



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE ALCOHOLES BENCILPROPARGÍLICOS SECUNDARIOS Y
TERCIARIOS**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

RICARDO ISAAC RODRÍGUEZ PÉREZ

DR. FRANCISCO YUSTE LÓPEZ

INSTITUTO DE QUÍMICA

CIUDAD DE MÉXICO, DICIEMBRE DE 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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

**SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE ALCOHOLES BENCILPROPARGÍLICOS SECUNDARIOS Y
TERCIARIOS**

T E S I S

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

P R E S E N T A

RICARDO ISAAC RODRÍGUEZ PÉREZ



Ciudad de México, DICIEMBRE DE 2017

La presente Tesis de Maestría se realizó en el laboratorio 2-1 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Francisco Yuste López, con el apoyo económico del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), a través de una beca de Maestría (No. De registro 290471). Parte de esta investigación se realizó 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.

Parte de los resultados de este proyecto fueron presentados en el *52° Congreso Mexicano de Química* organizado por la Sociedad Química de México celebrado en Puerto Vallarta, Jalisco los días 26-29 de septiembre del año en curso en la modalidad "Presentación oral".

“El que quiere interesar a los demás, tiene que provocarlos”

-Salvador Dalí

AGRADECIMIENTOS

Al Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Al Dr. Francisco Yuste López por darme el apoyo y la confianza para trabajar bajo su brillante asesoría durante todo este tiempo, así como al Dr. Rubén Sánchez-O., por sus aportaciones y comentarios.

Al Dr. Guillermo Delgado por sus valiosos consejos, así como sus charlas amenas y anécdotas enriquecedoras.

Al Dr. Ricardo Jorge Cárdenas por sus enseñanzas dentro y fuera del aula, sus reflexiones y puntos de vista sobre la vida en general.

A mis compañeros Juan A. Venegas y Balú Cruz por la retroalimentación dentro del laboratorio, así como su confianza y los buenos momentos que hemos pasado.

Al Dr. Ignacio Pérez por su entrenamiento brindado, así como su amistad y comentarios simpáticos.

A la Dra. Elsie Ramírez por su colaboración y amistad brindada en este tiempo.

A mis papás, a Gabriela Juárez y a Leonardo D. R. J.

ÍNDICE GENERAL

| | |
|--|----|
| ABSTRACT y RESUMEN | 1 |
| 1. INTRODUCCIÓN | 2 |
| 2. ANTECEDENTES | 4 |
| 2.1. Sulfóxidos quirales | 4 |
| 2.1.1 Rutas principales para la preparación de sulfóxidos quirales | 4 |
| 2.1.1.1 Uso de precursores quirales de azufre | 4 |
| 2.1.1.1.1 Método de Andersen a partir de sulfinatos | 4 |
| 2.1.1.1.2 Formación diastereoselectiva de sulfóxidos | 5 |
| 2.2 Alquilaciones enantioselectivas de aldehídos | 7 |
| 2.2.1 Adición de acetiluros de litio | 7 |
| 2.2.2 Adiciones mediadas por reactivos de alquilzinc | 7 |
| 2.3 Alquilación enantioselectiva de cetonas | 9 |
| 2.4 Sulfonilacetilenos como agentes alquilantes | 11 |
| 3. JUSTIFICACIÓN | 17 |
| 4. OBJETIVOS | 18 |
| 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 19 |
| 5.1 Estrategia sintética propuesta | 19 |
| 5.2 Preparación de materias primas | 19 |
| 5.3 Reacciones de alquilación del sulfóxido 3 | 25 |
| 5.4 Desprotección del sulfóxido 5 | 27 |
| 5.5 Reacciones de cuaternización de sulfóxidos 5 | 31 |
| 5.6 Remoción del inductor quiral | 34 |
| 5.7 Desprotección de sulfóxidos 8 | 35 |
| 6. CONCLUSIONES | 38 |
| 7. PARTE EXPERIMENTAL | 39 |
| 8. REFERENCIAS | 66 |

ABSTRACT

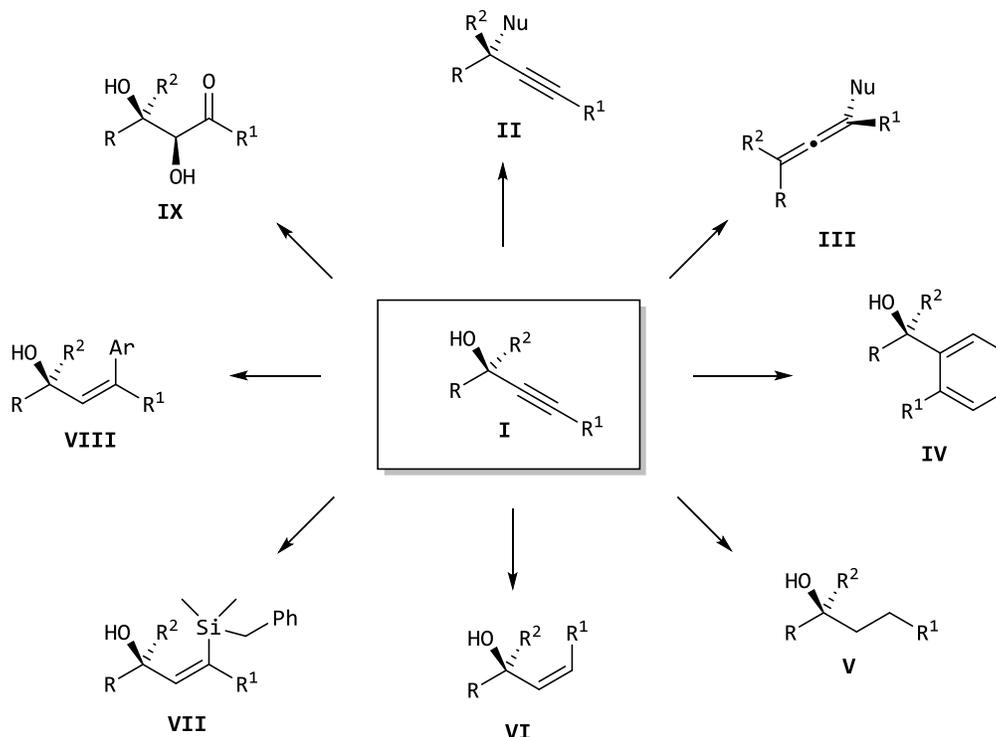
This report presents the generation of diastereomerically pure secondary and tertiary benzyl propargyl alcohols containing a stereogenic sulfoxide, in contrast with other methodologies, alkynylation reaction we describe is a transition metal free process. Due to the chemical nature of the benzyl anion generated for the quaternization reaction, a wide range of electrophiles can be used, obtaining products that are potential interesting intermediates for the synthesis of biological active compounds.

RESUMEN

Se presenta la síntesis de alcoholes bencilpropargílicos secundarios y terciarios diastereoméricamente puros conteniendo un grupo sulfóxido estereogénico. En contraste con otras metodologías la reacción de alquínilación que se describe es un proceso libre de metales de transición. Debido a la naturaleza química del carbanión orto-sulfinilado que se genera para la formación de cuaternización, es posible utilizar una amplia gama de electrófilos frente a éste, obteniendo productos que pueden servir como intermediarios para la preparación de diversos compuestos de interés biológico y farmacéutico.

1. INTRODUCCIÓN

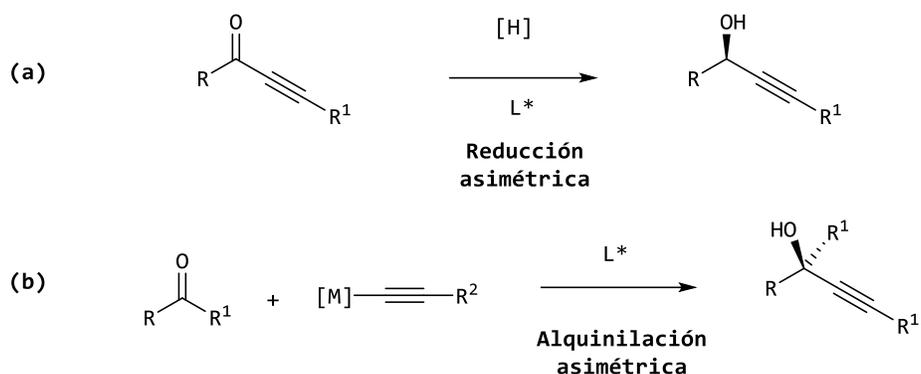
Los alcoholes propargílicos enantioenriquecidos resultan de gran interés para los químicos orgánicos debido a su potencial versatilidad como bloques de construcción en síntesis asimétrica.¹ De estos destacan los alcoholes terciarios quirales; sin embargo, su preparación continúa siendo un importante reto sintético.² En el **Esquema 1**, se muestran algunos ejemplos sobre la gran variedad de transformaciones que pueden experimentar los alcoholes propargílicos ópticamente activos.



Esquema 1. Transformaciones del alcohol propargílico I.

La funcionalización del alcohol I exhibe la posibilidad de efectuar una sustitución directa con diferentes nucleófilos, dando lugar a compuestos del tipo II, o bien, llevar a cabo una adición S_N2' dando como resultado los alenos ópticamente activos III a través de la transferencia de quiralidad. Por otra parte, una reacción de cicloadición [2+2] catalizada por metales de transición puede conducir a las estructuras IV,³ mientras que una reducción total dará lugar a los alcanos V y una reducción parcial a los alquenos VI. También pueden ser precursores para reacciones de hidrosililación obteniendo vinilsilanos VII,⁴ que, a su vez, pueden ser funcionalizados posteriormente a olefinas trisustituidas VIII o bien, la oxidación de VII dando como resultado las hidroxil cetonas IX correspondientes.

De forma reduccionista, en el **Esquema 2**, se mencionan las dos metodologías más utilizadas en la preparación de alcoholes propargílicos ópticamente activos: a): reducción asimétrica de inonas y b): alquilación asimétrica de un grupo carbonilo mediada por catalizadores metálicos⁵ [**Esquema 2**].



Esquema 2. Métodos comunes para la síntesis de alcoholes propargílicos.

A pesar del gran desarrollo de metodologías que se ha alcanzado respecto a reducciones enantioselectivas así como a hidrogenaciones catalíticas, su aplicación en este contexto es realmente limitada por la necesidad de poseer una alquinil cetona como sustrato inicial [Esquema 2 Ec. a]. Por otra parte, este grupo funcional es propenso a sufrir reacciones de isomerización formando alenil cetonas, o a fungir como aceptor de Michael, sin mencionar que, como consecuencia inherente a la adición de hidrógeno, esta ruta no permite la obtención de alcoholes propargílicos terciarios. Como una posible solución a estos inconvenientes,⁶ se ha planteado la adición de nucleófilos organometalados de tipo alquílico al carbonilo de la inona. Sin embargo, este procedimiento resulta complicado por la inestabilidad del grupo funcional ya comentada, aunada a la alta reactividad del grupo entrante.

Para evitar la necesidad de poseer una inona como material de partida, la adición de acetiluros metálicos a carbonilos⁵ [Esquema 2 Ec. b] ya sea de aldehídos o cetonas surge como una alternativa más conveniente e inclusive más directa, ya que la alquinilación de cualquier cetona ($R^1 \neq R$) sugiere una ruta plausible para la obtención de alcoholes propargílicos terciarios.

Por otra parte, el control de la estereoquímica en este tipo de adiciones sobre aldehídos⁷⁻⁹ y aún más en cetonas,¹⁰ resulta un desafío digno de resolver cuando se trata de reacciones de alquilación, alilación y arilación, siendo el uso de ligantes y catalizadores quirales los procedimientos mayormente estudiados.

Partiendo de esa premisa, las grandes cantidades requeridas de catalizador sin mencionar su usual inaccesibilidad económica, tiempos de reacción prolongados y grandes excesos en el uso de reactantes, representan una limitante digna de considerar, por lo que el uso de auxiliares quirales surge como una estrategia análoga. Particularmente los sulfóxidos como inductores de la quiralidad, permanecen como una variante poco explorada para la construcción de alcoholes propargílicos ópticamente activos.

2. ANTECEDENTES

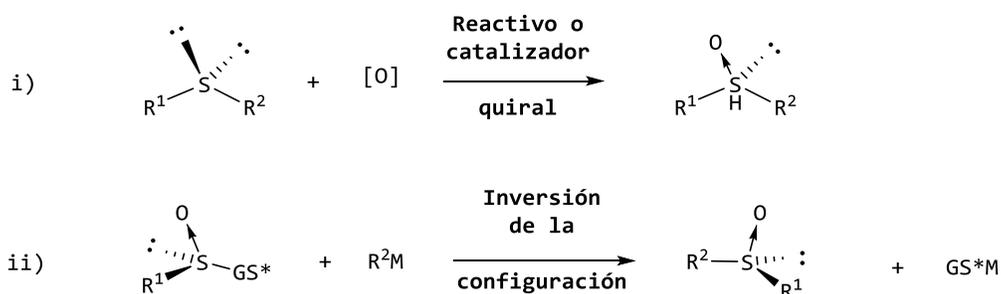
2.1 Sulfóxidos quirales

Los sulfóxidos constituyen una familia de compuestos orgánicos que ha atraído la atención de diversos grupos de investigación durante las últimas décadas y esto ha dado lugar a numerosas investigaciones sobre el tema sin perder el interés dada su versatilidad química. Es bien conocido que los compuestos de azufre tricoordinados que presentan una estructura piramidal tal como sales de sulfonio, sulfóxidos y ésteres sulfínicos, contienen un átomo de azufre quiral y en principio, son especies ópticamente activas en su forma enantiomérica.

El grupo sulfóxido en particular, se caracteriza por la presencia de al menos cuatro sustituyentes diferentes uno de otro desde un punto de vista estereoelectrónico: el par libre de electrones, el átomo de oxígeno y dos grupos alquil o arílicos.¹¹ Los parámetros de activación para que ocurra una estereoinversión térmica fueron determinados para una serie de diversos dialquil, diaril y alquil aril sulfóxidos,¹² concluyendo que los sulfóxidos en general poseen una notable estabilidad óptica, pues es necesario alcanzar temperaturas mayores a 200°C para que ocurra este fenómeno. Por otra parte, los sulfóxidos enantiopuros también han alcanzado cierta relevancia en la industria farmacéutica, dadas sus propiedades biológicas, en particular para la síntesis de cierta clase de fármacos contra úlceras intestinales.

2.1.1 Rutas principales para la preparación de sulfóxidos quirales

Los métodos mayormente involucrados para la obtención de sulfóxidos quirales se presentan en el **Esquema 3**. La oxidación enantioselectiva de sulfuros proquirales (i) por métodos enzimáticos y no enzimáticos es considerada como una opción relativamente directa respecto a otros procesos. Otra ruta es a través de la transformación de un sulfinato diastereoméricamente puro que contenga un grupo saliente (GS) con información quiral (ii).



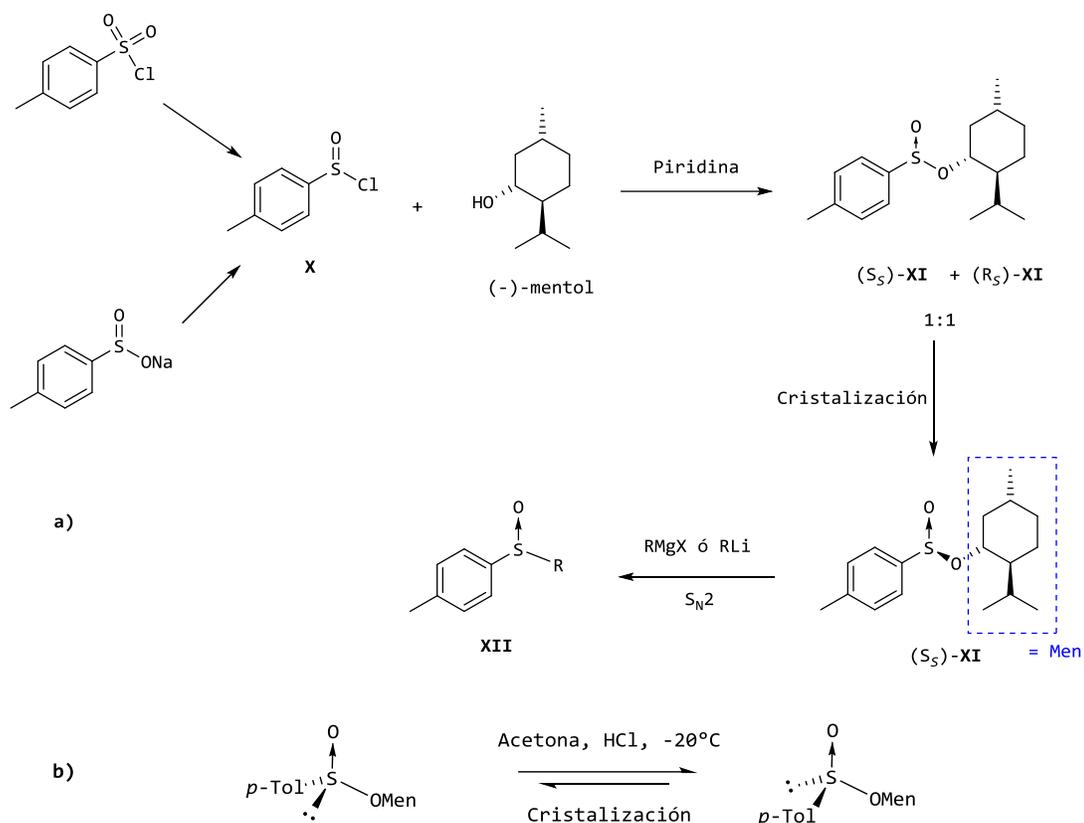
Esquema 3. Principales rutas para la obtención de sulfóxidos quirales.

2.1.1.1 Uso de precursores quirales de azufre

2.1.1.1.1 Método de Andersen a partir de sulfinatos

El uso de sulfinatos como precursores para la síntesis de sulfóxidos quirales fue una aproximación postulada inicialmente en 1962 por Andersen¹³ utilizando un solo estereoisómero del *p*-toluenosulfinato de mentilo preparado a partir de (-)-mentol. El ahora conocido “*Método de Andersen*” se ilustra en el **Esquema 4a**, donde existen dos aspectos dignos de enfatizar: 1) el uso del mentol enantioméricamente

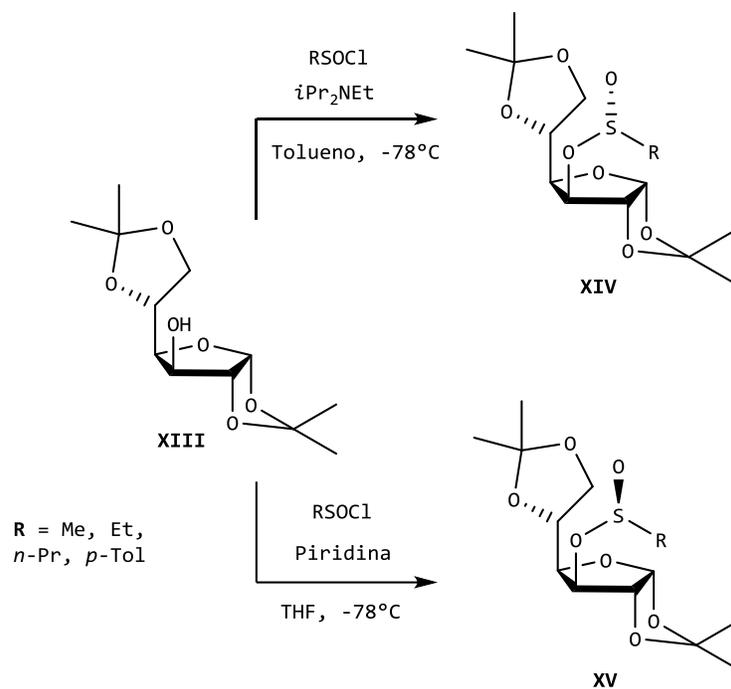
puro (en este caso (-)-mentol) y 2) la separación de los epímeros generados en proporción 1:1. La síntesis puede comenzar desde la sal de sodio del ácido *p*-toluenosulfínico y posteriormente tratarla con cloruro de tionilo para generar el cloruro de sulfinilo X, o bien desde el cloruro de tosilo y efectuar una reducción¹⁴ que conlleve al mismo compuesto X. Posteriormente al tratamiento de X con piridina y mentol, se obtiene la mezcla epimérica de XI, misma que es fácil de separar por cristalización ya que (*S*₅)-XI es cristalino mientras que (*R*₅)-XI es un aceite. Finalmente, la adición de un nucleófilo organolitado u organomagnesiano permite la obtención de los sulfóxidos XII tras una reacción tipo S_N2 observando completa inversión del centro quiral. En sus inicios, esta metodología permitía obtener el diastereoisómero deseado en 70% de rendimiento, hasta que Mioskowski y Solladié¹⁵ en 1980, introdujeron una mejora en el paso de cristalización con una epimerización *in situ* promovida por una cantidad catalítica de HCl [Esquema 4b].



Esquema 4. a) Síntesis de Andersen para sulfóxidos quirales, b) Epimerización catalizada por HCl

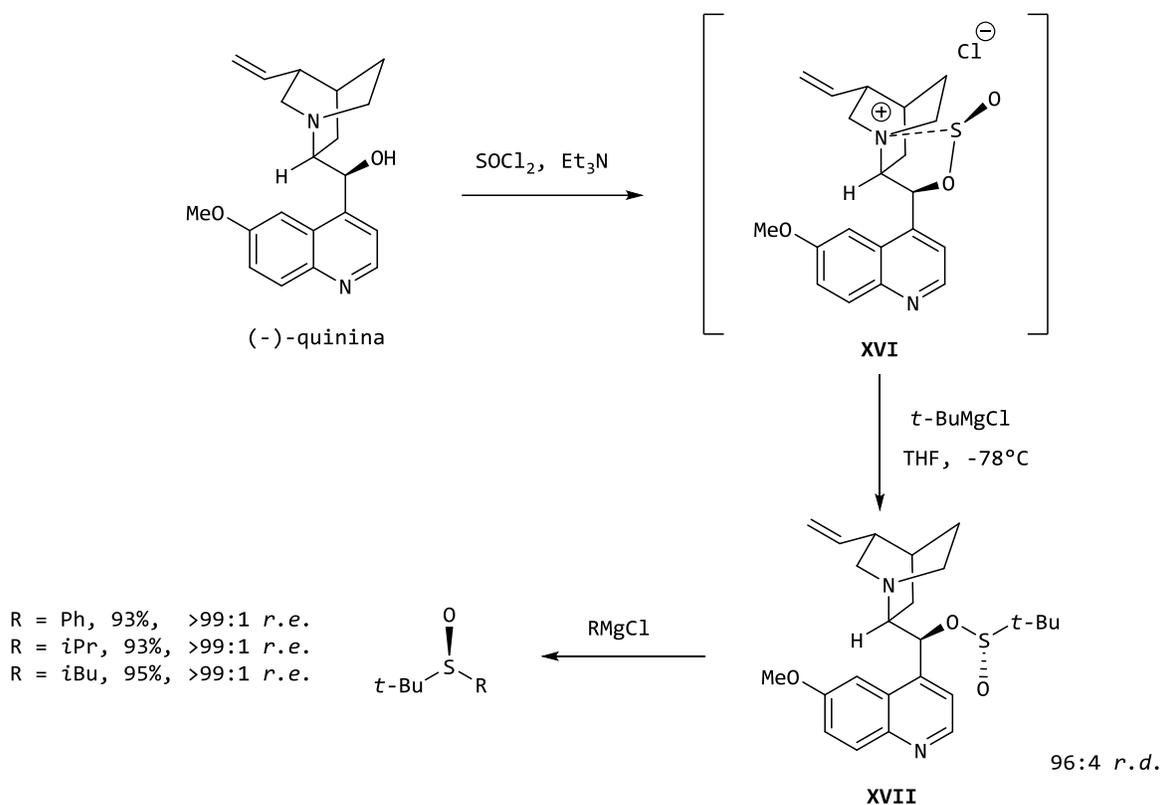
2.1.1.1.2 Formación diastereoselectiva de sulfóxidos

En 1991, Fernández, Llera y Alcuía¹⁶ reportaron la transformación estereoselectiva de la diaceton-D-glucosa (DAG, XIII) a los metansulfonatos (*S*) o (*R*) a partir del cloruro de metansulfinilo, teniendo como variable determinante la base implementada. De manera afortunada, ambos sulfonatos resultaron ser cristalinos facilitando su purificación. Esta contribución¹⁷ [Esquema 5] dio pauta a la preparación de una amplia gama de alquil y aril sulfonatos tipo XIV y XV.



Esquema 5. Obtención diastereoselectiva de azúcares sulfenilados.

Por otra parte, Senanayake y col.¹⁸ describieron un proceso que les permite la síntesis asimétrica de sulfinatos y sulfóxidos utilizando cantidades estequiométricas de quinina y quinidina. Como se ilustra en el **Esquema 6**, la quinina y el cloruro de tionilo, en presencia de dos equivalentes de trietilamina a -78°C promueven la formación del intermediario **XVI** que se caracteriza por ser un ciclo de cinco miembros tipo clorosulfito estabilizado a través de la coordinación del átomo de nitrógeno y el átomo de azufre; posteriormente la adición de $t\text{-BuMgCl}$ condujo a la formación del sulfinato **XVII** con una alta relación diastereomérica. Así, cualquier adición subsecuente de algún reactivo organomagnesiano generaría *tert*-butil alquil sulfóxidos enantiopuros.

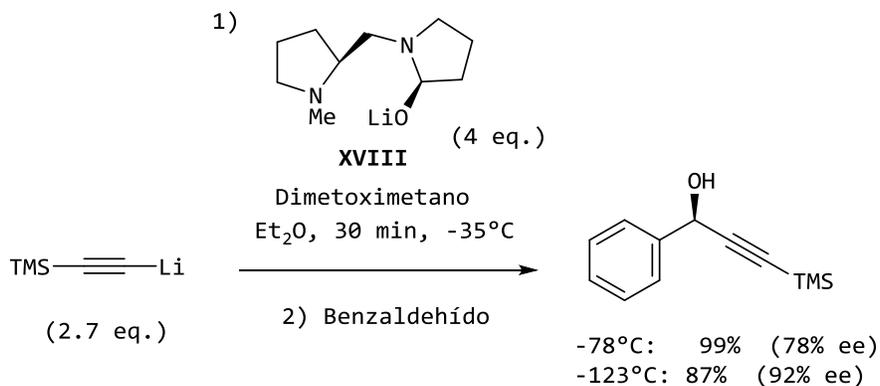


Esquema 6. Uso de alcaloides para la preparación de sulfóxidos enantiopuros.

2.2 Alquilaciones enantioselectivas de aldehídos

2.2.1 Adición de acetiluros de litio

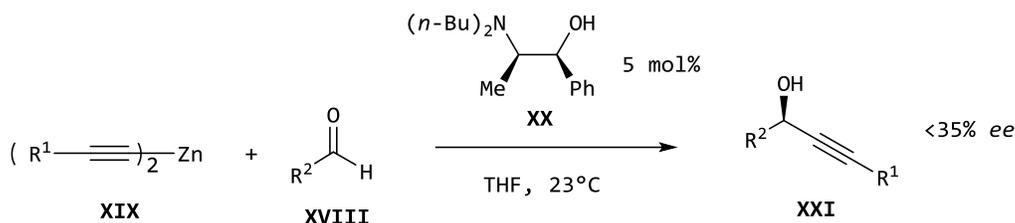
En 1979, Mukaiyama y col.¹⁹ reportaron la primera adición enantioselectiva de un acetileno terminal al carbonilo del benzaldehído a partir de la desprotonación del trimetilsililacetileno con *n*-BuLi. La disminución de la temperatura favorece el control estereoquímico, sin embargo, una limitante de este método es el exceso del ligando **XVIII** [Esquema 7].



Esquema 7. Alquilación enantioselectiva de Mukaiyama.

