



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

ESTUDIO DE REACCIONES DE ADICIÓN CONJUGADA DE POSICIONES PROPARGÍLICO-BENCÍLICAS CON
ALQUENOS ELECTROFÍLICOS.

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. Juan Alberto Venegas Nava

ASESOR

Dr. Rubén Trinidad Sánchez Obregón
Instituto de Química, UNAM



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

ESTUDIO DE REACCIONES DE ADICIÓN CONJUGADA DE POSICIONES
PROPARGÍLICO-BENCÍLICAS CON ALQUENOS ELECTROFÍLICOS.

T E S I S
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

P R E S E N T A

M. en C. Juan Alberto Venegas Nava

DR. RUBÉN TRINIDAD SÁNCHEZ OBREGÓN
INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM



El presente trabajo se realizó en el Laboratorio 2-1 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Rubén Trinidad Sánchez Obregón, con una beca de Doctorado (No. 473499) del Consejo Nacional Ciencia y Tecnología (CONACyT). Esta investigación fue realizada gracias al apoyo económico brindado por el Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) de la UNAM, clave del proyecto: IN-205319.

AGRADECIMIENTOS

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

Al PAPIIT por el apoyo económico para el proyecto: IN-205319.

Al CONACyT por el apoyo económico a través de una beca de doctorado: 473499.

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

Al Dr. Francisco Yuste López por su apoyo en la realización del presente trabajo.

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

A los miembros del Comité Tutor: Dr. José Norberto Farfán y Dra. Susana Porcel, por sus contribuciones y sus aportaciones durante el desarrollo del proyecto.

A los técnicos académicos: R. Patiño[†], E. Huerta, M. A. Peña, R. Gaviño, B. Quiroz, H. Ríos, F. J. Pérez, C. García, L. Velasco, E. García, A. Nieto Camacho, S. Hernández Ortega, y R. Toscano por su apoyo para la realización de este trabajo.

A mi familia que me ha apoyado incondicionalmente durante todos estos años.

A mis compañeros de Laboratorio: Balú Cruz, Eréndira Torales, Ricardo I. Rodríguez, Edgar Sánchez e Ignacio Pérez por su apoyo y enseñanzas.

A mi querida esposa Gaby, que sin ella y su valioso apoyo nada de esto sería posible.

ABREVIATURAS

AcOEt	Acetato de Etilo
Anh.	Anhidro
Ar	Arilo
ASTM	Sociedad Americana para Pruebas y Materiales (por sus siglas en inglés)
Bn	Bencilo
Cat.	Catalizador
CHCl₃	Clorofomo
CDCl₃	Cloroformo deuterado
CH₂Cl₂	Diclorometano
COD	1,5-ciclooctadieno
DART	Análisis Directo en Tiempo Real (por sus siglas en Inglés)
DFT	Teoría de Funcionales de la Densidad (por sus siglas en Inglés)
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
Et	Etilo
Et₂O	Dietil éter
Eq	Equivalentes molares
h	Hora
HMPA	Hexametilfosforamida
HRMS	Espectrometría de Masas de Alta Resolución (por sus siglas en inglés)
Hz	Hertz
H₂O₂	Peróxido de Hidrógeno
IR	Infrarrojo
<i>i</i>-Pr	<i>Iso</i> -Propilo
KHMDS	1,1,1,3,3,3-Hexametildisilazuro de potasio
LDA	Diisopropilamiduro de litio
LHMDS	1,1,1,3,3,3-Hexametildisilazuro de litio
LiOH	Hidróxido de litio
LTMP	Tetrametilpiperiduro de litio
M	Molaridad
<i>m</i>-CPBA	Ácido <i>m</i> -cloroperóxibenzoico.
Me	Metilo
min	Minuto
mmol	Milimol
<i>m</i>-	<i>Meta</i>
MsCl	Cloruro de mesilo
NaCl	Cloruro de sodio
NaHMDS	1,1,1,3,3,3-Hexametildisilazuro de sodio
Na₂SO₄	Sulfato de sodio
<i>n</i>-Bu	<i>n</i> -Butilo
NEt₃	Trietilamina
OMe	Metoxilo
<i>o</i>-	<i>orto</i> -
<i>p</i>-	<i>para</i> -
Ph	Fenilo
R	Sustituyente

rd	Relación diastereomérica
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SOCl₂	Cloruro de tionilo
Sol. sat.	Solución saturada
t. a.	Temperatura Ambiente
t-Bu	<i>ter</i> -Butilo
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
Tol	Tolilo
Ts	Tosilo
TsCl	Cloruro de Tosilo
UV	Ultravioleta

ABREVIATURAS RMN

s	Singulete
d	Doblete
t	Triplete
c	Cuadruplete
q	Quintuplete
dd	doble de dobles
dt	doble de triples
dc	doble de cuadrupletes
dq	doble de quintupletes
td	triple de dobletes
J	Constante de acoplamiento
ppm	Partes por millón

RESUMEN

La presente tesis consta de dos partes. En la primera parte se presenta una síntesis de alenos tetrasustituidos quirales, libre de metales de transición. La reacción de ésteres $\alpha\beta$ -insaturados con carbaniones bencil propargílicos orto-sulfinilados produce los alenos tetrasustituidos quirales con buenos rendimientos (44-61%) y con buenas relaciones isoméricas (75:25 a 90:10). En la segunda parte, se presenta una nueva metodología para la síntesis de lactonas de 6 y 7 miembros, a partir de la adición 1,4, de carbaniones bencilpropargílicos o-sulfinilados a ésteres β -alifáticos α,β -insaturados. La subsecuente hidrólisis en medio básico permite la obtención de los ácidos alquinoicos los cuales sufren una reacción de ciclación catalizada por Au.

ABSTRACT

This thesis is constituted in two parts. In the first part, a transition metal free synthesis of tetrasubstituted allenes is presented, the reaction of α,β -unsaturated esters with ortho-sulfinylated benzyl propargylic carbanions. Rendimiento of the tetrasubstituted chiral allenes in good Rendimientos (44-61%) and with good isomeric ratios (75:25 to 90:10). In the second part, a new methodology for the synthesis of 6 and 7 membered lactones is presented, starting from the 1,4-addition of benzyl propargyl o-sulfinylated carbanions with β -aliphatic α,β -unsaturated esters. The subsequent hydrolysis in a basic medium allows obtaining the alkynoic acids which undergo a cyclization reaction catalyzed by Au.

ÍNDICE GENERAL

Agradecimientos	i
Abreviaturas	ii
Abreviaturas RMN	iii
Resumen	iv
Abstract	iv
Tabla de esquemas	vii
Tabla de ilustraciones	viii
Índice de Tablas	ix

PARTE A. SÍNTESIS DE ALENOS TETRASUSTITUIDOS QUIRALES.

