



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

REACCIONES DE ADICIÓN CONJUGADA A POSICIONES
PROPARGÍLICO-BENCÍLICAS CON
ALQUENOS ELECTROFÍLICOS
UNIDAS A PROCESOS TIPO TÁNDEM

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. JUAN ALBERTO VENEGAS NAVA

DR. RUBÉN TRINIDAD SÁNCHEZ OBREGÓN
INSTITUTO DE QUÍMICA

INSTITUTO DE QUÍMICA, JUNIO 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

**REACCIONES DE ADICIÓN CONJUGADA DE POSICIONES PROPARGÍLICO
BENCÍLICAS CON ALQUENOS ELECTROFÍLICOS
UNIDAS A PROCESOS TIPO TÁNDEM**

**T E S I S
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

MAESTRO EN CIENCIAS

P R E S E N T A

Q. JUAN ALBERTO VENEGAS NAVA



**Posgrado
Ciencias
Químicas**

Ciudad de México,

junio 2017

El presente trabajo se realizó en el laboratorio 2-1 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Rubén Trinidad Sánchez Obregón, con una beca de Maestría (No. de registro: 582530) del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT). Esta investigación fue realizada gracias al apoyo económico brindado por el Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) de la UNAM, clave del proyecto: **IN 205316**.

AGRADECIMIENTOS

Al Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas de la UNAM.

Al PAPIIPT por el apoyo económico para el proyecto: IN 205316.

Al Dr. Rubén Trinidad Sánchez Obregón por su paciencia y su dirección, para la realización del presente trabajo.

Al Dr. Francisco Yuste López por su apoyo en la realización del presente trabajo, así como sus valiosísimas observaciones de la misma.

A los miembros del jurado por sus valiosas observaciones al presente trabajo de tesis.

A los técnicos académicos: R. Gaviño, R. Patiño, J. Pérez, C. García, M. A. Peña y H. Ríos por su apoyo para la realización de este trabajo.

A mi familia que me ha apoyado sin condición durante todo este tiempo.

A mis compañeros de Laboratorio: Balú A. Cruz, Eréndira Torales, Ricardo I. Rodríguez , Anielka Rosado, Elsie Ramírez e Ignacio Pérez por su apoyo y enseñanzas.

A Gabriela López Frias.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	9
I. INTRODUCCIÓN	12
II. ANTECEDENTES.....	13
II.1. SULFÓXIDOS QUIRALES.....	13
II.2. ALQUILACIÓN DE POSICIONES BENCÍLICAS	13
II.3. ADICIÓN CONJUGADA DE ALQUENOS ELECTRÓFILICOS, A POSICIONES BENCÍLICAS, EMPLEANDO UN GRUPO SULFINILO COMO INDUCTOR QUIRAL.	14
II.4. EMPLEO DE SULFONAS COMO AGENTES ALQUINILANTES	15
II.5. CUATERNIZACIÓN DE POSICIONES BENCÍLICAS.....	18
III.OBJETIVOS.....	20
III.1. OBJETIVO GENERAL	20
III.2. OBJETIVOS PARTICULARES	20
IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	21
IV.1. METODOLOGÍA PROPUESTA INICIALMENTE.....	21
IV.2. SÍNTESIS DE LAS MATERIAS PRIMAS	22
IV.2.1 ALQUENIL SULFONAS	22
IV.2.2 ALQUINIL SULFONAS.....	22
IV.2.3 INDUCTOR QUIRAL	23
IV.2.4 SULFÓXIDO.....	23
IV.3. PRUEBAS DE CUATERNIZACIÓN DE LAS ALQUENIL SULFONAS	24
IV.4. PRUEBAS DE CUATERNIZACIÓN CON DIFERENTES GRUPOS ELECTROATRACTORES	25
IV.5. PRUEBAS DE CUATERNIZACIÓN CON ÉSTERES α,β -INSATURADOS	26
V.CONCLUSIONES.....	28
VI. PARTE EXPERIMENTAL.....	29
VI.1. MATERIALES Y MÉTODOS	29
VI.2. MÉTODO PARA PREPARACIÓN DE FENILETINIL- <i>p</i> -TOLIL-SULFONA.....	29
VI.3. PREPARACIÓN DE 1-METIL-2-(<i>p</i> -TOLIL(SULFINIL)BENCENO	30
VI.4. PREPARACIÓN DE 1-ETIL-2-(<i>p</i> -TOLIL(SULFINIL)BENCENO	31
VI.5. MÉTODO PARA OBTENER 1-(4-FENILBUT-3-INO-2-IL)-2-(<i>p</i> - TOLILSULFINIL)BENCENO	32

VI.6. MÉTODO GENERAL PARA LAS REACCIONES DE CUATERNIZACIÓN.....	33
METIL-6-FENIL-4-METIL-4-(2-(<i>p</i> -TOLILSULFINIL)FENIL)HEX-5-INONATO.....	34
METIL-6-FENIL-3,4-DIMETIL-4-(2-(<i>p</i> -TOLILSULFINIL)FENIL)HEX-5-INONATO	35
METIL-2,4-DIMETIL-6-FENIL-4-(2-(<i>p</i> -TOLILSULFINIL)FENIL)HEX-5-INONATO	35
METIL-3,6-DIFENIL-4-METIL-4-(2-(<i>p</i> -TOLILSULFINIL)FENIL)HEX-5-INONATO	36
REFERENCIAS	37
ANEXOS	
ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR	39
ESPECTROS DE MASAS ALTA RESOLUCIÓN.....	56
ESPECTROS DE INFRARROJO	65

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. INVERSIÓN PIRAMIDAL EN SULFÓXIDOS.	13
FIGURA 2 PROPUESTA MECANÍSTICA PARA EXPLICAR LA INDUCCIÓN ASIMÉTRICA OBSERVADA.	13
FIGURA 3. ESTADOS DE TRANSICIÓN PROPUESTOS, PARA LA ADICIÓN 1,4 DE BENCIL CARBANIONES A ALQUENILSULFONAS.....	14
FIGURA 4 PROPUESTA DE ESTADOS DE TRANSICIÓN PARA LA REACCIÓN DE ALQUINILACIÓN DE POSICIONES BENCÍLICAS.	16
FIGURA 5 PROPUESTA MECANÍSTICA PARA LA OBTENCIÓN DE ALENOS.....	17
FIGURA 6 CÁLCULOS DFT, ESTADOS DE TRANSICIÓN PARA ADICIÓN 1,3 O 1,4.	18
FIGURA 7. PROPUESTA DE MECANISMO PARA LA REACCIÓN DE CUATERNIZACIÓN.	18

ÍNDICE DE ESQUEMAS

ESQUEMA 1. METODOLOGÍA PROPUESTA	21
ESQUEMA 2. MÉTODO GENERAL PARA LA OBTENCIÓN DE ALQUENIL SULFONAS.	22
ESQUEMA 3. MÉTODO GENERAL PARA LA OBTENCIÓN DE FENILETINIL- <i>P</i> -TOLIL- SULFONA.....	22
ESQUEMA 4. PREPARACIÓN DEL INDUCTOR QUIRAL.....	23
ESQUEMA 5. ESQUEMA GENERAL, PARA LA OBTENCIÓN DEL SULFÓXIDO	

ALQUINILADO 3.....	23
ESQUEMA 6. REACCIONES DE CUATERNIZACIÓN CON SULFONAS α,β -INSATURADAS.	24
ESQUEMA 7. REACCIONES DE CUATERNIZACIÓN CON DIFERENTES GRUPOS ELECTROATRACTORES.	25
ESQUEMA 8. REACCIONES DE CUATERNIZACIÓN CON ÉSTERES α,β -INSATURADOS.	26
ESQUEMA 9. ESQUEMA GENERAL PARA LA OBTENCIÓN DE FENILETINIL- <i>P</i> -TOLIL- SULFONA.....	29
ESQUEMA 10. REACCIÓN DE ANDERSEN, SÍNTESIS DE SULFÓXIDO 1.....	30
ESQUEMA 11. REACCIÓN DE ALQUILACIÓN DE POSICIONES BENCÍLICAS.....	31
ESQUEMA 12. REACCIÓN DE ALQUINILACIÓN.....	32
ESQUEMA 13. MÉTODO GENERAL REACCIONES DE CUATERNIZACIÓN.....	33

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. ESTUDIO DE ADICIÓN CONJUGADA DE ALQUENIL SULFONAS.	24
TABLA 2. ESTUDIO DE REACCIONES DE ADICIÓN DE ALQUENOS ELECTROFÍLICOS, CON DIFERENTES GRUPOS ELECTROATRACTORES.....	25
TABLA 3. RESUMEN DE RESULTADOS OBTENIDOS PARA REACCIONES DE CUATERNIZACIÓN CON ÉSTERES α,β -INSATURADOS.....	27

ÍNDICE DE ESPECTROS

ESPECTRO 1 RMN- ¹ H DE FENILETINIL- <i>P</i> -TOLIL-SULFONA	40
ESPECTRO 2. RMN- ¹³ C DE FENILETINIL- <i>P</i> -TOLIL-SULFONA.....	41
ESPECTRO 3. RMN- ¹ H. COMPUESTO 1.....	42
ESPECTRO 4. RMN- ¹³ C. COMPUESTO 1.	43
ESPECTRO 5. RMN- ¹ H COMPUESTO 2.....	44
ESPECTRO 6. RMN- ¹³ C COMPUESTO 2.	45
ESPECTRO 7. RMN- ¹ H. COMPUESTO 3.....	46
ESPECTRO 8. RMN- ¹³ C. COMPUESTO 3.	47
ESPECTRO 9. RMN- ¹ H. COMPUESTO 4A.	48

ESPECTRO 10. RMN- ¹³ C COMPUESTO 4A.	49
ESPECTRO 11. RMN- ¹ H COMPUESTO 4B+4B'	50
ESPECTRO 12. RMN- ¹³ C COMPUESTO 4B+4B'	51
ESPECTRO 13. RMN- ¹ H COMPUESTO 4C MAYORITARIO.	52
ESPECTRO 14. RMN- ¹³ C COMPUESTO 4C MAYORITARIO.	53
ESPECTRO 15. RMN- ¹ H COMPUESTO 4D MAYORITARIO.	54
ESPECTRO 16. RMN- ¹³ C COMPUESTO 4D MAYORITARIO.	55
ESPECTRO 17. HRMS-DART: FENILETINIL- <i>P</i> -TOLIL-SULFONA.	57
ESPECTRO 18. HRMS-DART. COMPUESTO 1.	58
ESPECTRO 19. HRMS-DART. COMPUESTO 2.	59
ESPECTRO 20. HRMS-DART. COMPUESTO 3.	60
ESPECTRO 21. HRMS-DART. COMPUESTO 4A.	61
ESPECTRO 22. HRMS-DART. COMPUESTO 4B+4B'	62
ESPECTRO 23. HRMS-DART. COMPUESTO 4C MAYORITARIO.	63
ESPECTRO 24. HRMS-DART. COMPUESTO 4D MAYORITARIO.	64
ESPECTRO 25. IR PASTILLA DE FENILETINIL- <i>P</i> -TOLIL-SULFONA.	66
ESPECTRO 26. IR PASTILLA COMPUESTO 1.	67
ESPECTRO 27. IR PASTILLA COMPUESTO 2.	68
ESPECTRO 28. IR PASTILLA COMPUESTO 3.	69
ESPECTRO 29. IR PELÍCULA COMPUESTO 4A.	70
ESPECTRO 30. IR PELÍCULA. COMPUESTO 4B+4B'	71
ESPECTRO 31. IR PELÍCULA. COMPUESTO 4C MAYORITARIO.	72
ESPECTRO 32. IR PELÍCULA. COMPUESTO 4D MAYORITARIO.	73

ABREVIATURAS

Ar	Arilo
ASTM	Sociedad Americana para Pruebas y Materiales (por sus siglas en Inglés)
Bn	Bencilo
CDCl₃	Cloroformo deuterado
CHCl₃	Cloroformo
CH₂Cl₂	Diclorometano
DART	Análisis Directo en Tiempo Real (por sus siglas en Inglés)
DFT	Teoría de Funcionales de la Densidad (por sus siglas en Inglés)
DMF	N,N-Dimetilformamida
Et	Etilo
Eq	Equivalentes molares
h	Hora
HMPA	Hexametilfosforamida
HRMS	Espectrometría de Masas de Alta Resolución (por sus siglas en Inglés)
Hz	Hertz
H₂O₂	Peróxido de hidrógeno
IR	Infrarrojo
<i>i</i>-Pr	<i>iso</i> -Propilo
KHMDS	1,1,1,3,3,3-Hexametildisilazuro de potasio
LDA	Diisopropilamiduro de litio
LiHMDS	1,1,1,3,3,3-Hexametilidisilazuro de litio
LiOH	Hidróxido de litio
LTMP	Tetrametilpiperidina de litio

M	Molaridad
Me	Metilo
Min	minuto
mmol	milimol
<i>m-</i>	<i>meta</i>
MsCl	Cloruro de mesilo
<i>n</i>-Bu	<i>n</i> -Butilo
NEt₃	Trietilamina
OMe	Metoxilo
<i>o-</i>	<i>orto</i>
<i>p-</i>	<i>para</i>
Ph	Fenilo
R	Sustituyente
rd	Relación diastereomérica
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SOCl₂	Cloruro de tionilo
t.a.	Temperatura Ambiente
<i>t</i>-Bu	<i>ter</i> -Butilo
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
Tol	Tolilo
Ts	Tosilo
TsCl	Cloruro de Tosilo
UV	Ultravioleta

ABREVIATURAS RMN

s	singulete
d	doblete
t	triplete
c	cuadruplete
q	quintuplete
dd	doble de dobles
dt	doble de triples
dc	doble de cuadrupletes
dq	doble de quintupletes
J	Constante de acoplamiento

I. INTRODUCCIÓN

El desarrollo de metodologías que permitan la obtención de esqueletos de carbono que contengan dos centros estereogénicos contiguos es una tarea complicada, en particular, si no existen grupos funcionales que estén unidos a alguno de esos centros.¹

Una metodología que se ha utilizado con éxito, es la presentada por García-Ruano y *col.*, en donde mediante una adición 1,4 tipo Michael de carbaniones bencílicos a alqueniilsulfonas, genera dos centros quirales de manera diastereoselectiva, gracias al empleo de un grupo sulfinilo remoto como inductor quiral.¹ Por otro lado, una vez realizada la adición de Michael y antes de que se finalice la reacción, el anión formado, puede funcionar como nucleófilo, permitiendo una reacción de alquilación, generando así un tercer centro estereogénico, en un proceso tipo Tándem.

Se conoce que los carbaniones bencílicos de compuestos *o*-sulfinilados, llevan a cabo procesos de alquilación diastereoselectiva cuando se tratan con alquil sulfonas, en reacciones de adición 1,3 o anti-Michael.²⁻⁴ Se sabe además, que los productos alquilados, estabilizan los aniones, permitiendo la obtención de centros cuaternarios de manera altamente diastereoselectiva.

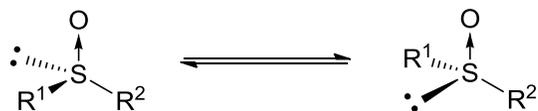
La química de compuestos de tipo acetilénico, es un tema atractivo para los químicos sintéticos, debido a su importancia en la síntesis de productos naturales bioactivos y nuevos materiales.⁴ Un uso que ha ido incrementándose es su empleo para la preparación de lactonas, a partir de ácidos alquinoicos.⁵

La posibilidad de generar dos centros asimétricos contiguos de manera diastereoselectiva, con la posibilidad de generar un tercer centro asimétrico, mediante la adición de carbaniones bencílico-propargílicos a alquenos electrofílicos, es pues una metodología que tiene aplicaciones sintéticas muy importantes.

II. ANTECEDENTES

II.1. SULFÓXIDOS QUIRALES

Se ha conocido por décadas que los compuestos de azufre tricoordinado, tales como las sales de sulfonio, sulfóxidos y ésteres sulfínicos, que poseen un átomo de azufre quiral, pueden ser resueltos en su forma enantioméricamente pura. El grupo sulfóxido es peculiarmente diferenciado desde el punto de vista stereoelectrónico de cualquier otro grupo quiral por la presencia de por lo menos tres tipos de ligandos: un par de electrones libre, un átomo de oxígeno y dos grupos alquilo o arilo. Una característica importante, de los sulfóxidos, es que presentan una estabilidad óptica importante, esto debido a que la inversión piramidal, solamente se aprecia a temperaturas por arriba de los 200°C.⁶



$$\Delta H^* = 146 \text{ a } 176 \text{ KJ mol}^{-1} \text{ (35 a } 42 \text{ Kcal mol}^{-1})$$
$$\Delta S^* = -33.472 \text{ a } 16.746 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ (-8 a } 4 \text{ cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1})$$

Figura 1. Inversión piramidal en sulfóxidos.

El método principal para la obtención de sulfóxidos ópticamente activos, es mediante la síntesis de Andersen, en donde un éster sulfínico se hace reaccionar con un reactivo de Grignard.⁶

II.2. ALQUILACIÓN DE POSICIONES BENCÍLICAS

En el año 2000, Ruano *et al.*, reportaron el empleo de compuestos que poseen un grupo *o*-sulfínico enantiopuro, en reacciones de adición diastereoselectiva de carbaniones bencílicos con electrófilos, en procesos de inducción 1,4 con excesos diastereoméricos buenos y rendimientos químicos elevados. Para explicar estos resultados propusieron el estado de transición, que se presenta en la Figura 2.

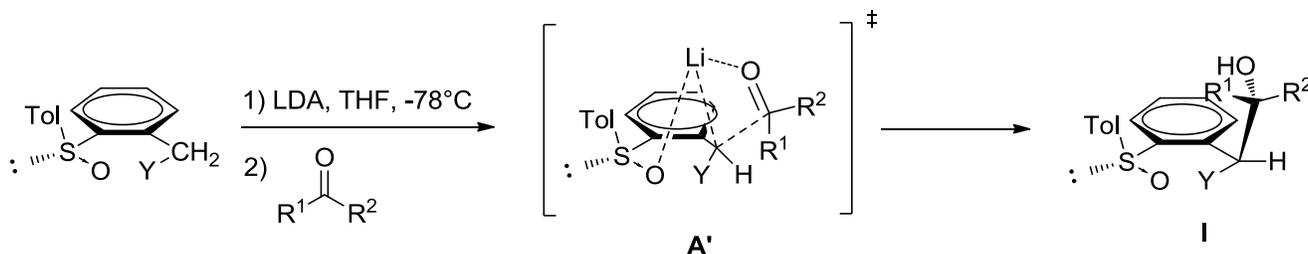


Figura 2 Propuesta mecanística para explicar la inducción asimétrica observada.

La inducción asimétrica se lleva a cabo, gracias a la formación de un estado de transición en el cual el litio, se coordina con el oxígeno del grupo sulfinilo y con el oxígeno del grupo carbonilo del electrófilo, a través del intermediario más estable **A'**, promoviendo el ataque por una sola cara, concluyendo que el nuevo centro quiral formado, se obtendría de forma altamente diastereoselectiva y con la misma inducción asimétrica independientemente del electrófilo. En aquellos casos en los que el electrófilo fuera proquiral, es decir, en los que se pudiera generar un segundo centro quiral, la estabilidad del estado de transición dependerá completamente de los sustituyentes R¹ o R²; cuando estos grupos son muy similares, se pueden obtener mezclas equimolares de los epímeros.⁸

II.3. ADICIÓN CONJUGADA DE ALQUENOS ELECTRÓFILICOS, A POSICIONES BENCÍLICAS, EMPLEANDO UN GRUPO SULFINILO COMO INDUCTOR QUIRAL.

Continuando con el estudio de los carbaniones bencílicos, en el año 2010, Ruano *et al.*, llevaron a cabo reacciones de adición conjugada diastereoselectiva a sulfonas α,β -insaturadas, lo que les permitió obtener productos que poseen dos centros asimétricos vecinos, con buenos rendimientos y altos excesos diastereoméricos.¹ En un intento por explicar los resultados experimentales que obtuvieron, los autores propusieron la formación del estado de transición, que se muestra en la Figura 3.

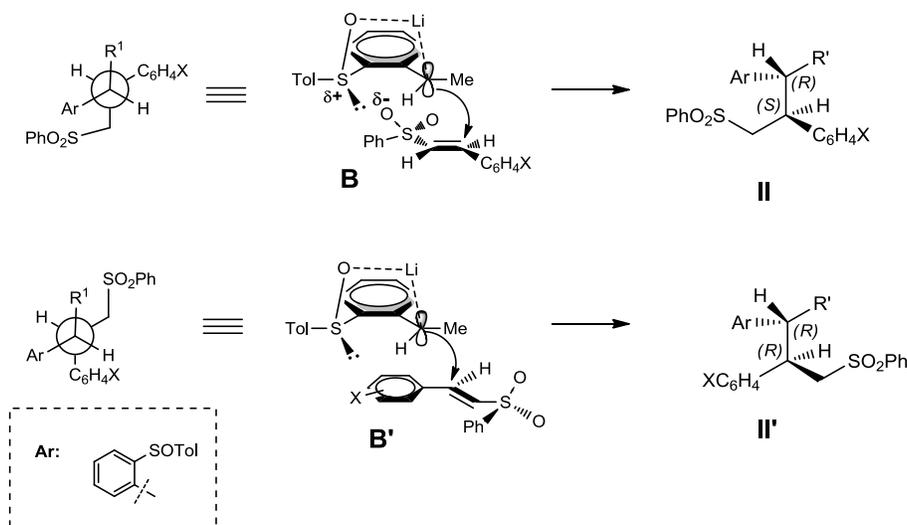


Figura 3. Estados de transición propuestos, para la adición 1,4 de bencil carbaniones a alquenilsulfonas.

Nuevamente, los resultados experimentales se pueden explicar si se propone la coordinación del átomo de litio con el oxígeno del sulfinilo y con el carbono bencílico. Debido a que el litio se encuentra bloqueando la cara superior del carbanión, la adición se lleva a cabo por la cara inferior, lo que conduce a compuestos que poseen configuración *R*, en el carbono bencílico.¹ Los intermediarios B y B', serían las aproximaciones más estables, debido a que poseen solamente dos interacciones *gauche*, como se observa en las proyecciones de Newman, (Figura 3). El intermediario B, sería el más favorecido debido a que las contribuciones estéricas serían mínimas, además la repulsión entre los grupos SO y SO₂ se vería atenuada por una interacción atractiva entre el azufre del sulfinilo, cargado positivamente, y el oxígeno del sulfonilo, cargado negativamente.¹ Por otro lado, el intermediario II_A, podría ser considerado solamente en aquellos casos en los que se pudiera llevar a cabo una estabilización $\pi-\pi$ entre los dos anillos aromáticos, (X= grupos electroattractores), sin embargo, en el resto de los casos (X= grupos electrodonadores), las interacciones estéricas repulsivas (Ar/Ar o R/Ar) son dominantes, por lo tanto disminuye la estabilidad de la aproximación por B'.¹

II.4. EMPLEO DE SULFONAS COMO AGENTES ALQUINILANTES

En el año 1978, Truce *et al.*, reportaron los primeros estudios del empleo de sulfonas como agentes alquinilantes. Dependiendo de las condiciones de reacción, las alquinil sulfonas podían sufrir reacciones de adición 1,4 cuando el medio es prótico o bien, cuando son tratadas con organocupratos. Sin embargo, cuando se hacen reaccionar con compuestos organometálicos de litio o magnesio se observa un comportamiento anómalo, al obtener el producto de alquinilación, el cual se explica a través de una adición 1,3 *anti*-Michael, seguido de la pérdida de la sulfona.² Un comportamiento similar, había sido reportado previamente por Julia *et al.*, para las alquenil sulfonas.⁹

A pesar de ser ésta una nueva metodología para la obtención de alquinos, dicho procedimiento quedó en el olvido y no fue hasta el año 2012, cuando Ruano *et al.*,³ redescubrieron la reacción de alquinilación de los sulfonilacetilenos, reportada por Truce *et al.*, mientras intentaban llevar a cabo la incorporación de sustituyentes alquenilo a posiciones bencílicas de compuestos *o*-sulfínlicos. En lugar de la adición 1,4 esperada, se observó la alquinilación de la posición bencílica. Para explicar la diastereoselectividad observada, Ruano *et al.*, propusieron el estado de transición que se muestra en la Figura 4.

