



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

CUATERNIZACIÓN DE POSICIONES PROPARGÍLICO-BENCÍLICAS CON
ELECTRÓFILOS DIVERSOS

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. BALÚ ADRIÁN CRUZ DELGADO

Dr. FRANCISCO YUSTE LÓPEZ
INSTITUTO DE QUÍMICA, U.N.A.M

CIUDAD DE MÉXICO, JUNIO 2021



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

**CUATERNIZACIÓN DE POSICIONES PROPARGÍLICO-BENCÍLICAS CON
ELECTRÓFILOS DIVERSOS**

**TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

DOCTOR EN CIENCIAS

P R E S E N T A

M. en C. BALÚ ADRIÁN CRUZ DELGADO

Dr. FRANCISCO YUSTE LÓPEZ

INSTITUTO DE QUÍMICA, U.N.A.M



Ciudad de México, junio 2021

La presente Tesis Doctoral 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 de la DGAPA-UNAM (Proyecto PAPIIT-IN205319) y del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), a través de una beca de Doctorado (No. de becario 335839).

Los resultados obtenidos de este trabajo generaron la siguiente publicación:

B. Cruz-Delgado, R. I. Rodríguez, A. Rosado-Abón, R. Sánchez-Obregón, F. Yuste, J. Alemán. **Stereocontrolled Addition of Scrambling *ortho*-Sulfinyl Carbanions: Easy Access to Homopropargylamines and α -Allenylamines** *Organic Letters* **2020**, 22(6), 2431-2436.

<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c00625>

AGRADECIMIENTOS

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

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el apoyo recibido a través de una beca de Doctorado (No. de becario 335839).

Al Dr. Francisco Yuste López por darme la oportunidad de pertenecer a su grupo de trabajo, por su guía y paciencia brindada.

Al Dr. Rubén Sánchez Obregón por sus valiosos aportes durante mi estancia en el laboratorio 2-1.

A mi Comité Tutor Dr. José Norberto Farfán y Dr. Marcos Hernández Rodríguez por sus valiosos comentarios y sugerencias en cada evaluación semestral.

A el H. Jurado por las valiosas aportaciones y observaciones para mejorar el presente trabajo.

A los técnicos académicos, Dr. Rubén Gaviño, Q. Angeles Peña, Q.F.B. Rocío Patiño (q.e.d.), Dr. Rubén Toscano y Dra. Carmen García por su apoyo en el análisis de muestras.

A mi amigo Juan Venegas por sus valiosos comentarios dentro y fuera del laboratorio, así como a mis compañeros de laboratorio.

A la Dra. Irma Gavilan por su amistad brindada.

A la M. en C. Eréndira Torales por su apoyo incondicional.

De manera especial, a mi familia, de quien siempre he contado con su apoyo incondicional.

A la UNAM, por ser mi segundo hogar.

Abstract

In chapter one of the present thesis the synthesis of homopropargylamines and α -allenyl amines diastereomerically pure is described. The reaction of *ortho*-sulfinylpropargyl carbanions with optically active sulfinilimines affords two different families of compounds: this particular chemodivergency is importantly affected by the nature of the employed base, and assisted by the configuration of the electrophile, displaying no alteration in the stereocontrol of both reactions. α -Allenylamines are formed exclusively using *R*-sulfinyl aldimines as electrophiles, while homopropargylamines result when *S*-sulfinyl aldimines are employed. In chapter two, the usefulness of this methodology is presented, where several electrophiles are used to generate diastereomerically pure quaternary carbon centers.

Resumen

En el capítulo uno de la presente tesis se describe la síntesis de homopropargilaminas y α -alenilaminas diastereoméricamente puras. La reacción de carbaniones *ortho*-sulfinilpropargílicos con sulfiniliminas ópticamente activas da origen a dos diferentes familias de compuestos; esta particular quimiodivergencia es afectada de manera importante por la naturaleza de la base empleada y asistida por la configuración del electrófilo sin alterar el estereocontrol de ambas reacciones. Cuando se emplean como electrófilos *R*-sulfinilaldiminas se forman exclusivamente α -alenilaminas mientras que cuando se usan *S*-sulfinilaldiminas se obtienen homopropargilaminas. En el capítulo 2, se presenta la utilidad de esta metodología donde el empleo de otros electrófilos da lugar a centros cuaternarios diasterioméricamente puros.

Índice general

Capítulo 1: Síntesis de homopropargilaminas y α-alenilaminas	1
1.1 Introducción.....	2
1.2 Homopropargilaminas.....	3
1.2.1 Métodos de síntesis de homopropargilaminas.....	3
1.3 Alenos tetrasustituidos.....	7
1.4 α -Alenilaminas.....	8
1.4.1 Métodos de síntesis de α -alenilaminas.....	9
1.5 Construcción de centros cuaternarios quirales mediante el uso de <i>o</i> -sulfinilbencil carbaniones.....	11
1.5.1 Construcción de alenos trisustituidos quirales mediante el uso de <i>o</i> -sulfinilbencil carbaniones.....	15
1.6 Justificación.....	17
1.7 Objetivos.....	18
1.8 Resultados y discusión.....	19
1.8.1 Preparación de materias primas.....	19
1.8.2 Síntesis de (<i>S</i>)-sulfinilaldiminas.....	20
1.8.3 Reacciones de cuaternización del alquino 4	20
1.8.4 Síntesis de (<i>R</i>)-sulfinilaldiminas.....	23
1.8.5 Reacción de alenización.....	24
1.8.6 Extrapolación de las reacciones de cuaternización y alenización con diferentes sustituyentes en el alquino.....	27
1.8.7 Mecanismo propuesto para la transformación asimétrica.....	29
1.8.8 Remoción de los auxiliares quirales.....	32
1.9 Conclusiones.....	35
1.10 Sección experimental.....	36
Capítulo 2: Reacciones de cuaternización con α-haloésteres	56
2.1 Introducción.....	57
2.2 Síntesis de centros cuaternarios quirales.....	58
2.3 Ciclaciones promovidas por electrófilos. Síntesis de heterociclos.....	60
2.4 Justificación.....	64

2.5 Objetivos.....	65
2.6 Resultados y discusión	66
2.6.1 Reacciones de cuaternización de 4	66
2.6.2 Ciclación de ácidos alquinoicos	73
2.6.3 Bromolactonización de ácidos alquinoicos.....	75
2.6.4 Influencia del grupo sulfonilo en las reacciones de lactonización	77
2.6.5 Reacciones de cuaternización con compuestos carbonílicos como electrófilos	79
2.6.6 Ciclación de los alcoholes 36a y 36b con AuCIPPh ₃	81
2.7 Conclusiones	83
2.8 Sección experimental	84
Anexo: Publicación.....	96

Índice de Esquemas

Capítulo 1: Síntesis de homopropargilaminas y α-alenilaminas	1
Esquema 1.1 Síntesis de homopropargilaminas mediante el uso de bases de Schiff	3
Esquema 1.2 Apertura de aziridinas para la obtención de homopropargilaminas	4
Esquema 1.3 Síntesis de (+)-subcosina II	4
Esquema 1.4 Sulfinilaminas como electrófilos en la síntesis de homopropargilaminas	5
Esquema 1.5 Síntesis de homoalil-homopropargilaminas	5
Esquema 1.6 Reacción de multicomponentes en la síntesis de homopropargilaminas.....	6
Esquema 1.7 Síntesis de homopropargilaminas con un catalizador de cobre.....	6
Esquema 1.8 Micomicin (XXIII), Ácido Lamenalénico (XXIV), Fucoxantina (XXV), Lauraleno (XXVI) y Obtusaleno (XXVII).....	8
Esquema 1.9 Síntesis de α -alenilaminas.....	9
Esquema 1.10 Síntesis de α -alenilaminas mediante una reacción de Petasis.....	10
Esquema 1.11 Síntesis de homoalenilaminas catalizadas por un derivado aminoalcohol..	10
Esquema 1.12 Síntesis de α -alenilaminas mediante un reordenamiento [2+3].....	11
Esquema 1.13 Construcción de carbonos bencílicos quirales de sulfóxidos XL	12
Esquema 1.14 Construcción de centros bencílicos asimétricos	13

Esquema 1.15 Estereodivergencia de la reacción de cuaternización de los sulfóxidos XLIX	14
Esquema 1.16 Cuaternización de posiciones propargílico-bencílicas	14
Esquema 1.17 Síntesis de alenos quirales.....	15
Esquema 1.18 a) Reacción de alquilación, b) Isomerización de alquinos.....	16
Esquema 1.19 Preparación de materias primas	19
Esquema 1.20 Síntesis de (S)-sulfinilaldiminas	20
Esquema 1.21 Síntesis de (R)-sulfinilaldiminas.....	24
Esquema 1.22 Síntesis de alquinos mediante una reacción de Corey-Fuschs	27
Esquema 1.23 Síntesis de alquililsulfonas.....	28
Esquema 1.24 Alquilación del sulfóxido 2	28
Esquema 1.25 Mecanismo propuesto para la formación de homopropargilaminas.....	31
Esquema 1.26 Mecanismo propuesto para la formación de alenilaminas	32
Esquema 1.27 Remoción de los grupos sulfinilo del compuesto 6a	33
Esquema 1.28 Remoción de los grupos sulfinilo del compuesto 7'a	34
Capítulo 2: Reacciones de cuaternización con α-haloésteres.....	56
Esquema 2.1 Obtención de carbonos cuaternarios en reacciones catalizadas por Pd	58
Esquema 2.2 Síntesis de tetra-arilmetano	59
Esquema 2.3 Construcción de carbonos tetrasustituidos a partir de sales cuaternarias de amonio.....	60
Esquema 2.4 Simetría de orbitales moleculares a) LUMO del complejo, b) HOMO del alquino, c) LUMO del alquino	62
Esquema 2.5 Anillación nucleofílica intramolecular promovida por electrófilos	63
Esquema 2.6 Síntesis del compuesto 16	66
Esquema 2.7 Cuaternización del sustrato 4	69
Esquema 2.8 Cuaternización del sustrato 4 con α -bromopropionato de metilo	70
Esquema 2.9 Síntesis del éster tosilado 19	70
Esquema 2.10 Isomerización del compuesto 4	71
Esquema 2.11 Cuaternización de 4 con α -bromopropionato de metilo	71
Esquema 2.12 Hidrólisis en medio básico de 17a	72
Esquema 2.13 Hidrólisis en medio básico de 18a	72

Esquema 2.14 Hidrólisis con LiOH del compuesto 18a	73
Esquema 2.15 Ciclación del ácido alquinoico 21a	74
Esquema 2.16 Ciclación del ácido alquinoico 22a	74
Esquema 2.17 Mecanismo de ciclación de ácidos alquinoicos con CuBr	75
Esquema 2.18 Bromolactonización del ácido alquinoico 21a	76
Esquema 2.19 Bromolactonización del ácido alquinoico 22a	76
Esquema 2.20 Mecanismo de bromolactonización de ácidos alquinoicos.....	77
Esquema 2.21 Oxidación del grupo sulfóxido.....	77
Esquema 2.22 Lactonización de ácidos alquinoicos sulfonilados con ácidos de Lewis.....	78
Esquema 2.23 Bromolactonización del ácido alquinoico 30	79
Esquema 2.24 Cuaternización de 4 con benzaldehído.....	80
Esquema 2.25 Cuaternización del sustrato 4 con diversos aldehídos.....	80
Esquema 2.26 Obtención del alcohol alénico 40	81
Esquema 2.27 Ciclación del alcohol propargílico 36a	81
Esquema 2.28 Ciclación del alcohol propargílico 36b	82

Índice de Figuras

Capítulo 1: Síntesis de homopropargilaminas y α-alenilaminas	1
Figura 1.1 Geometría tetraédrica de alenos	7
Figura 1.2 Estructura de difracción de rayos-X del compuesto 6a	23
Figura 1.3 Estructura de difracción de rayos-X del compuesto 7'f	27
Capítulo 2: Reacciones de cuaternización con α-haloésteres	56
Figura 2.1 Espectro de RMN- ¹ H del compuesto 16	67
Figura 2.2 Espectro de RMN- ¹³ C del compuesto 16	68
Figura 2.3 Espectro de RMN-HMBC del compuesto 16	69
Figura 2.4 (a) Difracción de rayos-X del compuesto 32 . (b) Difracción de rayos-X del compuesto 33	78

Índice de Tablas

Capítulo 1: Síntesis de homopropargilaminas y α-alenilaminas	1
Tabla 1.1: Optimización de la reacción de cuaternización	21
Tabla 1.2: Alcance de la reacción de cuaternización.....	22
Tabla 1.3: Optimización de la reacción de alenización.....	25
Tabla 1.4: Alcance de la reacción de alenización.....	26
Tabla 1.5: Extrapolación de las reacciones de cuaternización y alenización	29

Capítulo 1

Síntesis de homopropargilaminas y α -alenilaminas

1.1 Introducción

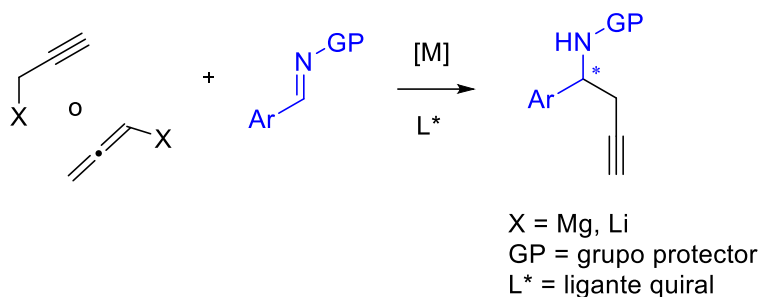
En años recientes los compuestos acetilénicos se han convertido en un tópico de gran interés dentro de la química de materiales. También son ampliamente utilizados como materiales de partida para la síntesis de una gran diversidad de compuestos incluyendo los productos naturales.

Por otro lado, los alenos también son compuestos importantes dentro del área de la química de materiales y de la síntesis orgánica. Los sustratos alénicos se utilizan con frecuencia como precursores de productos naturales o compuestos heterocíclicos, los cuales son de interés en la industria farmacéutica debido a su tendencia a presentar actividad farmacológica.

El control de la estereoquímica de los productos de las reacciones orgánicas es una de las grandes motivaciones de los químicos en el área de síntesis. Para lograr este cometido se tienen a disposición una gran cantidad de metodologías, por ejemplo, el uso de catalizadores quirales, la resolución enzimática o bien el uso de auxiliares quirales. Dentro del último grupo, el empleo del grupo sulfinilo como inductor quiral ha permitido obtener excelentes resultados en reacciones diastereoselectivas. La aplicación de este inductor quiral se ha extrapolado a la formación de carbaniones *o*-sulfinilbencílicos, los cuales son especies nucleofílicas altamente reactivas, que en presencia de una gran variedad de electrófilos han conducido a la formación de carbonos cuaternizados con excelentes resultados diastereoméricos de difícil acceso por otras metodologías.

1.2 Homopropargilaminas

Las aminas homopropargílicas mantienen un sitio preponderante en síntesis orgánica, puesto que son excelentes intermediarios en la preparación de *N*-heterociclos (como son las pirrolidinas, pirroles, piperidinas, indoles, etc.); así como en la de terpenoides, los cuales son de gran importancia para la industria farmacéutica debido a que muchos de estos compuestos presentan actividad farmacológica. Por esta razón, la síntesis asimétrica de homopropargilaminas ha cautivado la atención de muchos grupos de investigación. Los métodos generales consisten en la condensación de bases de Schiff frente a sustratos metal-propargilo o metal-alenilo (Si, Cu, Zn, Pd, Au, Ag, entre otros).¹ Por lo general estas reacciones generan productos racémicos en la mayoría de los casos. En este contexto, el uso de ligantes quirales ha sido de gran utilidad para la obtención de homopropargilaminas enantioméricamente enriquecidas (Esquema 1.1). Sin embargo, la búsqueda de nuevas y eficientes metodologías para la obtención de estos compuestos en forma enantioméricamente pura continúa siendo una motivación para los químicos orgánicos.



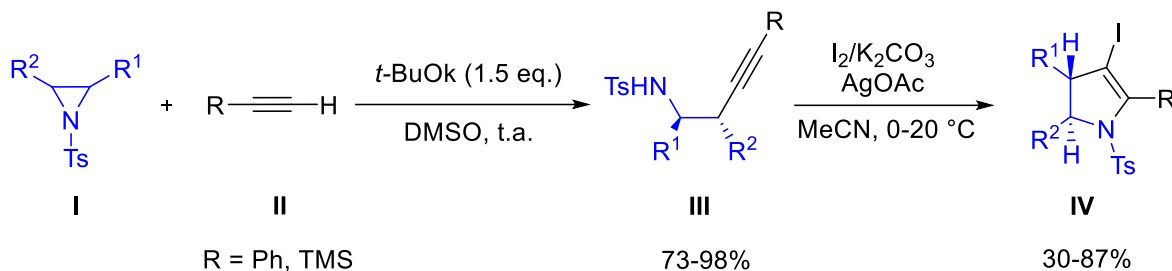
Esquema 1.1 Síntesis de homopropargilaminas mediante el uso de bases de Schiff.

1.2.1 Métodos de síntesis de homopropargilaminas

En el año 2005 Hou² y su grupo de trabajo reportaron la síntesis de dihidropirroles mediante la apertura de *N*-tosil aziridinas con fenil- y trimetilsilil-acetileno obteniendo homopropargilaminas con buenos rendimientos y alta regioselectividad; el posterior tratamiento de los

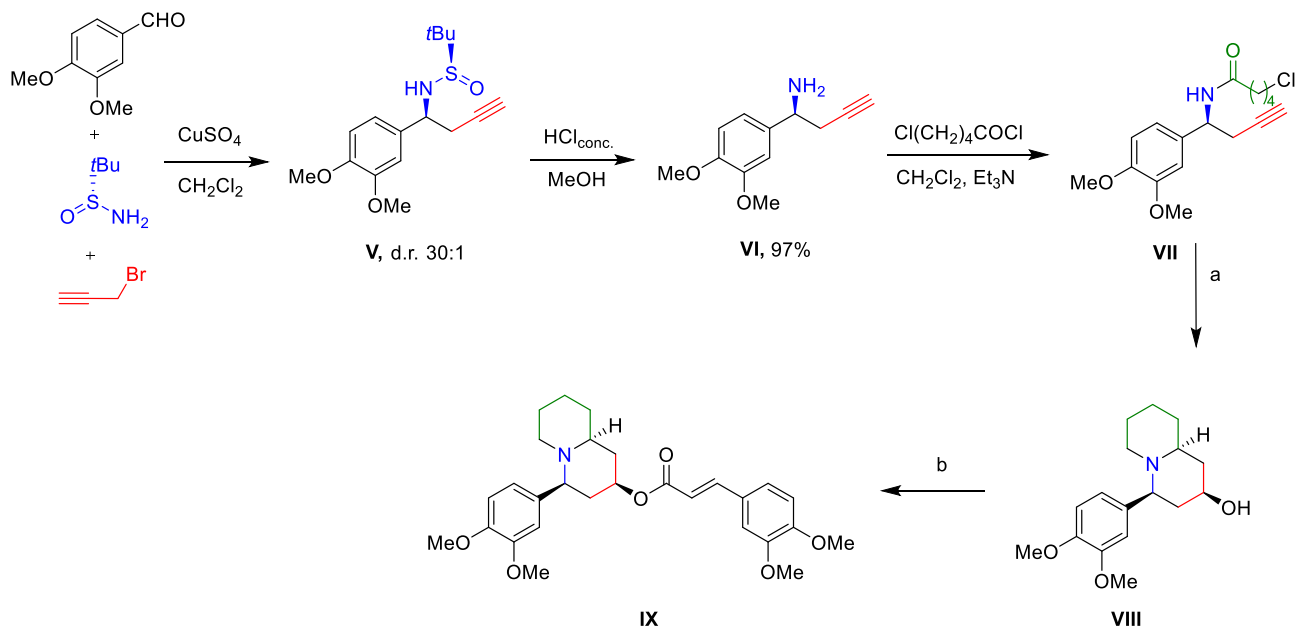
1. (a) Ding, C. H.; Hou, X. L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1914–1937. (b) Dorel, R.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028–9072. (c) García-Muñoz, M. J.; Foubelo, F.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10214–10226. (d) Lauder, K.; Toscani, A.; Scalacci, N.; Castagnolo, D. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 14091–14200. (e) Ge, G.-C.; Huang, X.-J.; Ding, C.-H.; Wan, S.-L.; Daia, L.-X.; Hou, X.-L. *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 3048-3051.
2. Ding, C. H.; Dai, L. X.; Hou, X. L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9586-9593.

productos propargílicos con I₂ y AgOAc en presencia de K₂CO₃ generó los productos cíclicos finales (Esquema 1.2).



Esquema 1.2 Apertura de aziridinas para la obtención de homopropargilaminas.

Los sulfóxidos enantioméricamente puros han sido herramientas sumamente útiles dentro de la síntesis estereoselectiva. Un ejemplo de la aplicación del grupo sulfinilo como inductor quiral es el que reportan Zhang y colaboradores,³ quienes han desarrollado una metodología multicomponente para la obtención de piperidin-4-oles mediante la formación de homopropargilamidas y la posterior ciclación con un catalizador de oro (I) y su correspondiente reducción. Empleando esta metodología los autores llevaron a cabo la síntesis de (+)-subcosina II, en seis pasos, como se observa en el Esquema 1.3.

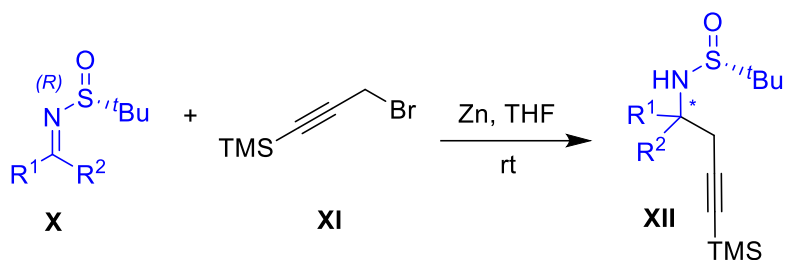


a) 1. [Au(PPh₃)NTf₂] (5 mol%), MsOH (1.2 eq.) 4 Å M.S., 1h; 2. Catecolborano (8 equiv), -40 °C, 24 h; 3. MeOH, K₂CO₃, reflujo, 4 h; b) Ph₃P (2.5 eq), DEAD (2.5 eq), *trans*-3,4-(MeO)₂C₆H₃CH=CHCO₂H (2 eq), tolueno, 12 h.

Esquema 1.3 Síntesis de (+)-subcosina II

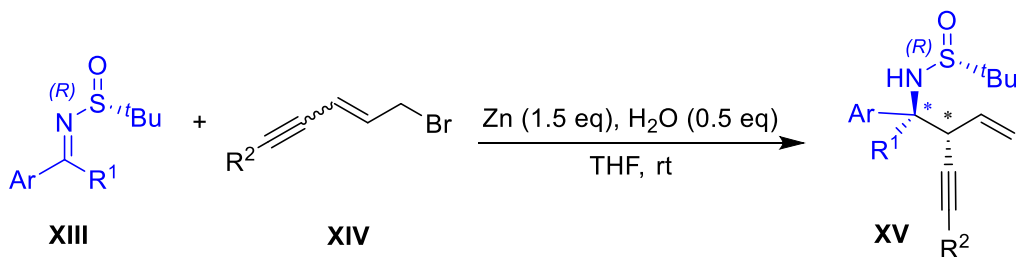
3. Cui, I.; Li, C.; Zhang, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9178-9181.

El grupo de trabajo de Sun y Lin⁴ han llevado a cabo diferentes estudios de propargilación de sulfinilimidias ópticamente puras. En el 2013, se informó la obtención de homoalil- y homopropargilaminas que contienen carbonos cuaternarios, mediante el uso de *N-t*-butilsulfinilceteniminas aromáticas y alifáticas, en presencia de zinc y 3-bromo-1-(trimetilsilil)-1-propino en THF a temperatura ambiente generando homopropargilamidias con rendimientos de buenos a moderados y con buenos excesos diastereoméricos (Esquema 1.4).



Esquema 1.4 Sulfinilimidias como electrófilos en la síntesis de homopropargilamidias.

Posteriormente, en el año 2016, continuando con los estudios de propargilación de carbonilos procedentes de sulfinilimidias, Sun y colaboradores⁵ publicaron una metodología para la obtención de homoalil-homopropargil amidias a partir de bromuros de alil-propargilo frente a *N-t*-butilsulfinilaldiminas y *N-t*-butilsulfinilcetoiminas ópticamente activas empleando zinc como catalizador, en presencia de agua como aditivo en THF a temperatura ambiente, obteniendo así homoalil-homopropargil amidias con dos centros estereogénicos contiguos (Esquema 1.5).

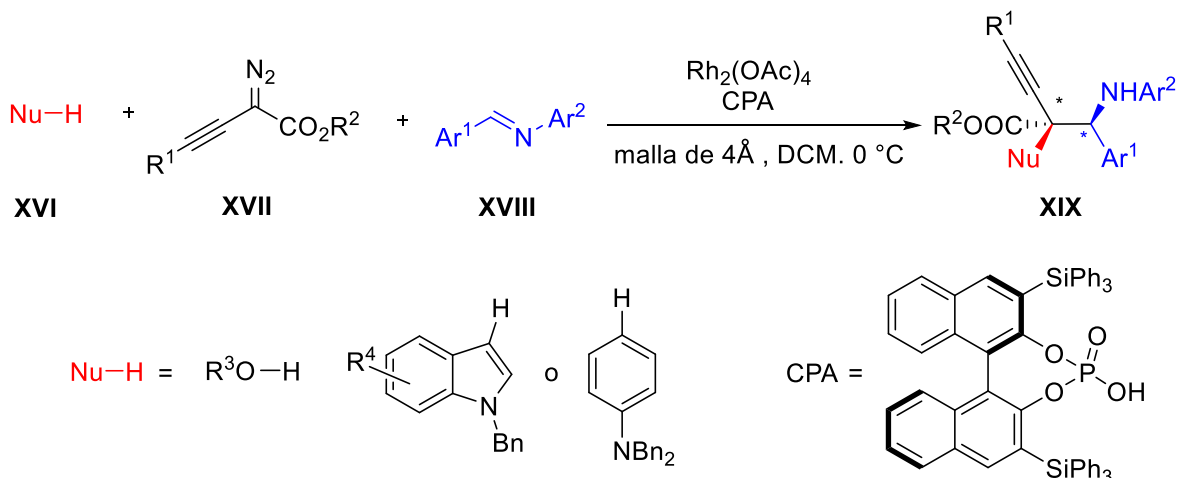


Esquema 1.5 Síntesis de homoalil-homopropargil amidias.

4. Guo, T.; Song, R.; Yuan, B. H.; Chen, X. Y.; Sun, X. W.; Lin, G. Q. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 5402-5404.

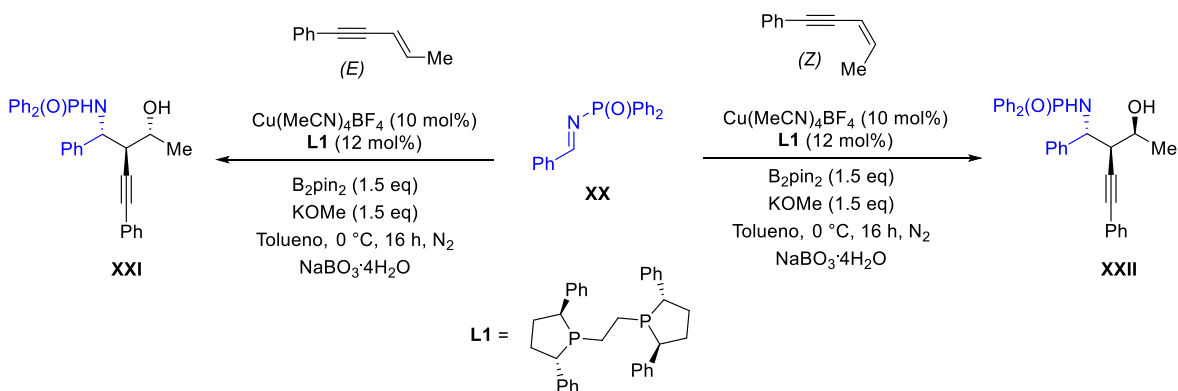
5. Yuan, B. H.; Zhang, Z. C.; Liu, W. J.; Sun, X. W. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 2147-2151.

Recientemente Hu y colaboradores⁶ reportaron la síntesis de homopropargilaminas mediante reacciones multicomponente haciendo uso de un catalizador de rodio y empleando un derivado de BINOL como ligante quiral, frente a iminas y diversos nucleófilos como alcoholes, indoles y anilinas *N,N*-disustituidas que generaron una serie de homopropargilaminas con dos centros estereogénicos con altos excesos diastereoméricos (Esquema 1.6).



Esquema 1.6 Reacción multicomponente en la síntesis de homopropargilaminas.

Procter y colaboradores⁷ reportaron la síntesis de homopropargilaminas con tres centros asimétricos mediante el uso de un intermediario alenil-cobre y de un ligante de difosfina quiral para obtener las homopropargilaminas ópticamente puras con rendimientos de buenos a moderados y excelentes excesos diastereoméricos (Esquema 1.7).



Esquema 1.7 Síntesis de homopropargilaminas con un catalizador de cobre.

6. Yu, S.; Hua, R.; Fu, X.; Liu, G.; Zhang, D.; Jia, S.; Qiu, H.; Hu, W. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5737-5741.

7 Manna, S.; Dherbassy, Q.; Perry, G. J. P.; Procter, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 4879-4882.

1.3 Alenos tetrasustituidos

Un aleno, también conocido como dieno acumulado, es un hidrocarburo en el que un átomo de carbono se enlaza mediante un enlace doble con otros dos átomos de carbono. Aleno es, además, el nombre común para el compuesto original de estas series, propadieno. La extensión de enlaces dobles, más allá del segundo, da lugar a especies relacionadas: los cumulenos. Se conocen alrededor de 150 productos naturales que incluyen un grupo funcional aleno o cumuleno. En las últimas décadas los alenos han sido utilizados en química orgánica por ser intermediarios valiosos en la construcción de moléculas complejas, en particular en reacciones de ciclación.

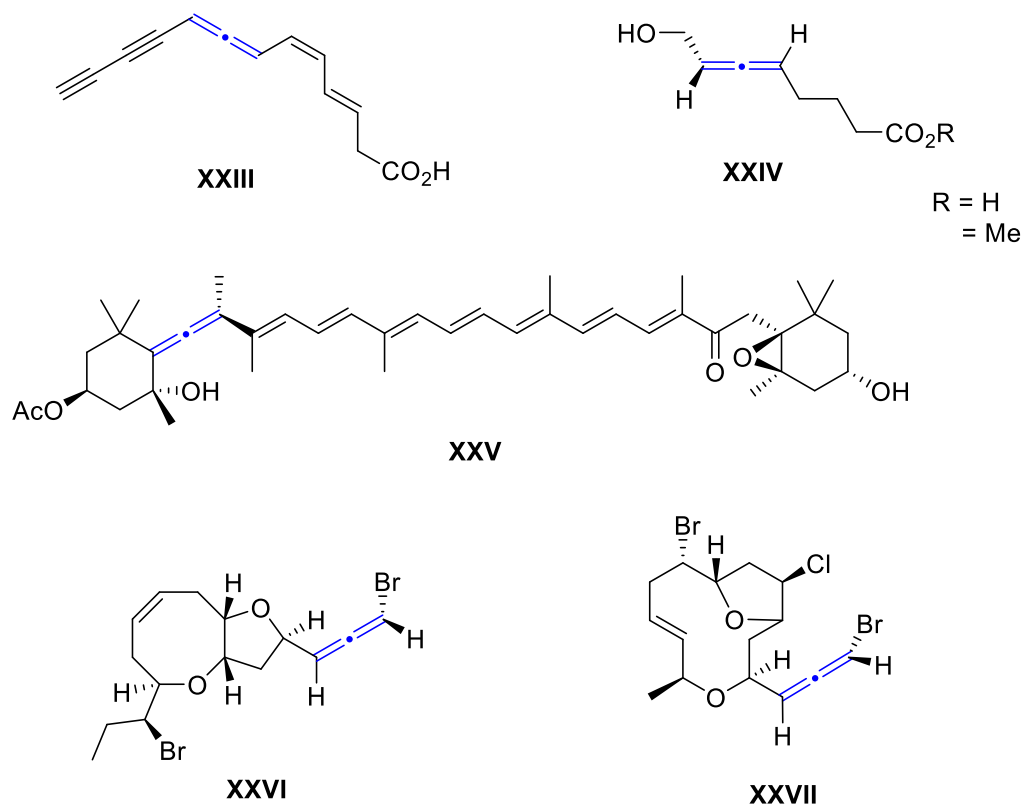
La fascinante estructura que presentan estas moléculas ha captado la atención de los químicos durante años. Los alenos presentan una geometría tetraédrica (Figura 1.1) similar a los alcanos, la cual le confiere diferentes propiedades de gran interés, como lo son las biológicas, farmacéuticas, ópticas, entre otras.



Figura 1.1 Geometría tetraédrica de alenos.

Los alenos se han aislado de diferentes fuentes naturales y se pueden clasificar en tres diferentes clases: alenos lineales, alenos carotenoides, terpenoides y bromo alenos. Algunos ejemplos se presentan en el Esquema 1.8. El hidroxiaácido **XXIV** (R = H) fue aislado de la grasa del árbol chino *Sapium sebiferum* y el metil éster (R = Me) a partir de la especie *Sapium japonicum* encontrado en Japón. El éster alénico **XXIV** se ha sintetizado en varias ocasiones debido a sus propiedades antifúngicas. El aleno carotenoide **XXV**, fucoxantina, se ha aislado de un alga de mar y recientes estudios han reportado que la fucoxantina tiene varias funciones fisiológicas y propiedades biológicas, como lo son antitumoral, antidiabetes, antioxidante, antiinflamatoria y actividad hepatoprotectiva.⁸

8.(a) Hoffmann-Röder, A.; Krause, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 119–1216. (b) Zhang, H.; Tang, Y.; Zhang, Y.; Zhang, S.; Qu, J.; Wang, X.; Kong, R.; Han, C.; Liu, Z. *J. Evidence-Based Complementary Altern. Med.*, **2015**, 723515-723524.



Esquema 1.8 Micomicin (**XXIII**), Ácido Lamenalénico (**XXIV**), Fucoxantina (**XXV**), Lauraleno (**XXVI**) y Obtusaleno (**XXVII**).

La química de los alenos ha experimentado un gran avance en los años recientes, debido a la aplicación que tienen como intermediarios dentro de la síntesis orgánica. Por otro lado, los alenos enantioméricamente puros han sido empleados como ligantes quirales dentro de la catálisis asimétrica. Entre las rutas de síntesis de alenos más frecuentes se encuentra la γ -sustitución o S_N2' de alcoholes propargílicos frente a reactivos organocupricos, organolitados o reactivos de Grignard; sin embargo, estas metodologías no son compatibles con muchos de los grupos funcionales por la naturaleza de los nucleofílicos.⁹

1.4 α -Alenilaminas

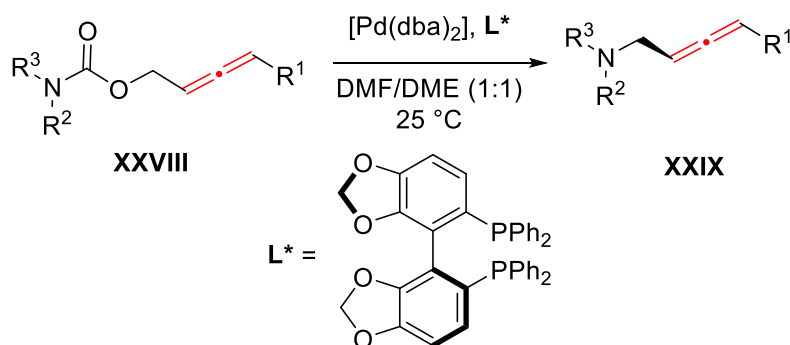
La remarcable reactividad de las α -alenilaminas, las cuales son más reactivas que otros compuestos insaturados frente a metales de transición, ha despertado gran interés para la

9. Yang, M.; Yokokawa, N.; Ohmiya, H.; Sawamura, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 816-819.

formación de compuestos heterocíclicos que contengan átomos de nitrógeno mediante reacciones intramoleculares, teniendo una mayor utilidad debido a que uno de los dos enlaces dobles del aleno se preserva en estas reacciones. También, las α -alenilaminas han demostrado ser intermediarios valiosos para la obtención de heterociclos como lo son las 1,5-dihidropirrolidinas, los píranos y las oxazolidinonas considerando que muchos de estos derivados cíclicos son esqueletos de alcaloides bioactivos.¹⁰

1.4.1 Métodos de síntesis de α -alenilaminas

Recientemente, Wan y Ma¹¹ desarrollaron una metodología de aminación-descarboxilación de *N*-tosilcarbamatos en presencia de un catalizador de paladio y de (*S*)-DTBM-Segphos como ligante quiral para la obtención de alenil aminas quirales (Esquema 1.9).



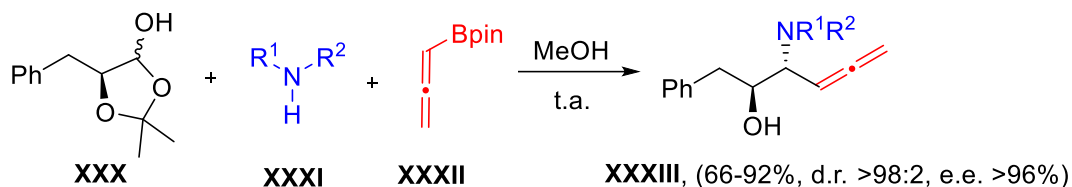
Esquema 1.9 Síntesis de α -alenilaminas.