1	Introducción	2
2	Antecedentes	2
2.1	Sulfóxidos Quirales	2
2.2	Alenos	3
2.3	Síntesis de alenos	3
2.4	Síntesis de alenos tetrasustituidos	4
3	Hipótesis	11
4	Objetivos	11
5	Resultados y discusión	11
5.1	Metodología propuesta	11
5.2	Optimización de la metodología	12
5.3	Discusión y resultados	14
6	Conclusiones	18
7	Parte experimental	19
7.1	Métodos generales	19
7.2	Metodología general para la reacción de adición 1,4 de carbaniones bencil-propargílicos o-sulfinilados con ésters α,β -insaturados aromáticos.	20
7.3	Procedimiento general para la hidrólisis de los ésteres γ -alénicos.(5) síntesis de ácidos γ -alénicos (6).	25
7.4	Procedimiento general para la desulfinilación de los ácidos γ -alénicos (3)	27
7.5	Colección de Espectros de Resonancia Magnética Nuclear	28
7.6	Colección de Rayos X	44
7.6.1	Difracción de rayos X del compuesto: 2Ad	44

7.6.2	Difracción de rayos X del compuesto: 3Aa.....	45
PARTE B. SÍNTESIS DE ENOL LACTONAS DE 6 Y 7 MIEMBROS.		
1	Introducción	47
1.1	Lactonas: importancia biológica y métodos sintéticos	47
2	Antecedentes	47
2.1	Síntesis de Lactonas a partir de cetonas.	47
2.2	Síntesis de Lactonas a partir de hidroxiacidos.	48
2.2.1	Macrolactonización de Corey-Nicolaou	48
2.2.2	Macrolactonización de Keck.....	48
2.2.3	Macrolactonización de Yamaguchi.....	49
2.3	Síntesis de Lactonas a partir de ácidos alquinóicos.	49
2.4	Reglas de Baldwin.....	51
3	Hipótesis.....	51
4	Objetivos	52
5	Resultados y discusión	52
5.1	Metodología propuesta.....	52
5.2	Adición conjugada con ésteres α,β -insaturados alifáticos	53
5.3	Obtención de los ácidos alquinóicos.....	55
5.4	Ciclación catalizada por metales de transición.	55
5.5	Influencia del grupo sulfinilo en la reacción de ciclación.....	58
5.6	Reacciones de sustitución nucleofílica de los ácidos carboxílicos para la formación de amidas.....	59
5.7	Reacciones de ciclación intramolecular de amidas.....	60
5.8	Remoción del auxiliar quiral.....	61
5.9	Otros ejemplos de adición conjugada 1,4 con alquenos electrófilicos	62
5.10	Reacción de las cetonas bajo condiciones de ciclación intramolecular catalizadas con Au. 63	
6	Propuesta mecanística	63
7	Conclusiones.....	64
8	Parte experimental.....	66
8.1	Métodos generales.....	66
8.2	Procedimiento general para la reacción de adición de Michael, de carbaniones bencilpropargílicos <i>o</i> -sulfinilados con aceptores de Michael. (5)	66

8.3	Procedimiento general para la hidrólisis de los ésteres bencil-propargílicos cuaternarios. (5)	
	Síntesis de los ácidos alquinóicos (6).	70
8.4	Procedimiento general para la ciclación de ácidos alquinóicos. Síntesis de lactonas (7,8)	71
8.5	Procedimiento general para la oxidación quimioselectiva de sulfóxido a sulfonas. (6)	73
8.6	Síntesis de amidas (11) a partir de los ácidos alquinóicos (6).....	75
8.6.1	Procedimiento A.....	75
8.6.2	Procedimiento B.....	75
8.6.3	Procedimiento C.....	75
8.7	Procedimiento general para la desulfonilación de los ácidos bencil-propargílicos (6).....	78
8.8	Colección de Espectros de RMN.....	80
8.9	Colección de Rayos X.....	106
8.9.1	Difracción de Rayos X. Compuesto 7B	106
8.9.2	Difracción de Rayos X. Compuesto 10A	107
8.9.3	Difracción de Rayos X. Compuesto 10B	108
8.9.4	Difracción de Rayos X. Compuesto 11Bb	109
	Referencias.....	110
A	Anexos: Artículo Tetrahedron Letters.....	112

TABLA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Metodología más utilizada para la síntesis de Alenos.....	3
Esquema 2. Isomerización a alenos trisustituidos quirales. ¹	4
Esquema 3. Transposición asimétrica de Wittig [2,3] de éteres bencil propargílicos, síntesis de de alenil alcoholes ¹⁰	4
Esquema 4. Adición nucleofílica S_N2' , de compuestos de organocobre, a ésteres 1,1'-ciclopropan propargílicos. ¹¹	5
Esquema 5. Uso de ácidos de Bronsted quirales, para la síntesis de alenos tetrasustituidos quirales a partir de alcoholes terciarios propargílicos. ¹²	5
Esquema 6. Síntesis de alenos tetrasustituidos, a partir de acetatos propargílicos terciarios, empleo de organoaluminatos como nucleofilos. ¹³	6
Esquema 7. Síntesis enantiodivergente de alenos tetrasustituidos, mediante transferencia de quiralidad punto-axial.	7
Esquema 8. Síntesis de alenos tetrasustituidos, arilación de arilboroxinas catalizadas por Rh. ¹⁴	7
Esquema 9. Obtención de alenos tetrasustituidos a partir de alcoholes <i>p</i> -amino bencil propargílicos terciarios. Uso de ácidos de Brønsted quirales como catalizadores. ¹⁵	8
Esquema 10. Obtención de alenos tetrasustituidos a partir de alcoholes terciarios propargílicos, uso de ácidos de Lewis y Brønsted como catalizadores.	8

Esquema 11. Síntesis de alenos, a partir de 1,3-eninos mediante acoplamiento cruzado catalizado por Pd/Cu. ¹⁶	9
Esquema 12. Síntesis de alenos tri y tetrasustituidos, mediante acoplamiento cruzado catalizada por Pd. ¹⁷	9
Esquema 13. Síntesis quimiodivergente de homopropargilaminas y alenilaminas quirales, empleando carbaniones bencil propargílicos o-sulfinilados. ³	11
Esquema 14. Metodología propuesta.	12
Esquema 15. Hidrólisis del éster 3 y remoción del auxiliar quiral.	16
Esquema 16. Propuesta mecanística para la obtención de los alenos tetrasustituidos, cuando se emplea LDA como base.	17
Esquema 17. Propuesta mecanística para la obtención de los alenos tetrasustituidos, cuando se emplea NaHMDS como base.	18
Esquema 18. Ejemplo de la reacción de oxidación de Baeyer-Villiger.	47
Esquema 19. Reacción de Macrolactonización de Corey- Nicolaou.	48
Esquema 20. Reacción de Macrolactonización con el reactivo de Mukaiyama.	48
Esquema 21. Reacción de Macrolactonización de Keck.	49
Esquema 22. Reacción de Macrolactonización de Yamaguchi.	49
Esquema 23. Ciclación de ácidos alquenoícos o alquinoícos.	49
Esquema 24. Ejemplo de la ciclación intramolecular de ácidos alquinoícos con catalizadores de Au.	50
Esquema 25. Ejemplo de ciclación de ácidos alquinoícos catalizada por Au.	50
Esquema 26. Reacción de ciclación intramolecular de ácidos alquinoícos catalizada por Cu(I).	50
Esquema 27. Metodología propuesta.	53
Esquema 28. Ciclación de los ácidos alquinoícos, síntesis de lactonas.	55
Esquema 29. Propuesta mecanística para la ciclación de los ácidos alquinoícos catalizada por Au(I) 58	
Esquema 29 (Continuación). Propuesta mecanística para la ciclación de los ácidos alquinoícos catalizada por Au(I)	58
Esquema 30. Reacción de ciclación de los ácidos alquinoícos sulfinilados.	59
Esquema 31. Remoción del Auxiliar quiral, ácidos alquinoícos.	61
Esquema 32. Propuesta mecanística para la obtención de la tetralona y los ácidos alquinoícos desulfinilados.	62
Esquema 33. Propuesta mecanística para la reacción de cuaternización de carbaniones bencilpropargílicos o-sulfinilados.	64

