C(10)-C(9)	120.19(12)
C(3)-C(2)-C(1)	121.90(11)	C(11)-C(10)-H(10)	119.9
C(3)-C(2)-S(1)	115.90(9)	C(9)-C(10)-H(10)	119.9
C(1)-C(2)-S(1)	121.89(9)	C(10)-C(11)-C(12)	119.19(12)
C(4)-C(3)-C(2)	119.30(12)	C(10)-C(11)-H(11)	120.4
C(4)-C(3)-H(3)	120.3	C(12)-C(11)-H(11)	120.4
C(2)-C(3)-H(3)	120.3	C(11)-C(12)-C(7)	121.62(12)
C(3)-C(4)-C(5)	120.56(12)	C(11)-C(12)-H(12)	119.2
C(3)-C(4)-H(4)	119.7	C(7)-C(12)-H(12)	119.2
C(5)-C(4)-H(4)	119.7	C(15)-C(13)-C(14)	111.74(11)
C(4)-C(5)-C(6)	119.84(11)	C(15)-C(13)-C(16)	110.82(12)
C(4)-C(5)-H(5)	120.1	C(14)-C(13)-C(16)	111.00(12)
C(6)-C(5)-H(5)	120.1	C(15)-C(13)-S(1)	110.93(9)
O(1)-C(6)-C(5)	123.60(11)	C(14)-C(13)-S(1)	108.63(9)
O(1)-C(6)-C(1)	115.25(11)	C(16)-C(13)-S(1)	103.40(9)

C(13)-C(14)-H(14A)	109.5	C(13)-C(16)-H(16A)	109.5
C(13)-C(14)-H(14B)	109.5	C(13)-C(16)-H(16B)	109.5
H(14A)-C(14)-H(14B)	109.5	H(16A)-C(16)-H(16B)	109.5
C(13)-C(14)-H(14C)	109.5	C(13)-C(16)-H(16C)	109.5
H(14A)-C(14)-H(14C)	109.5	H(16A)-C(16)-H(16C)	109.5
H(14B)-C(14)-H(14C)	109.5	H(16B)-C(16)-H(16C)	109.5
C(13)-C(15)-H(15A)	109.5	O(1)-C(17)-H(17A)	109.5
C(13)-C(15)-H(15B)	109.5	O(1)-C(17)-H(17B)	109.5
H(15A)-C(15)-H(15B)	109.5	H(17A)-C(17)-H(17B)	109.5
C(13)-C(15)-H(15C)	109.5	O(1)-C(17)-H(17C)	109.5
H(15A)-C(15)-H(15C)	109.5	H(17A)-C(17)-H(17C)	109.5
H(15B)-C(15)-H(15C)	109.5		
	109.5		

Tabla A1. 24. Parámetros de desplazamiento anisotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) correspondientes al compuesto **173(R_s, aR)**. El factor exponencial del desplazamiento anisotrópico viene dado por la expresión: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
S(1)	19(1)	17(1)	20(1)	0(1)	3(1)	-1(1)
O(1)	36(1)	28(1)	18(1)	5(1)	5(1)	3(1)
O(2)	25(1)	21(1)	35(1)	2(1)	2(1)	-7(1)
N(1)	24(1)	22(1)	29(1)	-2(1)	2(1)	-4(1)
C(1)	17(1)	21(1)	16(1)	-2(1)	-1(1)	1(1)
C(2)	17(1)	21(1)	19(1)	-3(1)	0(1)	-1(1)
C(3)	22(1)	19(1)	28(1)	-7(1)	1(1)	-1(1)
C(4)	26(1)	28(1)	26(1)	-13(1)	1(1)	0(1)
C(5)	24(1)	35(1)	18(1)	-6(1)	1(1)	2(1)
C(6)	20(1)	26(1)	18(1)	-1(1)	-1(1)	1(1)
C(7)	24(1)	16(1)	15(1)	1(1)	0(1)	2(1)
C(8)	25(1)	18(1)	18(1)	2(1)	-1(1)	1(1)
C(9)	36(1)	17(1)	26(1)	-1(1)	-2(1)	-1(1)
C(10)	44(1)	19(1)	25(1)	-2(1)	-1(1)	9(1)
C(11)	32(1)	26(1)	24(1)	1(1)	5(1)	10(1)
C(12)	24(1)	23(1)	19(1)	0(1)	0(1)	2(1)
C(13)	22(1)	20(1)	22(1)	2(1)	0(1)	-1(1)
C(14)	37(1)	26(1)	35(1)	3(1)	-12(1)	-8(1)
C(15)	27(1)	34(1)	37(1)	-4(1)	-3(1)	9(1)
C(16)	35(1)	45(1)	26(1)	12(1)	2(1)	3(1)