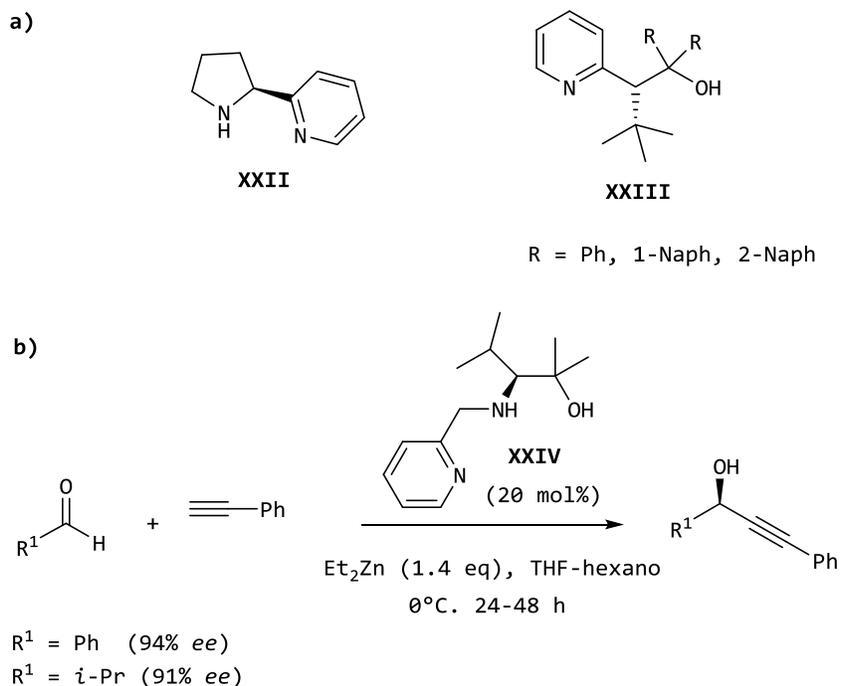
2.2.2 Adiciones mediadas por reactivos de alquilzinc

Esta metodología surgió a partir de las adiciones ya bien consolidadas de reactivos de alquilzinc²⁰ por Soai y col.²¹ Consiste en el calentamiento del alquino terminal en presencia de dietilzinc en THF para formar el complejo XIX, mismo que se hace reaccionar con el aminoalcohol XX y el aldehído XVIII, formando los alcoholes propargílicos XXI [Esquema 8].



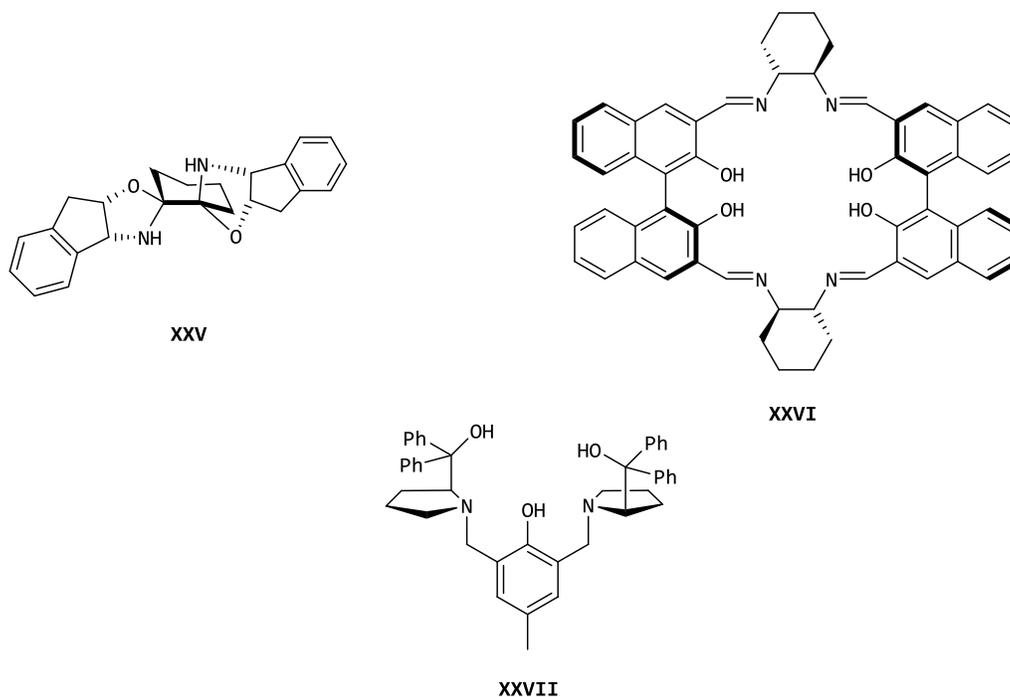
Esquema 8. Alquiniación asimétrica de Soai y col.

Esta publicación motivó a diversos grupos de investigación a incursionarse en el tema. Dentro de los resultados más sobresalientes que se encontraron son los de Falorni²² XXII y Oshino²³ XXIII debido al uso de derivados de piridina como ligantes en la alquiniación de aldehídos aromáticos [Esquema 9a], dando pauta a que el grupo de Wang y col.²⁴ desarrollaran una metodología con el uso de nuevos ligantes bifuncionales tipo piridin-amino alcoholes XXIV, obteniendo resultados sobresalientes en cuanto a rendimientos químicos y ópticos [Esquema 9b].



Esquema 9. a) Ligantes de Falorni y Oshino. b) Metodología de Wang y col.

El número de ligantes tipo imino- y amino alcoholes incrementa de manera constante. Se han diseñado mono-²⁵ y bisoxazolidinas²⁶ **XXV** que de manera exitosa llevan a cabo este tipo de reacciones frente aldehídos aromáticos. Pu y col.²⁷ propusieron el uso de ligantes macrocíclicos tipo BINOL **XXVI** para efectuar la adición de fenilacetiluros sobre aldehídos alifáticos y α,β - insaturados. Finalmente, Trost diseñó el catalizador bifuncional comercialmente disponible como ProPhenol²⁸ **XXVII** mejorando los rendimientos químicos y ópticos en la adición enantioselectiva de acetiluros de zinc sobre aldehídos insaturados. De este último resalta la capacidad del catalizador para interaccionar de forma simultánea con el nucleófilo y el electrófilo a través del espacio quiral.

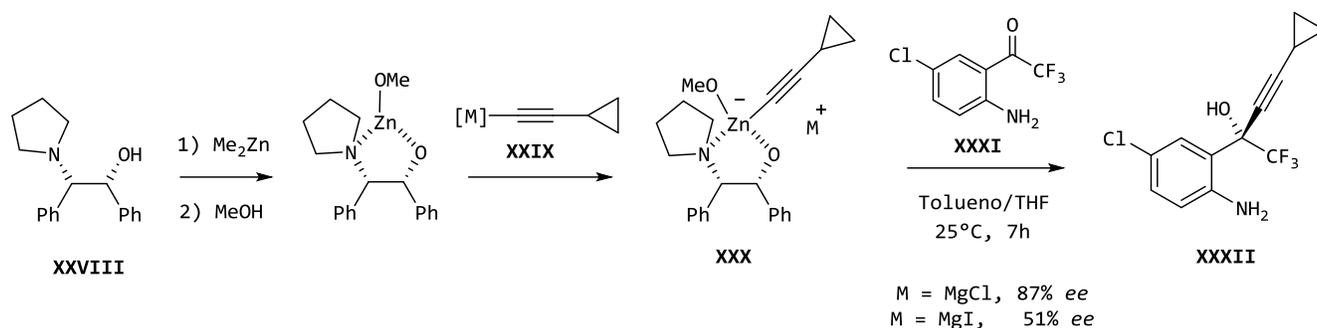


Esquema 10. Ligantes quirales empleados para alquínilación de aldehídos

2.3 Alquínilación enantioselectiva de cetonas

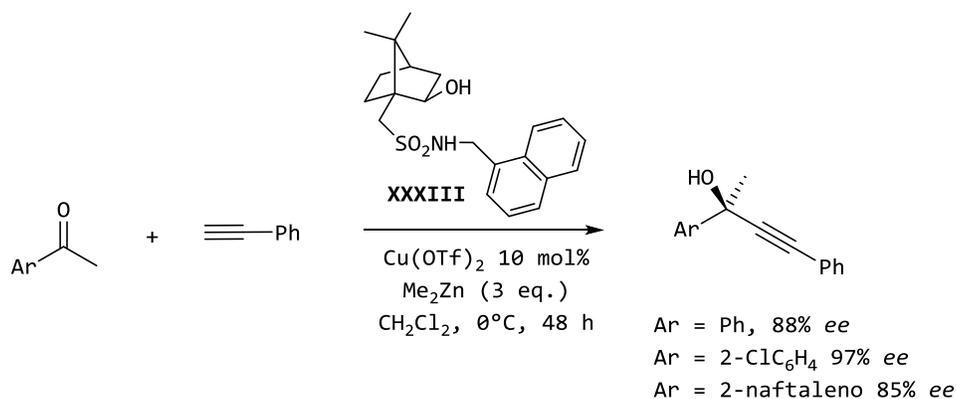
La metodología mayormente invocada en la síntesis de alcoholes terciarios ópticamente activos²⁹ es la adición de nucleófilos a cetonas, por lo que, encontrar una metodología general y eficiente para la preparación de alcoholes propargílicos terciarios ópticamente activos aún sigue siendo un tema de interés.

La primera alquínilación enantioselectiva de una cetona fue desarrollada por Merck y Dupont para la síntesis del fármaco anti VIH Efavirenz.³⁰ Como se ilustra en el **Esquema 11**, el derivado de pirrolidina-efedrina **XXVIII** se trató con dimetilzinc y posteriormente con el acetiluro metálico **XXIX** para formar el organozincato intermediario **XXX**; finalmente la adición de la cetona **XXXI** permite la obtención del alcohol propargílico correspondiente **XXXII**. Adicionalmente, se demostró la influencia del contraión sobre la estereoselectividad de la reacción.



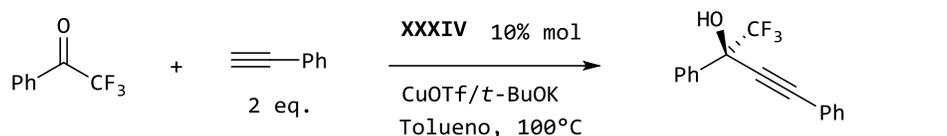
Esquema 11. Síntesis de Efavirenz a través de alquinilación de la cetona **XXXI**.

Otra estrategia exitosa para la alquinilación de cetonas fue desarrollada por Chan y col.³¹ Con el objetivo de incrementar la electrofilicidad de la cetona en cuestión, se propuso como catalizador un ácido fuerte de Lewis. Este catalizador **XXXIII** se compone de una sulfonamida utilizando Cu-(OTf)₂ al 10% mol. Cuando se probó como agente alquinilante el fenilacetiluro de zinc sobre aril metil cetonas se observaron buenos resultados, sin embargo, el uso de acetiluro de TMS o cetonas alifáticas, resultó en bajos rendimientos químicos y ópticos [Esquema 12].

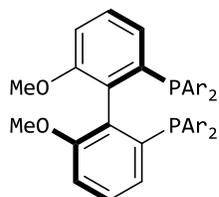


Esquema 12. Alquinilación de Chan y col.

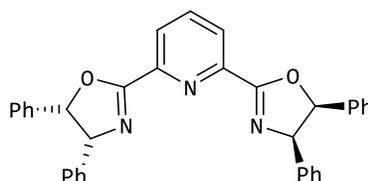
Recientemente, Shibasaki³² consolidó una metodología para la alquinilación enantioselectiva de trifluorometil cetonas activadas utilizando ligantes bidentados quirales de trifenilfosfina **XXXIV-a** y compuestos tipo pybox **XXXIV-b** coadyuvados por una sal de cobre en cantidades catalíticas [Esquema 13]. Esto representa hasta la fecha, la estrategia más eficiente en cuanto a economía atómica para la alquinilación de cetonas dadas las condiciones subestequiométricas en metal y ligante.



Con XXXIV-a: 99%, 42% ee
 Con XXXIV-b: 43%, 49% ee



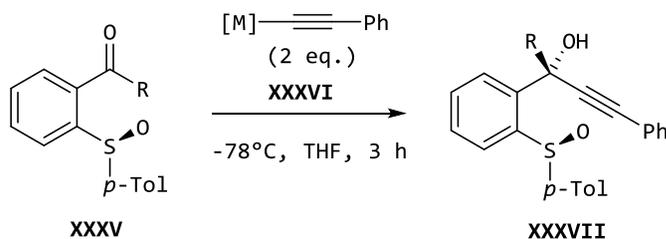
XXXIV-a



XXXIV-b

Esquema 13. Alquilación enantioselectiva de trifluorometil cetonas

Finalmente, en 2011, Ready y col.³³ describieron la adición de acetiluros metálicos XXXVI a aril alquil cetonas XXXV conteniendo un grupo sulfóxido en posición *orto* como inductor de la quiralidad [Esquema 14], obteniendo los alcoholes bencilpropargílicos XXXVII en buenos rendimientos químicos y ópticos.



R = CH₃, H

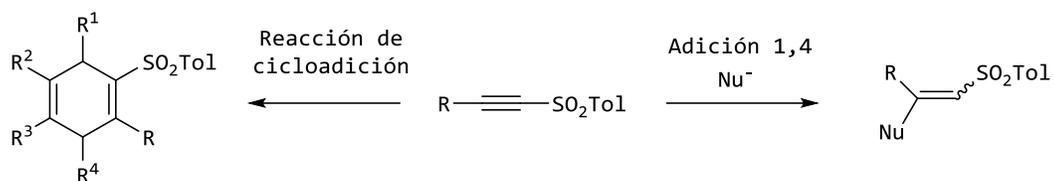
[M] = Li : r.d. 17:1
 MgBr : r.d. >50:1
 Li/CeCl₃ : r.d. >50:1

Esquema 14. Alquilación de Ready y col.

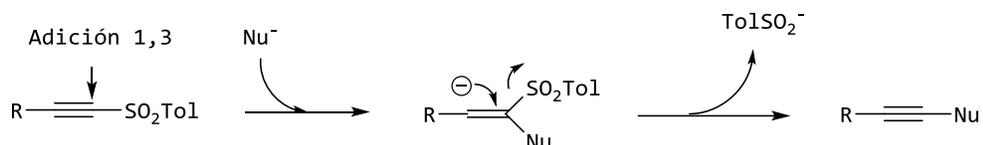
2.4 Sulfonilacetilenos como agentes alquilantes

Las alquínilsulfonas constituyen una clase importante de compuestos debido a su amplia reactividad como se ilustra en el Esquema 15. El fuerte carácter electroatractor del grupo sulfonilo permite la estabilización de carbaniones α a la sulfona; esto ha conllevado a una gran variedad de adiciones de nucleófilos al carbono- β , así como la activación de enlaces múltiples en reacciones de cicloadición. Sin embargo, se ha observado que la adición de nucleófilos organometálicos ocurre a través de un “inesperado” mecanismo tipo *anti*-Michael sobre el carbono- α , provocando la salida de una unidad de sulfonato como contracción del metal en cuestión.³⁴

Reactividad clásica:



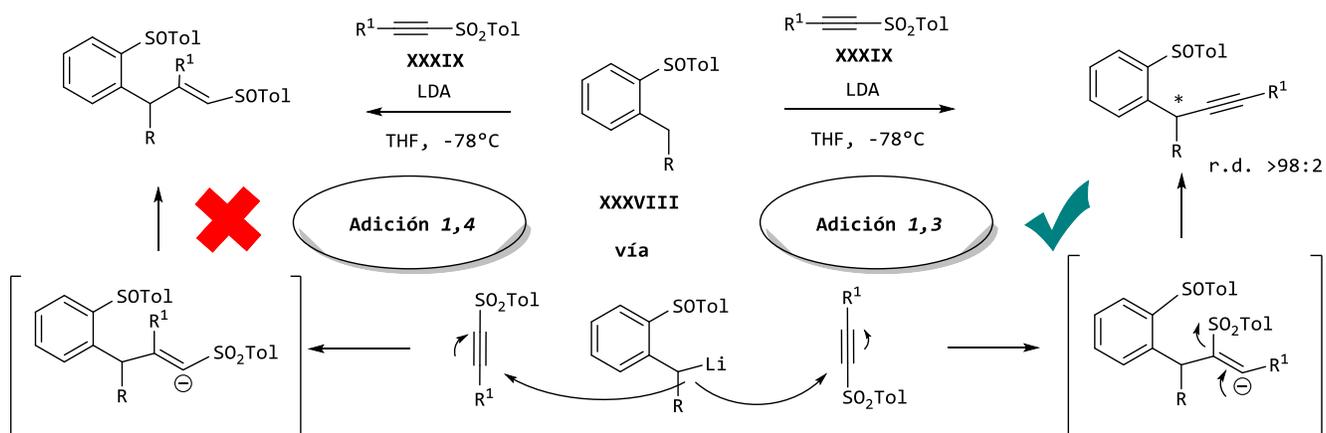
Reactividad "inesperada":



Esquema 15. Reactividad clásica e inesperada de alquínil sulfonas.

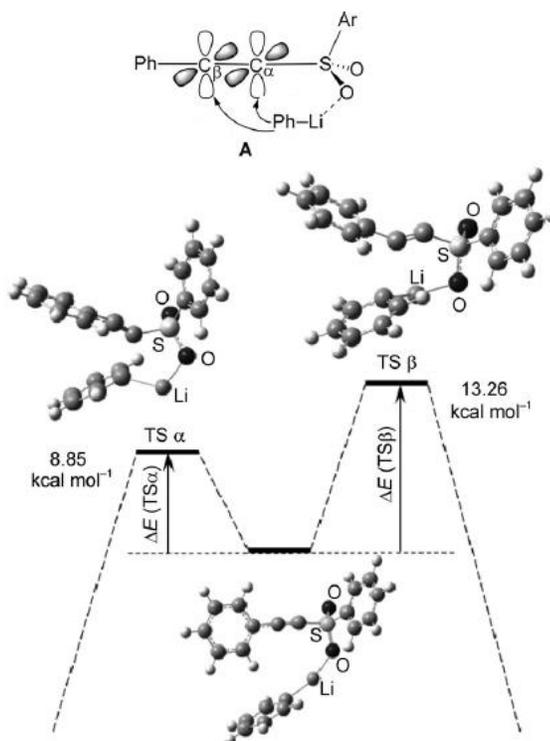
El primer ejemplo reportado sobre adiciones nucleofílicas de compuestos organometálicos vía “*anti*-Michael” fue por Truce y col.³⁵ en 1979. La adición de compuestos organomagnesianos y organolitados sobre *ter*-butil y arilsulfonilacetenos condujo a la obtención de los acetilenos correspondientes bajo condiciones de -78°C en THF, provocando la eliminación del arilsulfonato ($\text{SO}_2^- \text{Ar}$) posterior a la adición del nucleófilo en cuestión.

A pesar del potencial sintético de este comportamiento inesperado, después de los reportes del grupo de Truce no hubo contribuciones ni investigaciones adicionales y la reacción fue olvidada por muchos años. Fue hasta 2012, cuando García Ruano, Alemán y col.³⁶ se encontraron con la misma reacción al intentar incorporar sustituyentes olefínicos a posiciones *orto*-sulfínal alquylbencenos **XXXVIII** a través de la formación de un carbanión con LDA frente sulfonilacetenos **XXXIX** [Esquema 16].



Esquema 16. Redescubrimiento de reactividad *anti*-Michael por García Ruano y col.

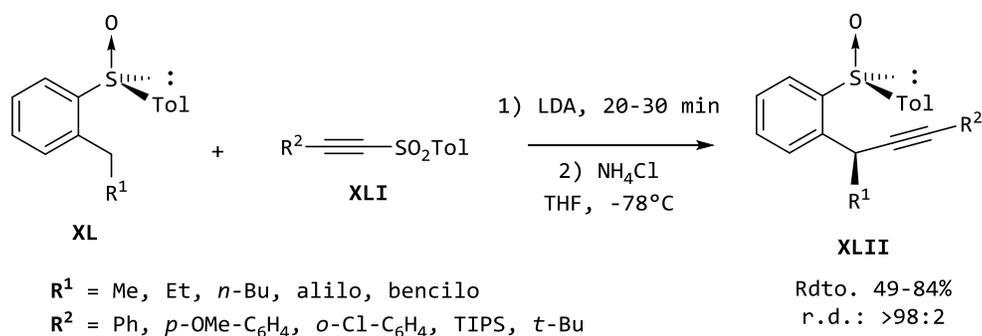
Una vez identificado este comportamiento y el gran potencial inexplorado, los autores procedieron a realizar un estudio sistemático para esclarecer el alcance y limitantes del método. Para entender el inesperado comportamiento electrofílico de los sulfonilacetilenos, se realizó un estudio de cálculos teóricos,³⁷ revelando que el átomo de carbono β - a la sulfona es la posición más electrofílica, sugiriendo que cualquier ataque nucleofílico intermolecular que pudiera ocurrir debería llevarse a cabo vía adición tipo Michael, por lo que se propuso como primer paso la formación de la especie A [Esquema 17], donde existe una asociación del átomo de litio a alguno de los oxígenos de la sulfona, seguido de la transferencia intramolecular del grupo alquinílico, pudiendo explicar la preferencia para la adición en la posición α -.



Esquema 17. Adición en posición α - y β -.

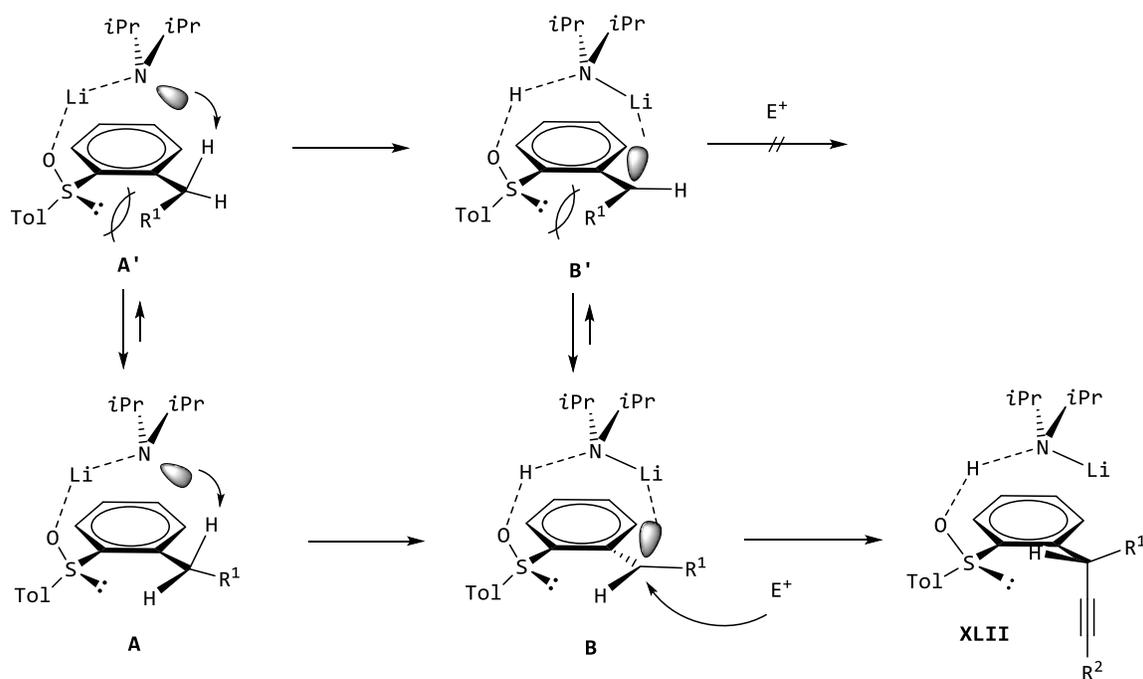
Para confirmar esta propuesta, se hicieron cálculos adicionales con PhLi iniciando desde las especies no coordinadas. Los resultados indican que el complejo A corresponde a un mínimo en la superficie de energía potencial, desde esta premisa, cuando se obtuvieron los estados de transición correspondientes a las adiciones en posiciones α - y β - (izquierda y derecha en Esquema 17) es posible concluir que el ataque a la posición α - representa una barrera de energía más pequeña respecto al ataque en posición β -, lo que explicaría la completa selectividad de estas reacciones.

Con el objetivo de explorar el alcance de la reacción y tomando ventaja de la eficiencia del grupo sulfínico para la formación de carbaniones bencílicos, sometieron a los sulfóxidos XL bajo las condiciones optimizadas frente alquinilsulfonas XLI, obteniendo los compuestos alquinilados XLII en rendimientos moderados y excelente diastereoselectividad (Esquema 18).³⁶



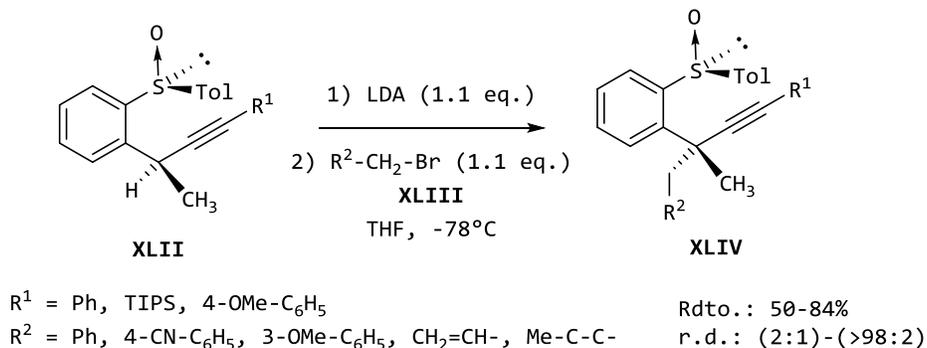
Esquema 18. Alquinilación de sulfóxidos XL por García Ruano y col.

Para explicar la diastereoselectividad de esta reacción, se propuso un mecanismo de reacción donde, el carbanión bencílico generado adopta una estructura tipo B [Esquema 19], estabilizada a través de un enlace de hidrógeno proveniente de la *i*-Pr₂NH; a su vez, el átomo de nitrógeno se comporta como ligante con el catión litio, teniendo como resultado la desprotonación estereoselectiva de los compuestos XL (mismos que adoptan la conformación A, debido a que al adoptar la conformación A', el sistema se desestabilizaría por cuestiones estéricas) utilizando LDA como base, misma que se había asociado previamente al átomo de oxígeno del sulfóxido. Con esto, la aproximación del electrófilo estaría favorecida por la cara inferior de B, obteniendo los compuestos XLII con configuración *R* para el carbono bencílico.³⁶



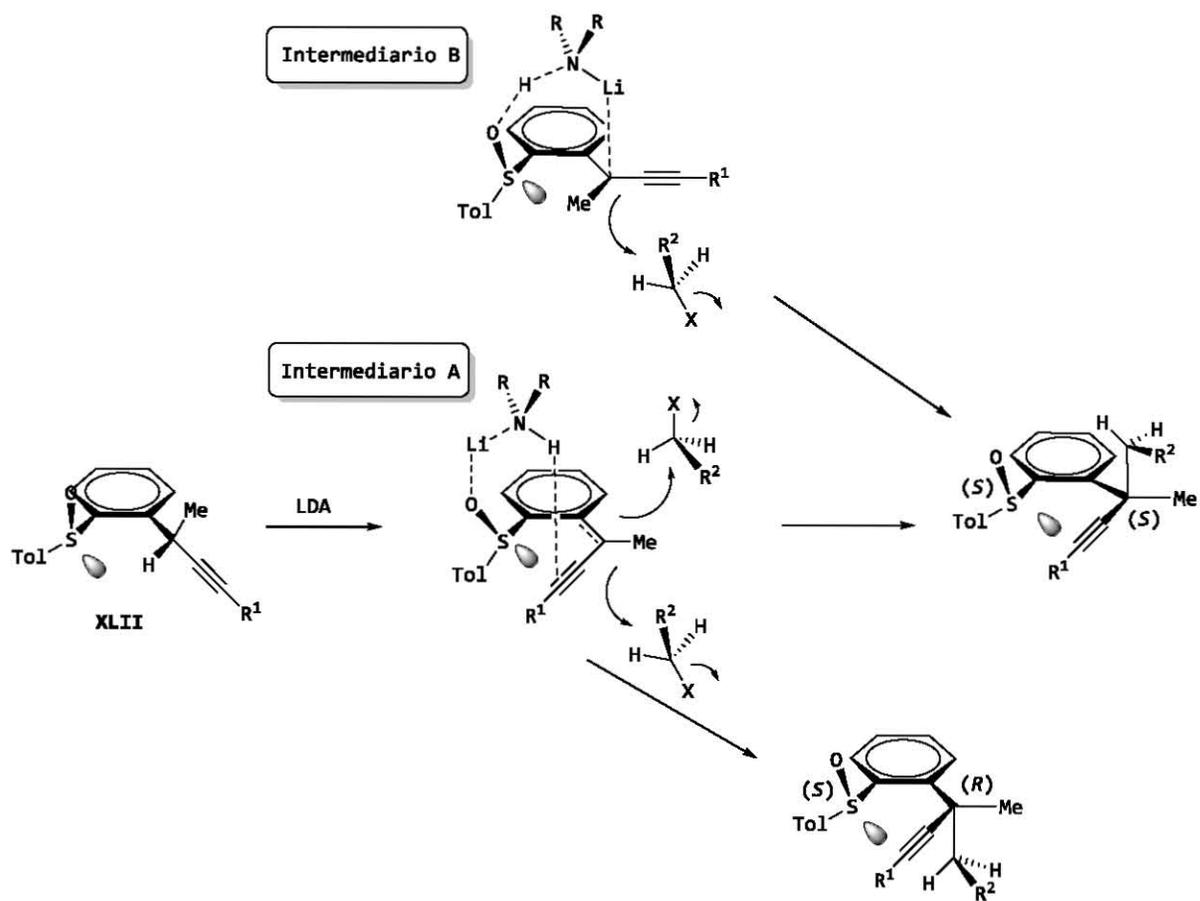
Esquema 19. Propuesta estereoquímica para reacciones de alquinilación.