TABLA DE ILUSTRACIONES

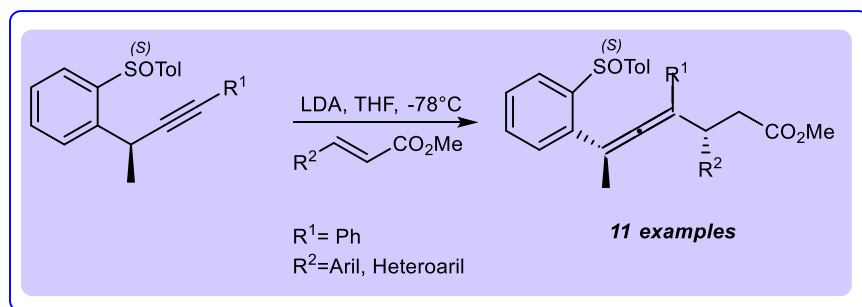
Ilustración 1. Inversión piramidal en sulfóxidos.	3
Ilustración 2. Estado de transición propuesto para la síntesis de alenos a partir de alcoholes propargílicos, empleando ácidos Brønsted quirales.	6
Ilustración 3. Ciclo catalítico propuesto, para la arilboración de 1,3-eninos catalizada por Cu/Pd.	9
Ilustración 4. Ciclo catalítico propuesto de la reacción de acoplamiento cruzado de especies de organolitio, con halogenuros de arilo catalizada por Pd.	10
Ilustración 5. Espectro de RMN- ¹ H del compuesto 2Aa.	13

Ilustración 6. Espectro de RMN- ¹³ C del compuesto 2Aa.....	14
Ilustración 7. Representación ORTEP de los alenos tetrasustituidos obtenidos 2Ad (izquierda) y 3Aa (derecha).	17
Ilustración 8. Reglas de Baldwin.....	51
Ilustración 9. Espectro de RMN- ¹ H, del compuesto 5B.....	54
Ilustración 10. Espectro de RMN- ¹³ C, del compuesto 5B.....	55
Ilustración 11. Espectro de RMN- ¹ H del compuesto 8A.....	56
Ilustración 12. Espectro de RMN- ¹³ C del compuesto 8A.....	57
Ilustración 13. Representación ORTEP de los productos 10A y 10B	59
Ilustración 14. Representación ORTEP de la amida 10b.	61
Ilustración 15. Estudios de citotoxicidad en líneas celulares.	61

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Comparación de los resultados obtenidos con el empleo de distintas bases.....	12
Tabla 2. Alcance de la reacción de 3 con diferentes esteres α,β -insaturados.....	15
Tabla 3. Resultados obtenidos de la reacción de adición conjugada con ésteres α,β -insaturados alifáticos.	53
Tabla 4. Optimización de la reacción de ciclación de ácidos alquinoicos catalizada por metales de transición.....	56
Tabla 5. Resultados obtenidos en la síntesis de amidas, a partir de los ácidos carboxílicos.	60
Tabla 6. Reacciones de ciclación intramolecular de amidas, síntesis de lactamas.....	60
Tabla 7. Ejemplos de adición conjugada 1,4 con diversos alquenos electrófilos.	62

Parte A. SÍNTESIS DE ALENOS TETRASUSTITUIDOS QUIRALES.



1 INTRODUCCIÓN

El desarrollo de metodologías sintéticas que permitan la construcción de esqueletos de carbono con dos o más centros estereogénicos contiguos, es una tarea complicada que se ha estudiado ampliamente en los últimos años.

Recientemente se ha estudiado la capacidad del grupo sulfinilo para estabilizar carbaniones bencil propargílicos y la posibilidad de llevar a cabo la isomerización de éstos a los correspondientes alenos trisustituídos, en presencia de agua.¹

Así mismo, se ha demostrado que la sustitución por electrófilos tales como los halogenuros de alílicos o propargílicos, permite la obtención de compuestos del tipo 1,5-eninos o 1,5-diinos, que presentan en su estructura un centro cuaternario quiral.²

Recientemente, se demostró la posibilidad de modificar la regioquímica de la reacción, mediante el empleo de sulfinil iminas ópticamente activas, en donde los carbaniones mostraron un carácter divergente en su reactividad, permitiendo la obtención de α -alenilaminas o bien, aminas homopropargílicas, en donde el grupo sulfinilo presente en la sulfinilimina es el principal responsable de dicha divergencia.³

Así, con esto en mente, queda claro que este tipo de carbaniones presentan una gran capacidad para modificar su reactividad dependiendo del electrófilico con el que se haga reaccionar.

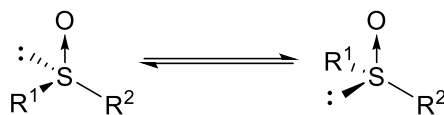
Un tipo de reacción que es sumamente importante e interesante, es la reacción de adición nucleofílica tipo Michael, en donde se lleva a cabo la reacción de un nucleófilo en presencia de un electrófilo de tipo α,β -insaturado, este tipo de reacciones producen adiciones de tipo 1,4 y permiten la construcción simultánea de enlaces carbono carbono en donde pueden estar presentes dos o más centros quirales contiguos.

Por ello, considerando que los carbaniones bencil propargílicos presentan una reactividad para aplicarla en la síntesis de compuestos alénicos, se propuso el estudio de reacciones de carbaniones de este tipo, con sistemas electrofílicos tales como ésteres α,β -insaturados aromáticos.

2 ANTECEDENTES

2.1 SULFÓXIDOS QUIRALES

Se ha conocido por décadas que los compuestos de azufre tricoordinado, tales como las sales de sulfonio, sulfóxidos y ésteres sulfínicos, que poseen un átomo de azufre quiral, pueden ser resueltos en su forma enantioméricamente pura. El grupo sulfóxido es peculiar y está diferenciado, desde el punto de vista estereoeléctrico, de cualquier otro grupo quiral, por la presencia de tres tipos de ligandos: un par de electrones libres, un átomo de oxígeno y dos grupos alquilo o arilo. Una característica importante, de los sulfóxidos, es que presentan una estabilidad óptica importante, debido principalmente a que la inversión piramidal solamente se aprecia a temperaturas por arriba de los 200°C.^{4,5}



$$\Delta H^* = 146 \text{ a } 176 \text{ KJ mol}^{-1} (35 \text{ a } 42 \text{ Kcal mol}^{-1})$$

$$\Delta S^* = -33.472 \text{ a } 16.746 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1} (-8 \text{ a } 4 \text{ cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1})$$

Ilustración 1. Inversión piramidal en sulfóxidos.

Otro punto importante, es la relativa facilidad con la que se pueden obtener los sulfóxidos quirales enantiopuros, en ese sentido resaltan dos metodologías; en primer lugar la síntesis de Andersen, en donde un éster sulfínico se hace reaccionar con un reactivo de Grignard⁴ y la segunda metodología más utilizada es la oxidación enantioselectiva de tioéteres no simétricos⁵.