Tabla A1. 25. Coordenadas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^{-3}$)
De los átomos de hidrógeno correspondientes al compuesto **173**(R_g , aR).

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	-373(18)	-143(17)	10159(10)	30
H(1B)	-762(17)	-1458(16)	9823(11)	30
H(3)	2103	4451	10130	28
H(4)	1488	4230	11530	32
H(5)	1145	2112	12109	31
H(9)	699	-2854	9060	31
H(10)	2896	-3352	8639	35
H(11)	4652	-1825	8877	33
H(12)	4184	197	9553	26
H(14A)	58	1296	8720	49
H(14B)	1052	880	7973	49
H(14C)	-362	1603	7774	49
H(15A)	-609	4113	8262	49
H(15B)	686	4785	8698	49
H(15C)	-132	3622	9168	49
H(16A)	777	3544	7006	53
H(16B)	2133	2676	7110	53
H(16C)	2097	4199	7423	53
H(17A)	1479	30	12571	50
H(17B)	757	-1331	12282	50

Tabla A1. 26. Ángulos de torsión [°] correspondientes al compuesto **173(R_s, aR)**.

C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	1.36(17)
C(7)-C(1)-C(2)-C(3)	-175.13(11)
C(6)-C(1)-C(2)-S(1)	174.73(8)
C(7)-C(1)-C(2)-S(1)	-1.76(16)
O(2)-S(1)-C(2)-C(3)	17.71(10)
C(13)-S(1)-C(2)-C(3)	-91.71(10)
O(2)-S(1)-C(2)-C(1)	-156.03(9)
C(13)-S(1)-C(2)-C(1)	94.54(10)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-1.50(18)
S(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-175.25(9)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	0.71(19)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	0.16(19)
C(17)-O(1)-C(6)-C(5)	10.83(18)
C(17)-O(1)-C(6)-C(1)	-171.09(11)
C(4)-C(5)-C(6)-O(1)	177.68(12)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	-0.29(18)
C(2)-C(1)-C(6)-O(1)	-178.59(10)
C(7)-C(1)-C(6)-O(1)	-1.91(16)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	-0.45(17)
C(7)-C(1)-C(6)-C(5)	176.23(11)
C(2)-C(1)-C(7)-C(12)	65.62(16)
C(6)-C(1)-C(7)-C(12)	-110.82(13)
C(2)-C(1)-C(7)-C(8)	-118.49(13)

C(6)-C(1)-C(7)-C(8)	65.07(15)
C(12)-C(7)-C(8)-N(1)	-176.08(11)
C(1)-C(7)-C(8)-N(1)	8.01(17)
C(12)-C(7)-C(8)-C(9)	0.25(17)
C(1)-C(7)-C(8)-C(9)	-175.67(11)
N(1)-C(8)-C(9)-C(10)	176.32(12)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-0.07(18)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-0.2(2)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	0.3(2)
C(10)-C(11)-C(12)-C(7)	-0.12(19)
C(8)-C(7)-C(12)-C(11)	-0.16(18)
C(1)-C(7)-C(12)-C(11)	175.81(11)
O(2)-S(1)-C(13)-C(15)	-57.34(11)
C(2)-S(1)-C(13)-C(15)	51.83(11)
O(2)-S(1)-C(13)-C(14)	179.47(9)
C(2)-S(1)-C(13)-C(14)	-71.36(10)
O(2)-S(1)-C(13)-C(16)	61.50(10)
C(2)-S(1)-C(13)-C(16)	170.67(10)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Tabla A1. 27. Enlaces de hidrógeno [\AA y $^\circ$] correspondientes al compuesto **173**(*R_s*, *aR*)