Finalmente, en 2015, Yuste, García Ruano y col.³⁸ describieron la formación estereoselectiva de 1,5-eninos, 1-5 diinos y 1,4 arilalquinos a través de la cuaternización de centros bencil propargílicos *orto*-sulfinilados. La metodología reportada consistió en la formación del carbanión bencílico del sulfóxido **XLII** utilizando LDA como base frente a diversos halogenuros **XLIII**, obteniendo así los sulfóxidos cuaternizados **XLIV** [Esquema 20].



Esquema 20. Cuaternización del sulfóxido **XLII**

Para explicar la estereoselectividad de la reacción, los autores realizaron una propuesta mecanística [Esquema 21] basándose en los cálculos DFT realizados previamente. Considerando la gran estabilidad de los carbaniones bencílicos *orto*-sulfinilados por la asociación con LDA a través de un enlace de hidrógeno, se parte de los compuestos **XLII** proponiendo a **A** y **B** como intermediarios de reacción. En caso de que la ruta procediera a través del intermediario **A**, la estabilización del hidrógeno se da sobre el sistema π del alquino, por lo que la aproximación de los electrófilos estaría favorecida por la cara α , dando la configuración obtenida (S_S, S). En la optimización de energía potencial para ambos intermediarios, **A** y **B** son equivalentes, por lo que, si el mecanismo procediera desde el intermediario **B**, la estabilización del carbanión es a través del pseudo-ciclo de coordinación entre el átomo de oxígeno del sulfóxido, el catión litio, el nitrógeno de la base y el protón que se está sustrayendo, mismo pseudo-ciclo bloquea la cara β - dejando la cara inferior libre para la aproximación del electrófilo, obteniendo así la misma configuración (S_S, S).



Esquema 21. Propuesta estereoquímica de Yuste, García Ruano y col.³⁸

3. JUSTIFICACIÓN

La preparación de alcoholes secundarios y terciarios enantiopuros siempre ha sido un desafío para los químicos sintéticos, ya que son compuestos ampliamente utilizados como precursores para diversas transformaciones en la síntesis de productos naturales o fármacos. Por otra parte, cuando se trata de alcoholes terciarios los sustituyentes suelen ser de relativamente baja complejidad debido a la naturaleza química de las metodologías clásicas para su obtención. Por lo que al contener patrones de sustitución más complejos o con sistemas de enlaces dobles o triples, la gama de transformaciones sería más amplia.

Aunado a esto, recientemente se han hecho reaccionar diversos derivados litiados frente alquilisulfonas para sintetizar compuestos con enlaces triples en su estructura; por lo que proponer una inversión de la reactividad en cuanto a la preparación de alcoholes propargílicos controlando la estereoquímica utilizando el grupo sulfinilo, justifica el trabajo presentado en esta Tesis de maestría.

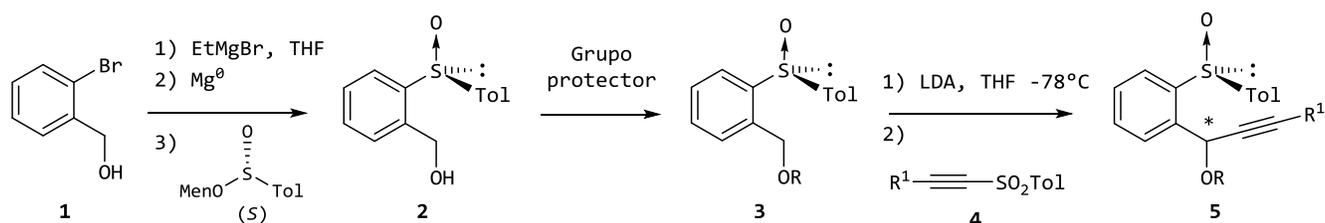
4. OBJETIVOS

- Diseñar un derivado del alcohol bencílico *orto*-sulfinilado que permita la estabilización de un anión que, frente a cualquier alquínilsulfona permita la reacción de alquilación estereoselectiva.
- Sintetizar las alquínilsulfonas **4** y someterlas a las reacciones de alquilación frente al alcohol bencílico *orto*-sulfinilado.
- Someter los alcoholes bencilpropargílicos generados bajo las condiciones optimizadas de cuaternización con diversos halogenuros de alquilo, alilo y propargilo, así como evaluar el rendimiento químico y óptico de las reacciones.
- Determinar la configuración absoluta del nuevo centro quiral generado.
- Remover el auxiliar quiral de los productos formados.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Estrategia sintética propuesta

Para llevar a cabo el estudio de las reacciones de alquiniación de la posición bencílica conteniendo un grupo hidroxilo, se propuso la estrategia sintética mostrada en el **Esquema 22**. Esta secuencia iniciaría a partir del alcohol 2-bromobencílico **1** que es comercialmente disponible, sometiéndolo a una reacción de sulfinilación mediante el método de Andersen formando el reactivo de Grignard correspondiente y (*S*)-*p*-toluenosulfinato de mentilo para obtener el alcohol **2**. Posteriormente, fue necesario encontrar el grupo R adecuado para proteger el hidroxilo de manera temporal, debido a dos razones: a) las condiciones de la reacción de alquiniación son básicas, por lo que la formación del alcóxido correspondiente sería prácticamente inevitable y b) al tener un heteroátomo tan electronegativo como oxígeno unido al carbono bencílico resultaría desfavorecida la estabilización de una carga negativa adyacente a éste. Una vez obtenidos los compuestos **3**, someterlos bajo condiciones de alquiniación frente a los sulfonilacetilenos **4** dando como resultado los compuestos alquiniados **5**.



Esquema 22. Ruta sintética

5.2 Preparación de las materias primas

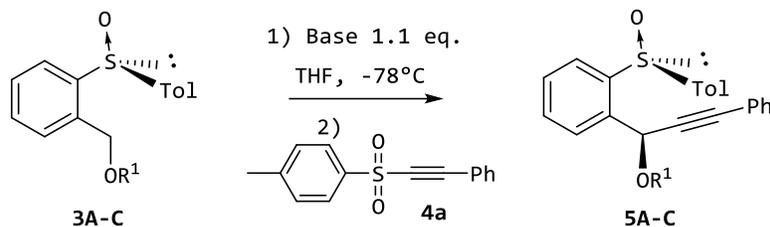
La preparación del alcohol **2** se llevó a cabo mediante la síntesis de Andersen partiendo del alcohol 2-bromobencílico **1**. Éste se hizo reaccionar con bromuro de etil magnesio formando el alcóxido correspondiente como un protector *in situ* del grupo hidroxilo y en presencia de magnesio metálico se adicionó el (*S*)-*p*-toluenosulfinato de mentilo dando lugar al compuesto deseado con un rendimiento del 51%. Posteriormente fue necesario proteger el alcohol para efectuar las reacciones de alquiniación.

Para escoger el grupo protector adecuado se consideraron, entre otros, los siguientes factores:

- Fácil inserción y fácil remoción.
- No contener centros estereogénicos que complicaran la caracterización en RMN.
- Que el proceso de inserción y remoción no involucraran la pérdida de quiralidad en los centros estereogénicos de la molécula.

Tomando como criterio de selección los argumentos mencionados, se probaron los grupos protectores y condiciones que se ilustran en la **Tabla 1**

Tabla 1.



| Ensayo | R ¹ | Base | r.d. ^a | Rdto. % |
|--------|-----------------|-------|-------------------|---------|
| A | CH ₃ | LDA | 7:3 | 45 |
| B | TBS | LDA | 92:8 | 60 |
| C | MOM | LDA | 98:2 | 68 |
| C | MOM | KHMDS | -- | -- |
| C | MOM | LHMDS | -- | -- |

^aCalculada por ¹H NMR

Cuando la reacción se efectuó con el éter metílico [Tabla 1 Ensayo A] se obtuvieron valores bajos en cuanto a rendimiento y relación diastereoisomérica. Al realizar la reacción con el éter de cloro-ter-butildimetilsilano [Tabla 1 Ensayo B], se observó un incremento considerable en cuanto a la diastereoselectividad y rendimiento, sin embargo, al retirar el grupo protector con TBAF siguiendo la metodología clásica reportada en la literatura, los resultados no fueron prometedores, ya que se observó descomposición parcial del producto esperado, aislándolo en tan solo 10% de rendimiento. Cuando la protección se efectuó con clorometil metil éter [Tabla 1 Entrada C Base: LDA] el rendimiento resultó moderado, sin embargo, se observó una excelente estereoselectividad aislando prácticamente un solo diastereoisómero. Al observar esto, se procedió a probar bases distintas [Tabla 1. Entradas C Base: KHMDS y C Base: LHMDS] con el objetivo de obtener más información sobre el papel que tiene el catión en el transcurso de la reacción, así como un posible efecto estérico, recuperando la materia prima sin reaccionar en ambos casos.

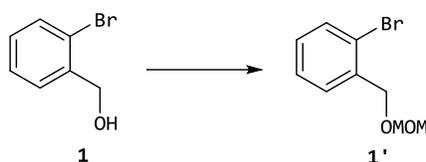
Un inconveniente del uso de MOMCl como agente protector es su propiedad carcinogénica potencial, por lo que se han desarrollado alternativas en cuanto a su uso. Partiendo de esto, se incursionó en el terreno de la catálisis heterogénea tomando como referencia la literatura reportada.³⁹

En la Tabla 2 se enlistan los experimentos realizados para la protección del alcohol 2 incluyendo la metodología clásica con MOMCl y a través de catálisis heterogénea.

En la **Tabla 2 Entrada 5**, se observan las condiciones optimizadas para la conversión de **2** a **3C** en 82% de rendimiento, sin embargo, en la purificación de la reacción se logra aislar el subproducto **A**, en contraste a las condiciones de la **Entrada 11** para un proceso de catálisis heterogénea. El rendimiento es muy similar sin observar formación de **A**, se probaron tres ciclos catalíticos con rendimientos del mismo orden activando el catalizador entre cada experimento a 120°C. Una posible limitante en cuanto al uso de esta metodología es que no se logró escalar la reacción para cantidades de sustrato mayores a 300 mg, mientras que las condiciones de la **Entrada 5** se escalaron para 2 g.

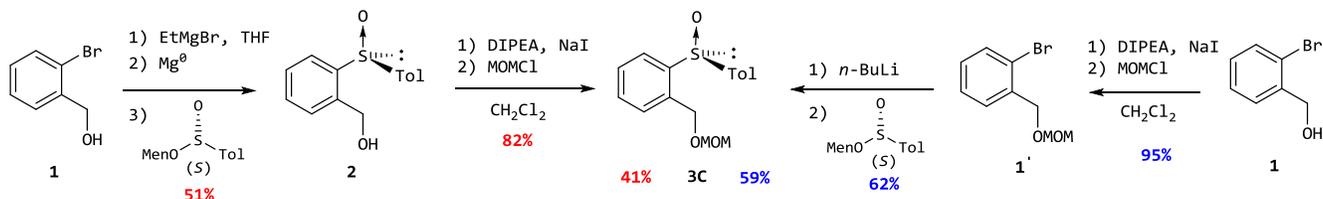
En la **Tabla 3**, se presentan los resultados para la conversión de **1** en **1'**, donde aquellos que corresponden a la **Entrada 3** son los mejores, obteniendo el compuesto deseado en 95% de rendimiento sin observar la formación de **A**. Esta metodología fue posible escalarla hasta 10 g.

Tabla 3.



| Ent. | Reactivos | Catalizador | Disolvente | Temp. | Rdto. (%) | Notas |
|------|--|---|---------------------------------|------------|-----------|--------------------|
| 1 | DMM (exceso) | Bentonita/OTf 25% | Sin disolvente | t.a. | 78% | |
| 2 | DMM (exceso) | Bentonita/SO ₄ ²⁻ 25% | Sin disolvente | t.a. | 72% | |
| 3 | MOMCl (1.3eq), DIPEA(3eq), NaI (0.3eq) | N/A | CH ₂ Cl ₂ | 0°C a t.a. | 95% | Sin formación de A |
| 4 | MOMCl (1.3eq), DIPEA(3eq), NaI (0.3eq) | N/A | CHCl ₃ | 0°C | 90% | Sin formación de A |

Considerando lo anterior, se decidió explorar la influencia en el orden de reacción primero efectuando la protección del alcohol y posteriormente la reacción de Andersen, aumentando el rendimiento global de **3C** de 41% a 59% [Esquema 23].



Esquema 23. Síntesis convergente de **3C**

Por otra parte, es importante comentar que, de manera fortuita, en la interpretación de los espectros de RMN ^1H tanto el sistema AB correspondiente al dioximetileno del grupo MOM y el singulete correspondiente al hidrógeno propargílico, resultaron ser herramientas sumamente útiles para la caracterización y determinación de la diastereoselectividad, al ser señales alejadas del campo de integración más conglomerado [Figura 1].

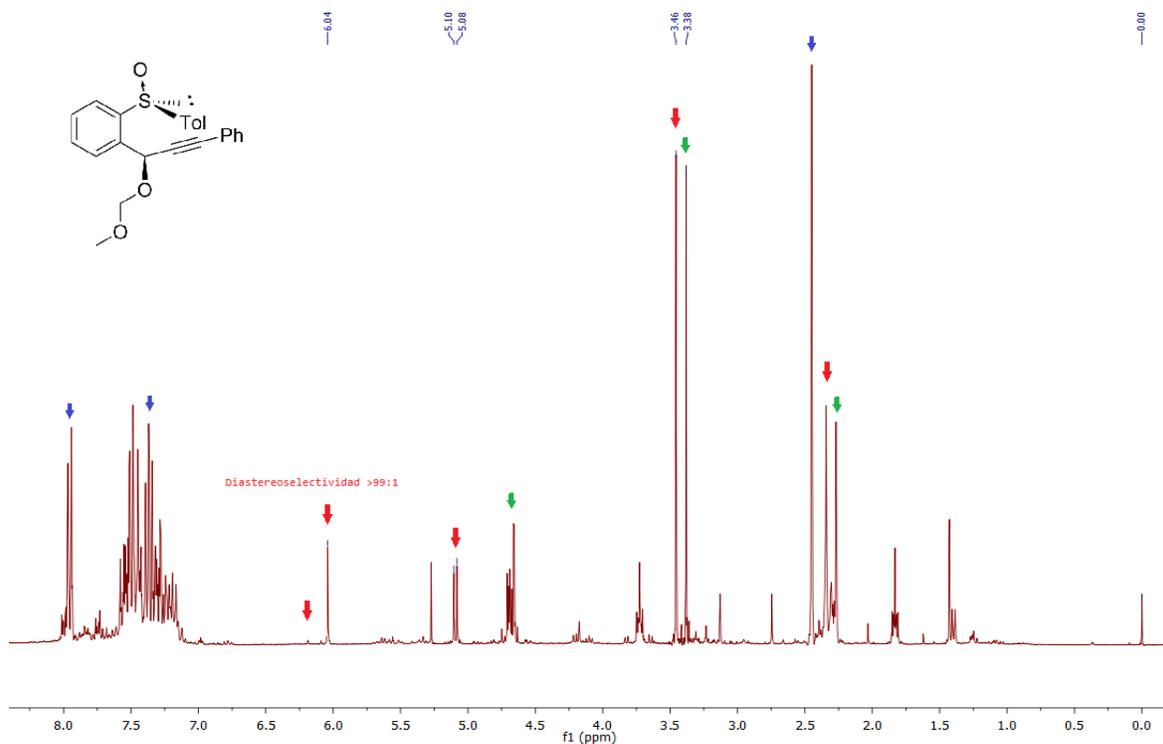


Figura 1. Espectro de RMN ^1H del crudo de la reacción entre 4a y 3C

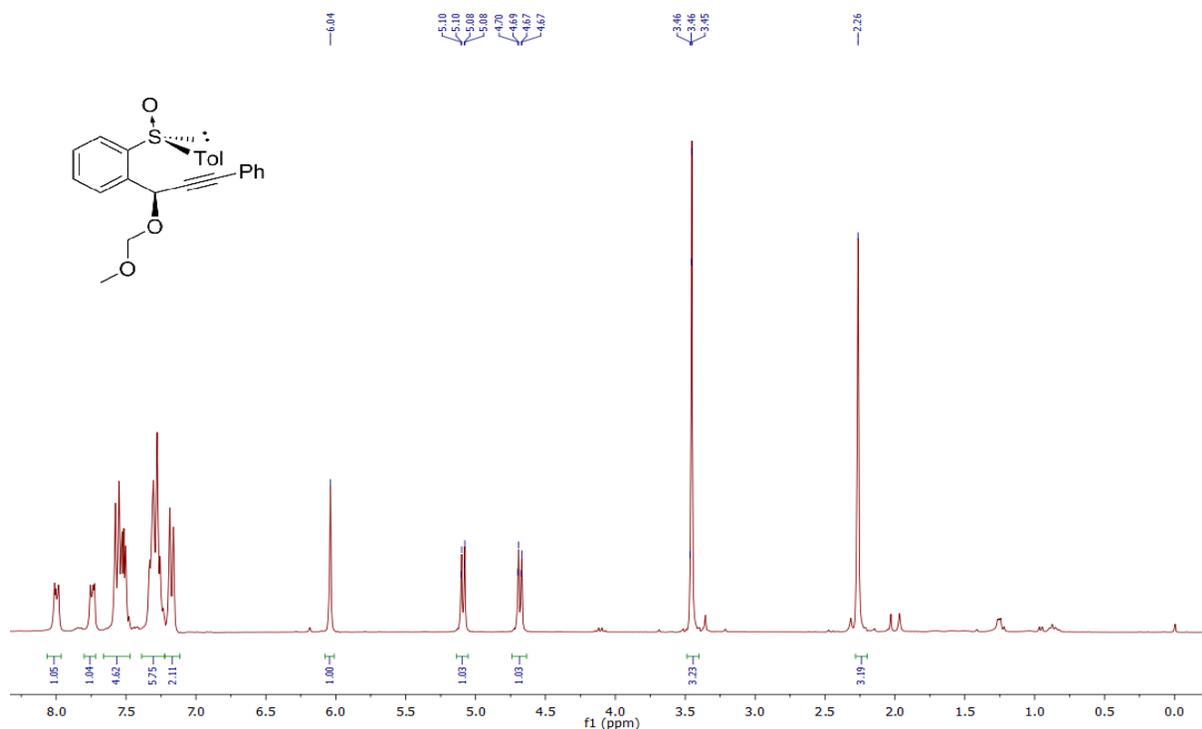
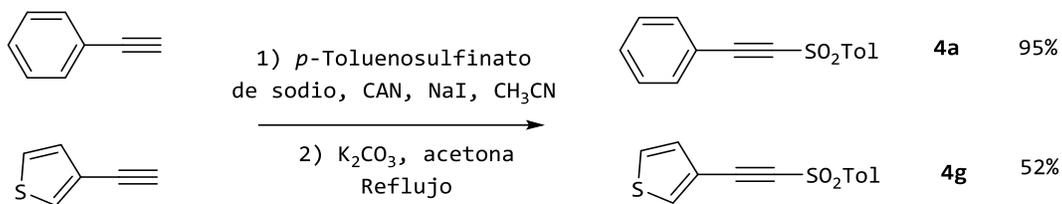


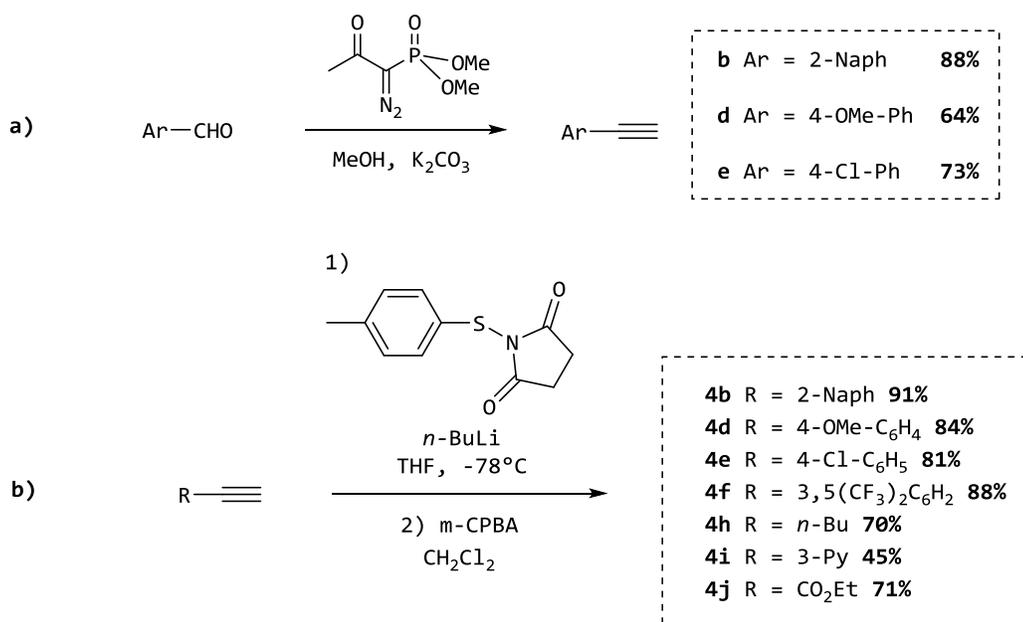
Figura 2. Espectro de RMN ^1H del compuesto 5C

Asimismo, se llevó a cabo la preparación de las alquinilsulfonas **4a** y **4g** que contienen directamente unido al enlace triple benceno y tiofeno como se ejemplifica en el **Esquema 24**. La preparación de estas alquinilsulfonas se describe detalladamente en la Parte Experimental de esta Tesis y se reprodujo la metodología ya reportada en la literatura.⁴⁰



Esquema 24. Preparación de alquinilsulfonas **4a** y **4g**.

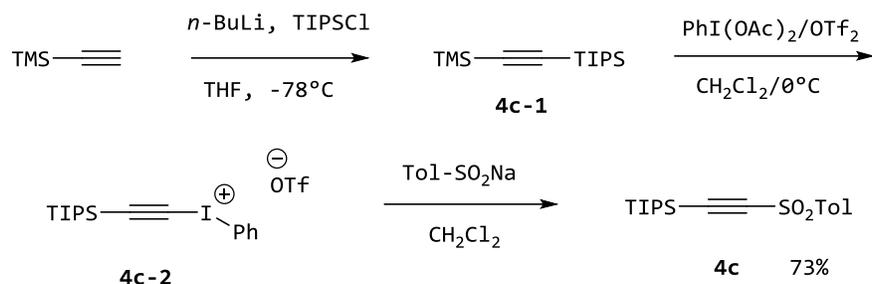
Por otra parte, fue necesario preparar los alquinos **b**, **d** y **e** a partir de los aldehídos correspondientes a través de una homologación de Seyferth-Gilbert⁴¹ [**Esquema 25a**]. Posteriormente, los alquinos **b**, **d**, **e**, **f**, **h**, **i** y **j**, se hicieron reaccionar con *N*-(*p*-toluensulfenil) succinimida⁴² y *n*-BuLi para obtener los tioéteres correspondientes y finalmente someterlos a una oxidación con *m*-CPBA obteniendo las sulfonas **4b**, **4d**, **4e**, **4f**, **4h**, **4i** y **4j** [**Esquema 25b**].



Esquema 25. a) Homologación de Seyferth-Gilbert b) Preparación de alquinilsulfonas diversas.

Finalmente, la metodología⁴³ que se utilizó para la preparación de la sulfona **4c** [**Esquema 26**] consistió en la desprotonación del trimetilsililacetileno con *n*-BuLi seguida de la adición del cloruro de triisopropilsilano dando lugar al intermediario **4c-1**. Este producto sin purificar, se hizo reaccionar con (diacetoxiyodo)benceno [PhI(OAc)₂] y anhídrido tríflico en diclorometano para obtener así el

triflato de alquinilfenil yodonio **4c-2**. Por último, la reacción de **4c-2** con la sal de sodio del ácido *p*-toluenosulfínico permitió la obtención de la sulfona **4c** en 73% de rendimiento.



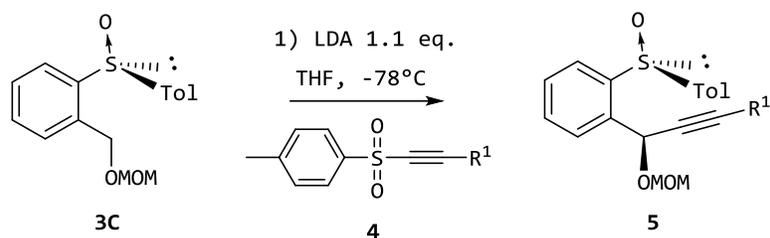
Esquema 26. Preparación de la alquiniilsulfona **4c**.

5.3 Reacciones de alquilación del sulfóxido 3.

Una vez sintetizadas las sulfonas **4**, se iniciaron los estudios para demostrar la generalización de la metodología desarrollada: la alquilación de la posición bencílica del sulfóxido **3C** con el procedimiento publicado previamente.³⁶ La reacción de **3C** con LDA a -78°C en THF promueve la generación del carbanión bencílico teniendo como evidencia empírica el cambio de coloración en la reacción (pasa de incoloro a morado intenso) derivado de la deslocalización de la carga negativa en conjugación con el sistema aromático generando un cromóforo. La adición subsecuente de las alquiniilsulfonas **4a-j** dio lugar a los sulfóxidos alquilados **5** [Tabla 4].

Los rendimientos de estas reacciones son moderados, sin embargo, la diastereoselectividad es sobresaliente, misma que fue posible de determinar en el espectro de RMN ^1H del crudo de reacción. No se aprecia una tendencia clara en relación a la naturaleza electroattractora o electrodonadora de los sustituyentes unidos al anillo aromático de las sulfonas en cuanto a los rendimientos obtenidos. Sin embargo, hubo una ligera disminución de la diastereoselectividad cuando se utilizaron las sulfonas **4e** y **4f** [Tabla 4 Entradas 5 y 6]. En ambos casos, grupos de carácter electroattractor presentes en el electrófilo.