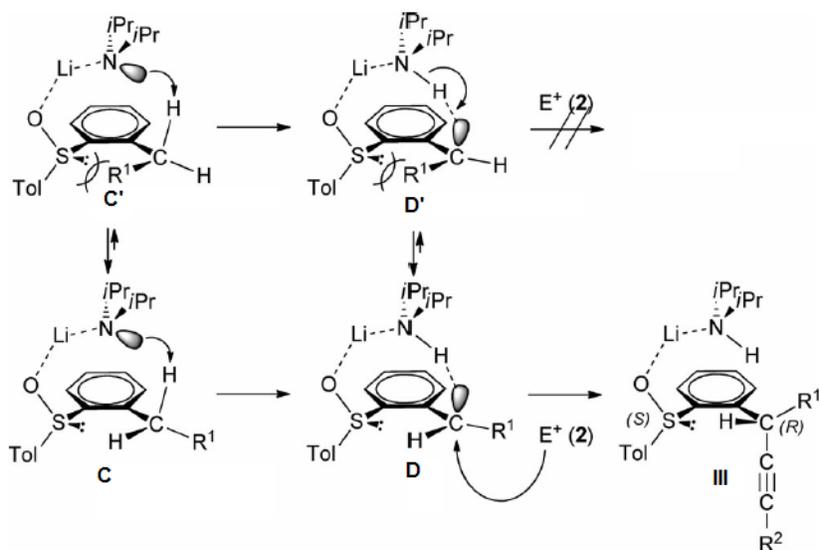


Figura 4 Propuesta de estados de transición para la reacción de alquilación de posiciones bencílicas.

De acuerdo a cálculos teóricos, el bencilcarbanión sulfonilado, debería adoptar la estructura **C**, la cual se encuentra estabilizada por un enlace de hidrógeno, formado por el nitrógeno de la amina de la $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ que se coordina con el átomo de litio, lo que resulta en la desprotonación estereoselectiva del compuesto, adoptando principalmente la conformación **C**, debido a que la conformación **C'** estaría desestabilizada por razones estéricas. La asociación de la LDA con el grupo sulfonilo, generaría un impedimento por la cara superior, por lo que el electrófilo se aproxima por la cara inferior, conduciendo al diastereoisómero con configuración *R* en el carbono bencílico.³

Debido a la conjugación, los carbaniones propargílicos presentan dos posiciones básicas: el carbono propargílico (sp^3) y el C- β (sp). Por ello, cuando trataron los alquinos obtenidos con LDA a -98°C , seguido de tratamiento con agua a la misma temperatura, se pudieron obtener los alenos en excelentes rendimientos y buenas relaciones diastereoméricas. Estudios teóricos, así como los resultados experimentales obtenidos con agua deuterada y con cloruro de amonio deuterado, les permitió proponer el mecanismo que se muestra en la Figura 5.

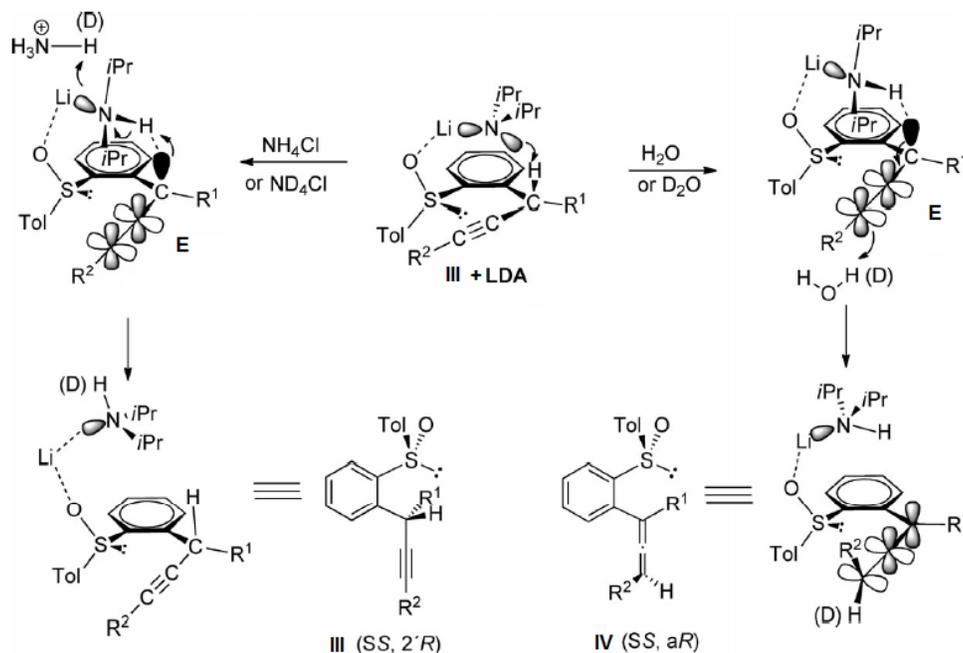


Figura 5 Propuesta mecanística para la obtención de alenos.

Partiendo de la estructura III y considerando que el grupo alquino es de menor tamaño, la estructura más estable cuando se trata con LDA, debe ser la estructura E. Cuando se trató con un ácido como el NH_4Cl , el nitrógeno del LDA, toma el protón del NH_4Cl liberando el protón del carbono bencílico, regenerando el alquino, lo que se confirmó debido a que no se incorpora deuterio al alquino. Por otro lado, cuando se trata E con H_2O , la $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ genera un impedimento estérico tal, que evita la adición por el lado superior, por lo que la adición se lleva a cabo por el lado menos impedido, lo que se confirma con la obtención de alenos deuterados.³

Para elucidar el comportamiento inesperado de la reacción de alquilación, el mismo grupo de investigación, mediante cálculos teóricos de DFT, reportó los estados de transición esperados para el ataque en la posición α ó β , de las alquilil sulfonas. Observándose que la coordinación del átomo de litio con el oxígeno del grupo sulfonilo, favorece el estado de transición que propicia el ataque en el carbono α por su mayor cercanía, en un valor cercano a 4.4 kcal/mol, como se muestra en la Figura 6.⁴

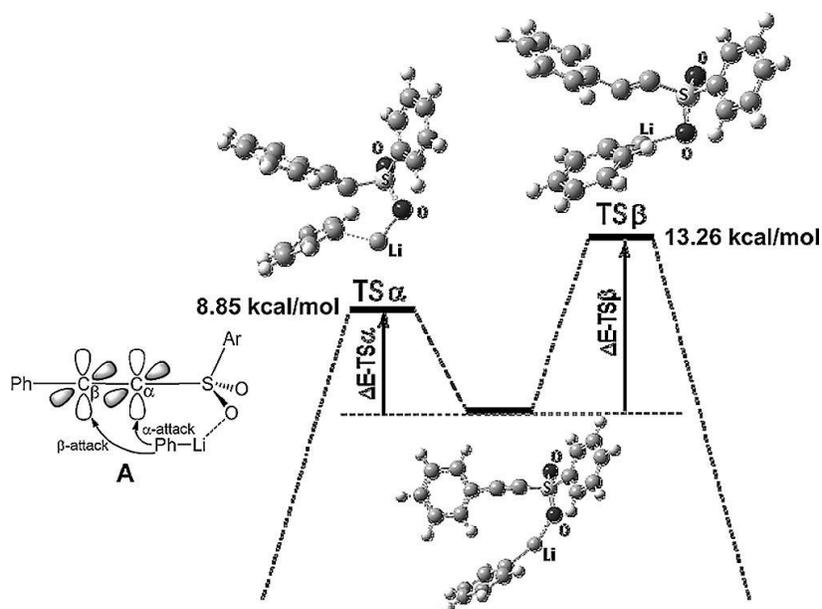


Figura 6 Cálculos DFT, estados de transición para adición 1,3 o 1,4.

II.5. CUATERNIZACIÓN DE POSICIONES BENCÍLICAS

En el año 2015, se reportó la obtención de centros cuaternarios, mediante la adición de haluros altamente reactivos con carbaniones terciarios propargílico-bencílicos.¹⁰ Para explicar los resultados experimentales, y basados en cálculos teóricos previos se propuso el mecanismo que se observa en la Figura 7.

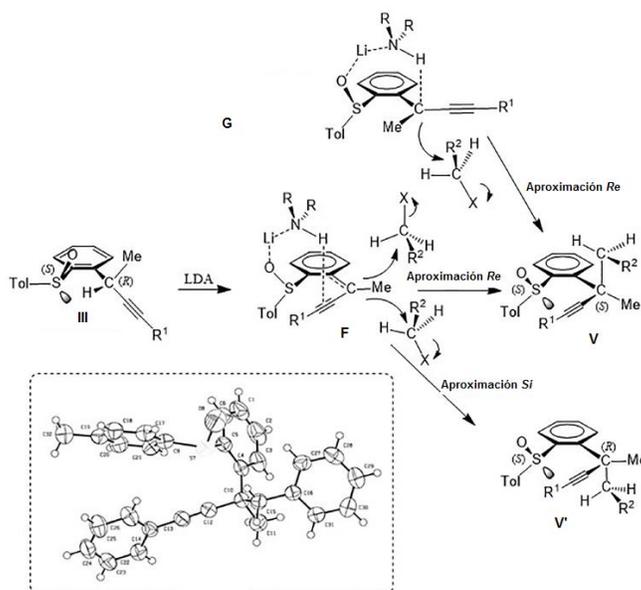


Figura 7. Propuesta de mecanismo para la reacción de cuaternización.

La formación del intermediario **F**, está cinéticamente favorecida, si se asume que en un paso previo a la desprotonación intramolecular de la posición bencílica, se lleva a cabo la asociación de la LDA con el oxígeno del sulfinilo. En este caso, la carga aparentemente se encuentra principalmente localizada en el alquino, de acuerdo al enlace de hidrógeno encontrado en esta posición con la amina. Esta situación facilita la flexibilidad del complejo y puede favorecer la aproximación del electrófilo desde la cara-*Re* del carbanión, obteniendo predominantemente la formación de los diastereoisómeros (*S_S*, *S*).

El intermediario alternativo **G**, con el grupo metilo *syn* al grupo sulfinilo, se encontró que poseía una estabilidad similar al intermediario **F**, pero con la carga negativa localizada en la posición bencílica, la cual se encuentra involucrada con el enlace de hidrógeno de la amina. La aproximación del electrófilo por la cara menos impedida, también conduce a la formación de los diastereoisómeros (*S_S*, *S*).¹⁰

III. OBJETIVOS

III.1. OBJETIVO GENERAL

- Estudiar las reacciones de cuaternización de la posición propargílico-bencílica, mediante las reacciones de adición conjugada de *o*-sulfinilbencil carbaniones sustituidos con grupos alquínico, a diversos alquenos electrofílicos, en donde el control estereoquímico esté mediado por el grupo sulfinilo.

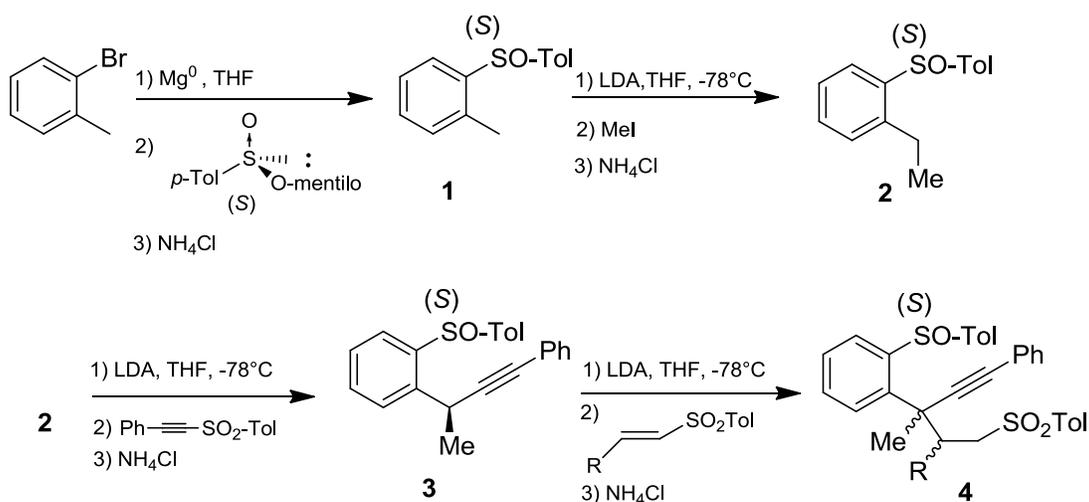
III.2. OBJETIVOS PARTICULARES

- Estudiar el efecto del grupo electroattractor de los alquenos electrofílicos, en la reacción de cuaternización de la posición propargílico-bencílica.
- Preparación de los diversos materiales de partida, intermediarios y productos finales.
- Caracterización espectroscópica de cada uno de los intermediarios y productos finales, empleando las técnicas de RMN-¹H, RMN-¹³C, Espectrometría de Masas e IR.
- Determinación de la pureza diastereomérica de los intermediarios y productos finales.

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

IV.1. METODOLOGÍA PROPUESTA INICIALMENTE

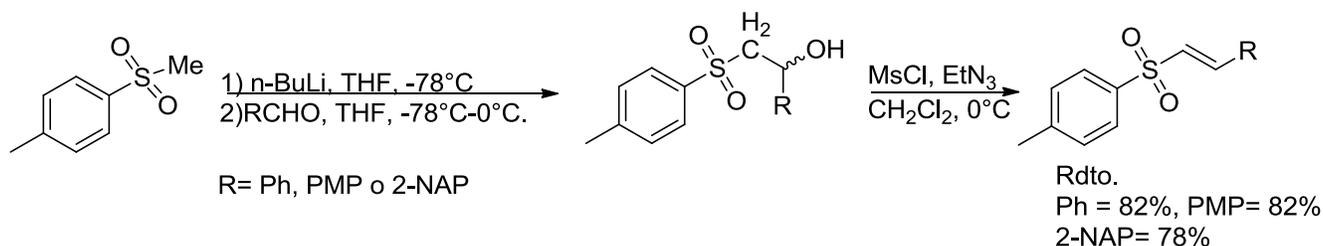
La ruta sintética inicialmente propuesta se resume en el Esquema 1. En donde el producto de partida **1** se obtendría por sulfinilación del 2-bromotolueno por el método usual. Los carbaniones bencílicos derivados de **1** incorporan eficientemente electrófilos, por lo que la subsecuente alquilación con yodometano permitirá la obtención de **2** en buenos rendimientos.¹¹ Para alquilar la posición bencílica se utilizará el fenil *p*-tolilsulfonyl acetileno, el cual es un excelente reactivo alquilante de diversos compuestos organolíticos.⁴ Dicha alquilación se lleva a cabo de manera completamente estereoselectiva. Estas sulfonas experimentan la adición nucleófila a la posición α (en lugar de la esperada adición conjugada), seguida de la eliminación del grupo sulfonylo con la consecuente regeneración del triple enlace. Así, la reacción de **2** con LDA en THF a -78°C , seguida por la adición de la fenil *p*-tolil sulfona conducirá a la formación del sulfóxido alquilado **3**.³ El tratamiento de **3** con una base adecuada generará el anión bencil propargílico correspondiente, cuya reacción con aceptores de Michael (vinil sulfonas α,β insaturadas) deberán proporcionar los compuestos deseados **4**.



Esquema 1. Metodología propuesta

IV.2. SÍNTESIS DE LAS MATERIAS PRIMAS

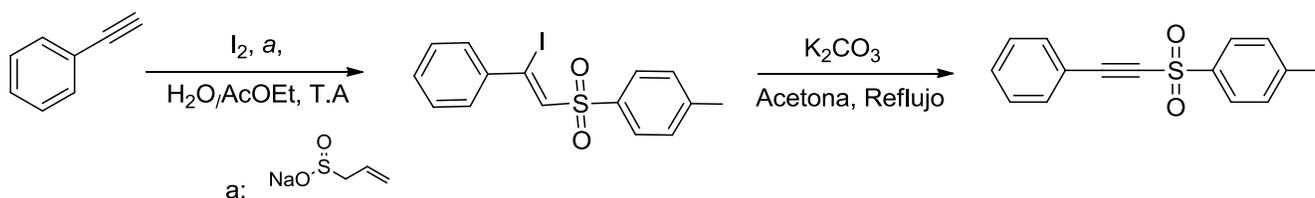
IV.2.1 ALQUENIL SULFONAS



Esquema 2. Método general para la obtención de alquenil sulfonas.

La síntesis de las alquenil sulfonas se llevó a cabo, siguiendo la metodología descrita en la literatura, con buenos rendimientos químicos.¹²⁻¹⁴ Para ello, se llevó a cabo la formación del carbanión de metil-*p*-tolilsulfona, con *n*-BuLi y la subsecuente adición al carbonilo de diversos aldehídos, dio como resultado la obtención de los correspondientes alcoholes, los cuales fueron sometidos a condiciones de eliminación, para obtener finalmente las sulfonas α,β -insaturadas con buenos rendimientos. Esta última reacción, debe llevarse a cabo a temperaturas bajas, para evitar la isomerización. (Esquema 2).

IV.2.2 ALQUINIL SULFONA

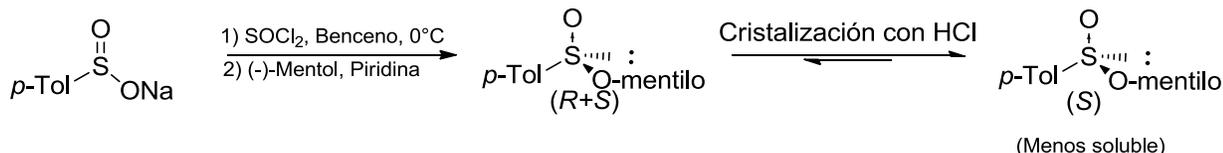


Esquema 3. Método general para la obtención de feniletinil-*p*-tolil-sulfona.

La síntesis del 1-metil-4-((feniletinil)sulfonil)benceno, se obtuvo mediante una modificación de la metodología descrita por Huang, X.,¹⁵ con rendimientos cuantitativos. Partiendo de la sal de sodio del ácido *p*-toluensulfínico, la reacción con I_2 y fenilacetileno, permiten la obtención de la β -iodovinilsulfona. La deshidrohalogenación posterior en acetona y K_2CO_3 , permitió la obtención de la feniletinil-*p*-tolil-sulfona en rendimiento cuantitativo (Esquema 3).

IV.2.3 INDUCTOR QUIRAL

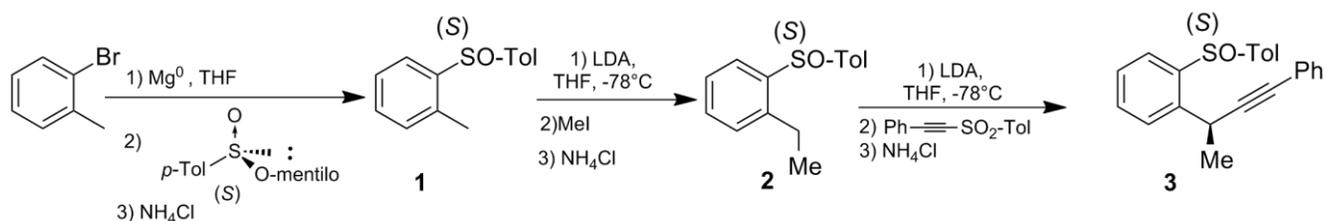
La síntesis del inductor quiral se llevó a cabo, siguiendo la metodología descrita por Solladié.⁶ Partiendo de la sal de sodio del ácido *p*-toluensulfínico, la reacción con cloruro de tionilo en benceno, permitió la obtención del cloruro del ácido *p*-toluensulfínico. Posteriormente, la reacción del cloruro del ácido con (-)-mentol en piridina, permitió la obtención del *p*-toluensulfinato de mentilo, como la mezcla diastereoisomérica. Dicha mezcla, se sometió a un proceso de separación catalizada por ácido, en donde el equilibrio químico se ve desplazado, por la cristalización del (-)-(S)-*p*-toluenosulfinato de mentilo, el cual es menos soluble, permitiendo así la obtención de rendimientos superiores al 70%.



Esquema 4. Preparación del inductor quiral.

IV.2.4 SULFÓXIDO

La síntesis del sulfóxido **3** se llevó a cabo a través de una secuencia de tres pasos, a partir del 2-bromotolueno como materia prima (Esquema 5). La reacción de un reactivo de Grignard con un éster sulfínico, para obtener sulfóxidos, es conocida como la reacción de Andersen. En un primer paso, se llevó a cabo la obtención del reactivo de Grignard del 2-bromotolueno en THF, a temperatura ambiente. Su posterior adición, sobre una solución del (-)-(S)-*p*-toluensulfinato de mentilo, permitió la obtención del sulfóxido **1** enántiopuro, con un rendimiento de 63%.⁸



Esquema 5. Esquema general, para la obtención del sulfóxido alquilado **3**.

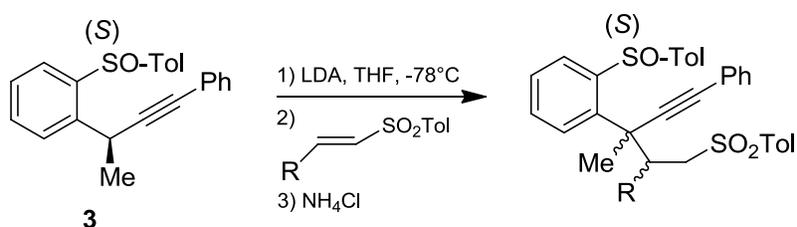
La reacción de **1**, con LDA en THF a -78°C permitió la formación del carbanión bencílico, que es fácilmente reconocible por la intensa coloración morada de la solución. La reacción del carbanión de **1**, con yodometano a -78°C , permitió la obtención de **2** con rendimientos superiores al 90%, en tiempos de reacción menores a 1 min.

La formación del carbanión de **2** con LDA, en THF a -78°C , seguido de la adición de la alquínilsulfona (1-metil-4-((feniletinil)sulfonyl)benceno); después de 3 horas de reacción, permitió la obtención de **3** con rendimientos del 58%, ligeramente menores a los reportados. De esta manera, el rendimiento global para la preparación de **3**, fue de 36%.

IV.3. PRUEBAS DE CUATERNIZACIÓN DE LAS ALQUENIL SULFONAS

En una primera aproximación, se probaron las sulfonas como grupo electroattractor, para las pruebas de adición 1,4. Contrario a lo esperado, bajo todas las condiciones de reacción que se probaron, no se observó el producto esperado. Los resultados de las pruebas se resumen en la

Tabla 1.



Esquema 6. Reacciones de cuaternización con sulfonas α,β -insaturadas.

Tabla 1. Estudio de adición conjugada de Alquénil Sulfonas.*

R	Eq. SULFONA	TEMPERATURA	BASE	Eq. BASE	REACCIÓN
Ph	1.1	-78°C	LDA	1.1	NO
Ph	1.5	-78°C	LDA	1.1	NO
Ph	1.5	-78°C	NaHMDS	1.1	NO
Ph	2.0	-98°C	LDA	1.1	NO
PhOMe	1.5	-78°C	LDA	1.1	NO

*En todos los casos, la reacción se monitoreó vía TLC, con tiempos de reacción de hasta 2.5 h.

En todos los casos, se recuperó la sulfona sin reaccionar. Debido a eso, se consideró

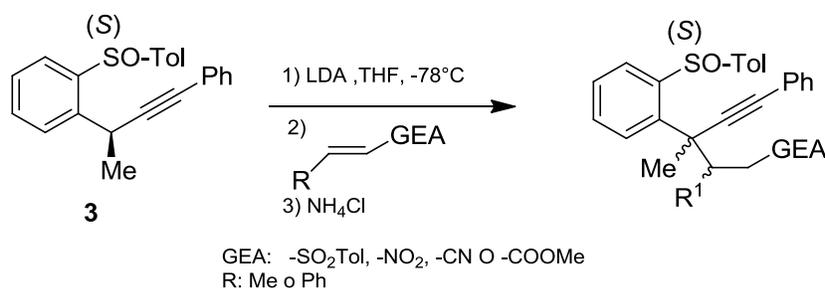
adicionar una mayor cantidad de sulfona para propiciar la reacción, sin embargo, aun cuando se emplean 2 equivalentes, no se observó el producto esperado, sino únicamente se obtiene el aleno correspondiente a la materia prima.

Se intentó cambiar la base, debido a que se sabe que la LDA, propicia la formación del aleno, sin embargo cuando se utilizó NaHMDS, no se observó ninguna reacción.

La disminución de la temperatura, tenía como finalidad reducir la formación del aleno y favorecer la reacción con la sulfona, sin embargo aun cuando se utilizan 2 equivalentes de sulfona, no se apreció la formación del producto esperado; el empleo de una sulfona diferente tampoco tiene un efecto favorable en la reacción.

IV.4. PRUEBAS DE CUATERNIZACIÓN CON DIFERENTES GRUPOS ELECTROATRACTORES

Debido a que las pruebas de adición con el grupo sulfona no funcionaron adecuadamente, se llevaron a cabo una serie de experimentos para determinar el grupo electroattractor que permitiera la adición 1,4; para ello se realizaron cuatro experimentos con los mismos equivalentes de electrófilo y base. Los resultados se presentan en la Tabla 2.