Thaima y Pyne¹² reportaron la síntesis de homopropargil- y α -alenil-aminas a partir de una reacción de *Petasis* (tipo boro-Mannich), partiendo de salicilaldehído, pinacol alenilboronato y aminas primarias o secundarias, las cuales reaccionan regioselectivamente para obtener homopropargil- y α -alenil-aminas, respectivamente. Por otro lado, el uso de glicolaldehído y α -hidroxialdehídos quirales genera únicamente los productos alénicos sin importar la naturaleza de las aminas empleadas (primaria o secundaria) (Esquema 1.10).

10. (a) Gazzola, S.; Beccalli, E. M.; Bernasconi, A.; Borelli, T.; Brogini, G.; Mazza, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 4534-4544. (b) Hausherr, A.; Zimmer, R.; Reissig, H. U. *Synthesis* **2019**, 51, 486-499.

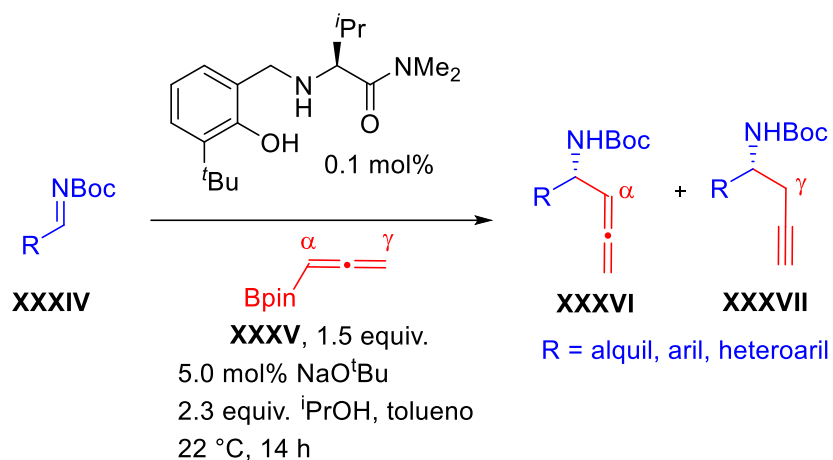
11. Wan, B.; Ma, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 441-445.

12. Thaima, T.; Pyne, S. G. *Org. Lett.* **2015**, 17, 778-781.



Esquema 1.10 Síntesis de α -alenilaminas mediante una reacción de Petasis.

Hoveyda y colaboradores¹³ han reportado un eficiente método multigramo para la síntesis enantioselectiva de homoalenilaminas aromáticas, heteroaromáticas y alquílicas mediante el uso de (pinacolato)alenilborano frente a Boc-iminas y en presencia de un sustrato aminoalcohol quiral. Bajo este método los autores reportaron la síntesis de dos productos naturales, la anisomicina y *epi*-citoxazona (Esquema 1.11).

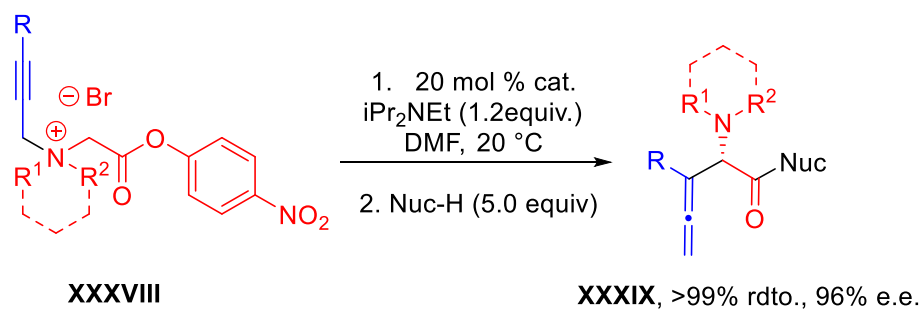


Esquema 1.11 Síntesis de homoalenilaminas catalizadas por un derivado aminoalcohol.

Recientemente Song y colaboradores¹⁴ han descrito un reordenamiento sigmatrópico [2+3] de sales de propargil amonio bajo condiciones suaves para la obtención de α -alenilaminas. El uso catalítico de una isotiourea quiral en DMF generó la *N*-acilación con la sal de amonio, lo cual rigidiza la molécula mediante una interacción O-S; la desprotonación del carbono que sostiene el grupo amonio promueve el reordenamiento [2,3] por la cara *anti*, generando el producto alénico acil isotiouronio. El ciclo catalítico se completa por el ataque nucleofílico de *p*-nitrofenol, que en presencia de una amina nucleofílica genera las alenil α -amino amidas enantioméricamente enriquecidas (Esquema 1.12).

13. Wu, H.; Haefner, F.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3780-3783.

14. Zhang, L.; Zhang, Z. L.; Xiao, J. Y.; Song, J. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5519-5522.

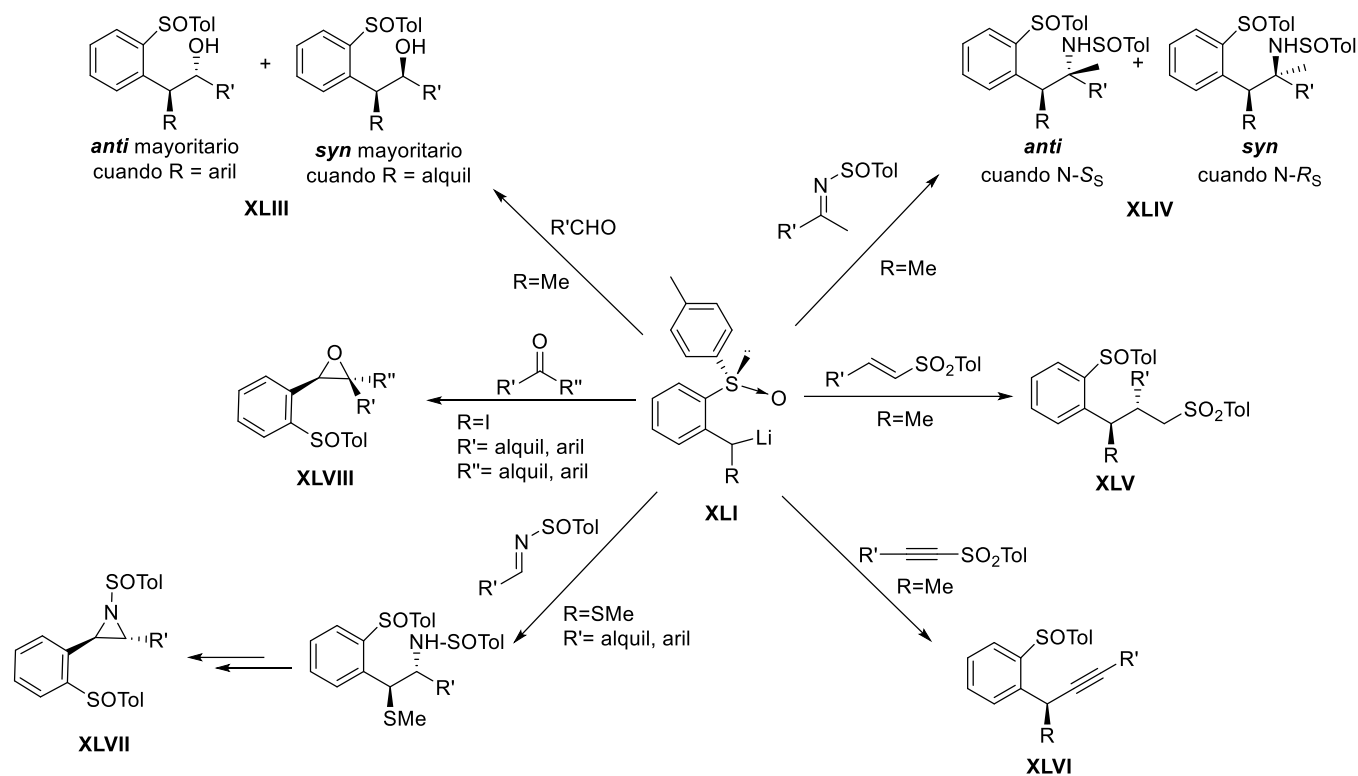


Esquema 1.12 Síntesis de α -alenilaminas mediante un reordenamiento [2+3].

1.5 Construcción de centros cuaternarios quirales mediante el uso de *o*-sulfinilbencil carbaniones

Desde hace más de dos décadas se ha observado que el grupo sulfinilo es capaz de llevar a cabo una litación en la posición *o*-sulfinil bencílica,¹⁵ también conocida como litación lateral, la cual deriva en reacciones estereoselectivas con excelentes excesos diastereoméricos. La adición de diversos electrófilos se lleva a cabo después de la desprotonación del carbono bencílico de los sulfóxidos **XL**. El estado de transición para la litación diastereoselectiva ocurre por un estado de transición de seis miembros conformado por el oxígeno del sulfóxido, el catión litio y el anión bencílico, esto ocurre debido a que el oxígeno del sulfóxido es capaz de coordinarse al catión litio de la LDA promoviendo que el grupo tolilo quede en posición opuesta logrando bloquear una de las caras del carbanión por donde el electrófilo se puede acercar, mientras que el carbono bencílico con los protones diastereotópicos se acomodan de tal manera que el grupo R se aleja debido a la tensión alílica. Una vez formado el estado de transición cíclico ocurre una S_E2 con inversión dando lugar así a centros bencílicos quirales con excelentes resultados diastereoméricos (Esquema 1.13).

15. Garcia Ruano, J. L.; Carreño, M. C.; Toledo, M. A.; Aguirre, J. M.; Aranda, M.T.; Fischer, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2736- 2737.



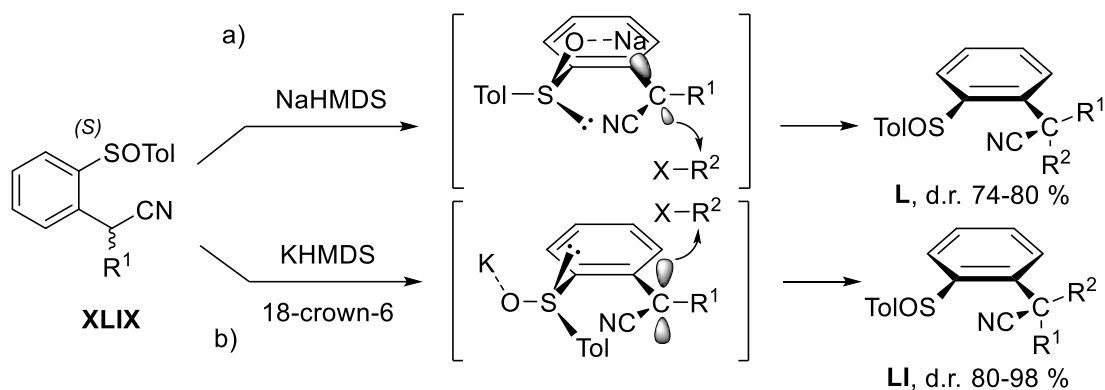
Esquema 1.14. Construcción de centros bencílicos asimétricos

Esta metodología permite un fácil acceso a la síntesis de carbonos bencílicos quirales trisustituidos con excelentes resultados, sin embargo, el intento de formar un carbanión bencílico terciario en el producto obtenido falla por completo. Esta anomalía se ha atribuido a la poca estabilidad del carbanión formado.

Estudios posteriores condujeron a la síntesis de carbonos asimétricos cuaternarios.¹⁹ La cuaternización de la posición *o*-sulfinilbencílica se logró a partir de los sulfóxidos **XLIX** (Esquema 1.15), donde el grupo nitrilo incrementa la acidez del protón bencílico y colabora a la estabilización del carbanión formado. La estereodivergencia de la reacción radica en las condiciones básicas empleadas: por un lado el uso de NaHMDS como base en THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ genera un carbanión, el cual se coordina al catión sodio que a su vez se encuentra coordinado al átomo de oxígeno del grupo sulfinilo, creando un ciclo en el estado de transición capaz de bloquear la cara *re*, siendo la cara *si* disponible para la adición del electrófilo (**Esquema 1.15a**), mientras que el uso de KHMDS y éter 18-corona-6 en THF a -

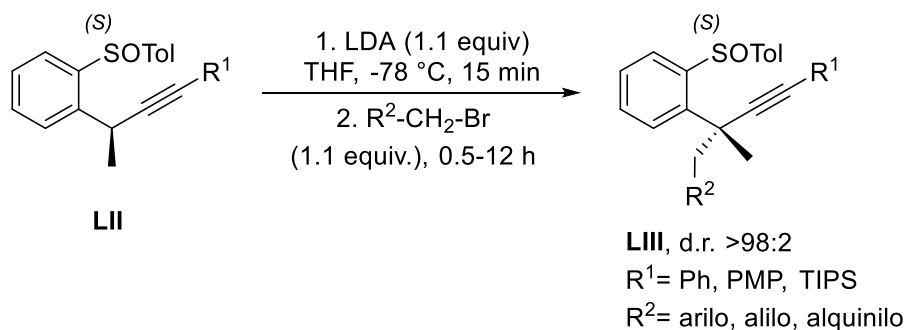
19. García Ruano, J. L.; Martín-Castro, A. M.; Tato, F.; Torrente, E.; Poveda, A. M.; *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 6317-6325.

78 °C hace que el anión bencilico formado adopte una configuración planar trigonal debido a que el catión potasio es secuestrado por el éter corona. Por ende, el grupo tolilo es el que bloquea la cara *si*, impidiendo la adición del electrófilo (**Esquema 1.15b**).



Esquema 1.15 Estereodivergencia de la reacción de cuaternización de los sulfóxidos **XLIX**.

En nuestro grupo de investigación²⁰ se ha logrado desarrollar una metodología para la obtención de carbonos quirales tetrasustituidos. A partir del sulfóxido alquinilado **LII**, en el cual, de manera similar al grupo nitrilo, la triple ligadura $\text{C}\equiv\text{C}$ ayuda a la formación y estabilización del carbanión bencilico, se forma nuevamente un ciclo en el estado de transición el cual bloquea una de las caras por la cual se puede acercarse el electrófilo. El uso de bromuros de alquilo, alilo y arilo como electrófilos, así como sus análogos clorados generaron los productos cuaternizados correspondientes con rendimientos moderados y resultados diastereoméricos satisfactorios (**Esquema 1.16**).

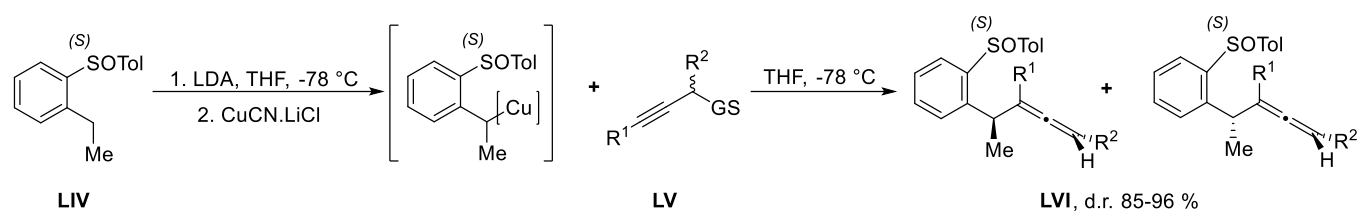


Esquema 1.16 Cuaternización de posiciones propargílico-bencilicas.

20. Pérez, I.; Yuste, F.; Sánchez-Obregón, R.; Toscano, R. A.; Alemán, J.; Marzo, L.; Martín Castro, A. M.; Alonso, I.; García Ruano, J. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3314–3319.

1.5.1 Construcción de alenos trisustituidos quirales mediante el uso de *o*-sulfinilbencil carbaniones

Debido a la gran versatilidad y excelentes resultados que han presentado los carbaniones *o*-sulfinilbencílicos, en el año 2008, García Ruano y colaboradores²¹ reportaron la síntesis de alenos trisustituidos con quiralidad axial, a partir de un complejo proquiral bencil carbanion-cobre. Así, la adición a derivados propargílicos racémicos mediante una reacción S_N2' , dio lugar a la formación de alenos quirales (Esquema 1.17).

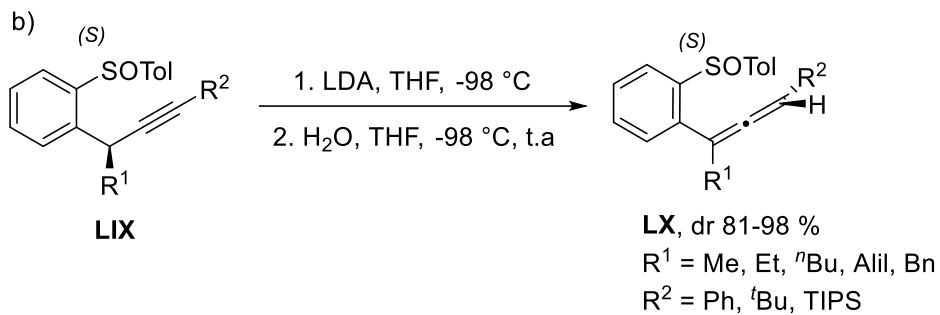
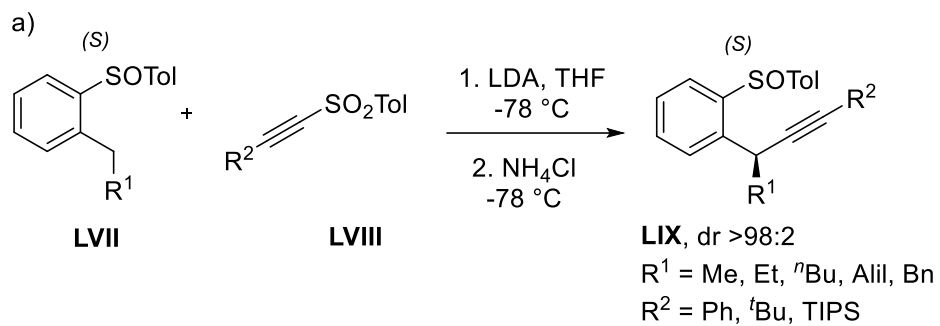


Esquema 1.17 Síntesis de alenos quirales.

Años más tarde, el estudio de los carbaniones *o*-sulfinilbencílicos en reacciones de propargilación con alquínil sulfonas derivó en la síntesis de alenos quirales trisustituidos por medio de una reacción de isomerización.²² El estudio derivó en una herramienta poderosa para la síntesis de alquinos internos con centros bencílicos quirales a partir de una metodología bien establecida (Esquema 1.18a). La isomerización de los alquinos obtenidos se logró mediante la abstracción del protón bencílico empleando como base LDA en THF a -98 °C generando el carbanión bencílico el cual se deslocaliza en la triple ligadura generando dos centros nucleofílicos: el carbono bencílico sp^3 y el carbono sp del alquino. Posteriormente, la adición de agua generó únicamente los alenos trisustituidos con quiralidad axial (Esquema 1.18b).

21. García Ruano, J. L.; Marcos, V.; Alemán, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6836–6839.

22. García Ruano, J. L.; Marzo, L.; Marcos, V.; Alvarado, C.; Alemán, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9775-9779.



Esquema 1.18 a) Reacción de alquilación, b) isomerización de alquinos.

1.6 Justificación

Los compuestos que presentan heterociclos, en especial *N*-heterocíclos, han exhibido propiedades de actividad biológica importantes para el desarrollo de la industria química. Por ello, compuestos como las aminas homopropargílicas y α -alenil aminas son compuestos eficaces para la síntesis de *N*-heterociclos, debido a la relativa facilidad de ciclar intramolecularmente en presencia de metales de transición.

Debido a la dificultad de realizar la síntesis de carbonos cuaternarios asimétricos la búsqueda de metodologías que ayuden a obtener estos centros estereogénicos con facilidad es una meta deseable. El grupo sulfinilo ha resultado ser un gran aliado en la síntesis de centros bencílicos terciarios debido a los excelentes resultados observados durante décadas. Los carbonos quirales cuaternarios son especies de interés los cuales pueden ser obtenidos empleando el grupo sulfóxido como auxiliar quiral, la motivación de ampliar los métodos de síntesis de aminas homopropargílicas y α -alenil aminas con centros asimétricos contiguos justifica el estudio presentado en esta primera parte del presente trabajo.

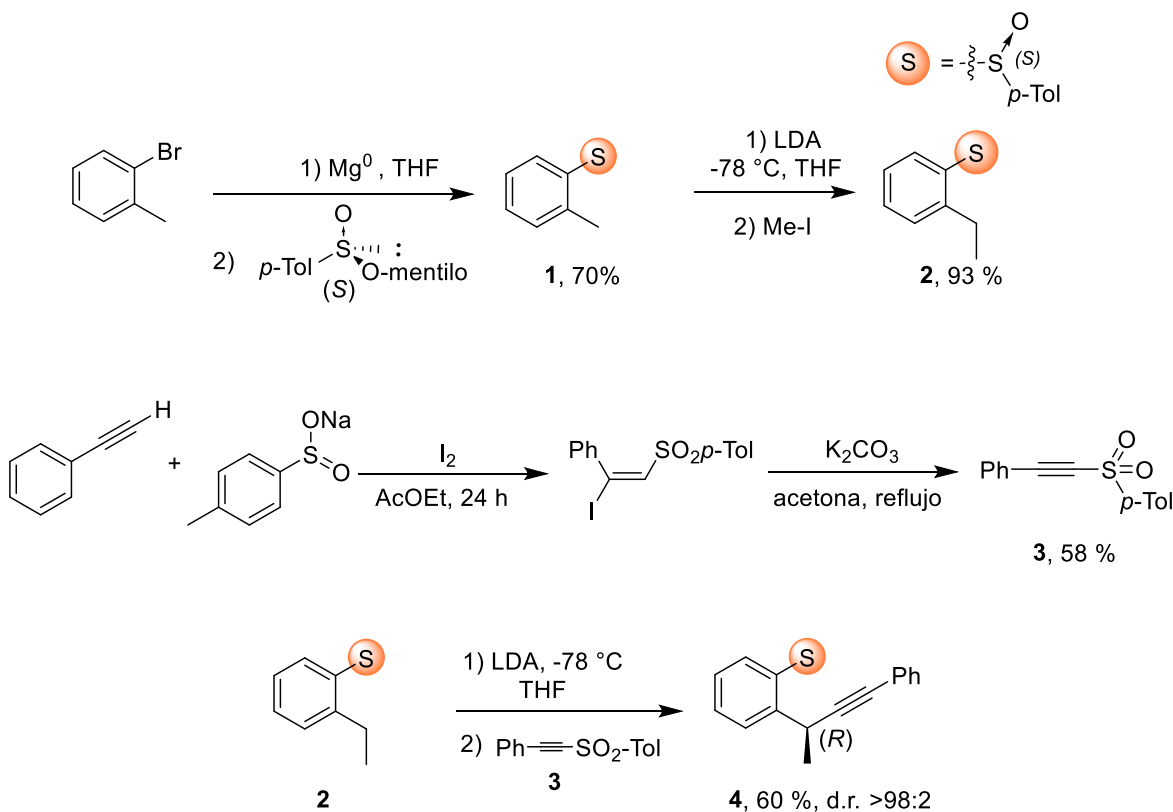
1.7 Objetivos

- Realizar la síntesis diastereoselectiva de homopropargilaminas con un estereocentro propargílico-bencílico cuaternario mediante una litiación lateral asistida por el grupo sulfinilo y la adición de sulfinilaminas ópticamente puras.
- Estudiar la posible influencia del grupo sulfinilo en la isomerización de enlaces triples para la formación de alenos tetrasustituídos.

1.8 Resultados y discusión

1.8.1 Preparación de materias primas

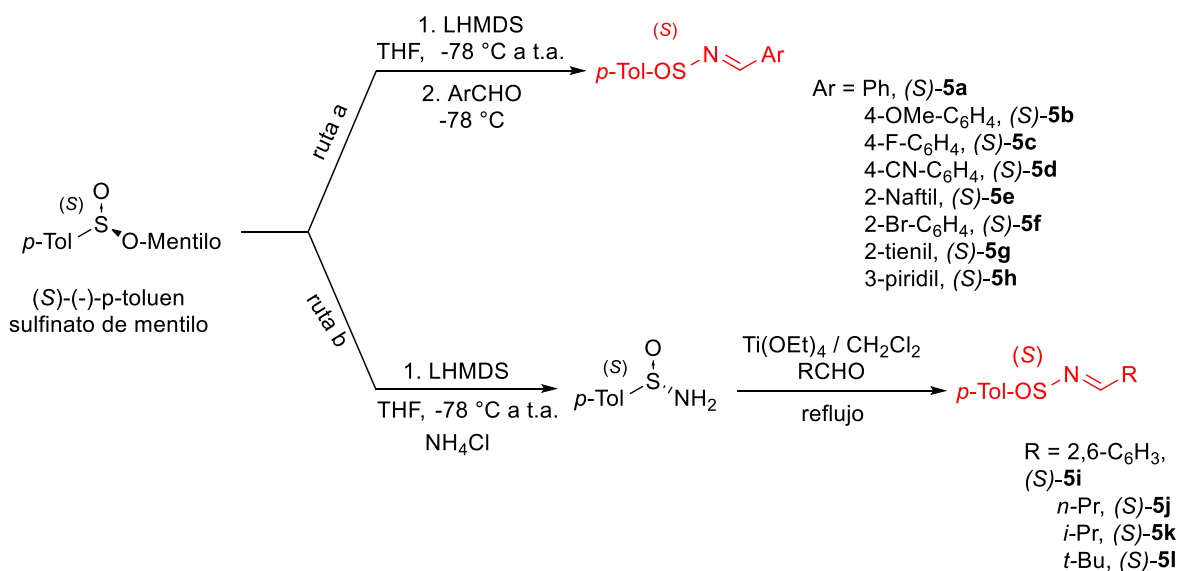
El producto de partida **1** se obtuvo a través la reacción de sulfinilación del derivado magnesiano del 2-bromotolueno y el (*S*)-*p*-toluensulfonato de mentilo. El tratamiento del compuesto **1** con LDA en THF a -78 °C seguida de la adición de yoduro de metilo generó el sulfóxido **2** con excelente rendimiento. Por otra parte, la alquínilsulfona **3** se sintetizó a partir de fenilacetileno que en presencia de la sal sódica del ácido *p*-toluensulfónico y yodo molecular en acetato de etilo generó la β-yodovinil sulfona correspondiente, la cual mediante una reacción de deshidrohalogenación con K₂CO₃ en acetona a reflujo produjo el compuesto deseado **3**. Finalmente, el tratamiento del sulfóxido **2** con LDA en THF a -78 °C y la posterior adición de la alquínilsulfona **3** condujeron al sulfóxido alquilado **4** (Esquema 1.19).



Esquema 1.19 Preparación de materias primas.

1.8.2 Síntesis de (S)-sulfinilaldiminas

La síntesis de (S)-sulfinilaldiminas se realizó siguiendo los métodos descritos por Davis y García-Ruano.²³ Las aldiminas derivadas de aldehídos aromáticos se obtuvieron empleando LHMDS y la posterior adición de los correspondientes aldehídos, *ruta a* del Esquema 1.20. Para la obtención de las (S)-sulfinilaldiminas alifáticas la síntesis consistió en dos pasos, por consiguiente fue necesario purificar la sulfinilamida intermediaria y a continuación tratarla con el aldehído alifático en presencia de Ti(OEt)₄, de acuerdo con la *ruta b* del Esquema 1.20.



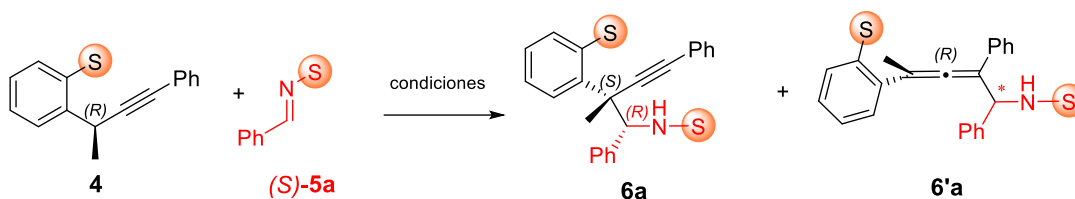
Esquema 1.20 Síntesis de (S)-Sulfinilaldiminas.

1.8.3 Reacciones de cuaternización del alquino 4.

Una vez obtenidos los electrófilos deseados se exploraron las condiciones para las reacciones de cuaternización de la posición propargílico-bencílica de **4**. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 1.1.

23. (a) Davis, F. A.; Reddy, R. E.; Szweczyk, J. M.; Reddy, G. V.; Portonovo, P. S.; Zhang, H.; Fanelli, D.; Reddy, R. T.; Zhou, P.; Carroll, P. J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2555-2563. (b) Davis, F. A.; Zhang, Y.; Andemichael, Y.; Fang, T.; Fanelli, D. L.; Zhang, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1403-1406. (c) García-Ruano, J. L.; Alemán, J.; Soriano, J. F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 677-680.

Tabla 1.1: Optimización de la reacción de cuaternización.



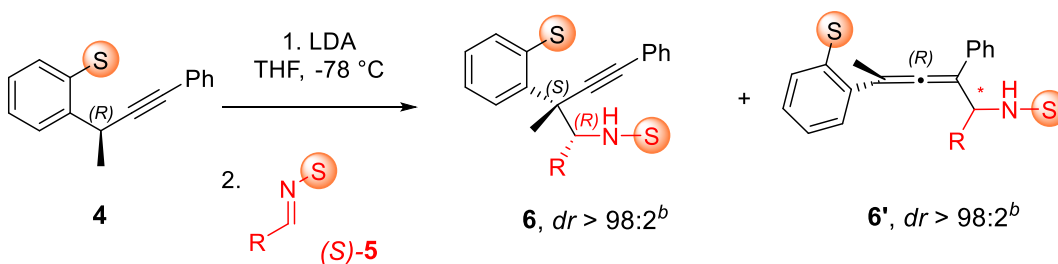
Entrada	Base	T (°C)	6a rdto (%) ^a	6'a rdto (%) ^a	d.r. ^b
1	LDA	-78	67	0	>98:<2
2	LDA	-40	25	0	-
3	LDA/ HMPA	-78	22	43	90:10
4	KHMDS	-78	<20	0	-
5	LHMDS	-78	<5	0	-
6	NaHMDS	-78	<20	0	-

Condiciones de reacción: **4** (0.1 mmol), (S)-**5a** (0.12 mmol), base (0.12 mmol). ^arendimiento aislado, ^b d.r. del isomero mayoritario calculado del crudo de reacción por ¹H-NMR.

De experiencias previas se ha establecido el uso de LDA como un agente desprotonante adecuado que provoca la formación del carbanión bencílico correspondiente de manera limpia y eficiente, generando un estado de transición cíclico capaz de bloquear la cara superior del sustrato **4**. De aquí que la reacción de **4** con la aldimina (S)-**5a** empleando LDA como base dió lugar a un solo producto de cuaternización **6a**, de hasta cuatro posibles diastereómeros, la generación del estero centro bencílico ocurrió con total esterocontrol obteniendo un buen rendimiento y un excelente exceso diastereomérico (Tabla 1.1, entrada 1). Con el fin de mejorar el rendimiento de la reacción se elevó la temperatura empleando la misma base, sin embargo, el rendimiento disminuyó considerablemente (Tabla 1.1, entrada 2). Al usar otras bases con cationes menos coordinantes y con mayor impedimento estérico, KHMDS, LHMDS y NaHMDS (Tabla 1.1, entradas 4-6) la reacción no mejoró. El uso de HMPA como aditivo para secuestrar al catión Li⁺ y así romper el estado de transición cíclico dio como resultado el aleno tetrasustituido como producto mayoritario (Tabla 1.1, entrada 3), el cual es resultado de la deslocalización de la carga negativa sobre los carbonos sp, y la posterior adición al electrófilo.

Debido a que las condiciones de la entrada 1 (Tabla 1.1), donde se emplea LDA como base, fueron las mejores, se decidió realizar las reacciones de cuaternización bajo esas condiciones (Tabla 1.2).

Tabla 1.2: Alcance de la reacción de cuaternización.



Entrada	R	6a-l rdto (%) ^a	6'a-l rdto (%) ^a
1	Ph, (S)- 5a	67	0
2	4-MeO-C ₆ H ₄ , (S)- 5b	43	7
3	4-F-C ₆ H ₄ , (S)- 5c	41	>5
4	4-CN-C ₆ H ₄ , (S)- 5d	60	17
5	2-Naftil, (S)- 5e	32	32
6	2-Br-C ₆ H ₄ , (S)- 5f	47	35
7	2-tienil, (S)- 5g	52	0
8	3-piridil, (S)- 5h	67	0
9	2,6-Me ₂ -C ₆ H ₃ , (S)- 5i	0	60
10	<i>n</i> -Pr, (S)- 5j	50	>10
11	<i>i</i> -Pr, (S)- 5k	0	0
12	<i>t</i> -Bu, (S)- 5l ^{b,c}	0	78

Condiciones de reacción: **4** (0.1 mmol), (S)-**5a** (0.12 mmol), base (0.12 mmol). ^arendimiento aislado, ^b d.r. del isomero mayoritario calculado del crudo de reacción por ¹H-NMR. ^cd.r. 70:30.

Las homopropargilaminas **6** se obtuvieron con rendimientos de buenos a moderados y con excelentes excesos diastereoméricos (Tabla 1.2, entradas 1-8). Las reacciones son más rápidas con aldiminas conteniendo anillos aromáticos pobres en electrones **6c**, **6d** y **6f**, en contraste con las aldiminas activadas. Cuando se utilizó la aldimina (S)-**5i** se generó

exclusivamente el aleno tetrasustituido **6'i** (Tabla 1.2, entrada 9), el cual se formó por el impedimento estérico del sustituyente y la deslocalización del anión. Al usar la imina (S)-**5k** la reacción no procedió, solo se observó la formación del aleno trisustituido derivado de la isomerización del triple enlace del compuesto **4**. Cuando se utilizó la imina (S)-**5l** se observó la formación de dos alenos tetrasustituidos en una relación diastereomérica de 70:30, los cuales se presume que difieren en la estereoquímica del carbono unido al nitrógeno (Tabla 1.2, entrada 12). Se puede observar que el efecto estérico en los sustituyentes del anillo aromático de las aldiminas (S)-**5** son un factor para la formación del aleno tetrasustituido **6'** (Tabla 1.2, entradas 5, 6, 9 y 12), generando una disminución en el rendimiento del producto de cuaternización.

De la purificación del producto **6a** se logró aislar un cristal apto para su correspondiente estudio por difracción de rayos-X. Este estudio reveló que el estereocentro propargílico-bencílico es de configuración (S) y que el nuevo carbono estereogénico que soporta al átomo de nitrógeno tiene configuración (R), como se puede observar en la Figura 1.2.

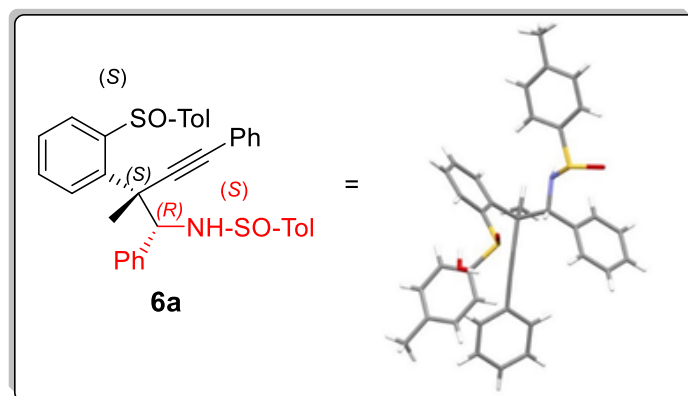
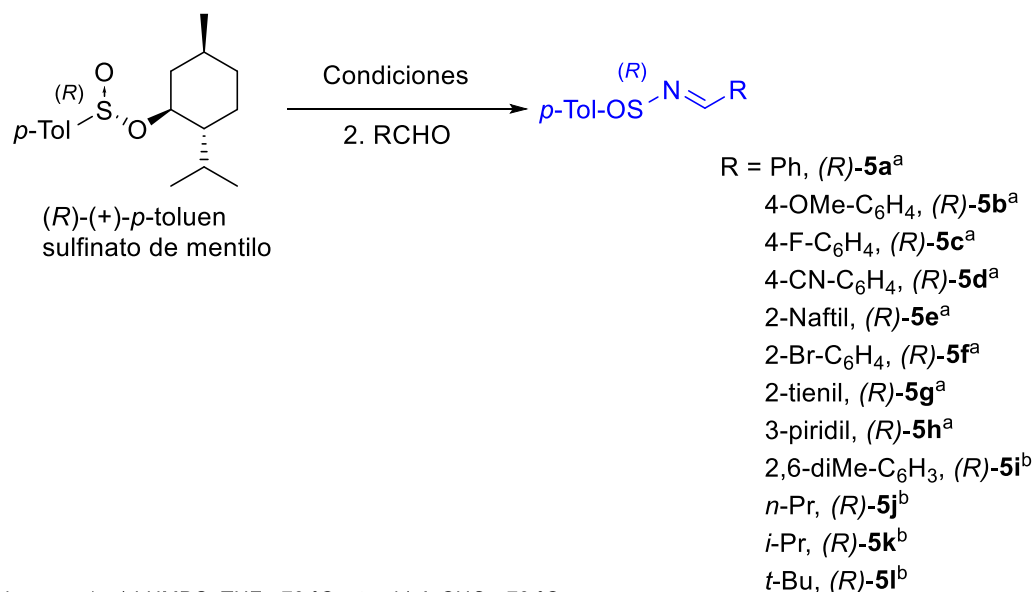


Figura 1.2 Estructura de difracción de rayos-X del compuesto **6a**.

1.8.4 Síntesis de (R)-sulfinilaldiminas

Motivados por los resultados obtenidos se decidió llevar a cabo la síntesis de (R)-sulfinilaldiminas bajo las condiciones anteriormente descritas (Esquema 1.20) utilizando (1S,2R,5S)-(+)-(R)-*p*-toluensulfinato de mentilo como inductor quiral. Los resultados obtenidos se presentan en el Esquema 1.21.