Tabla 4.



| Entrada | Sulfona | R ¹ | r.d. | Rdto. % |
|---------|---------|--|------|---------|
| 1 | 4a | C ₂ H ₅ | 98:2 | 68 |
| 2 | 4b | 2-Naftalenil | 97:3 | 60 |
| 3 | 4c | TIPS | 98:2 | 65 |
| 4 | 4d | 4-CH ₃ O-C ₂ H ₄ | 96:4 | 68 |
| 5 | 4e | 4-Cl-C ₂ H ₄ | 93:7 | 45 |
| 6 | 4f | 3,5-(CF ₃) ₂ -C ₂ H ₂ | 92:8 | 62 |
| 7 | 4g | 3-Tiofenil | 98:2 | 48 |
| 8 | 4h | n-Bu | ---- | ---- |
| 9 | 4i | 3-Piridil | ---- | ---- |
| 10 | 4j | CO ₂ Et | ---- | ---- |

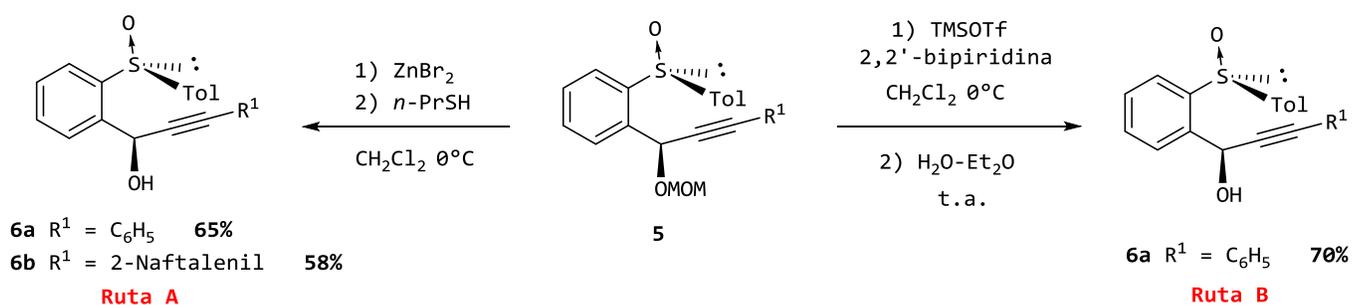
Desafortunadamente, cuando se hizo reaccionar una sulfona conteniendo un residuo alifático como sustituyente [Tabla 4; sulfona 4h; Entrada 8], no se observaron cambios, recuperando la materia prima íntegra. Este comportamiento previamente se había observado y el resultado de esta reacción se atribuye a una posible competencia de desprotonación propargílica de la sulfona por el mismo carbanión bencílico recién generado. Cuando se utilizó la alquinilsulfona conteniendo un sistema de piridina [Tabla 4 sulfona 4i, Entrada 9] tampoco se observó que se llevara a cabo la reacción de alquilación. De manera experimental, se observó la generación del color característico del anión bencílico, sin embargo, tras varios minutos éste pasa de morado a negro, así entonces, posiblemente la litación del anillo de piridina está favorecida respecto a la adición tipo *anti*-Michael esperada.

Respecto a la sulfona proveniente del propiolato de etilo [Tabla 4; sulfona 4j, Entrada 10], experimentalmente se observa la coloración característica del anión generado, sin embargo, al adicionar la alquinilsulfona no se observaron cambios pudiendo recuperar ambas materias primas sin presentar alteraciones. Posiblemente esto se deba a una estabilización interna por el sistema de conjugación α,β - insaturado correspondiente al éster y a la sulfona, disminuyendo la reactividad de éste frente al carbanión generado.

Finalmente, para la sulfona conteniendo un anillo de tiofeno [Tabla 4; sulfona 4g, Entrada 7], la diastereoselectividad fue excelente. Probablemente, el comportamiento del sistema π excedente, aunado a que la electronegatividad del azufre es la misma que la del átomo de carbono, convierten a este ciclo en un sistema estable en este tipo de reacciones, a diferencia de furano y pirrol, que no permiten la preparación de las sulfonas correspondientes.

5.4 Desprotección de sulfóxidos 5

Ya que uno de los objetivos principales del trabajo era la síntesis de alcoholes bencilpropargílicos secundarios, se sometieron los sulfóxidos alquilados 5a y 5b bajo las condiciones de desprotección que se muestran en el Esquema 27 para obtener los alcoholes 6a y 6b de manera satisfactoria. Usualmente, la remoción del grupo MOM se efectúa en condiciones ácidas (HCl 6N), sin embargo, al tratarse de alcoholes bencilpropargílicos, las condiciones ácidas exhiben la posibilidad de la eliminación de agua, tras la protonación del hidroxilo, convirtiéndolo en un excelente grupo saliente por la generación de un carbocatión bencilpropargílico. Dicho esto, como se ilustra en el Esquema 27, las Rutas A⁴⁴ y B,⁴⁵ son aquellas que arrojaron mejores resultados.



Esquema 27. Desprotección de 5.

Durante el proceso de caracterización del compuesto 6b, se observó que bajo diversas técnicas convencionales de espectrometría de masas para la determinación de la masa exacta, se obtenía como fragmento de ionización más abundante el correspondiente a M-[H₂O], por lo que, para constatar la obtención del alcohol desprotegido se realizó un experimento de ¹H NMR de adición de D₂O, esperando observar el intercambio del átomo de hidrógeno correspondiente al alcohol recién desprotegido por un átomo de deuterio [Figuras 4 y 5].

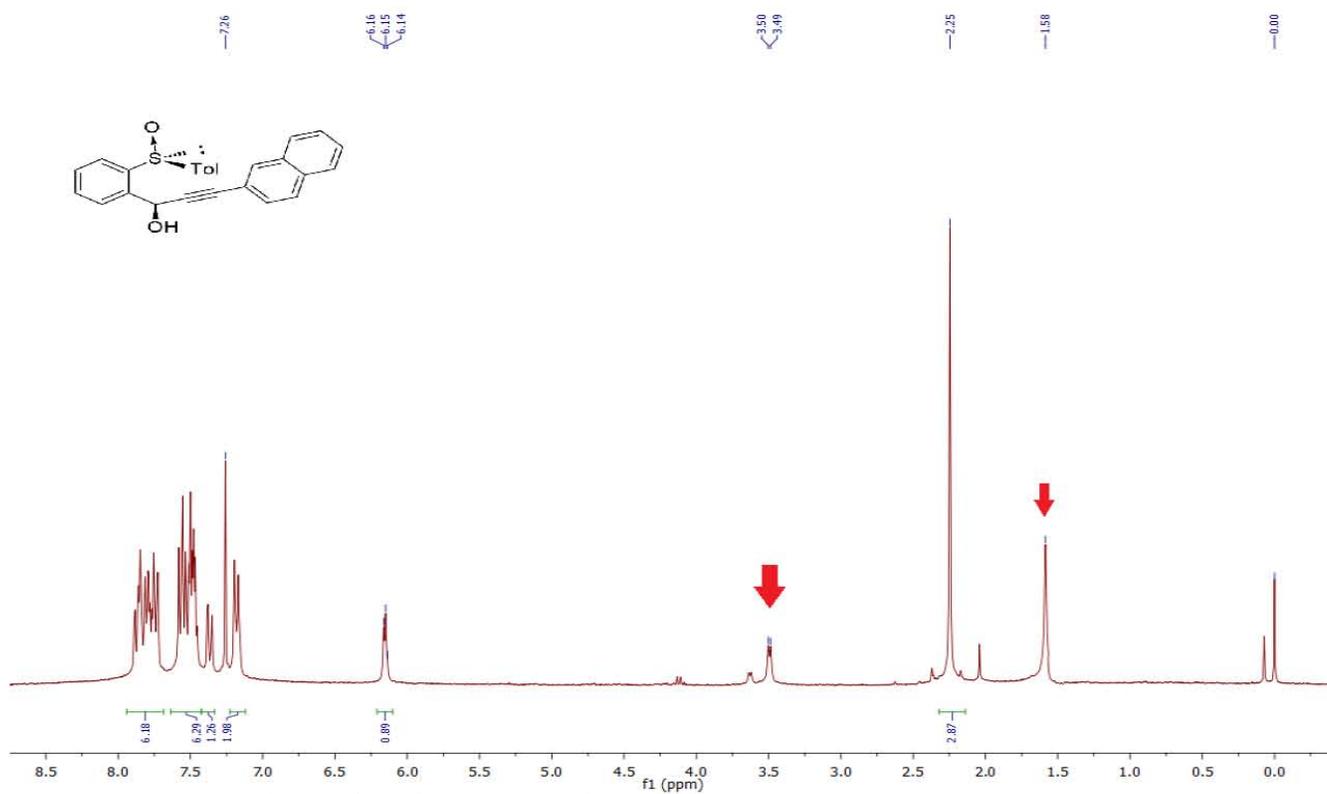


Figura 4. Espectro de RMN ¹H del compuesto 6b

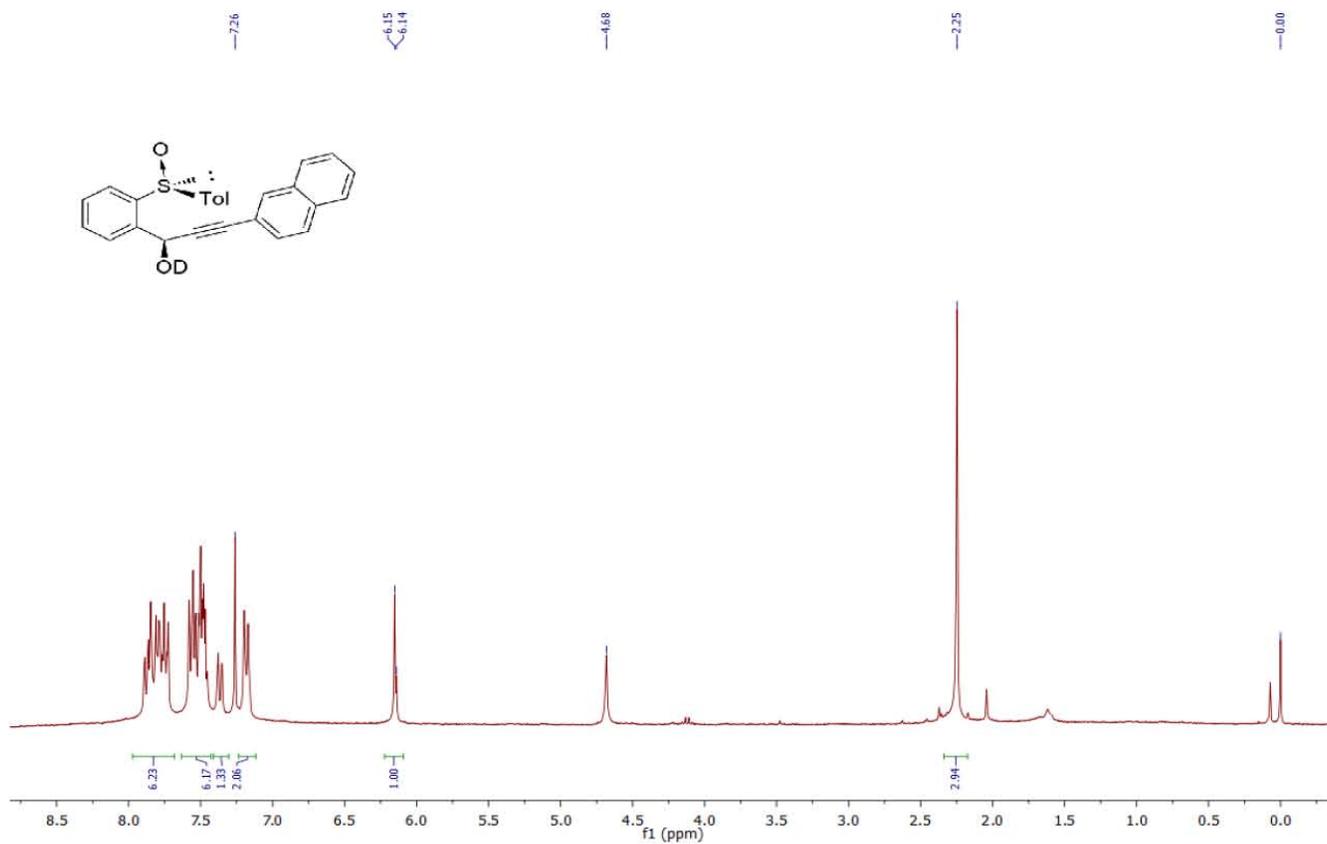


Figura 5. Espectro de RMN ¹H del compuesto 6b + D₂O

Por otra parte, el alcohol **6a** resultó ser un sólido cristalino que permitió la determinación inequívoca de la configuración del carbono bencilpropargílico a través de un estudio de difracción de rayos X, siendo ésta (*S_s*, *R*) [Figura 6]. Utilizando los valores de rotación óptica y los espectros de ¹H RMN y ¹³C RMN, la configuración de los demás compuestos que se observan en la Tabla 4 fue asignada por analogía, así como la propuesta de un mecanismo de reacción.

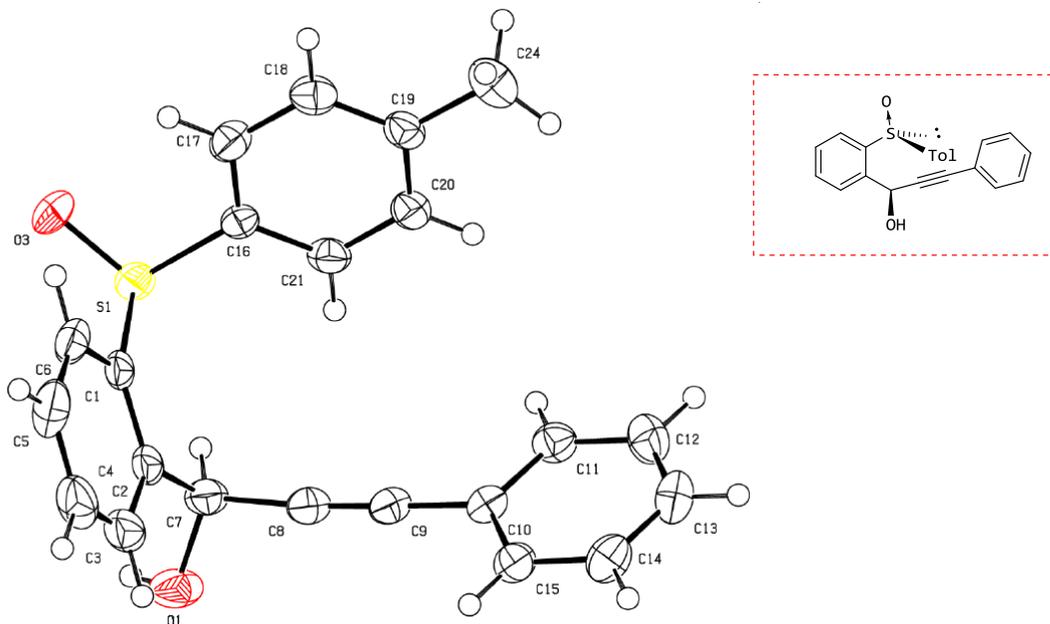
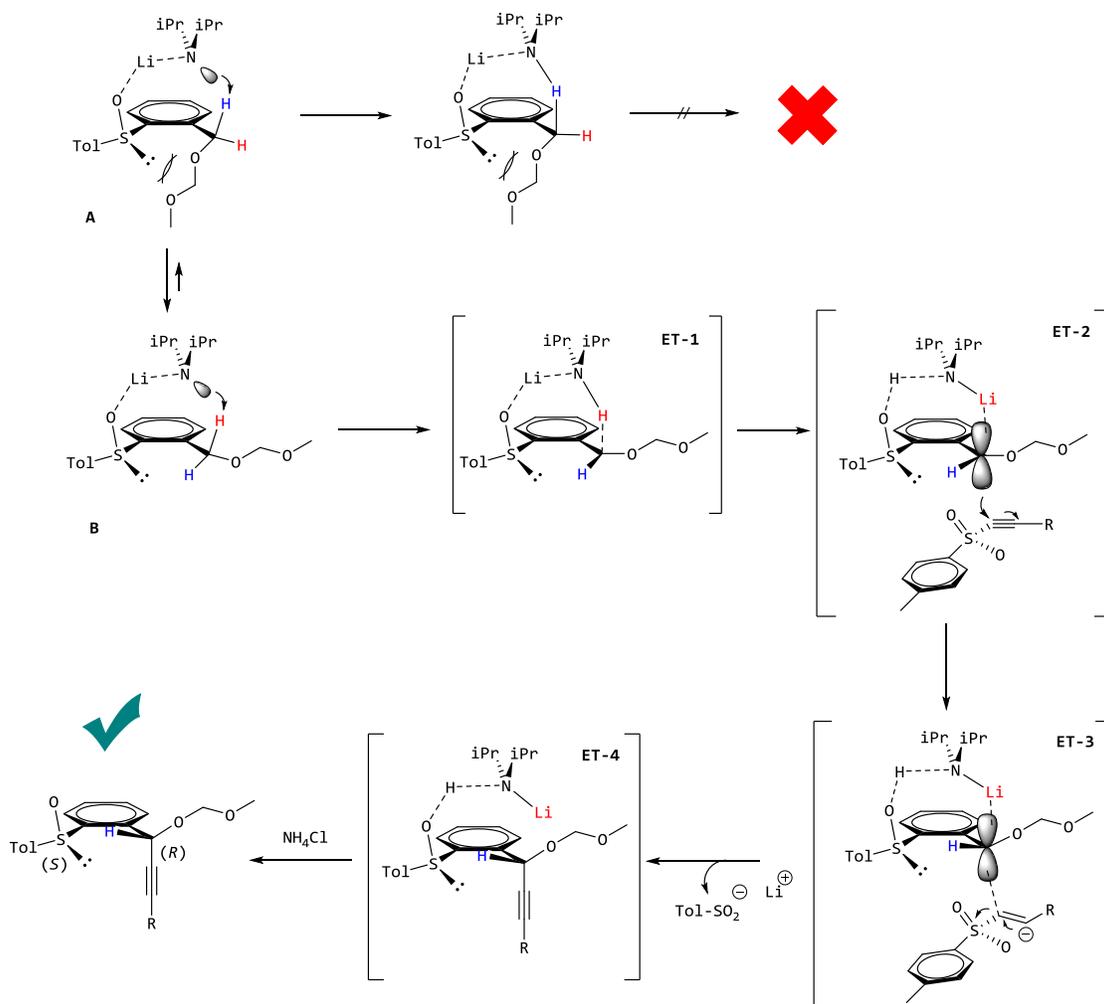


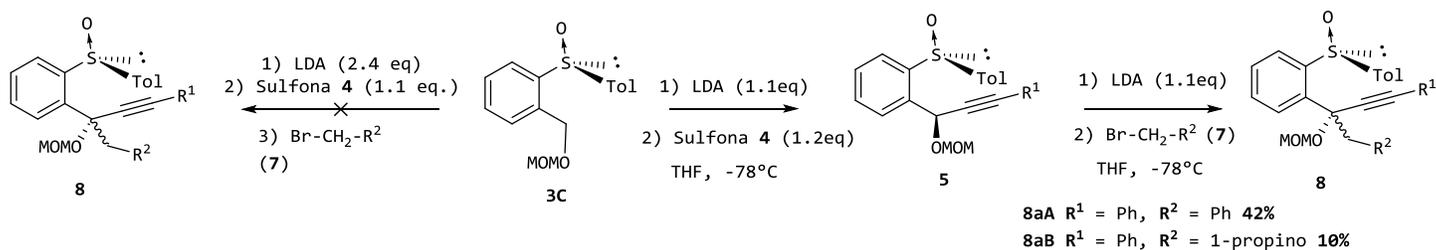
Figura 6. Diagrama ORTEP de la estructura de rayos X del alcohol **6a**

Como se ilustra en el Esquema 28, la reacción de alquilación puede proceder a través de los conformeros A o B. En caso de proceder a través del conformero A, al plantear un estado de transición donde la LDA se coordina con el átomo de oxígeno correspondiente al sulfóxido para sustraer el protón bencílico que queda perpendicular al plano del anillo aromático, se observaría una posible desestabilización electrónica entre el sistema dioximetileno del grupo MOM y el par electrónico del sulfóxido. Por otro lado, al postular el conformero B como la estructura de partida, la formación de un pseudo-ciclo de coordinación para sustraer el protón bencílico [Esquema 28. ET-1] promueve la formación de un intermediario trigonal plano exento de desestabilización estérica o electrónica. El anión que está en proceso de generación, al adoptar una geometría plana trigonal entonces podría comportarse como una especie carbenoide pudiendo llevar a cabo un ataque nucleofílico por la cara *si* o por la cara *re*. Ya que la cara *si* está siendo bloqueada por el pseudo-ciclo de coordinación, entonces la aproximación de la alquilinsulfona será por la cara *re* [Esquema 28. ET-2]. Finalmente, al regenerar el enlace triple con la salida de la sal litiada del ácido *p*-toluenosulfínico [Esquema 28. ET-3], y la subsecuente hidrólisis de la LDA con NH₄Cl, se obtiene el compuesto deseado con la configuración adecuada.



Esquema 28. Propuesta estereoquímica para alquilación de 3C.

Una vez obtenidos los compuestos 5 y con el objetivo de construir alcoholes terciarios, se procedió a efectuar una reacción de cuaternización de la posición bencilpropargílica, a través de la generación de un segundo anión sobre el mismo átomo de carbono ahora frente diversos halogenuros 7. La primera propuesta utilizando el modelo descrito por Yuste, García Ruano y col.,³⁸ indicaba utilizar como base LDA, permitiendo así optimizar condiciones para diseñar una ruta de una sola operación [Esquema 29]. Sin embargo, al ensayar ésta última, se recuperaron los compuestos 5 sin reaccionar y en ruta por aislamiento de compuestos, se obtuvieron los productos 8 en bajo rendimiento y diastereoselectividad.

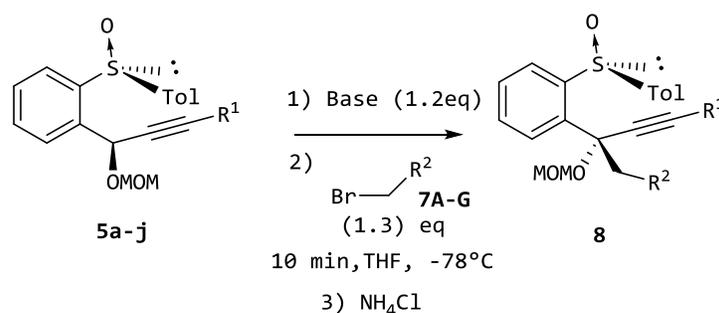


Esquema 29. Pruebas iniciales de cuaternización de 5.

5.5 Reacciones de cuaternización de sulfóxidos 5

En vista de lo obtenido y considerando la gran acidez del protón bencilpropargílico por la presencia de un heteroátomo unido directamente al carbono, se optó por utilizar una base no nucleofílica de pKa menor. Cuando se utilizó LHMDS [Tabla 5 Entrada 3], se recuperó la materia prima sin reaccionar, mientras que con KHMDS, se observó un consumo total de 5. Para nuestra conveniencia, al implementar éter 18-corona-6 como aditivo, la diastereoselectividad de las reacciones se vio ligeramente enriquecida. Los resultados se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5.



| Ent. | R^1 | R^2 | Comp. | Base | Aditivo | <i>r.d.</i> | Rdto. (%) ^[a] |
|--------------------------|------------------|---------------------------------|------------|-------|-------------|-------------|--------------------------|
| 1 | Ph | C_6H_5 (7A) | 8aA | LDA | --- | 73:37 | 42 |
| 2 | Ph | 1-propino (7B) | 8aB | LDA | --- | 50:50 | 10 |
| 3 | Ph | C_6H_5 (7A) | 8aA | LHMDS | --- | --- | --- |
| 4 | Ph | C_6H_5 (7A) | 8aA | KHMDS | --- | 75:25 | 68 |
| 5 | Ph | C_6H_5 (7A) | 8aA | KHMDS | 18-corona-6 | 80:20 | 70 |
| 6 | Ph | 1-propino (7B) | 8aB | KHMDS | --- | 65:35 | 55 |
| 7 | Ph | 1-propino (7B) | 8aB | KHMDS | 18-corona-6 | 70:30 | 52 |
| 8 | Ph | 1-eteno (7C) | 8aC | KHMDS | 18-corona-6 | 70:30 | 64 |
| 9 | Ph | 3- $CH_3O-C_6H_4$ (7D) | 8aD | KHMDS | --- | 60:40 | 82 |
| 10 | Ph | 3- $CH_3O-C_6H_4$ (7D) | 8aD | KHMDS | 18-corona-6 | 75:25 | 85 |
| 11 | Ph | 4-CN- C_6H_4 (7E) | 8aE | KHMDS | --- | 60:40 | 80 |
| 12 | Ph | 4-CN- C_6H_4 (7E) | 8aE | KHMDS | 18-corona-6 | 85:15 | 82 |
| 13 | TIPS | 3- $CH_3O-C_6H_4$ (7D) | 8cD | KHMDS | --- | 60:40 | 85 |
| 14 | TIPS | 3- $CH_3O-C_6H_4$ (7D) | 8cD | KHMDS | 18-corona-6 | 96:4 | 52 |
| 15 ^[b] | Ph | H (7F) | 8aF | KHMDS | --- | 80:20 | 72 |
| 16 ^[b] | Ph | CH_3 (7G) | 8aG | KHMDS | --- | 75:25 | 70 |
| 17 | <i>p</i> -OMe-Ph | C_6H_5 (7A) | 8dA | KHMDS | 18-corona-6 | 70:30 | 71 |

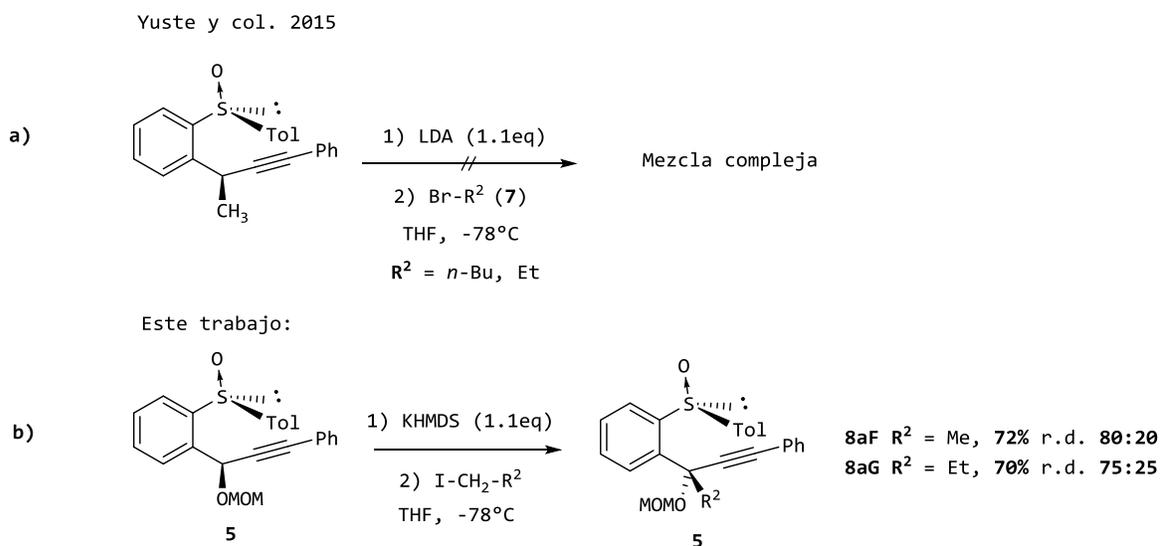
^[a]Rendimiento de la mezcla diastereoisomérica

^[b] Efectuadas con electrófilos yodados

Se probaron diversos halogenuros bencílicos [Tabla 5, 7A, 7D, 7E] y se aprecia que la relación diastereoisomérica se ve ligeramente incrementada al utilizar un secuestrador de cationes como aditivo. La relación diastereoisomérica fue calculada a través de RMN ¹H del crudo de reacción, utilizando las señales correspondientes a los protones diastereotópicos del dioximetileno en el grupo MOM, ya que, como se ilustra en las Figuras 7 y 8, el ambiente químico parece ser diferente entre los dos diastereoisómeros formados, observándose una contracción significativa del sistema AB para el diastereoisómero mayoritario respecto al minoritario, así como el desplazamiento a campo alto del metileno bencílico.

Este comportamiento se observó con todos los electrófilos, exceptuando cuando se utilizó 1-bromo-2-butino [Tabla 5, Entrada 2, 6 y 7] y bromuro de alilo [Tabla 5, Entrada 8], donde el sistema AB del grupo MOM presentaba la misma apertura. Cuando se utilizó como sustrato el sulfóxido 5c R¹ = TIPS y éter 18-corona-6 como aditivo [Tabla 5, Entrada 14] se observó la formación prácticamente de un solo diastereoisómero, sin embargo, el rendimiento químico sufrió una disminución drástica. Esta disminución se pudo explicar al caracterizar un producto que se formó correspondiente a la pérdida del grupo TIPS. Este resultado es parcialmente positivo, ya que, para futuras experiencias, se podría contemplar remover el grupo TIPS de manera clásica (ej. TBAF) y funcionalizar el acetileno terminal recién generado en una ruta bien planeada.