Esquema 7. Reacciones de cuaternización con diferentes grupos electroattractores.

Tabla 2. Estudio de reacciones de adición de alquenos electrofílicos, con diferentes grupos electroattractores.*

ENTRADA	ELECTROATTRACTOR	R ₁	REACCIÓN	RENDIMIENTO (%)
1	-SO ₂ R	Ph	NO	---
2	-NO ₂	Ph	NO	---
3	-CN	Me	MEZCLA COMPLEJA	
4	-COOMe	Ph	SÍ	47%

* En todos los casos se emplearon 1.1 Eq. de LDA, 1.5 Eq. de electrófilo y temperatura de -78°C.

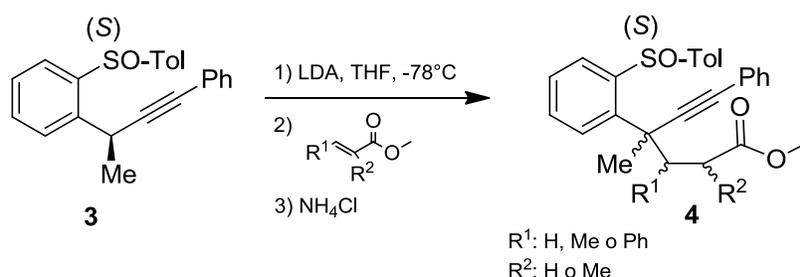
De la tabla anterior, se observa que el único grupo electroatractor con el cual se efectúa la reacción de adición 1,4 es el grupo éster, además de que no se observa el producto de adición 1,2.

En el caso de los derivados con el grupo nitro, se observó el comportamiento previamente reportado,¹⁰ debido a que los grupos nitro desestabilizan el anión por coordinación con el litio, explicando así por qué no se llevó a cabo la reacción. Finalmente, en la reacción con el grupo nitrilo, el espectro de RMN-¹H, fue sumamente complicado de analizar y se cree que se llevaron a cabo reacciones de adición 1,2, por lo que no se siguió con su estudio.

Los resultados anteriores, se pueden explicar si se toma en cuenta el efecto del grupo electroatractor. Con los grupos más electroattractores, como -NO₂ ó -SO₂R, la reacción no se lleva a cabo, mientras que con aquellos grupos menos electroattractores, como el éster, la reacción procede con buen rendimiento. Esto se atribuye a la mayor dureza del carbono β, cuando hay grupos electroattractores fuertes (-NO₂ o -SO₂R) o bien, a la mayor blandura del carbono β, debido a la presencia de electroattractores medianamente fuertes (-COOR). Lo que sugiere un carácter de nucleófilo blando al anión bencílico-propargílico. Este resultado, también explicaría por qué solamente se observa la adición 1,4 en el éster.

IV.5. PRUEBAS DE CUATERNIZACIÓN CON ÉSTERES α,β-INSATURADOS

Una vez, que se hubo analizado cual era el mejor electrófilo, se llevaron a cabo las reacciones de cuaternización con los ésteres α,β-insaturados; los resultados se presentan en la Tabla 3.



Esquema 8. Reacciones de cuaternización con ésteres α,β-insaturados.

Tabla 3. Resumen de resultados obtenidos para reacciones de cuaternización con ésteres α,β -insaturados.

ENTRADA	R ¹	R ²	RENDIMIENTO (%)*	RELACIÓN DIASTEREOMÉRICA**
1	H	H	77	98:2
2	H	CH ₃	47	6:4
3	CH ₃	H	75	89:8:2:1
4	Ph	H	50	64:20:9:7

*Rendimiento químico obtenido después de purificar.

**Obtenida a partir de los crudos de reacción por RMN-¹H.

De los resultados anteriores, se observa que cuando existe un metileno terminal la reacción, solamente da un producto de adición 1,4. Esto nos conduce a suponer, que la adición se llevó a cabo de manera altamente diastereoselectiva sobre el carbono cuaternario, por lo que podemos proponer que los productos mayoritarios, tendrán la misma configuración en dicho carbono (Entradas 1 y 2). En el caso de la entrada 2, una vez que se ha llevado a cabo la adición 1,4 el intermediario que se obtiene, puede incorporar un protón de manera indistinta por ambas caras, lo que explica la baja diastereoselectividad observada.

En aquellos casos en los que la posición 4 está sustituida, se observa la obtención de los 4 diastereoisómeros posibles; esto se explica porque el centro electrofílico no se encuentra totalmente disponible y los sustituyentes presentan un efecto estérico, disminuyendo así la diastereoselectividad observada en el carbono cuaternario.

V. CONCLUSIONES

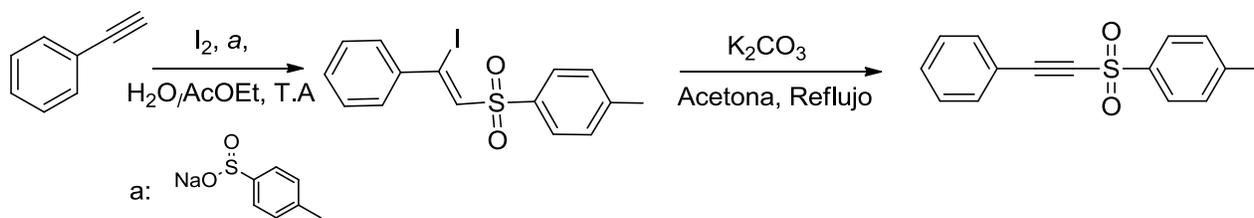
- Se llevaron a cabo con éxito, las reacciones de cuaternización de la posición propargílico-bencílica, mediante la adición conjugada de carbaniones bencílico propargílicos *o*-sulfinilados, a alquenos electrofílicos.
- De los alquenos electrofílicos estudiados, solamente los ésteres α,β -insaturados experimentaron con éxito las reacciones de adición 1,4.
- Las reacciones de cuaternización estudiadas, procedieron con buenos rendimientos químicos (>50%) y en aquellos casos en los que, la posición 4 del éster α,β -insaturado contiene grupos con poco impedimento estérico (H ó CH₃), se obtuvieron también, buenos excesos diastereoméricos.
- Se lograron caracterizar los productos obtenidos, mediante las técnicas de IR, RMN de ¹H y ¹³C y EM. Así mismo, fue posible determinar las rotaciones ópticas de las materias primas, las cuales concuerdan con lo descrito previamente en la literatura.

VI. PARTE EXPERIMENTAL

VI.1. MATERIALES Y MÉTODOS

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato de punto de fusión Electrothermal en tubos capilares y no están corregidos. Las reacciones susceptibles a la humedad se realizaron en matraces redondos que fueron secados en estufa, bajo atmósfera de argón y se monitorearon mediante cromatografía en capa fina empleando cromatoplasmas Kiesegel G60 F254 y visualizadas mediante lámpara de UV o reveladas con ácido fosfomolibdico. Los disolventes fueron secados utilizando los procedimientos descritos en la literatura. Las purificaciones en cromatografía en columna flash fueron realizadas empleando sílica gel 60 (230-400 mesh ASTM). Las rotaciones ópticas fueron determinadas en un polarímetro Perkin Elmer Mod. 343 a 20°C y la concentración está expresada en g/100 mL. Los espectros de RMN-¹H y ¹³C fueron adquiridos en un espectrómetro Bruker y un espectrómetro Jeol a 300 y 75 MHz respectivamente, empleando CDCl₃ y TMS como estándar interno. Los espectros de masas fueron determinados con el equipo Jeol ACCUTOF JMS-T100C. Los espectros de IR fueron adquiridos en un equipo FT-IR-Bruker Tensor 27.

VI.2. MÉTODO PARA PREPARACIÓN DE FENILETINIL-*p*-TOLIL-SULFONA



Esquema 9. Esquema general para la obtención de feniletinil-*p*-tolil-sulfona.

En un matraz de fondo redondo de 500 mL se pesó *p*-toluensulfonato de sodio (5.0 g, 28.00 mmol, 1.5 Eq.) y se disolvió con agitación en agua destilada (30 mL). Enseguida se adicionó fenilacetileno (2.05 mL, 18.7 mmol, 1.0 Eq.) y I_2 (4.75 g, 18.7 mmol, 1.0 Eq.). Después se adicionó acetato de etilo (50 mL) y la mezcla se dejó en agitación por 3 días. Después de ese tiempo se procedió entonces a separar las fases. A la acuosa se le extrajo con acetato de etilo (3x50 mL). Se juntaron las fases orgánicas, se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida (rotavapor).

El crudo obtenido se redisolvió en acetona seca, se adicionó K_2CO_3 (20 g, 93.5 mmol, 5 Eq.) y se sometió a reflujo, hasta la desaparición de la β -yodovinilsulfona; la reacción se siguió por RMN- 1H . Terminada la reacción se eliminó el disolvente a presión reducida (rotavapor) y el crudo obtenido se redisolvió en acetato de etilo (100 mL) y agua destilada (50 mL). Se separaron las fases, la acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x75 mL); se juntaron las fases orgánicas, se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y evaporó en el rotavapor.

El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna de sílica gel empleando como eluyente hexano:acetato de etilo 9:1. El producto obtenido de la columna se recristalizó de CH_2Cl_2 -hexano. Se obtuvo el producto puro con rendimiento cuantitativo.

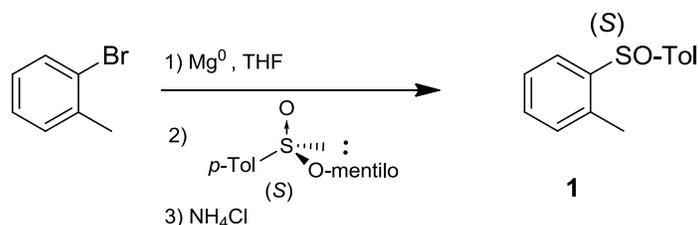
RMN- 1H (300 MHz): δ /ppm, 7.96 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.42-7.31 (m, 4H), 2.46 (s, 3H).

RMN- ^{13}C (75 MHz): δ /ppm, 145.34, 138.86, 132.62, 131.41, 129.94, 128.60, 127.40, 117.89, 92.90, 85.53, 21.66.

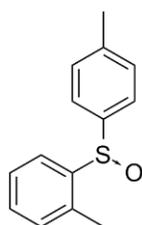
IR (KBr): 3035.11, 2921.65, 2859.87, 2178.98, 1322.18, 1292.90, 1149.04, 1081.18 cm^{-1} .

HRMS (DART+1): m/z, calculado para $C_{15}H_{13}SO_2$, 257.06362; encontrado: 257.06362.

VI.3. PREPARACIÓN DE 1-METIL-2-(P-TOLIL(SULFINIL)BENCENO



Esquema 10. Reacción de Andersen, síntesis de Sulfóxido 1.



En un matraz de fondo redondo de 250 mL seco, se pesó Mg (0.4600 g, 20 g at, 1.0 Eq) y se adicionó THF anhidro (50 mL). Enseguida se agregó 2-bromotolueno (2.4 mL, 20 mmol, 1.0 Eq.) y la mezcla se dejó en agitación por 2 horas a t.a., hasta la desaparición del Mg.

Una vez formado el reactivo de Grignard correspondiente, la disolución se enfrió a $0^\circ C$. Mientras tanto en otro matraz de fondo redondo de 250 mL, se pesó el *p*-toluensulfinato de mentilo (21 mmol, 1.05 Eq.) se disolvió en 100 mL de THF anhidro y se enfrió a $-78^\circ C$. Enseguida se agregó *via* cánula, la solución del reactivo de Grignard, a la solución del *p*-toluensulfinato de mentilo y la mezcla se dejó reaccionar a $-78^\circ C$, por 2.5 h. Después de este

tiempo la reacción se inactivó con NH_4Cl sol. sat. (50 mL) y se dejó llegar a t.a. Se separaron las fases y a la fase acuosa se le extrajo con CH_2Cl_2 (3x50 mL); se juntaron las fases orgánicas, se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida (rotavapor). El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna de sílica gel empleando como eluyente hexano:acetato de etilo 85:15. Se obtuvo un producto puro (2.9 g, 12.61 mmol) rendimiento: 63 %.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -90.21^\circ$ (c 2.06, acetona) lit.⁸ $(-91^\circ, c 2.00, \text{acetona})$.

p.f. $73-75^\circ\text{C}$, lit.⁸ $76-78^\circ\text{C}$.

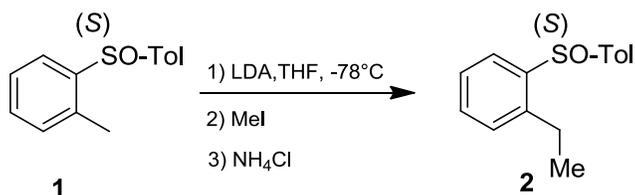
RMN-¹H (300 MHz): δ/ppm , 7.47-7.49 y 7.22-7.25 (AA'BB' , 4H), 7.33-7.42 (m, 2H), 7.14-7.17 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz): δ/ppm , 143.05, 141.66, 135.53, 130.85, 130.77, 129.96, 127.02, 126.09, 124.47, 21.37, 18.52.

IR (KBr): 3050.92, 2975.73, 2952.99, 2917.96, 2860.94, 1922.50, 1593.24, 1297.70, 1272.94, 1055.65, 1031.85 cm^{-1} .

HRMS (DART+1): m/z, calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{OS}$: 231.08436; encontrado: 231.08532.

VI.4. PREPARACIÓN DE 1-ETIL-2-(P-TOLIL(SULFINIL)BENCENO



Esquema 11. Reacción de alquilación de posiciones bencílicas.

En un matraz de fondo redondo de 100 mL seco, se colocó THF anhidro (30 mL), se enfrió a 0°C y se adicionó $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ (1.25 mL, 9 mmol, 1.8 Eq.), se agitó por 5 min y enseguida se adicionó $n\text{-BuLi}$ (2.4 mL, 2.2 M, 5.28 mmol, 1.05 Eq.) y se dejó reaccionar por 30 minutos para asegurar la formación de LDA. Una vez formada la LDA, la mezcla se enfrió a -78°C y se dejó en agitación por 10 min. Mientras tanto, en un matraz de pera de 25 mL, se pesó el compuesto **1** (1.15 g, 5 mmol, 1 Eq.) y se disolvió en THF anhidro (20 mL); la disolución de **1** se adicionó *via* cánula al matraz que contenía la solución de LDA. Se observó un cambio de coloración a morado intenso. La mezcla de reacción se dejó en agitación por 30 minutos y enseguida se adicionó CH_3I (1.25

mL, 20 mL, 4 Eq.); se observó un cambio de coloración a amarillo en menos de 1 minuto y la reacción se inactivó con NH₄Cl sol. sat. (10 mL); la mezcla se dejó alcanzar la t. a., se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x30 mL). Se juntaron las fases orgánicas, se lavaron con NaCl sol. Sat. (1x30 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida (rotavapor).

El producto crudo obtenido, se purificó en cromatografía en columna de sílica gel, empleando como eluyente hexano:acetato de etilo 7:3. Se obtuvo un producto puro (1.194 g, 4.9 mmol) rendimiento: 98%.

$[\alpha]_D^{20} = -108.4^\circ$ (c 1.08, CHCl₃) lit.^{8,11} (-106.4°, c. 1.00, CHCl₃)

p.f. 50-51°C lit.^{8,11} 42-43°C.

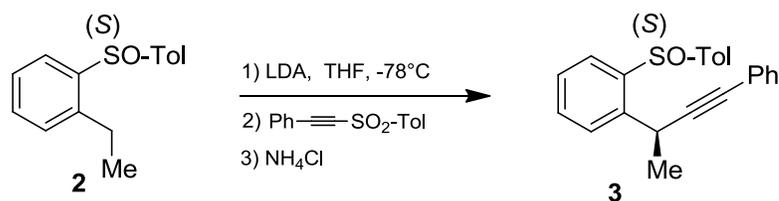
RMN-¹H (300MHz): δ/ppm, 7.99-7.88 (m,1H), 7.53-7.42 (m,2H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.28-7.18 (m,3H), 2.84 (dq, *J*=15.0, 7.5 Hz, 1H), 2.64 (dq, *J*=14.9, 7.5 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.14 (t, *J*=7.5 Hz, 3H).

RMN-¹³C (75MHz): δ/ppm, 141.97, 141.84, 141.56, 131.08, 129.95, 128.87, 127.12, 126.01, 124.72, 24.83, 21.36, 14.81.

IR (KBr): 3051.41, 2970.95, 2913.88, 1925.11, 1592.68, 1280.26, 1053.99, 1032.47 cm⁻¹.

HRMS (DART+1): m/z, calculado para C₁₅H₁₇OS: 245.10001; encontrado: 245.100091.

V.5. MÉTODO PARA OBTENER 1-(4-FENILBUT-3-INO-2-IL)-2-(*p*-TOLILSULFINIL)BENCENO



Esquema 12. Reacción de Alquilación.

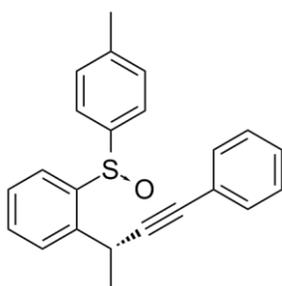
En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó THF anhidro (15 mL) se enfrió a 0°C y enseguida se adicionó *i*-Pr₂NH (0.51 mL, 3.6 mmol, 1.8 Eq.), la disolución se agitó por 5 minutos, se adicionó *n*-BuLi (1.05 mL, 2.2 M, 2.3 mmol, 1.15 Eq.) y se dejó reaccionar por 30 min, para asegurar la formación de LDA. Una vez formada la LDA se enfrió a -78°C. Mientras tanto, en un matraz pera de 10 mL se pesó el compuesto **2** (0.488 g, 2.0 mmol, 1 Eq.) y se disolvió en THF anhidro (5 mL). Se adicionó la solución de **2**, *via* cánula, al matraz que

contenía la solución de LDA. Se observó un cambio de coloración a morado intenso y se dejó en agitación por 30 min, para asegurar la formación del anión.

En otro matraz de fondo redondo de 10 mL, se pesó la feniletinil-*p*-tolil-sulfona (2.8 mmol, 1.4 Eq.) y se disolvió en THF anhidro (5 mL). Se adicionó la disolución anterior, *via* cánula, al matraz que contenía el anión de **2**. Se dejó reaccionar por 2 horas a -78°C, monitoreando la reacción por TLC.

Finalizada la reacción, se inactivó con NH₄Cl sol. sat. (15 mL) y se dejó alcanzar la t.a. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x30 mL). Se juntaron las fases orgánicas, se lavaron con NaCl sol. sat., se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida (rotavapor).

El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna de sílica gel, empleando como eluyente hexano:acetona 98:2.



Se obtuvo un producto puro (0.4 g, 11.6 mmol), rendimiento: 58%.

$[\alpha]_D^{20}$: -30.08° (c 1.17, CH₂Cl₂), -43.11° (c, 1.06, CHCl₃) lit.³ -39.4° (c, 1.00, CH₂Cl₂)

p.f. 82-83°C.

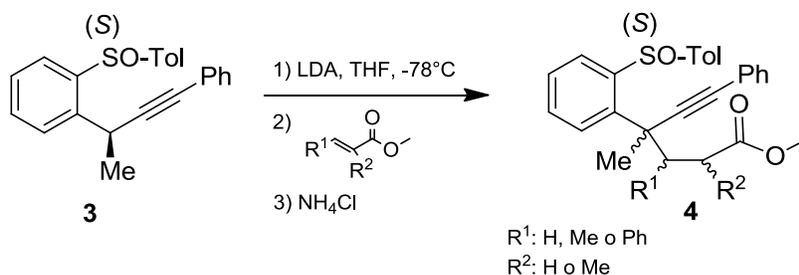
RMN-¹H (300 MHz): δ/ppm, 7.96-7.14 (m, 13 H), 4.53 (c, *J*=6Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.63 (d, *J*=6.0 Hz, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz): δ/ppm, 131.99, 141.58, 141.23, 141.20, 131.50, 131.28, 128.78, 128.08, 127.93, 127.56, 125.23, 124.84, 122.91, 91.16, 82.15, 27.93, 23.52, 21.07.

IR (KBr): 3050.85, 2875.43, 2923.11, 2864.80, 1593.10, 1302.89, 1055.86, 1032.20 cm⁻¹.

HRMS (DART+1): m/z, calculado para C₂₃H₂₁OS: 345.13131; encontrado: 345.13187.

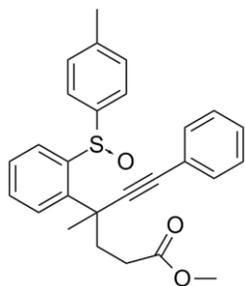
V.6. MÉTODO GENERAL PARA LAS REACCIONES DE CUATERNIZACIÓN



Esquema 13. Método general reacciones de cuaternización.

En un matraz de fondo redondo de 25 mL seco, se pesó el compuesto **3** (34.4 mg, 0.1 mmol, 1 Eq), se disolvió en THF anhidro (5 mL), bajo atmósfera de argón; la disolución se enfrió a -78°C, y enseguida se adicionó LDA (0.14 mL, 0.8 M, 1.1 Eq) y se dejó reaccionar por 15 min, para asegurar la formación del anión. Entonces se adicionó el éster α,β -insaturado correspondiente (0.15 mmol, 1.5 Eq); la reacción se monitoreó por TLC y una vez finalizada (15 min) se inactivó con NH₄Cl sol. sat. (5 mL) y se dejó alcanzar la t.a. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3x5 mL); se juntaron las fases orgánicas, se lavaron con NaCl sol. sat. (1 x 10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida (rotavapor). El crudo obtenido se purificó en columna de sílica gel empleando como eluyente hexano:acetato de etilo 8:2.

Metil-6-fenil-4-metil-4-(2-(p-tolilsulfinil)fenil)hex-5-inonato



La reacción de cuaternización de **3** con acrilato de metilo, siguiendo el procedimiento general, produjo un único compuesto como aceite blanco en 77% de rendimiento.

Diastereoisómero mayoritario:

RMN-¹H (300 MHz): δ /ppm, 7.87 (d, $J=8.1$ Hz), 7.60 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J=16.6, 7.7$ Hz, 4H), 7.29-7.05 (m, 7H), 3.63 (s, 3H), 2.75-2.38

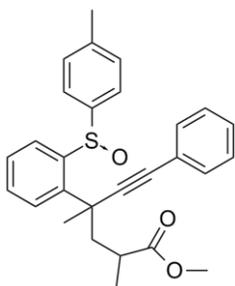
(m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.86 (s, 3H).

RMN-¹³C(75 MHz): δ /ppm, 173.3, 145.2, 143.5, 142.6, 140.5, 131.4, 129.5, 129.1, 128.8, 128.1, 126.5, 126.1, 122.8, 94.5, 86.4, 51.7, 40.0, 39.1, 30.6, 29.4, 21.2.

IR (Película): 3056.55, 2949.28, 2925.71, 1732.95, 1594.63, 1046.73, 1027.41 cm⁻¹.

HRMS (DART+1): m/z, calculado para C₂₇H₂₇O₃S: 431.16809; encontrado: 431.16874.

Metil-2,4-dimetil-6-fenil-4-(2-(p-tolilsulfinil)fenil)hex-5-inonato



La reacción de cuaternización de **3** con metacrilato de metilo, siguiendo el procedimiento general, produjo una mezcla diastereomérica (4b+4b'), como un aceite amarillo en 47% de rendimiento.

Mezcla:

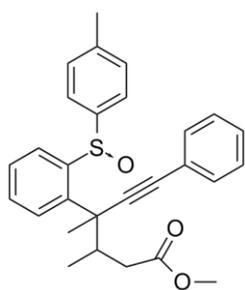
RMN-¹H(300 MHz): δ /ppm, 7.86 (dd, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.49 – 7.35 (m, 5H), 7.19 (d, $J = 4.4$ Hz, 5H), 7.09 (dd, $J = 7.9, 5.5$ Hz, 5H), 3.56 (s, 2H), 7.83 – 7.81 (m, 0H), 3.50 (s, 3H), 2.93 (dd, $J = 14.1, 8.8$ Hz, 1H), 2.73 – 2.58 (m, 1H), 2.30 (s, 5H), 2.28 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.15 (s, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.82 (s, 2H), 1.24 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

RMN-¹³C(75 MHz): δ /ppm, 177.0, 176.8, 145.9, 144.2, 143.8, 142.9, 142.8, 140.4, 140.3, 131.4, 131.3, 131.3, 129.4, 129.2, 129.1, 128.8, 128.8, 128.0, 128.0, 126.4, 126.3, 126.1, 123, 119.6, 95.43, 95.09, 86.33, 86.00, 51.8, 51.7, 39.9, 39.7, 37.3, 37.0, 29.4, 28.9, 21.2, 19.8.