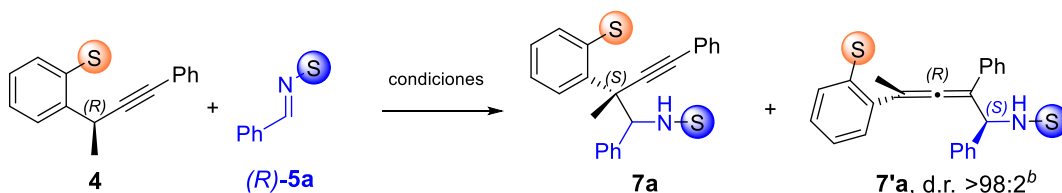
condiciones a: 1. a) LHMDs, THF, -78 °C a t.a. b) ArCHO, -78 °C
 condiciones b: 1. LHMDs, THF, -78 °C a t.a., NH₄Cl. 2. Ti(OEt)₄/CH₂Cl₂, RCHO, reflujo.

Esquema 1.21 Síntesis de (*R*)-sulfinilaldiminas.

1.8.5 Reacciones de alenización

Una vez obtenidas las iminas (*R*)-**5** se decidió realizar las correspondientes reacciones de cuaternización bajo las condiciones óptimas encontradas en la Tabla 1.1. Sin embargo, la reacción de cuaternización del alquino **4** con la sulfinilimina (*R*)-**5a** no procedió (Tabla 1.3, entrada 1) recuperando las materias primas, por lo cual se decidió probar otras bases para llevar a cabo la reacción. Cuando se empleó KHMDS como base se aisló solamente el aleno tetrasustituido **7a** con un bajo rendimiento (Tabla 1.3, entrada 2), pero al cambiar el catión de la base por Na⁺, el cual es más blando comparado con el catión K⁺, la reacción mejoró considerablemente obteniendo un 73% en rendimiento de un único isómero y diastereómero (observado por RMN-¹H) (Tabla 1.3, entrada 3).

Tabla 1.3: Optimización de la reacción de alenización.

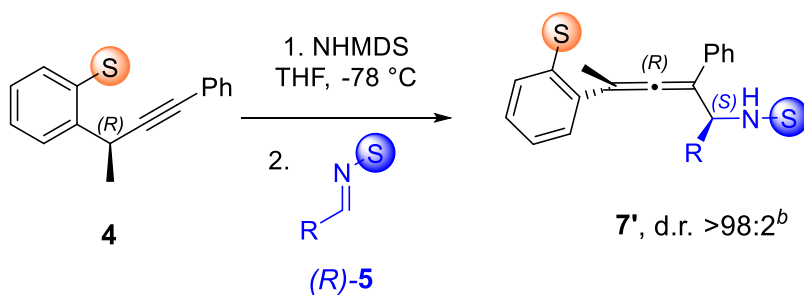


Entrada	Base	T (°C)	7a rdto (%) ^a	7'a rdto (%) ^a
1	LDA	- 78	0	0
2	KHMDS	- 78	0	25
3	NaHMDS	- 78	0	73

Condiciones de reacción: **4** (0.1 mmol), (*R*)-**5a** (0.12 mmol), base (0.12 mmol). ^arendimiento aislado, ^b d.r. del isomero mayoritario calculado del crudo de reacción por ¹H-NMR.

Por lo anterior, se decidió emplear NaHMDS como base a -78 °C en THF anhidro para la formación de α -alenilaminas. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 1.4. Las aldiminas aromáticas conteniendo sustituyentes electrodonadores o electroattractores experimentan la reacción con facilidad (Tabla 1.4, entradas 2-4 y 6). Inclusive aldiminas conteniendo grupos tienilo o piridilo producen los alenos correspondientes con buenos resultados (Tabla 1.4, entradas 7-8). Los rendimientos de los productos aislados son buenos en la mayoría de los casos y los excesos diastereoméricos son en todos los casos >98:<2. Desafortunadamente cuando se usan (*R*)-sulfinilaldiminas derivadas de aldehídos alifáticos, la reacciones de alenización no procedieron recuperando las materias primas de partida (Tabla 1.4, entradas 10-12).

Tabla 1.4: Alcance de la reacción de alenización.



Entrada	R	7'a-l rdto (%) ^a
1	Ph, (R)-5a	73
2	4-MeO-C ₆ H ₄ , (R)-5b	68
3	4-F-C ₆ H ₄ , (R)-5c	60
4	4-CN-C ₆ H ₄ , (R)-5d	0
5	2-Naftil, (R)-5e	75
6	2-Br-C ₆ H ₄ , (R)-5f	74
7	2-tienil, (R)-5g	65
8	3-piridil, (R)-5h	70
9	2,6-Me ₂ -C ₆ H ₃ , (R)-5i	38
10	n-Pr, (R)-5j	0
11	i-Pr, (R)-5k	0
12	t-Bu, (R)-5l	0

Condiciones de reacción: **4** (0.1 mmol), (R)-**5** (0.12 mmol), base (0.12 mmol), 3 horas de reacción. ^arendimiento aislado, ^b d.r. del isomero mayoritario calculado del crudo de reacción por ¹H-NMR

De la purificación del compuesto **7'f** se logró aislar un cristal para realizar los estudios de difracción de rayos-X de monocristal, pudiéndose determinar la estereoquímica del carbono alénico como (*R_a*), así como la configuración absoluta (*R*) del nuevo centro estereogénico formado (Figura 1.3).

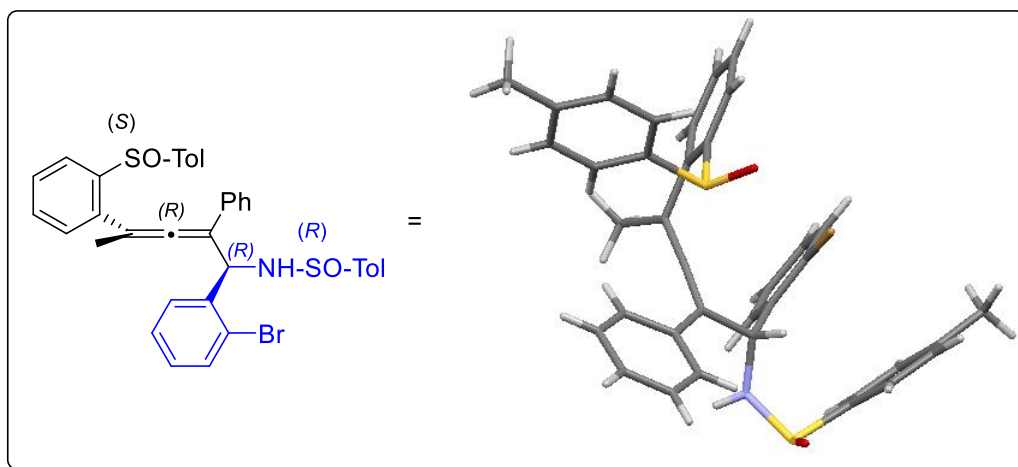
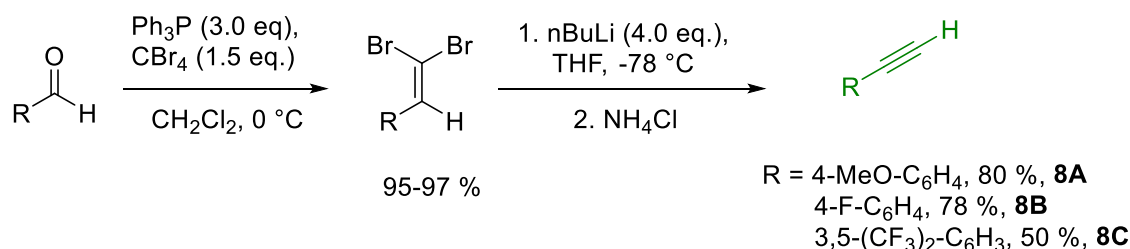


Figura 1.3 Estructura de difracción de rayos-X del compuesto **7f**.

1.8.6 Extrapolación de las reacciones de cuaternización y alenización con diferentes sustituyentes en el alquino

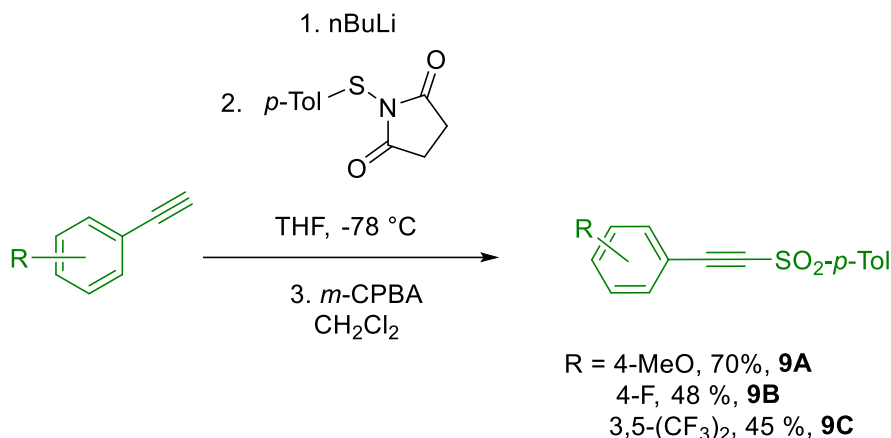
Con el fin de extender esta metodología, se decidió sintetizar alquinilsulfonas con diferentes sustituyentes en el anillo aromático. Para tal propósito se realizó la síntesis de los alquinos **8A**, **8B** y **8C** por medio de la metodología descrita por Corey-Fuchs.²⁴ A una solución del aldehído aromático correspondiente se adicionó trifenilfosfina y tetrabromuro de carbono para obtener las correspondientes olefinas dibromadas. El tratamiento de los compuestos dibromados con 4.0 equivalentes de *n*-BuLi y la posterior protonación generó los correspondientes alquinos **8A**, **8B** y **8C** (Esquema 1.22).



Esquema 1.22 Síntesis de alquinos mediante una reacción de Corey-Fuchs.

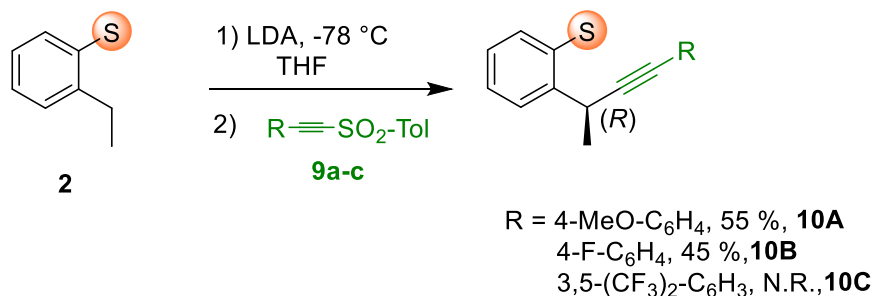
24. Vechorkin, O.; Godinat, A.; Scopelliti, R.; Hu, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11777-11781.

Los alquinos así obtenidos **8A**, **8B** y **8C**, se hicieron reaccionar con *N*-(*p*-toluensulfenil) succinimida y *n*-BuLi para obtener los correspondientes tioéteres que finalmente se sometieron a una oxidación con *m*-CPBA para obtener las sulfonas **9A**, **9B** y **9C** (Esquema 1.23).



Esquema 1.23 Síntesis de alquínilsulfonas.

Una vez obtenidas las sulfonas **9A-C**, se llevó a cabo la síntesis de los compuestos alquinilados **10A** y **10B**. Así, el sulfóxido **2** se trató con LDA y la posterior adición de las sulfonas **9A-C** generó los productos deseados; desafortunadamente, la reacción de alquinilación con la sulfona **9C** no procedió recuperando las materias primas de partida (Esquema 1.24).

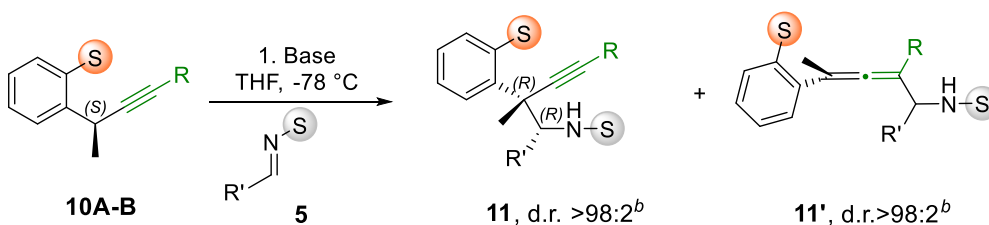


Esquema 1.24 Alquinilación del sulfóxido **2**.

Teniendo disponibles los compuestos alquinilados **10A** y **10B**, se decidió explorar nuevamente las reacciones de alquinilación y de alenización. De esta manera, cuando al sustrato **10A** disuelto en THF anhidro y a -78 °C se le adicionó LDA, la solución resultante presentó una coloración intensa, indicando así la formación exitosa del carbanión

propargílico-bencílico. La adición de la (*S*)-sulfinil aldimina **5g** generó los productos de adición **11Ag** y **11'Ag**, en una relación aproximada 1:1 determinada por RMN-¹H del crudo de reacción (Tabla **1.5**, entrada 1) mientras que cuando se emplea la imina (*S*)-**5a** frente al carbanión derivado de **10B** se obtiene únicamente la homopropargilamina **11Ba**, (Tabla **1.5**, entrada 2). Cuando se llevaron a cabo las reacciones bajo las condiciones de alenización (Tabla **1.5**, entradas 3 y 4) se observó la formación del anión mediante una coloración intensa, sin embargo, la adición de las (*R*)-sulfinilaldiminas no procedió, recuperando los sustratos iniciales.

Tabla 1.5: Extrapolación de las reacciones de cuaternización y alenización.



Entrada	R	R'	Base	11 rdtto (%) ^a	11' rdtto (%) ^a
1	4-MeO-C ₆ H ₄ , 10A	2-Br-C ₆ H ₄ , (<i>S</i>)- 5g	LDA	32, 11Ag	30, 11'Ag
2	4-F-C ₆ H ₄ , 10B	Ph, (<i>S</i>)- 5a	LDA	87, 11Ba	0
3	4-MeO-C ₆ H ₄ , 10A	2-Br-C ₆ H ₄ , (<i>R</i>)- 5g	NaHMDS	0	0
4	4-F-C ₆ H ₄ , 10B	Ph, (<i>R</i>)- 5a	NaHMDS	0	0

Condiciones de reacción: **9** (0.1 mmol), **5** (0.12 mmol), base (0.12 mmol), 3 horas de reacción. ^arendimiento aislado, ^bd.r. del isomero mayoritario calculado del crudo de reacción en NMR.

1.8.7 Mecanismo propuesto para la transformación asimétrica

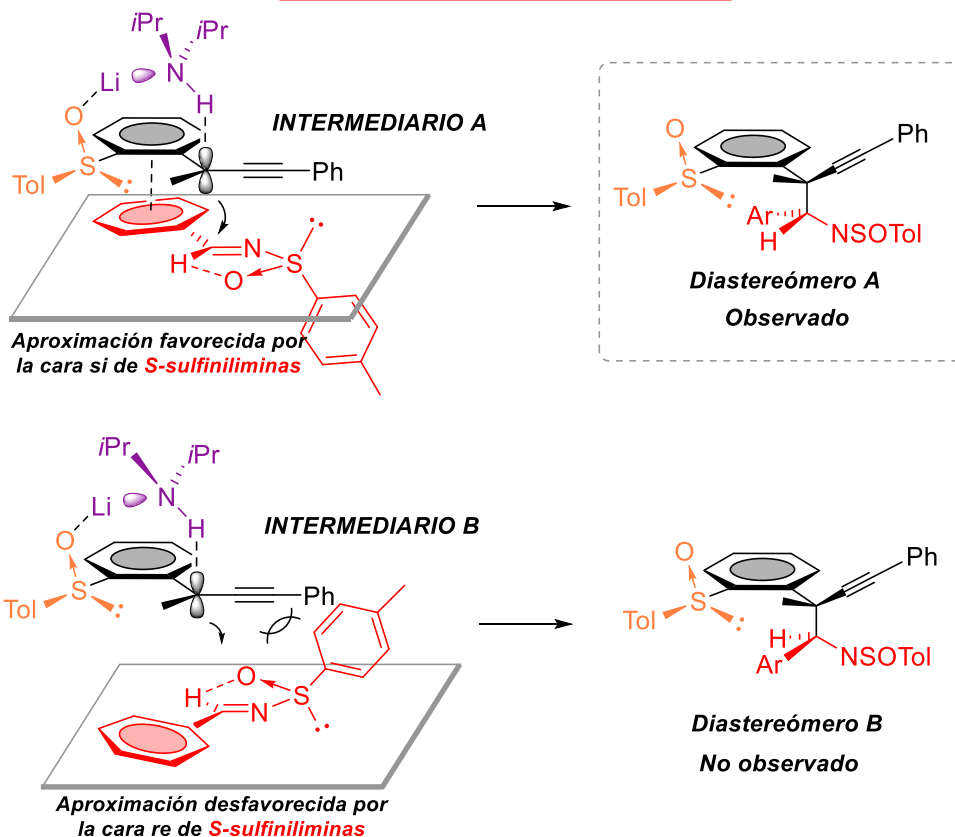
De acuerdo con los resultados aquí presentados, y tomando en cuenta los estudios teóricos y experimentales realizados previamente, fue posible proponer un mecanismo de reacción razonable para explicar la transformación asimétrica. La quimiodivergencia que presentan los derivados generados del bencil carbanión derivado de **4** debe ser correlacionada con la naturaleza de la base empleada (LDA vs NaHMDS). El uso de LDA da como resultado un bencil-carbanión sp² planar estabilizado por la asociación intramolecular del átomo de

oxígeno del grupo sulfóxido junto con la base y el bencil-carbanión (Esquema **1.25**, Intermediario **A**), bloqueando la cara superior del sistema planar y favoreciendo la aproximación de las aldiminas por la cara opuesta.²⁵ Cuando se emplea NaHDMS, el anión “desnudo” es propenso a deslocalizar la carga más fácilmente (comparada con el mecanismo coordinado propuesto) a través del triple enlace y el sistema aromático (Esquema **1.26**, Intermediario **C**). Por tanto, entre más comprometida esté la carga, menor será la reactividad del anión. Este fenómeno de alta conjugación es conocido como rearreglo de anión, *anion scrambling*, que genera dos sitios activos por donde puede ocurrir la adición del electrófilo, el carbono propargílico C (sp^3) y el carbono alquínico C_β (sp) siendo este último el más rápido para llevar a cabo el ataque nucleofílico.

Con respecto a la alta estereoselectividad observada en el caso de las homopropargilaminas (Esquema **1.25**, Intermediario **A**), el ataque nucleofílico se efectúa por la cara *si* de la aldimina donde el grupo toliilo del electrófilo se encuentra orientado hacia el lado opuesto al sustrato **4**, evitando impedimento estérico alguno. Además, una posible interacción π - π puede contribuir a este modelo (no factible en el intermediario **B**) dando lugar a la formación del diastereómero **A**. Esta propuesta concuerda con la disminución de los rendimientos cuando el sustituyente de las sulfinilaldiminas es voluminoso (Tabla **1.2**, entrada 5) y cuando la reacción no procede, por ejemplo, con un anillo aromático 2,6-disustituido (Tabla **1.2**, entrada 9) o un grupo *t*-butilo **5I** (Tabla **1.2**, entrada 12), generando únicamente productos alénicos.

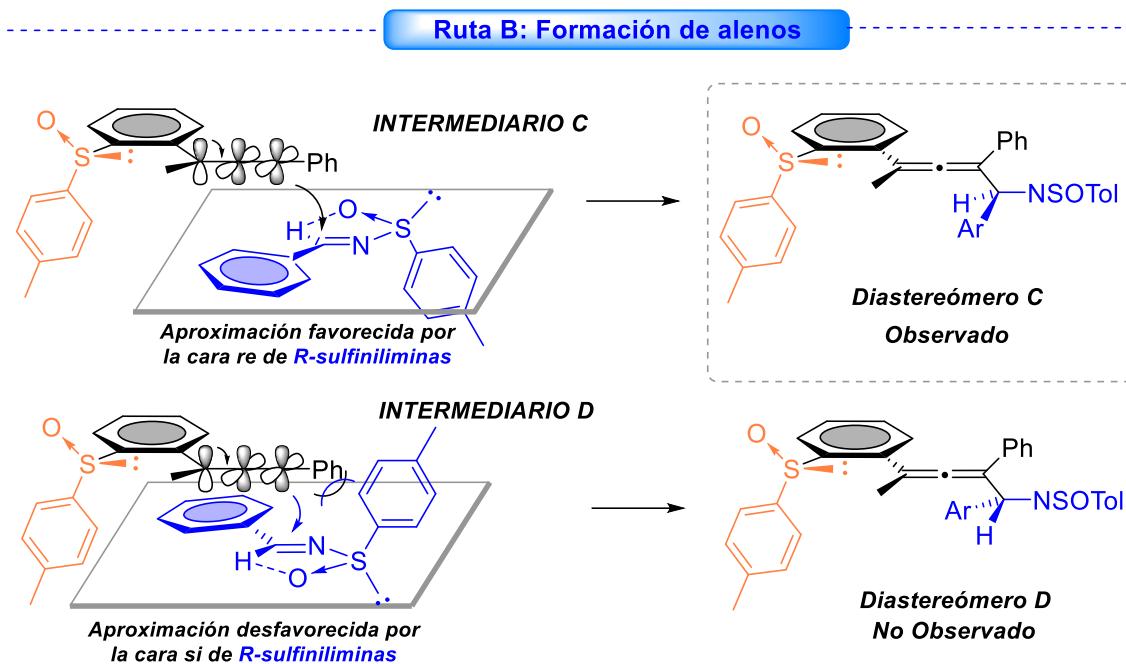
25. Arroyo, T.; Meana, A.; Sanz-Tejedor, M. A.; Alonso, I.; García Ruano, J. L. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 9874-9883.

Ruta A: Centros cuaternarios



Esquema 1.25 Mecanismo propuesto para la formación de homopropargilaminas.

En relación con las alenilaminas, la estereoselectividad observada se puede explicar mediante un proceso de desimetrización de los dos enlaces π que conforman el triple enlace por la conjugación con el carbanión recién formado, debido a que solamente el enlace π orientado en paralelo, con respecto al orbital que contiene el par libre de electrones, será el adecuado para realizar el ataque nucleofílico. Con objeto de evitar interacciones estéricas entre el nucleófilo y electrófilo, la aproximación se favorece por la cara *re* de la sulfinilaldimina (Esquema 1.26, intermediario C) conduciendo únicamente al diastereómero observado C (Esquema 1.26).

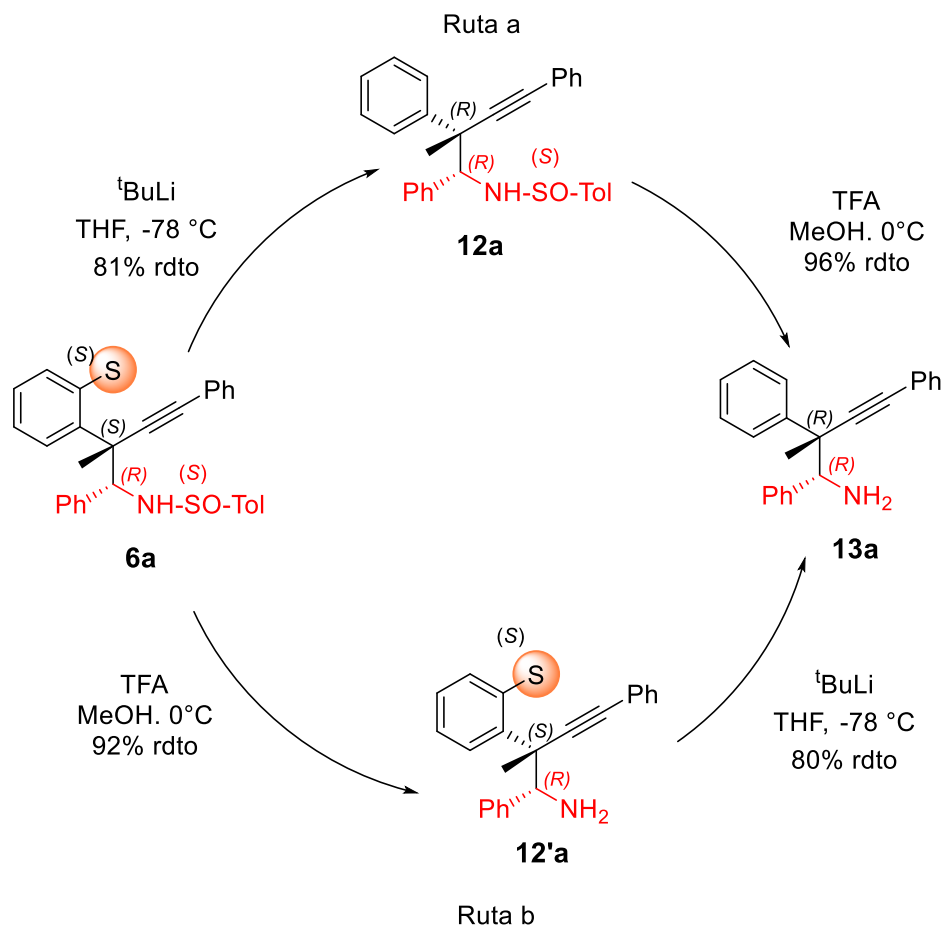


Esquema 1.26 Mecanismo propuesto para la formación de alenilaminas.

1.8.8 Remoción de los auxiliares quirales

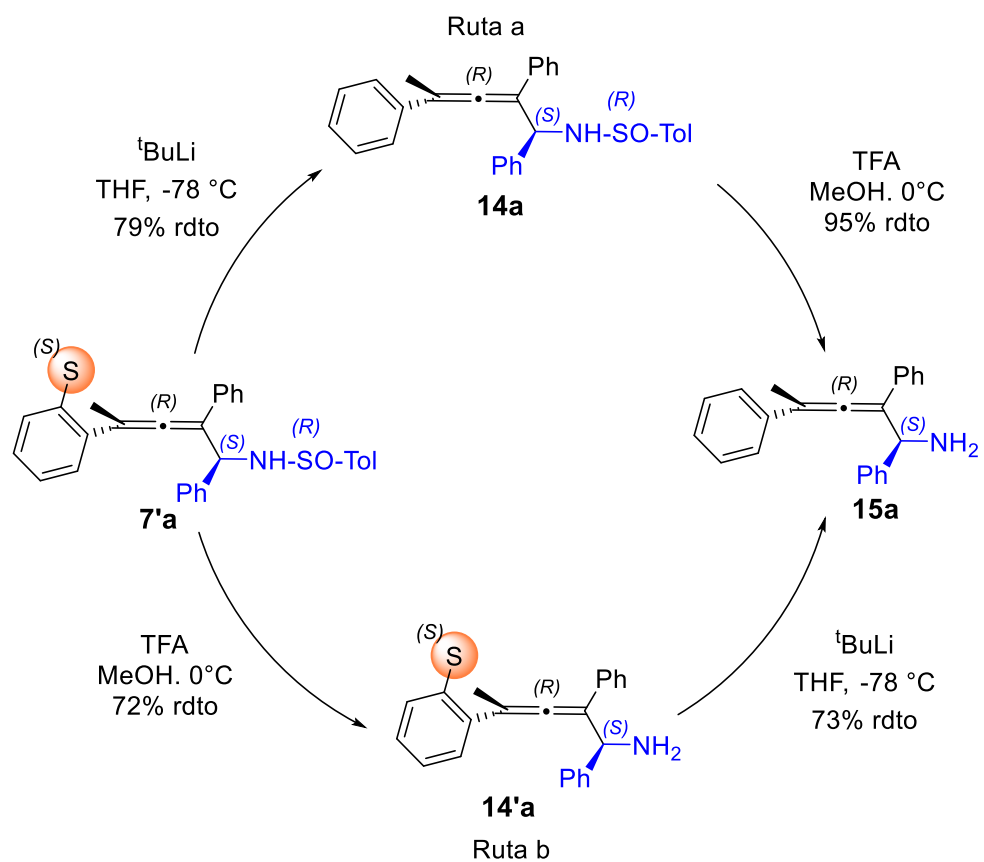
Dentro de la síntesis asimétrica la remoción del auxiliar quiral es una parte esencial en la ruta sintética, ya que se deben de mantener intactos los centros estereogénicos. Por esta razón, se plantearon dos rutas para llevar a cabo la doble desulfinilación de los compuestos **6a** y **7a**.

En el Esquema 1.27 se presenta la C-desulfinilación del compuesto **6a** empleando *t*-BuLi en THF a -78 °C produciendo **12a** con 81% de rendimiento. El tratamiento de **12a** con ácido trifluoroacético en metanol a 0 °C generó la amina libre **13a** con rendimiento del 96% (ruta a). Intercambiando el orden de reacción se llevó a cabo primero la N-desulfinilación bajo las mismas condiciones antes señaladas y se obtuvo el compuesto **12'a** con un 92% en rendimiento y el producto **12'a** se sometió a la C-desulfinilación para obtener **13a** con un rendimiento del 80% (ruta b). En ambas rutas sintéticas se obtuvo el producto **13a** sin pérdida de la integridad quiral.



Esquema 1.27 Remoción de los grupos sulfinilo del compuesto **6a**.

Finalmente, se realizaron las correspondientes reacciones de desulfonilación de la sulfonamida **7'a** (Esquema 1.28). El tratamiento de **7'a** con *t*-BuLi generó el compuesto desulfonilado **14a** con un rendimiento del 79%. La reacción de *N*-desulfonilación de **14a** generó la α -alenilamina **15a** con un excelente rendimiento (95%) sin afectar los estereocentros de la molécula de partida (ruta a). En la ruta b se presenta un camino diferente para obtener el producto desulfonilado **15a**. Primero la α -alenilsulfonamida **7'a** se sometió a *N*-desulfonilación con TFA en MeOH para obtener **14'a** con 72% de rendimiento y posteriormente la amina **14'a** se trató con *t*-BuLi para obtener el producto **15a** (73%) sin pérdida de la información quiral.



Esquema 1.28 Remoción de los grupos sulfonilo del compuesto **7'a**.

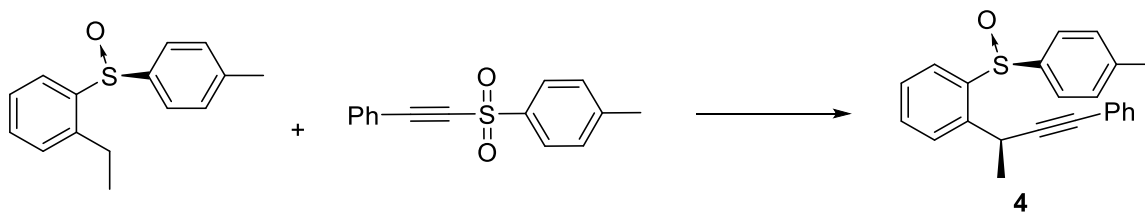
1.9 Conclusiones

- Se desarrolló una estrategia sintética estereocontrolada y quimiodivergente para la generación de homopropargilaminas o α -alenilaminas a partir de la desprotonación de carbonos bencílicos-propargílicos y su adición a sulfiniliminas ópticamente activas.
- La configuración del grupo sulfinilo en la imina empleada es responsable de la quimiodivergencia. La (*S*)-sulfinilimina genera homopropargil aminas mientras que el uso de (*R*)-sulfiniliminas conduce a la obtención de α -alenilaminas; la naturaleza de la base empleada actúa en sinergia para mejorar la diastereoselectividad de las transformaciones presentadas.
- Esta metodología representa una elegante estrategia para la síntesis de dos diferentes familias de amino compuestos con dos centros estereogénicos y está dirigida al desarrollo de nuevos procedimientos para la expansión de las reacciones de cuaternización y alenización.

1.10 Sección experimental

Métodos generales. Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Culatti en tubos capilares abiertos y no están corregidos. Las reacciones sensibles a la humedad se realizaron en matraces de vidrio secados en estufa y bajo atmósfera de argón, se monitorearon utilizando cromatoplasmas Kieselgel G60 F254 y fueron visualizadas bajo luz ultravioleta o utilizando como revelador ácido fosfomolibdico. Los disolventes fueron secados utilizando los procedimientos descritos en la literatura. Las purificaciones por cromatografía flash fueron realizadas empleando sílica gel 60 (230-400 mesh ASTM). Las rotaciones ópticas fueron determinadas a 20 °C y la concentración esta expresada en g/100 mL. Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C fueron adquiridos en un espectrómetro Jeol Eclipse a 300 y 75 MHz, respectivamente utilizando cloroformo deuterado como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como estándar interno. Los datos en los espectros de ^1H RMN son reportados como: desplazamiento químico (multiplicidad, constante de acoplamiento y número de hidrógenos), las abreviaciones son: s (singulete), d (doblete), t (tripleto), q (cuarteto), m (multiplete), br (señal ancha). Los espectros de masas fueron determinados con el equipo Jeol AccuTOF JMS-T100LC.

Preparación de los compuestos 4, 9A y 9B



En un matraz de dos bocas, a una disolución de (S)-1-etil-2-(p-tolilsulfinil)benceno **2** (900 mg, 3.86 mmol) enfriada a 0 °C bajo atmósfera de argón en THF seco (50 mL) se añadió, vía cánula, una solución de LDA (5.52 mmol, 1.5 equiv.) en THF seco (30 mL) previamente enfriada a -78 °C bajo atmósfera inerte. La solución resultante se mantuvo en agitación a 0 °C durante 2 h y después una solución de alquínilsulfona (1.037 g, 4.04 mmol, 1.1 equiv.) se agregó gota a gota via cánula. Después de 4 h de agitación a -78 °C, la reacción se completó añadiendo una solución de NH₄Cl saturada (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con AcOEt (3 x 15 mL). Las fases orgánicas se combinaron y secaron sobre Na₂SO₄

y se concentraron al vacío. El producto **4** se aisló como un único diastereómero por cromatografía flash usando una mezcla de hexano/acetona 98:2 como eluyente. Los datos espectroscópicos de los productos obtenidos coinciden con los reportados en la literatura.²⁶

Preparación de las sulfinilimas 5

Procedimiento A. A una solución de (-)-(S)-*p*-toluensulfinato de mentilo (1.0 equiv.) o (+)-(R)-*p*-toluensulfinato de mentilo (1.0 equiv.) en THF seco a -78 °C bajo atmósfera de argón, se adicionó gota a gota una solución 1 M en THF de LHMDS (1.3 equiv.). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y la reacción se siguió por c.c.f.; al cabo de 5 h, la solución se enfrió a -78 °C y se adicionó el aldehído correspondiente (1.1 equiv.). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación por 2 h y la reacción se completó con la adición de agua. El crudo de reacción se extrajo con AcOEt y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El aceite resultante se cristalizó en una mezcla de hexano/CH₂Cl₂, generando el producto deseado.

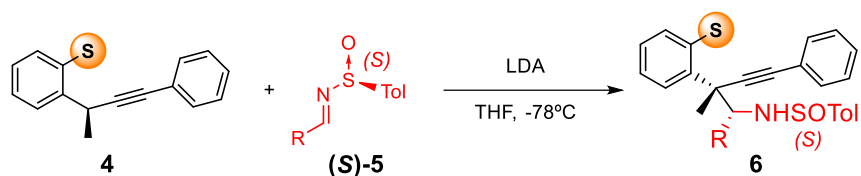
Procedimiento B. Primer paso: A una solución de (-)-(S)-*p*-toluensulfinato de mentilo (1.0 equiv.) o (+)-(R)-*p*-toluensulfinato de mentilo (1.0 equiv.) en THF seco a -78 °C bajo atmósfera de argón se adicionó gota a gota una solución 1 M en THF de LHMDS (1.3 equiv.). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y la reacción se siguió por c.c.f.; al cabo de 5 h, la reacción se completó con la adición de una solución saturada de NH₄Cl. La mezcla de reacción se extrajo con AcOEt y se concentró al vacío. El producto se cristalizó de hexano. El sólido obtenido se usó en el siguiente paso. Segundo paso: Una solución conteniendo el producto anterior (0.5 mmol), el aldehído correspondiente (0.55 mmol) y Ti(OEt)₄ (2.0 mmol) en diclorometano se calentó a ebullición durante 4 h. Al término de la reacción, se adicionó agua, la mezcla resultante se filtró sobre celita, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash.

Los datos espectroscópicos de los productos obtenidos coinciden con los reportados en la literatura.²⁷

²⁶ Ver ref. 22

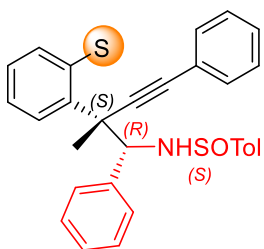
²⁷ Ver ref. 23

Síntesis de los compuestos 6



A una solución de **4** (50 mg, 0.14 mmol) en THF seco (10 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo atmósfera de argón se adicionó una solución de LDA 0.8 M en THF (0.21 mL, 0.168 mmol, 1.2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y posteriormente se adicionó una solución de la aldimina **5** (1.2 equiv.) en THF seco (5 mL). La mezcla resultante se mantuvo en agitación hasta que se observó la desaparición del compuesto **4** por c.c.f. y entonces se añadió una solución acuosa de NH_4Cl saturada (10 mL). El crudo de reacción se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL), la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía flash usando un eluyente 70:30 de hexano/AcOEt.

(S)-4-Metil-N((1R,2S)-2-metil-1,4-difenil-2-(2-((S)-p-tolilsulfinil)fenil)but-3-in-1-il)bencensulfonamida **6a**.