En 2015, se intentó llevar a cabo la cuaternización de la posición bencilpropargílica de un derivado de etilbenceno, sin embargo, al usar halogenuros de alquilo como electrófilos, únicamente se observó una mezcla compleja sin contener a los compuestos esperados. Por lo tanto, se decidió explorar la estabilidad del carbanión generado cuando se cuenta con un heteroátomo como oxígeno frente halogenuros de alquilo. Como se observa en la Tabla 5, entradas 15 y 16, los resultados en esta ocasión fueron satisfactorios, pudiendo aislar los compuestos esperados [Esquema 30].



Esquema 30. Reacción de cuaternización con halogenuros alifáticos saturados.

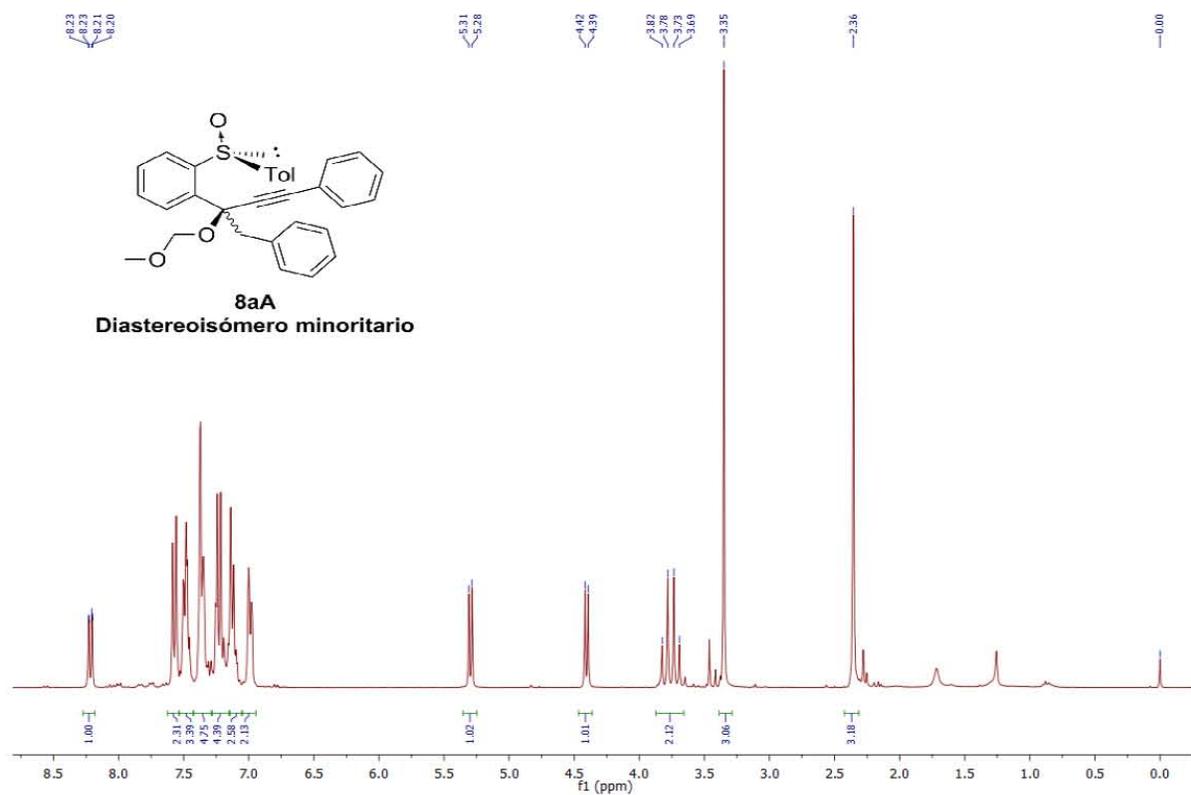


Figura 7. Espectro de RMN ^1H del diastereoisómero minoritario de **8aA**.

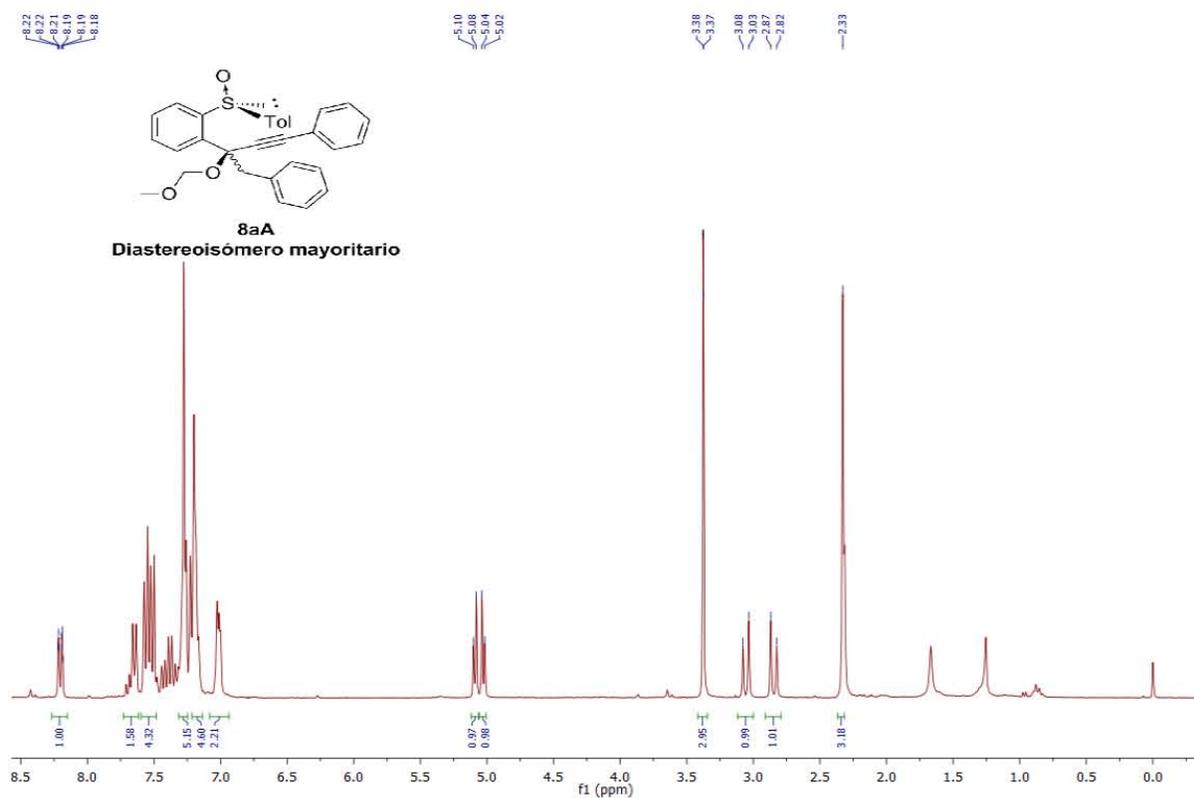
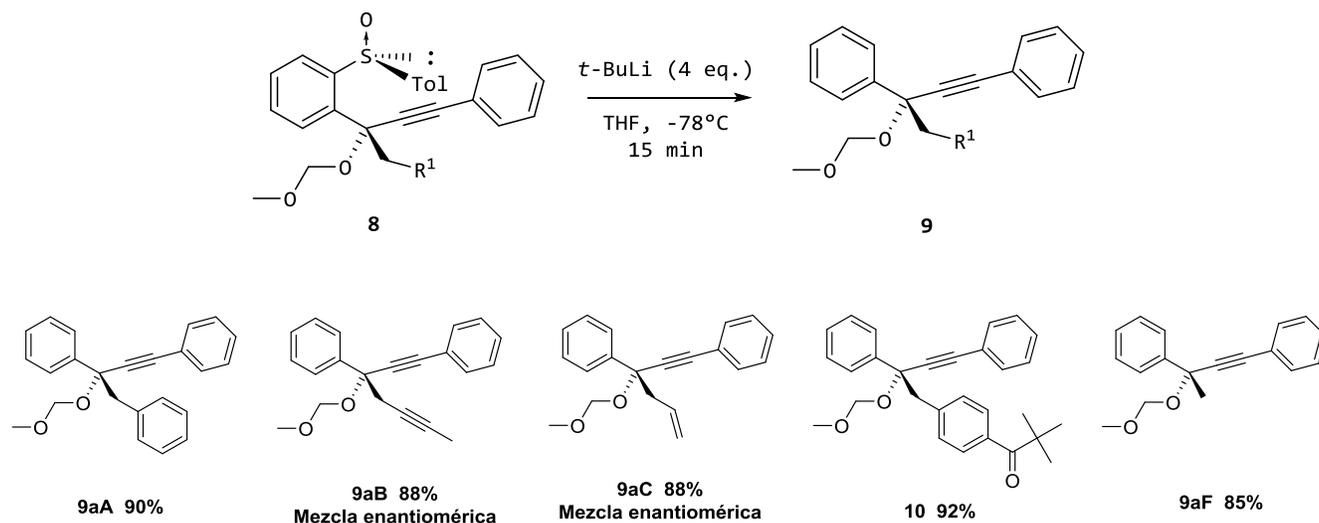


Figura 8. Espectro de ^1H RMN del diastereoisómero mayoritario de **8aA**.

5.6 Remoción del auxiliar quiral

Habiendo obtenido los compuestos **8**, fue necesario demostrar que a partir de este tipo de estructuras es factible remover tanto el grupo protector como el auxiliar quiral, así que, inicialmente, éstos se sometieron bajo condiciones de desulfonilación con *t*-BuLi (4 eq.) como se muestra en el Esquema 31.

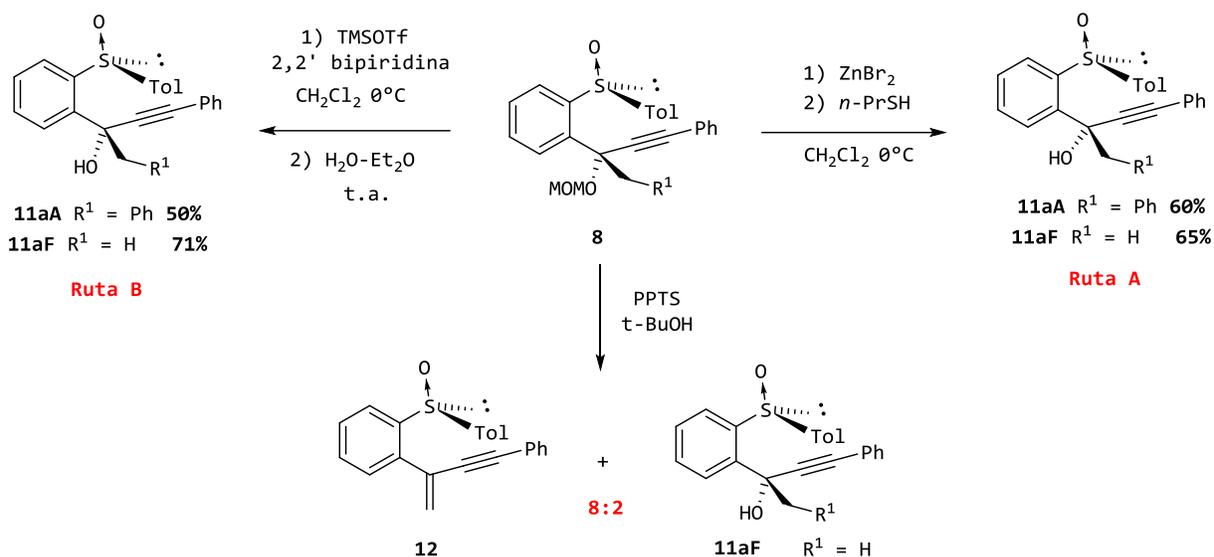


Esquema 31. Reacciones de desulfonilación de **8**.

La remoción del auxiliar quiral resultó efectiva obteniendo buenos rendimientos. En el caso de los compuestos **9aB** y **9aC**, se partió de la mezcla diastereoisomérica de **8aB** y **8aC** ya que resultó inseparable por cromatografía en columna flash, obteniendo entonces las mezclas enantioméricas correspondientes. Por otra parte, el compuesto **10** de forma interesante proviene de la reacción de adición del *t*-BuLi como nucleófilo al átomo de carbono del nitrilo del compuesto **8aE** formando la *ter* butil cetona correspondiente tras la hidrólisis con solución saturada de cloruro de amonio.

Por último, se removió el grupo MOM para obtener los alcoholes **11** [Esquema 32]. El primer compuesto que se probó fue el **8aF** bajo una metodología nueva aprovechando su relativa sencillez, la cual consistía en el uso de *p*-toluenosulfonato de piridinio con *t*-BuOH como disolvente en ebullición, sin embargo, el rendimiento resultó muy bajo siendo el compuesto de deshidratación **12** aquél que se encontró en mayor proporción [Esquema 32]. Debido a esto fue necesario recurrir a los métodos de desprotección comentados en el Esquema 27, así obteniendo los alcoholes **11aA** y **11aF** de manera satisfactoria.

5.7 Desprotección de sulfóxidos 8

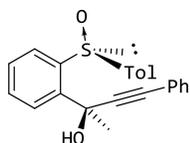


Esquema 32. Preparación de los alcoholes **11aA** y **11aF**.

En las últimas instancias del trabajo, se encontró reportado en la literatura por Ready y col.³³ el compuesto **11aF** en su forma enantioméricamente pura, sintetizado bajo la metodología clásica de adición de fenilacetiluro de litio sobre 2-*p*-tolilsulfinilacetofenona, describiendo que el compuesto es un sólido cristalino cuya configuración absoluta determinada a través de difracción de rayos X resultó ser (*S*_S, *R*) con un valor de rotación óptica de $[\alpha]_D = -278^\circ$, ($c = 0.5 \text{ CHCl}_3$) [Esquema 33]. Al asemejar las condiciones de lectura con nuestro compuesto obtenido, el valor de rotación óptica resultó ser diferente: $[\alpha]_D = -226^\circ$, ($c = 0.42 \text{ CHCl}_3$).

Dicha variación dio pie a remover el auxiliar quiral del compuesto **11aF** dando lugar al compuesto (*R*)**R-13**. Fue así como se logró establecer la configuración absoluta del compuesto: al analizar los valores de rotación óptica con lo reportado,⁴⁶⁻⁴⁸ se concluyó que los valores absolutos rondan en el mismo orden, por lo que, la contribución más fuerte de actividad óptica es por parte del grupo *p*-toluenosulfinilo, siendo *R* la configuración del compuesto en cuestión. Dado que todos los compuestos preparados presentan el mismo comportamiento en RMN ¹H y ¹³C, mismo signo de rotación óptica y bajo las mismas condiciones experimentales, no hay razón por la que los demás halogenuros reaccionen de forma distinta, así que, la configuración asignada se extendió por analogía a los demás compuestos y esto permitió realizar una propuesta mecanística explicando la estereoquímica mostrada [Esquema 34].

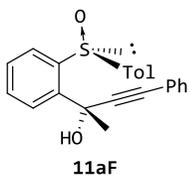
Ready y col.



$[\alpha]_D = -278^\circ$, ($c = 0.5$ CHCl₃)

Rayos X (S_S , R)

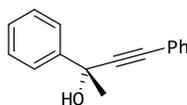
Yuste y col.



11aF

$[\alpha]_D = -226^\circ$, ($c = 0.42$ CHCl₃)

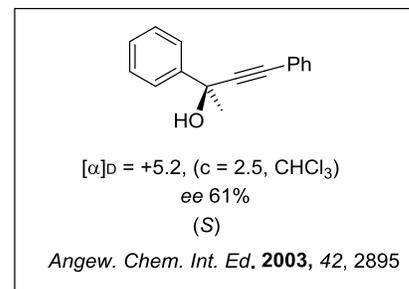
(S_S , S)



R-13

$[\alpha]_D = -8.25^\circ$, ($c = 0.4$ CHCl₃)

97% ee (R)

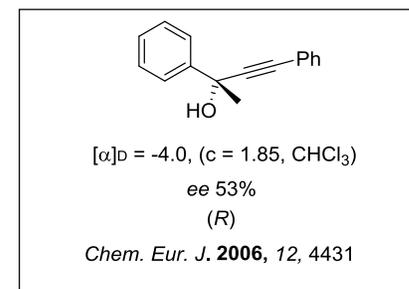


$[\alpha]_D = +5.2$, ($c = 2.5$, CHCl₃)

ee 61%

(S)

Angew. Chem. Int. Ed. **2003**, 42, 2895

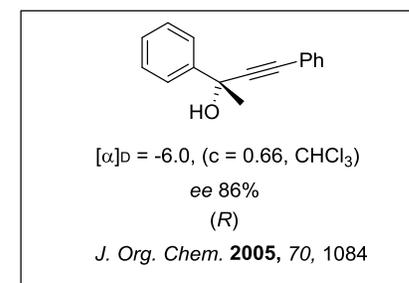


$[\alpha]_D = -4.0$, ($c = 1.85$, CHCl₃)

ee 53%

(R)

Chem. Eur. J. **2006**, 12, 4431



$[\alpha]_D = -6.0$, ($c = 0.66$, CHCl₃)

ee 86%

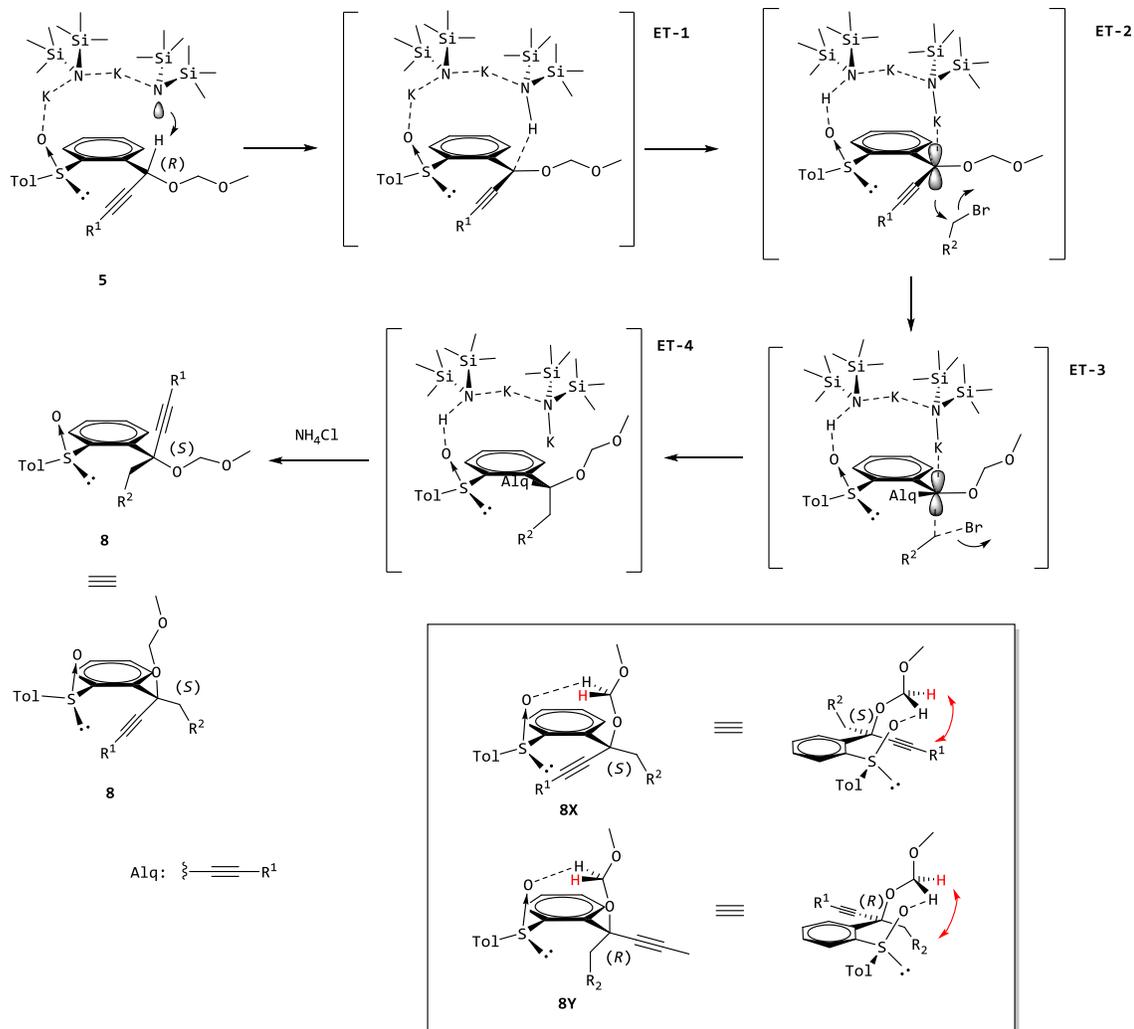
(R)

J. Org. Chem. **2005**, 70, 1084

Esquema 33. Análisis comparativo de 11aF.

La propuesta comienza desde la conformación que presenta el compuesto 5 pudiendo ubicar de forma ecuatorial el hidrógeno propargílico que será sustraído por la base, además, el sistema π correspondiente al enlace triple, está ubicado en el mismo plano que el anillo aromático. Se plantea que la KHMDS forma una especie dimérica estableciendo un pseudociclo de coordinación entre el oxígeno del sulfóxido quelatando al potasio, el esqueleto de la base y el hidrógeno propargílico que será sustraído. Este ciclo bloquearía la cara *si* del carbanión plano que se esté formando, por lo que la aproximación del electrófilo estará favorecida por la cara *re* [ET-2]. Es importante considerar que el grupo MOM, al contar con un sistema dioximetileno, también podría coordinar átomos de potasio provocando una desestabilización del pseudociclo propuesto, lo cual traería como consecuencia la aproximación del electrófilo por ambas caras. Esto podría estar sustentado por el hecho de que al usar éter 18-corona-6 como aditivo, la diastereoselectividad se ve incrementada levemente. Probablemente, la interacción más débil es aquella entre el MOM y el potasio, permitiendo que el pseudociclo controle la estereoquímica de la reacción. Finalmente, al hidrolizar la base con cloruro de amonio, se obtienen los compuestos 6 con la configuración esperada.

Por otra parte, al analizar los conformeros **8X** y **8Y** (correspondientes a los diastereoisómeros posibles de formar fijando el grupo MOM en posición perpendicular al benceno), se plantea la formación de un enlace de hidrógeno entre el oxígeno del sulfóxido y uno de los hidrógenos del dioximetileno. El sistema π correspondiente al alquino queda ubicado por debajo del otro hidrógeno del dioximetileno (zona de desprotección por anisotropía) llevándolo a campo bajo [Ver **Figura 7**]. Por otra parte, para el diastereoisómero minoritario, el hidrógeno que no formaría un enlace de hidrógeno, se ubicaría sobre una interpenetración frontal entre C_{sp^3} - C_{sp^3} , sufriendo una ligera protección (desplazamiento a campo alto **Figura 6**).



Esquema 34. Propuesta estereoquímica para reacciones de cuaternización.

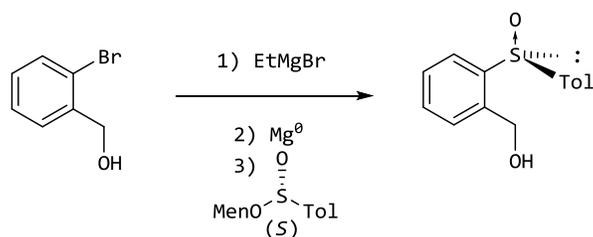
6. CONCLUSIONES

- Se preparó una serie de diez alquiniilsulfonas **4**, sustituidas con diferentes grupos unidos al enlace triple, mediante el uso de diversas metodologías.
- Se logró la alquiniación estereoselectiva del compuesto **3C** con siete de esas sulfonas en rendimientos moderados, con lo cual se contribuyó a ampliar el alcance del uso de los sulfonilacetilenos **4** como agentes alquiniantes.
- La metodología de cuaternización presentada en esta Tesis que involucra una inversión a la reactividad clásica, puede ser considerada como una alternativa al empleo del uso de ligantes o catalizadores quirales en la adición de acetilenos metalados.
- Se logró la cuaternización de carbonos bencilpropargílicos **5** de forma diastereoselectiva usando exitosamente el grupo sulfinilo como auxiliar quiral para obtener los compuestos **8**.
- Se llevó a cabo la remoción del auxiliar quiral obteniendo los compuestos desulfinilados **9** y **10**, así como el grupo protector obteniendo los alcoholes bencilpropargílicos secundarios **6a**, **6b**, así como los alcoholes bencilpropargílicos terciarios **11aA**, **11aF** y **R-13**.

7. PARTE EXPERIMENTAL

Las reacciones sensibles a la humedad atmosférica se llevaron a cabo bajo atmósfera de argón y en matraces de vidrio secados en estufa a 120°C. El avance de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina utilizando placas Macherey-Nagel Kieselgel G60 y F254 y visualizadas bajo luz ultravioleta o utilizando como revelador ácido fosfomolibdico, 2,4-dinitrofenil hidrazina y/o sulfato cérico. La purificación de los productos se realizó por cromatografía de columna flash, utilizando como fase estacionaria gel de sílice 60 Macherey-Nagel (230-400 mallas ASTM). Las rotaciones ópticas fueron determinadas a 20°C y la concentración está expresada en g/100ml. Los disolventes empleados se purificaron y secaron mediante las técnicas habituales bajo atmósfera inerte. Los espectros de resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C se obtuvieron en un espectrómetro Jeol Eclipse 300, o Varian Unity 300 utilizando CDCl₃ como disolvente y TMS como referencia interna. Los espectros de masas fueron obtenidos mediante diversas técnicas de ionización (DART⁺, FAB⁺, impacto electrónico y ionización química) según la naturaleza y comportamiento de los compuestos en espectrómetros Jeol-JMS-T100LC, Jeol-JMS-700 y Jeol-JMS-SX 102A a 70 eV y 120°C, respectivamente. La LDA utilizada fue preparada *in situ* para algunos casos con diisopropilamina previamente destilada sobre CaH₂ y *n*-BuLi (titulado con ácido difenilacético) y en otros casos fue adquirida en solución de hexanos (titulada con ácido difenilacético). La KHMDS utilizada fue adquirida de Aldrich® 1M en THF (Nota: para las reacciones que se presentan en esta tesis, no funciona cuando la solución es en tolueno).

(S)-(-)-2-(Hidroxi metil)-fenil-4-metilfenil sulfóxido (2)⁵²



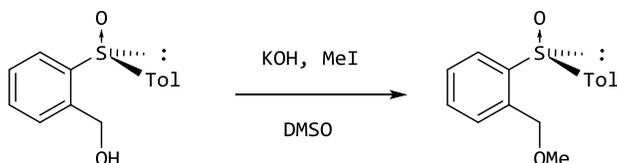
A un matraz de tres bocas de 500 mL se adaptó un condensador y un embudo de adición de 125 mL. Todo el sistema se acondicionó bajo atmósfera de argón. En el embudo de adición, se colocó el halogenuro protegido que se preparó de la siguiente forma: a una solución del alcohol 2-bromobencílico **1** (2.83 g, 26.73 mmol) en 70 mL de THF anhidro, se adicionó lentamente a través de jeringa y bajo agitación magnética, una solución de bromuro de etil magnesio (3 M en éter, 9.65 mL, 28.95 mmol). Después de 30 min de agitación, una pequeña cantidad fue adicionada al matraz principal, cargado previamente de magnesio metálico (0.7 g, 23.72 mg) en 20 mL de THF anhidro. Después de que la reacción fue iniciada con 1,2 dibromoetano, el contenido del embudo de adición se adicionó lentamente por un periodo de 1 h; durante los últimos 15 min se comenzó a calentar a ebullición la mezcla resultante. Posterior a una hora adicional de ebullición, la solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y una solución de (-)-(S)-*p*-toluenosulfonato de mentilo (6.56 g, 22.27 mmol) en 50 mL de THF se adicionó vía cánula rápidamente. Después de 50 min de agitación, 80 mL de una solución saturada de cloruro de amonio fueron adicionados. La mezcla se extrajo con éter (3x100 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro y el

disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo orgánico se purificó mediante cromatografía de columna flash utilizando como sistema de elución hexano:acetato de etilo (63:35). Se obtuvo un sólido blanco con rendimiento de 51%.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.81-7.77 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 5H), 7.24-7.21 (d, 2H), 4.67 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 4.06 (bs, 1H), 2.35 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 142.8, 141.4, 140.5, 140.2, 131.7, 120, 130, 128.4, 126.4, 125.3, 61.7, 21.3.