IR (KBr): 3056.27, 2974.97, 2928.98, 2875.90, 1713.91, 1263.57, 1079.94, 1031.93 cm^{-1} .

HRMS (DART+1): m/z , calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{S}$: 445.18374; encontrado: 445.18493.

Metil-6-fenil-3,4-dimetil-4-(2-(p-tolilsulfinil)fenil)hex-5-inonato



La reacción de cuaternización de **3** con crotonato de metilo, siguiendo el procedimiento general, produjo una mezcla diastereomérica (4c+4c'+4c''+4c'''), como un aceite amarillo en 75% de rendimiento.

Diastereoisómero mayoritario:

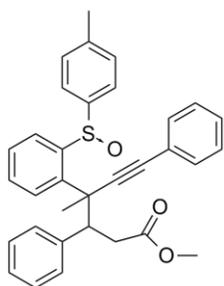
RMN-¹H(300 MHz): δ /ppm, 7.80 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J= 7.6$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J=17.5, 8.3$ Hz, 4H), 7.24 (s, 5H), 7.14 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.07 (dtd, $J=13.2, 6.6, 3.2$ Hz, 1H), 2.63 (d, $J=14.6, 2.3$ Hz 1H), 2.39 (dd, $J= 15.1, 11.0$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.10 (d, $J=6.5$ Hz, 3H).

RMN-¹³C(75 MHz): δ /ppm, 173.1, 145.3, 144.0, 142.5, 140.4, 131.4, 131.2, 129.6, 129.4, 128.8, 128.1, 127.8, 126.0, 122.8, 93.5, 87.7, 51.6, 41.1, 38.4, 28.3, 21.2, 15.03.

IR (Película): 3054.91, 2978.80, 2947.91, 2924.89, 1732.30, 1594.10, 1046.13, 1036.62 cm^{-1} .

HRMS (DART+1): m/z , calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{S}$: 445.18374; encontrado: 445.18479.

Metil-3,6-difenil-4-metil-4-(2-(p-tolilsulfinil)fenil)hex-5-inonato



La reacción de cuaternización del anión de **3** con cinamato de metilo, siguiendo el procedimiento general, produjo una mezcla diastereomérica (4d+4d'+4d''+4d'''), como un aceite amarillo en 50% de rendimiento.

Diastereoisómero mayoritario:

RMN-1H(300 MHz): δ /ppm, 8.05 (s, 1H), 7.47 (dd, $J = 6.2, 2.5$ Hz, 3H), 7.37 – 7.22 (m, 8H), 7.19 – 7.11 (m, 4H), 7.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.35 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.81 (dd, $J = 15.8, 8.0$ Hz, 1H), 2.61 (dd, $J = 15.8, 7.3$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).
RMN-13C(75 MHz): δ /ppm, 171.8, 142.7, 142.5, 141.7, 136.8, 135.4, 131.8, 130.6, 129.7, 128.4, 128.3, 128.1, 128.1, 128.0, 127.8, 127.3, 126.8, 126.4, 124.9, 111.0, 102.3, 51.6, 44.0, 40.9, 21.3, 20.7.

IR (KBr) 3055.03, 3026.52, 2978.85, 2949.56, 2919.91, 2855.01, 1733.42, 1594.94, 1049.51, 1025.70 cm^{-1} .

HRMS (DART+1): m/z, calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{S}$: 507.19939; encontrado:507.19845 .

REFERENCIAS

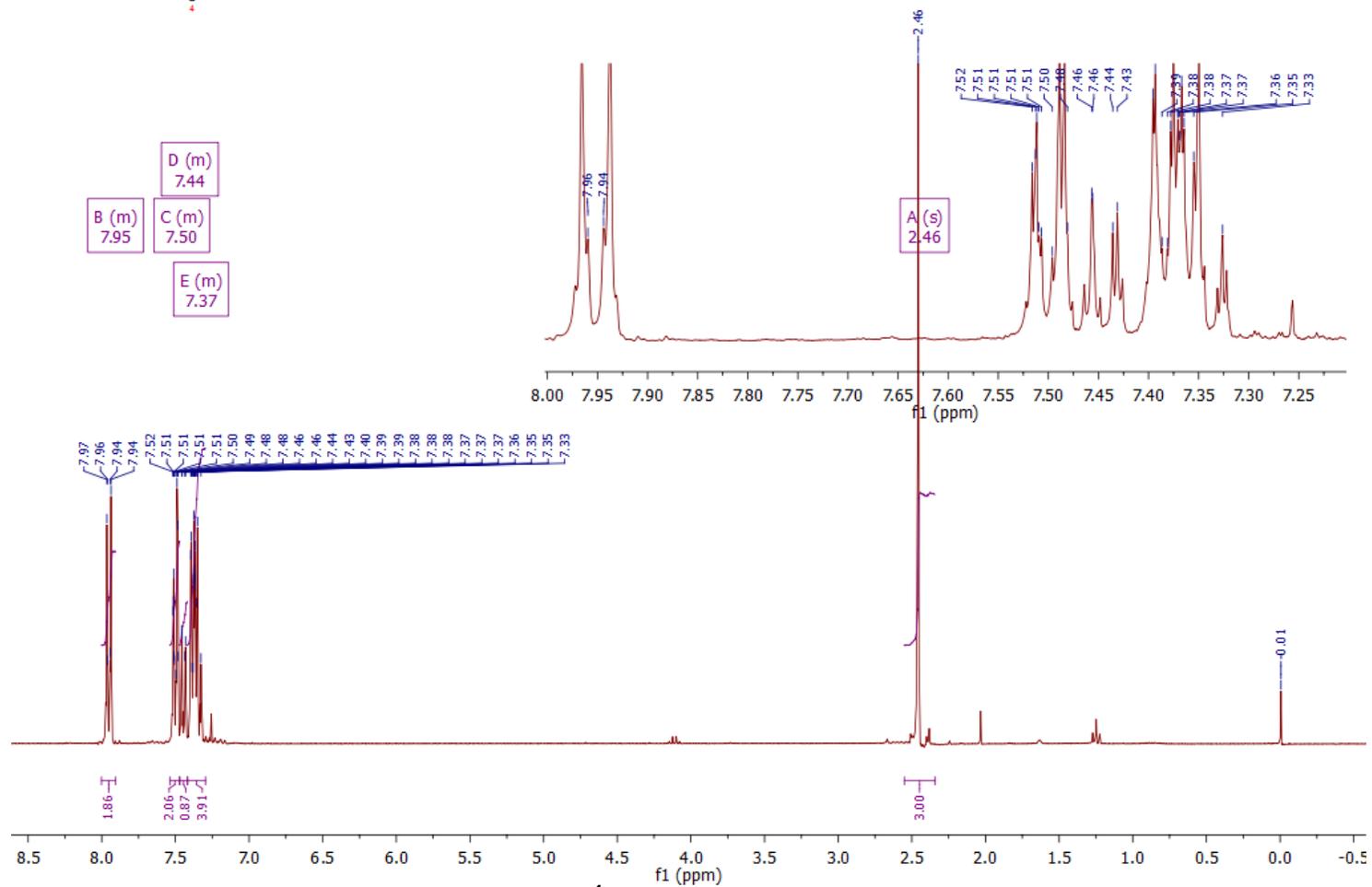
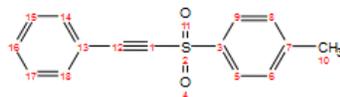
1. "Synthesis of unfunctionalized carbonated fragments containing two vicinal chiral centers: stereocontrolled benzylation of vinylsulfones mediated by a remote sulfinyl group". García Ruano, J. L.; Schoepping, C.; Alvarado, C.; Alemán, J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8968-8971.
2. "Reactions of arylsulfonyl acetylenes with organolithium and Grignard reagents: a new synthesis of acetylenes". Truce, W. E.; Smorada, R. I. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3444-3445.
3. "Highly stereoselective synthesis of tertiary propargylic centers and their isomerization to enantiomerically enriched allenes". García Ruano, J. L.; Marzo, L.; Marcos, V.; Alvarado, C.; Alemán, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9775-9779.
4. "Sulfonyl acetylenes as alkynylating reagents under radical or anionic conditions.". García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Parra, A.; Marzo, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 1577-1578.
5. "First direct synthesis of 3-hydroxy-pent-4-ynoic acids. Application to the synthesis of pyran-2-ones." López-Reyes, M. E.; López-Cortés, J. G.; Ortega-Alfaro, M. C.; Toscano, R. A.; Álvarez-Toledano, C. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7365-7372.
6. "Asymmetric synthesis using nucleophilic reagents containing a chiral sulfoxide group." Solladié, G. *Synthesis* **1982**, 185-195.
7. "Optically active sulfoxides. The synthesis and rotatory dispersion of some diaryl sulfoxides.". Andersen, K. K.; Gaffield, W.; Papanikolaou, N. E.; Foley, J. W.; Perkins, R. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5637-5646.
8. "Enantioselective generation of benzylic stereocenters mediated by a remote sulfoxide.". García Ruano J. L; Carreño, M. C.; Toledo; M. A.; Aguirre; J. M.; Aranda; M. T.; Fischer, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2736-2737.
9. "Organic synthesis with sulfones. Part. 14. Nucleophilic substitution on styryl sulfones: a new route to arylacetaldehydes". Julia, M., Righini, A., Ugen, D. *J. C. S. Perkin Transactions I.* **1978**, *12*, 1646-1651.
10. "Synthesis of enantiopure 1,5-enynes and 1,5-diynes with propargylic quaternary centers.". Perez, I.; Yuste, F.; Sánchez-Obregón, R.; Toscano, R. A.; Alemán, J.; Marzo, L.; Martín Castro, A. M.; Alonso, I.; García Ruano, J. L. *Eur. J. Org. Chem.*

2015, 2015, 3314-3319.

11. "Highly stereoselective vinylogous Pummerer reaction mediated by Me₃SiX.". García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Aranda, M. T.; Arévalo, M. J.; Padwa, A. *Org. Letters* **2005**, 7, 19-22.
12. "Enantioselective construction of stereogenic quaternary centers via Rh-catalyzed asymmetric addition of alkenylboronic acids to α,β -unsaturated pyridylsulfones". Mauleón, P.; Carretero, J. C. *Chem. Commun.* **2005**, 4961-4963.
13. "Rhodium-Catalyzed Enantioselective conjugate Addition of organoboronic acids to α,β -unsaturated sulfones". Mauleón, P.; Carretero, J. C. *Org. Letters* **2004**, 6, (18), 3195-3198.
14. "Enantioselective Synthesis of Chiral Sulfones by Rh-Catalyzed Asymmetric Addition of Boronic Acids to α,β -Unsaturated 2-Pyridyl.". Mauleón, P.; Alonso, I.; Rodríguez Rivero, M.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9924-9935.
15. "Highly stereoselective three-component reactions of Phenylselenomagnesium bromide, acetylenic sulfones, and saturated aldehydes/ketones or α,β -unsaturated enals or enones". Huang, X.; Xie, M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8895-8900.

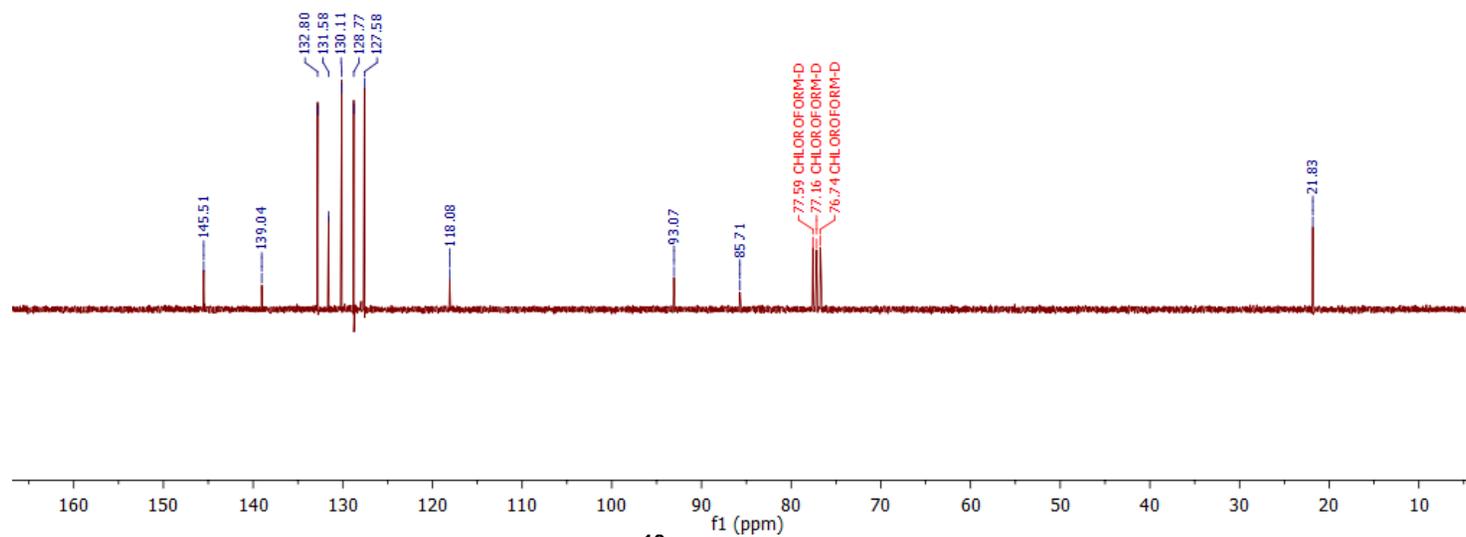
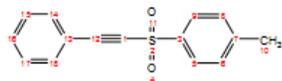
A. ANEXO
ESPECTROS DE RESONANCIA
MAGNÉTICA NUCLEAR

$^1\text{H NMR}$ (301 MHz, Chloroform- d) δ 8.00 – 7.91 (m, 2H), 7.54 – 7.47 (m, 2H), 7.47 – 7.42 (m, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 4H), 2.46 (s, 3H).



Espectro 1 RMN- ^1H de feniletinil-*p*-tolil-sulfona.

^{13}C NMR (76 MHz, CHLOROFORM- D) δ 145.5, 139.0, 132.8, 131.6, 130.1, 128.8, 127.6, 118.1, 93.1, 85.7, 77.6, 77.2, 76.7, 21.8.



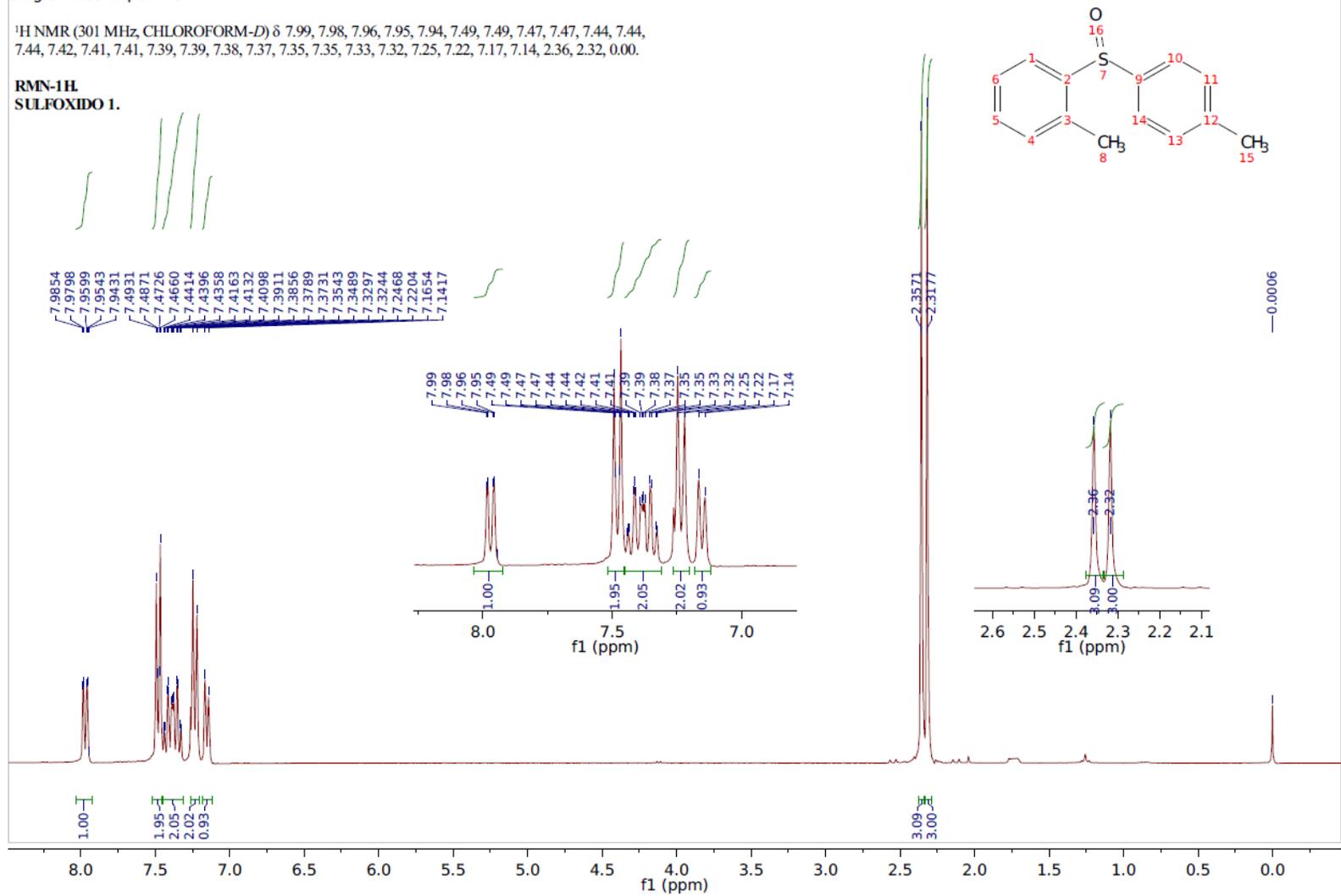
Espectro 2. RMN- ^{13}C de feniletinil-*p*-tolil-sulfona.

1

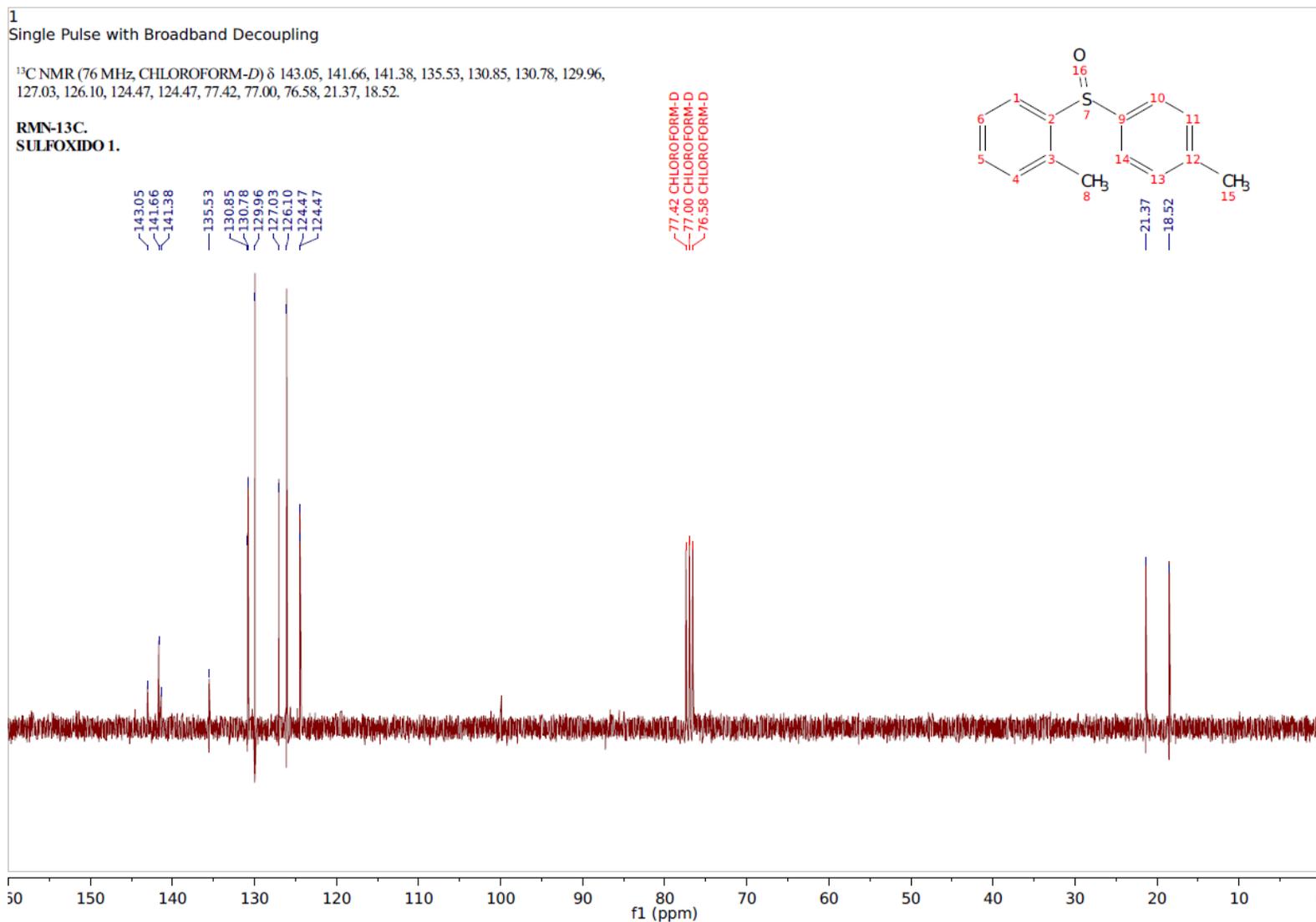
Single Pulse Experiment

¹H NMR (301 MHz, CHLOROFORM-*D*) δ 7.99, 7.98, 7.96, 7.95, 7.94, 7.49, 7.49, 7.47, 7.47, 7.44, 7.44, 7.44, 7.42, 7.41, 7.41, 7.39, 7.39, 7.38, 7.37, 7.35, 7.35, 7.33, 7.32, 7.25, 7.22, 7.17, 7.14, 2.36, 2.32, 0.00.

RMN-1H
SULFOXIDO 1.

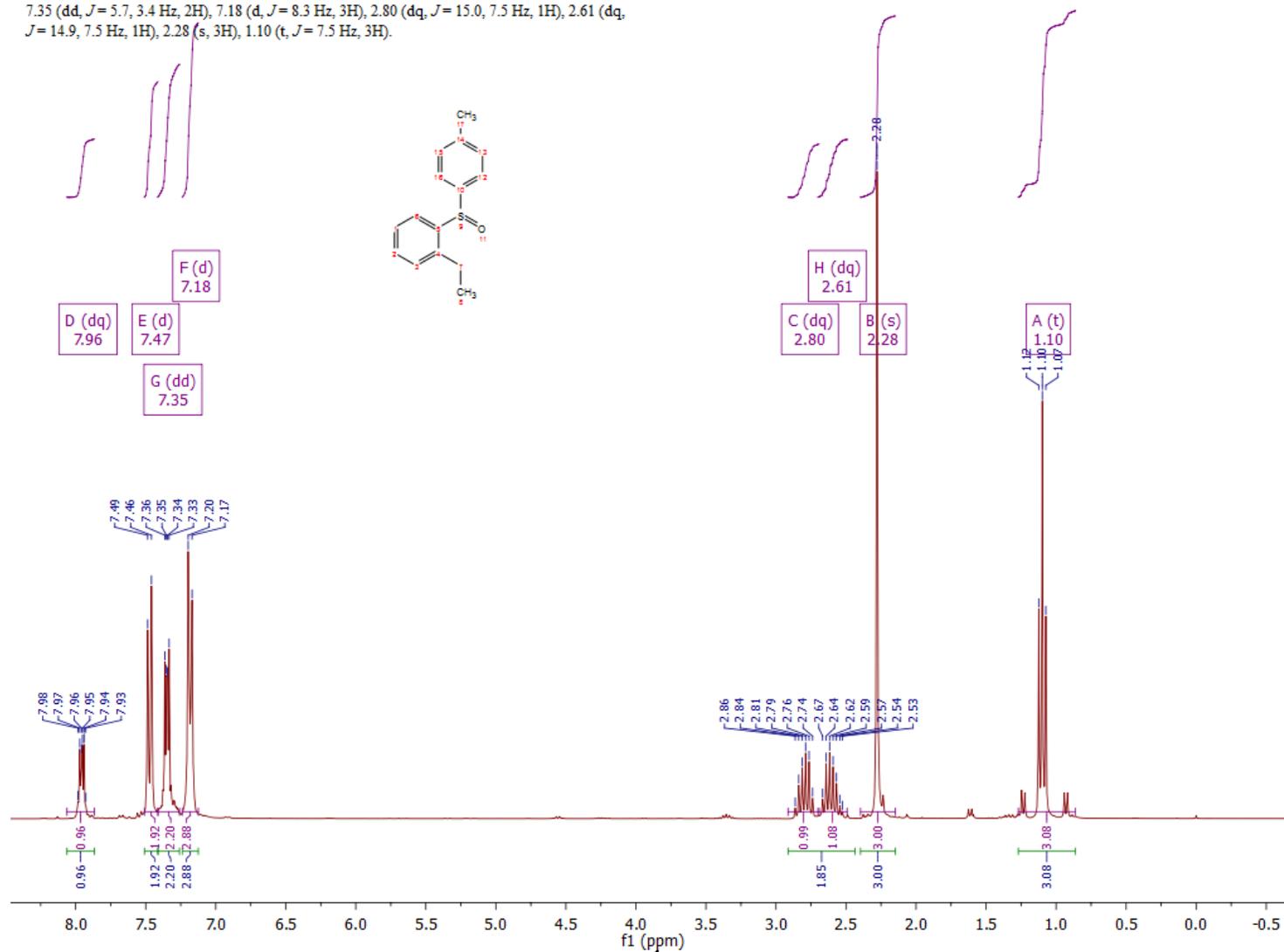


Espectro 3. RMN-¹H. Compuesto 1.