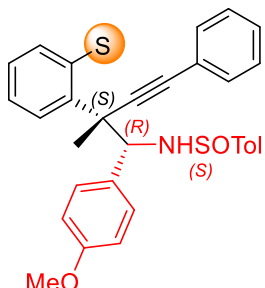


El producto fue obtenido como un solo diastereómero siguiendo el procedimiento estándar a partir del compuesto **4** y la aldimina (**S**)-**5a**. Se aisló por cromatografía flash como cristales incoloros (57 mg, 67% en rendimiento, d.r. >98:<2). Esta reacción se llevó a cabo a escala de 1.2 mmol, generando el producto **6a** con un 61%

en rendimiento, d.r. >98:<2.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -236 (c 0.43, CHCl_3); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (dd, $J = 7.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 7.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.34-6.97 (m, 18H), 5.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.03 (s, 3H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 146.1, 143.5, 141.6, 141.3, 141.0, 140.2, 138.7, 131.2, 130.8, 129.3, 129.1, 128.9, 128.5, 128.4, 128.2, 127.7, 127.6, 127.4, 126.0, 125.6, 122.4, 93.4, 89.6, 65.6, 46.6, 28.6, 21.2, 21.2. **HRMS (ESI⁺) m/z:** $[\text{M}+1]$ Calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{NO}_2\text{S}_2$ 588.2031; Encontrado: 588.1998.

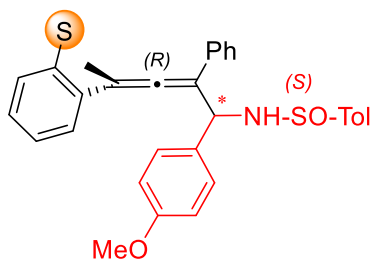
(S)-N-((1R,2S)-1-(4-Metoxifenil)-2-metil-4-fenil-2-(2-((S)-p-tolilsulfinil)fenil)but-3-in-1-il)-4-metilbencensulfinamida 6b.



Seguendo el procedimiento estándar, a partir de **4** y la aldimina **(S)-5b** se obtuvo una mezcla de regioisómeros **6b** y **6b'** (6:1). El producto **6b** se aisló por cromatografía flash como un aceite incoloro (38 mg, 43% en rendimiento, d.r. >98:<2).

$[\alpha]_D^{20}$ -238 (c 0.46, CHCl₃); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.86–7.82 (m, 1H), 7.53–6.92 (m, 18H), 6.65 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.07 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.97 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 159.0, 145.7, 143.3, 141.7, 141.6, 141.0, 140.2, 131.2, 130.9, 130.8, 129.5, 129.3, 129.1, 128.8, 128.4, 128.1, 128.0, 127.8, 126.1, 125.5, 122.4, 110.9, 93.6, 89.2, 65.6, 55.2, 46.6, 27.8, 21.2, 21.1. HRMS (FAB⁺) *m/z*: [M+1] Calculado para C₃₈H₃₆NO₃S₂ 618.2137; Encontrado: 618.2138.

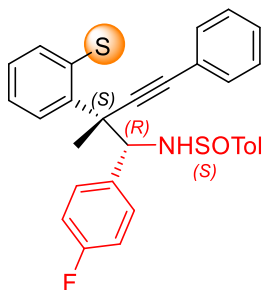
(S)-N-(1-(4-Metoxifenil)-2-fenil-4-(2-((S)-p-tolilsulfinil)fenil)penta-2,3-dien-1-il)-4-metilbencensulfinamida 6'b.



El producto **6'b** se aisló por cromatografía flash como un aceite incoloro (6 mg, 7% en rendimiento, d.r. >98:<2).

$[\alpha]_D^{20}$ -70.3 (c 1.18, CHCl₃); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (dd, *J* = 6.6, 2.8 Hz, 1H), 7.50–6.99 (m, 18H), 6.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.46 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.93 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 205.7, 158.9, 142.9, 141.9, 141.6, 141.0, 136.9, 134.4, 132.9, 131.1, 129.8, 129.3, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 128.1, 127.8, 126.3, 125.9, 125.8, 113.6, 110.8, 103.4, 57.3, 55.4, 21.5, 21.4, 20.2. HRMS (ESI⁺) *m/z*: [M+1] Calculado para C₃₈H₃₆NO₃S₂ 618.2130; Encontrado: 618.2137.

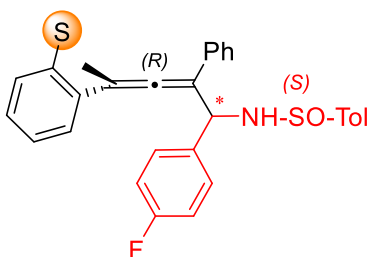
(S)-N-((1R,2S)-1-(4-Fluorofenil)-2-metil-4-fenil-2-(2-((S)-p-tolilsulfinil)fenil)but-3-in-1-il)-4-metilbencensulfinamida 6c.



Siguiendo el procedimiento estándar, a partir de **4** y la aldimina **(S)-5c** se obtuvo una mezcla de regioisómeros **6c** y **6'c** (10:1). El producto mayoritario **6c** se aisló como un sólido incoloro, mp 105-107 °C (53 mg, 41% en rendimiento, d.r. >98:<2).

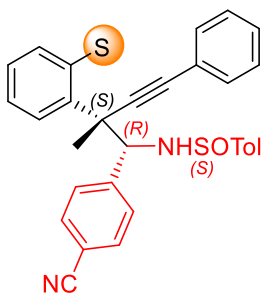
$[\alpha]_D^{20}$ -300 (c 0.96, CHCl₃); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.83-7.80 (m, 1H), 7.46–7.12 (m, 12H), 7.05 (t, *J* = 8.4 Hz, 4H), 6.95-6.91 (m, 2H), 6.80–6.74 (m, 2H), 5.03 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H) 2.28 (s, 3H), 2.02 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 162.2 (d, *J*_{C-F} = 247.1 Hz), 146.1, 143.4, 141.3, 141.2, 140.3, 134.7 (d, *J*_{C-F} = 3.4 Hz), 131.2, 130.9, 130.0 (d, *J*_{C-F} = 8.3 Hz), 129.9, 129.4, 129.1, 129.0, 128.7, 128.3, 127.8, 127.7, 126.0, 125.6, 122.2, 114.3 (d, *J*_{C-F} = 21.5 Hz), 93.0, 89.8, 64.5, 46.6, 28.6, 21.2, 21.1. **HMRS (ESI+)** *m/z*: [M+1]⁺ Calculado para C₃₇H₃₃FNO₂S₂ 606.1937; Encontrado: 606.1928.

(S)-N-1-(4-Fluorofenil)-2-fenil-4-(2-((S)-*p*-tolilsulfinil)fenil)penta-2,3-dien-1-il)-4-metilbencensulfinamida 6'c.



El producto **6'c** se aisló como un aceite amarillo (6 mg, 5% en rendimiento, d.r. >98:<2) por cromatografía flash. HRMS (ESI⁺) *m/z*: [M+1] Calculado para C₃₇H₃₃FNO₂S₂ 606.1937; Encontrado: 606.1934.

(S)-N-((1*R*,2*S*)-1-(4-Cianofenil)-2-metil-4-fenil-2-(2-((S)-*p*-tolilsulfinil)fenil)but-3-in-1-il)-4-metilbencensulfinamida 6d.

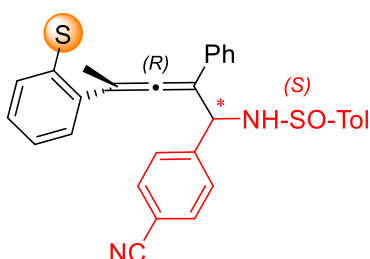


Siguiendo el procedimiento estándar, a partir de **4** y la aldimina **(S)-5d** se obtuvo una mezcla de regioisómeros **6d** y **6'd** (4:1). El producto **6d** se aisló como un sólido incoloro por cromatografía flash, mp 112-114 °C (77 mg, 60% en rendimiento, d.r. >98:<2).

$[\alpha]_D^{20}$ -371 (c 1.07, CHCl₃); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.82–7.79 (m, 1H), 7.45–7.33 (m, 3H), 7.31–7.13 (m, 9H), 7.14 (dd, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.99 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 4H), 5.19 (d, *J* = 7.4 Hz,

1H), 4.91 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.04 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 146.1, 144.3, 143.2, 141.4, 141.6, 140.5, 131.2, 131.1, 131.0, 129.5, 129.3, 129.2, 129.1, 129.0, 128.4, 127.9, 127.5, 125.9, 125.6, 121.8, 118.6, 111.3, 92.2, 90.4, 63.7, 46.2, 28.8, 21.2 (2C). HRMS (ESI⁺) m/z : [M+1] Calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ 613.1983; Encontrado: 613.1974.

(S)-N-(1-(4-Cianofenil)-2-fenil-4-(2-((S)-*p*-tolilsulfinil)fenil)penta-2,3-dien-1-il)-4-metilbencensulfinamida 6'd.

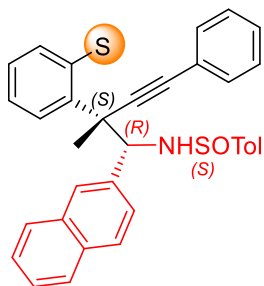


El producto **6'd** se aisló como un aceite amarillo (22 mg, 17% en rendimiento, d.r. >98:<2) por cromatografía flash.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -172 (c 0.7, CHCl_3); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.47 (td, $J = 8.2, 7.7, 1.6$ Hz, 2H), 7.4–7.35 (m, 3H), 7.34–7.20

(m, 6H), 7.20–7.11 (m, 4H), 7.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.24 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.66 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.69 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 208.1, 147.3, 142.7, 141.6, 141.3, 140.5, 140.4, 136.8, 133.8, 131.8, 131.3, 129.9, 129.4, 129.0, 128.8, 128.7, 128.3, 128.2, 127.8, 127.3, 126.0, 125.7, 119.0, 110.6, 110.2, 104.1, 54.1, 21.5, 21.3, 19.0. HRMS (ESI⁺) m/z : [M+1] Calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ 613.1983; Encontrado: 613.1976.

(S)-4-Metil-N-((1R,2S)-2-metil-1-(naftalen-2-il)-4-fenil-2-(2-((S)-*p*-tolilsulfinil)fenil)-but-3-in-1-il)bencensulfinamida 6e.

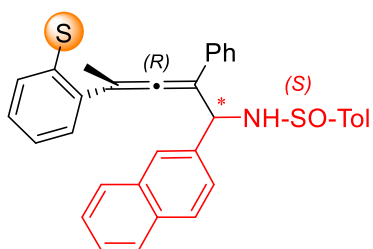


Si siguiendo el procedimiento estándar, a partir de **4** y la aldimina **(S)-5e** se obtuvo una mezcla de regioisómeros **6e** y **6'e** (1:1). El producto **6e** se obtuvo como un aceite incoloro por cromatografía flash (51 mg, 32% en rendimiento, d.r. >98:<2).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -218.5 (c 1.0, CHCl_3); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (ddt, $J = 19.1, 9.4, 4.6$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.58–7.48 (m, 1H), 7.48–7.08 (m, 16H), 7.05 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.29 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H),

5.17 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.04 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 145.6, 143.2, 141.5, 141.3, 141.1, 140.4, 136.2, 132.8, 132.5, 131.3, 130.9, 129.2, 129.1, 129.0, 128.5, 128.2, 128.2, 127.9, 127.8, 127.5, 127.1, 126.4, 126.2, 126.1, 125.9, 125.9, 125.5, 122.4, 93.6, 89.5, 65.5, 46.7, 27.8, 21.2, 21.1. **HMRS (ESI⁺) m/z:** [M+1] Calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{36}\text{NO}_2\text{S}_2$ 638.2187; Encontrado: 638.2190.

(S)-4-Metil-N-(1-(naftalen-2-il)-2-fenil-4-(2-((S)-p-tolilsulfinil)fenil)penta-2,3-dien-1-il) bencensulfinamida 6'e.

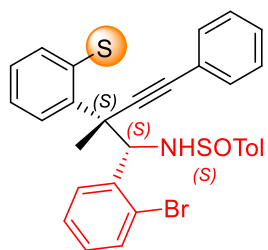


El producto **6'e** se aisló por cromatografía flash como un aceite amarillo (51 mg, 32% en rendimiento, d.r. >98:<2).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -155.5 (c 0.99, CHCl_3); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.89–7.82 (m, 1H), 7.75–7.69 (m, 1H), 7.61–7.46 (m, 4H), 7.46–7.28 (m, 9H), 7.25–7.18 (m, 4H), 7.14–7.09 (m, 1H),

7.04 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 5.66 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H) 2.24, (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.83 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 206.1, 142.7, 141.4, 141.0, 140.9, 138.2, 136.8, 134.2, 132.9, 132.5, 131.0, 129.7, 128.9, 128.6, 128.4, 128.0, 127.8, 127.7, 127.6, 127.4, 126.4, 126.1, 125.8, 125.7, 125.6, 125.3, 110.6, 103.6, 56.4, 21.3, 21.0, 19.8. **HMRS (ESI⁺) m/z:** [M+1] Calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{36}\text{NO}_2\text{S}_2$ 638.2187; Encontrado: 638.2180.

(S)-N-((1S,2S)-1-(2-Bromofenil)-2-metil-4-fenil-2-(2-((S)-p-tolilsulfinil)fenil)but-3-in-1-il)-4-metilbencensulfinamida 6f.

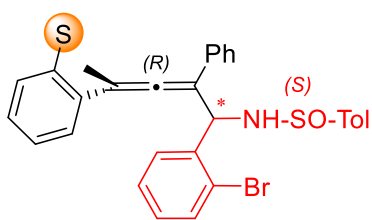


Seguendo el procedimiento estándar, a partir de **4** y la aldimina **(S)-5f** se obtuvo una mezcla de regioisómeros **6f** y **6'f** (2:1). El producto mayoritario **6f** se obtuvo como un aceite amarillo por cromatografía flash (45 mg, 47% en rendimiento, d.r. >98:<2).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -287.3 (c 0.34, CHCl_3); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 7.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.52–7.14 (m, 12H), 7.14–7.09 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.00 (m, 4H), 5.39 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 146.5, 141.0,

140.3, 139.7, 139.5, 138.6, 132.1, 131.2, 130.7, 130.5, 129.3, 129.2, 129.1, 128.7, 128.2, 127.0, 125.9, 125.5, 122.1, 93.2, 89.9, 61.5, 46.3, 31.3, 21.2, 21.1. **HMRS (ESI⁺) m/z:** [M+1] Calculado para C₃₇H₃₃⁷⁹BrNO₂S₂ 666.1136; Encontrado: 666.1132. **HMRS (ESI⁺) m/z:** [M+1] Calculado para C₃₇H₃₃⁸¹BrNO₂S₂ 668.1116; Encontrado: 668.1122.

(S)-N-(1-(2-Bromofenil)-2-fenil-4-(2-((S)-p-tolilsulfinil)fenil)penta-2,3-dien-1-il)-4-metilbencensulfonamida 6'f.

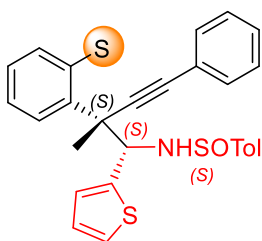


El producto **6'f** se aisló como un aceite amarillo (34 mg, 35% en rendimiento, d.r. >98:<2) por cromatografía flash.

[α]_D²⁰ -107 (c 1.52, CHCl₃); **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.57 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.53–7.12 (m, 12H), 7.04–6.86 (m, 6H), 6.09 (d, *J* = 6.1 Hz,

1H), 5.94 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.50 (s, 3H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 207.1, 142.1, 140.9, 140.4, 140.3, 140.1, 140.0, 136.5, 133.6, 131.3, 130.7, 129.3, 129.3, 128.4, 128.2, 128.1, 127.7, 127.4, 127.3, 126.8, 126.7, 125.9, 125.5, 124.7, 122.3, 109.8, 103.1, 54.7, 20.8, 20.6, 18.1. **HMRS (ESI⁺) m/z:** [M+1] Calculado para C₃₇H₃₃⁷⁹BrNO₂S₂ 666.1136; Encontrado: 666.1129. **HMRS (ESI⁺) m/z:** [M+1] Calculado para C₃₇H₃₃⁸¹BrNO₂S₂ 668.1116; Encontrado: 668.1153.

(S)-4-Metil-N-((1S,2S)-2-metil-4-fenil-1-(tiofen-2-il)-2-(2-((S)-p-tolilsulfinil)fenil)but-3-in-1-il)bencensulfonamida 6g.

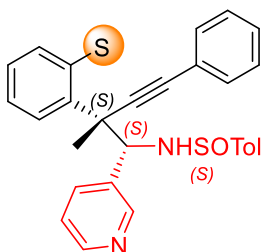


Siguiendo el procedimiento estándar, a partir de **4** y la aldimina **(S)-5g** se obtuvo un solo diastereómero **6g** el cual fue purificado por cromatografía flash; se aisló como un aceite incoloro (44 mg, 52% en rendimiento, d.r. >98:<2).

[α]_D²⁰ -196.8 (c 0.51, CHCl₃); **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.88–7.85 (m, 1H), 7.59–7.56 (m, 1H), 7.45–7.23 (m, 10H), 7.15–7.05 (m, 5H), 6.69–6.65 (m, 1H), 6.35 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.07 (s, 3H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 145.4, 142.5, 141.6, 141.3, 141.2, 140.6, 131.5, 131.0, 129.6, 129.5, 129.5, 129.3, 128.9, 128.7, 128.3, 126.8, 126.2, 125.7, 125.7,

125.5, 125.2, 122.3, 92.6, 90.4, 62.1, 53.5, 29.3, 21.2 (2C). **HMRS (ESI⁺) m/z:** [M+1]
Calculado para C₃₅H₃₂NO₂S₃ 594.1595; Encontrado: 594.1582.

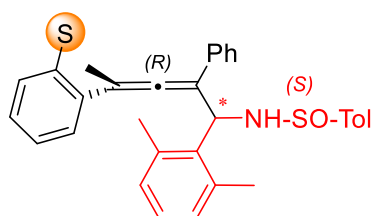
(S)-4-Metil-N-((1S,2S)-2-metil-4-fenil-1-(piridin-3-il)-2-(2-((S)-p-tolilsulfinil)fenil)but-3-in-1-il)bencensulfinamida 6h.



Seguendo el procedimiento estándar, a partir de **4** y la aldimina **(S)-5h** se obtuvo un solo diastereómero **6h** el cual fue purificado por cromatografía flash; se aisló como un aceite amarillo (57 mg, 67% en rendimiento, d.r. >98:<2).

[α]_D²⁰ -318 (c 0.94, CHCl₃); **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.85–7.78 (m, 1H), 7.50–7.15 (m, 13H), 7.06 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.02–6.93 (m, 3H), 5.25 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.07 (s, 3H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 145.9, 143.3, 141.4, 140.7, 140.5, 140.4, 135.5, 134.6, 131.4, 131.1, 129.5, 129.5, 129.1, 128.9, 128.4, 126.9, 126.5, 126.0, 125.9, 125.6, 122.2, 121.9, 92.3, 90.5, 61.9, 46.5, 28.97, 21.2 (2C). **HMRS (ESI⁺) m/z:** [M+1] Calculado para C₃₆H₃₃N₂O₂S₂ 589.1983; Encontrado: 589.1960.

(S)-N-(1-(2,6-Dimetilfenil)-2-fenil-4-(2-((S)-p-tolilsulfinil)fenil)penta-2,3-dien-1-il)-4-metilbencensulfinamida 6'i.

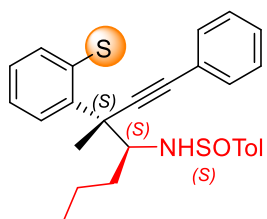


Seguendo el procedimiento estándar, a partir del compuesto **4** y la imina **(S)-5i**, se obtuvo un solo diastereómero el cual se purificó por cromatografía flash. El producto **6'i** se aisló como un sólido amarillo (53 mg, 60% en rendimiento, d.r. >98:<2).

[α]_D²⁰ -230 (c 0.97, CHCl₃); **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.55–7.25 (m, 9H), 7.15–7.04 (m, 4H), 6.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.90–6.80 (m, 2H), 6.68 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 5.98 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.16 (s, 6H), 1.52 (s, 3H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 203.3, 142.6, 141.9, 141.5, 140.9, 140.8, 136.6, 136.5, 136.4, 134.3, 130.5, 129.7, 128.8, 128.5, 128.4, 128.2, 127.9, 127.8, 126.8,

126.5, 125.3, 125.2, 109.2, 102.6, 51.7, 21.3, 21.1, 21.0 (2C), 19.6. **HRMS (ESI⁺) m/z:** [M+1] Calculado para C₃₉H₃₈NO₂S₂ 616.2344; Encontrado: 616.2311.

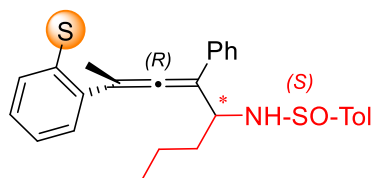
(S)-4-Metil-N-((3S,4R)-3-metil-1-fenil-3-(2-((S)-*p*-tolilsulfinil)fenil)hept-1-in-4-il)bencensulfinamida 6j.



Seguindo el procedimiento estándar, a partir de **4** y la aldimina **(S)-5j** se obtuvo una mezcla de regioisómeros **6j** y **6'j** (6:1). El producto mayoritario **6j** se aisló como un aceite incoloro por cromatografía flash (80 mg, 50% en rendimiento, d.r. >98:<2).

[α]_D²⁰ -313.7 (c 1.0, CHCl₃); **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.84–7.81 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.43–7.40 (m, 4H), 7.20–7.15 (m, 7H), 7.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.22 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.10 (td, *J* = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.63 (ddt, *J* = 15.4, 13.1, 6.3 Hz, 3H), 1.38 (ddd, *J* = 15.6, 9.9, 5.4 Hz, 1H), 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 146.2, 143.0, 142.8, 141.7, 140.9, 140.2, 131.3, 131.1, 129.4, 129.3, 128.9, 128.0, 127.9, 127.7, 126.0, 125.1, 122.5, 94.5, 87.8, 64.4, 45.8, 34.5, 26.5, 21.2, 21.1, 20.0, 13.8. **HMRS (ESI⁺) m/z:** [M+1] Calculado para C₃₄H₃₆NO₂S₂ 554.2187; Encontrado: 554.2168.

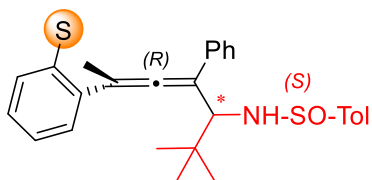
(S)-4-Metil-N-(5-fenil-7-(2-((S)-*p*-tolilsulfinil)fenil)octa-5,6-dien-4-il)bencensulfinamida 6'j.



El producto **6'j** se aisló por cromatografía flash como un aceite amarillo (16 mg, 10% en rendimiento, d.r. >98:<2).

HRMS (ESI⁺) m/z: [M+1] Calculado para C₃₄H₃₆NO₂S₂ 554.2187; Encontrado: 554.2161.

(S)-N-(2,2-Dimetil-4-fenil-6-(2-((S)-*p*-tolilsulfinil)fenil)hepta-4,5-dien-3-il)-4-metilbencensulfinamida 6'l.



Siguiendo el procedimiento estándar, a partir de **4** y la aldimina **(S)-5I** se obtuvo una mezcla de diastereómeros. El diastereómero mayoritario fue aislado por cromatografía flash como un sólido blanco, mp 95-98 °C (41 mg, 55% en

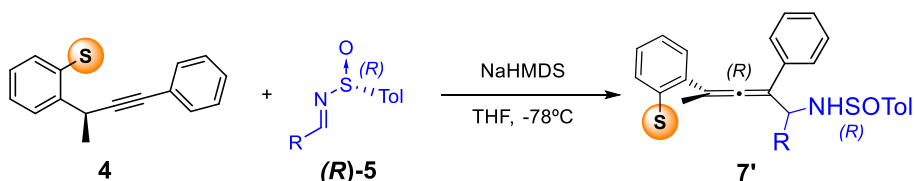
rendimiento, d.r. >98:<2).

[α]_D²⁰ -162.6 (c 1.0, CHCl₃); **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (dddd, *J* = 12.1, 9.3, 7.4, 1.5 Hz, 4H), 7.41–7.32 (m, 2H), 7.32–7.22 (m, 4H), 7.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 0.68 (s, 9H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 204.0, 143.2, 142.7, 141.9, 141.8, 141.3, 137.3, 137.2, 130.8, 129.9, 129.5, 129.0, 128.5, 128.3, 127.7, 127.3, 126.6, 125.3, 125.0, 110.7, 104.4, 65.2, 37.0, 26.9, 21.4 (2C), 20.5. **HMRS (ESI⁺) m/z:** [M+1] Calculado para C₃₅H₃₈NO₂S₂ 568.2344; Encontrado: 568.2337.

El producto minoritario se aisló como un aceite incoloro (17 mg, 23% en rendimiento, d.r. >98:<2) por cromatografía flash.

[α]_D²⁰ -28 (c 1.26, CHCl₃); **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.73–6.95 (m, 16H), 4.01 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.09 (s, 3H), 0.83 (s, 9H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 206.1, 142.0, 141.9, 141.2, 140.4, 137.0, 135.8, 130.2, 129.6, 129.4, 128.8, 128.4, 127.7, 127.4, 127.1, 126.4, 126.0, 124.9, 124.3, 110.5, 102.5, 64.0, 36.3, 26.8, 21.4, 21.3, 20.2. **HMRS (ESI⁺) m/z:** [M+1] Calculado para C₃₅H₃₈NO₂S₂ 568.2344; Encontrado: 568.2335.

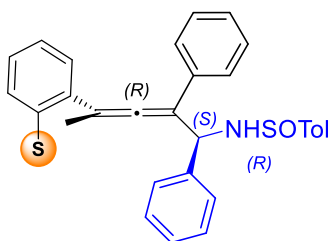
Síntesis de los compuestos 7'



A una solución de **4** (50 mg, 0.14 mmol) en THF seco (10 mL) a -78 °C bajo atmósfera de argón se adicionó una solución 1M de NAHMDS (0.17 mL, 1.2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y posteriormente se adicionó una solución de la aldimina **5** (1.2 equiv.) en THF seco (5 mL). La reacción se siguió por c.c.f. y una vez finalizada se agregó una solución acuosa de NH₄Cl saturada (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con

AcOEt (3 x 10 mL), los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y evaporaron al vacío. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash con un sistema de hexano/AcOEt (70:30).

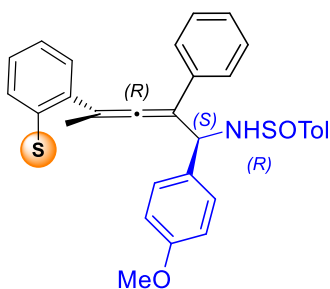
(R)-N-((1S,3R)-1,2-Difenil-4-(2-((S)-p-tolilsulfinil)fenil)penta-2,3-dien-1-il)-4-metilbencensulfinamida 7'a.



El producto se obtuvo como un único diastereomero siguiendo el procedimiento estándar a partir del compuesto **4** y la imina **(R)-5a**. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash obteniendo un aceite incoloro (60 mg, 73% en rendimiento, d.r. >98:<2).

[α]_D²⁰ -82 (c 1.0, CHCl₃); **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.52-7.43 (m, 5H), 7.41-6.95 (m, 14H), 6.96 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.35 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.11 (s, 3H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 205.3, 142.7, 142.1, 141.9, 141.6, 141.5, 140.4, 137.7, 134.6, 131.3, 130.0, 129.5, 129.0, 128.7, 128.6, 128.1, 127.8, 127.7, 127.6, 126.3, 126.0, 125.9, 110.1, 105.0, 57.4, 21.5 (2C), 20.8. **HMRS (FAB⁺) m/z:** [M+1] Calculado para C₃₇H₃₄NO₂S₂ 588.2031; Encontrado: 588.2039.

(R)-N-((1S,3R)-1-(4-Metoxifenil)-2-fenil-4-(2-((S)-p-tolilsulfinil)fenil)-penta-2,3-dien-1-il)-4-metilbencensulfinamida 7'b.

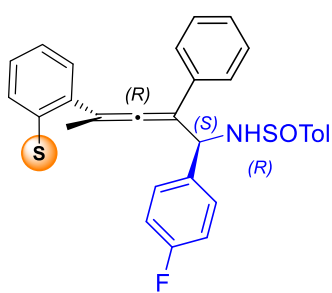


El producto se obtuvo como un único diastereomero siguiendo el procedimiento estándar a partir del compuesto **4** y la imina **(R)-5b**. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash obteniendo un aceite amarillo (68% en rendimiento, d.r. >98:<2).

[α]_D²⁰ -46 (c 1.02, CHCl₃); **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (dd, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.50 – 7.37 (m, 2H), 7.26 (dd, *J* = 21.5, 6.4 Hz, 8H), 7.20 – 7.11 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 6.4 Hz, 4H), 6.63 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.34 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.14 (s, 3H). **¹³C**

RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 205.1, 159.0, 142.5, 141.9, 141.8, 141.4, 141.3, 137.6, 134.5, 132.2, 131.1, 129.8, 129.3, 129.1, 128.8, 128.5, 128.4, 127.4, 126.0, 125.7, 113.8, 110.0, 104.7, 56.8, 55.1, 21.2, 20.6. **HMRS (ESI⁺) m/z:** [M+H] Calculado para C₃₈H₃₆NO₃S₂ 618.2137; Encontrado: 618.2063.

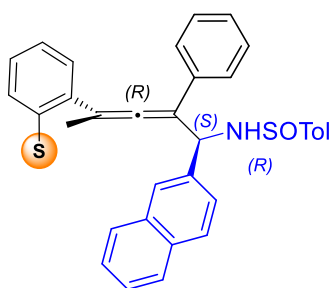
(R)-N-((1S,3R)-1-(4-Fluorofenil)-2-fenil-4-(2-((S)-p-tolilsulfinil)fenil)penta-2,3-dien-1-il)-4-metilbencensulfinaida 7'c.



El producto se obtuvo como un único diastereomero siguiendo el procedimiento estándar a partir del compuesto **4** y la imina **(R)-5c**. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash obteniendo un aceite amarillo (60% en rendimiento, d.r. >98:<2).

[α]_D²⁰ -29 (c 0.7, CHCl₃); **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.52 – 7.39 (m, 4H), 7.30 (d, *J* = 4.1 Hz, 4H), 7.27 – 7.12 (m, 6H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.00 – 6.93 (m, 2H), 6.75 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.38 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.07 (s, 3H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 205.0, 162.0 (d, *J*_{C-F} = 246.7 Hz), 142.5, 141.8, 141.6, 141.5, 137.4, 136.2 (d, *J*_{C-F} = 3.2 Hz), 134.1, 131.2, 129.9, 129.6, 129.5, 129.4, 128.6 (d, *J*_{C-F} = 8.2 Hz), 128.6, 127.7, 127.5, 126.1, 125.9, 125.8, 115.1 (d, *J*_{C-F} = 21.4 Hz), 110.2, 104.9, 56.0, 21.3 (2C), 20.6. **HMRS (ESI⁺) m/z:** [M+1] Calculado para C₃₇H₃₃FNO₂S₂ 606.1937; Encontrado: 606.1942.

(R)-4-Metil-N-((1S,3R)-1-(naftalen-2-il)-2-fenil-4-(2-((S)-p-tolilsulfinil)-fenil)penta-2,3-dien-1-il)bencensulfinaid 7'e.

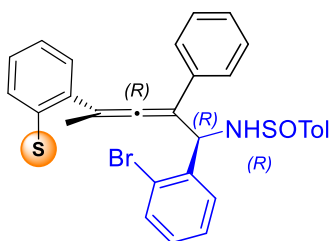


El producto se obtuvo como un único diastereomero siguiendo el procedimiento estándar a partir del compuesto **4** y la imina **(R)-5e**. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash obteniendo un aceite incoloro (75% en rendimiento, d.r. >98:<2).

[α]_D²⁰ +16.8 (c 0.82, CHCl₃); **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ

7.97 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.47-7.09 (m, 16H), 6.80 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.51 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.12 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 205.7, 142.6, 142.0, 141.7, 141.6, 137.7, 134.5, 133.2, 132.9, 131.3, 130.0, 129.5, 129.1, 128.7, 128.7, 128.4, 128.1, 127.7, 127.5, 127.1, 126.3, 126.2, 126.0, 125.9, 111.0, 105.4, 57.0, 21.4, 21.3, 20.6. HMRS (ESI⁺) m/z : [M+1] Calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{36}\text{NO}_2\text{S}_2$ 638.2187; Encontrado: 638.2165.

(R)-N-((1R,3R)-1-(2-Bromofenil)-2-fenil-4-(2-((S)-p-tolilsulfinil)fenil)penta-2,3-dien-1-il)-4-metilbencensulfinaida 7'f.

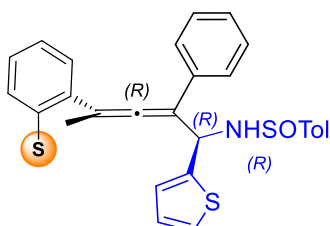


El producto se obtuvo como un único diastereomero siguiendo el procedimiento estándar a partir del compuesto **4** y la imina **(R)-5f**. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash obteniendo cristales incoloros, mp 189-191 °C (74% en rendimiento, d.r. >98:<2). Esta reacción se

llevó a cabo en escala de 1.2 mmol, generando el compuesto **7f** en 72% en rendimiento (d.r. >98:<2).

$[\alpha]_D^{20}$ -256 (c 0.96, CHCl_3); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.51-6.80 (m, 19H), 6.65 (dd, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 5.95 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 2.28 (s, 6H), 1.73 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 205.0, 142.6, 142.4, 141.4, 141.4, 141.2, 139.7, 135.9, 133.5, 132.7, 130.4, 129.7, 129.5, 129.3, 129.2, 128.6, 128.6, 128.3, 128.1, 128.0, 127.0, 126.3, 125.4, 124.9, 123.4, 109.8, 103.5, 56.6, 21.3, 21.2, 20.1. HMRS (ESI⁺) m/z : [M+1] Calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{33}^{79}\text{BrNO}_2\text{S}_2$ 666.1136, Encontrado: 666.1088. HMRS (ESI⁺) m/z : [M+1] Calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{33}^{81}\text{BrNO}_2\text{S}_2$ 668.1116; Encontrado: 668.1087.

(R)-4-Metil-N-((1R,3R)-2-fenil-1-(tiofen-2-il)-4-(2-((S)-p-tolilsulfinil)fenil)penta-2,3-dien-1-il)bencensulfinaida 7'g.

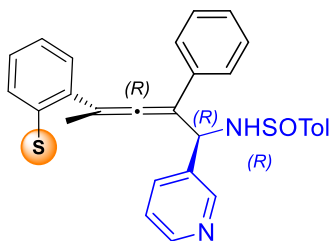


El producto se obtuvo como un único diastereomero siguiendo el procedimiento estándar a partir del compuesto **4**

y la imina **(R)-5g**. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash obteniendo un aceite incoloro (68% en rendimiento, d.r. >98:<2).

$[\alpha]_D^{20}$ -68.5 (c 1.24, CHCl₃); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.92-7.86 (m, 1H), 7.63-7.51 (m, 2H), 7.51-7.41 (m, 2H), 7.41-7.20 (m, 8H), 7.18-7.13 (m, 2H), 7.08 (dt, *J* = 5.0, 1.2 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.72 (ddd, *J* = 4.7, 3.6, 1.0 Hz, 1H), 6.67 (dt, *J* = 3.6, 1.1 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 204.4, 144.8, 142.4, 141.6, 141.6, 141.5, 141.3, 137.5, 134.4, 130.4, 129.9, 129.6, 129.5, 129.1, 128.6, 128.2, 127.7, 127.3, 126.3, 126.1, 125.8, 125.2, 110.8, 106.1, 52.5, 21.4 (2C), 20.5. HMRS (ESI⁺) *m/z*: [M+1] Calculado para C₃₅H₃₂NO₂S₃ 594.1595; Encontrado: 594.1604.

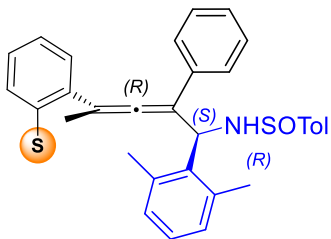
(R)-4-Metil-N-((1R,2R)-2-fenil-1-(piridin-3-il)-4-(2-((S)-*p*-tolilsulfinil)fenil)penta-2,3-dien-1-il)bencensulfinaida 7'h.



El producto se obtuvo como un único diastereomero siguiendo el procedimiento estándar a partir del compuesto **4** y la imina **(R)-5h**. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash obteniendo un aceite amarillo (70% en rendimiento, d.r. >98:<2).

$[\alpha]_D^{20}$ -105 (c 1.0, CHCl₃); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.90-7.83 (m, 1H), 7.50-7.40 (m, 4H), 7.33 (dd, *J* = 4.1, 1.0 Hz, 4H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 4H), 7.05 (dq, *J* = 7.4, 1.9 Hz, 3H), 6.94 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.00 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 204.8, 148.3, 142.1, 141.7, 141.6, 141.5, 140.7, 137.1, 136.4, 135.4, 133.6, 131.3, 130.0, 129.4, 128.8, 128.7, 128.5, 128.4, 127.9, 127.5, 126.2, 126.0, 125.9, 123.0, 109.9, 105.3, 53.1, 21.3(2C), 20.6. HMRS (ESI⁺) *m/z*: [M+1] Calculado para C₃₆H₃₃N₂O₂S₂ 589.1983; Encontrado: 589.1960.

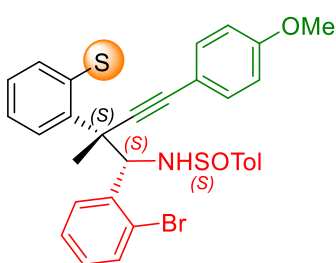
(R)-N-((1S,3R)-1-(2,6-Dimetilfenil)-2-fenil-4-(2-((S)-*p*-tolilsulfinil)fenil)penta-2,3-dien-1-il)-4-metilbencensulfinaida 7'i.



El producto se obtuvo como un único diastereomero siguiendo el procedimiento estándar a partir del compuesto **4** y la imina (**R**)-**5i**. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash obteniendo un aceite amarillo (38% en rendimiento, d.r. >98:<2).