2.2 ALENOS

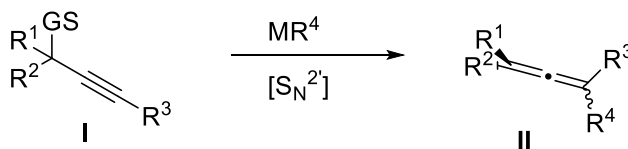
Los alenos han sido durante muchos años un grupo de especial interés para los químicos orgánicos, debido entre otras cosas a su gran utilidad como bloques de construcción, en síntesis orgánica, o bien, en la química de materiales.^{6,7} Su patrón único de reactividad se debe principalmente a la presencia de los dos enlaces π ortogonales entre sí consecutivos, lo que le confiere además disimetría, es decir, presentan quiralidad de tipo axial.⁸

Así mismo, debido a su ocurrencia en diversos productos de importancia biológica,⁹ el desarrollo de nuevas metodologías de síntesis de alenos y principalmente de alenos multisustituídos, ha mantenido el interés de los químicos orgánicos.

Numerosas metodologías sintéticas se han desarrollado en torno a estos materiales tan importantes.

2.3 SÍNTESIS DE ALENOS.

Existen diversas metodologías enfocadas a la síntesis de alenos, una de las más empleadas es la sustitución nucleofílica de especies organometálicas a derivados acetilénicos, que poseen grupos salientes en la posición propargílica, por ejemplo, alcoholes propargílicos I (Esquema 1).



GS: OTs, OMs, OAc

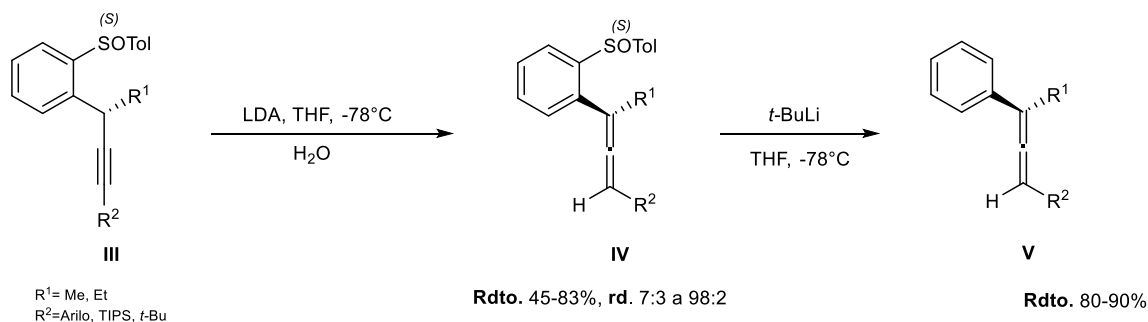
MR⁴: Compuesto Organometálico

R¹, R², R³: Alquilo, Arilo, Heteroarilo

Esquema 1. Metodología más utilizada para la síntesis de Alenos.

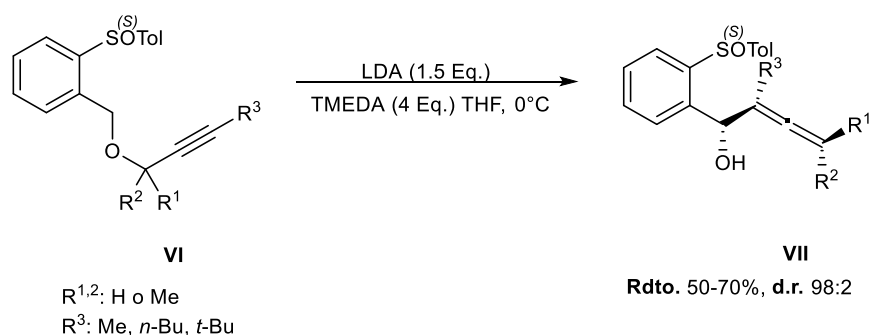
Otra metodología ampliamente utilizada es la isomerización de compuestos propargílicos a los correspondientes alenos. En donde resalta por ejemplo, la metodología propuesta por Ruano,¹ ya

que no incluye ningún grupo saliente y permite la obtención de alenos trisustituidos **IV-V** de manera diastereoselectiva (Esquema 2), mediante el empleo del grupo sulfínico como inductor quiral.



Esquema 2. Isomerización a alenos trisustituidos quirales.¹

Una metodología novedosa e interesante fue la desarrollada por nuestro grupo de investigación, en donde partiendo de los éteres propargílicos quirales, derivados de alcoholes bencílicos *orto*-sulfínilados **VI** y mediante una reacción de Wittig-[2,3], permitió la obtención de algunos ejemplos de los correspondientes alenil alcoholes **VII** (Esquema 3).¹⁰

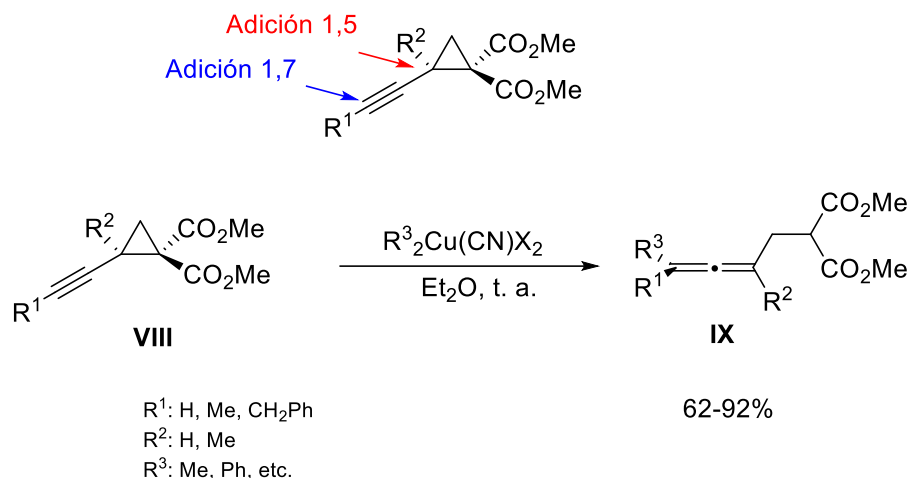


Esquema 3. Transposición asimétrica de Wittig [2,3] de éteres bencil propargílicos, síntesis de de alenil alcoholes¹⁰

2.4 SÍNTESIS DE ALENOS TETRASUSTITUIDOS.

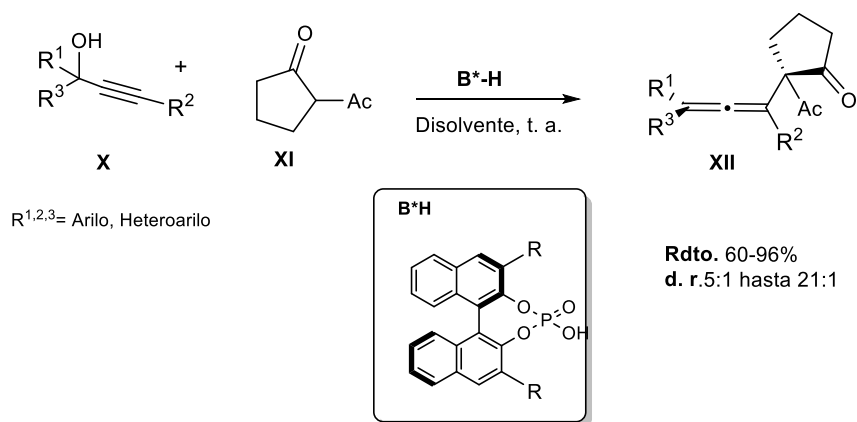
Numerosas metodologías sintéticas se han empleado para la obtención de alenos tetrasustituidos. La gran mayoría de ellas hacen uso de catalizadores metálicos. Debido a la importancia de este tipo de compuestos, trataremos de presentar algunas de las metodologías que se han utilizado con la finalidad de obtener estos productos tan importantes.