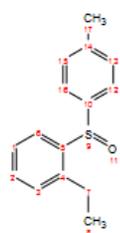


Espectro 4. RMN-¹³C. Compuesto 1.

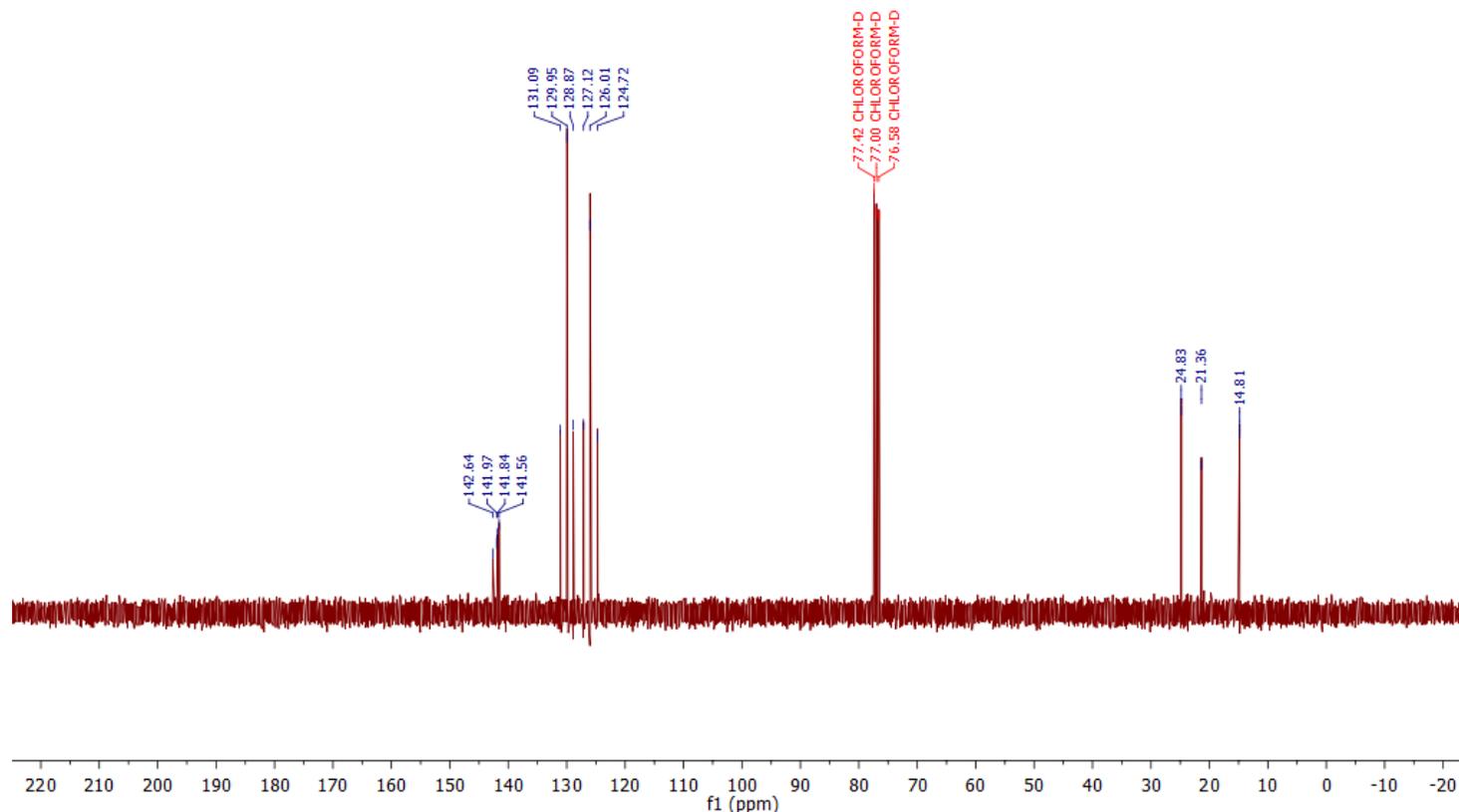
¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.96 (dq, *J* = 7.3, 3.6 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (dd, *J* = 5.7, 3.4 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 3H), 2.80 (dq, *J* = 15.0, 7.5 Hz, 1H), 2.61 (dq, *J* = 14.9, 7.5 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.10 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).



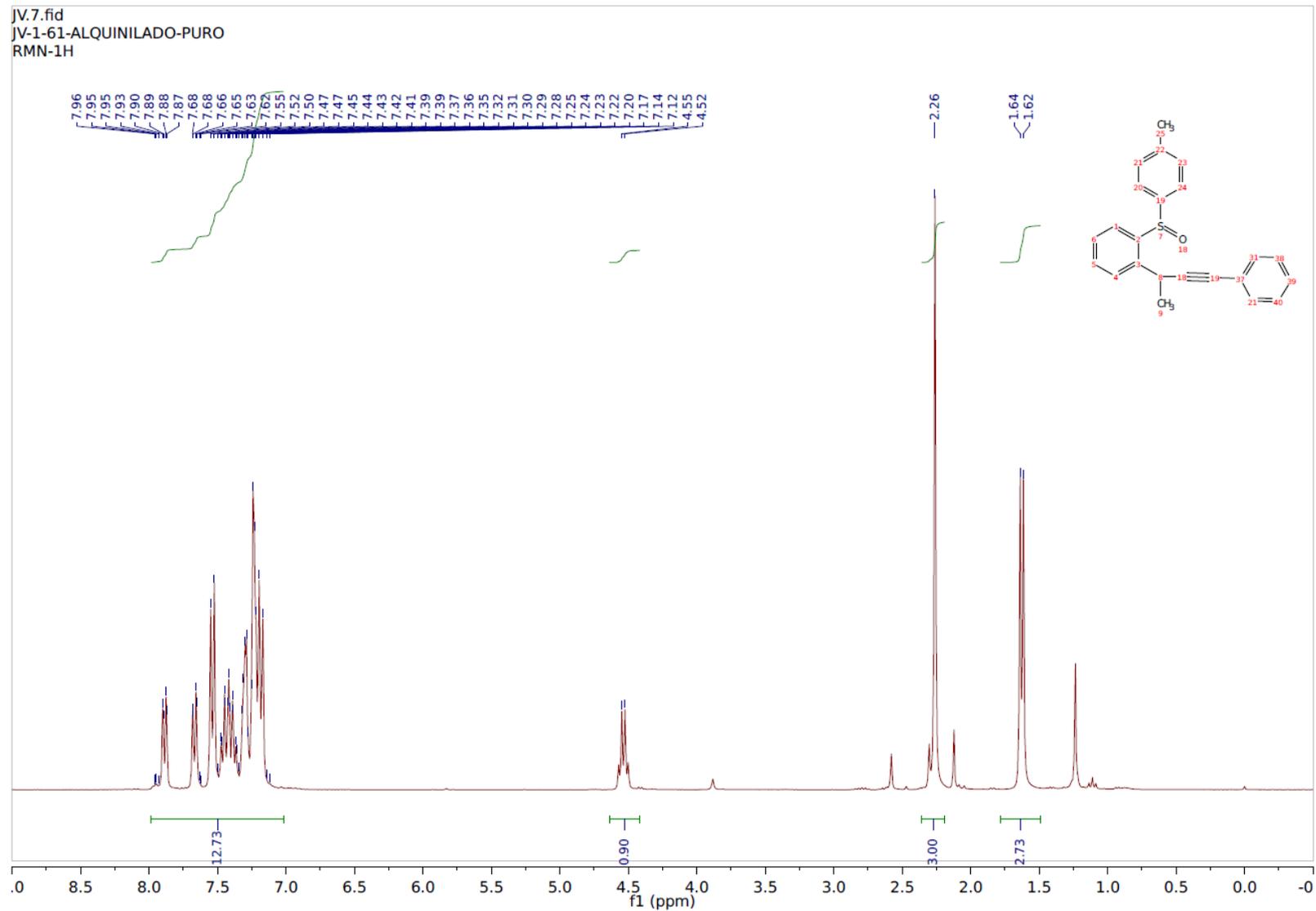
Espectro 5. RMN-¹H. Compuesto 2.



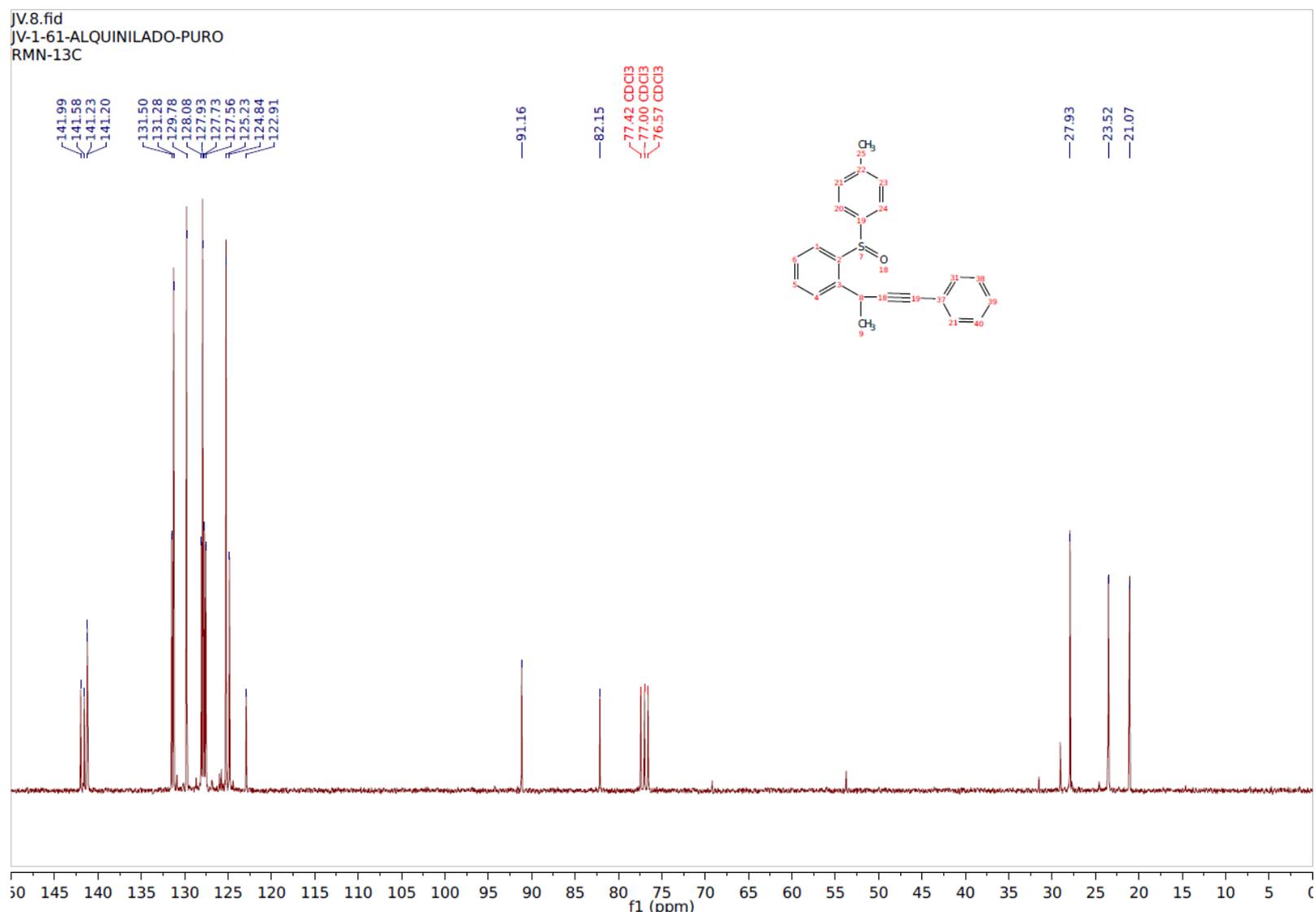
^{13}C NMR (76 MHz, CHLOROFORM-*D*) δ 142.6, 142.0, 141.8, 141.6, 131.1, 130.0, 128.9, 127.1, 126.0, 124.7, 77.4, 77.0, 76.6, 24.8, 21.4, 14.8.



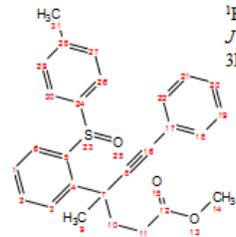
Espectro 6. RMN- ^{13}C . Compuesto 2.



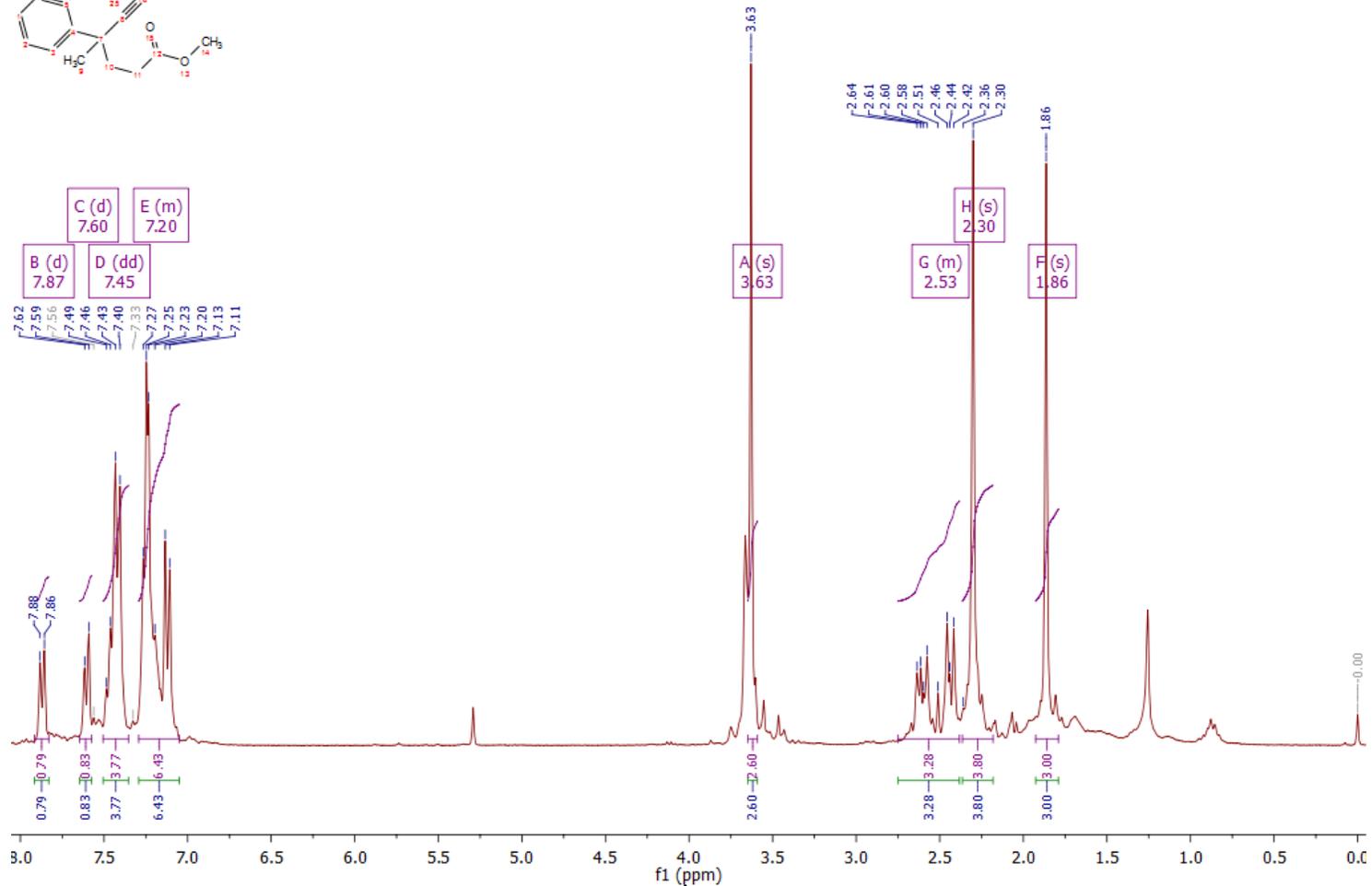
Espectro 7. RMN-¹H. Compuesto 3.



Espectro 8. RMN-¹³C. Compuesto 3.

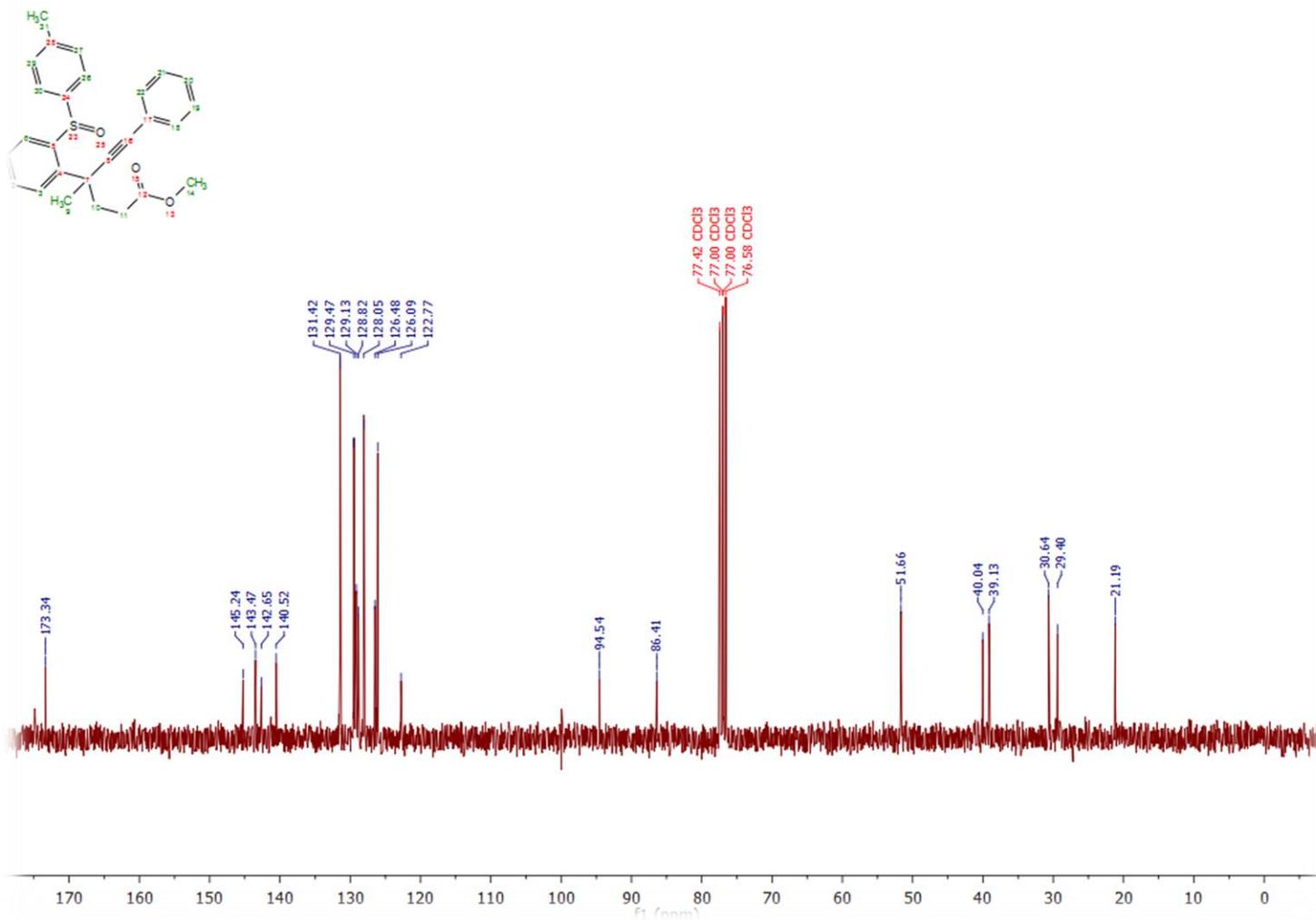


$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d) δ 7.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 16.6, 7.7$ Hz, 4H), 7.29 – 7.05 (m, 6H), 3.63 (s, 3H), 2.75 – 2.38 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.86 (s, 3H).

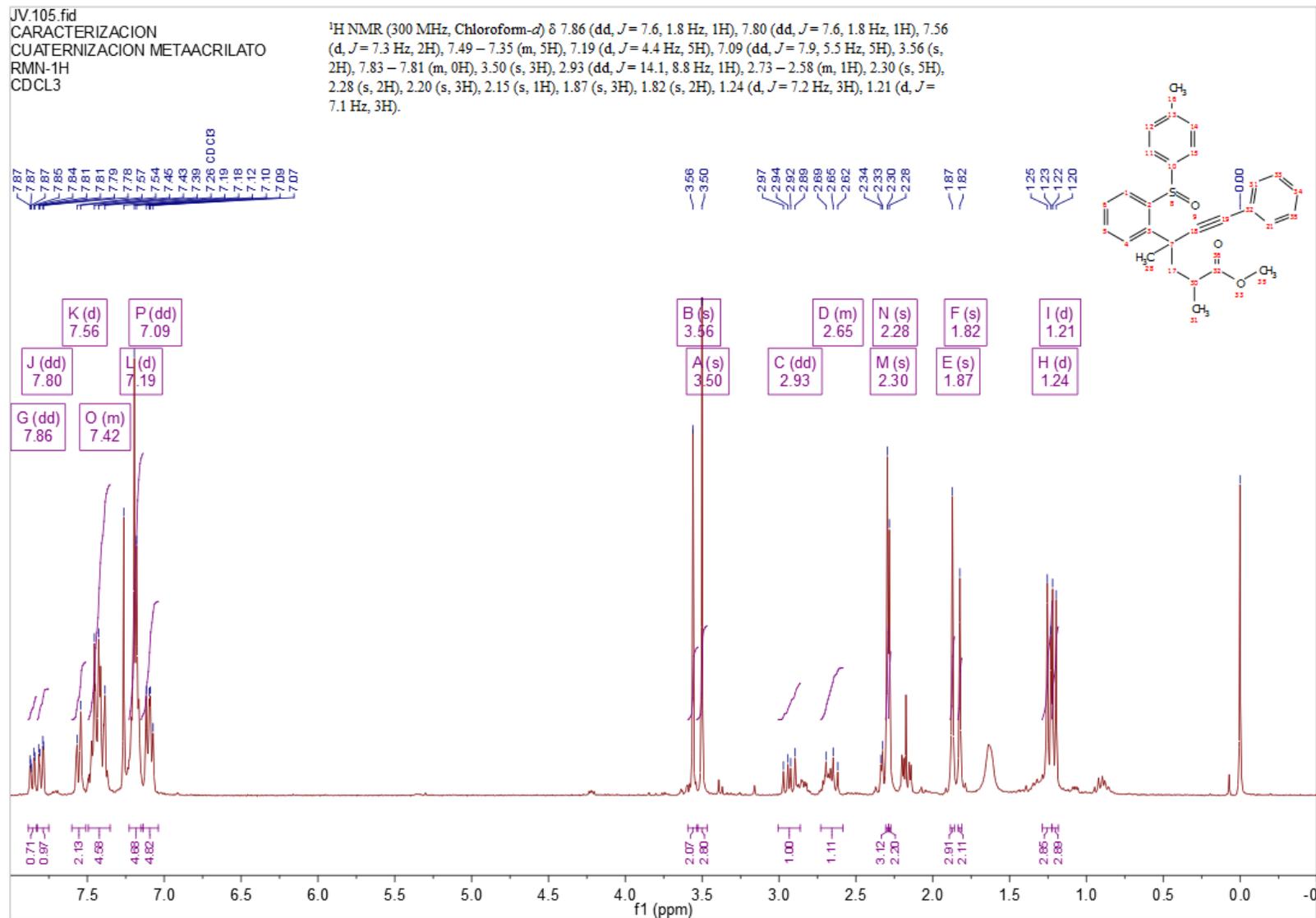


Espectro 9. RMN- ^1H . Compuesto 4a.