$[\alpha]_D^{20}$ -209 (c 0.25, CHCl₃); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.44 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.40 – 7.30 (m, 6H), 7.30 – 7.23 (m, 3H), 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.02 (q, J = 1.4 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 6.89 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 2H), 5.81 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.62 (s, 6H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 202.5, 142.6, 142.3, 141.7, 141.0, 140.9, 136.1, 136.0, 133.6, 130.1, 129.7, 129.0, 128.9, 128.4, 128.3, 128.0, 127.9, 127.1, 126.8, 125.5, 124.5, 108.7, 102.5, 51.3, 29.7, 21.4, 21.1, 19.8. HRMS (ESI⁺) m/z: [M+1] Calculado para C₃₉H₃₈NO₂S₂ 616.2344; Encontrado: 616.2305.

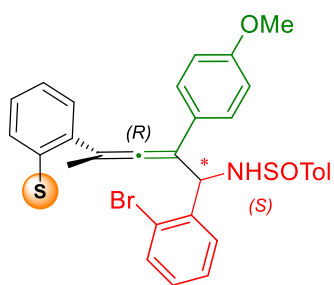
(S)-N-((1S,2S)-1-(2-Bromofenil)-4-(4-metoxifenil)-2-metil-2-(2-((S)-p-tolilsulfinil)fenil)but-3-in-1-il)-4-metilbencensulfinamida 11Ag.



Seguendo la metodología estándar, a partir de **10A** y la aldimina (**S**)-**5g**, se obtuvo la mezcla de regioisómeros **11Ag** y **11'Ag** (1:1). El diastereómero **11Ag** se aisló por cromatografía flash como un aceite amarillo (32% en rendimiento, d.r. >98:<2).

$[\alpha]_D^{20}$ -204 (c 1.0, CHCl₃); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 15.9, 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.40–7.23 (m, 8H), 7.17–6.96 (m, 7H), 6.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.38 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 146.6, 141.0, 139.7, 138.7, 132.7, 132.1, 130.7, 130.5, 129.2, 129.2, 129.1, 129.1, 128.7, 127.4, 126.9, 125.9, 125.5, 113.9, 91.9, 90.1, 61.4, 55.3, 46.3, 31.5, 21.1 (2C). HMRS (ESI⁺) m/z: [M+1] Calculado para C₃₈H₃₅⁷⁹BrNO₃S₂ 696.1242; Encontrado: 696.1250.

(S)-N-((R)-1-(2-Bromofenil)-2-(4-metoxifenil)-4-(2-((S)-p-tolilsulfinil)fenil)penta-2,3-dien-1-il)-4-metilbencensulfinamida 11'Ag.

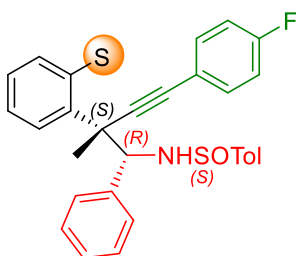


El producto **11'Ag** se aisló por cromatografía flash como un aceite amarillo (30% en rendimiento, d.r. >98:<2).

$[\alpha]_D^{20}$ -75.1 (c 0.9, CHCl₃); **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.81–7.72 (m, 2H), 7.56–7.48 (m, 1H), 7.42– 7.23 (m, 7H), 7.18 (ddd, J = 7.8, 1.3, 0.6 Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 9.5 Hz, 1H), 7.01–6.85 (m, 7H), 6.09 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.47 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 203.1, 159.3, 142.5, 141.3, 140.7, 140.6, 131.7, 131.3, 129.9, 129.8, 129.0, 128.9, 128.1, 127.8, 127.4, 127.1, 126.2, 126.0, 125.2, 122.7, 110.0, 103.4, 54.7, 21.4, 21.1, 18.5. **HMRS (ESI⁺) m/z:** [M+1] Calculado para C₃₈H₃₅⁷⁹BrNO₃S₂ 696.1242, Encontrado: 696.1243.

(S)-N-((1R,2S)-4-(4-Fluorofenil)-2-metil-1-fenil-2-(2-((S)-p-tolylsulfinil)fenil)but-3-in-1-il)-4-metilbencensulfinamida 11Ba.



El producto se obtuvo como un solo diastereómero siguiendo el procedimiento estándar a partir de **10B** y la aldimina **(S)-5a**. El producto se aisló por cromatografía flash como un aceite incoloro (87% en rendimiento, d.r. >98:<2).

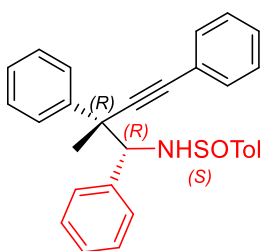
$[\alpha]_D^{20}$ -294 (c 1.2, CHCl₃); **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.82–7.78 (m, 1H), 7.48–7.33 (m, 3H), 7.32–7.24 (m, 4H), 7.20–6.85 (m, 13H), 4.98 (AB system, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.01 (s, 3H); **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 162.6 (d, J_{C-F} = 250.2 Hz), 146.0, 143.6, 141.5, 141.3, 141.1, 140.2, 138.7, 133.1 (d, J_{C-F} = 8.5 Hz), 130.9, 129.3, 129.1, 129.0, 128.4, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 126.0, 125.6, 118.5 (d, J_{C-F} = 3.7 Hz), 115.5 (d, J_{C-F} = 22.1 Hz), 93.2, 88.5, 65.7, 46.4, 28.3, 21.2. **HRMS (ESI⁺) m/z:** [M+1] Calculado para C₃₇H₃₃FNO₂S₂ 606.1937; Encontrado: 606.1975.

Remoción de los auxiliares quirales

Procedimiento general para la C-desulfinilación de los sulfóxidos **6a** y **7'a**.

A una solución del sulfóxido **6a** en THF seco (10 mL) enfriada a -78 °C bajo atmósfera de argón, se añadió una solución 1.7 M de *t*-BuLi en pentano (0.92 mmol, 4 equiv.) y la mezcla resultante se agitó durante 10 min. La reacción se monitoreo por c.c.f. y una vez finalizada se agregó una solución de NH₄Cl saturada (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash con una mezcla de hexano/AcOEt 90:10 como eluyente.

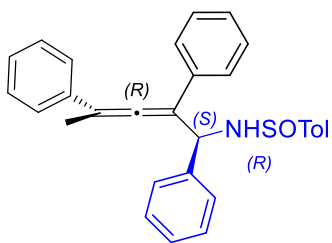
(S)-4-Metil-N-((1R,2R)-2-metil-1,2,4-trifenil-but-3-in-1-il)bencensulfinamida 12a.



El producto se obtuvo como un aceite incoloro (90 mg, 87%, d.r. >98:2<) siguiendo el procedimiento estándar a partir de **6a** (134 mg, 0.23 mmol).

[α]_D²⁰ -80 (c 0.8, CHCl₃); **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.56–7.47 (m, 2H), 7.45–7.31 (m, 5H), 7.31–7.24 (m, 2H), 7.20–7.08 (m, 3H), 7.00 (ddt, *J* = 8.8, 6.3, 1.1 Hz, 3H), 6.91 (ddd, *J* = 8.3, 6.3, 1.5 Hz, 2H), 6.74–6.68 (m, 2H), 5.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.96 (s, 3H); **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 141.7, 141.1, 140.9, 139.7, 131.6, 129.9, 129.0, 128.4, 128.3, 128.1, 127.8, 127.1, 126.9, 126.8, 125.8, 123.0, 91.6, 87.0, 65.0, 47.3, 27.9, 21.2. **HRMS (ESI⁺) m/z:** [M+1] Calculado para C₃₀H₂₈NOS 450.1892; Encontrado: 450.1910.

(R)-4-Metil-N-((1S,3R)-1,2,4-trifenilpenta-2,3-dien-1-il)bencensulfinamida 14a.



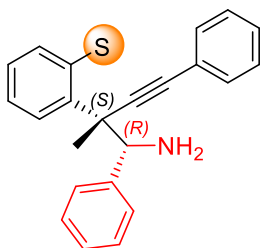
El producto se obtuvo como un aceite incoloro (60 mg, 79%, d.r. >98:2<) siguiendo el procedimiento estándar a partir de **7'a** (105 mg, 0.17 mmol).

[α]_D²⁰ +181 (c 1.0, CHCl₃); **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.55–7.45 (m, 4H), 7.52–7.43 (m, 5H), 7.40–7.12 (m, 15H), 5.63 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 206.3, 141.8, 141.3, 140.8, 136.6, 134.9, 129.4, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 127.9, 127.8, 127.5, 127.3, 127.0, 125.9, 110.9, 107.8, 56.5, 21.3, 17.1. **HMRS (ESI⁺) m/z:** [M+1] Calculado para C₃₀H₂₈NOS 450.1892; Encontrado: 450.1882.

Procedimiento general para la *N*-desulfonilación de las sulfinamidas **6a**, **7'a**, **12a** y **14a**.

A una solución de **6a** (39 mg, 0.066 mmol) en metanol (5 mL) en agitación y a 0 °C se adicionó ácido trifluoroacético (18.7 µl, 0.244 mmol, 3.7 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a esa temperatura. Al término de la reacción, el disolvente fue removido al vacío y el residuo se cromatógrafió en una columna SCX (*Strong Cation Exchange*) usando CH₂Cl₂ y después una solución de amoníaco 7N en metanol como eluyente.

(1*R*,2*S*)-2-Metil-1,4-difenil-2-((*S*)-*p*-tolilsulfinil)fenil)but-3-in-1-amina **12'a**.



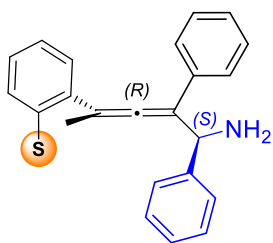
El producto se obtuvo como un aceite incoloro (27 mg, 92%, d.r. >98:<2) empleando el procedimiento estándar a partir del compuesto **6a** (38.8 mg, 0.066 mmol).

$[\alpha]_D^{20}$ -252 (c 2.42, CHCl₃); **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (dd, *J* = 6.6, 2.4 Hz, 1H), 7.56–7.38 (m, 7H), 7.37-7.24 (m, 3H), 7.20-

7.05 (m, 5H), 6.95 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 2H), 5.05 (s, 1H), 2.44 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.79 (s, 3H); **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃-MeOD) δ 145.1, 141.9, 140.7, 138.6, 131.7, 130.9, 129.4, 129.4, 129.1, 128.5, 128.1, 127.9, 127.6, 126.1, 122.3, 94.7, 88.0, 63.5, 45.0, 23.7, 21.0.

HRMS (ESI⁺) m/z: [M+1] Calculado para C₃₀H₂₈NOS 450.1892; Encontrado: 450.1877.

(1*S*,3*R*)-1,2-Difenil-4-(2-((*S*)-*p*-tolilsulfinil)fenil)penta-2,3-dien-1-amina **14'a**.



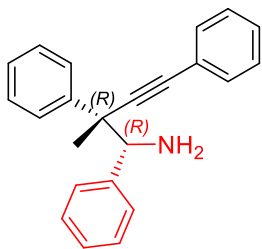
El producto se obtuvo como un aceite incoloro (22.6 mg, 71%, d.r. >98:<2) empleando el procedimiento estándar a partir del compuesto **7'a** (42 mg, 0.071 mmol).

$[\alpha]_D^{20}$ -103.7 (c 0.86, CHCl₃); **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98–7.90 (m, 1H), 7.42 (dtd, *J* = 17.4, 7.4, 1.6 Hz, 2H), 7.34-7.28 (m,

4H), 7.28-7.17 (m, 7H), 7.13–7.03 (m, 4H), 4.96 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.01 (s, 3H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 204.1, 143.3, 142.6, 142.2, 141.4, 137.6, 134.8, 131.9, 129.8, 129.4, 128.5, 128.4, 127.7, 127.5, 127.2, 127.1, 126.2, 125.4, 125.3, 112.3, 103.3, 56.8, 21.3, 20.8.

HRMS (ESI⁺) m/z: [M+1] Calculado para C₃₀H₂₈NOS 450.1892; Encontrado: 450.1853.

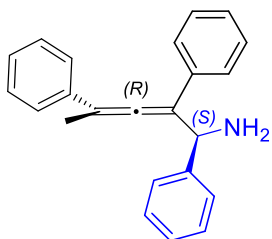
(1*R*,2*R*)-2-Metil-1,2,4-trifenilbut-3-in-1-amina 13a.



El producto se obtuvo como un aceite incoloro (39 mg, 96%) siguiendo el procedimiento estándar a partir de **12a** (60 mg, 0.13 mmol). Este producto se también fue preparado (17 mg, 86%) a partir de **12'a** (29 mg, 0.064 mmol) siguiendo el procedimiento estándar para la C-desulfonilación.

$[\alpha]_D^{20}$ -47 (c 1.0, CHCl₃); **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (dd, J = 6.6, 2.4 Hz, 1H), 7.537.45 (m, 2H), 7.39 -7.28 (m, 5H), 7.27-7.18 (m, 3H), 7.18–7.10 (m, 3H), 7.07 (dq, J = 5.8, 2.7 Hz, 2H), 4.21 (s, 1H), 3.50 – 3.30 (broad, 2H), 1.81 (s, 3H); **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 142.2, 140.0, 131.6, 128.3, 128.1, 127.9, 127.4, 127.3, 127.3, 126.9, 92.5, 86.1, 65.2, 47.0, 25.2. **HRMS (ESI⁺) m/z**: [M+1] Calculado para C₂₃H₂₂N 312.1752; Encontrado: 312.1737.

(1*S*,3*R*)-1,2,4-Trifenil-2,3-dien-1-amina 15a.



El producto fue obtenido como un aceite incoloro (32 mg, 95%) a partir de **14a** (50 mg, 0.11 mmol) siguiendo el procedimiento estándar. Este producto también fue obtenido (15 mg, 83%) a partir de **14'a** (26 mg, 0.057 mmol) siguiendo el procedimiento estándar de la C-desulfonilación.

$[\alpha]_D^{20}$ +281.5 (c 0.6, CHCl₃); **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.47–7.40 (m, 4H), 7.33 (tdd, J = 5.2, 2.6, 1.2 Hz, 4H), 7.29-7.09 (m, 7H), 5.12 (s, 1H), 3.69 (broad, 2H), 2.26 (s, 3H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 204.5, 142.3, 136.5, 135.0, 128.6, 128.5, 127.6, 127.4, 127.3, 127.1, 126.7, 125.8, 112.6, 108.2, 55.9, 17.2. **HRMS (ESI⁺) m/z**: [M+1] Calculado para C₂₃H₂₂N 312.1752; Encontrado: 312.1742.

Capítulo 2

Reacciones de cuaternización con α -haloésteres

2.1 Introducción

Muchos productos naturales, así como diversos productos biológicamente activos contienen en su estructura átomos de carbono cuaternarios. La síntesis asimétrica de moléculas conteniendo tales centros ha resultado ser un enorme desafío dentro de la química orgánica moderna. En la literatura es posible encontrar una gran cantidad de ejemplos donde la formación de un centro cuaternario constituye una etapa crucial en la síntesis total de moléculas complejas o productos naturales. Afortunadamente, en la actualidad existe un gran repertorio de métodos sintéticos asimétricos, como por ejemplo el uso de inductores quirales, catalizadores con ligantes quirales o bien organocatalizadores quirales para la construcción de centros terciarios con una alta fiabilidad en la mayoría de los casos. En contraste, la síntesis de estereocentros cuaternarios quirales continúa siendo más problemática.

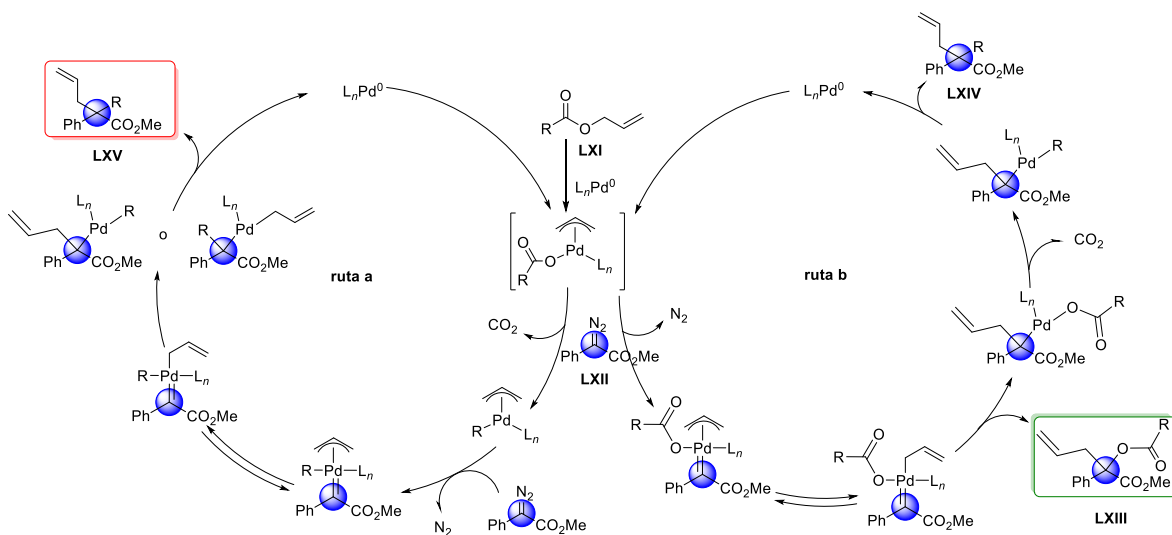
Durante las últimas décadas, el grupo sulfinilo ha sido ampliamente empleado como auxiliar quiral, debido a su gran estabilidad y alto estereocontrol que presenta en múltiples transformaciones sintéticas. También ha demostrado ser un gran aliado para la construcción de carbonos cuaternarios quirales y más recientemente se ha encontrado que el grupo sulfinilo además de ser capaz de llevar a cabo reacciones diastereoselectivas con excelentes resultados, también puede estabilizar carbaniones propargílico-bencílicos debido a sus propiedades coordinantes y estereoelectrónicas.

Por otra parte, los compuestos que presentan triples enlaces en sus estructuras han demostrado ser de gran utilidad para la formación de compuestos cíclicos o heterocíclicos, los cuales son intermediarios extremadamente valiosos para la síntesis de moléculas más complejas, como por ejemplo los productos naturales. Además, los alquinos altamente funcionalizados son de gran importancia ya que de ellos se pueden generar otros grupos funcionales, lo cual hace al triple enlace un excelente bloque de construcción en síntesis orgánica.

2.2 Síntesis de centros cuaternarios quirales

Los métodos para la síntesis de alquinos sustituidos con carbonos estereogénicos cuaternarios son escasos, por ello, la necesidad de ampliar las rutas de síntesis para la obtención de estos centros es uno de los objetivos de este trabajo.

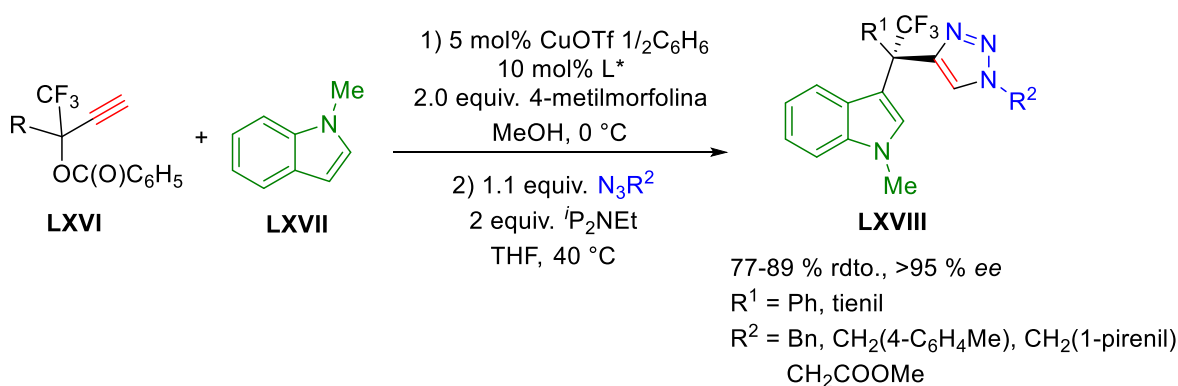
Entre las diferentes metodologías existentes para la obtención de carbonos cuaternarios, el uso de metales es de gran utilidad y entre éstos los que más destacan son el Cu, Pd y Ru. Liang y colaboradores²⁸ han reportado la preparación de centros cuaternarios en forma racémica, empleando un catalizador de paladio en presencia de alil-fenilalquinoatos y α -diazocompuestos lograron la formación de carbonos cuaternarios mediante una descarboxilación-migración-inserción, con rendimientos moderados (Esquema 2.1a). Los autores intentaron extender esta metodología usando derivados bencil-ésteres, sin embargo, no lograron obtener los productos deseados por la descarboxilación del éster; en vez de ello, aislaron un producto cuaternizado en la posición adyacente al oxígeno del éster, producto de la eliminación reductiva directa (Esquema 2.1b).



Esquema 2.1 Obtención de carbonos cuaternarios en reacciones catalizadas por Pd.

28. Chen, Z. S.; Duan, X. H.; Zhou, P. X.; Ali, S.; Luo, J. Y.; Liang, Y. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1370–1374.

Por otro lado, el grupo de trabajo de Nishibayashi²⁹ ha reportado una metodología catalítica enantioselectiva para la formación de carbonos cuaternarios empleando un complejo de cobre con la ayuda de un ligante quiral. La formación de carbonos tetrasustituidos se llevó a cabo mediante la propargilación de indoles a partir de los correspondientes fenilpropargil ésteres; los excesos enantioméricos reportados son excelentes, bajo las condiciones mostradas. Finalmente, la funcionalización del triple enlace con bencil azida generó los compuestos tri-aril, y tetra-arilmetano via *one-pot*, sin embargo, el impedimento estérico de los cuatro sustituyentes arilo provoca el bajo rendimiento en la reacción (Esquema 2.2).

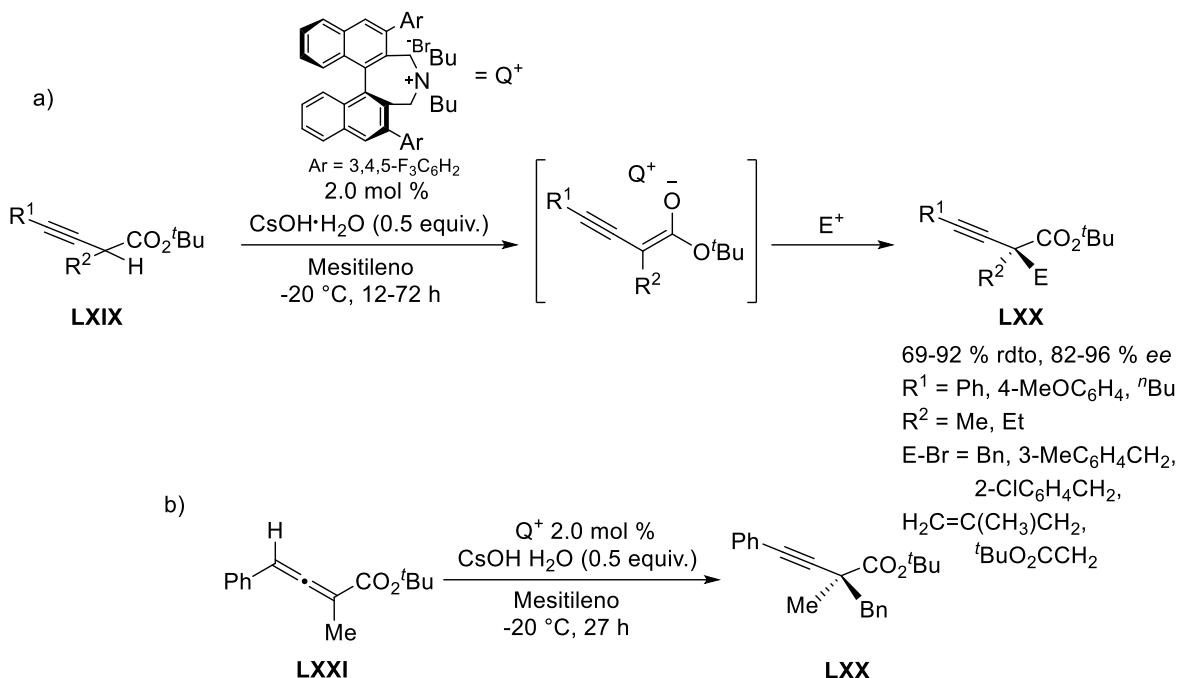


Esquema 2.2 Síntesis de tetra-arilmetano.

Maruoka y colaboradores han trabajado con sales de amonio quirales para la síntesis de eninos con centros cuaternarios estereogénicos. En el año 2009, el grupo de investigación de Maruoka³⁰ describió la α -alquilación de α -alquil- α -alquinil ésteres con bromuros de alquilo. El uso de una sal cuaternaria de amonio quiral como catalizador generó enantioselectivamente carbonos tetrasustituidos mediante una metodología de transferencia de fase, obteniendo los compuestos deseados con rendimientos moderados y buenos excesos enantioméricos. La desprotonación del carbono α del alquino racémico da lugar la formación del enolato estabilizado por la sal de amonio. (Esquema 2.3a). Los autores reportan la aparición de un aleno trisustituido, resultado de la isomerización del triple enlace; partiendo del éster alénico y la sal cuaternaria de amonio quiral, lograron regenerar el triple enlace, obteniendo el producto cuaternizado (Esquema 2.3b).

29. Tsuchida, K.; Senda, Y.; Nakajima, K.; Nishibayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 9728-9732.

30. Hashimoto, T.; Sakata, K.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5014-5017



Esquema 2.3 Construcción de carbonos tetrasustituídos a partir de sales cuaternarias de amonio.

2.3 Ciclaciones promovidas por electrófilos. Síntesis de heterociclos

La síntesis de heterociclos siempre ha sido de interés, muchos de los compuestos cíclicos que contienen heteroátomos presentan propiedades de gran utilidad en diferentes áreas de la química, entre las que destaca la química medicinal. La actividad farmacológica que llegan a presentar los heterociclos es un estímulo para el continuo desarrollo de nuevas metodologías más eficientes para su preparación, tal es el caso de la familia de las benzazepinas,³¹ los C-glicosidos,³² y las γ - o δ -lactonas,³³ por mencionar algunos ejemplos. Los compuestos heterocíclicos que contienen oxígeno en sus ciclos, por ejemplo, furanos y sus análogos saturados y lactonas de cinco y seis miembros son estructuras que se

31. (a) Danyliuk, I.Y.; Vas'kevich, R.I.; Vas'kevich, A.I.; Vovk, M. V. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2019**, *55*, 802–814. (b) Shah, J. H.; Hindupur, R. M.; Pati, H. N. *Curr. Bioact. Compd.* **2015**, *11*, 170-188.
32. (a) Yoshikawa, Y.; Ishibashi, A.; Murai, K.; Kaneda, Y.; Nimura, K.; Arisawa, M. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 151313. (b) Kumari, P.; Mishra, V. S.; Narayana, C.; Khanna, A.; Chakrabarty, A.; Sagar, R. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 6660. (c) do Nascimento, B. O.; da Silva Neto, O. C.; Teodoro, M. T. F.; de Oliveira Silva, E.; Guedes, M. L. S.; David, J. M. *Phytochemistry Lett.* **2020**, *39*, 124-127.
33. (a) Sabrin R. M.; Ibrahima, S. R. M.; Mohamedc, G. A.; Khedr, A. I. M. *Nat. Prod. Commun.* **2017**, *12*, 791-800. (b) Gach, K.; Janecka, A. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2014**, *14*, 688-694.

encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza y muchas de ellas presentan actividad biológica por lo cual resultan atractivas desde el punto de vista farmacéutico.

La anillación nucleofílica intramolecular de sustratos que contengan insaturaciones promovida por electrófilos es una herramienta ampliamente utilizada para la formación de heterociclos. La activación de enlaces conjugados se lleva a cabo con metales de transición (Au, Ag, Cu, Pd, Ir), o halogenuros (NXS, X₂) y posteriormente el ataque nucleofílico intramolecular genera los compuestos cíclicos deseados. Sustratos como los alcoholes propargílicos, propargil aminas o ácidos alquinoicos son solo algunos ejemplos de materias primas para la obtención de heterociclos.³⁴

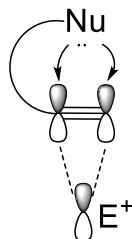
Las lactonas pueden ser fácilmente sintetizadas a partir de ácidos alquinoicos mediante una reacción de ciclación intramolecular promovida por un electrófilo. El empleo de metales de transición (ácidos de Lewis) genera reacciones de cicloisomerización mientras que el uso de halogenuros da lugar a reacciones de halolactonización.

La reacción de ciclación se lleva a cabo mediante la activación de la triple ligadura de los ácidos alquinoicos la cual es polarizada por el electrófilo, habiendo dos sitios activos a los cuales el nucleófilo puede atacar intramolecularmente. Gilmore y Alabugin³⁵ proponen que las reacciones de ciclación nucleofílicas promovidas por electrófilos basadas en la coordinación de un electrófilo externo a la ligadura triple cambia las propiedades de los orbitales frontera del alquino. La trayectoria de ataque del nucleófilo en las reacciones de ciclación promovidas por electrófilos sigue una trayectoria perpendicular, donde el traslape entre el HOMO del nucleófilo y el LUMO del alquino es mayor; ya que el LUMO del alquino se modifica debido a la presencia del electrófilo externo. Así, cuando el electrófilo se coordina al alquino, se modifica el HOMO del alquino creando un nuevo LUMO (Esquema **2.4a**), el cual, es similar al HOMO del alquino "libre" (Esquema **2.4b**), por lo que no genera ninguna restricción estereoelectrónica para el ataque nucleofílico intramolecular como en el caso del LUMO del alquino sin la coordinación del electrófilo externo (Esquema **2.4c**) en el cual la trayectoria de ataque del nucleofilo es obtusa.

34. (a) Mindt, T. L.; Schibli, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10247-10250. (b) Just, Z. W.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2662-2667. (c) Sridharan, V.; Fan, L.; Takizawa, S.; Suzuki, T.; Sasai, H. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5936-5943. (d) Ahmar, S.; Fillion, E. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5748-5751. (e) Lyubchuk, T. V.; Hordiyenko O. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 1-29.

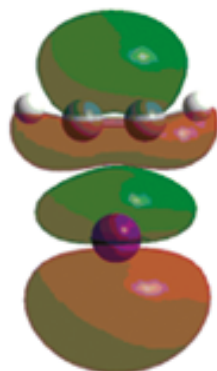
35 (a) Gilmore, K.; Alabugin, I. V. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6513-6556. (b) Alabugin, I. V.; Gilmore, K. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11246-11250. (c) Gilmore, K.; Mohamed, R. K.; Alabugin, I. V. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **2016**, *6*, 487-514.

a) Ataque nucleofílico promovido por un electrófilo

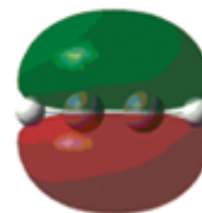


LXXII

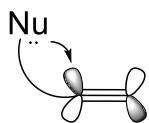
LUMO del complejo



b) HOMO del alquino

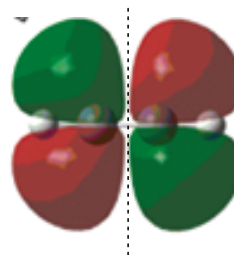


c) Ataque nucleofílico con trayectoria obtusa



LXXIII

LUMO del alquino

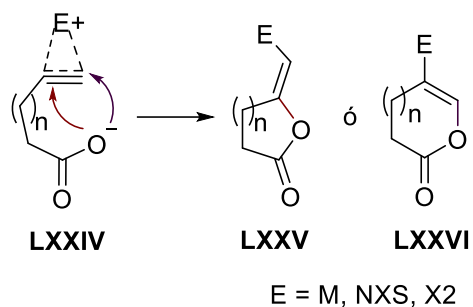


Esquema 2.4. Simetría de orbitales moleculares a) LUMO del complejo, b) HOMO del alquino, c) LUMO del alquino.

El cierre de anillo estará basado en la polarización de la ligadura triple, se ha observado que un sustituyente aceptor en el alquino favorecerá un ataque “exo”, mientras que un sustituyente donador lo desfavorecerá. Finalmente, la naturaleza del nucleófilo juega un rol importante, desafortunadamente, no es clara la tendencia en la trayectoria del ataque para el cierre de anillo.

El uso de triples enlaces en los compuestos de partida da como ventaja la obtención de dobles enlaces en los productos finales los cuales pueden ser funcionalizados para obtener moléculas complejas (Esquema 2.5). El uso de halogenuros en las reacciones de

halolactonización permite la incorporación del halogenuro al doble enlace resultante el cual sirve para la funcionalización posterior de ese sitio reactivo.³⁶



Esquema 2.5 Anillación nucleofílica intramolecular promovida por electrófilos.

36. (a) Bellina, F.; Biagetti, M.; Carpita, A.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2857-2870. (b) Harkat, H.; Weibel, J. M.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6273-6276.

2.4 Justificación

La química de compuestos acetilénicos resulta una herramienta extremadamente útil para la formación de compuestos heterocíclicos, los cuales son de importancia en diversas áreas de la química entre las que destaca la química medicinal. Así mismo, las ligaduras triples $C\equiv C$ son sumamente útiles en la química de materiales. La funcionalización de los enlaces triples mediante reacciones intramoleculares con la ayuda de ácidos de Lewis blandos representa una metodología donde la economía atómica es por lo general favorable. La existencia de centros cuaternarios en este tipo de moléculas favorece las reacciones de ciclación debido a una compresión angular.

La importancia que tienen los centros asimétricos dentro de la química orgánica ha provocado una larga investigación durante décadas para poder llevar a cabo la síntesis controlada de estas especies, siendo los carbonos tetrasustituidos las especies más complejas de poder sintetizar estereoselectivamente. Entre las diversas metodologías existentes, el uso de inductores quirales han generado la obtención de carbonos cuaternarios con grandes resultados, siendo el grupo sulfínico un excelente aliado para la construcción de carbonos cuaternarios bencílicos. La contribución de expandir esta metodología en las reacciones de cuaternización de posiciones bencílico-propargílicas justifica el trabajo presentado en este segundo capítulo.

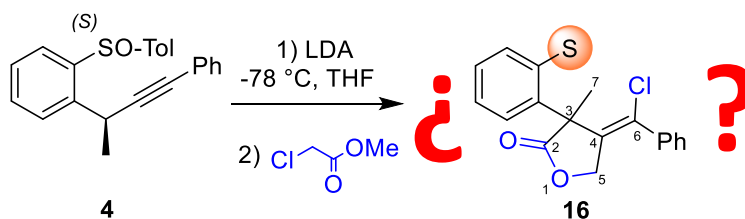
2.5 Objetivos

- Estudiar las reacciones de cuaternización de posiciones propargílico-bencílicas con α -haloésteres.
- Estudiar las reacciones de cuaternización de posiciones propargílico-bencílicas con aldehídos aromáticos y acetofenona.
- Sintetizar lactonas funcionalizando el alquino interno y el ácido carboxílico proveniente del éster, empleando ácidos de Lewis blandos y *N*-bromosuccinimida.

2.6 Resultados y discusión

2.6.1 Reacciones de cuaternización de 4

Los primeros estudios de cuaternización de posiciones propargílico-bencílicas se realizaron empleando como electrófilos α -halo ésteres. El tratamiento del compuesto **4** con LDA a -78 °C en THF bajo atmósfera de argón produjo una coloración intensa de la solución, indicando así la formación del anión propargilo-bencílico. La reacción de este anión con α -cloroacetato de metilo generó inesperadamente un producto cíclico, con 78% de rendimiento, para el cual se propone la estructura **16**, después de caracterizar el producto mediante RMN (^1H , ^{13}C , DEPT 135 y 90 y HMBC) e IR (Esquema 2.6).



Esquema 2.6 Síntesis del compuesto **16**.

En la Figura 2.1 se muestra el espectro de RMN- ^1H , en el cual se puede observar la existencia de los tres protones correspondientes al metilo del centro cuaternario formado C-7 en 1.79 ppm, la señal singulete en 2.27 ppm corresponde a los protones de metilo perteneciente al grupo tolilo del grupo sulfínico; dentro de la zona de protones alifáticos se encuentra en 4.25 ppm una señal que integra para dos protones de un sistema AB, en el espectro de resonancia, la señal metoxilo del cloro acetato de metilo no se encuentra en el producto final. La zona de protones aromáticos revela el sistema AA' BB' del grupo sulfínico, así como nueve protones que corresponden a los dos sistemas aromáticos de la estructura propuesta.