(S)-1-(Metoximetil)-2-(p-tolilsulfinil) benceno (3A)

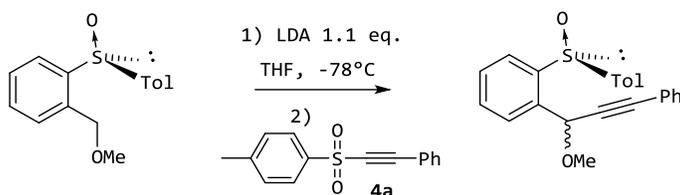


A una solución de **2** en DMSO (0.1 M), bajo agitación magnética se adicionó KOH (116 mg, 2.081 mmol, 4 eq.) previamente pulverizado; la suspensión formada se dejó agitar por 30 min y posteriormente se añadió MeI (64 μL , 1.0406 mmol, 2 eq.). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente y fue monitoreada por cromatografía de capa fina. Después de 4 h, se adicionaron 5 mL de agua destilada y se filtró sobre Celita. Se extrajo con CH_2Cl_2 , la fase orgánica se secó y el disolvente fue removido a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna flash con un sistema hexano-acetato (8:2) obteniendo 71% de rendimiento para el compuesto deseado. El producto es un aceite incoloro.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8.00-7.96 (m, 1H), 7.56-7.38 (m, 5H), 7.27-7.21 (m, 2H), 4.63 (d, $J = 12.1$ MHz, 1H), 4.45 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 144.4, 142.0, 141.4, 136.2, 131.0, 130, 129.3, 128.8, 125.8, 125.3, 71.3, 58.2, 21.4.

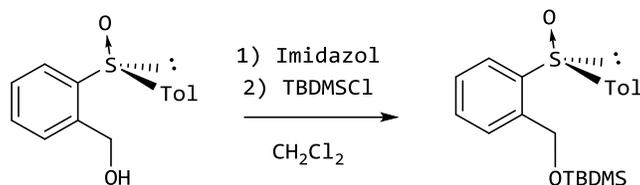
1S,(S)S- y 1R,(S)S-1-(1-Metoxi-3-fenilprop-2-in-1-il)-2-(p-tolilsulfinil)benceno (5A)



A un matraz conteniendo LDA recién preparada a partir de $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (53 μL , 2 eq., 0.308 mmol,) y $n\text{-BuLi}$ (77 μL , 1.1 eq., 2M) en THF anhidro (25 mL) bajo atmósfera de argón y a -78°C se adicionó bajo agitación magnética vía cánula una solución del sulfóxido **3A** (40 mg, 0.154 mmol, 1 eq.) en el mismo disolvente (15 mL); se dejó en agitación 20 min para la formación del anión y entonces se adicionó una solución de la sulfona **4a** (44 mg, 0.1654 mmol, 1.1 eq.) en THF. La mezcla resultante se dejó reaccionar siendo monitoreada por cromatografía de capa fina y al cabo de 2 h se añadieron 2 mL de NH_4Cl . Se extrajo con CH_2Cl_2 y se secó con sulfato de sodio anhidro eliminando el disolvente a presión reducida. El producto

crudo se purificó por cromatografía en columna flash con un sistema de elución hexano-acetato de etilo (9:1) obteniendo 60% de rendimiento con *r.d.* 11:1. El producto es un aceite ligeramente amarillo.

(S)-*ter*-butildimetil((2-(*p*-tolilsulfinil)bencil)oxi)silano (3B)

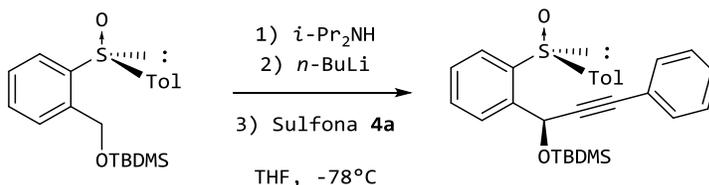


A una mezcla del alcohol **2** (197 mg, 0.8 mmol, 1 eq.) e imidazol (112 mg, 1.65 mmol, 2 eq.) en CH₂Cl₂ (15 mL) con agitación magnética a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, se adicionó vía cánula una solución de TBDMSCl (196 mg, 1.3 mmol, 1.5 eq.) en el mismo disolvente (10 mL). Inmediatamente se observó un precipitado blanco y al cabo de 2 h se adicionaron 5 mL de una solución saturada de NHCl₄. El disolvente fue removido a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía flash empleando como sistema de elución hexano:acetato de etilo (7:3) obteniendo 68% de rendimiento del producto deseado.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.94-7.87 (m, 1H), 7.53-7.39 (m, 6H), 7.22-7.17 (m, 2H), 4.83-4.68 (AB, 2H), 2.31 (s, 3H), 0.91-0.83 (m, 9H), 0.04 (s, 6H).

Sólido blanco, HRMS (ESI⁺): *m/z* calculada para C₂₀H₂₉O₂SSi: 361.16575, obtenida: 361.16617.

(R,S₂)-*tert*-butildimetil((3-fenil-1-(2-*p*-tolilsulfinil)fenil)prop-2-in-1)oxi)silano (5B)



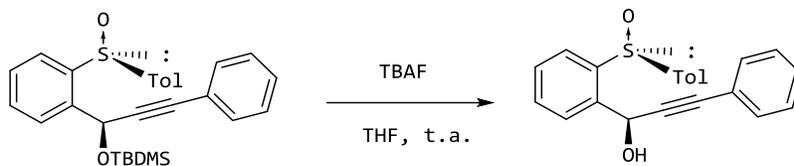
Siguiendo el procedimiento para la preparación de 5A se obtuvo el compuesto 5B con una relación diastereoisomérica 11:1 en 60% de rendimiento. El producto es un sólido blanco con p.f. 140-143°C.

[α]_D: -290° [1.0, CHCl₃]. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.94-7.87 (m, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.60-.743 (m, 4H), 7.24 (ddd, *J* = 5.7, 2.7, 1.3 Hz, 5H), 7.17-7.08 (m, 2H), 6.18-6.13 (bs, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.01-0.92 (m, 9H), 0.26 (s, 3H), 0.20 (s, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 142.2, 142.1, 141.4, 140.7, 131.8, 131.6, 130.0, 129.5, 128.6, 128.3, 127.2, 126.0, 125.4, 122.4, 89.5, 86.7, 61.6, 25.9, 21.4, 18.4, -4.3, -4.6.

Sólido blanco, HRMS (ESI⁺): *m/z* calculada para C₂₈H₃₃O₂SSi: 461.19705, obtenida: 461.19761

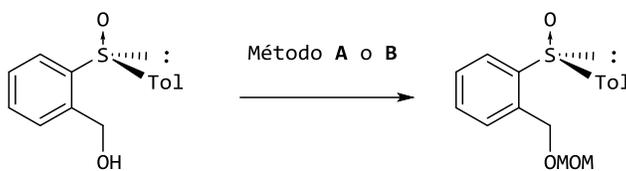
(R,S₅)-3-fenil-1-(2-(*p*-tolilsulfinil)fenil)prop-2-in-1-ol (6a)



A una solución de **5B** (0.121 mmol, 1 eq.) en THF anhidro (10 mL) bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente, se adicionó vía jeringa una solución de TBAF (62 μ L, 1 M, 0.5 eq.). Después de dos h de agitación continua no se observó materia prima en TLC y se adicionó 3 mL de solución saturada de NH₄Cl. El disolvente fue removido a presión reducida y la fase orgánica se extrajo con diclorometano. El crudo de la reacción se purificó mediante cromatografía flash utilizando como sistema de elución hexano:acetato de etilo (7:3) obteniendo el alcohol correspondiente en 10% de rendimiento.

Los datos espectroscópicos coinciden con el compuesto **6a** que posteriormente se mencionan.

(S)-1-((Metoximetoxi)metil)-2-(*p*-tolilsulfinil) benceno (3C)



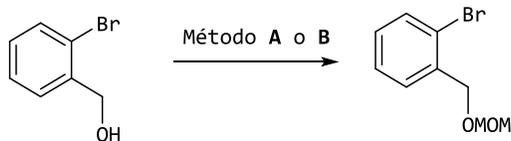
Método A. A una solución agitada a 0°C del alcohol **2** (500 mg, 1.64 mmol, 1 eq.) en CH₂Cl₂ destilado se adicionó sucesivamente DIPEA redestilada (0.88 mL, 4.92 mmol, 3 eq.), NaI (50 mg, 0.328 mmol, 0.2 eq.) y MOMCl (0.186 mL, 2.46 mmol, 1.5 eq.). Se dejó en agitación por 10 h hasta alcanzar temperatura ambiente. Posteriormente, se adicionaron 15 mL de solución saturada de NaHCO₃. La reacción fue neutralizada con solución de ácido acético diluido y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente fue removido a presión reducida y el crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna flash empleando un sistema hexano-acetato de etilo (8:2) obteniendo el producto deseado como un aceite incoloro en 82% de rendimiento que a 4°C solidifica.

Método B. A un matraz cargado con el alcohol **2** (100 mg) bajo agitación magnética, se adicionó dimetoximetano (2 mL, 6 eq.), posteriormente se añadió bentonita soportada con ácido trifluorometansulfónico (20% p/p), todo esto a temperatura ambiente. La agitación se dejó por 24 h, en caso de que fuera necesario, se adicionó más dimetoximetano (1 eq.). El crudo de reacción se filtró a través de un embudo de vidrio poroso recuperando la arcilla para su posterior reactivación a 140°C. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía de columna flash empleando como sistema de elución 7:3 hexano-acetato de etilo, obteniendo el compuesto deseado en 80%.

[α]_D -114.7 (c 4.0, CHCl₃) RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.95 (dt, *J* = 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 2H), 7.43 (dd, *J* = 4.3, 1.4 Hz, 3H), 7.25 – 7.18 (m, 2H), 4.70 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.65 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 143.9, 141.6, 141.0, 135.6, 130.8, 129.6, 128.9, 125.3, 125.3, 125.0, 95.6, 65.4, 55.4, 21.0. HRMS (ESI⁺): m/z calculada para C₁₆H₁₉O₃S: 291.10549, obtenida: 291.10543

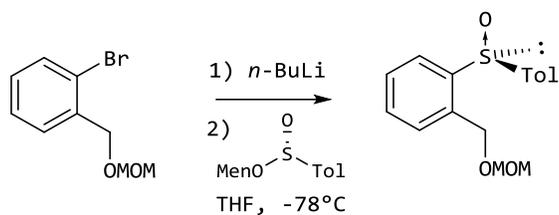
1-Bromo-2-((metoximetoxi)metil)benceno (1')



Método A. A una solución agitada a 0°C del alcohol 2-bromo bencílico **1** (10 g, 53.46 mmol, 1 eq.) en CH₂Cl₂ destilado (100 mL) se adicionó sucesivamente DIPEA redestilada (1.3 eq, 12 mL), NaI (0.2 eq) y MOMCl (1.3 eq., 5.27 mL). Se dejó en agitación por 10 h hasta alcanzar temperatura ambiente. Posteriormente se adicionaron 25 mL de solución saturada de NaHCO₃. La reacción fue neutralizada con solución de ácido acético diluido y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente fue removido a presión reducida y el crudo de reacción fue purificado por cromatografía flash empleando un sistema hexano-acetato de etilo (8:2) obteniendo el producto deseado como un aceite incoloro en 95% de rendimiento que a 4°C solidifica.

Método B. A un matraz cargado con el alcohol 2-bromo bencílico (100 mg) bajo agitación magnética, se adicionó dimetoximetano (2 mL, 6 eq.), posteriormente se añadió bentonita soportada con ácido trifluorometansulfónico (20% p/p), todo esto a temperatura ambiente. La agitación se dejó por 24 h y en caso de que fuera necesario, se adicionó más dimetoximetano (1 eq.) El crudo de reacción se filtró a través de un embudo de vidrio poroso recuperando la arcilla para su posterior reactivación a 140°C. La mezcla resultante se purificó en cromatografía de columna flash con sistema de elución 7:3 hexano-AcOEt, obteniendo el compuesto deseado en 89% de rendimiento.

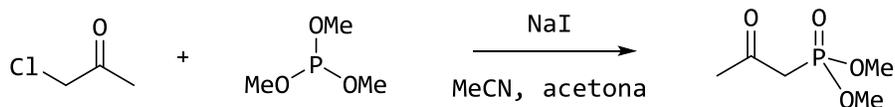
1-((Metoximetoxi)metil)-2-(*p*-tolilsulfinil) benceno (3C)



Sobre una solución de **1'** (2.2 g, 9.52 mmol, 1.1 eq.) en THF (200 mL) a -78°C en atmósfera de argón, se adicionó una solución de *n*-BuLi (2 M, 4.76 mL, 1.1 eq.) y se dejó bajo agitación magnética por 40 min, posteriormente se adicionó vía cánula una disolución de (-)-(S)-*p*-toluenosulfinato de mentilo (2.54 g, 8.65 mmol, 1 eq.) en THF (50 mL). La reacción se dejó en agitación 30 min adicionales y finalmente se adicionaron 20 mL de una solución saturada de NH₄Cl. La fase orgánica se extrajo con diclorometano, se secó con sulfato de sodio anhidro y los disolventes fueron removidos a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna flash empleando como sistema

de elución hexano:acetato de etilo (4:1) obteniendo el producto deseado en 61% de rendimiento. Las características físicas y propiedades químicas coinciden con las del mismo compuesto ya reportado, así como la información espectroscópica de RMN ^1H , ^{13}C y masa de alta resolución. $[\alpha]_D -108.4$ (c 3.5, CHCl_3).

2-Oxopropilfosfonato de dimetilo

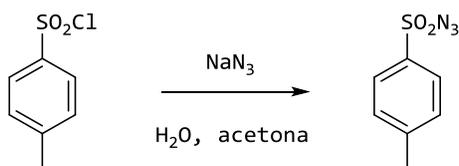


A una suspensión en agitación de KI (164 g, 980 mmol) en acetona anhidra (200 mL) y MeCN (250 mL) fue adicionada cloroacetona vía cánula (78 mL, 980 mmol) (**PRECAUCIÓN:** los vapores de cloroacetona son extremadamente irritantes, por lo que se debe de asegurar que el sistema esté bien sellado y trabajar en campana con buena extracción). Terminada la adición, la agitación se dejó por 1 h más a temperatura ambiente. Posteriormente el fosfito de trimetilo (116 mL, 980 mmol) fue adicionado a goteo mediante un embudo de adición. Después de 12 h de agitación, la mezcla se calentó a 50°C por 4 h adicionales para asegurar la conversión total. El crudo de reacción se filtró sobre Celita y los disolventes fueron removidos a presión reducida. Posteriormente, el crudo de reacción se destiló para dar lugar al fosfonato deseado como un líquido incoloro (90°C-95°C, 1.25 mmHg) con rendimiento del 56%. Los datos espectroscópicos coincidieron con lo previamente reportado.⁴¹

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.8$ (d, $^3J_{\text{H-P}} = J = 11.2$ Hz, 6H), 3.13 (d, $^2J_{\text{H-P}} = 22.7$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 199.6$ (d, $^2J_{\text{C-P}} = 6.2$ Hz, C=O), 52.89 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 6.5$ Hz, OCH_3), 42.00 (d, $J = 127.8$ Hz, C1), 31.26 (d, $J = 1.1$ Hz, C3)

Tosil azida

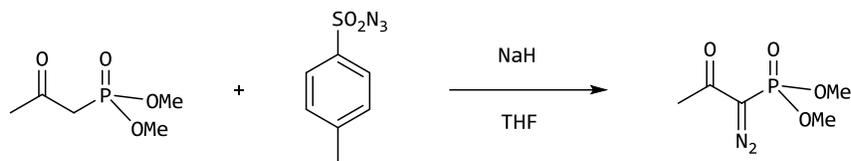


Siguiendo la metodología reportada,⁴¹ una solución de azida de sodio (10.3 g, 157 mmol) en agua (60 mL) se adicionó a goteo por un lapso de 1 h sobre una solución de cloruro de tosilo (30 g, 157 mmol) en acetona (200 mL) enfriada a 0°C. La reacción se calentó a temperatura ambiente y continuó la agitación durante toda la noche. La acetona fue removida a presión reducida y el residuo fue extraído con acetato de etilo. (**PRECAUCIÓN:** Queda prohibido el uso de CH_2Cl_2 como disolvente de extracción debido a la probabilidad de generar diazidometano o triazidometano, ambos altamente explosivos a temperatura ambiente). La fracción orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO_3 y se secó con sulfato de sodio anhidro, el disolvente fue removido a presión reducida para dar lugar a la tosil azida (19.7 g, 95%) como un líquido incoloro que solidifica a 4°C. No fue necesario efectuar ningún tipo de purificación.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.48 (s, 3H)

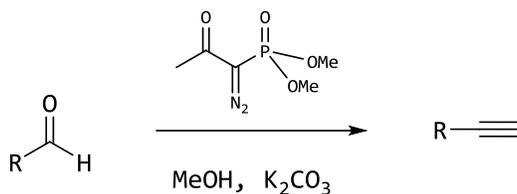
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 146.31, 135.47, 130.32, 127.51, 21.73

PREPARACIÓN DEL REACTIVO DE BESTMANN-OHIRA



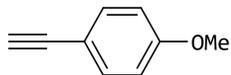
A una solución de 2-oxopropilfosfonato de dimetilo (735.7 mg, 4.432 mmol) en THF (25 mL) a 0°C se adicionó en porciones pequeñas NaH en aceite mineral al 60% (186.1 mg, 4.654 mmol) y la reacción se agitó a esa temperatura por 1 h. Posteriormente, se adicionó la tosíl azida en una sola porción (917.8 mg, 4.65 mmol) (**Nota:** retirar previamente el baño de hielo para evitar que la tosíl azida se congele) y se dejó en agitación por 3 h más alcanzando temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita y el filtrado se evaporó dando un aceite espeso de color rojo. El compuesto no se purificó y como tal fue utilizado para las reacciones posteriores.

METODOLOGÍA GENERAL PARA LA PREPARACIÓN DE ALQUINOS



A una solución del aldehído (1 mmol, 1 eq.) en MeOH destilado de magnesio metálico (25 mL), se adicionó K_2CO_3 (3 mmol, 3 eq.) y el reactivo de Bestmann-Ohira (1.8 mmol, 1.8 eq.) recién preparado (**Nota 1:** se utilizó el crudo de la reacción previa. **Nota 2:** no disolver el reactivo de Bestmann-Ohira, es mejor adicionarlo directo). El progreso de la reacción se monitoreó por TLC revelando con 2,4-dinitrofenilhidrazina hasta que el aldehído ha desaparecido. Finalmente, se adicionó una solución saturada de NaHCO_3 (30 mL), la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y el extracto orgánico se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente fue removido a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna flash empleando como sistema de elución hexano:acetato de etilo (10:1).

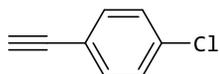
1-Etínil-4-metoxibenceno



Se preparó siguiendo la metodología general para la obtención de alquinos, siendo el compuesto un aceite incoloro.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.99 (s, 1H) RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 159.37, 133.61, 114.19, 113.97, 83.71, 75.87, 55.26.

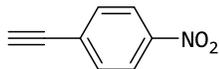
1-Cloro-4-etinilbenceno



Se preparó siguiendo la metodología general para la obtención de alquinos, siendo el compuesto un aceite incoloro.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.48-7.35 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 2H), 3.1 (s, 1H) RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 134.93, 133.37, 128.69, 120.61, 82.55, 78.21.

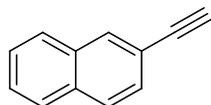
1-Etínil-4-nitrobenceno



Se preparó siguiendo la metodología general para la obtención de alquinos, siendo el compuesto un sólido blanco.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8.3-8.09 (m, 2H), 7.76-7.48 (m, 2H), 3.37 (s, 1H) RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 147.54, 132.97, 128.92, 123.56, 82.34, 81.61.

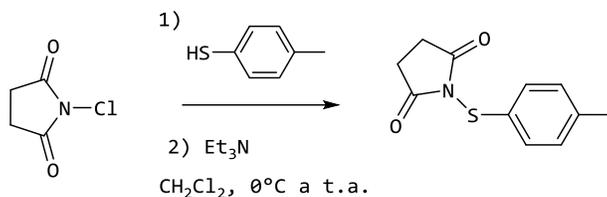
2-Etínilnaftaleno



Se preparó siguiendo la metodología general para la obtención de alquinos, siendo el compuesto un sólido blanco.

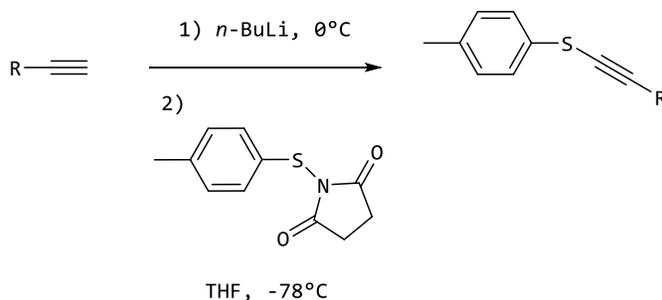
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8.01 (bs, 1H), 7.8-7.74 (m, 3H), 7.53 (bs, 1H), 7.5-7.45 (m, 2H), 3.14 (s, 1H) RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 133.54, 133.4, 131.8, 129.5, 128.1, 127.81, 126.2, 126.2, 82.3, 81.4.

PREPARACIÓN DE LA *N*-(*p*-toluensulfenil)succinimida⁴²



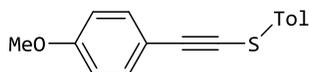
A una solución de NCS (1.0 g, 7.5 mmol, 1 eq.) en CH₂Cl₂ (15 mL) a 0°C, se adicionó lentamente una disolución de 4-metilbencenotiol (0.93g, 7.5 mmol, 1 eq.) en el mismo disolvente (15 mL). Después se adicionó vía jeringa a goteo Et₃N (1.03 mL, 7.5 mmol, 1 eq.) y se dejó en agitación durante toda la noche hasta alcanzar la temperatura ambiente. Finalmente se adicionaron 5 mL de solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con diclorometano. Se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente fue evaporado a presión reducida. Se purificó mediante recristalización de CH₂Cl₂/hexano, obteniendo así el producto deseado en 84% de rendimiento. El producto es un sólido blanco.

METODOLOGIA GENERAL PARA LA PREPARACIÓN DE LOS TIOÉTERES



A una disolución del alquino terminal (2.26 mmol, 1 eq.) en THF (30 mL) a 0°C bajo atmósfera de argón, se adicionó a goteo una solución de *n*-BuLi (1.18 mL, 2.0 M, 1.1 eq.). Después de 20 min, la reacción se enfrió a -78°C y se adicionó vía cánula una solución de *N*-(*p*-toluensulfenil)succinimida (2.034 mg, 0.9 mmol) en el mismo disolvente (10 mL). Después de 30 min de reacción, se adicionaron 5 mL de solución saturada de cloruro de amonio, se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía de columna flash utilizando como sistema de elución hexano:acetato de etilo (9:1).

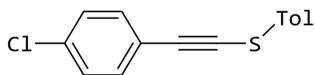
1-*p*-Tolilsulfenil-2-(*p*-metoxifenil)etino (d')



El compuesto es un aceite incoloro y se preparó siguiendo la metodología general para la preparación de tioéteres en 88% de rendimiento.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.43 (s, 3H) RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ = 162.1, 145.2, 139.2, 134.7, 129.9, 127.4, 114.5, 109.6, 94.2, 84.9, 55.5, 21.7.

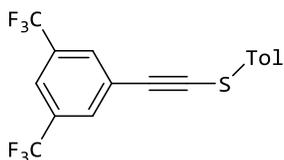
1-*p*-Tolilsulfenil-2-(4-clorofenil)etino (e')



El compuesto es un aceite incoloro y se preparó siguiendo la metodología general para la preparación de tioéteres en 80% de rendimiento.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.69 – 7.65 (m, 2H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.39 (dd, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 4H), 2.40 (d, $J = 1.0$ Hz, 2H) ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 144.8, 135.0, 134.4, 133.43, 129.1, 128.86, 126.7, 121.2, 107.1, 50.2, 21.4.

1-*p*-Tolilsulfenil-2-(3,5-bistrifluorometilfenil)etino (f')



El compuesto es un sólido blanco y se preparó siguiendo la metodología general para la preparación de tioéteres en 82% de rendimiento.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.97 – 7.85 (m, 1H), 7.80 (t, $J = 1.6$, 2H), 7.46 – 7.34 (m, 2H), 7.27 – 7.16 (m, 2H), 2.37 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H).

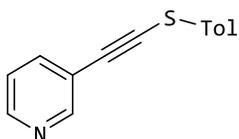
1-*p*-Tolilsulfenilhex-1-ino (h')



El compuesto es un aceite amarillo y se preparó siguiendo la metodología general para la preparación de tioéteres en 89% de rendimiento.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.33 – 7.24 (m, 2H), 7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.42 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.67 – 1.37 (dq, 4H), 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

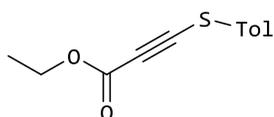
3-*p*-Tolilsulfenilpiridina (i')



El compuesto es un aceite café y se preparó siguiendo la metodología general para la preparación de tioéteres en 71% de rendimiento.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8.77 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.52 (dd, $J = 4.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.69 (dt, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.27 (dt, $J = 7.8, 2.7$ Hz, 3H), 7.04 (dt, $J = 6.8, 1.3$ Hz, 2H), 2.32 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H).

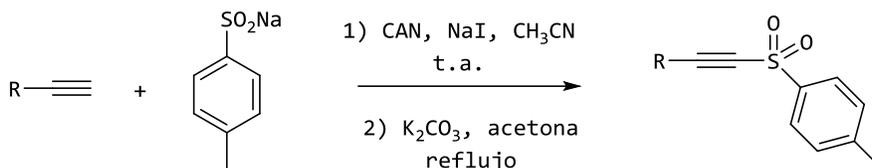
3-*p*-Tolilsulfenilpropiolato de etilo (j')



El compuesto es un aceite amarillo y se preparó siguiendo la metodología general para la preparación de tioéteres en 70% de rendimiento.

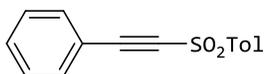
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.44 – 7.30 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

METODOLOGÍA “A” PARA LA PREPARACIÓN DE SULFONAS⁴⁰



A una mezcla del alquino terminal (0.1 mL, 1 mmol), *p*-toluenosulfonato de sodio (213 mg, 1.2 mmol) y yoduro de sodio (179 mg, 1.2 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 mL) se adicionó vía cánula una solución de CAN (1.47 g, 2.5 mmol) en el mismo disolvente (30 mL) todo bajo atmósfera de argón y se dejó en agitación magnética por toda la noche a temperatura ambiente. Terminada la reacción, se adicionó CH_2Cl_2 , se lavó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente fue removido a presión reducida. La mezcla resultante fue entonces disuelta en acetona destilada a partir de drierita. A esta nueva solución se le adicionó K_2CO_3 (425 mg, 4 mmol) y se dejó en ebullición hasta que no se observó materia prima remanente por ^1H RMN.

1-*p*-Tolilsulfonil-2-feniletino (4a)



El compuesto es un sólido blanco y se preparó siguiendo la metodología “A” para la formación de sulfonas en 70 % de rendimiento.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.50-7.42 (m, 3H), 7.39-7.32 (m, 4H), 2.46 (s, 3H) RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 145.3, 138.8, 132.6, 131.4, 129.9, 128.6, 127.4, 117.9, 92.9, 85.5, 21.6.

3-(*p*-Tolietinil)tiofeno (4g)

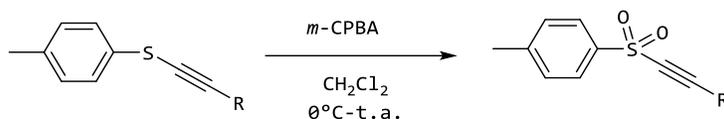


El compuesto es un sólido blanco y se preparó siguiendo la metodología “A” para la formación de sulfonas en 48% de rendimiento.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (dd, J = 3.0, 5.1 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H).

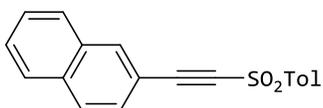
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ = 145.4, 138.9, 134.5, 130.0, 129.7, 127.5, 126.5, 117.2, 88.6, 85.6, 21.7.