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	$\angle(\text{DHA})$
N(1)-H(1A)...O(2)#1	0.858(14)	2.314(15)	3.1057(15)	153.6(17)
N(1)-H(1A)...O(1)	0.858(14)	2.591(17)	3.0423(16)	114.0(14)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 $x-1/2, -y+1/2, -z+2$

Tablas de la estructura cristalina del compuesto 184.

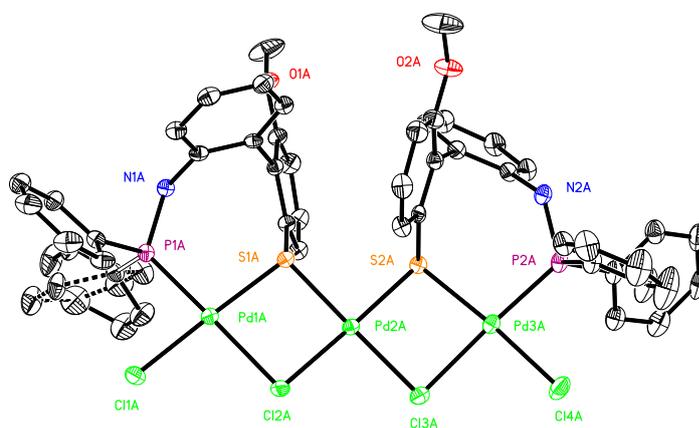


Tabla A1. 28. Datos del cristal y refinamiento de la estructura del compuesto **184**.

Empirical formula	C ₃₄₇ H ₂₉₈ Cl ₃₃ N ₁₂ O ₁₂ P ₁₂ Pd ₁₈ S ₁₂ [6(C ₅₀ H ₄₀ Cl ₄ N ₂ O ₂ P ₂ Pd ₃ S ₂), 6(C ₇ H ₈), 4(CH ₂ Cl ₂)]	
Formula weight	8669.38	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P $\bar{1}$	
Unit cell dimensions	a = 15.4173(6) Å	$\alpha =$
71.124(2)°.	b = 21.9154(9) Å	$\beta =$
89.233(2)°.	c = 28.2858(11) Å	$\gamma =$
85.068(2)°.		
Volume	9008.6(6) Å ³	
Z	1	
Density (calculated)	1.598 Mg/m ³	
Absorption coefficient	1.298 mm ⁻¹	
F(000)	4321	
Crystal size	0.46 x 0.09 x 0.08 mm ³	
Theta range for data collection	1.43 to 30.79°.	
Index ranges	-19<=h<=22, -31<=k<=30, -40<=l<=40	
Reflections collected	243234	
Independent reflections	53907 [R(int) = 0.1109]	
Completeness to theta = 30.79°	99.6 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.9033 and 0.8665	
Refinement method	Full-matrix-block least-squares on F ²	