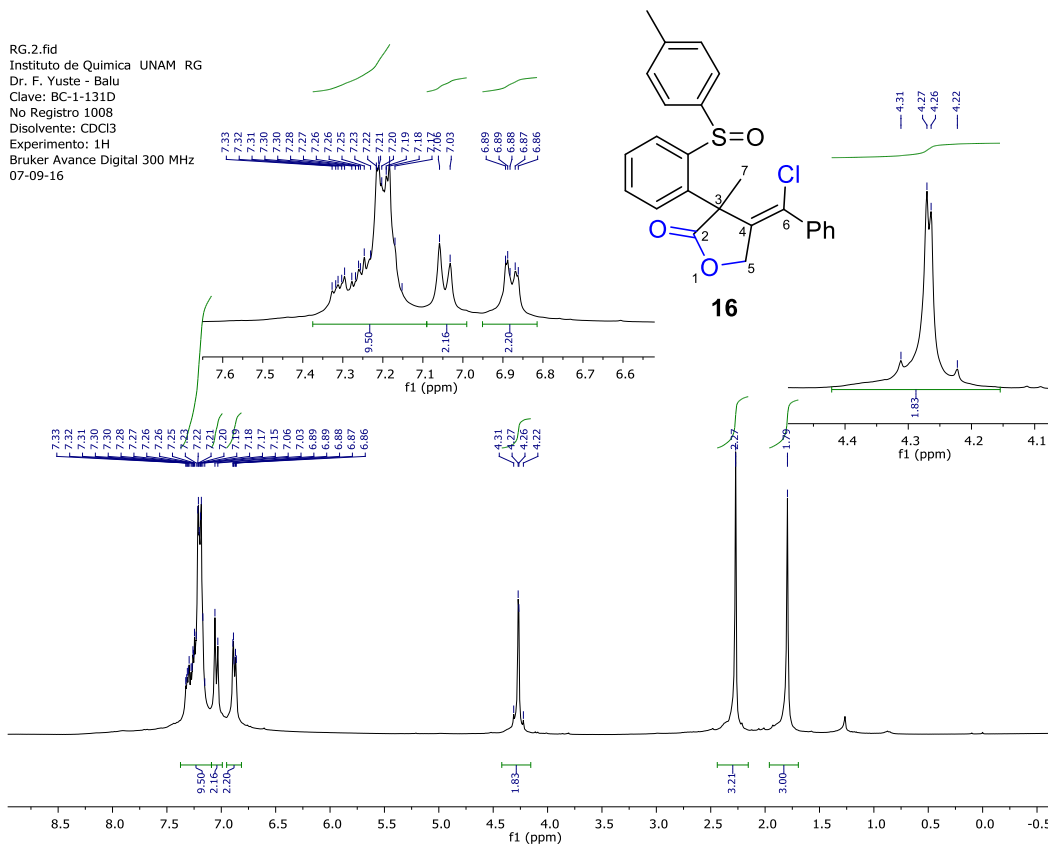


Figura 2.1. Espectro de RMN-¹H del compuesto **16**.

En el espectro de RMN-¹³C, Figura 2.2, se observan cuatro señales de carbonos alifáticos, en campo alto se encuentra el carbono de metilo del tolilo en 20.97 ppm, el metilo C-7 se encuentra en 24.19 ppm, la señal que aparece en 36.51 ppm debe de corresponder al metileno C-5, la última señal de carbono alifático que se encuentra a campo bajo en 55.44 ppm corresponde al carbono cuaternario C-3, con este análisis se puede observar que no existe metoxilo. En este mismo espectro de resonancia se observa que no se encuentran las señales características de alquinos las cuales generalmente se ubican entre 70 y 95 ppm; finalmente se puede observar un carbono en 179.84 ppm el cual corresponde al carbonilo propuesto en la estructura **16**.

RG.9.fid
Instituto de Química UNAM RG
Dr. F. Yuste - Balu
Clave: BC-1-131D
No Registro 1008
Disolvente: CDCl3
Experimento: 13C
Bruker Avance Digital 300 MHz
07-09-16

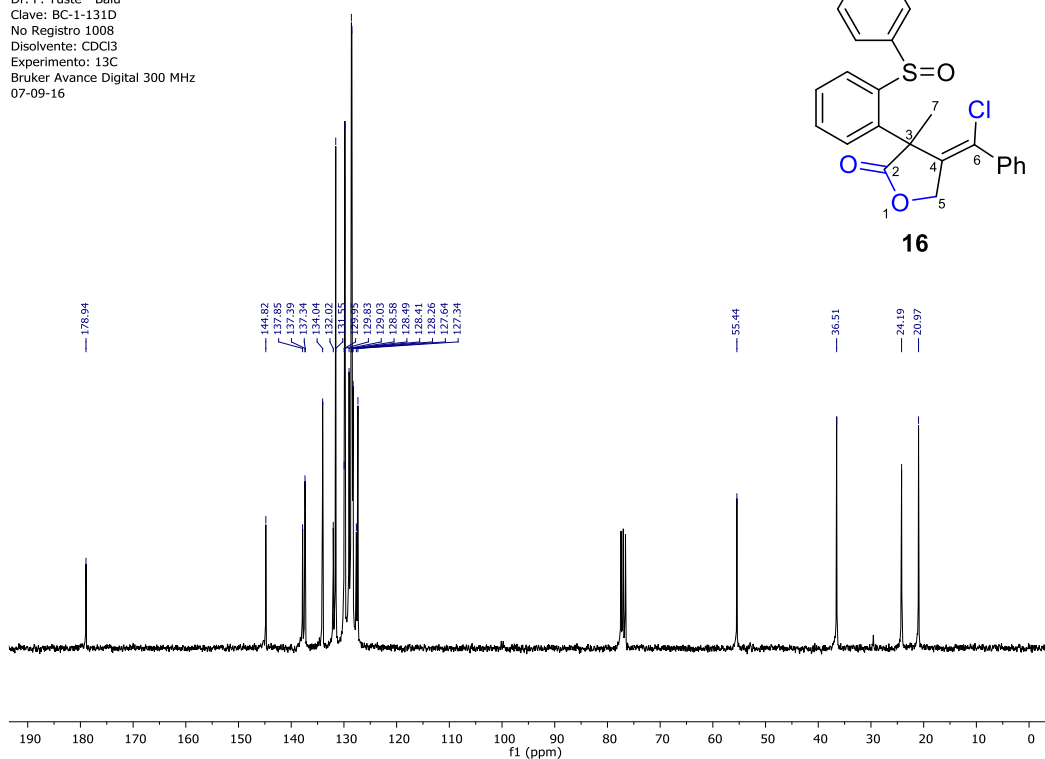


Figura 2.2. Espectro de RMN-¹³C del compuesto **16**.

En la Figura 2.3, se muestra el espectro de RMN bidimensional HMBC de **16**. Como se puede observar, los hidrógenos del C-7 tienen acoplamiento a larga distancia con el carbono con desplazamiento en 55.44 ppm (C-3), el cual corresponde al centro cuaternario formado, estos mismos hidrógenos del C-7 tienen acoplamiento al carbono carbonílico C-2 que tiene un desplazamiento químico de 178.94 ppm, y con dos carbonos sp² uno de ellos es el carbono del anillo aromático en 137.85 ppm y el otro debe corresponder al C-4 que se encuentra en 127.64 ppm; los hidrógenos del metileno (C-5) correlacionan con el acoplamiento del carbono C-4 en 127.64 ppm y se acoplan a larga distancia con un carbono sp² 144.82 (C-6). En el espectro de IR se puede observar una banda de carbonilo característica en 1792 cm⁻¹ la cual se asemeja a las señales reportadas para lactonas de cinco miembros.³⁷ La espectrometría de masas de baja resolución reveló el ión molecular M/Z = 436, pudiendo así proponer una estructura con fórmula química C₂₅H₂₁ClO₃S.

³⁷. Pretsch, E.; Bühlmann, P.; Badertscher, M. *Structure Determination of Organic Compounds: Tables of Spectral Data*, 4 Ed., Alemania, Springer, 2009, p. 317.

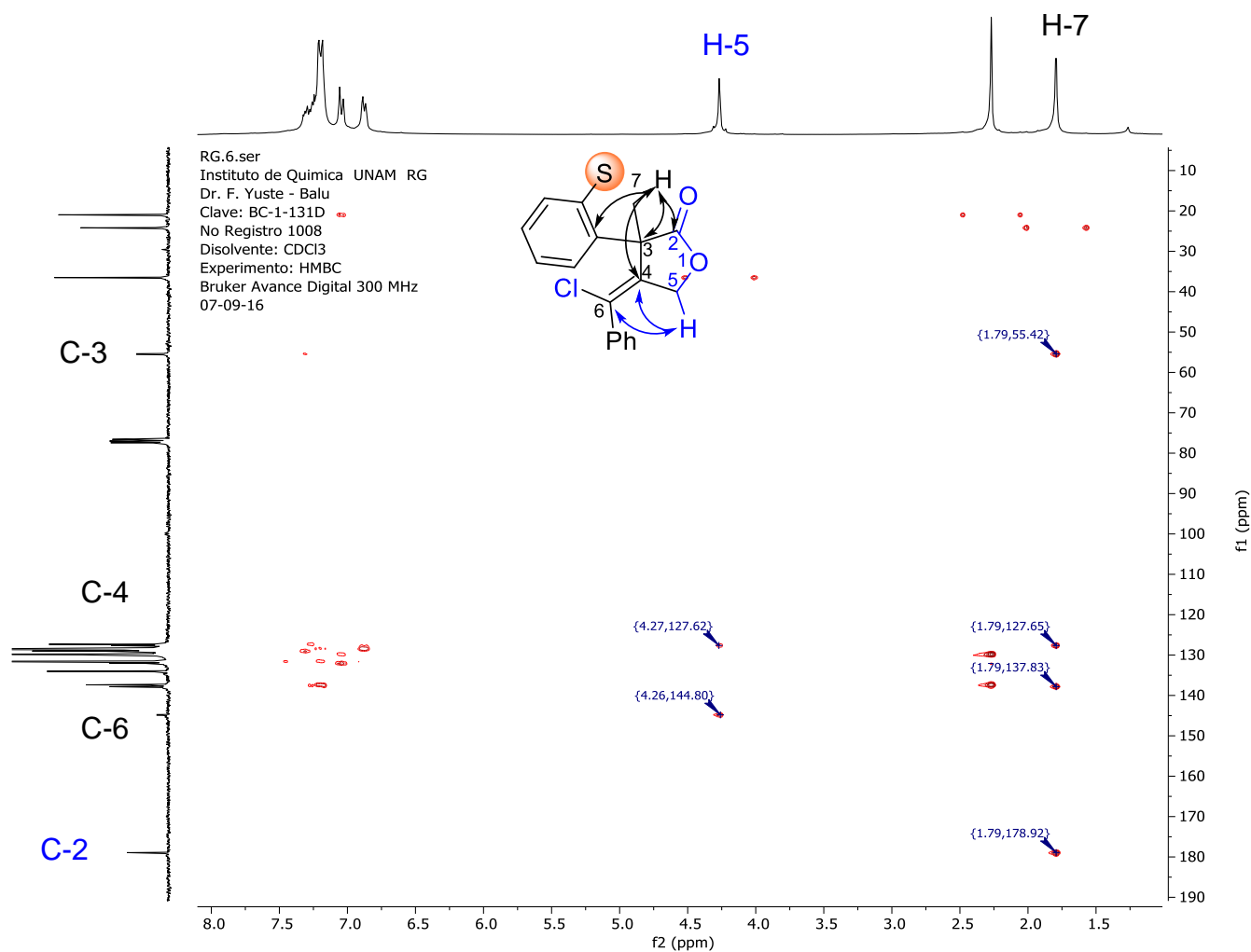
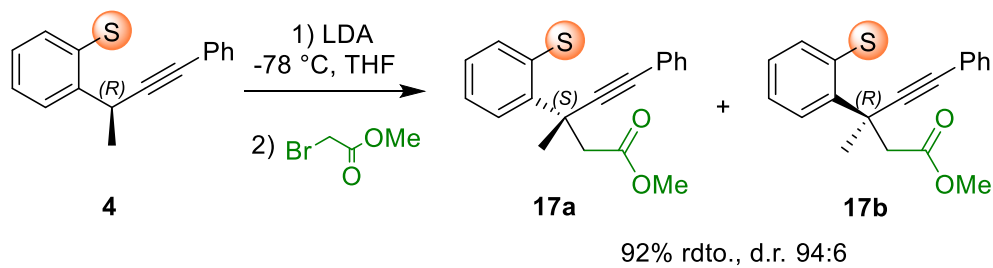


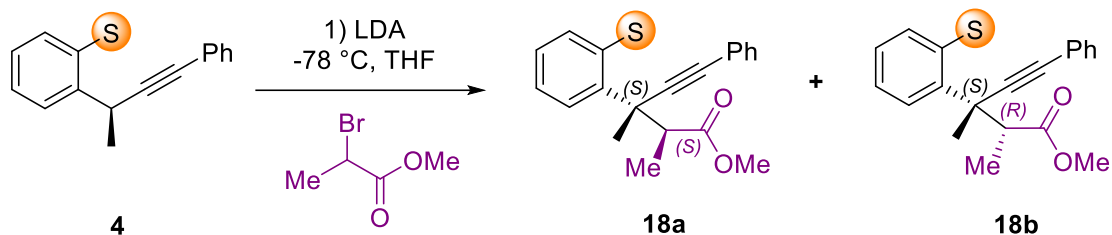
Figura 2.3. Espectro de RMN-HMBC del compuesto **16**.

Debido a que el producto ciclado no fue el deseado, y la propuesta estructural presenta dudas, así como el mecanismo por el cual se formó el compuesto **16**, se decidió emplear α -bromoacetato de metilo como electrófilo. En este caso, la reacción de cuaternización generó el éster deseado **17a** con una diastereoselectividad de 94:6 observada por RMN- ^1H en el crudo de reacción (Esquema **2.7**).



Esquema 2.7 Cuaternización del sustrato **4**.

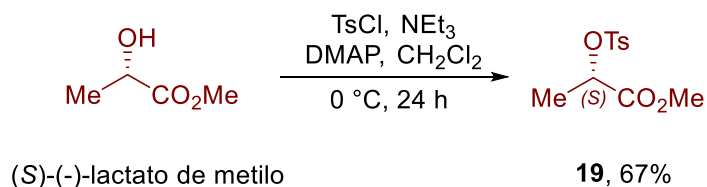
Dado que la reacción con el α -bromoacetato de metilo presentó buenos resultados, se decidió probar con un bromoéster α -alquil y α -aril sustituido. Para ello se utilizaron α -bromopropionato de metilo y α -bromofenilacetato de metilo. Cuando se empleó α -bromopropionato de metilo racémico, se obtuvo una mezcla de productos (**18a** + **18b**) los cuales no pudieron ser separados mediante cromatografía en columna (Esquema 2.8).



Esquema 2.8 Cuaternización del sustrato **4** con α -bromopropionato de metilo.

Cuando se empleó el α -bromofenilacetato de metilo la reacción de cuaternización no procedió recuperando la materia prima de partida. La reacción de cuaternización probablemente no procedió debido al impedimento estérico del electrófilo.

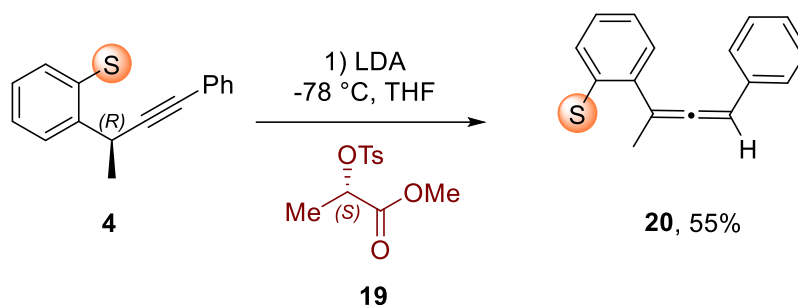
Ya que el α -bromopropionato de metilo que se utilizó fue racémico, se decidió emplear otro electrófilo que ya contuviese información quiral con el objetivo de tener un mejor control estereoquímico en las reacciones de cuaternización. Por esta razón se utilizó el tosilato del (S)-(-)-lactato de metilo **19**, preparado de acuerdo con el Esquema 2.9.³⁸



Esquema 2.9 Síntesis del éster tosilado **19**.

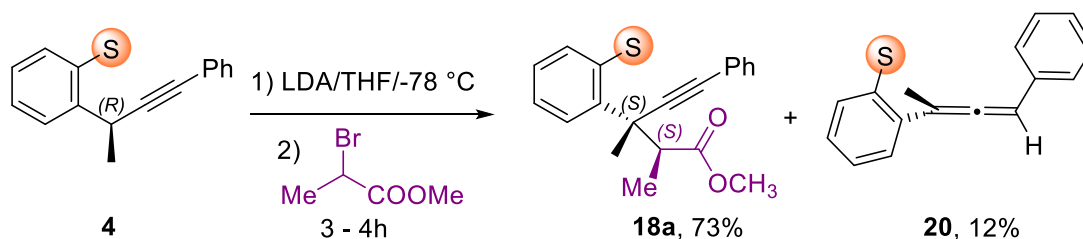
Teniendo el alcohol tosilado **19**, se realizó la reacción de cuaternización bajo las condiciones previamente descritas; sin embargo, solo se obtuvo el correspondiente aleno **20**, el cual es producto de la isomerización del triple enlace de **4**. Esquema 2.10.

38. Armstrong, A.; Emmerson, D. P. G. *Org. Lett.* **2009**, *11*,1547-1550.



Esquema 2.10 Isomerización del compuesto **4**.

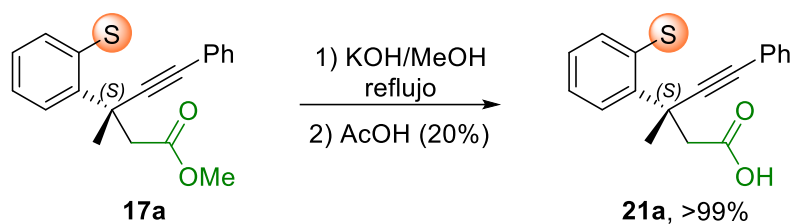
Debido a que la cuaternización con el electrófilo **19** no procedió se decidió continuar los experimentos empleando como electrófilo el α -bromopropionato de metilo racémico. La reacción inicialmente se realiza a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y al adicionar el electrófilo la temperatura se llevó de -78 a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Con base en los resultados obtenidos al utilizar el alcohol tosilado **19**, se infiere que la reacción con α -bromopropionato de metilo racémico ocurre primero con el (S)- α -bromopropionato de metilo lo cual generaría un rendimiento teórico del 50%, ya que se obtuvo un solo diastereoisómero **18a** con un rendimiento del 73%, indica que existe una racemización del electrófilo, esto debido de a la existencia de un protón ácido en el (R)- α -bromopropionato de metilo el cual se enolizó en presencia de la carga negativa del sustrato **4** generando también la formación del aleno **20** (Esquema 2.11).



Esquema 2.11. Cuaternización de **4** con α -bromopropionato de metilo.

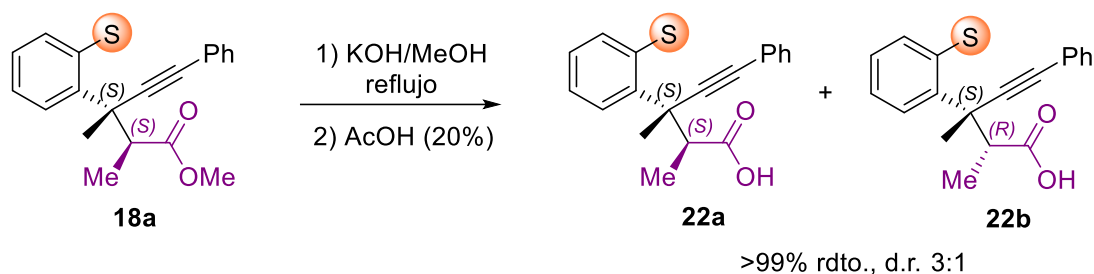
Una vez obtenidos los ésteres **17a** y **18a** deseados, se realizó la hidrólisis de los ésteres mediante una reacción con KOH en metanol bajo calentamiento a ebullición para obtener los ácidos alquinoicos correspondientes. El éster **17a** se sometió a la reacción de hidrólisis en presencia de hidróxido de potasio y metanol a ebullición, la reacción se monitoreo por cromatografía en placa fina y al término se aciduló con AcOH al 20 % hasta tener un pH= 4,

lo que generó el ácido alquinoico **21a** con un rendimiento cuantitativo y sin pérdida de información quiral (Esquema 2.12).



Esquema 2.12. Hidrólisis en medio básico de **17a**.

El éster alquinoico **18a**, se sometió a las mismas condiciones de reacción antes señaladas para su hidrólisis. Sin embargo, al observar el espectro de RMN-¹H del crudo de reacción, se determinó la presencia de dos ácidos alquinoicos **22a** y **22b** con una relación diastereomérica de 3:1 respectivamente (Esquema 2.13).

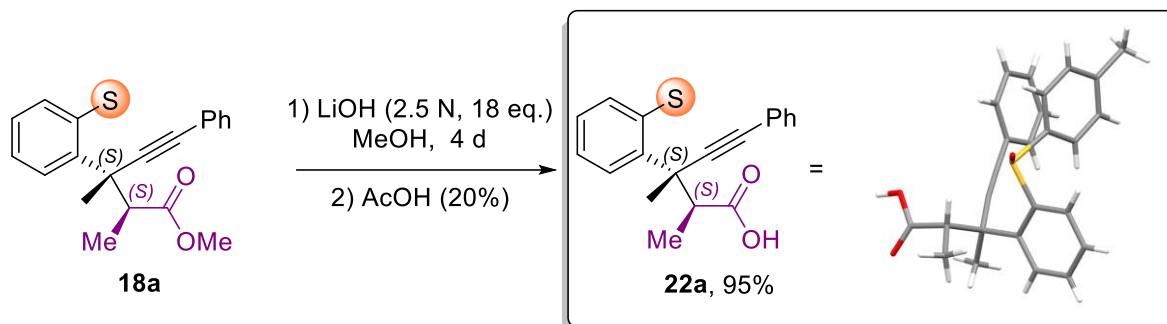


Esquema 2.13. Hidrólisis en medio básico de **18a**.

Bajo esta evidencia espectroscópica, la hidrólisis bajo las condiciones anteriormente descritas provocó la epimerización del carbono α al grupo carbonilo. Por esta razón se buscaron condiciones más suaves para llevar a cabo la hidrólisis y se encontró que cuando se usa hidróxido de litio a T. A. por periodos prolongados de tiempo, la hidrólisis se lleva a cabo sin observar la epimerización en el carbono α .³⁹ La purificación de esta reacción de hidrólisis produjo **22a** con un rendimiento del 95%, del cual se obtuvo un cristal que se estudió por difracción de rayos-X. Este estudio reveló que la configuración de carbono

39. Ezquerro, J.; Pedregal, C.; Yruretagoyena, B.; Rubio, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2925-2930.

bencílico es (S) y el carbono α al grupo carbonilo también tiene configuración (S) (Esquema 2.14).



Esquema 2.14. Hidrólisis con LiOH del compuesto **18a**.

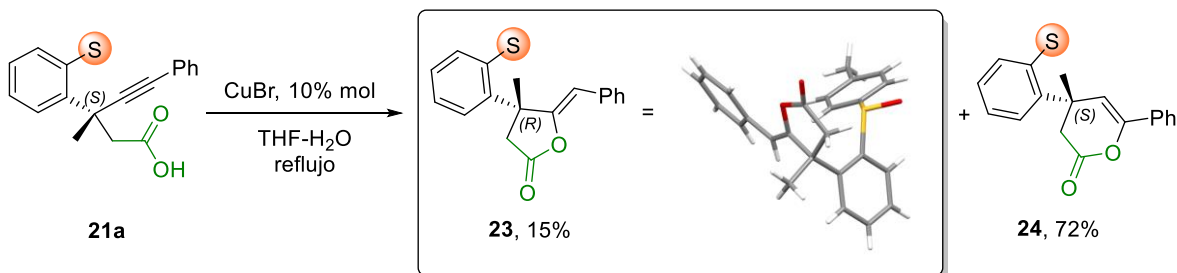
2.6.2 Ciclación de ácidos alquinoicos

Una vez obtenido los ácidos alquinoicos **21a** y **22a**, se decidió hacer las pruebas de síntesis de γ - y δ -lactonas mediante dos diferentes metodologías.⁴⁰ La primera consistió en una reacción de ciclación que consiste en la activación de la ligadura triple con ayuda de un metal de transición y el ataque intramolecular del oxígeno perteneciente al ácido carboxílico para así obtener el producto de anillación, γ -lactona. Se decidió realizar la síntesis de lactonas empleando un catalizador de Cu(I) el cual ha resultado eficiente, estable y económico para la obtención de los ésteres cíclicos deseados. La segunda metodología empleada fue una reacción de halolactonización favorecida por una activación del enlace triple con NBS y la posterior ciclación con el ataque intramolecular del ion carboxilato.

La reacción de ciclación del ácido alquinoico **21a** se realizó en presencia de CuBr como catalizador, se empleó una mezcla de THF/H₂O (1:1) como disolvente y se calentó a ebullición. La reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina, al término de la misma se aciduló con ácido acético al 20% lo que originó dos ésteres cíclicos **23** y **24** con un rendimiento global del 87% y una relación de 5:1, respectivamente (Esquema 2.15). Los espectros de ¹H y ¹³C de RMN de ambos compuestos presentan varias similitudes, lo cual en principio complicó la adecuada elucidación estructural, ya que el hidrógeno correspondiente al vinilo de la estructura **23**, se encuentra en 4.93 ppm en contraste con el

40. López-Reyes, M. E.; López-Cortés, J. G.; Ortega-Alfaro, M. C.; Toscano, R. A.; Alvarez-Toledano, C. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7365-7372.

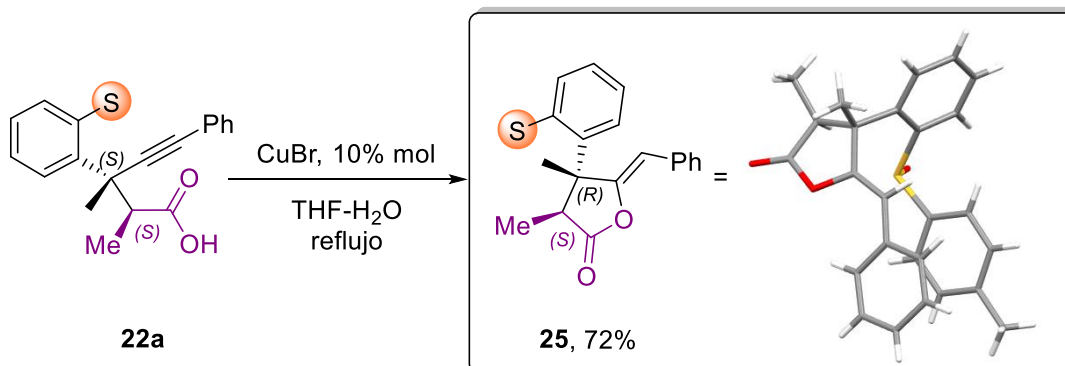
protón vinílico de **24** que se encuentra en 6.07 ppm. En contraste, la espectrometría de IR se observa una banda aguda de carbonilo de 1768 cm^{-1} para el éster cíclico **24** la cual corresponde a los valores reportados para δ -lactonas, mientras que para el compuesto **23** es de 1804 cm^{-1} el con lo cual se propuso una lactona de cinco miembros.



Esquema 2.15 Ciclación del ácido alquinoico **21a**.

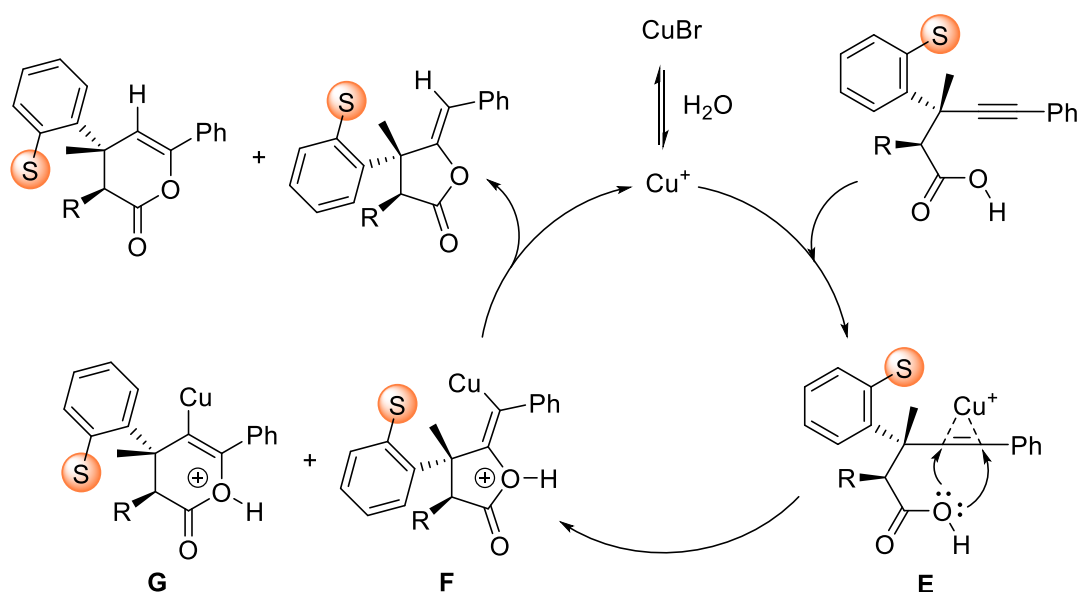
De la γ -lactona **23** se logró obtener un cristal adecuado para su estudio por difracción de rayos-X. Este estudio reveló que la configuración absoluta del centro bencílico es (*R*) y la estereoquímica del doble enlace es (*Z*).

El ácido alquinoico **22a** se sometió a la reacción de anillación empleando el catalizador de cobre (I) para la obtención de la γ -lactona (Esquema 2.16). En este caso se observó un solo producto **25**, el cual se obtuvo en buen rendimiento. El compuesto se aisló en forma de cristales, uno de los cuales fue adecuado para realizar su estudio por difracción de rayos-X en el que se observa que la configuración del carbono cuaternario es *R*, mientras que el carbono que se encuentra en la posición α al carbonilo tiene una configuración *S*. En la espectroscopía de IR, el compuesto **25** presenta una vibración del carbonilo de 1795 cm^{-1} la cual corresponde a una γ -lactona.



Esquema 2.16. Ciclación del ácido alquinoico **22a**.

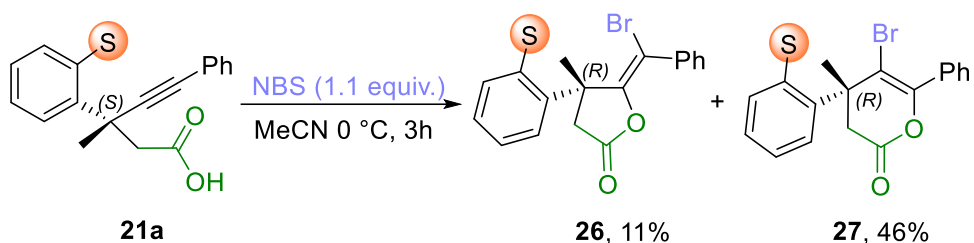
En el Esquema **2.17** se propone un mecanismo de reacción para la formación de lactonas. En primera instancia existe un equilibrio de ionización de la sal de cobre en medio acuoso generando la especie Cu^+ la cual se coordina a la ligadura triple polarizando así los carbonos sp formando el intermediario **E**. El ataque nucleofílico intramolecular por parte del oxígeno genera los regioisómeros **F** y **G**. Finalmente ocurre la protonación-desmetalación para liberar las γ - y δ -lactonas, regenerando así el ciclo catalítico. Es de considerar la existencia de un equilibrio ácido-base entre el sustrato y agua, la cual facilitaría la formación del carboxilato el cual es una especie más nucleofílica. La estereoquímica del doble enlace resultante en las γ -lactonas **23** y **25** probablemente se deba a la repulsión estérica entre el grupo fenilo y el grupo sulfínilo. Sin embargo, con los datos experimentales obtenidos la reacción de ciclación promovida por Cu^+ parece no tener regioselectividad alguna.



Esquema 2.17. Mecanismo de ciclación de ácidos alquinoicos con CuBr .

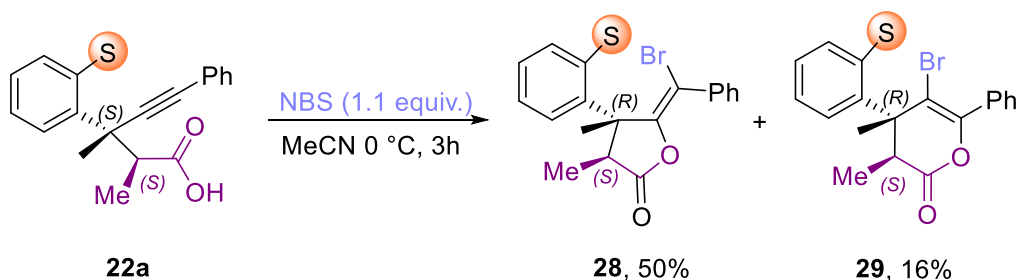
2.6.3 Bromolactonización de ácidos alquinoicos

Paralelamente se llevó a cabo la ciclación de **21a** y **22a** empleando NBS. Aquí, al sustrato disuelto en acetonitrilo y enfriado a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ se le adicionó NBS. Los productos resultantes se purificaron por cromatografía en columna y fueron caracterizados mediante espectroscopia de IR, RMN y EM. A partir de **21a** se obtuvieron dos productos ciclados, **26** y **27** en una relación de 1:4, respectivamente con un rendimiento global del 57% (Esquema **2.18**).



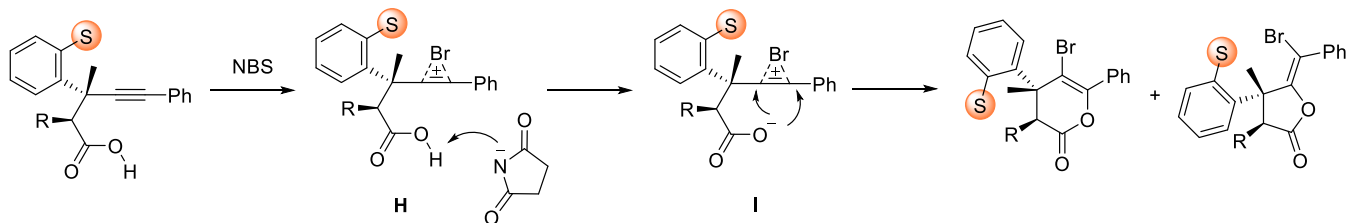
Esquema 2.18. Bromolactonización del ácido alquinoico **21a**.

La reacción empleando el ácido alquinoico **22a**, también dio lugar a la formación de las γ - y δ -lactonas **28** y **29**, que se obtuvieron en una relación de 3:1, respectivamente con un rendimiento global del 66% (Esquema **2.19**).



Esquema 2.19. Bromolactonización del ácido alquinoico **22a**.

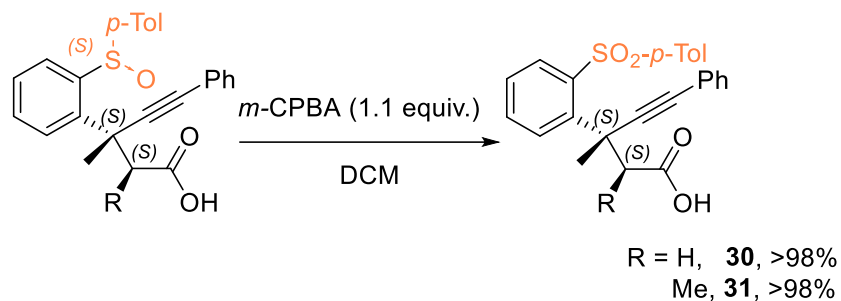
En el Esquema **2.20** se muestra el mecanismo de reacción de halolactonización. El primer paso consiste en la formación del ion bromonio por medio de la activación del enlace triple en presencia de NBS, generando así la especie activada **H**, como se puede observar existen dos sitios activos por los cuales pueden llevarse a cabo el cierre de anillo. Posteriormente ocurre la formación del carboxilato en presencia de del ion succinimidato, generando así una especie mas nucleofílica. Con base en los resultados obtenidos la reacción de bromolactonización carece de regioselectividad.



Esquema 2.20. Mecanismo de bromolactonización de ácidos alquinoicos.

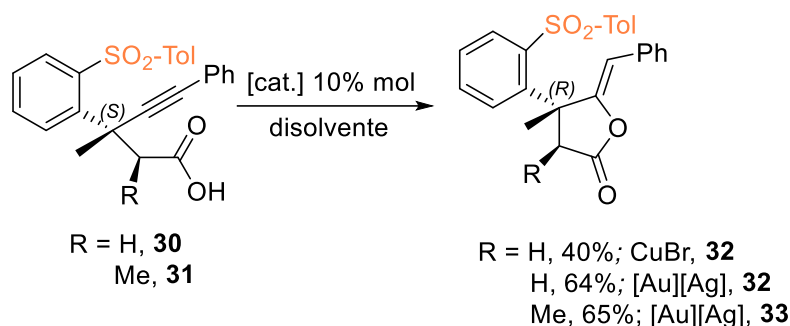
2.6.4 Influencia del grupo sulfonilo en las reacciones de lactonización

Con el objeto de estudiar la influencia del grupo sulfona en las reacciones de ciclación se decidió llevar a cabo la oxidación del sulfóxido de los ácidos alquinoicos **21a** y **22a** obtenidos anteriormente. Las sulfonas se obtuvieron al hacer reaccionar los ácidos alquinoicos **21a** y **22a** con el ácido *m*-cloroperbenzóico en diclorometano seco. Las sulfonas **30** y **31** se obtuvieron con rendimientos cuantitativos (Esquema 2.21).



Esquema 2.21. Oxidación del grupo sulfóxido.

Se trabajó con los crudos de reacción y la síntesis de las lactonas se realizó mediante las metodologías anteriormente estudiadas. Por un lado, se utilizó CuBr 10% mol en una mezcla de THF/H₂O (1:1) y por otro AuClPPh₃/AgOTf al 10% mol en CH₂Cl₂ seco. En los dos casos, se obtuvieron únicamente las γ -lactonas (Esquema 2.22).



Esquema 2.22. Lactonización de ácidos alquinoicos sulfonilados con ácidos de Lewis.

La purificación de las γ -lactonas **32** y **33** permitió obtener sus correspondientes cristales para su estudio por difracción de rayos-X. De dichos estudios se determinó que la configuración del centro bencílico en ambas γ -lactonas es (*R*), la estereoquímica del doble enlace es (*Z*) y en el caso de la γ -lactona **33** la configuración del carbono α al carbonilo es (*S*) (Figura 2.2).