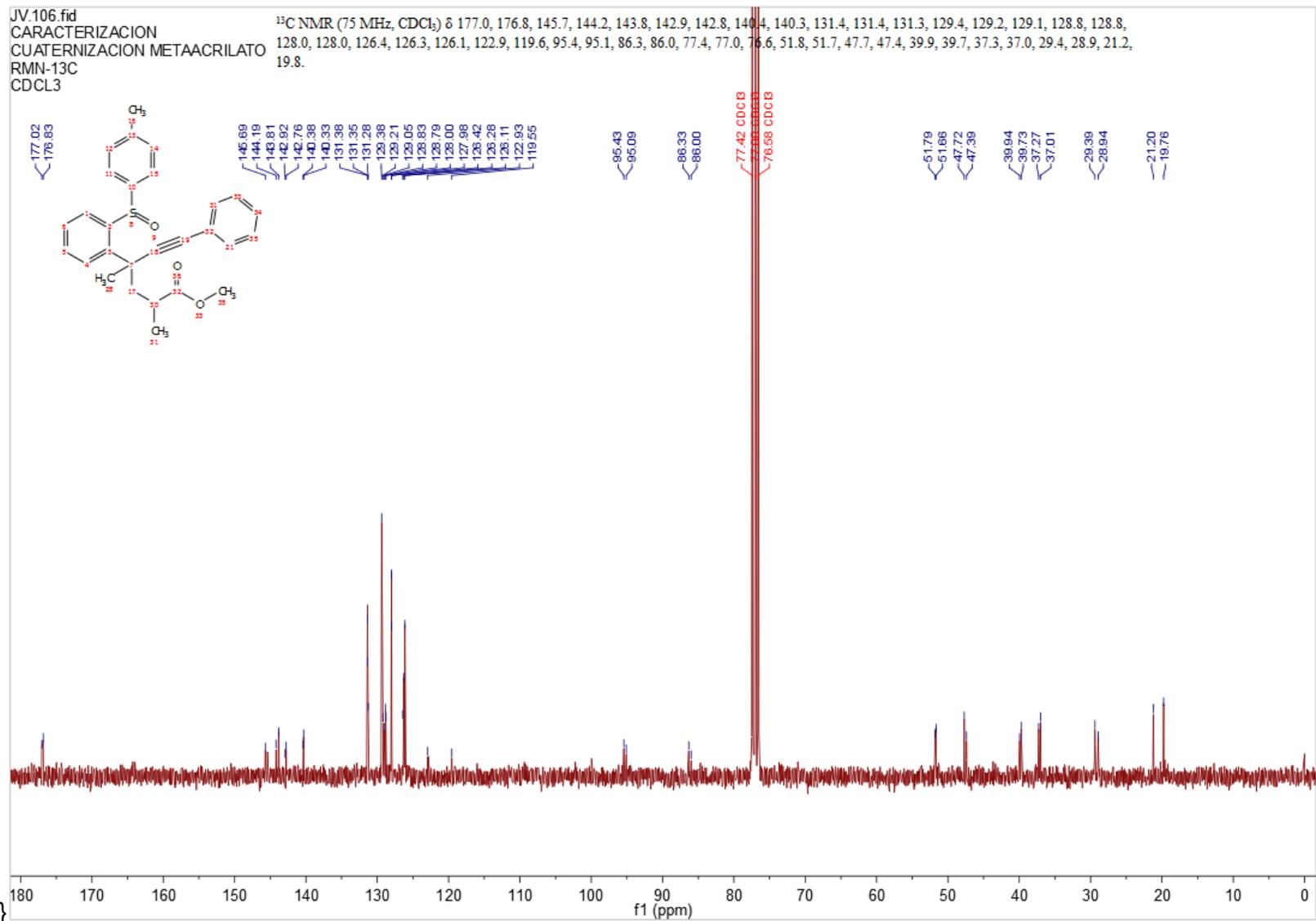
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 173.3, 145.2, 143.5, 142.6, 140.5, 131.4, 129.5, 129.1, 128.8, 128.1, 126.5, 126.1, 122.8, 94.5, 86.4, 77.4, 77.0, 77.0, 76.6, 51.7, 40.0, 39.1, 30.6, 29.4, 21.2.

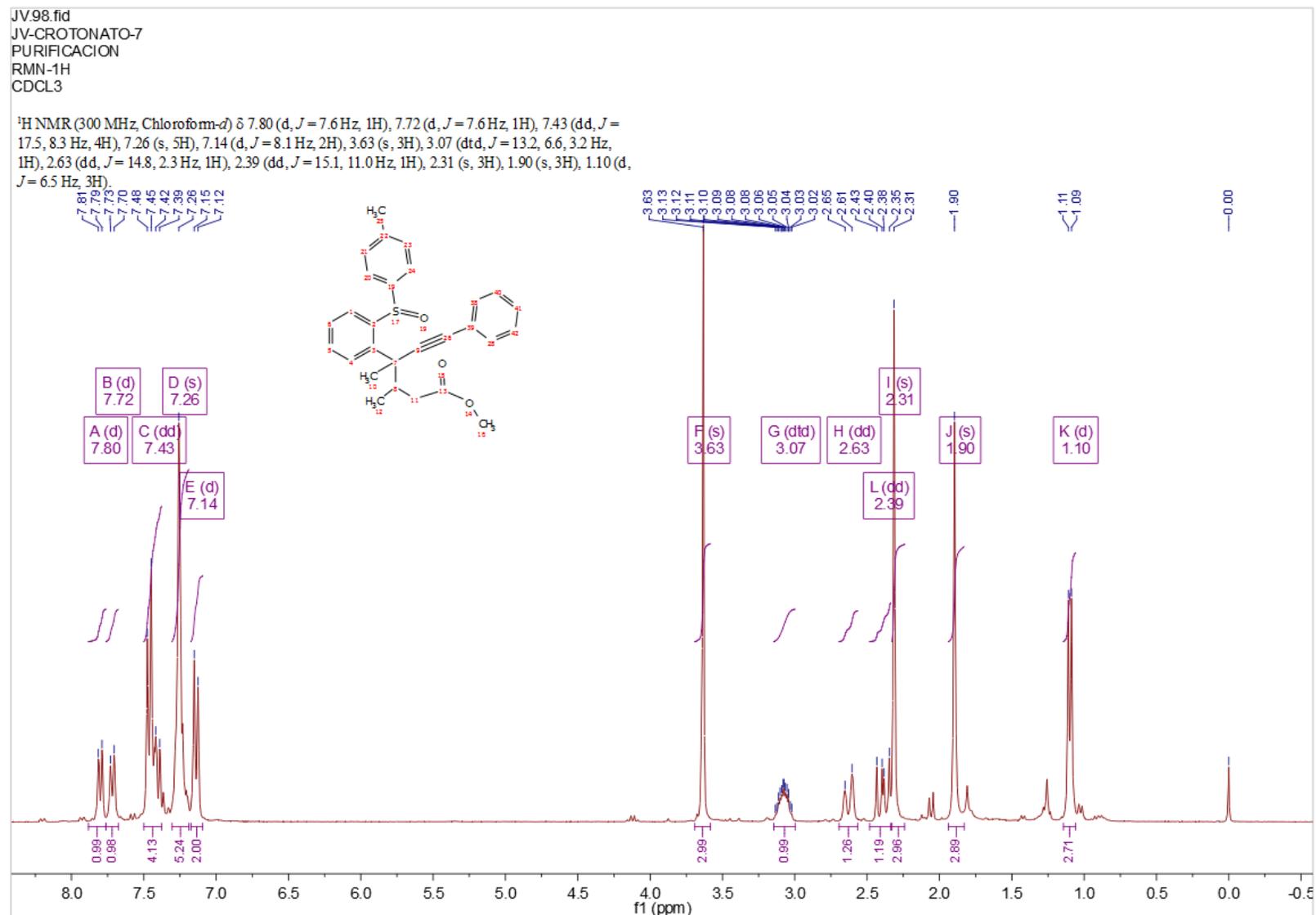


Espectro 10. RMN- ^{13}C . Compuesto 4a.



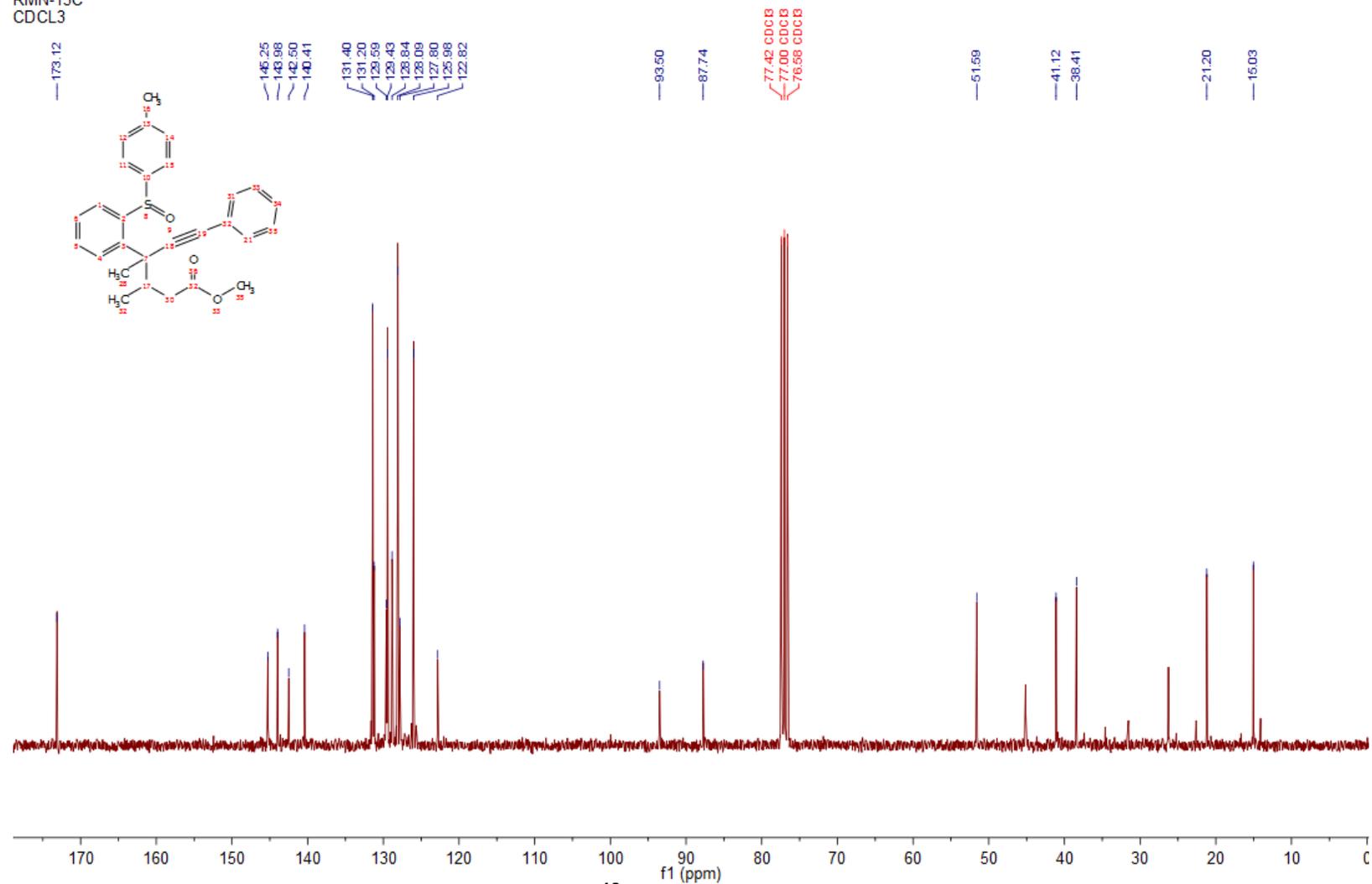
Espectro 11. RMN-¹H. Compuesto 4b+4b'.



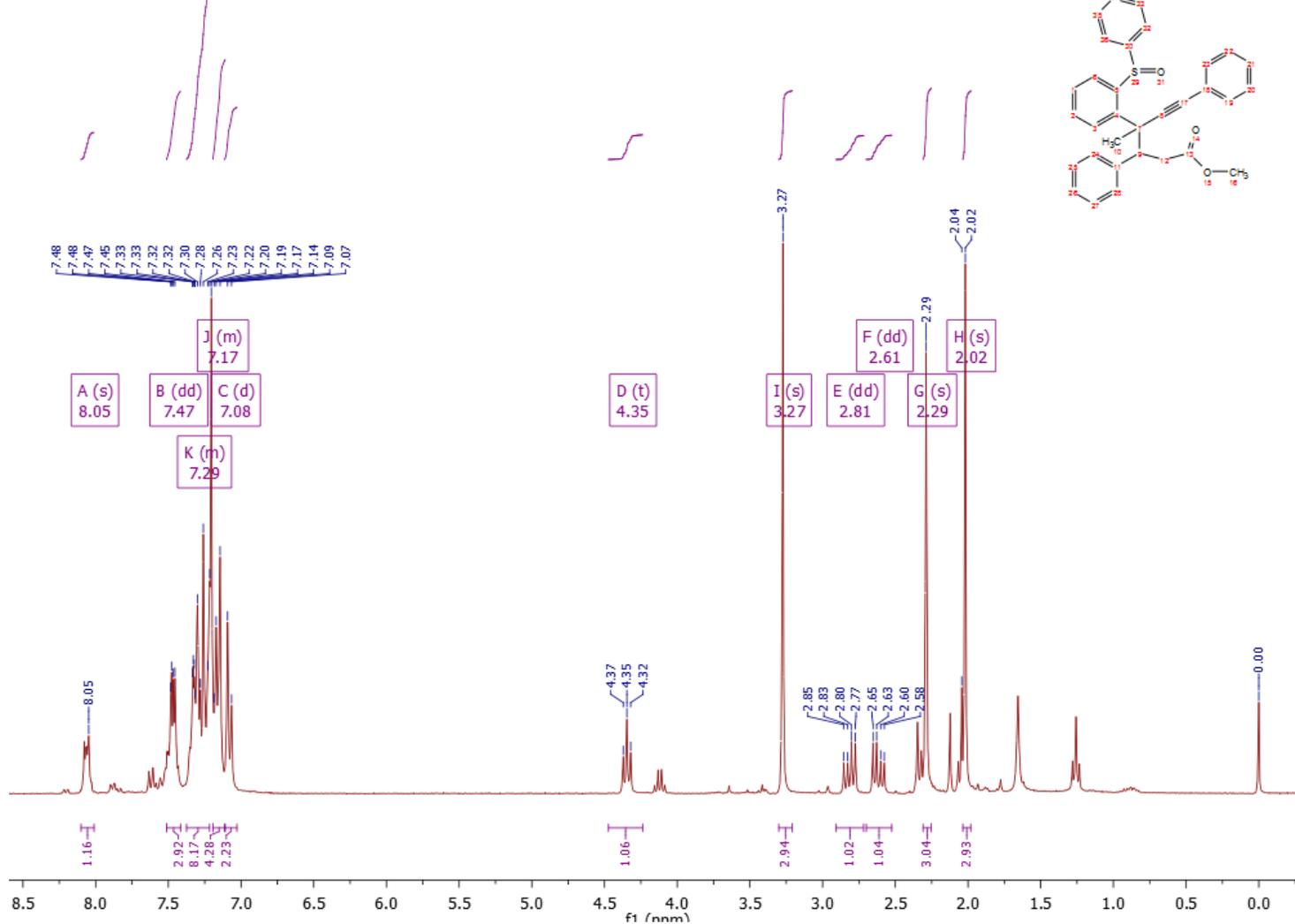


Espectro 13. RMN-¹H. Compuesto 4c (mayoritario).

JV.111.fid
CARACTERIZACION
CUATERNIZACION CROTONATO
RMN-13C
CDCL3

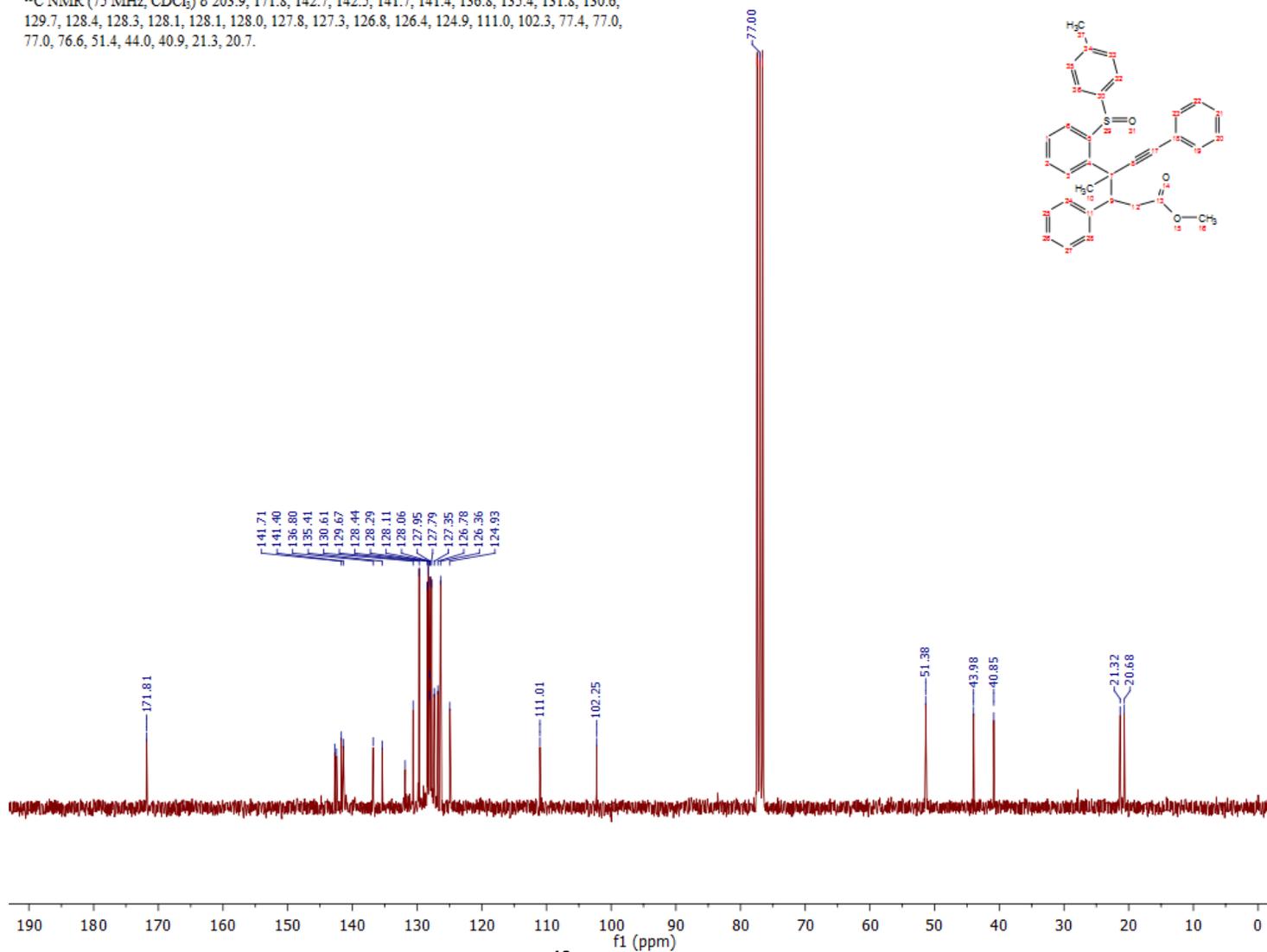


^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d) δ 8.05 (s, 1H), 7.47 (dd, $J = 6.2, 2.5$ Hz, 3H), 7.37 – 7.22 (m, 8H), 7.19 – 7.11 (m, 4H), 7.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.35 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.81 (dd, $J = 15.8, 8.0$ Hz, 1H), 2.61 (dd, $J = 15.8, 7.3$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).



Espectro 15. RMN- ^1H . Compuesto 4d (mayoritario).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 203.9, 171.8, 142.7, 142.5, 141.7, 141.4, 136.8, 135.4, 131.8, 130.6, 129.7, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.8, 127.3, 126.8, 126.4, 124.9, 111.0, 102.3, 77.4, 77.0, 77.0, 76.6, 51.4, 44.0, 40.9, 21.3, 20.7.



Espectro 16. RMN- ^{13}C . Compuesto 4d (mayoritario).

B. ANEXO

ESPECTROS DE MASAS ALTA RESOLUCIÓN

Data:688 JV-1-ALQ-SULF-BAJA

Sample Name:Dr Sanchez Ruben/ Operador:Carmen Garcia-Javier Perez

Description:

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,50,Area];Correct Base[80.0%];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 0..0)

Acquired:3/16/2017 12:30:43 PM

Operator:AccuTOF

Mass Calibration data:Cal Peg 600

Created:3/28/2017 5:26:24 PM

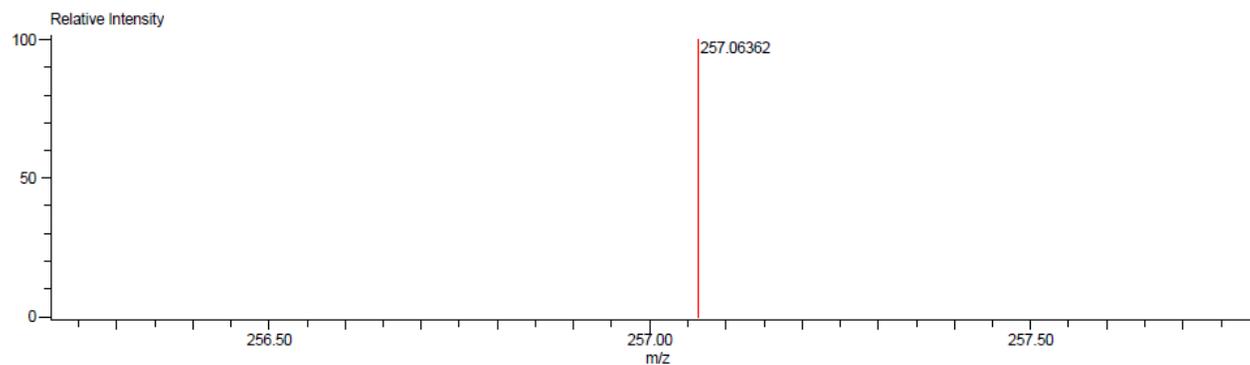
Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:10.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 30.0 (Fraction:.5)

Element:¹²C:0 .. 15, ¹H:0 .. 50, ¹⁶O:0 .. 2, ³²S:0 .. 1



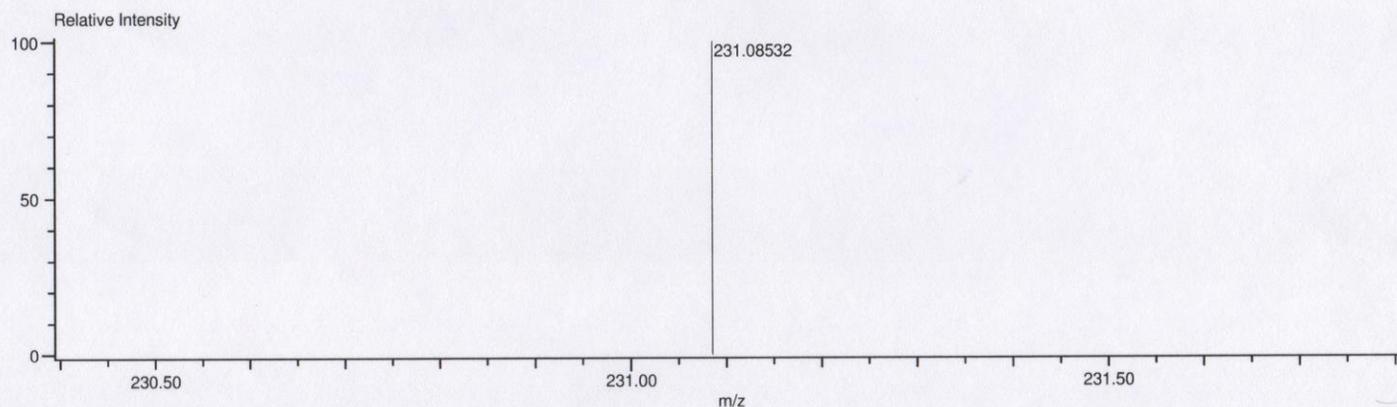
Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
257.06362	405674.75	257.06362	0.00	-0.01	¹² C ₁₅ ¹ H ₁₃ ¹⁶ O ₂ ³² S ₁	9.5

Espectro 17. HRMS-DART. Feniletinil-*p*-tolil-sulfona.