Tabla A1. 29. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros equivalentes de desplazamiento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) correspondientes al compuesto **184**. $U(\text{eq})$ se define como la tercera parte del tensor U^{ij} ortogonalizado.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
–				
Pd(1A)	2112(1)	2502(1)	559(1)	28(1)
Pd(2A)	3057(1)	2058(1)	1717(1)	26(1)
Pd(3A)	3803(1)	1552(1)	2907(1)	31(1)
S(1A)	1701(1)	2220(1)	1376(1)	25(1)
S(2A)	2524(1)	2007(1)	2483(1)	27(1)
P(1A)	826(1)	2972(1)	227(1)	28(1)
P(2A)	3272(1)	1213(1)	3672(1)	32(1)
Cl(1A)	2565(1)	2692(1)	-257(1)	45(1)
Cl(2A)	3565(1)	2063(1)	921(1)	34(1)
Cl(3A)	4451(1)	1924(1)	2085(1)	36(1)
Cl(4A)	5123(1)	1059(1)	3275(1)	54(1)
O(1A)	-1014(3)	3371(3)	1797(2)	44(1)
O(2A)	-200(4)	1086(3)	3326(2)	57(2)
N(1A)	-17(3)	3032(3)	599(2)	28(1)
N(2A)	2191(4)	1308(3)	3745(2)	32(1)
C(1A)	1183(4)	2898(3)	1517(2)	27(1)
C(2A)	287(4)	2893(3)	1594(2)	26(1)
C(3A)	-142(4)	3413(3)	1725(3)	32(1)
C(4A)	318(5)	3906(3)	1760(3)	39(2)
C(5A)	1197(5)	3905(3)	1661(3)	37(2)
C(6A)	1643(4)	3406(3)	1546(2)	32(1)
C(7A)	-216(4)	2416(3)	1475(2)	26(1)

Tabla A1. 30. Longitudes de enlace [\AA] y ángulos [$^\circ$] correspondientes al compuesto **184**

Pd(1A)-P(1A)	2.2235(18)	C(1A)-C(6A)	1.394(10)
Pd(1A)-S(1A)	2.2874(16)	C(1A)-C(2A)	1.395(9)
Pd(1A)-Cl(1A)	2.3184(18)	C(2A)-C(3A)	1.417(9)
Pd(1A)-Cl(2A)	2.4592(17)	C(2A)-C(7A)	1.479(9)
Pd(2A)-S(1A)	2.2661(17)	C(3A)-C(4A)	1.374(10)
Pd(2A)-S(2A)	2.2789(17)	C(4A)-C(5A)	1.380(10)
Pd(2A)-Cl(3A)	2.3540(18)	C(4A)-H(4A)	0.9500
Pd(2A)-Cl(2A)	2.3704(17)	C(5A)-C(6A)	1.368(9)
Pd(3A)-P(2A)	2.2169(19)	C(5A)-H(5A)	0.9500
Pd(3A)-S(2A)	2.2977(17)	C(6A)-H(6A)	0.9500
Pd(3A)-Cl(4A)	2.3110(19)	C(7A)-C(12A)	1.390(9)
Pd(3A)-Cl(3A)	2.4333(18)	C(7A)-C(8A)	1.398(9)
S(1A)-C(1A)	1.783(6)	C(8A)-C(9A)	1.387(10)
S(2A)-C(26A)	1.793(7)	C(9A)-C(10A)	1.373(10)
P(1A)-N(1A)	1.685(5)	C(9A)-H(9A)	0.9500
P(1A)-C(14A)	1.790(8)	C(10A)-C(11A)	1.381(11)
P(1A)-C(20X)	1.799(7)	C(10A)-H(10A)	0.9500
P(2A)-N(2A)	1.680(6)	C(11A)-C(12A)	1.359(11)
P(2A)-C(39A)	1.802(7)	C(11A)-H(11A)	0.9500
P(2A)-C(45A)	1.814(8)	C(12A)-H(12A)	0.9500
O(1A)-C(3A)	1.364(8)	C(13A)-H(13A)	0.9800
O(1A)-C(13A)	1.413(9)	C(13A)-H(13B)	0.9800
O(2A)-C(28A)	1.363(9)	C(13A)-H(13C)	0.9800
O(2A)-C(38A)	1.434(11)	C(14A)-C(15A)	1.386(10)
N(1A)-C(8A)	1.449(8)	C(14A)-C(19A)	1.393(10)
N(2A)-C(33A)	1.444(8)	C(15A)-C(16A)	1.391(12)