En el año 2010, el grupo de Charette, presentó una síntesis novedosa para la obtención de alenos tri y tetrasustituidos enantioenriquecidos. Para ello, empleó como estrategia sintética, la adición nucleofílica de tipo S_N2' de reactivos de organocobre a diésteres de 1,1-ciclopropano propargílicos **VIII** (Esquema 4). En donde, se observó la reacción de adición tipo 1,7 obteniendo principalmente el aleno **IX** con la correspondiente apertura del anillo de ciclopropano.¹¹



Esquema 4. Adición nucleofílica S_N^{2'}, de compuestos de organocobre, a ésteres 1,1'-ciclopropan propargílicos.¹¹

En el año 2017, Sun y colaboradores, presentaron una metodología diferente para la síntesis de alenos tetrasustituidos quirales. Para ello llevaron a cabo una reacción de tipo organocatalítica partiendo de alcoholes terciarios propargílicos **X**, un compuesto 1,3-dicarbonílico **XI**, que actuó como nucleófilo y de un ácido de Brønsted quiral (derivados de ácido fosfórico quirales o análogos, p. ej. N-trifilfosforamida, mismo que actuó como organocatalizador (Esquema 5). Con esta metodología obtuvieron alenos tetrasustituidos enantiopuros **XII**, con excelentes rendimientos (96%) y excesos enantioméricos (>97%).¹²



Esquema 5. Uso de ácidos de Bronsted quirales, para la síntesis de alenos tetrasustituidos quirales a partir de alcoholes terciarios propargílicos.¹²

La reacción se lleva a cabo a través de un mecanismo concertado, el paso limitante de la reacción está determinado por un estado de transición en donde el ácido de Brønsted, está protonando al alcohol propargílico y al mismo tiempo, se lleva a cabo la desprotonación del nucleófilo, llevándose a cabo de manera simultánea (Ilustración 2) la formación del nuevo enlace Nu-C y la ruptura del enlace C-O.¹²

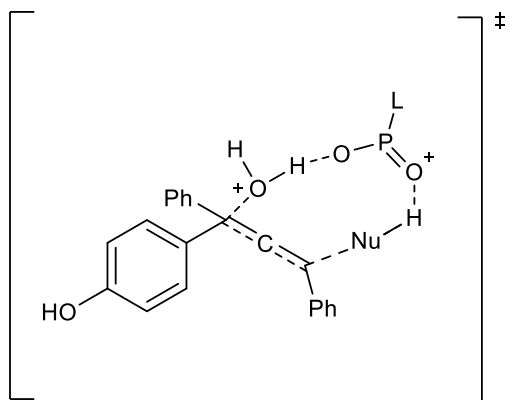
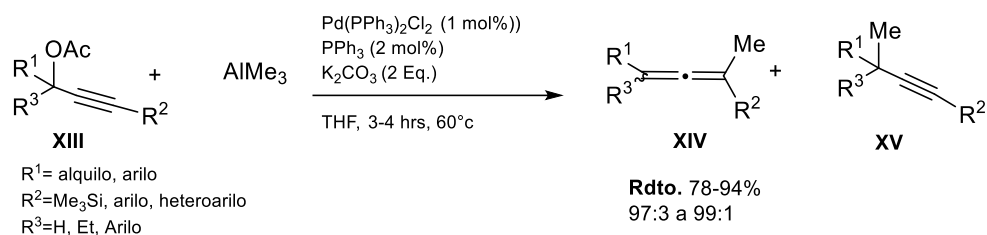


Ilustración 2. Estado de transición propuesto para la síntesis de alenos a partir de alcoholes propargílicos, empleando ácidos Brønsted quirales.

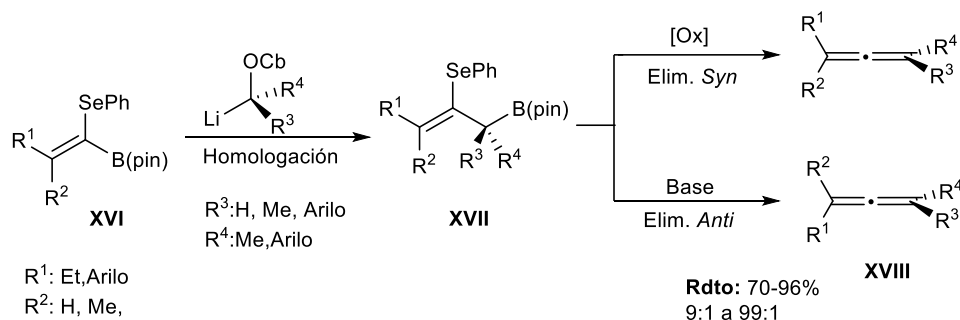
De entre las metodologías más utilizadas para la síntesis de alenos, podemos mencionar aquellas que proceden mediante un mecanismo de sustitución nucleofílica de tipo $S_N^{2'}$ de compuestos organometálicos, catalizada por algún metal de transición, sobre derivados de alcoholes propargílicos. Un ejemplo de ello, es la metodología empleada por Li, en donde llevaron a cabo la sustitución nucleofílica $S_N^{2'}$ de compuestos de organoaluminio, sobre acetatos de alcoholes propargílicos **XIII**, en presencia de catalizadores de paladio.^{6,13}



Esquema 6. Síntesis de alenos tetrasustituídos, a partir de acetatos propargílicos terciarios, empleo de organoaluminatos como nucleófilos.¹³

Es importante mencionar, que uno de los inconvenientes de esta metodología, es la existencia de una reacción de competencia S_N^2 , que da lugar al producto cuaternizado **XV**, por lo que las condiciones de reacción son cruciales. En particular, las condiciones reportadas en este artículo permitieron la obtención del aleno tetrasustituído **XIV** con relaciones de isómeros excelentes (99:1) y con muy buenos rendimientos (97%), pero los productos obtenidos son racémicos.⁶

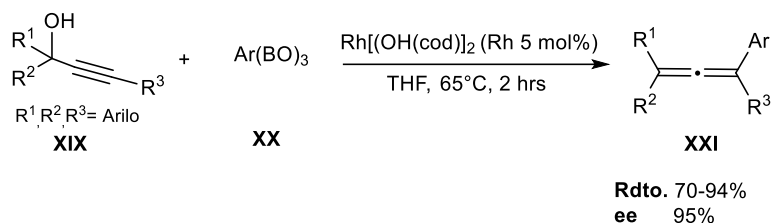
Este tipo de metodología, sustitución nucleofílica de compuestos electrofílicos enantioenriquecidos catalizada por algún metal de transición, a pesar de ser ampliamente utilizada, puede resultar en bajos niveles de enantioespecificidad, particularmente cuando se pretende obtener alenos tetrasustituídos,⁸ para contrarrestar este problema, el grupo de Aggarwaal, presentó una estrategia enantiodivergente, para la obtención de alenos tetrasustituídos enantioenriquecidos, mediante el empleo de precursores ésteres borónicos quirales (Esquema 7), llevándose a cabo mediante la transferencia de la quiralidad desde el carbono cuaternario (punto) al carbono central del aleno (axial), es decir, una transferencia de quiralidad punto-axial.