METODOLOGÍA "B" PARA LA PREPARACIÓN DE SULFONAS



A una solución agitada del tioéter (686 mg, 1.9 mmol, 1 eq.) en CH₂Cl₂ (20 mL) a 0°C, se adicionó *m*-CPBA (822 mg, 4.76 mmol, 2.5 eq.). Se dejó en agitación toda la noche alcanzando la temperatura ambiente. Se adicionaron 5 mL de una solución saturada de NaHCO₃, se extrajo con diclorometano, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía de columna flash empleando un sistema de elución hexano:acetato de etilo (9:1).

1-*p*-Tolilsulfonil-2-(β-naftil)etino (4b)⁴⁷

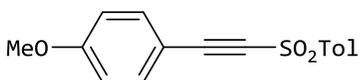


El compuesto es un sólido blanco y se preparó a partir del tioéter **b'** siguiendo la metodología B para la formación de sulfonas en 91% de rendimiento.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.08 (dt, J = 2.5, 1.1 Hz, 1H), 8.01 - 7.95 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.89 - 7.75 (m, 3H), 7.64 - 7.51 (m, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 1H), 7.41 - 7.38 (d, J = 9 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 145.5, 134.4, 134.2, 130.1, 128.6, 128.5, 128.3, 128.0, 127.6, 127.6, 127.4, 127.3, 100.0, 93.6, 21.8.

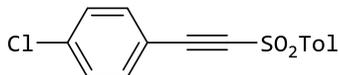
1-*p*-Tolilsulfonil-2-(4-metoxifenil)etino (4d)



El compuesto es un sólido blanco y se preparó a partir del tioéter **d'** siguiendo la metodología B para la formación de sulfonas en 84% de rendimiento.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.44 (s, 3H) RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ = 162.1, 145.2, 139.2, 134.7, 129.9, 127.4, 114.5, 109.6, 94.2, 84.9, 55.5, 21.7.

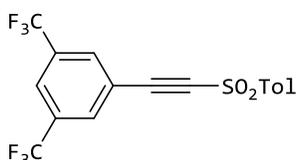
1-*p*-Tolilsulfonil-2-(4-clorofenil)etino (4e)⁵¹



El compuesto es un aceite incoloro y se preparó a partir del tioéter e' siguiendo la metodología B para la formación de sulfonas en 81% de rendimiento. Se purificó por cromatografía en columna flash con sistema de elución 95:5 Hexano-AcOEt

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.71 - 7.65 (m, 2H), 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.39 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 4H), 2.43 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 141.8, 135.0, 134.4, 133.4, 129.10, 128.8, 126.5, 121.3, 107.1, 50.2, 21.3.

1-*p*-Tolilsulfonil-2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etino (4f)⁵⁰



El compuesto es un sólido blanco y se preparó a partir del tioéter f' siguiendo la metodología B para la formación de sulfonas en 88% de rendimiento. Se purificó a través de placa preparativa con sistema de elución 9:1 Hexano-AcOEt por triplicado.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.97-7.95 (m, 5H), 7.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 146.2, 137.9, 132.6 (c, *J* C-F = 20.4 Hz), 132.5 (c, *J* C-F = 2.4 Hz), 130.3, 127.9, 124.6 (c, *J* CF = 3.6 Hz), 122.4 (c, *J* C-F = 162.8 Hz), 120.7, 88.2, 87.8, 21.8.

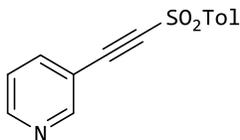
1-*p*-Tolilsulfonilhex-1-ino (4h)⁴⁰



El compuesto es un sólido amarillo y se preparó a partir del tioéter h' siguiendo la metodología A para la formación de sulfonas en 70% de rendimiento. Se purificó por cromatografía en columna flash con sistema de elución 9:1 Hexano-AcOEt

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.49-1.56 (m, 2H), 1.33-1.39 (m, 2H), 0.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

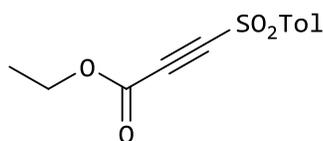
3-*p*-Tolilsulfonilpiridina (4i)⁴⁰



El compuesto es un aceite café y se preparó a partir del tioéter i' siguiendo la metodología B para la formación de sulfonas en 45% de rendimiento. Se purificó por cromatografía en columna flash con sistema de elución 9:1 Hexano-AcOEt

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.73 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.66 (dd, *J* = 5.0, 2.0 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 2H), 7.82 (dt, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 2.48 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H).

3-Tosilpropiolato de etilo (4j)⁴⁹



El compuesto es un aceite amarillo y se preparó a partir del tioéter j' siguiendo la metodología B para la formación de sulfonas en 71% de rendimiento. Se purificó por cromatografía en columna flash con sistema de elución 95:5 Hexano-AcOEt

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.95 - 7.86 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

1-*p*-Tolilsulfonil-2-(triisopropilsilil)etino (4c)⁴³

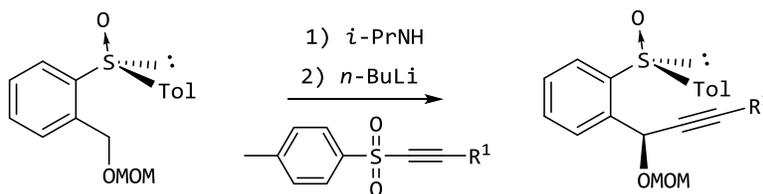


El compuesto es un aceite amarillo y se preparó siguiendo la metodología reportada en la literatura⁴⁰ para la formación de sulfonas en 73% de rendimiento.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.94 - 7.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.17-0.96 (m, 21H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 145.1, 139.8, 129.8, 127.2, 100.9, 100.0, 21.7, 18.3, 10.8.

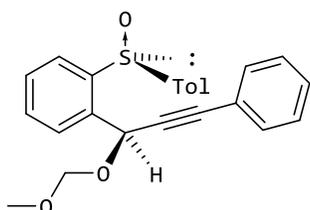
METODOLOGÍA GENERAL PARA LAS REACCIONES DE ALQUINILACIÓN



En un matraz redondo conteniendo *i*Pr₂NH destilada (0.98 mL, 5mmol, 2.2 eq.) en THF anhidro (10 mL) bajo atmósfera de argón se adicionó con jeringa a goteo una solución de *n*-BuLi (1.36 mL, 2.731 mmol, 2M, 1.2 eq.) a 0°C bajo agitación magnética. Después de 40 min, la mezcla resultante se enfrió a -78°C y se añadió una solución de 3C (660 mg, 2.27 mmol, 1 eq.) en el mismo disolvente (10 mL); se dejó 20 min bajo agitación para la formación del anión y fue entonces que se adicionó vía cánula una solución

de la sulfona **4** (649 mg, 2.5 mmol, 1.1 eq.) en THF (10 mL). La mezcla resultante se dejó reaccionar siendo monitoreada por TLC y al cabo de 2 h se añadieron 5 mL de una solución saturada de NH_4Cl . Se extrajo con CH_2Cl_2 y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna flash con sistema de elución hexano-acetato de etilo (95:5) obteniendo los compuestos **5**.

(R,S₅)-1-Bencen-3-(metoximetoxi)-3-(-(2-(p-tolilsulfinil)fenil)-prop-1-ino. (5a)

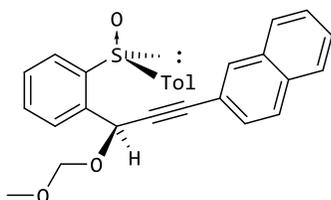


Se obtuvo a partir de **3C** y la sulfona **4a** mediante el procedimiento general para la obtención de compuestos alquilados. Se obtuvo una relación diastereoisomérica >49:1, en 68% de rendimiento.

$[\alpha]_D -190.8^\circ$ (c 2.0, CHCl_3) RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8.03-7.96 (m, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.60-7.49 (m, 4H), 7.36-7.23 (m, 5H), 7.18 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.04 (s, 1H), 5.09 y 4.69 (Sistema AB, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 143.6, 142.3, 141.5, 137.2, 131.9, 131.6, 130.1, 130.0, 128.9, 128.4, 128.3, 125.8, 125.3, 122.1, 94.1, 88.2, 85.9, 63.7, 56.3, 21.4. Aceite amarillo, HRMS (ESI^+): m/z calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{S}$: 391.1368, obtenida: 391.1379

(R,S₅)-3-(Metoximetoxi)-1-naftil-3-(-(2-(p-tolilsulfinil)fenil)-prop-1-ino. (5b)

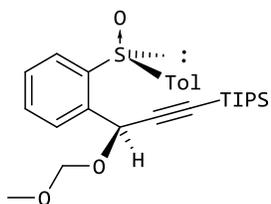


Se obtuvo a partir de **3C** y la sulfona **4b** mediante el procedimiento general para la obtención de compuestos alquilados. Se purificó mediante recristalización sistema 1:1 DCM-hexano obteniendo una relación diastereoisomérica 32:1, en 60% de rendimiento.

$[\alpha]_D -208.4^\circ$ (c 0.5, CHCl_3) RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8.07-7.98 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.82-7.70 (m, 4H), 7.63-7.53 (m, 4H), 7.48 (dq, $J = 7.5, 4.2$ Hz, 2H), 7.35 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.09 (s, 1H), 5.13 y 4.72 (sistema AB, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 143.5, 142.2, 141.4, 137.1, 133.0, 132.8, 131.9, 131.6, 129.9, 128.2, 127.9, 127.7, 126.9, 126.6, 125.8, 125.2, 119.2, 94.1, 88.4, 86.1, 63.7, 56.3, 21.3. Sólido blanco, HRMS (ESI^+): m/z calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{S}$: 441.1524, obtenida: 441.1524

(R,S₅)-3-(Metoximetoxi)-3-(-(2-(p-tolilsulfinil)fenil)-1-(trisisopropilsilil)-prop-1-ino. (5c)

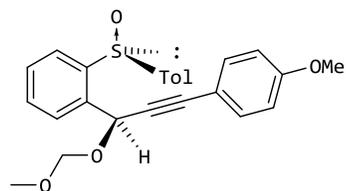


Se obtuvo a partir de **3C** y la sulfona **4c** mediante el procedimiento general para la obtención de compuestos alquinilados, se purificó por cromatografía en columna flash con sistema de elución 9:1 Hexano-AcOEt obteniendo una relación diastereoisomérica >49:1, en 65% de rendimiento.

$[\alpha]_D -233.7^\circ$ (c 0.8, CHCl₃) RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.98-7.89 (m, 1H), 7.78-7.68 (m, 1H), 7.57-7.45 (m, 4H), 7.26-7.15 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.10 y 4.65 (Sistema AB, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.01-0.98 (m, 21H)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 143.5, 142.4, 141.4, 137.0, 131.5, 130.1, 128.8, 125.5, 124.8, 103.6, 93.9, 90.0, 63.4, 56.3, 21.4, 18.6, 11.2. HRMS (ESI⁺): m/z calculada para C₂₇H₃₉O₃SSi: 471.2311, obtenida: 471.2300.

(R,S₅)-1-(4-(Metoxibencen)-3-(metoximetoxi)-3-(-(2-(p-tolilsulfinil)fenil)-prop-1-ino. (5d)

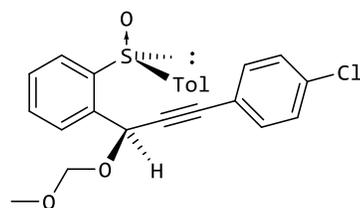


Se obtuvo a partir de **3C** y la sulfona **4d** mediante el procedimiento general para la obtención de compuestos alquinilados Se purificó en un sistema 9:1 Hexano-AcOEt obteniendo una relación diastereoisomérica 24:1, en 68% de rendimiento.

$[\alpha]_D -196^\circ$ (c.2.7 CHCl₃) RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.02-7.93 (m, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.62-7.46 (m, 4H), 7.26 (dd, J = 7.9, 6.2 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.80 (dd, J = 9.3, 2.3 Hz, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.09 y 4.68 (sistema AB, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 159.9, 143.6, 142.2, 141.3, 137.3, 133.3, 131.5, 129.9, 129.8, 128.2, 125.7, 125.4, 125.2, 113.8, 93.9, 88.2, 84.5, 63.8, 56.2, 55.3, 21.3. Sólido blanco, HRMS (ESI⁺): m/z calculada para C₂₅H₂₅O₄S: 421.14735, obtenida: 421.14695.

(R,S₅)-1-(4-(Clorobencen)-3-(metoximetoxi)-3-(-(2-(p-tolilsulfinil)fenil)-prop-1-ino. (5e)

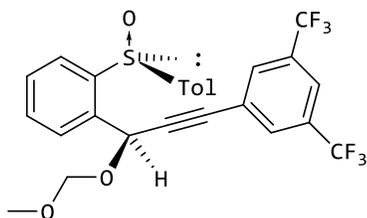


Se obtuvo a partir de **3C** y la sulfona **4e** mediante el procedimiento general para la obtención de compuestos alquinilados. Se purificó por cromatografía de placa preparativa con sistema de elución 9:1 Hexano-AcOEt y se obtuvo una relación diastereoisomérica 12:1, en 45% de rendimiento.

Aceite incoloro, $[\alpha]_D -170^\circ$ (c.2.7 CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.07 (t J = 1.8 Hz, 1H), 8.02-7.95 (m, 3H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 4 Hz, 4H) 6.00 (s, 1H), 5.08 y 4.68 (sistema AB, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 143.5, 142.1, 141.3, 133.0, 131.5, 130.0, 129.9, 129.8, 128.6, 128.2, 125.8, 125.7, 125.4, 124.1, 120.5, 100.2, 94.0, 86.9, 63.7, 56.2, 23.2. Aceite incoloro, HRMS (ESI⁺): m/z calculada para C₂₄H₂₂ClO₃S: 425.09782, obtenida: 425.09799

(R,S₅)-1-(-(3,5-Bistrifluorometil)fenil)-3-(metoximetoxi)-3-(-(2-(p-tolilsulfinil)fenil)-prop-1-ino. (5f)

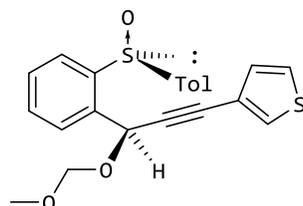


Se obtuvo a partir de **3C** y la sulfona **4f** mediante el procedimiento general para la obtención de compuestos alquinilados. Se purificó por cromatografía de placa preparativa usando 95:5 Hexano-AcOEt, obteniendo una relación diastereoisomérica 11:1, en 62% de rendimiento. El compuesto debe mantenerse en la oscuridad ya que resultó ser fotosensible y es un aceite incoloro.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.03-7.89 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.58-7.40 (m, 4H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.76 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 2H), 4.87 y 4.63 (Sistema AB, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 151.3, 145.7, 143.7, 142.6, 140.3, 136.5, 134.9, 134.3, 131.9, 131.0, 130.52, q 129.76, 128.3, 126.2, 125.8, 100.4, 91.1, 83.8, 73.8, 56.1, 21.47.

(R,S₅)-1-tiofen-3-(metoximetoxi)-3-(-(2-(p-tolilsulfinil)fenil)-prop-1-ino. (5g)

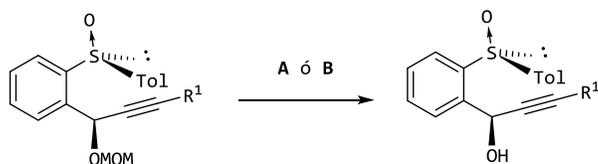


Se obtuvo a partir de **3C** y la sulfona **4g** mediante el procedimiento general para la obtención de compuestos alquinilados. Se purificó por cromatografía de placa preparativa 9:1 Hexano-AcOEt obteniendo una relación diastereoisomérica >49:1, en 48% de rendimiento. El compuesto es un aceite amarillo.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.02 - 7.96 (m, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 4H), 7.38 (dd, J = 3.0, 1.2 Hz, 1H), 7.29 - 7.16 (m, 3H), 7.01 (dd, J = 5.0, 1.2 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.08 y 4.68 (sistema AB, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 143.5, 142.1, 141.3, 137.0, 131.5, 129.9, 129.7, 129.6, 128.1, 125.6, 125.3, 94.0, 85.5, 83.3, 63.7, 56.2, 21.3.

METODOLOGÍAS GENERALES PARA DESPROTECCIÓN DE SULFÓXIDOS 5

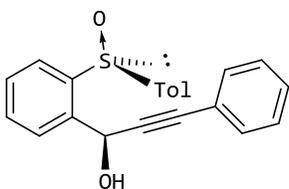


Método A:⁴⁴ A una solución de **5** (80 mg, 0.198 mmol, 1 eq.) en CH₂Cl₂ (5 mL) con agitación magnética a 0°C, se adicionó ZnBr₂ (66 mg, 0.297 mmol, 1.5 eq.) y *n*-PrSH (53 μL, 0.594 mmol, 3 eq.). Después de 20 min de agitación, se dejó alcanzar temperatura ambiente. Posteriormente, cuando se observó la desaparición de la materia prima en TLC, se diluyó la mezcla de reacción con CH₂Cl₂ y adicionaron 3 mL

de solución saturada de NaHCO_3 . El crudo de la reacción se filtró sobre Celita y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente fue removida a presión reducida y el residuo se purificó en cromatografía flash empleando como sistema de elución hexano:AcOEt para dar lugar al compuesto deseado.

Método B:⁴⁵ A una disolución del éter de MOM (40 mg, 1 mmol, 1 eq.) y 2,2'-bipiridina (468 mg, 3 mmol, 3.0 eq.) en CH_2Cl_2 (0.2 M) a 0°C bajo atmósfera de argón se adicionó TMSOTf (363 μL , 2 mmol, 2 eq.). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación por 30 min a esa temperatura. Después de la desaparición de la materia prima en TLC, se adicionó sucesivamente agua y éter (5 mL de c/uno) y la mezcla resultante se mantuvo en agitación hasta que la sal de piridinio (compuesto altamente polar en TLC) desapareció. La mezcla se extrajo con diclorometano y se lavó con HCl al 5% y solución saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó en cromatografía flash empleando como sistema de elución hexano:acetato de etilo (4:1) para dar lugar al compuesto deseado.

(*R,S*)-3-Fenil-1-(2-*p*-tolilsulfinil)fenil)prop-2-in-1-ol (6a)

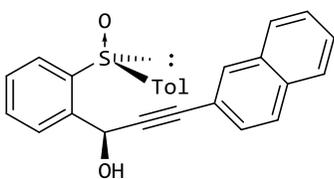


Se siguieron las metodologías generales A y B para desprotección de 5a. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash empleando como sistema de elución hexano-acetato de etilo (8:2) obteniendo 65% y 70% de rendimiento, respectivamente. El producto es un sólido blanco. Se obtuvo una muestra cristalina que permitió el análisis por difracción de rayos-X con el cual se determinó la estructura y configuración absoluta como (*R*, *S*₅).

$[\alpha]_D^{-175^\circ}$ (0.5, acetona). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.83-7.80 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.73 (dd, 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.43 (dtd, $J = 21.6, 7.4, 1.5$ Hz, 2H), 7.34-7.21 (m, 5H), 7.16 (d, $J = 8.0$, 2H), 6.07 (bs, 1H), 3.45 (bs, 1H), 2.27 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 142.4, 141.2, 141.1, 139.9, 131.8, 131.6, 130.1, 129.5, 128.7, 128.3, 128.0, 126.1, 125.5, 122.3, 88.1, 87.2, 61.3, 21.4. HRMS (ESI⁺): m/z calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}$: 346.1028, obtenida: 346.1035.

(*R,S*)-3-Naftil-1-(2-*p*-tolilsulfinil) fenil) prop-2-in-1-ol (6b)

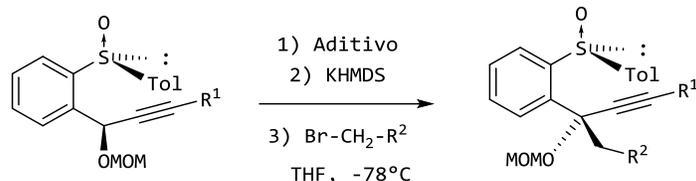


Se siguió la metodología general A para desprotección de 5b. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash empleando como sistema de elución hexano-acetato de etilo (8:2) obteniendo 58% de rendimiento. El producto es un sólido cristalino. P.f.: 125° - 127°

$[\alpha]_D^{-170^\circ}$ (0.6, acetona) RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.99 - 7.69 (m, 7H), 7.64 - 7.43 (m, 7H), 7.37 (dd, $J = 8.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 8.3, 3.0$ Hz, 2H), 6.15 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.50 (bs, 1H), 2.25 (s, 3H).

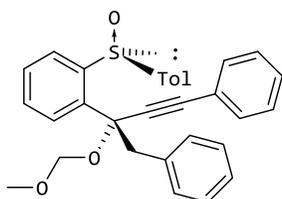
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 142.6, 141.7, 141.1, 139.7, 132.9, 132.7, 131.8, 131.6, 130.0, 129.5, 128.2, 127.9, 127.8, 127.7, 126.8, 126.6, 126.1, 126.0, 125.7, 119.3, 88.1, 87.7, 61.5, 21.3. HRMS (ESI-[H₂O]): m/z calculada para C₂₆H₁₉OS: 379.1158, obtenida: 379.1157.

PREPARACIÓN GENERAL DE COMPUESTOS CUATERNIZADOS (8)



A un matraz de fondo redondo cargado con el alcohol protegido (0.2310 mmol, 1 eq.) y éter 18-corona-6 (si el caso lo amerita 0.3 mmol, 1.3 eq.) en THF anhidro (6 mL) bajo atmósfera de argón y a -78°C, bajo agitación magnética, se adicionó KHMDS (280 µL, 1.2 eq.) y se dejó bajo esas condiciones por 10 min para la formación del anión. Posteriormente se añadió el halogenuro vía jeringa (0.3 mmol, 1.4 eq. Nota: si el halogenuro es sólido se disuelve en THF). La reacción fue monitoreada por TLC y al cabo de 1 h se añadieron 3 mL de una solución saturada de NHCl₄. Se extrajo con CH₂Cl₂, se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente fue removido a presión reducida. La mezcla resultante se purificó por cromatografía flash empleando como sistema de elución hexano-acetato de etilo (85:15).

(*S,S*)-1,4-Dibencen-3-(-(metoximetoxi)-3-(2-(*p*-tolilsulfinil)fenil)but-1-ino. (8aA)



Se obtuvo a partir de 5a y bromuro de bencilo 7A mediante el procedimiento general para la obtención de compuestos cuaternizados. Se obtuvo una relación diastereoisomérica 3:1, en 68% de rendimiento. Cuando se utilizó éter 18-corona-6 como aditivo la relación diastereoisomérica fue de 4:1 en 70% de rendimiento. Aceite amarillo.

Diastereoisómero mayoritario

[α]_D -211° [0.5, CHCl₃]. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.20 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.6-7.47 (m, 2H), 7.46-7.25 (m, 6H), 7.25-7.13 (m, 6H), 7.07-6.96 (m, 2H), 5.08 y 5.02 (sistema AB, 2H), 5.03, 3.37 (s, 3H), 3.06 y 2.85 (sistema AB, 2H), 2.32 (s, 3H).

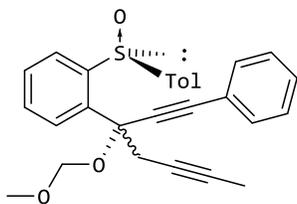
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 143.8, 143.7, 140.62, 140.00, 135.2, 131.6, 131.0, 129.9, 129.6, 129.3, 129.0, 128.6, 128.4, 127.5, 126.9, 126.7, 126.3, 121.9, 93.3, 92.31, 86.7, 82.8, 55.4, 49.4, 21.3. HRMS (ESI⁺): m/z calculada para C₃₁H₂₉O₃S: 481.18374, obtenida: 481.18277.

Diastereoisómero minoritario

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8.24 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.62-7.53 (m, 2H), 7.52-7.44 (m, 3H), 7.41-7.3 (m, 4H), 7.27-7.18 (m, 3H), 7.17-7.07 (m, 3H), 7.03-6.95 (m, 2H), 5.30 y 4.40 (sistema AB, 2H), 3.76 y 3.69 (sistema AB, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 143.6, 143.5, 141.42, 140.00, 136.9, 131.6, 131.4, 129.2, 129.1, 129.0, 128.9, 128.6, 128.3, 127.4, 126.8, 126.6, 126.2, 122.0, 93.5, 93.0, 86.5, 82.6, 55.2, 49.2, 21.1.

1-Bencen-3-(-(metoximetoxi)-3-(2-(*p*-tolilsulfinil)fenil)hepta-1,5-diino (8aB)



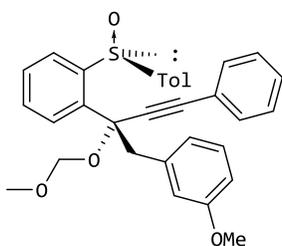
Se obtuvo a partir de 5a y 1-bromo-2-butino 7B mediante el procedimiento general para la obtención de compuestos cuaternizados. Se obtuvo con una relación diastereoisomérica 2:1, en 55% de rendimiento. Cuando se utilizó éter 18-corona-6 como aditivo la relación diastereoisomérica fue de 3:2 en 52% de rendimiento. La mezcla diastereoisomérica es un aceite de color amarillo.

Mezcla diastereoisomérica

$[\alpha]_D$: -120° [2.0, CHCl_3]. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8.13 (dd, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 8.02-7.94 (m, 1H), 7.92-7.87 (m, 1H), 7.84-7.77 (m, 1H), 7.63-7.42 (m, 13H), 7.39-7.25 (m, 6H), 7.25-7.13 (m, 4H), 5.45 y 4.89 (sistema AB, 2H), 5.38 y 4.59 (sistema AB), 3.47 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.43-3.32 (m, 1H), 3.21-2.98 (m, 3H), 2.34 (d, $J = 5.1$ Hz, 6H), 1.75 (bs, 5H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 145.0, 144.6, 143.9, 140.7, 140.5, 140.3, 132.0, 132.0, 130.5, 130.3, 129.7, 129.6, 129.6, 129.5, 129.1, 129.0, 128.5, 128.4, 127.9, 127.7, 127.2, 126.7, 126.1, 126.0, 125.1, 121.9, 93.6, 93.4, 90.7, 90.5, 87.5, 87.2, 80.8, 80.2, 79.6, 78.0, 74.2, 74.0, 57.0, 56.8, 35.3, 33.8, 21.4, 21.3. HRMS (ESI $^+$): m/z calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{S}$: 443.16809, obtenida: 443.16816.

(*S,S*)-1-Bencen-3-(-(metoximetoxi)-4-((3-metoxi)fenil)-3-(2-(*p*-tolilsulfinil)fenil)but-1-ino. (8aD)



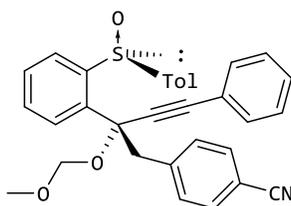
Se obtuvo a partir de 5a y bromuro de *m*-metoxibencilo 7D mediante el procedimiento general para la obtención de compuestos cuaternizados. Se obtuvo con una relación diastereoisomérica 3:2, en 82% de rendimiento. Cuando se utilizó éter 18-corona-6 como aditivo la relación diastereoisomérica fue de 3:1 en 85% de rendimiento. Aceite amarillo.

Diastereoisómero mayoritario

$[\alpha]_D$: -261° [0.5, CHCl_3]. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8.20 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.60-7.49 (m, 4H), 7.41-7.33 (m, 1H), 7.32, 7.16 (m, 8H), 7.08 (q, $J = 7.3, 6.7$ Hz, 1H), 6.79-6.72 (m, 1H), 6.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J = 2.7, 1.5$ Hz, 1H), 5.11 y 5.04 (sistema AB, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.05 y 2.83 (sistema AB, 2H), 2.33 (s, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 158.8, 143.3, 142.9, 141.3, 141.0, 136.9, 131.5, 130.3, 129.7, 129.1, 128.8, 128.7, 128.3, 128.3, 127.1, 126.7, 123.6, 121.9, 116.5, 112.8, 94.1, 91.2, 88.2, 80.6, 56.6, 55.0, 50.1, 21.4. HRMS (ESI⁺): m/z calculada para C₃₂H₃₁O₄S: 511.19430, obtenida: 511.19410.