C(15A)-H(15A)	0.9500	S(1A)-Pd(2A)-Cl(3A)	177.61(7)
C(16A)-C(17A)	1.341(13)	S(2A)-Pd(2A)-Cl(3A)	86.48(6)
C(16A)-H(16A)	0.9500	S(1A)-Pd(2A)-Cl(2A)	86.29(6)
C(17A)-C(18A)	1.381(12)	S(2A)-Pd(2A)-Cl(2A)	176.79(7)
C(17A)-H(17A)	0.9500	Cl(3A)-Pd(2A)-Cl(2A)	95.37(6)
C(18A)-C(19A)	1.363(11)	P(2A)-Pd(3A)-S(2A)	98.19(6)
C(18A)-H(18A)	0.9500	P(2A)-Pd(3A)-Cl(4A)	85.79(8)
C(19A)-H(19A)	0.9500	S(2A)-Pd(3A)-Cl(4A)	174.82(7)
C(20X)-C(21X)	1.353(13)	P(2A)-Pd(3A)-Cl(3A)	177.36(7)
C(20X)-C(25X)	1.424(14)	S(2A)-Pd(3A)-Cl(3A)	84.22(6)
C(21X)-C(22X)	1.415(17)	Cl(4A)-Pd(3A)-Cl(3A)	91.86(7)
C(21X)-H(21X)	0.9500	C(1A)-S(1A)-Pd(2A)	105.9(2)
C(22X)-C(23X)	1.303(17)	C(1A)-S(1A)-Pd(1A)	111.2(2)
C(22X)-H(22X)	0.9500	Pd(2A)-S(1A)-Pd(1A)	96.94(6)
C(23X)-C(24X)	1.423(17)	C(26A)-S(2A)-Pd(2A)	105.2(2)
C(23X)-H(23X)	0.9500	C(26A)-S(2A)-Pd(3A)	107.1(2)
C(23X)-H(23Y)	0.9329	Pd(2A)-S(2A)-Pd(3A)	94.86(6)
C(24X)-C(25X)	1.360(16)	N(1A)-P(1A)-C(14A)	100.9(3)
C(24X)-H(24X)	0.9500	N(1A)-P(1A)-C(20X)	98.9(3)
C(25X)-H(25X)	0.9500	C(14A)-P(1A)-C(20X)	113.6(3)
C(21Y)-C(22Y)	1.37(3)	N(1A)-P(1A)-Pd(1A)	120.2(2)
C(21Y)-H(21Y)	0.9500	C(14A)-P(1A)-Pd(1A)	114.5(2)
P(1A)-Pd(1A)-S(1A)	96.77(6)	C(20X)-P(1A)-Pd(1A)	107.9(2)
P(1A)-Pd(1A)-Cl(1A)	86.00(7)	N(2A)-P(2A)-C(39A)	100.1(3)
S(1A)-Pd(1A)-Cl(1A)	174.90(7)	N(2A)-P(2A)-C(45A)	104.2(3)
P(1A)-Pd(1A)-Cl(2A)	175.74(7)	C(39A)-P(2A)-C(45A)	107.5(3)
S(1A)-Pd(1A)-Cl(2A)	83.77(6)	N(2A)-P(2A)-Pd(3A)	118.8(2)
Cl(1A)-Pd(1A)-Cl(2A)	93.79(6)	C(39A)-P(2A)-Pd(3A)	109.6(3)
S(1A)-Pd(2A)-S(2A)	91.94(6)	C(45A)-P(2A)-Pd(3A)	115.1(3)