Esquema 7. Síntesis enantiodivergente de alenos tetrasustituidos, mediante transferencia de quiralidad punto-axial.

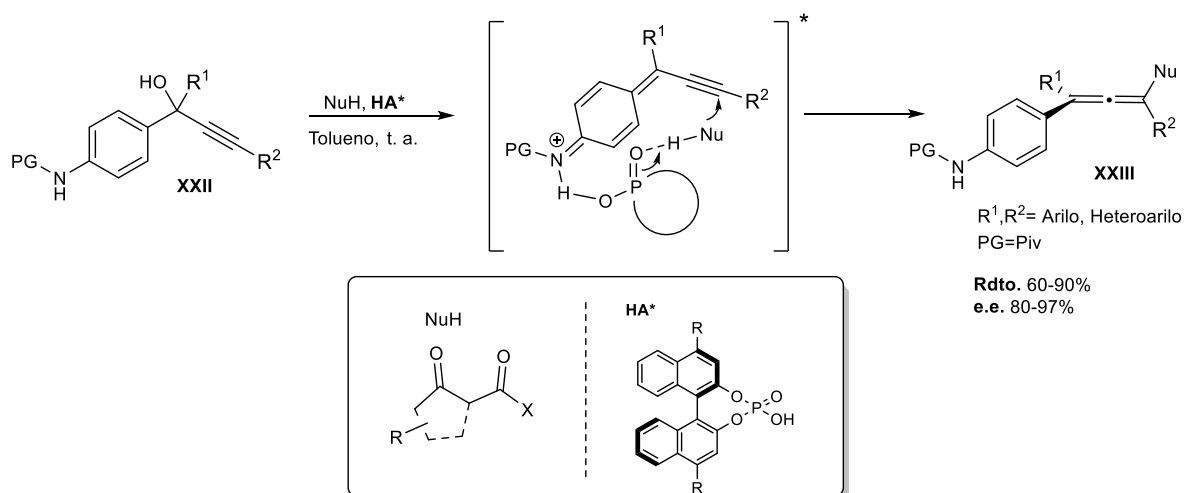
Como primer paso, se lleva a cabo la homologación de los ésteres α -seleno alquencil borónicos **XVI**, con carbonatos de litio, para dar los compuestos homologados **XVII**. La eliminación estereoespecífica, lleva a la obtención de los alenos quirales, dependiendo de si la reacción se lleva a cabo, de manera *syn* (eliminación oxidante) o *anti* (eliminación en medio básico). Con esta aproximación, es posible llevar a cabo la construcción enantioespecífica de alenos di, tri e inclusive tetrasustituidos **XVIII**.⁸

En otro reporte del mismo año, el grupo de Xiaowei y colaboradores, presentó una propuesta para la síntesis de alenos tetrasustituidos, basada en la arilación de alcoholes propargílicos terciarios **XIX** con arilboroxinas **XX** catalizadas por Rh (Esquema 8), seguida de una *syn* β -eliminación de -OH.¹⁴



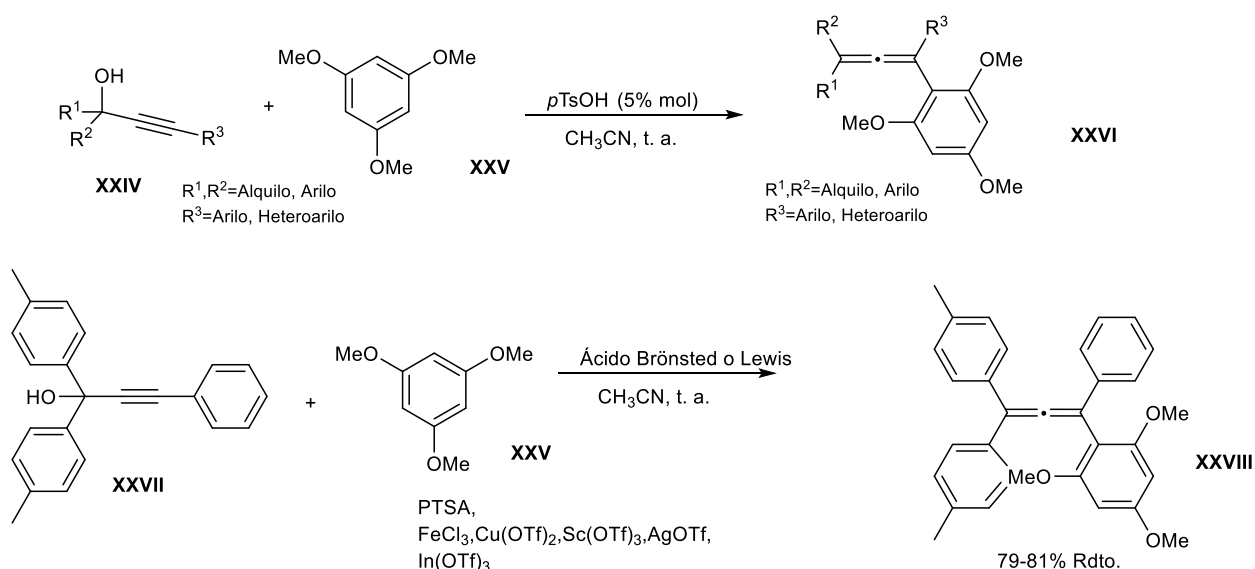
Esquema 8. Síntesis de alenos tetrasustituidos, arilación de arilboroxinas catalizadas por Rh.¹⁴

En el año 2019, el grupo de Sun, reportó una síntesis de alenos tetrasustituidos **XXIII** a partir de alcoholes terciarios *p*-amino bencil propargílicos **XXII** y ácidos de Brønsted quirales derivados de ácido fosfórico y como nucleófilo compuestos del tipo 1,3-dicarbonílicos (Esquema 9). La diferencia principal, con el método anteriormente descrito radica en que se presume que la deshidratación ocurre en un paso anterior, llevando a la formación de un intermediario de *p*-aza-Quinona, el cual se coordina con el ácido de Brønsted y el nucleófilo, en un mecanismo similar al previamente descrito, en el paso clave de la reacción.¹⁵



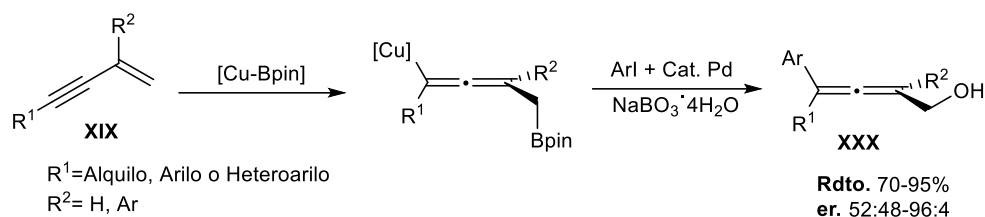
Esquema 9. Obtención de alenos tetrasustituidos a partir de alcoholes *p*-amino bencil propargílicos terciarios. Uso de ácidos de Brønsted quirales como catalizadores.¹⁵

Ese mismo año, el grupo de Sanz y colaboradores, presentó una metodología para la síntesis de crom-2*H*-enos y alenos tetrasustituidos **XXVI**, **XXVIII**, partiendo nuevamente de alcoholes propargílicos terciarios **XXIV**, catalizada en esta ocasión por ácidos de Brønsted y/o de Lewis (Esquema 10). La formación de los crom-2*H*-enos, se lleva a cabo en una reacción en cascada, en donde el intermediario de reacción es un aleno reactivo.⁷



Esquema 10. Obtención de alenos tetrasustituidos a partir de alcoholes terciarios propargílicos, uso de ácidos de Lewis y Brønsted como catalizadores.