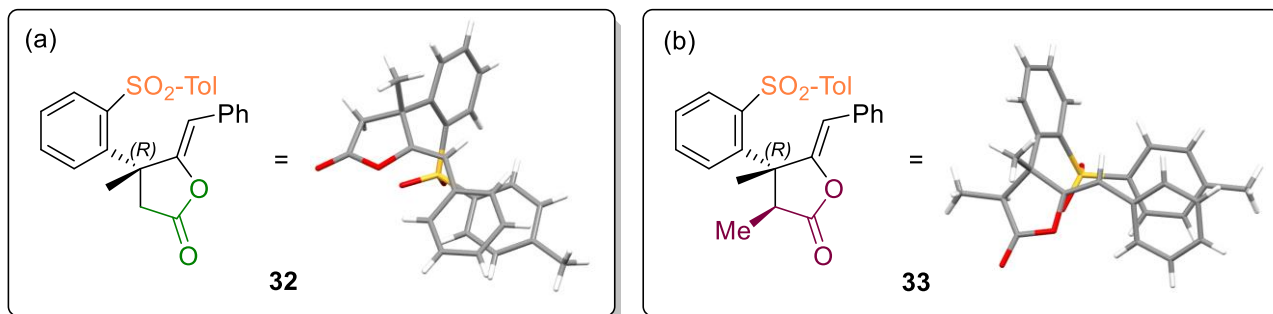
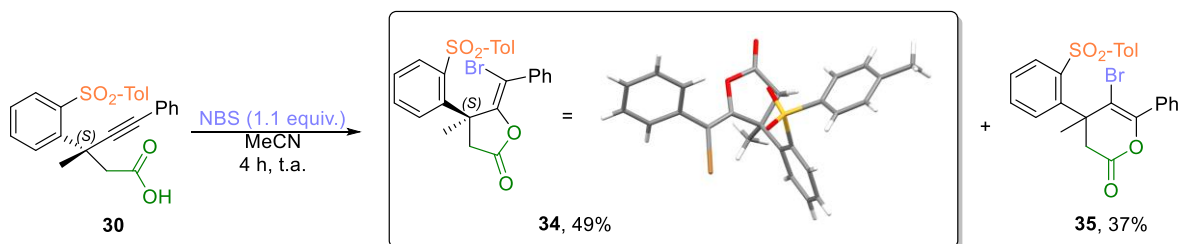


Figura 2.4 (a) Difracción de rayos-X del compuesto **32**. (b) Difracción de rayos-X del compuesto **33**.

Por lo tanto, se observó que el grupo sulfonilo el cual es un grupo más electroattractivo comparado con el grupo sulfinilo genera un solo producto de ciclación, en contraste con el grupo sulfinilo el cual genera la mezcla de regioisómeros. El mecanismo de reacción de ciclación es similar al propuesto en el Esquema 2.17, la posible asistencia de uno de los dos oxígenos perteneciente a la sulfona genera regioselectivamente γ -lactonas. Como se puede observar en la Figura 2.4, una interacción π - π entre el grupo sulfona y el fenilo del carbono sp^2 favorecería la estereoquímica *Z* del enlace doble.

También se estudió la ciclación del ácido alquinoico **30** con 1.1 equivalentes de NBS en acetonitrilo con lo que se lograron aislar las lactonas **34** y **35** en una relación 57:43,

respectivamente y un rendimiento global de 86%. Se obtuvo un cristal adecuado de **34** para su estudio por difracción de rayos-X. En el estudio se observó que la configuración del centro cuaternario es (*S*), y la geometría del doble enlace es (*E*), como se observa en el Esquema 2.23.



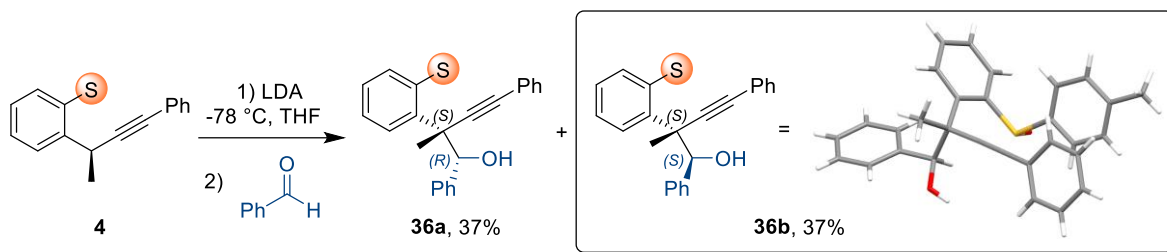
Esquema 2.23. Bromolactonización del ácido alquinoico **30**.

2.6.5 Reacciones de cuaternización con compuestos carbonílicos como electrófilos

En una reacción modelo para la cuaternización del sustrato **4**, se utilizó benzaldehído como electrófilo. El tratamiento del compuesto alquínido **4** con LDA a -78 °C en THF y en atmósfera de argón, generó el correspondiente anión propargílico-bencílico y la adición posterior de 1.2 equivalentes de benzaldehído produjo al cabo de 10 min, la mezcla de alcoholes **36a** y **36b** en una relación 1:1 y un 74% de rendimiento global (Esquema 2.24).

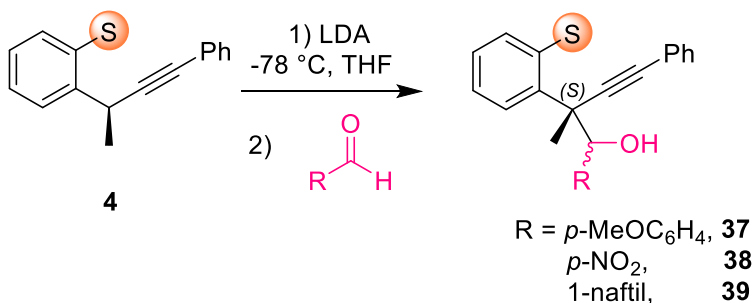
Aunque la reacción de cuaternización genera un buen rendimiento global, y solo se generan dos alcoholes de cuatro posibles productos de adición, carece de diastereoselectividad en el carbono del alcohol, debido a la ausencia de otro factor que pueda mejorar la selectividad de adición sobre las caras proquirales del aldehído como por ejemplo el uso de las *N*-sulfonilaldiminas enantioméricamente puras (Tabla 1.1). Se sugiere un mecanismo de reacción similar al presentado en el Esquema 1.25, sin embargo, la falta de un segundo auxiliar quiral en el aldehído genera la mezcla de alcoholes ya que no existe preferencia alguna en el acomodo del aldehído.

Del alcohol **36a** se infiere que la diferencia radica en el carbono del alcohol siendo éste de estereoquímica (*R*). Del producto **36b** se logró obtener un cristal para su estudio por rayos-X. De este estudio se determinó que la estereoquímica del centro cuaternario es (*S*) y la del carbono que contiene el alcohol secundario también es (*S*).



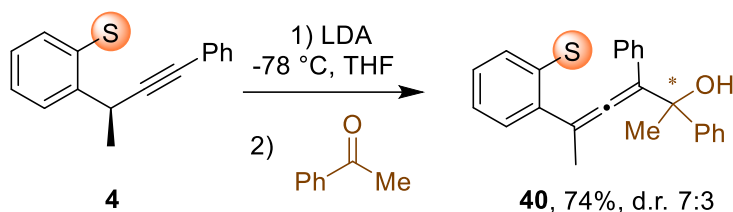
Esquema 2.24 Cuaternización de **4** con benzaldehído.

Motivados por los resultados anteriores, se decidió emplear diversos aldehídos con el fin de obtener los alcoholes secundarios correspondientes que a su vez se someterían a reacciones de ciclación para generar los dihidrofuranos correspondientes. Esquema **2.25**.



Esquema 2.25. Cuaternización del sustrato **4** con diversos aldehídos.

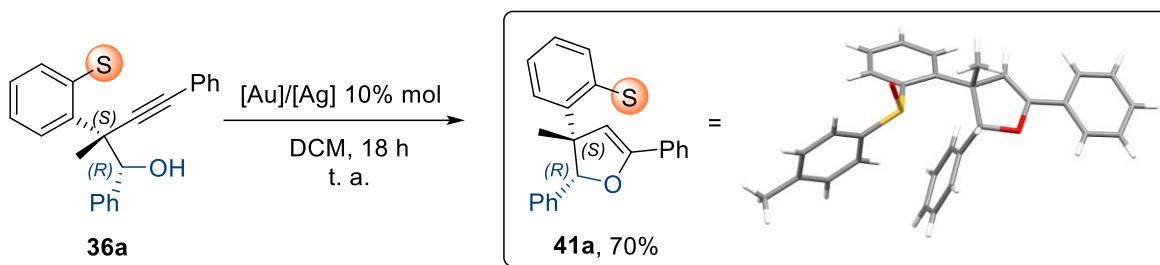
Las reacciones de cuaternización empleando los aldehídos presentados en el Esquema **2.25** generan muchos productos como se observó en c.c.f. Por tal motivo, resulta difícil separar e identificar los productos por ^1H -RMN. En un intento de obtener una menor cantidad de productos se decidió utilizar acetofenona como electrófilo para la reacción de cuaternización del sustrato **4** (Esquema **2.26**). El anión se formó de la manera habitual y se emplearon 1.2 equivalentes del electrófilo. Inesperadamente se obtuvieron los alcoholes alénicos diastereoméricos en una relación 7:3 y en 74% de rendimiento. Hasta el momento no se tienen resultados experimentales respecto a la estereoquímica del aleno, no obstante, debido a que solo se observan dos productos de adición de los cuatro posibles, es probable que la reacción siga un mecanismo similar al presentado en el caso de las (*R*)-sulfinilimas (Esquema **1.26**), siendo dos alenos con configuración (*R*) y la diferencia de diastereómeros radique en el carbono del alcohol terciario.



Esquema 2.26 Obtención del alcohol alénico **40**.

2.6.6 Ciclación de los alcoholes **36a** y **36b** con AuCIPPh₃

Los alcoholes **36a** y **36b** se sometieron a reacciones de ciclación, empleando CuBr en una mezcla de THF/H₂O a reflujo, sin embargo, las reacciones no procedieron, recuperándose la materia prima en su totalidad. Debido a esto, se decidió hacer reaccionar estos productos con un catalizador de AuCIPPh₃/AgOTf 10% mol en CH₂Cl₂. Los productos resultantes correspondieron a los dihidrofuranos **41a** y **41b**. Cuando el alcohol **36a** se sometió a la reacción de ciclación empleando el catalizador de AuCIPPh₃/AgOTf, se obtuvo el dihidrofurano **41a**, la purificación de la mezcla de reacción generó un monocristal apto para su estudio por difracción de rayos-X, donde se pudo corroborar que el carbono cuaternario tiene una configuración (S) y el carbono bencílico del alcohol diastereomérico **36a** tiene la configuración (R). El rendimiento del dihidrofurano **41a** fue de 70% (Esquema 2.27).



Esquema 2.27 Ciclación del alcohol propargílico **36a**.

Utilizando las mismas condiciones se preparó el dihidrofurano **41b** a partir del alcohol **36b**, se obtuvo el dihidrofurano deseado **41b** con un rendimiento de 17%. En vista de que la diferencia entre los diastereómeros esta en la configuración del carbono esterogénico del alcohol, es posible que la baja reactividad que presenta el alcohol **36b** para la reacción de

ciclación se deba a la interacción del grupo metilo con el fenilo, siendo esta repulsiva, presentando una disminución en el rendimiento de la reacción (Esquema 2.28).



Esquema 2.28. Ciclación del alcohol propargílico **36b**.

2.7 Conclusiones

- Se observó una dependencia al grupo saliente del electrófilo empleado para las reacciones de cuaternización; el uso de α -bromoésteres dio como resultado los ésteres **17a** y **18a** deseados con excelentes excesos diastereoméricos. El uso de α -cloroacetato de metilo generó un compuesto el cual ha sido difícil su elucidación estructural y hasta el momento no se ha podido confirmar dicha estructura. El éster quiral tosilado **19** generó únicamente el aleno **20**.
- La hidrólisis de los ésteres obtenidos generó los ácidos alquinoicos **21a** y **22a** con rendimientos cuantitativos. Se observó la epimerización del metilo a del éster **18a** debido a las fuertes condiciones de reacción.
- La ciclación y bromolactonización de los ácidos alquinoicos generaron una mezcla de γ - y δ -lactonas.
- La oxidación del grupo sulfinilo en los ácidos alquinoicos **21a** y **22a** generó las sulfonas **30** y **31**. El grupo sulfonilo favoreció la formación de γ -lactonas **32** y **33**, derivadas de la reacción de ciclación empleando un catalizador de oro (I), debido a que el grupo sulfonilo presenta un carácter electroattractor mayor.
- El uso de benzaldehído como electrófilo en las reacciones de cuaternización del sustrato **4** genera la mezcla de alcoholes **36a** y **36b** en una relación 1:1. La posterior ciclación de alcoholes propargílicos con un catalizador de oro (I) permite la obtención de dihidrofuranos conteniendo centros cuaternarios.

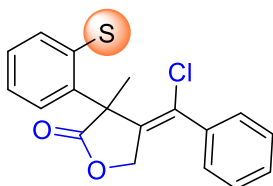
2.8 Sección experimental

Métodos generales. Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Culatti en tubos capilares abiertos y no están corregidos. Las reacciones sensibles a la humedad se realizaron en matraces de vidrio secados en estufa y bajo atmósfera de argón, se monitorearon utilizando cromatoplasmas Kieselgel G60 F254 y fueron visualizadas bajo luz ultravioleta o utilizando como revelador ácido fosfomolibdico. Los disolventes fueron secados utilizando los procedimientos descritos en la literatura. Las purificaciones por cromatografía flash fueron realizadas empleando sílica gel 60 (230-400 mesh ASTM). Las rotaciones ópticas fueron determinadas a 20 °C y la concentración esta expresada en g/100 mL. Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C fueron adquiridos en un espectrómetro Jeol Eclipse a 300 y 75 MHz, respectivamente utilizando cloroformo deuterado como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como estándar interno. Los datos en los espectros de ^1H RMN son reportados como: desplazamiento químico (multiplicidad, constante de acoplamiento y número de hidrógenos), las abreviaciones son: s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete), br (señal ancha). Los espectros de masas fueron determinados con el equipo Jeol AccuTOF JMS-T100LC.

Procedimiento general para las reacciones de cuaternización con α -haloésteres

A una solución de **4** (50 mg, 0.14 mmol) en THF seco (10 mL) a -78 °C bajo atmósfera de argón se adicionó una solución 0.8 M en THF de LDA (0.21 mL, 0.168 mmol, 1.2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y posteriormente se adicionó una solución del α -haloéster (1.2 equiv.) en THF seco (5 mL). La mezcla resultante se mantuvo en agitación a esa temperatura hasta que se observó la desaparición de **4** por c.c.f. Después, se agregó una solución acuosa de NH_4Cl saturada (10 mL) y la mezcla resultante se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía flash usando como eluyente hexano/AcOEt.

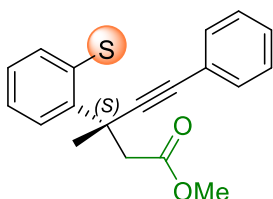
4-(Cloro(fenil)metilen)-3-metil-3-(2-((S)-p-tolilsulfinil)fenil)dihidrofuran-2(3H)-ona 16.



El compuesto **16** se obtuvo como un aceite incoloro a partir de **4** (52 mg, 0.15 mmol) y cloroacetato de metilo empleando el método general. La purificación se realizó mediante cromatografía flash con un eluyente hexano/AcOEt (70:30). El producto puro (51 mg) se aisló en 78% de rendimiento.

IR (KBr, cm^{-1}): 1792 (C=O). **^1H RMN** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.09 (m, 9H), 7.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.88 (dt, $J = 7.9, 2.7$ Hz, 2H), 4.27 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.80 (s, 3H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ 178.9, 144.8, 137.8, 137.4, 134.0, 131.5, 129.8, 129.0, 128.6, 128.5, 128.3, 127.3, 55.4, 36.5, 24.2, 21.0.

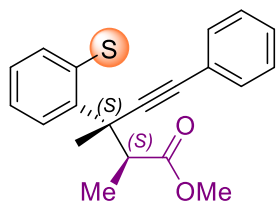
Metil (S)-3-metil-5-fenil-3-(2-((S)-p-tolilsulfinil)fenil)pent-4-inoato 17a.



El compuesto **17a** se obtuvo como una mezcla de diastereómeros (94:6) por el método general a partir del compuesto **4** (52 mg, 0.15 mmol) y α -bromoacetato de metilo; el diastereómero mayoritario se aisló mediante cromatografía flash empleando como eluyente hexano/AcOEt (70:30). El producto purificado se obtuvo como un aceite amarillo (54 mg, 87% en rendimiento).

$[\alpha]_D^{20}$ -264 (c 1.0, CHCl_3); **^1H RMN** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (dd, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.52 – 7.34 (m, 4H), 7.29 – 7.11 (m, 5H), 7.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.06 (s, 3H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ 170.1, 145.1, 142.9, 142.5, 140.4, 131.4, 131.4, 129.4, 129.3, 129.0, 128.0, 127.9, 126.5, 126.1, 122.6, 94.4, 85.7, 51.5, 47.8, 38.0, 29.0, 21.2. **HRMS (ESI⁺) m/z**: [M+1] Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{S}$ 417.1524; Encontrado: 417.1515.

Metil (2S,3S)-2,3-dimetil-5-fenil-3-(2-((S)-p-tolilsulfinil)fenil)pent-4-inoato 18a.

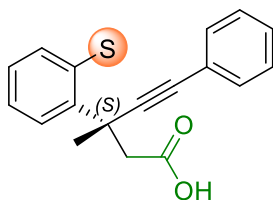


El compuesto **18a** se obtuvo como un único diastereómero a partir de **4** (52 mg, 0.15 mmol) y α -bromopropionato de metilo siguiendo el procedimiento general. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash usando como eluyente hexano/AcOEt (75:25). El producto purificado se obtuvo como un aceite amarillo (47 mg, 73% en rendimiento).

$[\alpha]_D^{20}$ -259 (c 1.09, CHCl_3); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (dd, $J = 7.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 4H), 7.30 – 6.99 (m, 7H), 3.73 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 173.8, 145.5, 142.8, 142.4, 140.2, 131.2, 131.1, 129.6, 129.2, 129.0, 127.9, 127.8, 127.1, 126.0, 122.8, 94.3, 86.7, 51.4, 49.7, 41.9, 24.5, 21.0, 12.6. **HRMS (ESI⁺) m/z:** [M+1] Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{S}$ 431.1681; Encontrado: 431.1696.

Hidrólisis de ésteres

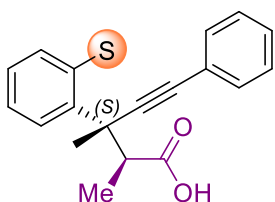
Ácido (S)-3-metil-5-fenil-3-(2-((S)-p-tolilsulfinil)fenil)penta-4-noico **21a**.



A una solución del éster **17a** (208 mg, 0.5 mmol) en MeOH (10 mL) se adicionó KOH (2.0 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a ebullición hasta observar el consumo total del éster **17a**. Al término de la reacción, la mezcla se acidulo con ácido acético al 20% (pH = 4), se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó y evaporó. El producto **21a** se obtuvo cuantitativamente como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{20}$ -261 (c 1.11, CHCl_3); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.90 (br, 1H), 7.72 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.47-7.30 (m, 4H), 7.24 – 6.99 (m, 5H), 7.05 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.42 – 3.18 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.04 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 172.9, 144.1, 143.0, 141.3, 140.6, 131.6, 131.3, 129.4, 129.0, 128.0, 127.9, 126.6, 126.2, 122.5, 94.7, 85.6, 47.8, 37.6, 28.8, 21.1. **HRMS (ESI⁺) m/z:** [M+1] Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{S}$ 403.1368; Encontrado: 403.1362.

Ácido (2*S*,3*S*)-2,3-dimetil-5-fenil-3-(2-((*S*)-*p*-tolilsulfinil)fenil)penta-4-noico **22a**.

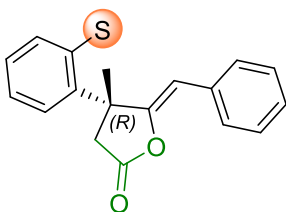


A una solución del éster **18a** (215 mg, 0.5 mmol) en MeOH (10 mL) a 0 °C se adicionó una solución de 2.5 N de LiOH en MeOH (18 equiv). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante 18 h. Al término de la reacción, la solución se acidulo a pH = 4 con ácido acético al 20%, se extrajo con CH₂Cl₂, se secó y evaporó. El producto **22a** se obtuvo cuantitativamente y se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

[α]_D²⁰ -422 (c 0.47, CHCl₃); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (dd, *J* = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.48 – 7.34 (m, 4H), 7.23 – 7.14 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 4.4 Hz, 4H), 7.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.71 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.16 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 176.8, 145.2, 143.0, 142.1, 140.4, 131.4, 131.3, 129.8, 129.4, 129.2, 128.0, 127.9, 127.3, 126.2, 122.8, 94.1, 87.3, 49.8, 41.9, 25.0, 21.2, 12.8. HRMS (ESI⁺) *m/z*: [M+1] Calculado para C₂₆H₂₅O₃S 417.1524; Encontrado: 417.1505.

Síntesis de γ - y δ -lactonas. Reacción de ciclación de ácidos alquinoicos con CuBr

(*R*)-5-((*Z*)-Benciliden)-4-metil-4-(2-((*S*)-*p*-tolilsulfinil)fenil)dihidrofuran-2(3H)-ona **23**.

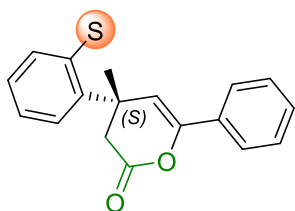


A una solución del ácido alquinoico **21a** (80 mg, 0.2 mmol) en 5 mL THF/H₂O (1:1) se adicionó CuBr 10% mol. La mezcla de reacción se calentó a ebullición durante 3 h. Al término de la reacción se filtró sobre celita. La fase orgánica se separó y concentró al vacío. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash empleando como eluyente hexano/AcOEt (80:20). El producto mayoritario **23**, se aisló como cristales incoloros (59 mg, 73 % en rendimiento).

IR (KBr, cm⁻¹): 2922, 1804 (C=O), 1675 (C=C). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.89 – 7.83 (m, 1H), 7.68 – 7.63 (m, 1H), 7.58 – 7.47 (m, 2H), 7.35 – 7.11 (m, 7H), 6.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.93 (s, 1H), 3.68 (d, *J* = 19.0 Hz, 1H), 2.93 (d, *J* = 19.0 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.91 (s, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 171.9, 158.1, 144.6, 143.0, 141.4, 139.4, 133.2, 131.6, 130.1, 129.7, 129.6, 128.4, 128.3, 127.0, 126.8, 126.0, 106.3, 53.4, 46.6, 45.3, 30.0, 21.2. HRMS (ESI⁺) m/z: [M+1] Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{S}$ 403.1368; Encontrado: 403.1366.

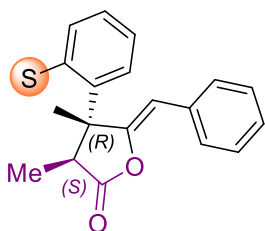
(S)-4-Metil-6-fenil-4-(2-((S)-p-tolilsulfinil)fenil)-3,4-dihidro-2H-piran-2-ona 24.



El producto minoritario **24** se aisló como un aceite amarillo (10 mg, 13% en rendimiento).

IR (KBr, cm^{-1}): 1768 (C=O). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.89 – 7.84 (m, 1H), 7.56 – 7.41 (m, 5H), 7.37 – 7.30 (m, 5H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.08 (s, 1H), 3.63 (d, J = 15.8, 1H), 2.87 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.79 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 167.3, 149.6, 144.3, 144.0, 141.8, 141.3, 132.0, 131.8, 130.1, 130.0, 129.5, 129.2, 128.5, 126.1, 124.9, 110.6, 43.6, 39.6, 29.8, 21.3. HRMS (ESI⁺) m/z: [M+1] Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{S}$ 403.1368; Encontrado: 403.1367.

(3S,4R)-5-((Z)-Benciliden)-3,4-dimetil-4-(2-((S)-p-tolilsulfinil)fenil)dihidrofuran-2(3H)-ona 25.

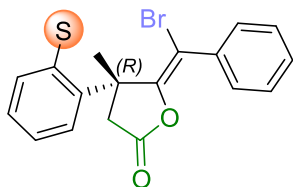


La γ -lactona **25** se obtuvo como único producto siguiendo el procedimiento estándar de ciclación a partir del ácido alquinoico **22a** (84 mg, 0.2 mmol). El compuesto se aisló como un producto cristalino incoloro (62 mg, 72 % en rendimiento).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -153 (c 1.10, CHCl_3); IR (KBr, cm^{-1}): 2977, 1795 (C=O), 1676 (C=C). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.98 – 7.89 (m, 1H), 7.57 (ddt, J = 11.0, 5.4, 3.6 Hz, 3H), 7.29 – 7.04 (m, 7H), 6.96 – 6.89 (m, 2H), 4.91 (s, 1H), 3.81 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.27 (d, J = 7.2 Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 174.8, 157.3, 144.2, 142.8, 141.4, 139.5, 133.2, 131.6, 130.5, 129.6, 129.5, 128.3, 128.2, 127.3, 126.9, 126.4, 106.4, 50.2, 47.5, 24.2, 21.2, 9.7. HRMS (ESI⁺) m/z: [M+1] Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{S}$ 417.1524; Encontrado: 417.1537.

Reacción de halolactonización de ácidos alquinoicos con NBS

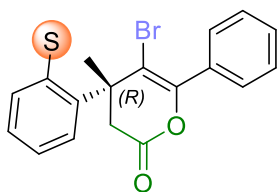
(*R,E*)-5-(Bromo(fenil)metilen)-4-metil-4-(2-((*S*)-*p*-tolilsulfinil)fenil)dihidrofuran-2(3H)-ona 26.



A una solución del ácido alquinoico **21a** (80 mg, 0.2 mmol) en 5 mL de MeCN a 0 °C, se adicionó NBS (1.1 equiv.). La reacción se mantuvo en agitación durante 3 h a esa temperatura. Al término de la reacción el disolvente fue evaporado a presión reducida, el residuo obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con agua, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash. El producto minoritario **26** se obtuvo como un aceite incoloro (10 mg, 11 % en rendimiento).

IR (KBr, cm⁻¹): 1802 (C=O), 1640 (C=C), 1052, 1026. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.58 – 7.47 (m, 2H), 7.47 – 7.39 (m, 3H), 7.31 (dd, *J* = 7.8, 2.1 Hz, 2H), 7.28 – 7.16 (m, 5H), 3.84 (d, *J* = 19.4 Hz, 1H), 3.04 (d, *J* = 19.3 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.5, 154.5, 144.4, 143.4, 141.3, 139.3, 135.7, 131.8, 130.6, 129.9, 129.6, 129.1, 128.6, 128.0, 127.3, 126.0, 47.6, 47.2, 25.5, 21.3. **HRMS (ESI⁺) m/z**: [M+1] Calculado para C₂₅H₂₂BrO₃S 481.0473; Encontrado: 481.0477.

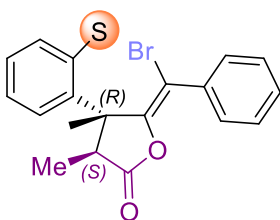
(*R*)-5-Bromo-4-metil-6-fenil-4-(2-((*S*)-*p*-tolilsulfinil)fenil)-3,4-dihidro-2H-piran-2-ona 27.



El producto mayoritario **27** se obtuvo como un aceite amarillo (44 mg, 46% en rendimiento).

IR (KBr, cm⁻¹): 1768 (C=O), 1043. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.68 – 7.59 (m, 4H), 7.54 – 7.31 (m, 9H), 4.16 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 3.09 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.98 (s, 3H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 165.4, 147.7, 145.5, 143.1, 141.4, 139.4, 132.8, 132.0, 131.2, 130.0, 129.8, 129.8, 129.0, 128.1, 127.2, 125.8, 111.3, 46.2, 45.2, 27.6, 21.4. **HRMS (ESI⁺) m/z**: [M+1] Calculado para C₂₅H₂₂BrO₃S 481.0473; Encontrado: 481.0468.

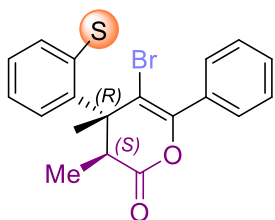
(3*S*,4*R*,*E*)-5-(Bromo(fenil)metilen)-3,4-dimetil-4-(2-((*S*)-*p*-tolilsulfinil)fenil)dihidrofuran-2(3H)-ona **28.**



La γ -lactona **28** se obtuvo como producto mayoritario siguiendo el procedimiento estándar partiendo del ácido alquinoico **22a** (84 mg, 0.2 mmol). El compuesto **28** se obtuvo como un aceite amarillo (49 mg, 50 % en rendimiento).

IR (KBr, cm^{-1}): 1805 (C=O), 1647 (C=C), 1063, 1038. **^1H RMN** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.58 – 7.46 (m, 5H), 7.45 – 7.37 (m, 1H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.28 – 7.14 (m, 5H), 4.01 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.25 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ 173.4, 154.1, 144.5, 143.3, 141.3, 139.0, 135.8, 131.9, 130.9, 129.8, 129.5, 129.0, 128.5, 128.0, 127.2, 126.1, 101.5, 50.4, 49.3, 21.3, 19.1, 9.5. **HRMS (ESI⁺) m/z**: [M+1] Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{BrO}_3\text{S}$ 495.0630; Encontrado: 495.0638.

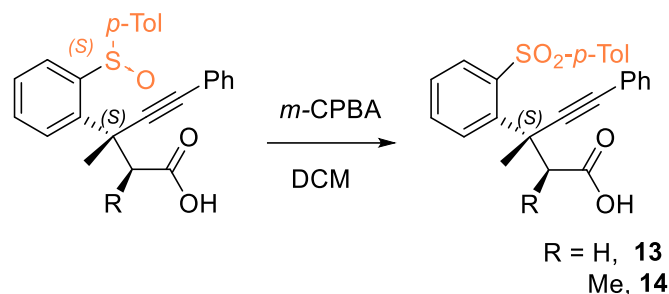
(3*S*,4*R*)-5-Bromo-3,4-dimetil-6-fenil-4-(2-((*S*)-*p*-tolilsulfinil)fenil)-3,4-dihidro-2H-piran-2-ona **29.**



La δ -lactona **29** se obtuvo como producto minoritario siguiendo el procedimiento estándar partiendo de **22a**. El compuesto **29** se obtuvo un aceite incoloro (16 mg, 16 % en rendimiento).

IR (KBr, cm^{-1}): 1773 (C=O), 1046, 1027. **^1H RMN** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.82 – 7.68 (m, 2H), 7.66 – 7.56 (m, 2H), 7.53 – 7.40 (m, 2H), 7.40 – 7.29 (m, 7H), 4.36 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.09 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ 168.9, 147.0, 145.3, 143.4, 141.5, 139.0, 133.0, 131.7, 131.1, 130.0, 129.7, 129.6, 128.9, 128.2, 128.1, 126.0, 111.5, 50.3, 46.3, 21.4, 20.4, 10.6. **HRMS (ESI⁺) m/z**: [M+1] Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{BrO}_3\text{S}$ 495.0630; Encontrado: 495.0630.

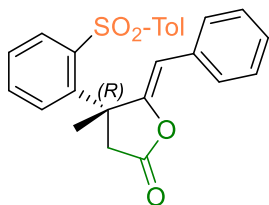
2.8.1.1.2 Oxidación del grupo sulfóxido



A una solución del ácido alquinoico **21a** o **22a** (0.1 mmol) en 10 mL de CH₂Cl₂ seco, se adicionó *m*-CPBA (1.1 equiv). La reacción se monitoreó por c.c.f. y al término de la misma el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se obtuvo cuantitativamente y se utilizó en la siguiente reacción sin purificación alguna.

Influencia del grupo sulfonilo en la reacción de cicloisomerización de ácidos alquinoicos con metales de transición

(*R,Z*)-5-Benciliden-4-metil-4-(2-tosilfenil)dihidrofuran-2(3H)-ona **32**.



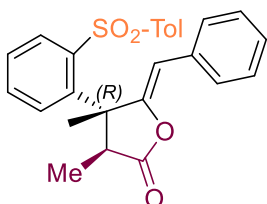
A una solución del ácido alquinoico **30** (84 mg, 0.2 mmol) en 5 mL de CH₂Cl₂ seco, se adicionó AuClPPh₃/AgOTf 10% mol. La mezcla de reacción se calentó a ebulición durante 2 h. Al término de la reacción, la solución se filtró sobre celita y se concentró al vacío.

El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash usando como eluyente hexano/AcOEt (80:20). El compuesto **32** se aisló como único producto en forma de cristales incoloros (53 mg, 64 % en rendimiento). Este producto también se obtuvo en 40 % de rendimiento empleando CuBr 10% mol.

IR (KBr, cm⁻¹): 1805 (C=O), 1684 (C=C), 1317 (O=S=O). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 3H), 7.36 – 7.11 (m, 5H), 6.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.77 (s, 1H), 3.75 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H), 2.71 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.88 (s, 3H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 173.4, 157.0, 143.6, 142.2, 139.4, 139.0, 134.6, 134.0, 133.2, 129.4, 129.3, 128.5, 128.3, 128.2,

126.8, 126.6, 104.0, 47.1, 46.1, 31.6, 21.4. **HRMS (ESI⁺) m/z:** [M+1] Calculado para C₂₅H₂₃O₄S 419.1317; Encontrado: 419.1330.

(3S,4R)-5-((Z)-Benciliden)-3,4-dimetil-4-(2-tosilfenil)dihidrofuran-2(3H)-ona 33.

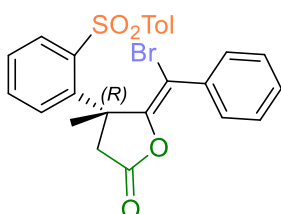


El producto **33** se aisló como único producto en forma de cristales incoloros (56 mg, 65 % en rendimiento).

[α]_D²⁰ -30 (c 1.19, CHCl₃); **IR** (KBr, cm⁻¹): 1799 (C=O), 1685 (C=C), 1293 (O=S=O). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.64 – 7.42 (m, 4H), 7.39 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.32 – 7.21 (m, 2H), 7.23 – 7.10 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.01 (s, 1H), 3.95 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.27 (dd, *J* = 7.4 Hz, 3H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 176.5, 156.3, 143.7, 143.2, 139.6, 139.2, 134.6, 134.0, 133.1, 129.5, 128.4, 128.3, 128.2, 127.0, 126.6, 104.8, 47.4, 24.7, 21.4, 10.9. **HRMS (ESI⁺) m/z:** [M+1] Calculado para C₂₆H₂₀O₄S 433.1474; Encontrado: 433.1481.

Reacción de halolactonización de ácidos alquinoicos con NBS

(R,E)-5-(Bromo(fenil)metilen)-4-metil-4-(2-tosilfenil)dihidrofuran-2(3H)-ona 34.

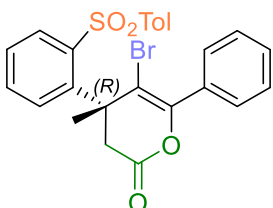


Siguiendo el procedimiento estándar de halolactonización, se obtuvo el producto **34** a partir de del ácido alquinoico **30** (84 mg, 0.2 mmol). El producto se obtuvo en forma de cristales incoloros (49 mg, 49% en rendimiento).

[α]_D²⁰ - 126 (c 1.19, CHCl₃); **IR** (KBr, cm⁻¹): 1802 (C=O), 1594 (C=C), 1298 (O=S=O). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.83 – 7.71 (m, 3H), 7.67 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.63 – 7.50 (m, 3H), 7.44 – 7.16 (m, 6H), 3.72 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.04 (s, 3H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 171.98, 153.0, 144.3, 141.8, 139.3, 138.8, 133.0,

132.6, 129.7, 129.4, 129.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 47.7, 47.3, 27.3, 21.5. **HRMS (ESI⁺)** *m/z*: [M+1] Calculado para C₂₅H₂₂BrO₄S 497.0422; Encontrado: 497. 0404.

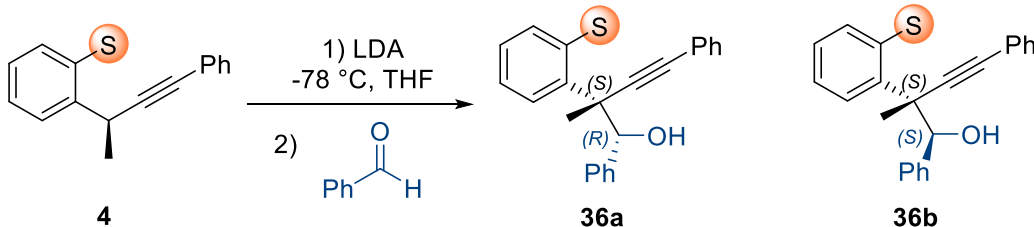
(R)-5-Bromo-4-metil-6-fenil-4-(2-tosilfenil)-3,4-dihidro-2H-piran-2-ona 35.



El producto **35** se aisló como un aceite amarillo (37 mg, 37% en rendimiento).

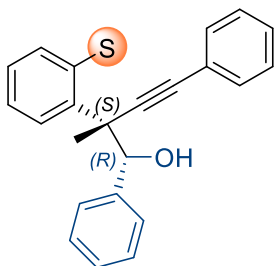
$[\alpha]_D^{20}$ +6 (c 2.1, CHCl₃); **IR** (KBr, cm⁻¹): 1752 (C=O), 1313 (O=S=O). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.85 – 7.78 (m, 2H), 7.78 – 7.72 (m, 2H), 7.65 (td, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 2H), 7.53 (ddd, *J* = 8.1, 7.2, 1.5 Hz, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 3H), 7.36 – 7.28 (m, 3H), 4.46 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.94 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.97 (s, 3H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 166.2, 146.5, 144.5, 142.4, 141.2, 139.0, 133.3, 132.7, 129.8, 129.5, 129.3, 128.2, 128.0, 127.9, 111.1, 46.2, 43.0, 29.2, 21.6. **HRMS (ESI⁺)** *m/z*: [M+1] Calculado para C₂₅H₂₂BrO₄S 497.0422; Encontrado: 497. 0410.