Tabla A1. 31. Parámetros de desplazamiento anisotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) correspondientes al compuesto **X**. El factor exponencial del desplazamiento anisotrópico viene dado por la expresión: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
Pd(1A)	27(1)	27(1)	30(1)	-9(1)	1(1)	-2(1)
Pd(2A)	25(1)	21(1)	31(1)	-8(1)	0(1)	1(1)
Pd(3A)	32(1)	26(1)	34(1)	-12(1)	-5(1)	2(1)
S(1A)	26(1)	20(1)	30(1)	-9(1)	0(1)	1(1)
S(2A)	30(1)	21(1)	30(1)	-9(1)	-1(1)	1(1)
P(1A)	31(1)	25(1)	27(1)	-8(1)	-1(1)	-3(1)
P(2A)	40(1)	23(1)	32(1)	-9(1)	-7(1)	5(1)
Cl(1A)	39(1)	62(1)	36(1)	-17(1)	8(1)	-12(1)
Cl(2A)	27(1)	38(1)	36(1)	-11(1)	3(1)	1(1)
Cl(3A)	28(1)	35(1)	42(1)	-11(1)	-2(1)	-2(1)
Cl(4A)	41(1)	64(1)	56(1)	-24(1)	-17(1)	16(1)
O(1A)	31(2)	45(3)	66(3)	-33(3)	3(2)	5(2)
O(2A)	43(3)	62(4)	67(4)	-21(3)	23(3)	-17(3)
N(1A)	30(3)	24(3)	30(3)	-9(2)	0(2)	-1(2)
N(2A)	36(3)	28(3)	33(3)	-10(2)	-6(2)	1(2)
C(1A)	30(3)	22(3)	29(3)	-10(2)	1(2)	3(2)
C(2A)	26(3)	25(3)	27(3)	-8(2)	-1(2)	4(2)
C(3A)	29(3)	28(3)	38(3)	-12(3)	0(3)	1(2)
C(4A)	43(4)	29(3)	48(4)	-20(3)	1(3)	6(3)
C(5A)	41(4)	21(3)	49(4)	-13(3)	-11(3)	-1(3)
C(6A)	33(3)	23(3)	39(3)	-9(3)	-2(3)	0(2)
C(7A)	21(3)	25(3)	34(3)	-13(2)	4(2)	2(2)
C(8A)	24(3)	22(3)	38(3)	-9(2)	4(2)	1(2)

C(9A)	33(3)	31(3)	43(4)	-16(3)	3(3)	-6(3)
C(10A)	32(4)	30(4)	57(4)	-17(3)	0(3)	-7(3)
C(11A)	35(4)	33(4)	48(4)	0(3)	-1(3)	-7(3)
C(12A)	33(4)	37(4)	35(3)	-10(3)	0(3)	-5(3)
C(13A)	35(4)	93(8)	140(10)	-91(8)	-3(5)	11(5)
C(14A)	35(3)	29(3)	32(3)	-12(3)	5(2)	-6(3)
C(15A)	38(4)	41(4)	57(5)	-22(3)	10(3)	-5(3)
C(16A)	51(4)	52(5)	80(6)	-46(4)	16(4)	-13(4)
C(17A)	50(4)	65(5)	63(5)	-43(4)	16(4)	-22(4)
C(18A)	40(4)	57(5)	48(4)	-23(4)	-1(3)	-12(3)
C(19A)	37(4)	39(4)	40(4)	-16(3)	-3(3)	-7(3)
C(20X)	39(3)	26(3)	31(3)	-5(2)	3(3)	-8(2)
C(21X)	62(7)	35(5)	59(7)	0(5)	-23(6)	-12(5)
C(22X)	88(9)	36(6)	71(8)	9(6)	-32(7)	-6(6)
C(23X)	84(6)	32(4)	87(6)	-4(4)	2(5)	-21(4)
C(24X)	66(7)	36(6)	83(9)	-15(6)	-9(6)	-23(5)
C(25X)	47(6)	37(5)	69(7)	-17(5)	-10(5)	-13(5)
C(20Y)	39(3)	26(3)	31(3)	-5(2)	3(3)	-8(2)
C(21Y)	65(13)	28(8)	44(7)	1(6)	-19(11)	-4(10)
C(22Y)	74(14)	36(10)	58(10)	18(7)	-20(12)	-24(12)
C(23Y)	84(6)	32(4)	87(6)	-4(4)	2(5)	-21(4)
C(24Y)	67(14)	34(8)	78(9)	-14(8)	2(13)	-18(12)
C(25Y)	69(13)	36(7)	51(9)	-14(6)	6(11)	-20(11)
C(26A)	30(3)	20(3)	23(3)	-1(2)	-5(2)	1(2)
C(27A)	34(3)	26(3)	29(3)	-7(2)	-2(2)	1(2)
C(28A)	40(4)	41(4)	40(4)	-6(3)	5(3)	-14(3)
C(29A)	50(4)	37(4)	46(4)	-7(3)	1(3)	-14(3)
C(30A)	62(5)	26(4)	44(4)	-13(3)	-4(3)	-6(3)