Recientemente el grupo de Liao, demostró que es posible llevar a cabo el acoplamiento cruzado de halogenuros de arilo, con compuestos del tipo 1,3-eninos **XIX**, en presencia de catalizadores de Cu/Pd, para obtener los alenos tetrasustituidos **XXX**. (Esquema 11).



Esquema 11. Síntesis de alenos, a partir de 1,3-eninos mediante acoplamiento cruzado catalizado por Pd/Cu.¹⁶

El ciclo catalítico propuesto (Ilustración 3) consiste en primer lugar en la reacción del (SOP)CuBr con B₂(pin)₂ en presencia de NaOEt, lo que produce la especie de Cu-BPin (A), en seguida se lleva a cabo una reacción de inserción 1,2, con los 1,3-eninos, generando de esta manera el intermediario organometálico de cobre en la posición propargílica (B). Dicho intermediario lleva a cabo una isomerización estereoespecífica obteniéndose el alenilcobre (C). La transmetalación estereoespecífica (C) con la especie de arilpaladio (E), genera el producto alenilpaladio (F). Finalmente, la eliminación reductiva de F regenera el catalizador de Pd y se obtiene como producto el aleno tetrasustituido arilado (G).¹⁶

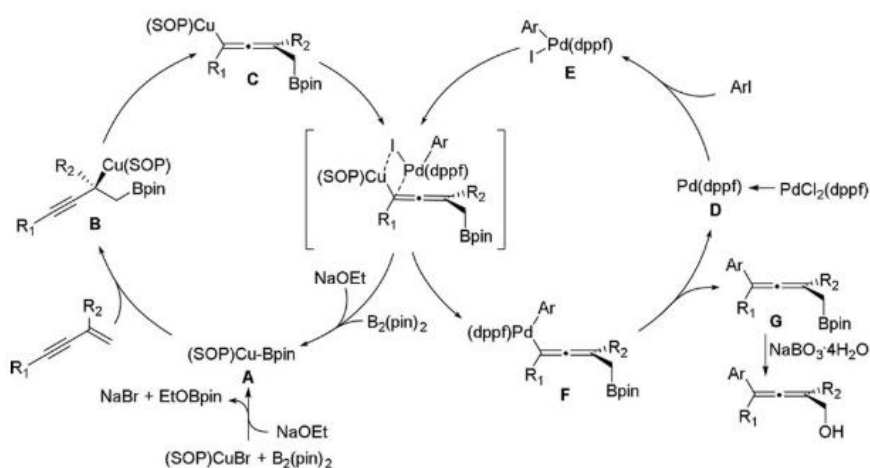
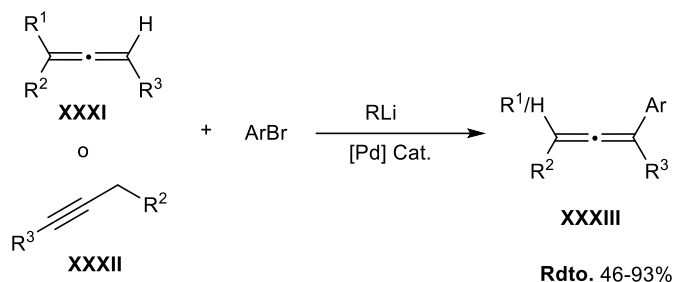


Ilustración 3. Ciclo catalítico propuesto, para la arilboración de 1,3-eninos catalizada por Cu/Pd.

Recientemente el grupo de Feringa, demostró que es posible llevar a cabo el acoplamiento cruzado, empleando especies de organolitio (Esquema 12).



Esquema 12. Síntesis de alenos tri y tetrasustituidos, mediante acoplamiento cruzado catalizada por Pd.¹⁷

La especie de organolitio, lleva a cabo una transmetalación con la especie de ArPd(II)XL , generando el correspondiente aleno- ArPd(II)L o propargil- ArPd(II)L , el cual lleva a cabo una eliminación reductiva, liberando el aleno tetrasustituido arilado.

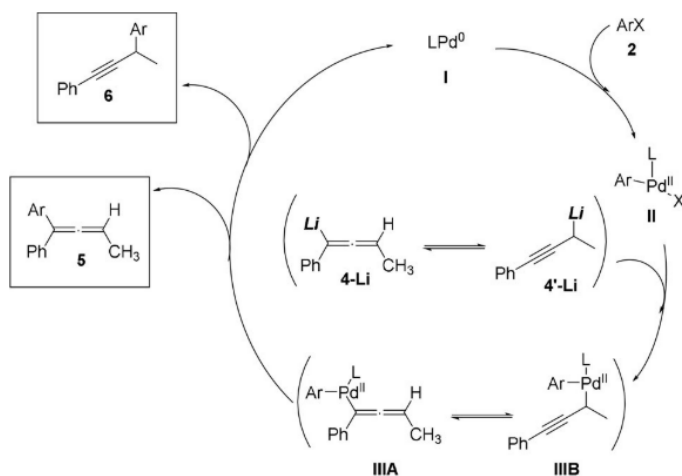
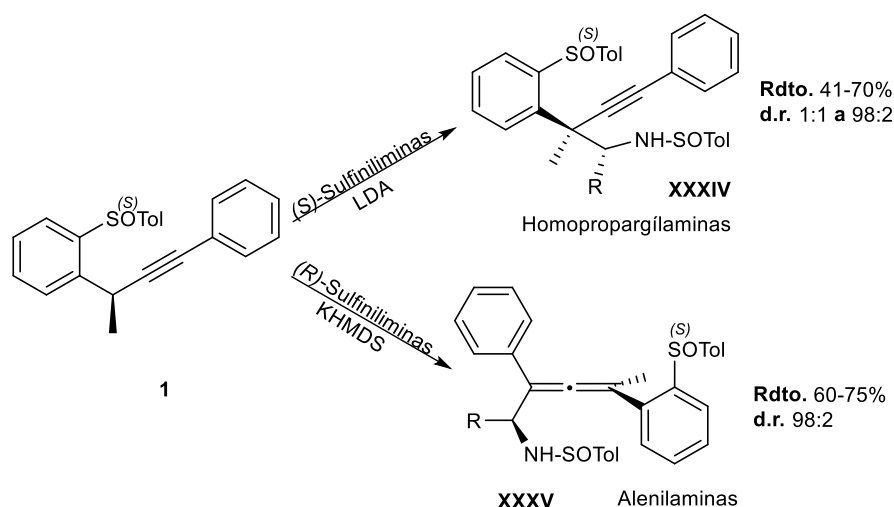


Ilustración 4. Ciclo catalítico propuesto de la reacción de acoplamiento cruzado de especies de organolitio, con halogenuros de arilo catalizada por Pd.