Reacciones de cuaternización con compuestos carbonílicos como electrófilos



A una solución de **4** (50 mg, 0.14 mmol) en THF seco (10 mL) a -78 °C bajo atmósfera de argón se adicionó una solución 0.8 M en THF de LDA (0.21 mL, 0.168 mmol, 1.2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y posteriormente se adicionó benzaldehído (1.2 equiv) en THF seco (5 mL). La mezcla resultante se mantuvo en agitación hasta que se observó el consumo total del compuesto **4** por c.c.f. Después, se añadió una solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 mL) y la mezcla resultante se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía flash usando como eluyente hexano/AcOEt 75:25.

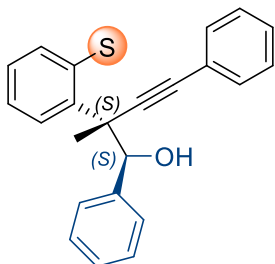
(1*R*,2*S*)-2-Metil-1,4-difenil-2-(2-((*S*)-*p*-tolilsulfinil)fenil)but-3-in-1-ol 36a.



El alcohol **36a** se obtuvo como un aceite amarillo (23 mg, 37 % en rendimiento).

¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (td, *J* = 7.1, 6.4, 3.2 Hz, 1H), 7.56 (dq, *J* = 6.3, 3.1, 2.6 Hz, 2H), 7.44 (dp, *J* = 8.9, 3.1, 2.6 Hz, 2H), 7.32 (td, *J* = 15.2, 9.1 Hz, 4H), 7.20 – 6.97 (m, 5H), 6.95 – 6.84 (m, 2H), 5.68 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.74 (s, 3H).

(1*S*,2*S*)-2-Metil-1,4-difenil-2-(2-((*S*)-*p*-tolilsulfinil)fenil)but-3-in-1-ol 36b.

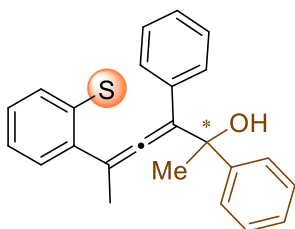


El alcohol **36b** se obtuvo como producto cristalino incoloro (23 mg, 37 % de rendimiento).

¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.40 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.34 – 7.06 (m, 14H), 5.68 (s, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.79 (s, 3H). **¹³C**

RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 146.6, 142.7, 141.4, 140.3, 138.0, 131.4, 131.2, 129.4, 129.3, 129.2, 128.3, 128.1, 127.8, 127.8, 127.3, 127.2, 125.9, 122.4, 94.1, 87.8, 79.6, 47.1, 23.0, 21.2.

2,3-Difenil-5-(2-((*S*)-*p*-tolilsulfinil)fenil)hexa-3,4-dien-2-ol 40.



El alcohol **40** se obtuvo como producto mayoritario y se aisló como un aceite incoloro (33 mg, 52% de rendimiento) siguiendo la metodología general. El alcohol alénico minoritario se aisló como un aceite incoloro (14 mg, 22 % en rendimiento).

Producto mayoritario: **¹H RMN:** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.50 – 7.07 (m, 17H), 3.40 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.67 (s, 3H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 204.6, 146.5, 142.6, 141.4, 140.7, 137.2, 134.2, 131.2, 129.7, 129.6, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 127.1, 126.8, 126.5, 126.4, 125.3, 114.8, 100.9, 76.5, 32.2, 21.3, 20.3.

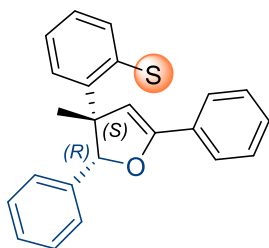
Producto minoritario: **¹H RMN:** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01 – 7.95 (m, 1H), 7.52 – 7.39 (m, 2H),

7.36 – 7.11 (m, 11H), 7.11 – 7.01 (m, 4H), 2.63 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.62 (s, 3H). ¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃) δ 203.1, 146.8, 142.7, 141.7, 134.0, 129.6, 128.4, 128.2, 127.9, 127.8, 127.0, 126.7, 125.5, 125.3, 114.6, 100.7, 76.7, 30.9, 21.4, 20.3.

Reacción de cicloisomerización de los alcoholes **36a** y **36b** con AuCIPPh₃

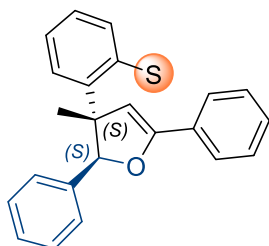
A una solución del alcohol **36a** (30 mg, 0.06 mmol) en 5 mL de CH₂Cl₂ seco se adicionó AuCIPPh₃/AgOTf 10% mol. La mezcla de reacción se calentó a ebullición durante 18 h. Al término de la reacción, la solución se filtró sobre celita y se concentró al vacío. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash usando como eluyente hexano/AcOEt (80:20).

(2*R*,3*S*)-3-Metil-2,5-difenil-3-(2-((*S*)-*p*-tolilsulfinil)fenil)-2,3-dihidrofurano **41a**.



¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (ddd, *J* = 6.9, 3.8, 2.0 Hz, 2H), 7.44 – 7.35 (m, 4H), 7.30 (td, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 3H), 7.12 – 7.02 (m, 5H), 6.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.78 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.00 (s, 3H).

(2*S*,3*S*)-3-Metil-2,5-difenil-3-(2-((*S*)-*p*-tolilsulfinil)fenil)-2,3-dihidrofurano **41b**.



¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃) 8.41 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.62 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.54 – 7.41 (m, 3H), 7.41 – 7.34 (m, 3H), 7.34 – 7.27 (m, 3H), 7.25 – 7.09 (m, 7H), 6.31 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.08 (s, 3H)

ANEXO:

Publicación

Stereocontrolled Addition of Scrambling *ortho*-Sulfinyl Carbanions: Easy Access to Homopropargylamines and α -Allenylamines

Balú Cruz-Delgado, Ricardo I. Rodríguez, Anielka Rosado-Abón, Rubén Sánchez-Obregón, Francisco Yuste,* and José Alemán*

Cite This: *Org. Lett.* 2020, 22, 2431–2436

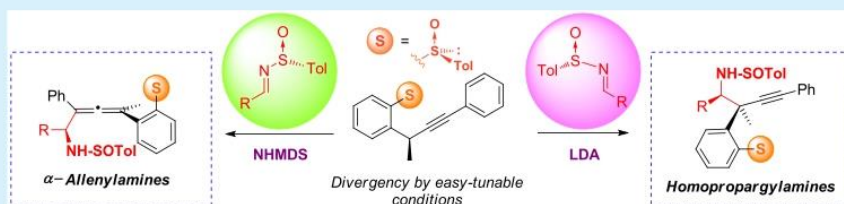
Read Online

ACCESS |

Metrics & More

Article Recommendations

Supporting Information



ABSTRACT: An unprecedented behavior of *ortho*-sulfinylpropargyl carbanions in the presence of optically active sulfinylimines affords two different families of compounds: this peculiar chemodivergency is importantly affected by the nature of the employed base, and assisted by the configuration of the electrophile, displaying no alteration in the stereocontrol of both reactions. α -Allenylamines are formed exclusively, using *R*-sulfinyl aldimines as electrophiles, while homopropargylamines result when *S*-sulfinyl aldimines are employed.

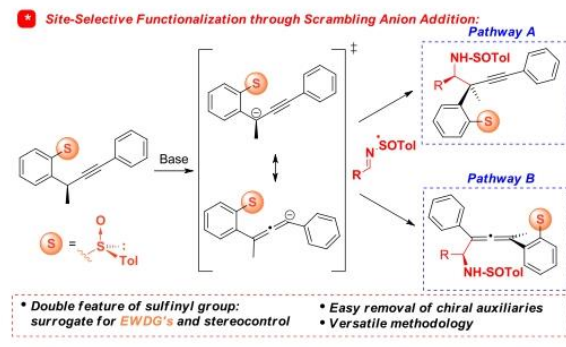
Homopropargyl amines hold a preferred position in organic synthesis, because of their versatility as building blocks in the synthesis of terpenoid derivatives and other biologically active compounds.¹ Meanwhile, allenyl derivatives in their optically active form have received great attention in the synthetic chemistry community, because of their ubiquitous presence among different natural products and pharmaceuticals.² However, the asymmetric construction of axially chiral allene derivatives and the design of acyclic molecules containing vicinal quaternary carbon centers represent some of the most challenging modern synthetic transformations. Unsurprisingly, a powerful arsenal of strategies that lead to these architectures continuously enriches the synthetic chemist's toolbox, as a consequence of its trending demand. According to the literature,^{3a} the most invoked methodologies that enable the synthesis of enantio-enriched allenes consist of the resolution of racemates³ and chirality transfer from optically pure propargyl derivatives,⁴ among others.⁵ Related to the present work, Yin and co-workers have described an asymmetric copper-catalyzed alkyne aldol addition of propargyl esters to aldehydes, giving access to the corresponding enantio-enriched α -allenyl alcohols.⁶ Regarding the preparation of homopropargyl amines,⁷ the most frequently employed procedures rely on the use of Schiff bases in the presence of propargyl or allenyl moieties.⁷ In this regard, earlier this year, Qiu and Hu⁸ reported an enantioselective multicomponent strategy, enabling the preparation of optically active homopropargyl amines.

In a different context, the use of optically active sulfoxides as chiral auxiliaries has been exploited over the last decades; this exploitation is due to their great stability and high stereocontrol in several synthetic transformations. Over the last years, our group has highlighted the peculiar behavior of the *ortho*-sulfinyl carbanions generated by the use of bases, such as LDA or diverse NHMDS, toward the stereocontrolled generation of new C–C single bonds between sterically hindered nucleophile–electrophile pairs.⁹ Taking this information into account, we considered the possibility of taking advantage of the delicate equilibrium of *ortho*-sulfinyl propargyl carbanions, designing a chemodivergent procedure based on a remotely controlled activation, to selectively achieve the γ -functionalization (Scheme 1, pathway A, top) or the ϵ -functionalization (Scheme 1, pathway B, bottom) of the described benzyl-propargyl scaffolds in the presence of the same electrophile. Sulfinyl aldimines¹⁰ were chosen as the amino source in this process, considering (a) its easy preparation, (b) their successful use in numerous asymmetric transformations, (c) the latent possibility of modulating the chiral information at the S atom, and (d) the facile reported

Received: February 17, 2020

Published: March 10, 2020

Scheme 1. Proposed Strategy



procedures to remove the chiral auxiliary after transformation, leading to two different families of amine derivatives.

Despite the brilliant strategies that are currently employed to synthesize α -allenylamines and homopropargyl amines, the lack of a general procedure that enables the selective preparation of each of these skeletons, starting from a common substrate, encouraged us to design a tunable methodology to tackle this challenge in a stereoselective fashion. Herein, we present the first chemodivergent functionalization of aryl propargyl moieties *remotely controlled* by a chiral sulfoxide to the best of our knowledge, which provides efficient access to two different families of amine-bearing compounds exhibiting high stereocontrol in both cases.

We started our studies with the optimization of the addition of alkyne **1** to aldimines **2**. In previous reports,⁹ we have established the use of LDA as an efficient deprotonating reagent, triggering the formation of the corresponding benzylic carbanion. Therefore, we performed the reaction of **1** in front of aldimine (*S*)-**2a**, observing the formation of **3a** as the only product with an extraordinary diastereomeric ratio (Table 1, entry 1). Considering this result, and aiming to improve the yield, the temperature was increased. Despite multiple efforts, any attempt led to complete degradation of the starting materials, as -78°C proved to be the optimal temperature to perform this reaction. Screening different metal–organic bases with lower coordinative character, namely, KHMDS and

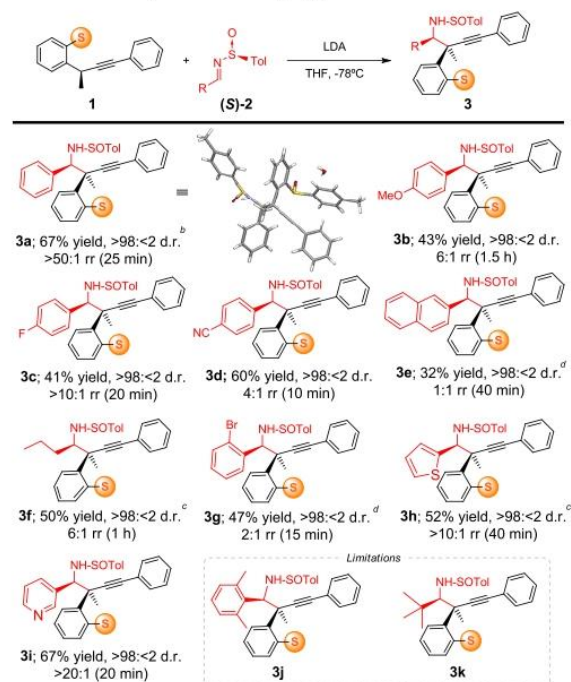
NHMDS, afforded **3a** in lower yields (Table 1, entries 2 and 3). In order to gather more information about the role of the cation (Li, Na, K), 12-crown-4 ether was evaluated as an additive, recovering the entire unreacted starting materials (Table 1, entry 4). Interestingly, the use of HMPA afforded **3a**, along with the corresponding allene, as a major product for the first time (Table 1, entry 5). This result suggested an important contribution from a plausible association between the base and the recently generated carbanion,⁹ favoring the generation of one product over another. Subsequently, we decided to change the configuration of the aldimine to the corresponding (*R*)-**2a**, rendering **4a** with high diastereoselectivity when LHMDS or KHMDS were used (Table 1, entries 7 and 8), while no conversion with LDA was observed (Table 1, entry 6). Nevertheless, NHMDS was remarkably efficient, in terms of yield and diastereomeric ratio (dr) (compare entries 3 and 9 in Table 1), and, to our delight, complete suppression of **3a** was observed, showing a synergistic behavior between the base and the configuration of the imine. With these optimized conditions in our hands, we proceeded to explore the scope of the propargylation reaction (see Scheme 2).

As expected, the reaction was proven to work faster when electron-poor aromatic rings were present in the aldimines (**3c**, **3d**, and **3g**), in contrast to electron-rich ones. The experimental trials disclosed that, when bulkier substituents were used (**3e** and **3j**), the yield severely diminished, enhancing the formation of the allenyl adducts. Nonetheless, the diastereoselectivity remained unaltered in the desired products. Conversely, the use of a *tert*-butyl substituted aldimine suppressed the formation of the target amine. The reaction conditions also proved to be successful when using an aliphatic aldimine (*n*-Pr) leading to **3f**, and heterocyclic substrates also gave good results, giving rise to the products **3h** and **3i**. To our delight, compound **3a** resulted to be a crystalline solid that allowed its study by X-ray diffraction (XRD) in order to elucidate the absolute configuration of the two stereogenic centers, wherein the α -amino center has the *R* configuration and *S* at the benzylic position. Considering that the products were obtained under the same reaction conditions (see the Supporting Information for further details), we

Table 1. Optimization of the Reaction^a

entry	base	2	additive	Yield ^b (%)		diastereomeric ratio, dr
				3a	4a	
1	LDA	(<i>S</i>)- 2a	—	67	0	>98:<2
2	KHMDS	(<i>S</i>)- 2a	—	<20	0	—
3	NHMDS	(<i>S</i>)- 2a	—	40	15 ^c	>98:<2
4 ^d	LDA	(<i>S</i>)- 2a	12-crown-4	<10	0	—
5 ^e	LDA	(<i>S</i>)- 2a	HMPA	22	43 ^c	90:10
6	LDA	(<i>R</i>)- 2a	—	0	0	—
7	LHMDS	(<i>R</i>)- 2a	—	0	18	90:10
8	KHMDS	(<i>R</i>)- 2a	—	0	45	90:10
9	NHMDS	(<i>R</i>)- 2a	—	0	73	>98:<2

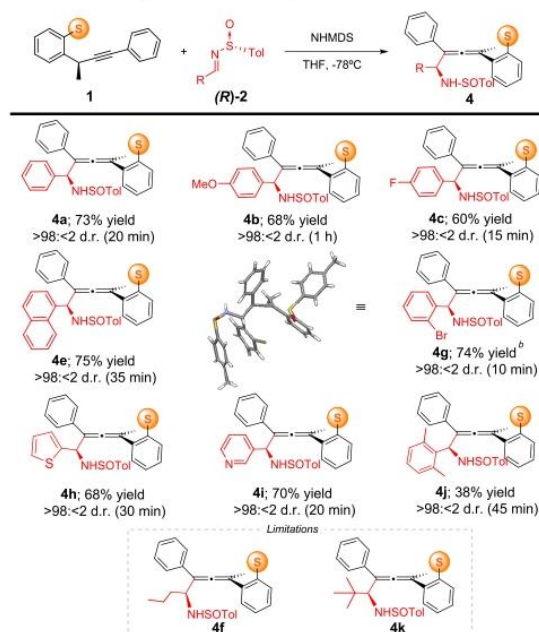
^aReaction conditions: **1** (0.1 mmol), **2** (0.12 mmol), base (0.12 mmol), 0.15 M. ^bIsolated yield is shown in all cases. The diastereomeric ratio of the major product is indicated and calculated by NMR crude. ^cEpimer of **4a** at the sulfur atom (*N:S*). ^d12-crown-4 (0.4 mmol). ^eHMPA (0.4 mmol),

Scheme 2. Scope of the Propargylation Reaction^a

^aReaction conditions: **1** (0.1 mmol), **(S)-2** (0.12 mmol), LDA (0.15 mmol), 0.015 M. Isolated yields shown in all cases, unless otherwise noted. Diastereomeric ratio (dr) and regioisomer ratio (rr) were measured via NMR. ^bReaction was run in 1.2 mmol scale. ^cYield measured by NMR crude.

assumed the same stereocourse of the reaction, and stereochemical outcome for the compounds.

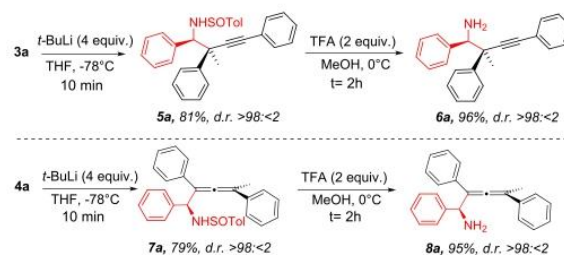
After studying the synthetic scope of the above-described homopropargylation reaction, we replaced the chiral information of the electrophile by inverting the configuration from the (*S*)-*p*-tolylsulfonyl aldimines to their enantiomeric forms: (*R*)-*p*-tolylsulfonyl aldimines. Taking into account the previously screened parameters, we formed the diastereomeric enriched allenes. Various aromatic aldimines were shown to undergo the desired transformation, affording the products with high levels of diastereoselectivity (Scheme 3). In addition, substrates containing electron-donating substituents (**4b**) and electron-withdrawing substituents (**4c** and **4g**) were tested, proving that the reaction works smoothly, regardless of the electronic nature of the aryl motif. Moreover, the use of thienyl and pyridyl aldimines led to the corresponding allenes **4h** and **4i**, showing efficient results overall. Unfortunately, aliphatic aldimines were found to be unsuitable in this transformation (**4f** and **4k**), affording only complex reaction crudes. As previously stated, the use of bulky substituted aromatic rings produced deleterious results under the quaternization conditions. Therefore, in order to gather more information about this trend, a 2,6-disubstituted aromatic ring under these reaction conditions was tested, furnishing product **4j** in low yield, although maintaining high stereocontrol. To our convenience, suitable crystals of compound **4g** were obtained, allowing the determination of the architecture at the axially chiral allenes (*R_a*) and absolute configuration of the new stereogenic center via X-ray analysis.

Scheme 3. Scope of the Allenylation Reaction^a

^aReaction conditions: **1** (0.1 mmol), **(R)-2** (0.12 mmol), NHMDS (0.15 mmol), 0.015 M. Isolated yields are shown in all cases, unless otherwise noted. Diastereomeric ratio (dr) values were measured by NMR, and the regioisomer ratio (rr) is not indicated; in all cases, these values were observed to be >50:1. ^bThe reaction was run in 1.2 mmol scale.

In addition, to fulfill the role of the chiral auxiliaries in the described transformations, the treatment of **3a** and **4a** (independently) with *t*-BuLi furnished the cleavage of the sulfoxide at the aromatic ring, leading to **5a** and **7a**, respectively, in good yield (Scheme 4). Subsequently, the

Scheme 4. Removal of the Chiral Auxiliaries

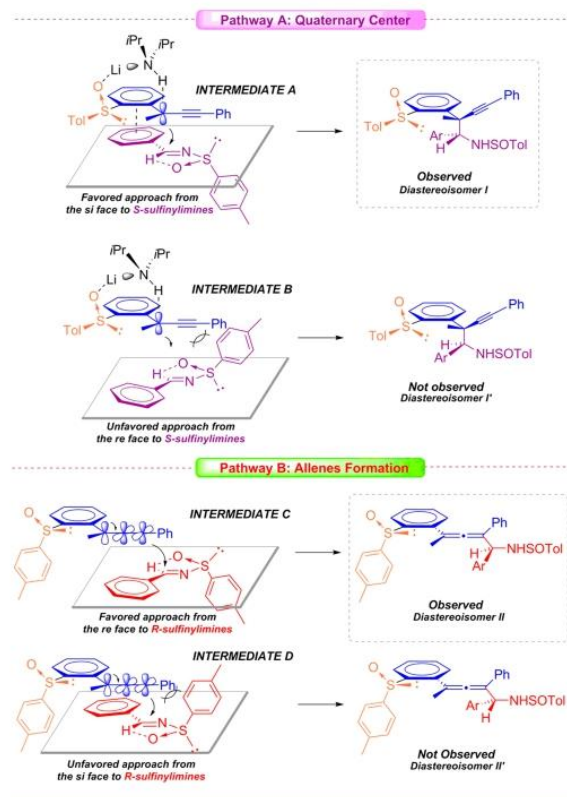


acidolysis of the *N*-sulfonyl group gave the corresponding free amino group in each case: the homopropargylamine **6a** and the α -allenylamine **8a** in excellent yield, without observing erosion of the optical purity.¹¹

In light of the experimental data presented herein, and taking into account previously described theoretical evidence,^{9,c,d} we propose a plausible mechanism for the present asymmetric transformations. The chemodivergent behavior of the generated benzyl carbanions derived from **1** may be correlated with the nature of the employed base (LDA vs NHMDS), unshackling a different disposition of the *ortho*-sulfonyl motif at an early transition state, and a “match–

mismatch" relationship with the *N*-sulfinylimines. When lithium diisopropylamide is used, the resulting planar sp^2 benzyl carbanion is stabilized by an intramolecular association with the oxygen atom of the sulfoxide (Scheme 5, Pathway A),

Scheme 5. Proposed Stereochemical Outcome of the Reactions



thus generating a coordination through the $O-[LDA]^+$ —benzyl carbanion, that blocks the upper face of the planar system, favoring the approachment of the aldimines from the bottom face, as it was previously supported by DFT calculations.^{9c} In the case where NHMDS is used, the resulting “naked” anion, is prompted to delocalize more easily (compared to the coordination proposal) throughout the aromatic ring and the triple bond system (Scheme 5, Pathway B). Therefore, the more compromised the charge is, the less reactive the anion will be. Because of this high conjugation phenomenon, the so-called “scrambling” anion is observed, enabling two activated sites, the propargylic $C(sp^3)$ and the alkylic $C_\beta(sp)$, with the latter one being more prompt to perform the nucleophilic attack on the “matched” imine. This previous statement can be supported with the fact that, when using HMPA as an additive and LDA as a base, the major product of the reaction was the allenyl derivative. However, the dr was not entirely satisfactory, because of the “mismatched” imine used (recall Table 1, entry 5).

Regarding the high stereoselectivity observed for both families of products, we propose that, in the case of the homopropargylic amines (as shown in Scheme 5, intermediate A), the nucleophilic attack is executed by the *si* face of the aldimine, as the tolyl group of the electrophile is oriented at

the bottom face, avoiding any type of steric hindrance. Moreover, a plausible π – π stabilization could be contributing to this model (not feasible in intermediate B), leading to the formation of diastereoisomer I. This proposal is in accordance with the observed diminished yields when a bulkier substituent was employed (see Scheme 2, 3g) and the failure when using the 2,6-disubstituted aromatic ring 3j and the aliphatic *tert*-Bu 3k. Regarding the allenylamines, the stereoselectivity can be explained mainly by a desymmetrization process of the two π -bonds forming the triple bond produced by the conjugation with the recently generated carbanion, because only the π -bond oriented in parallel, with respect to the orbital containing the lone electron pair, will be suitable to perform a nucleophilic attack. In order to avoid steric interactions between the nucleophile and the electrophile, the approach is favored by the *re* face of the imine (Scheme 5, intermediate C), leading to the observed diastereoisomer II. As a complementary reactivity test, both procedures were performed using the racemic sulfinylimine (\pm)-2a as an electrophile. When LDA was used, the yield of 3a decreased from 67% (as depicted in Scheme 3) to 30%, isolating unreacted starting material 1 and optically enriched *N*-sulfinylimine (–)-2a. In agreement with the previous observation, NHMDS conducted to the formation of 4a in 33% yield,¹² and, in this case, obtaining optically enriched (+)-2a with opposite configuration. This fact displays the importance of the right base–imine combination to achieve the targeted amine selectively.

To conclude, we have developed a stereocontrolled chemodivergent strategy that selectively enables the generation of propargylic or allenyl intermediates, starting from a common substrate in front of optically active sulfinylimines. The nature of the employed base proved to be crucial to trigger one activated species over another, because the configuration of the imine played a synergistic role to enhance the diastereoselectivity in the presented transformations. This method represents an elegant approach for the synthesis of two different families of amino compounds and is intended to inspire the development of new procedures to extend its scope and complete its limitations.

■ ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge at <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.orglett.0c00625>.

Experimental details, supplementary figures, characterization of 1H and ^{13}C spectra for all compounds and X-ray data for 3a and 4g (PDF)

Accession Codes

CCDC 1969083 and 1969084 contain the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif, or by emailing data_request@ccdc.cam.ac.uk, or by contacting The Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44 1223 336033.

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Authors

Francisco Yuste – Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Cd. Universitaria, 04510 Mexico City, México; orcid.org/0000-0002-0145-0009; Email: yustef@unam.mx

José Alemán – Departamento de Química Orgánica (Modulo-1) and Institute for Advanced Research in Chemical Sciences (IAdChem), Universidad Autónoma de Madrid, 28049 Madrid, Spain; orcid.org/0000-0003-0164-1777; Email: jose.aleman@uam.es; www.uam.es/jose.aleman

Authors

Balú Cruz-Delgado – Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Cd. Universitaria, 04510 Mexico City, Mexico

Ricardo I. Rodríguez – Departamento de Química Orgánica (Modulo-1), Universidad Autónoma de Madrid, 28049 Madrid, Spain; orcid.org/0000-0003-3846-8154

Anielka Rosado-Abón – Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Cd. Universitaria, 04510 Mexico City, México

Rubén Sánchez-Obregón – Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Cd. Universitaria, 04510 Mexico City, México

Complete contact information is available at: <https://pubs.acs.org/10.1021/acs.orglett.0c00625>

Notes

The authors declare no competing financial interest.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank DGAPA-UNAM (Project No. PAPIIT-IN205319) for financial support. B.C.D. thanks CONACYT for a graduate fellowship (Grant No. 335839) and R.I.R. thanks Fundación Carolina for a graduate fellowship. We also thank M. C. García González, R. Gaviño, M. A. Peña, and R. A. Toscano for their technical assistance (all from UNAM). We are grateful to the Spanish Government (No. RTI2018-095038-B-I00), "Comunidad de Madrid" and European Structural Funds (No. S2018/NMT-4367).

REFERENCES

- (1) Cui, L.; Li, C.; Zhang, L. A Modular, Efficient, and Stereoselective Synthesis of Substituted Piperidin-4-ols. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 9178–9181.
- (2) For selected reviews, see: (a) Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. Synthesis and Properties of Allenic Natural Products and Pharmaceuticals. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1196–1216. (b) Rivera-Fuentes, P.; Diederich, F. Allenes in Molecular Materials. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 2818–2828. (c) Lu, T.; Lu, Z.; Ma, Z.-X.; Zhang, Y.; Hsung, R. P. Allenamides: A Powerful and Versatile Building Block in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 4862–4904. (d) Ye, J.; Ma, S. Palladium-Catalyzed Cyclization Reactions of Allenes in the Presence of Unsaturated Carbon-Carbon Bonds. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 989–1000.
- (3) For selected examples, see: (a) Wan, B.; Ma, S. Enantioselective Decarboxylative Amination: Synthesis of Axially Chiral Allenyl Amines. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 441–445. (b) Wang, Y.; Zhang, W.; Ma, S. A Room-Temperature Catalytic Asymmetric Synthesis of Allenes with ECNU-Phos. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11517–11520.
- (4) For selected examples, see: (a) Ohmiya, H.; Yokobori, U.; Makida, Y.; Sawamura, M. General Approach to Allenes through Copper-Catalyzed γ -Selective and Stereospecific Coupling between Propargylic Phosphates and Alkylboranes. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6312–6315. (b) Pu, X.; Ready, J. M. Direct and Stereospecific Synthesis of Allenes via Reduction of Propargylic Alcohols with $Cp_2Zr(H)Cl$. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10874–10875. (c) Lo, V. K.-Y.; Zhou, C.-Y.; Wong, M.-K.; Che, C.-M. Silver(I)-mediated highly enantioselective synthesis of axially chiral allenenes under thermal and microwave-assisted conditions. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 213–215. (d) Yang, M.; Yokokawa, N.; Ohmiya, H.; Sawamura, M. Synthesis of Conjugated Allenes through Copper-Catalyzed γ -Selective and Stereospecific Coupling between Propargylic Phosphates and Aryl- or Alkenylboronates. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 816–819.
- (5) For pioneering works, see: (a) Elsevier, C. J.; Vermeer, P.; Gedanken, A.; Runge, W. Synthesis and Absolute Configurations of Halogenoallenenes. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 364–367. (b) Elsevier, C. J.; Vermeer, P. Synthesis and Stereochemistry of Allenes. Part 3. Highly Stereoselective Synthesis of Chiral Alkyl Allenes by Organocopper(I)-Induced anti 1,3-Substitution of Chiral Propynyl Esters. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3726–3730. For recent selected examples, see: (c) Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. Enantioselective Synthesis of and with Allenes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2933–2935. (d) Hölzl-Hobmeier, A.; Bauer, A.; Silva, A. V.; Bach, T.; Huber, S. M.; Bannwarth, C. Catalytic Deracemization of Chiral Allenes by Sensitized Excitation with Visible Light. *Nature* **2018**, *564*, 240–243. (e) Isomura, M.; Petrone, D. A.; Carreira, E. M. Coordination-Induced Stereoccontrol over Carbocations: Asymmetric Reductive Deoxygenation of Racemic Tertiary Alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 4738–4748.
- (6) (a) Zhong, F.; Xue, Q.-H.; Yin, L. Construction of Chiral 2,3-Allenols through Copper(I)-Catalyzed Asymmetric Direct Alkynylogous Aldol Reaction. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 1562–1566. For selected examples, see: (b) *Modern Allene Chemistry*; Krause, N., Hashmi, A. S. K., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004. (c) Burks, H. E.; Liu, S.; Morken, J. P. Development, Mechanism, and Scope of the Palladium-Catalyzed Enantioselective Allene Dimerization. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8766–8773. (d) Zbieg, J. R.; McInturff, E. L.; Leung, J. C.; Krische, M. J. Amplification of Anti-Diastereoselectivity via Curtin-Hammett Effects in Ruthenium-Catalyzed Hydrohydroxyalkylation of 1,1-Disubstituted Allenes: Diastereoselective Formation of All-Carbon Quaternary Centers. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1141–1144. (e) Cooke, M. L.; Xu, K.; Breit, B. Enantioselective Rhodium-Catalyzed Synthesis of Branched Allylic Amines by Intermolecular Hydroamination of Terminal Allenes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 10876–10879. (f) Wu, H.; Haeflner, F.; Hoveyda, A. H. An Efficient, Practical and Enantioselective Method for Synthesis of Homoallenylamides Catalyzed by and Aminoalcohol-Derived, Boron-Based Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3780–3783.
- (7) For catalytic enantioselective synthesis of homopropargylamines, see: (a) Kagoshima, H.; Uzawa, T.; Akiyama, T. Catalytic, Enantioselective Propargyl- and Allenylation Reactions of α -Imino Ester. *Chem. Lett.* **2002**, *31*, 298–299. (b) Wisniewska, H. M.; Jarvo, E. R. Enantioselective Silver-Catalyzed Propargylation of Imines. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 807–810. (c) Vieira, E. M.; Haeflner, F.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. A Robust, Efficient, and Highly Enantioselective Method for Synthesis of Homopropargyl Amines. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 6618–6621. (d) Guo, T.; Song, R.; Yuan, B. H.; Chen, X. Y.; Sun, X.; Lin, G.-Q. Highly Efficient Asymmetric Construction of Quaternary Carbon-containing Homomallylic and Homopropargylic Amines. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5402–5404. (e) Yuan, B.-H.; Zhang, Z.-C.; Liu, W.-J.; Sun, X.-W. A Highly Practical Approach to Chiral Homoallylic-homopropargylic Amines via Aza-Barbier Reaction. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2147–2151.
- (8) Yu, S.; Hua, R.; Fu, X.; Liu, G.; Zhang, D.; Jia, S.; Qiu, H.; Hu, W. Asymmetric Multicomponent Reactions for Efficient Construction of Homopropargyl Amine Carboxylic Esters. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5737–5741.
- (9) For recent examples, see: (a) Rodríguez, R. I.; Ramírez, E.; Yuste, F.; Sánchez-Obregón, R.; Alemán, J. Asymmetric Synthesis of Secondary and Tertiary Propargylic Alcohols by Umpolung of Acetylenic Sulfones and ortho-Sulfinyl Carbanions. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 1940–1947. (b) Rodríguez, R. I.; Ramírez, E.; Fernández-Salas, J. A.; Sánchez-Obregón, R.; Yuste, F.; Alemán, J. Asymmetric [2,3]-Wittig Rearrangement: Synthesis of Homoallylic, Allenylic, and Enynyl α -Benzyl Alcohols. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 8047–8051. For open

and closed conformations see: (c) Arroyo, Y.; Meana, A.; Sanz-Tejedor, M. A.; Alonso, I.; García Ruano, J. L. 2-(*p*-Tolylsulfinyl)-benzyl Halides as Efficient Precursors of Optically Pure *trans*-2,3-Disubstituted Aziridines. *Chem. - Eur. J.* **2010**, *16*, 9874–9883. (d) García Ruano, J. L.; Martín-Castro, A. M.; Tato, F.; Torrente, E.; Poveda, A. M. Stereodivergent Quaternization of 2-Alkyl-2-*p*-tolylsulfinylacetonitriles: NMR Spectroscopic Evidence of Planar and Pyramidal Benzylic Carbanions. *Chem. - Eur. J.* **2010**, *16*, 6317–6325.

(10) (a) Davis, F. A.; Reddy, R. E.; Szewczyk, J. M.; Reddy, G. V.; Portonovo, P. S.; Zhang, H.; Fanelli, D.; Reddy, T.; Zhou, P.; Carroll, P. J. Asymmetric Synthesis and Properties of Sulfinimines (Thiooxime S-Oxides). *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2555–2563. (b) Davis, F. A.; Zhang, Y.; Andemichael, Y.; Fang, T.; Fanelli, D. L.; Zhang, H. Improved Synthesis of Enantiopure Sulfinimines (Thiooxime S-Oxides) from *p*-Toluenesulfinamide and Aldehydes and Ketones. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1403–1406. (c) Davis, F. A.; Chen, B. C. In *Stereoselective Syntheses*; Helmchen, G., Hoffman, R. W., Mulzer, J., Schaumann, E., Houben-Weyl, G., Eds.; Thieme Verlag: Stuttgart, Germany, 1995; Chapter E21e, Part 4, p 4497. (d) Davis, F. A.; ThimmaReddy, R.; Weismiller, M. C. (–)- Alpha, alpha-Dichloro-ocamphorsulfonyloxaziridine: a Superior Reagent for the Asymmetric Oxidation of Sulfides to Sulfoxides. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5964–5965. (e) Davis, F. A.; Reddy, R. E.; Szewczyk, J. M. Asymmetric Synthesis of (*R*)-(+)-beta-Phenylalanine from (*S*)-(+)-Benzylidene-*p*-toluenesulfinamide. Regeneration of the Sulfinimine Precursor. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7037–7039. (f) Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. *N*-*tert*-Butanesulfinyl Imines: Versatile Intermediates for the Asymmetric Synthesis of Amines. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 984–995. (g) García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Soriano, J. F. Facile Synthesis of Optically Pure 1,2-Diaryl (and 1-Alkyl-2-aryl) Ethyl and Propylamines. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 677–680. (h) Davis, F. A. Adventures in Sulfur-Nitrogen Chemistry. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8993–9003. (i) Janssen, G. V.; Janssen, E.; Vande Velde, C. M. L.; Ehlers, A. W.; Slootweg, J. C.; Ruijter, E.; Lammertsma, K.; Orru, R. V. A. Chemoselective Addition of Isocyanides to *N*-*tert*-Butanesulfinimines. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5116–5119.

(11) Steps order of the transformation was inverted, looking for the best global yield from **3a** and **4a** to **6a** and **8a**, respectively. It was found that the most suitable order is the one presented in the manuscript in terms of yield. Note that, in both cases, the diastereoselectivity is preserved.

(12) Standard conditions were employed when performing these tests (0.1 mmol of **1**, and 0.12 mmol of *rac*-**2a**). It was possible to recover the unreacted **2a** after flash column chromatography, in both cases with optical rotation nearly to the optically pure *N*-sulfinylimine, indicating that a kinetic resolution process has occurred. See: Davis, F. A.; Reddy, R. E.; Szewczyk, J. M.; Portonovo, P. S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6229–6232.