Tabla A1. 32. Coordenadas (x 104) y parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) De los átomos de hidrógeno correspondientes al compuesto **184**.

	x	y	z	U(eq)
H(4A)	32	4250	1854	46
H(5A)	1500	4260	1672	44
H(6A)	2251	3404	1487	38
H(9A)	-896	2089	495	42
H(10A)	-1422	1231	1117	46
H(11A)	-1219	1108	1958	50
H(12A)	-511	1863	2175	42
H(13A)	-1324	3856	2260	116
H(13B)	-2105	3852	1894	116
H(13C)	-1327	4300	1686	116
H(15A)	1242	1817	-44	52
H(16A)	466	1265	-459	65
H(17A)	-859	1696	-817	64
H(18A)	-1440	2707	-806	56
H(19A)	-703	3253	-385	46
H(21X)	-212	4087	-428	66
H(22X)	-53	5204	-732	85
H(23X)	1218	5577	-623	84
H(24X)	2265	4897	-33	73
H(25X)	2163	3788	229	60
H(21Y)	679	3806	-793	58
H(22Y)	804	4921	-1194	75

H(23Y)	1268	5560	-606	84
H(24Y)	1164	5117	181	72
H(25Y)	1151	4026	521	61
H(29A)	148	170	2908	54
H(30A)	1355	72	2422	52
H(31A)	2335	853	2208	40
H(34A)	2163	2390	3967	46
H(35A)	1227	3323	3669	53
H(36A)	187	3416	3055	53
H(37A)	50	2547	2760	46

-

Tabla A1. 33. Ángulos de torsión [°] correspondientes al compuesto **184**

S(2A)-Pd(2A)-S(1A)-C(1A)	54.0(2)
Cl(2A)-Pd(2A)-S(1A)-C(1A)	-128.6(2)
S(2A)-Pd(2A)-S(1A)-Pd(1A)	168.42(6)
Cl(2A)-Pd(2A)-S(1A)-Pd(1A)	-14.26(6)
P(1A)-Pd(1A)-S(1A)-C(1A)	-51.9(3)
Cl(2A)-Pd(1A)-S(1A)-C(1A)	123.8(3)
P(1A)-Pd(1A)-S(1A)-Pd(2A)	-161.95(7)
Cl(2A)-Pd(1A)-S(1A)-Pd(2A)	13.79(6)
S(1A)-Pd(2A)-S(2A)-C(26A)	55.2(2)
Cl(3A)-Pd(2A)-S(2A)-C(26A)	-126.6(2)
S(1A)-Pd(2A)-S(2A)-Pd(3A)	164.36(6)
Cl(3A)-Pd(2A)-S(2A)-Pd(3A)	-17.44(6)
P(2A)-Pd(3A)-S(2A)-C(26A)	-56.7(2)
Cl(3A)-Pd(3A)-S(2A)-C(26A)	124.4(2)
P(2A)-Pd(3A)-S(2A)-Pd(2A)	-164.17(7)
Cl(3A)-Pd(3A)-S(2A)-Pd(2A)	16.91(6)
S(1A)-Pd(1A)-P(1A)-N(1A)	2.4(3)
Cl(1A)-Pd(1A)-P(1A)-N(1A)	178.1(3)
S(1A)-Pd(1A)-P(1A)-C(14A)	-118.0(2)
Cl(1A)-Pd(1A)-P(1A)-C(14A)	57.7(2)
S(1A)-Pd(1A)-P(1A)-C(20X)	114.4(3)
Cl(1A)-Pd(1A)-P(1A)-C(20X)	-69.9(3)
S(2A)-Pd(3A)-P(2A)-N(2A)	4.0(3)
Cl(4A)-Pd(3A)-P(2A)-N(2A)	-172.7(3)
Cl(3A)-Pd(3A)-P(2A)-N(2A)	160.0(14)
S(2A)-Pd(3A)-P(2A)-C(39A)	118.1(3)