(S,S)-1-Bencen-3-(-(metoximetoxi)-4-((4-ciano)fenil)-3-(2-(p-tolilsulfinil)fenil)but-1-ino. (8aE)



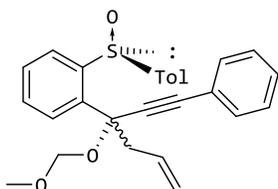
Se obtuvo a partir de 5a y bromuro de 4-(bromometil)benzonitrilo 7E mediante el procedimiento general para la obtención de compuestos cuaternizados. Se obtuvo con una relación diastereoisomérica 3:2, en 80% de rendimiento. Cuando se utilizó éter 18-corona-6 como aditivo la relación diastereoisomérica fue de 6:1 en 82% de rendimiento. Aceite amarillo intenso

Diastereoisómero mayoritario

[α]_D: -272° [2.5, CHCl₃]. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.16 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.60-7.45 (m, 7H), 7.41 (td, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.29-7.14 (m, 7H), 5.08 y 5.02 (sistema AB, 2H), 5.02 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.15 y 3.00 (sistema AB, 2H), 3.00 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 143.1, 142.9, 141.4, 141.1, 140.7, 131.9, 131.4, 131.2, 130.7, 129.7, 129.5, 129.1, 128.4, 128.0, 127.3, 126.9, 121.4, 118.9, 110.7, 94.2, 91.8, 87.6, 79.7, 56.7, 50.2, 21.3. HRMS (ESI⁺): m/z calculada para C₃₂H₂₈NO₃S: 506.17899, obtenida: 506.17860.

1-Bencen-3-(-(metoximetoxi)-3-(2-(p-tolilsulfinil)fenil)hex-5-en-1-ino (8aC)



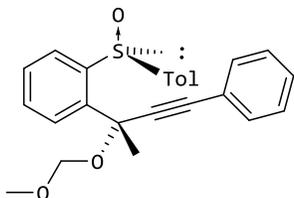
Se obtuvo a partir de 5a y bromuro de alilo 7C mediante el procedimiento general para la obtención de compuestos cuaternizados utilizando éter 18-corona-6 como aditivo. La relación diastereoisomérica fue de 7:3 en 64% de rendimiento. La mezcla diastereoisomérica es un aceite de color amarillo.

Mezcla diastereoisomérica

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.23-8.05 (m, 2H), 7.73 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.61-7.37 (m, 12H), 7.35-7.11 (m, 8H), 5.89-5.66 (m, 1H), 5.27-5.20 (d, J = 6 Hz, 1H), 5.10-4.85 (m, 2H), 4.74-4.63 (d, J = 5 Hz, 1H), 3.53-3.39 (m, 3H), 2.35 (m, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 146.0, 143.6, 143.9, 140.7, 140.5, 140.3, 132.0, 132.0, 130.5, 130.3, 129.7, 129.6, 129.6, 129.5, 129.1, 129.0, 128.5, 128.4, 127.9, 127.7, 127.2, 126.7, 126.1, 126.0, 125.1, 121.9, 93.6, 93.4, 90.7, 90.5, 80.8, 80.2, 79.6, 78.0, 74.2, 74.0, 57.0, 56.8, 48.8, 48.6, 35.3, 33.8, 21.4, 21.3. HRMS (ESI⁺): m/z calculada para C₂₇H₂₇O₃S: 431.16809, obtenida: 431.16817

(S,S)-1-Bencen-3-(-(metoximetoxi)-3-(2-(*p*-tolilsulfinil)fenil)but-1-ino (8aF)



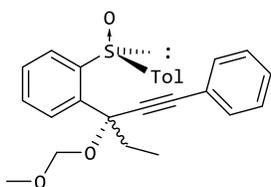
Se obtuvo a partir de 5a y yoduro de metilo 7F mediante el procedimiento general para la obtención de compuestos cuaternizados. Se obtuvo con una relación diastereoisomérica 4:1 en 72% de rendimiento. Aceite incoloro.

Diastereoisómero mayoritario

$[\alpha]_D^{25}$ c.: -234° [0.85, CHCl₃]. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.00-7.95 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.49-7.41 (m, 4H), 7.38-7.23 (m, 6H), 7.22-7.14 (m, 3H), 5.43 y 4.79 (sistema AB, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 142.2, 144.0, 142.8, 140.4, 132.0, 130.8, 129.6, 128.9, 128.4, 128.3, 128.0, 126.0, 125.5, 122.1, 94.5, 93.3, 89.1, 75.4, 56.2, 29.7, 21.4. HRMS (ESI⁺): m/z calculada para C₂₅H₂₅O₃S: 405.15244, obtenida: 405.15253.

1-Bencen-3-(-(metoximetoxi)-3-(2-(*p*-tolilsulfinil)fenil)pent-1-ino (8aG)



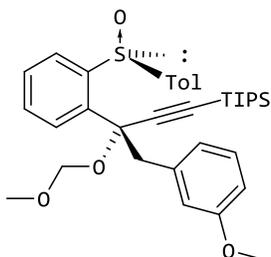
Se obtuvo a partir de 5a y yoduro de etilo 7G mediante el procedimiento general para la obtención de compuestos cuaternizados. Se obtuvo con una relación diastereoisomérica 3:1 en 70% de rendimiento. Aceite incoloro.

Mezcla diastereoisomérica

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.19 - 8.09 (m, 1H), 8.09 - 8.02 (m, 1H), 7.87 (dd, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 2H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.61 - 7.44 (m, 7H), 7.43 - 7.23 (m, 6H), 7.17 (dt, *J* = 11.5, 6.9 Hz, 3H), 5.20 (dd, *J* = 6.9, 2.5 Hz, 1H), 5.02 - 4.95 (m, 1H), 4.42 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.52 - 3.41 (m, 4H), 3.37 (s, 1H), 2.61 - 2.40 (m, 2H), 2.39 - 2.26 (m, 6H), 1.98 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.08 (dt, *J* = 19.1, 7.3 Hz, 1H), 0.93 (q, *J* = 7.3 Hz, 4H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 143.2, 145.0, 142.8, 140.4, 140.0, 132.1, 130.8, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.0, 126.0, 125.5, 122.1, 94.5, 93.7, 89.1, 75.4, 56.2, 29.7, 24.5, 23.9, 21.4. HRMS (ESI⁺): m/z calculada para C₂₆H₂₇O₃S: 419.16809, obtenida: 419.16676.

(S,S)-1-Triisopropilsilil-3-(-(metoximetoxi)-4-((3-metoxi)fenil)-3-(2-(*p*-tolilsulfinil)fenil)but-1-ino. (8cD)



Se obtuvo a partir de 5c y bromuro de *m*-metoxibencilo 7D mediante el procedimiento general para la obtención de compuestos cuaternizados. Se obtuvo con una relación diastereoisomérica 3:2 en 85% de rendimiento

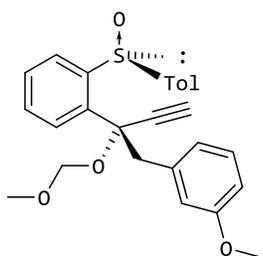
Cuando se utilizó éter 18-corona-6 como aditivo se obtuvo mezcla de 8cD (*r.d.* 24:1; *rdto.* 52%) y 8cD'. Aceite incoloro.

Diastereoisómero mayoritario

$[\alpha]_D$: -140° [0.5 , CHCl_3]. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8.25 (dd, $J = 7.9$, 1.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 7.2$, 5.5 Hz, 2H), 7.54-7.45 (m, 2H), 7.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.29-7.20 (m, 2H), 7.04 (t, $J = 7.9$, 1H), 6.73-6.68 (m, 1H), 6.59 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.37-6.29 (m, 1H), 5.12 y 5.00 (sistema AB, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.87 y 2.56 (sistema AB, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.09-1.02 (m, 21H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 158.7, 143.4, 142.8, 141.5, 140.9, 136.9, 130.0, 129.8, 129.3, 128.9, 128.3, 127.2, 126.4, 123.6, 116.8, 112.2, 105.0, 94.1, 93.2, 81.4, 56.6, 55.0, 49.9, 21.4, 18.5, 11.2. HRMS (ESI $^+$): m/z calculada para $\text{C}_{35}\text{H}_{47}\text{O}_4\text{SSi}$: 591.29643, obtenida: 591.29561

(S,S)-3-(-(Metoximetoxi)-4-((3-metoxi)fenil)-3-(2-(*p*-tolilsulfinil)fenil)but-1-ino. (8cD')

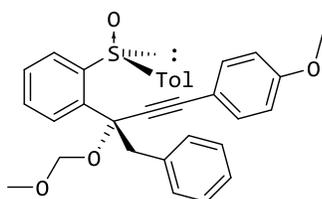


Se obtuvo a partir de **5c** y bromuro de *m*-metoxibencilo **7D** mediante el procedimiento general para la obtención de compuestos cuaternizados cuando se utilizó éter 18-corona-6 como aditivo en 22% de rendimiento, siendo prácticamente un solo diastereoisómero. Líquido incoloro.

Diastereoisómero mayoritario

$[\alpha]_D$ [$c.1.0$ cloroformo: -209°] RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8.21 (dd, $J = 7.9$, 1.3 Hz, 1H), 7.64-7.51 (m, 2H), 7.56-7.46 (m, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.0$, 1.5 Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.07 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.73 (ddd, $J = 8.5$, 2.7, 1.2 Hz, 1H), 6.57-6.47 (m, 1H), 6.44 (dd, $J = 2.7$, 1.5 Hz, 1H), 5.08 y 4.99 (sistema AB, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.94 y 2.68 (sistema AB, 2H), 2.81 (s, 1H), 2.35 (s, 3H). HRMS (ESI $^+$): m/z calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{S}$: 435.16300, obtenida: 435.16346.

(S,S)-4-Bencen-1-(4-metoxibencen)-3-(-(metoximetoxi)-3-(2-(*p*-tolilsulfinil)fenil)but-1-ino (8dA)



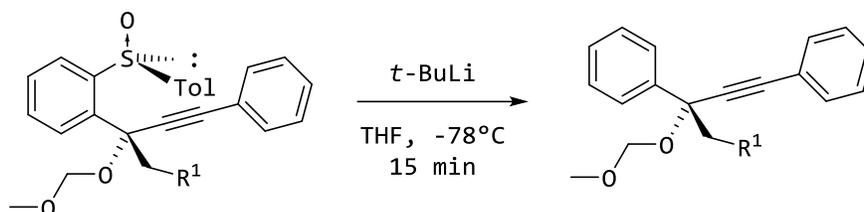
Se obtuvo a partir de **5d** y bromuro de bencilo **7A** mediante el procedimiento general para la obtención de compuestos cuaternizados. Se obtuvo con una relación diastereoisomérica 7:3 en 71% de rendimiento. Aceite amarillo

Diastereoisómero mayoritario

$[\alpha]_D$: -289° [0.68 , CHCl_3]. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8.20 (dd, $J = 8.0$, 1.4 Hz, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 7.52-7.39 (m, 3H), 7.35 (dd, $J = 7.9$, 1.4 Hz, 1H), 7.28-7.17 (m, 3H), 7.16-7.06 (m, 3H), 6.98 (dd, $J = 7.5$, 2.0 Hz, 2H), 6.92-6.84 (m, 2H), 5.31 (d, 7.2 Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H) 3.83 (s, 3H), 3.78 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

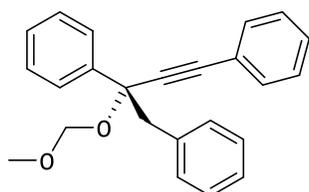
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 158.7, 143.2, 142.9, 141.3, 141.0, 136.9, 131.5, 130.3, 129.7, 129.1, 128.8, 128.7, 128.3, 128.3, 127.1, 126.7, 123.6, 121.9, 116.5, 112.8, 94.1, 91.2, 88.2, 80.6, 56.6, 55.0, 50.1, 21.4. HRMS (ESI $^+$): m/z calculada para $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{S}_1$: 511.1943, obtenida: 511.1935

METODOLOGÍA GENERAL PARA REACCIONES DE DESULFINILACIÓN



A una solución del compuesto cuaternizado **8** (0.106 mmol, 1 eq.) en THF anhidro (10 mL) bajo atmósfera de argón y a -78°C , se adicionó en una sola porción una solución de $t\text{-BuLi}$ (0.425 mmol, 4 eq. 1.7 M) y se dejó bajo agitación magnética por 15 min. Posteriormente se adicionó una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con AcOEt . El disolvente fue removido a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna flash con sistema de elución 95:5 Hexano: AcOEt para obtener los compuestos **9**.

(*R*)-1,3,4-Tribencen-3-(metoximetoxi)but-1-ino (**9aA**)

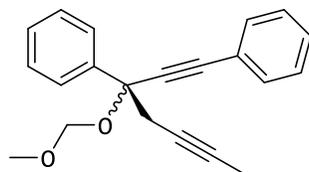


Se obtuvo a partir de **8aA** mediante el procedimiento general para las reacciones de desulfuración. El compuesto es un aceite incoloro y se obtuvo en 90% de rendimiento.

$[\alpha]_D$: -36° [0.5, CHCl_3]. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.58 (dt, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 2H), 7.47 – 7.39 (m, 2H), 7.32 (dd, $J = 6.2, 2.3$ Hz, 6H), 7.18 (dd, $J = 4.5, 2.0$ Hz, 3H), 7.09 (dq, $J = 5.1, 1.9$ Hz, 2H), 4.88 y 4.79 (sistema AB, 2H), 3.46 y 3.19 (sistema AB, 2H), 3.36 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 141.8, 136.0, 131.6, 131.1, 128.6, 128.3, 128.0, 127.9, 127.3, 126.7, 126.5, 122.5, 93.6, 90.2, 87.94, 79.6, 56.3, 51.59. HRMS ($\text{M}+[\text{NH}_4^+]$): m/z calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_1\text{O}_2$: 360.19635, obtenida: 360.19713.

1,3-Dibencen-3-(metoximetoxi)hepta-1,5-diino. (**9aB**)

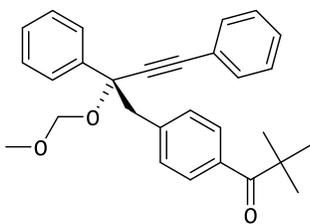


Se obtuvo a partir de **8aB** (mezcla diastereoisomérica 3:2) mediante el procedimiento general para las reacciones de desulfuración. El compuesto es un aceite incoloro y se obtuvo en 88% de rendimiento.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.76 – 7.68 (m, 2H), 7.55 (dd, $J = 6.9, 3.0$ Hz, 2H), 7.44 – 7.28 (m, 6H), 4.98 y 4.86 (sistema AB, 2H), 3.43 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 3.01 y 2.89 (sistema AB, 2H), 1.75 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 146.4, 131.8, 128.6, 128.3, 128.1, 128.0, 126.4, 122.5, 93.7, 88.8, 87.8, 78.5, 78.0, 74.2, 56.3, 36.2, 3.61. HRMS ($\text{M}+[\text{NH}_4^+]$): m/z calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_1\text{O}_2$: 322.18070, obtenida: 322.18056

(*R*)-1-(4-(2,4-Difenilbut-3-in-1-il)-2-(metoximetoxi) fenil)-2,2-dimetilpropan-1-ona. (**10**)

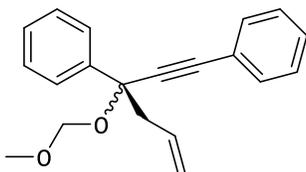


Se obtuvo a partir de **8aE** mediante el procedimiento general para las reacciones de desulfonilación. El compuesto es un aceite incoloro y se obtuvo en 92% de rendimiento.

$[\alpha]_D$: -58° [0.5, CHCl_3]. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.57 (dd, $J = 8.0, 6.2$ Hz, 4H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.34 (t, $J = 3.8$ Hz, 6H), 7.19 – 7.09 (m, 2H), 4.87 y 4.79 (sistema AB, 2H), 3.48 y 3.21 (sistema AB, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 208.1, 141.6, 139.4, 136.5, 131.62, 130.7, 128.7, 128.1, 128.0, 127.2, 126.6, 122.32, 93.6, 90.4, 87.6, 79.2, 56.3, 51.3, 44.1, 28.1. HRMS ($\text{M}+[\text{NH}_4^+]$): m/z calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_1\text{O}_3$: 444.25387, obtenida: 444.25551.

1,3-Dibencen-3-(metoximetoxi)hex-5-en-1-ino (**9aC**)

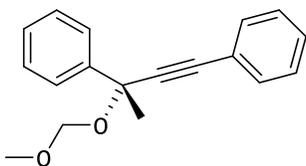


Se obtuvo a partir de **8aC** (mezcla diastereoisomérica 7:3) mediante el procedimiento general para las reacciones de desulfonilación. El compuesto es un aceite incoloro y se obtuvo en 90% de rendimiento.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.72 – 7.63 (m, 2H), 7.56 – 7.47 (m, 3H), 7.42 – 7.28 (m, 5H), 5.90 – 5.73 (m, 1H), 5.08 (dd, $J = 2.3, 1.3$ Hz, 1H), 5.04 (q, $J = 2.3, 1.5$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.94 (ddt, $J = 13.6, 7.1, 1.3$ Hz, 1H), 2.74 (ddt, $J = 13.7, 7.2, 1.3$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 141.9, 133.0, 131.7, 128.6, 128.34, 128.11, 127.9, 126.5, 126.4, 118.4, 93.6, 89.3, 88.0, 78.6, 56.3, 49.6. HRMS ($\text{M}-[\text{MOM}]$): m/z calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}$: 231.1174, obtenida: 231.1180.

(*R*)-1,3-Dibencen-3-(metoximetoxi)but-1-ino. (**9aF**)

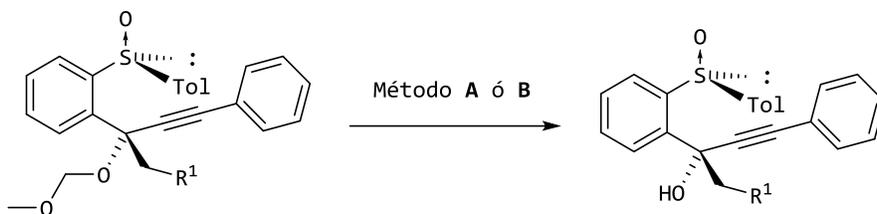


Se obtuvo a partir de **8aF** mediante el procedimiento general para las reacciones de desulfonilación. El compuesto es un aceite incoloro y se obtuvo en 85% de rendimiento.

$[\alpha]_D$: -35° [0.64, CHCl_3]. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.76 – 7.67 (m, 2H), 7.52 (dd, $J = 6.9, 3.2$ Hz, 2H), 7.35 (qt, $J = 7.7, 4.2$ Hz, 6H), 4.97 (dd, $J = 6.3, 1.8$ Hz, 1H), 4.77 (dd, $J = 6.4, 1.8$ Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 1.89 (s, 3H).

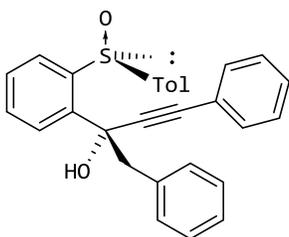
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 143.6, 140.7, 131.7, 130.7, 129.5, 128.9, 128.6, 122.1, 92.3, 85.5, 70.4, 32.1.

DESPROTECCIÓN DE LOS COMPUESTOS 8



Se siguieron las metodologías A y B de desprotección para la obtención de los alcoholes terciarios **11**.

(S,S)-1,3-Difenil-2-(2-*p*-tolilsulfinil)fenil)but-3-in-2-ol (11aA)

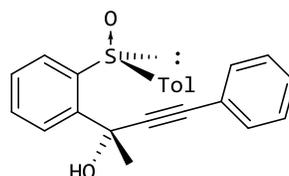


Se obtuvo a partir de **8aA** mediante el procedimiento general para las reacciones de desprotección. El compuesto es un sólido blanco y se obtuvo a través de las metodologías A y B en 60% y 50% de rendimiento, respectivamente.

$[\alpha]_D$: -227° [1.0, CHCl_3]. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.63 y 7.18 (sistema AA'BB', 4H), 7.54 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 3H), 7.32 (tt, $J = 6.3, 4.6$ Hz, 8H), 3.64 y 3.39 (sistema AB, 2H), 2.85 (bs, 1H), 2.32 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 144.2, 144.1, 141.6, 140.7, 135.1, 131.7, 131.2, 130.5, 129.7, 129.5, 128.9, 128.5, 128.2, 127.8, 127.5, 126.5, 126.3, 122.0, 90.1, 88.8, 75.7, 51.1, 21.3. HRMS (ESI+): m/z calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{S}$: 437.15706, obtenida: 437.15800

(S,S)-3-Fenil-1-metil-1-(2-*p*-tolilsulfinil)fenil)prop-2-in-1-ol. (11aF)

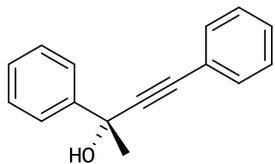


Se obtuvo a partir de **8aF** mediante las metodologías A y B para las reacciones de desprotección. El compuesto es un sólido blanco y se obtuvo a través de las dos metodologías en 65% y 71% de rendimiento, respectivamente.

$[\alpha]_D$: -226° [0.42, CHCl_3]. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.09-8.03 (m, 1H), 7.70 (dt, $J = 5.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.53 y 7.16 (sistema AA'BB', 4H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.31-7.24 (m, 3H), 3.30 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 1773 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 143.7, 143.6, 143.2, 140.7, 131.7, 130.7, 129.5, 128.9, 128.6, 128.2, 126.8, 126.4, 126.2, 122.1, 92.8, 85.5, 70.6, 32.4, 21.3.

(R)-2,4-difenilbut-3-in-2-ol (R-13)



Se obtuvo a partir de **11aF** mediante el procedimiento general para las reacciones de desulfonilación. El compuesto es un aceite incoloro y se obtuvo en 84% de rendimiento.

$ee = 97\%$, $[\alpha]_D = -8.25^\circ$ (c. 0.4, CHCl_3), $+5.2^\circ$ (c. 2.5, CHCl_3)⁴⁶, -4.0° (c. 1.85, CHCl_3)⁴⁷, -6.0° (c. 0.66, CHCl_3)⁴⁸ RMN ¹H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (dd, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 2H), 7.49 (dt, $J = 7.2, 3.4$ Hz, 2H), 7.44 - 7.28 (m, 6H), 2.45 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 1.88 (s, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl_3) δ 145.8, 131.8, 128.6, 128.6, 128.4, 128.0, 125.2, 122.8, 92.6, 85.2, 70.6, 33.4

HPLC: CHIRALCEL OJ 250 x 4.6 mm 10 μm , 10% isopropanol en hexano 1.0 mL/min T_R : 11.5 (minoritario), 15.1 (mayoritario).

8 REFERENCIAS

1. Modern Acetylene Chemistry, (Eds. Stang, P.J.; Diederich, F.), VCH, Weinheim, 1995.
2. a) Fuji, K. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2037-2066; b) Corey, E. J.; Guzmán-Pérez, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 388-401; c) Christoffers, J.; Mann, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4591-4597.
3. Witulski, B.; Zimmermann, A.; Gowans, N.D. *Chem. Commun.* **2002**, 2984-2985.
4. Trost, B. M.; Ball, Z. T. *Synthesis* **2005**, 853-887.
5. a) Cozzi, P. G.; Hilgraf, R.; Zimmermann, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4095; b) Pu, L. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9873.
6. Jeon, S. J.; Li, H.; Garcia, C.; LaRochelle, L. K.; Walsh, P.J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 448.
7. Denmark, S. E.; Fu, J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2763
8. Schmidt, F.; Stemmler, R. T.; Rudolph, J.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 454.
9. a) Oppolzer, W.; Radinov, R. N. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 170. b) Salvi, L.; Jeon, S.-J.; Fisher, E. L.; Carroll, P. J. Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 16119.
10. Hatano, M.; Ishihara, K. *Synthesis* **2008**, 1647.
11. Solladié, G. *Synthesis* **1981**, 185.
12. Rayner, D. R.; Gordon, A. J.; Mislou, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4854.
13. Andersen, K. K. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1953.
14. Field, L.; Clark, C. D. *Org. Syntheses, Coll. Vol. IV*, **1978**, 674.
15. Mioskowski, C.; Solladié, G. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 227.
16. Llera, J.M.; Fernandez, I.; Alcudia, F. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7299.
17. Fernandez, I.; Khiar, N.; Llera, J. M.; Alcudia, F. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6789.
18. Lu, B. Z.; Jin, F.; Zhang, Y.; Wu, X.; Wald, S. A.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1465.
19. Mukaiyama, T.; Suzuki, K.; Soai, K.; Sato, T. *Chem. Lett.* **1979**, 447.
20. Pu, L.; Yu, H.-B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757.
21. Niwa, S.; Soai, K.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 937.
22. Chelucci, G.; Conti, S.; Falorni, M.; Giacomelli, G. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8251.
23. Ishizaki, M.; Oshino, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1901.
24. Kang, Y.-F.; Liu, L.; Wang, R.; Yan, W.-J.; Zhou, Y.-F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3155.
25. Kang, Y.; Wang, R.; Liu, L.; Da, C.; Yan, W.; Xu, Z. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 863.
26. Wolf, C.; Liu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10996.
27. Xu, M.-H.; Pu, L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4555.
28. a) Trost, B. M.; Weiss, A. H.; von Wangelin, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8. b) Trost, B. M.; Weiss, A. H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4461.
29. Hatano, M.; Ishihara, K. *Synthesis* **2008**, 1647.
30. a) Shibasaki, M.; Kanai, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2853. b) Thompson, A. S.; Corley, E. G.; Huntington, M. F.; Grabowski, E. J. *J. Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8937.
31. Lu, G.; Li, X.; Jia, X.; Chan, W. L.; Chan, A. S. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *115*, 5211.
32. Motoki, R.; Kanai, M.; Shibsaki, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2997.
33. Antczak, M. I.; Cai, F.; Ready, J. M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 184.
34. García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Parra, A.; Marzo, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1577.
35. Smorada, R. L.; Truce, W. E. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3444.

36. García Ruano, J. L.; Marzo, L.; Alvarado, C.; Marcos, V.; Alemán, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9775.
37. García Ruano, J.L.; Alemán, J.; Marzo, L.; Alvarado, C.; Tortosa, M.; Díaz-Tendero, S.; Fraile, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2712.
38. Pérez, I.; Yuste, F.; Sánchez-Obregón, R.; Toscano, R.A.; Alemán, J.; Marzo, L.; García Ruano, J. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3314.
39. Sartori, G.; Ballini, R.; Bigi, F.; Bosica, G.; Maggi, R.; Righi, P. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 199.
40. Nair, V.; Augustine, A.; Suja, T. D. *Synthesis* **2002**, 2259
41. Roth, G. J.; Liepold, B.; Müller, S. G.; Bestmann, H. J. *Synthesis* **2004**, 59.
42. Shimada, H.; Kikuchi, S.; Okuda, S.; Haraguchi, K.; Tanaka, H. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6008.
43. a) Helal, C. J.; Magriotis, P. A.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10938. b) Kitamura, T.; Kotani, M.; Fujiwara, Y. *Synthesis* **1998**, 1416. c) Tykwinsky, R.; Williamson, B. L.; Fischer, D. R.; Sang, P. J.; Arif, A. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5235.
44. Hyun Han, J.; Eun Kwon, Y.; Sohn, J.-H. Hyun Ryu, D. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 1673.
45. Fujioka, H.; Kubo, O.; Senami, K.; Minamitsuji, Y.; Maegawa, T. *Chem Commun.* **2009**, 4429.
46. Cozzi, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2895-2898.
47. Forrat, V. J.; Prieto, O.; Ramón, D. J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4431.
48. Liu, L.; Wang, R.; Kang, Y.-F.; Chen, C.; Xu, Z.-Q.; Zhou, Y.-F.; Ni, M.; Cai, H.-Q.; Gong, M.-Z. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1084.
49. Riddell, N.; Tam, W. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1934.
50. García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Marzo, L.; Alvarado, C.; Tortosa, M.; Díaz-Tendero, S.; Fraile, A. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8414.
51. Tang, X.; Dai, C.; Zhu, Q. Chinese patent CN 106565553. Apr 19, 2017. (CA 166:490267).
52. Pirkle, W. H.; Hoekstra, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1832.