Data:5004 JV-1-SULF-MET
 Sample Name:Dr Sanchez Ruben/ Operador:Carmen Garcia-Javier Perez
 Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,50,Area];Correct Base[50.0%]];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 0....

Acquired:12/1/2016 4:09:01 PM
 Operator:AccuTOF
 Mass Calibration data:Cal PEG 600
 Created:12/8/2016 6:11:11 PM
 Created by:AccuTOF

Charge number:1
 Element:¹²C:0 .. 30, ¹H:0 .. 50, ¹⁶O:0 .. 3, ³²S:0 .. 2
 Tolerance:2.00(mmu)
 Unsaturation Number:0.0 .. 12.0 (Fraction:Both)



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
231.08532	232247.42	231.08436	0.95	4.13	¹² C ₁₄ ¹ H ₁₅ ¹⁶ O ₁ ³² S ₁	7.5

Espectro 18. HRMS-DART. Compuesto 1.

Data:5005 JV-1-SULF-ET

Sample Name:Dr Sanchez Ruben/ Operador:Carmen Garcia-Javier Perez

Description:

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,50,Area];Correct Base[50.0%]];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 0....

Acquired:12/1/2016 4:11:02 PM

Operator:AccuTOF

Mass Calibration data:Cal PEG 600

Created:12/9/2016 7:44:55 AM

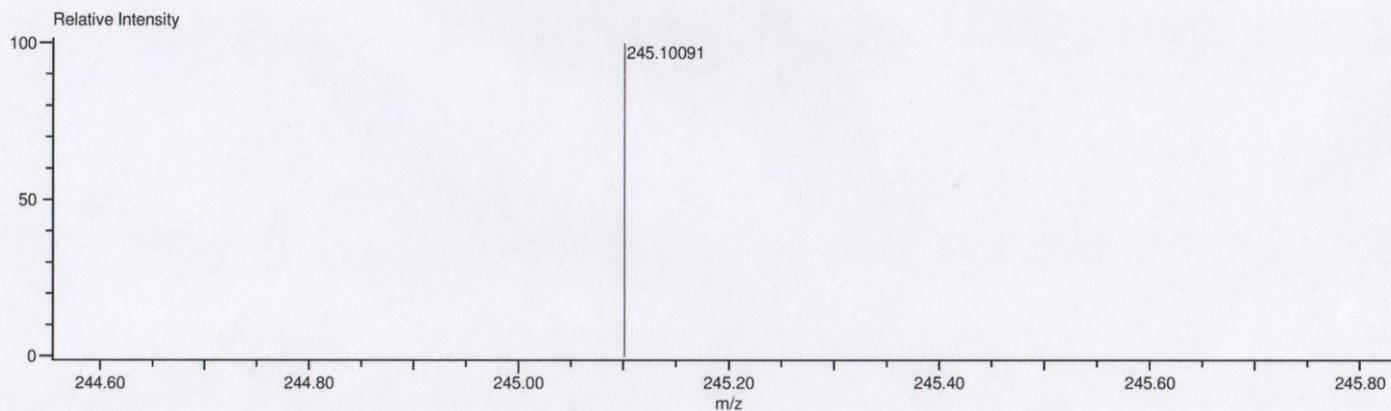
Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:3.00(mmu)

Unsaturation Number:3.0 .. 12.0 (Fraction:Both)

Element:¹²C:0 .. 30, ¹H:0 .. 50, ¹⁶O:0 .. 3, ³²S:0 .. 2



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
245.10091	731766.13	245.10001	0.90	3.69	¹² C ₁₅ ¹ H ₁₇ ¹⁶ O ₁ ³² S ₁	7.5

Espectro 19. HRMS-DART. Compuesto 2.

Data:5006 JV-1-SULF-ALQ

Sample Name:Dr Sanchez Ruben/ Operador:Carmen Garcia-Javier Perez

Description:

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,50,Area];Correct Base[50.0%];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 0....

Acquired:12/1/2016 4:13:04 PM

Operator:AccuTOF

Mass Calibration data:Cal PEG 600

Created:12/9/2016 7:48:55 AM

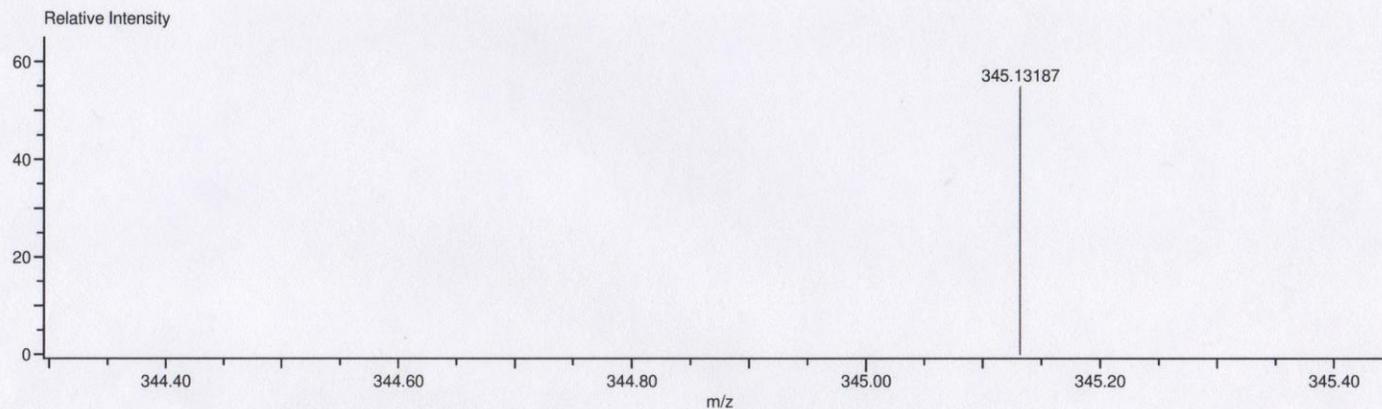
Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:2.00(mmu)

Unsaturation Number:3.0 .. 20.0 (Fraction:Both)

Element:¹²C:0 .. 30, ¹H:0 .. 50, ¹⁶O:0 .. 3, ³²S:0 .. 2



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
345.13187	745371.89	345.13131	0.56	1.62	¹² C ₂₃ ¹ H ₂₁ ¹⁶ O ₁ ³² S ₁	13.5

Espectro 20. HRMS-DART. Compuesto 3.

Data:5015 JV-1-77-P

Sample Name:Dr Sanchez Ruben/ Operador:Carmen Garcia-Javier Perez

Description:

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,50,Area];Correct Base[50.0%]];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 0...

Acquired:12/1/2016 4:21:14 PM

Operator:AccuTOF

Mass Calibration data:Cal PEG 600

Created:12/9/2016 8:17:28 AM

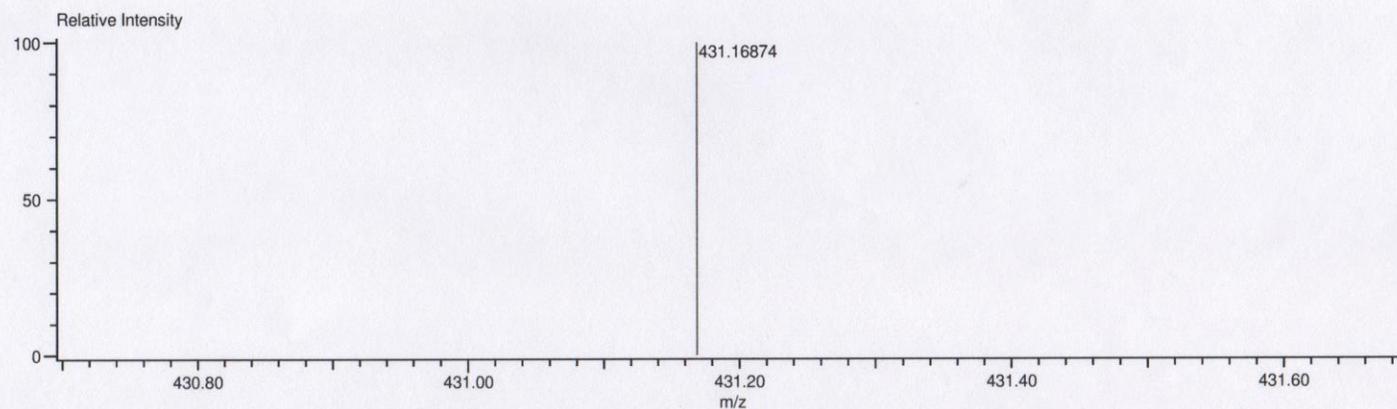
Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:2.00(mmu)

Unsaturation Number:3.0 .. 24.0 (Fraction:Both)

Element:¹²C:0 .. 45, ¹H:0 .. 80, ¹⁶O:0 .. 3, ³²S:0 .. 2



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
431.16874	854447.95	431.16809	0.65	1.51	¹² C ₂₇ ¹ H ₂₇ ¹⁶ O ₃ ³² S ₁	14.5

Espectro 21. HRMS-DART. Compuesto 4a.

Data:5013 JV-1-75-P

Sample Name:Dr Sanchez Ruben/ Operador:Carmen Garcia-Javier Perez

Description:

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,50,Area];Correct Base[50.0%]];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 0...

Acquired:12/1/2016 4:16:58 PM

Operator:AccuTOF

Mass Calibration data:Cal PEG 600

Created:12/9/2016 8:01:44 AM

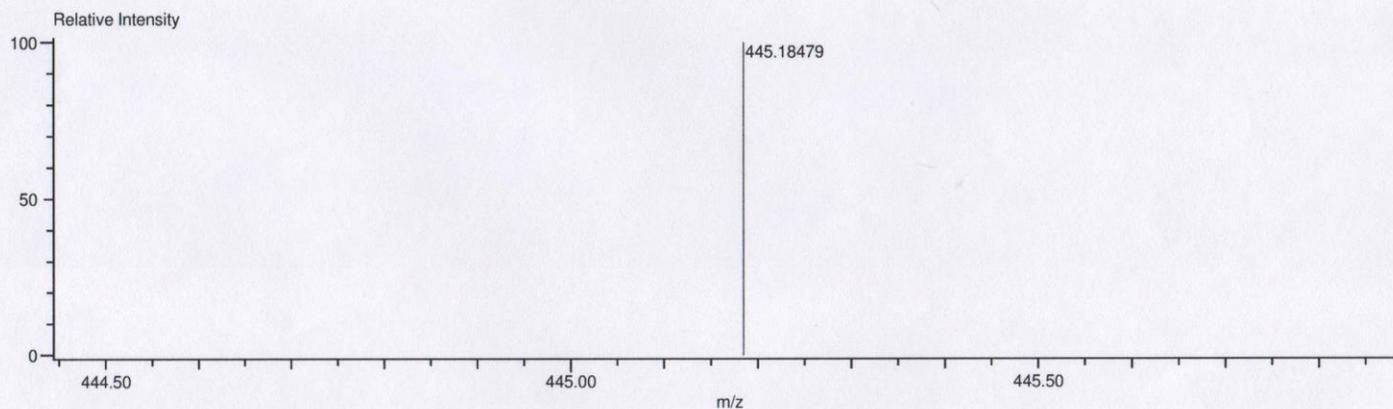
Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:2.00(mmu)

Unsaturation Number:3.0 .. 24.0 (Fraction:Both)

Element:¹²C:0 .. 45, ¹H:0 .. 80, ¹⁶O:0 .. 3, ³²S:0 .. 2



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
445.18479	601977.28	445.18374	1.05	2.37	¹² C ₂₈ ¹ H ₂₉ ¹⁶ O ₃ ³² S ₁	14.5

Espectro 22. HRMS-DART. Compuesto 4b+4b´.

Data:5012 JV-1-74-P

Sample Name:Dr Sanchez Ruben/ Operador:Carmen Garcia-Javier Perez

Description:

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,50,Area];Correct Base[50.0%]];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 0....

Acquired:12/1/2016 4:15:10 PM

Operator:AccuTOF

Mass Calibration data:Cal PEG 600

Created:12/9/2016 7:58:23 AM

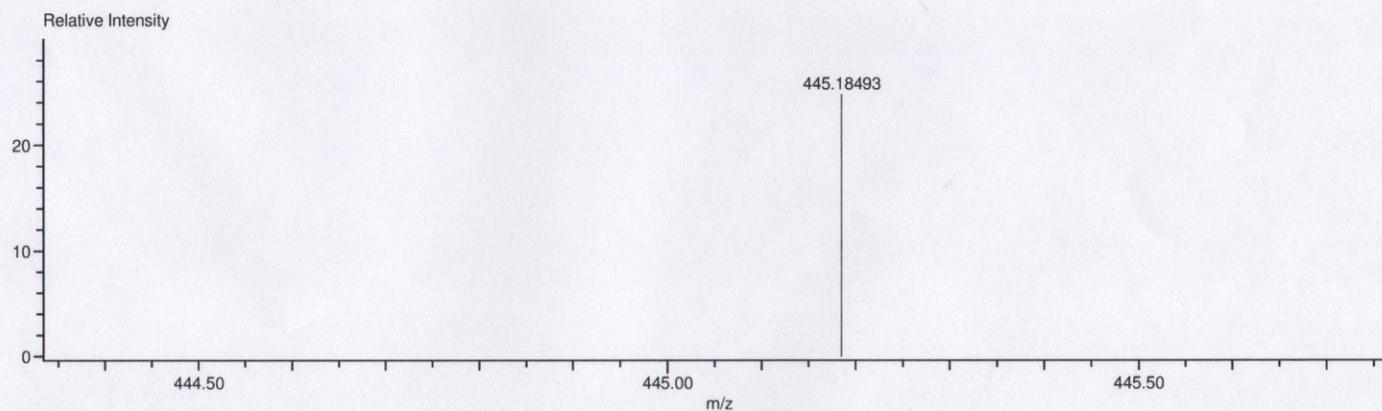
Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:2.00(mmu)

Unsaturation Number:3.0 .. 24.0 (Fraction:Both)

Element:¹²C:0 .. 45, ¹H:0 .. 80, ¹⁶O:0 .. 3, ³²S:0 .. 2



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
445.18493	68326.11	445.18374	1.19	2.67	¹² C ₂₈ ¹ H ₂₉ ¹⁶ O ₃ ³² S ₁	14.5

Espectro 23. HRMS-DART. Compuesto 4c (mayoritario).

Data:5014 JV-1-76-P

Sample Name:Dr Sanchez Ruben/ Operador:Carmen Garcia-Javier Perez

Description:

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,50,Area];Correct Base[50.0%]];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 0....

Acquired:12/1/2016 4:19:04 PM

Operator:AccuTOF

Mass Calibration data:Cal PEG 600

Created:12/9/2016 8:10:06 AM

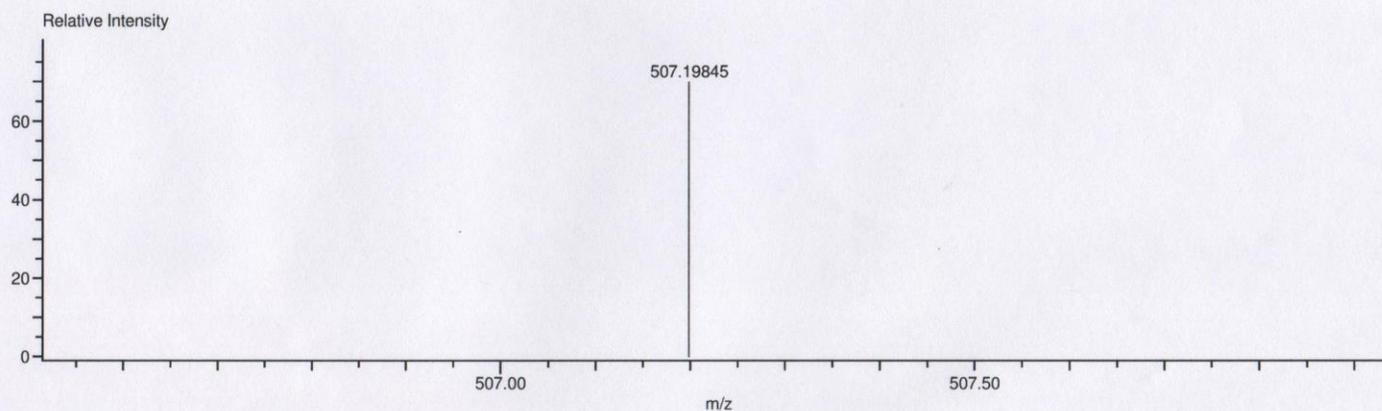
Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:2.00(mmu)

Unsaturation Number:3.0 .. 24.0 (Fraction:Both)

Element:¹²C:0 .. 45, ¹H:0 .. 80, ¹⁶O:0 .. 3, ³²S:0 .. 2

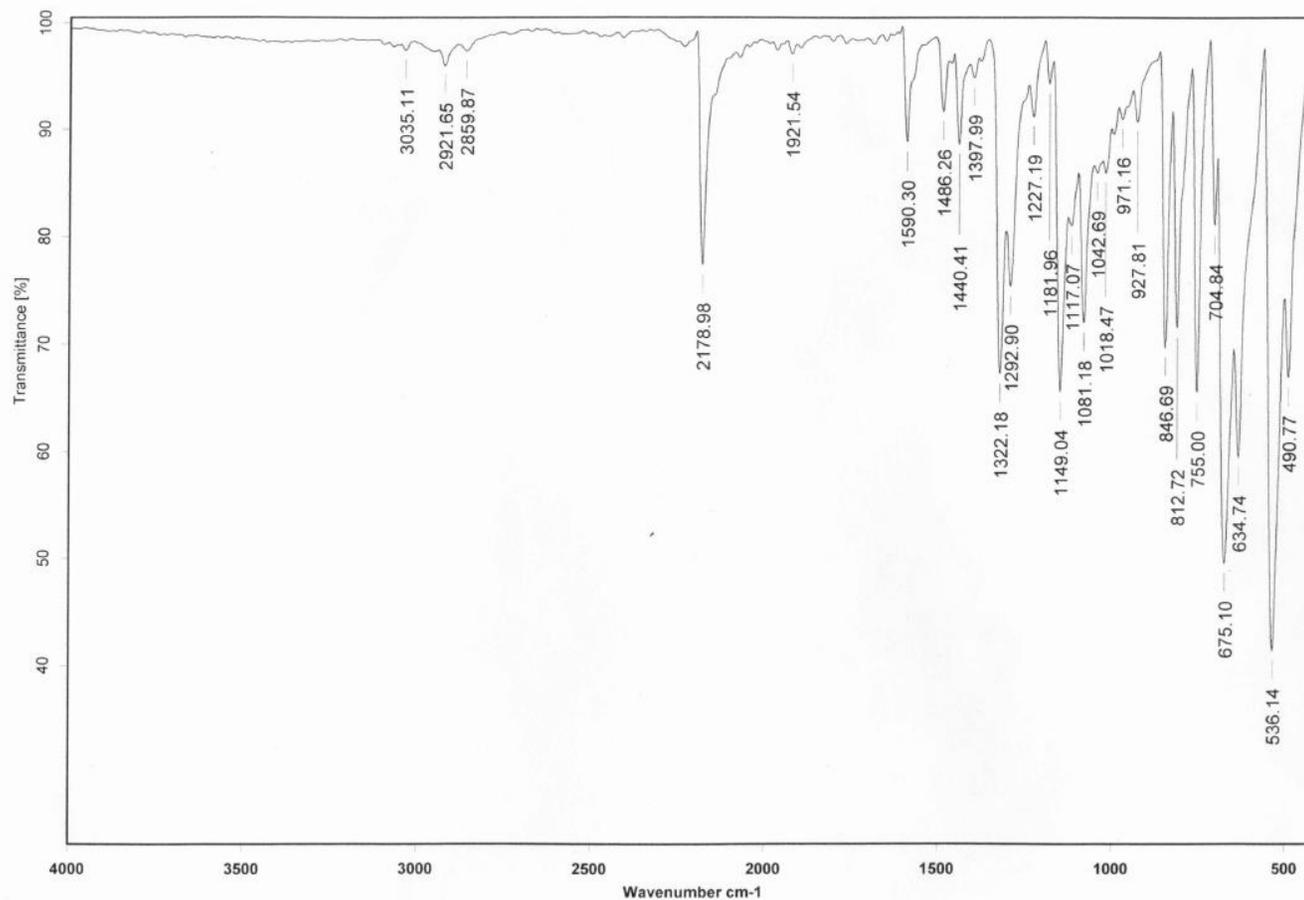


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
507.19845	141151.71	507.19939	-0.94	-1.85	¹² C ₃₃ ¹ H ₃₁ ¹⁶ O ₃ ³² S ₁	18.5

Espectro 24. HRMS-DART. Compuesto 4d (mayoritario).

C. ANEXO

ESPECTROS DE INFRARROJO



C:\INFRARROJO\AIR-LEP-IQUI-006_17\DrRSanchez\473.0

Dr.R.Sánchez

JV-1-Alq-Sulf

KBr/Pastilla

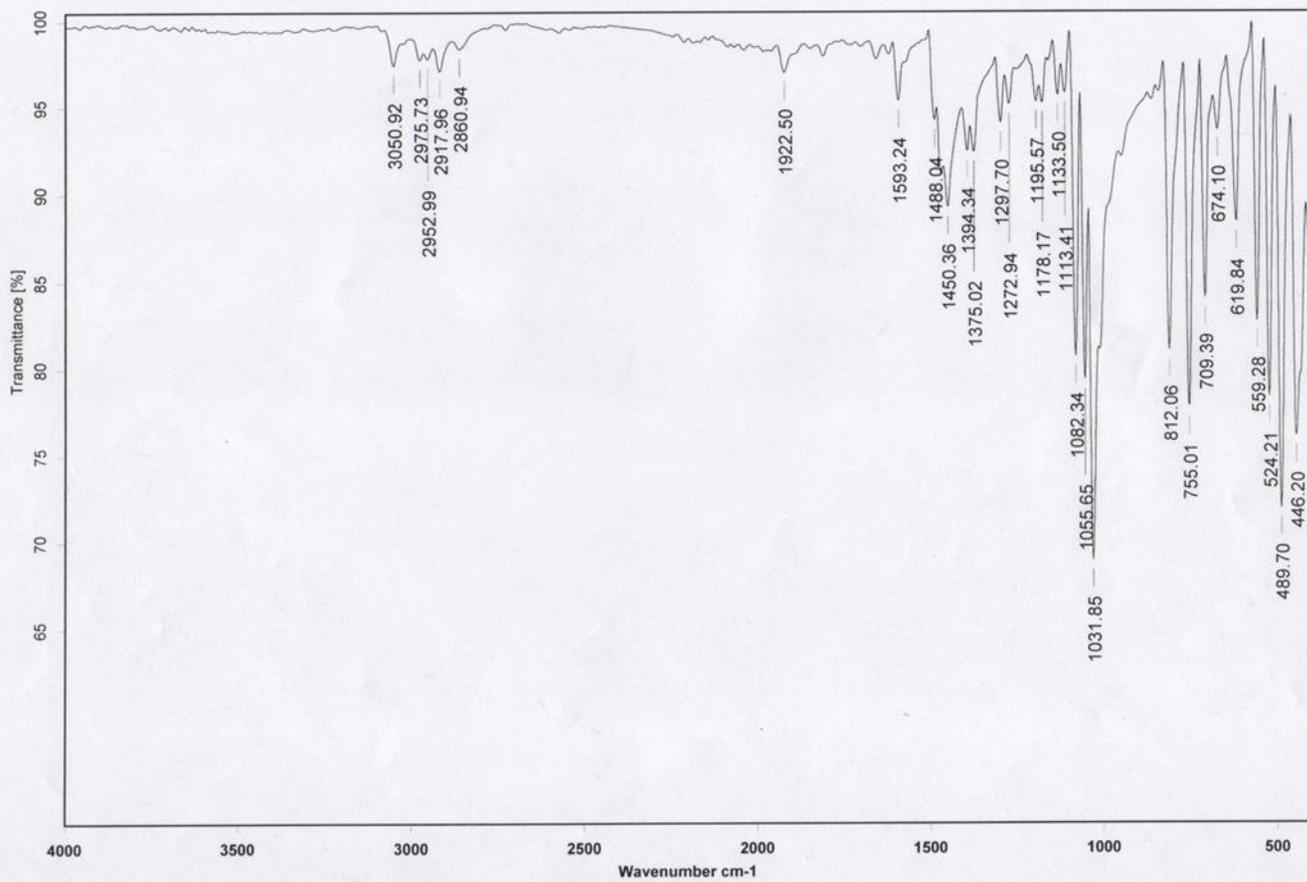
15/03/2017

Espectro 25. IR pastilla. Feniletinil-*p*-tolil-sulfona.



Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Espectroscopía



C:\INFRARROJO\AIR-LEP-IQUI-006_16\DrRSanchez\2325.0

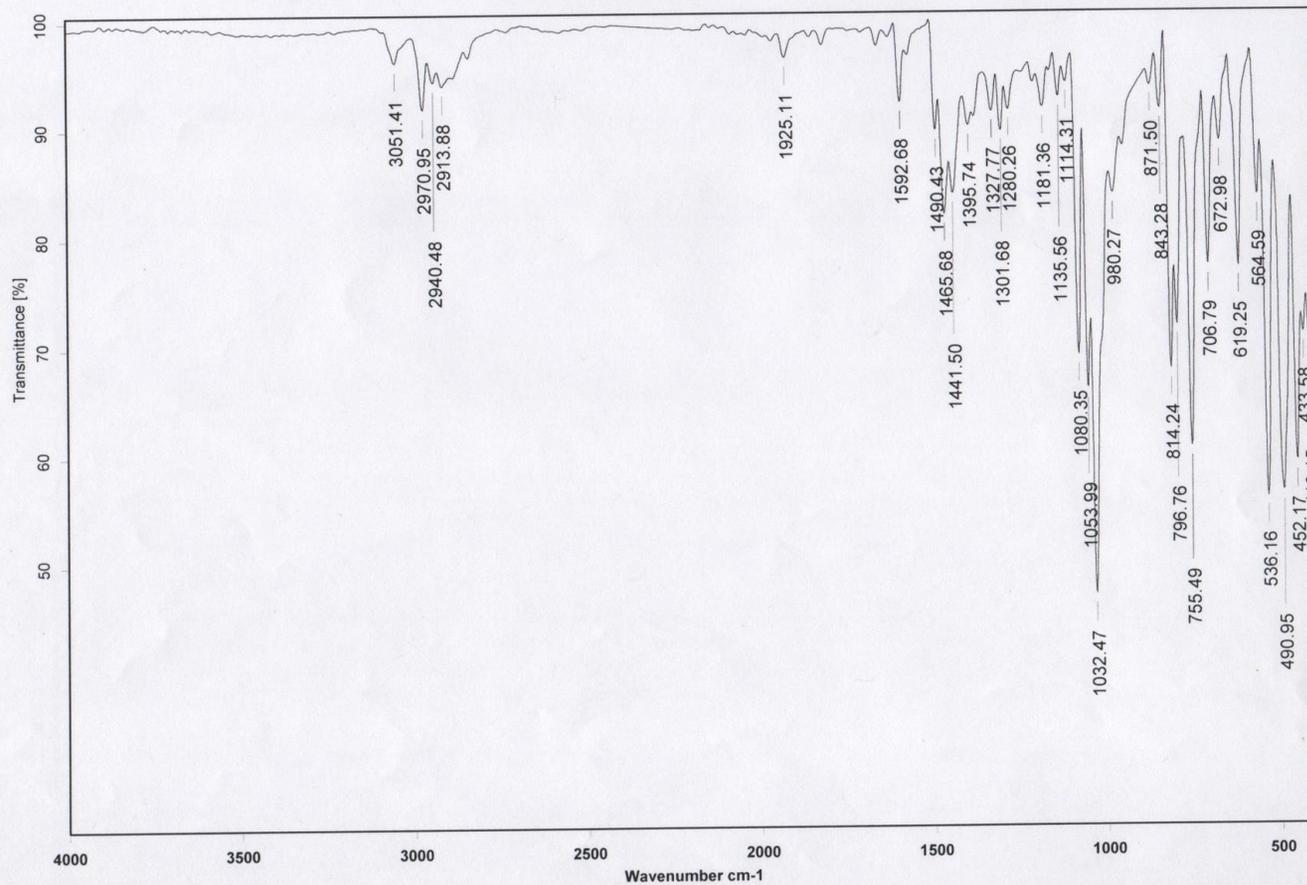
Dr.R. Sánchez

JV-1-Sulf-Met

KBr/Pastilla

06/12/2016

Espectro 26. IR pastilla. Compuesto 1.



C:\INFRARROJO\AIR-LEP-IQUI-006_16\DrRSanchez\2326.0

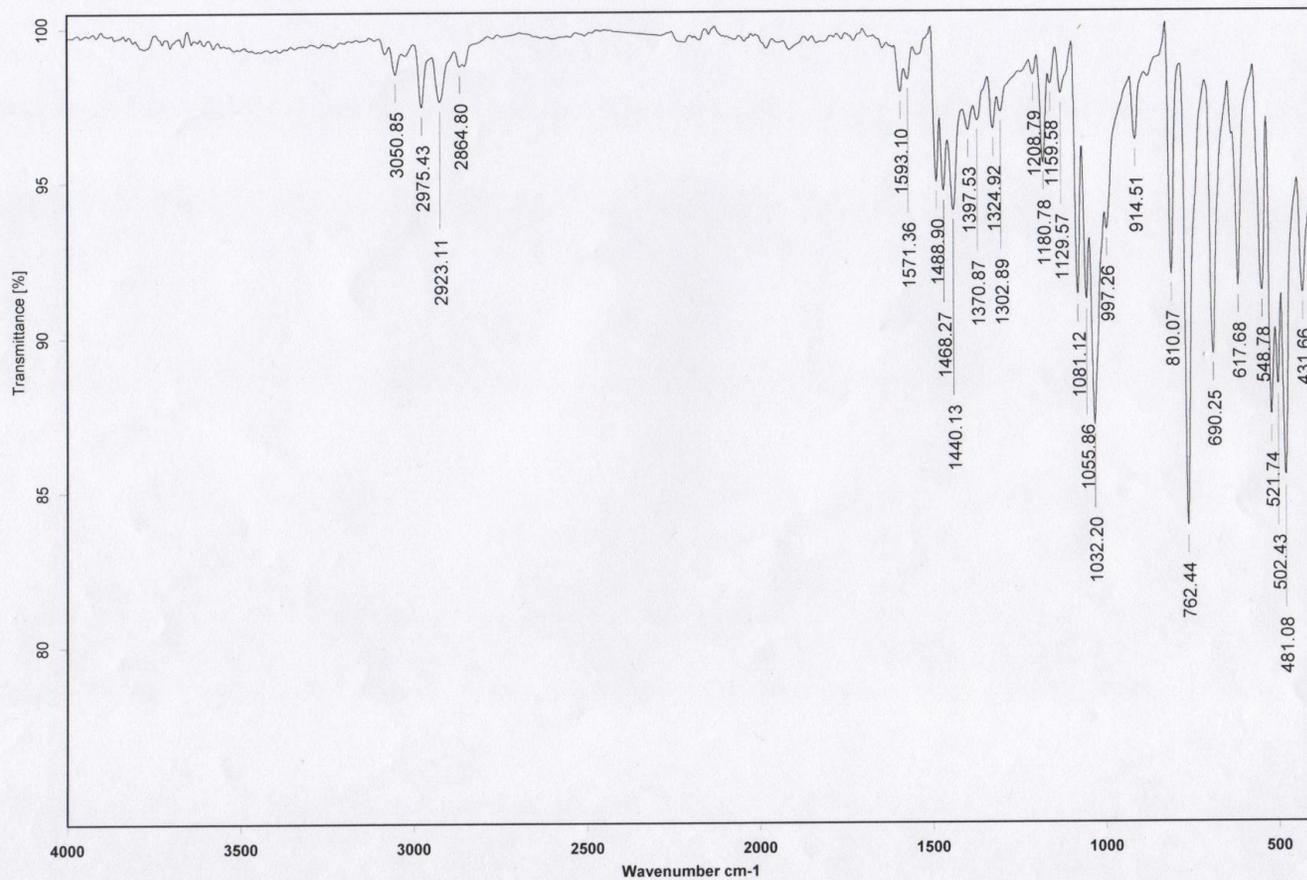
Dr.R. Sánchez

JV-1-Sulf-Et

KBr/Pastilla

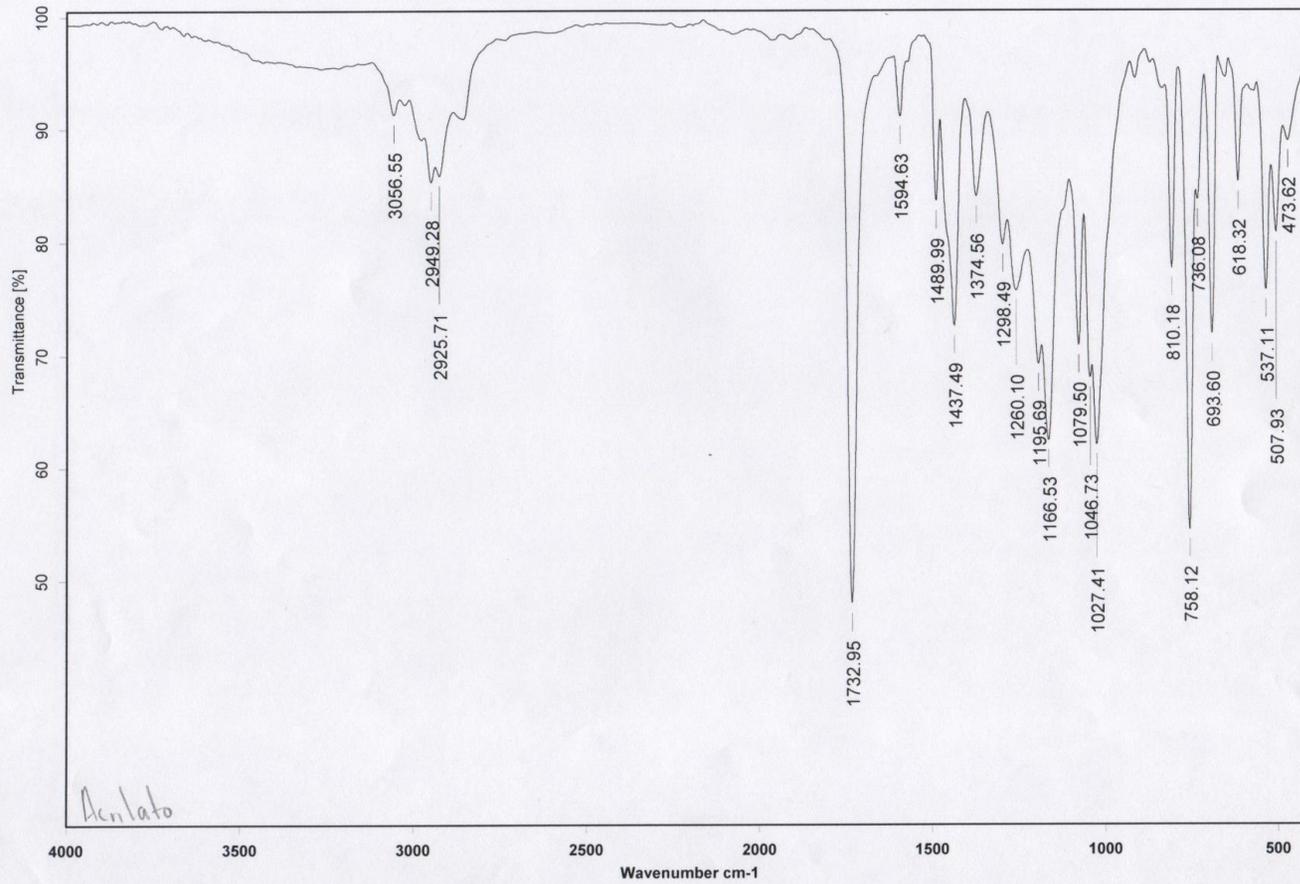
06/12/2016

Espectro 27. IR pastilla. Compuesto 2.



C:\INFRARROJO\AIR-LEP-IQUI-006_16\DrRSanchez\2327.0 Dr.R.Sánchez JV-1-Sulf-Alq KBr/Pastilla 06/12/2016

Espectro 28. IR pastilla. Compuesto 3.



C:\INFRARROJOWAIR-LEP-IQUI-006_16\DrRSanchez\2339.0

Dr.R.Sánchez

JV-1-77-P

Película

RP

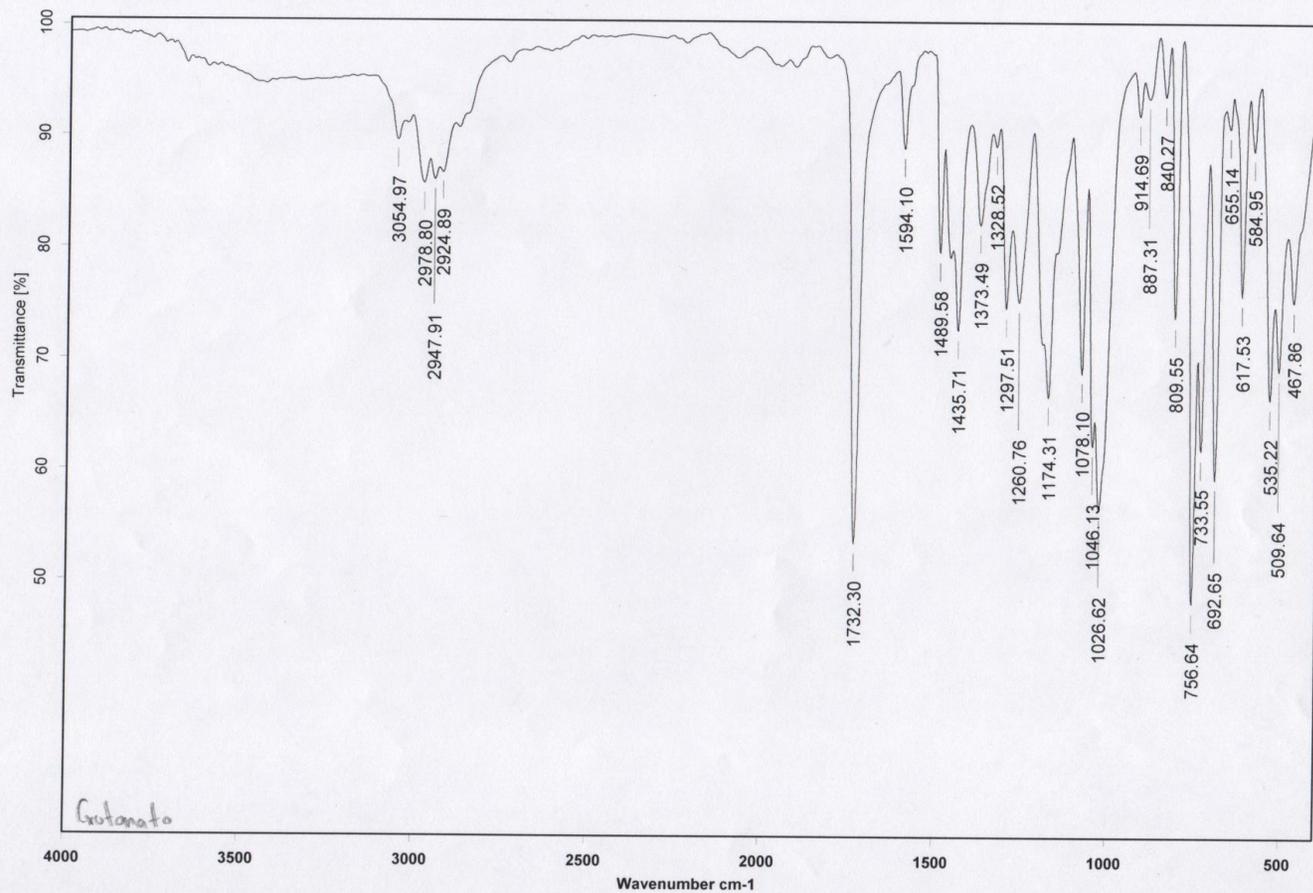
06/12/2016

Espectro 29. IR película. Compuesto 4a.



Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Espectroscopía



C:\INFRARROJO\AIR-LEP-IQUI-006_16\DrRSanchez\2337.0

Dr.R.Sánchez

JV-1-75-P

Película

RPM

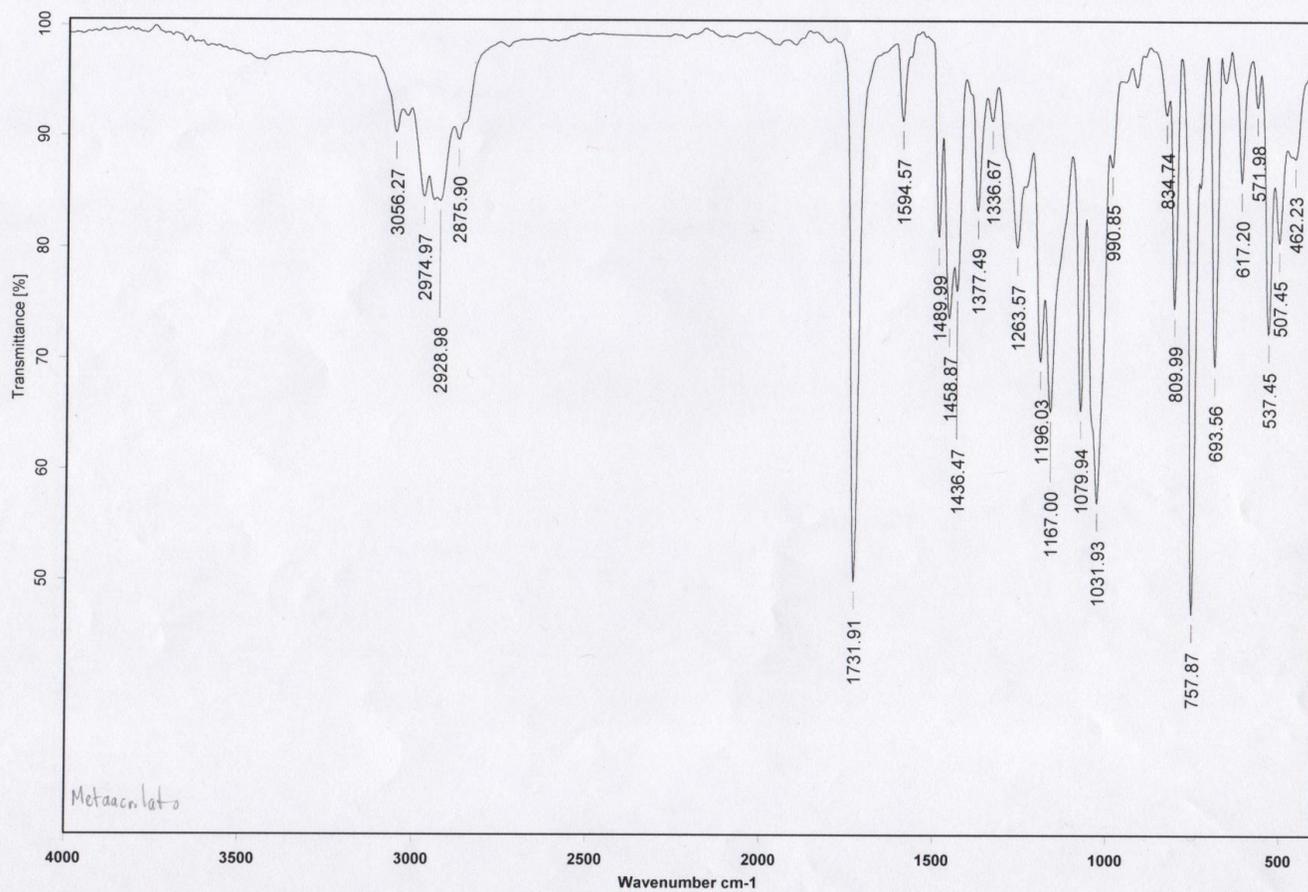
06/12/2016

Espectro 30. IR película. Compuesto 4b+4b'



Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Espectroscopía



C:\INFRARROJO\AIR-LEP-IQUI-006_16\DrRSanchez\2336.0

Dr.R.Sánchez

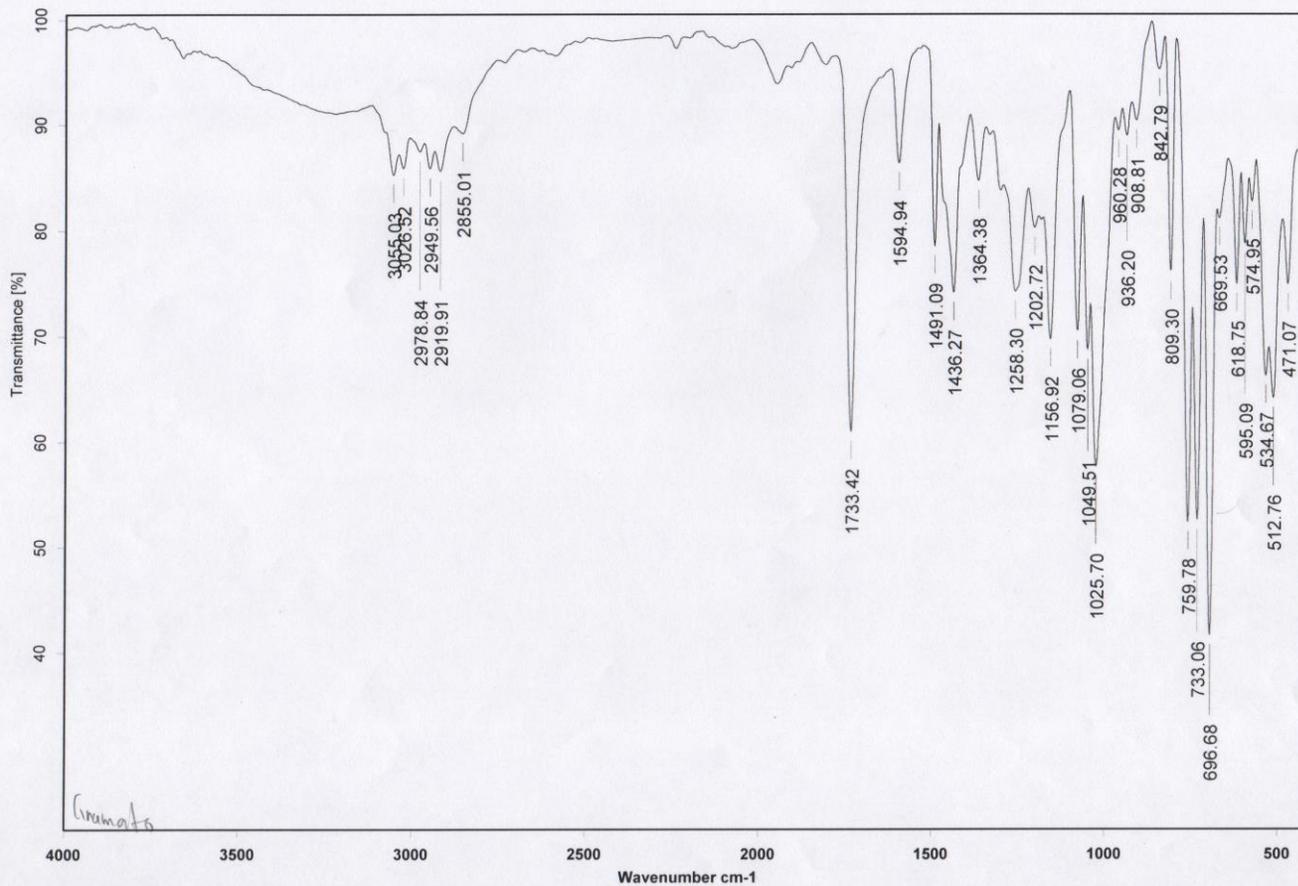
JV-1-74-P

Película

RPM

06/12/2016

Espectro 31. IR película. Compuesto 4c (mayoritario).



C:\INFRARROJO\AIR-LEP-IQUI-006_16\DrRSanchez\2338.0

Dr.R.Sánchez

JV-1-76-P

Película

RPM

06/12/2016

Espectro 32. IR película. Compuesto 4d (mayoritario).