Cl(4A)-Pd(3A)-P(2A)-C(39A)	-58.6(3)
S(2A)-Pd(3A)-P(2A)-C(45A)	-120.6(3)
Cl(4A)-Pd(3A)-P(2A)-C(45A)	62.8(3)
S(1A)-Pd(2A)-Cl(2A)-Pd(1A)	13.15(6)
Cl(3A)-Pd(2A)-Cl(2A)-Pd(1A)	-165.12(6)
S(1A)-Pd(1A)-Cl(2A)-Pd(2A)	-13.08(6)
Cl(1A)-Pd(1A)-Cl(2A)-Pd(2A)	171.42(7)
S(2A)-Pd(2A)-Cl(3A)-Pd(3A)	16.38(6)
Cl(2A)-Pd(2A)-Cl(3A)-Pd(3A)	-160.99(6)
S(2A)-Pd(3A)-Cl(3A)-Pd(2A)	-16.29(6)
Cl(4A)-Pd(3A)-Cl(3A)-Pd(2A)	160.32(8)
C(14A)-P(1A)-N(1A)-C(8A)	70.0(6)
C(20X)-P(1A)-N(1A)-C(8A)	-173.7(6)
Pd(1A)-P(1A)-N(1A)-C(8A)	-56.9(6)
C(39A)-P(2A)-N(2A)-C(33A)	-171.3(6)
C(45A)-P(2A)-N(2A)-C(33A)	77.6(6)
Pd(3A)-P(2A)-N(2A)-C(33A)	-52.1(6)
Pd(2A)-S(1A)-C(1A)-C(6A)	33.2(6)
Pd(1A)-S(1A)-C(1A)-C(6A)	-70.9(6)
Pd(2A)-S(1A)-C(1A)-C(2A)	-147.1(4)
Pd(1A)-S(1A)-C(1A)-C(2A)	108.8(5)
C(6A)-C(1A)-C(2A)-C(3A)	-2.6(9)
S(1A)-C(1A)-C(2A)-C(3A)	177.7(5)
C(6A)-C(1A)-C(2A)-C(7A)	168.9(6)
S(1A)-C(1A)-C(2A)-C(7A)	-10.8(8)
C(13A)-O(1A)-C(3A)-C(4A)	0.1(11)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 -x+2,-y,-z+2

El descubrimiento a principios de la década de los 90 de nuevas metodologías eficaces para la síntesis de sulfóxidos quirales, ha permitido extender sus aplicaciones a nuevos procesos de formación de enlaces Carbono-Carbono. La utilización de la metodología de la DAG, puesta a punto en nuestro grupo de investigación, permite modular la estructura del grupo sulfinilo para una buena inducción asimétrica de forma rápida, altamente convergente y económica.

En esta Tesis Doctoral, se presentan los resultados que se han obtenido en: i) la utilización de la isopropilsulfinilimina como auxiliar quiral en la reacción de Corey-Chaykovsky y en la síntesis enantioselectiva de un nuevo calciomimético, el NPS R-568 y su análogo trifluorometilado ii) la utilización de sulfóxidos con simetría C_1 y bisulfóxidos con simetría C_2 como ligandos neutros en organocatálisis, y iii) la síntesis de sulfóxidos biarílicos con quiralidad axial utilizando un acoplamiento diastereoselectivo de Suzuki-Miyaura.