Como se ha descrito hasta el momento la gran mayoría de las metodologías presentadas parten de un alcohol propargílico terciario o bien, un derivado del mismo, de tal manera que en la posición propargílica se tenga un grupo saliente lo suficientemente bueno y aprovechar el ataque nucleofílico de tipo S_{N}^2 , para conseguir de esta manera la obtención del aleno tetrasustituido. O bien, es común el empleo de metales de transición para llevar a cabo acoplamientos cruzados, en la construcción de este tipo de sistemas.

En este sentido, las metodologías en donde la construcción de los alenos tetrasustituidos se lleva a cabo mediante procesos de tipo umpolung, es decir, aquellas metodologías en donde el compuesto propargílico presenta carácter electrofílico, son de sumo interés. Es por ello que en fechas recientes, nuestro grupo de investigación reportó uno de los primeros estudios relacionados a la construcción de alenos tetrasustituidos, mediante una metodología de tipo umpolung y de manera diastereoselectiva, empleando el grupo sulfinilo.³

La reacción de los carbaniones bencil propargílicos *o*-sulfinilados, con sulfinilaminas ópticamente activas como electrófilos, permitió la obtención de homopropargilaminas **XXXIV** o alenilaminas **XXXV**, dependiendo de la configuración inicial de la sulfinilimina reactiva.³



Esquema 13. Síntesis quimiodivergente de homopropargilaminas y alenilaminas quirales, empleando carbaniones bencil propargílicos *o*-sulfinilados.³

3 HIPÓTESIS

- Se llevará a cabo la reacción de los carbaniones bencil propargílicos *o*-sulfinilados con aceptores de Michael (α,β -insaturados) se llevará a cabo, posiblemente con la obtención de mezclas de regioisómeros (producto de cuaternización o alenos tetrasustituidos), en donde el grupo sulfinilo ejercerá una función de control estereoquímico.

4 OBJETIVOS

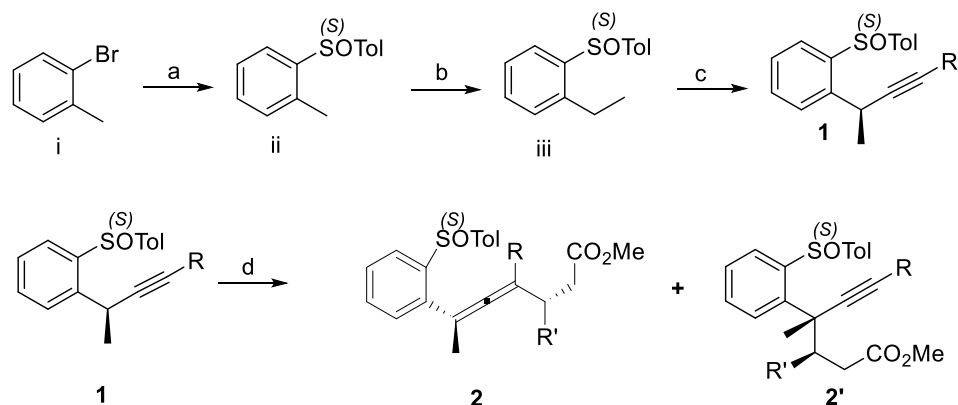
- Estudiar la reacción de adición-1,4 a ésteres α,β -insaturados, de los carbaniones bencil propargílicos *o*-sulfinilados en donde se espera que el grupo sulfinilo ejerza un control estereoquímico de la reacción.
- Optimizar las condiciones de reacción que permitan obtener, de manera selectiva los productos cuaternizados o bien, los alenos tetrasustituidos quirales.

5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 METODOLOGÍA PROPUESTA

Se parte del 2-bromotolueno **i** el cual se transforma en el sulfóxido enantiopuro **ii**, mediante una reacción de Andersen con el reactivo de Grignard correspondiente y el (S)-(-)-*p*-toluensulfonato de mentilo. Es conocido que los carbaniones bencílicos derivados de **ii** llevan a cabo reacciones de alquilación enantioselectiva,^{18,19} por lo que la reacción del anión derivado de **ii** con LDA, seguido de la adición de MeI, permitirá eventualmente, obtener los sulfóxidos enantiopuros **iii**. De igual manera, los carbaniones bencílicos de **iii** llevan a cabo reacciones de alquilación diastereoselectiva, cuando se tratan con alquililsulfonas. De tal manera que, los carbaniones de **iii**

con diferentes alquínilsulfonas conducirán a los productos alquínilados **1**.^{1,2} Finalmente la reacción de los carbaniones de **1**, con alquenos electrofílicos (ésteres α,β -insaturados), permitirá obtener los productos **2** o **2'**, dependiendo de las condiciones de reacción.



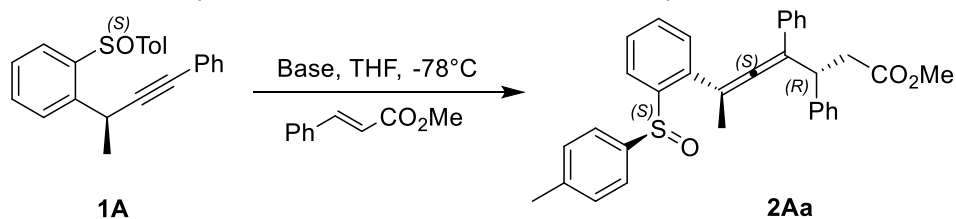
a). Mg, (-)-*p*-toluensulfonato de mentilo, THF, -78°C ; b). LDA, CH_3I , THF, -78°C ; c). LDA, TosCCR, THF, -78°C ; d). NaHMDS, (*E*)- $\text{R}'\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Me}$, THF, -78°C

Esquema 14. Metodología propuesta.

5.2 OPTIMIZACIÓN DE LA METODOLOGÍA

El estudio inicio con la reacción de los carbaniones bencil propargílicos orto-sulfínilados con el (*E*) cinamato de metilo. Empleando LDA como base (Tabla 1, Entrada 1), se obtuvo el producto **2Aa** con buenos rendimientos y buenas relaciones diastereoméricas.

Tabla 1. Comparación de los resultados obtenidos con el empleo de distintas bases.



Entrada	Base	Producto	R.D.	Rendimiento (%)
1	LDA	5Aa	75:25	61%
2	NaHMDS*	5Aa	90:10	45%
3	KHMDS	5Aa	22:78	15%

Todas las reacciones se llevaron a cabo a escala de 0.15 mmol de **3**, con base (1.1 EQ.) y (*E*)-cinamato de metilo (1.3 EQ.) en THF a -78°C . *La reacción se llevó a cabo empleando una solución comercial de la base 0.6 M en Tolueno. * Relación de Diastereoisómeros fue determinada por RMN- ^1H del crudo de reacción en la región de 3.8-3.1 ppm.

El producto **2Aa** fue completamente caracterizado mediante RMN (^1H , ^{13}C , DEPT 135 Y 90), IR y EM, determinando que correspondía al aleno tetrasustituido, En la Ilustración 5 se muestra el espectro de RMN- ^1H , del compuesto **2Aa**. En el cual se observa la presencia de los tres protones del metilo alénico C-7, en una señal de singulete en 2.02 ppm. Así mismo se observa la señal singulete del metilo del toliilo en 2.26 ppm. Se observa el sistema de doble de doble de dobles, que corresponden a cada uno de los protones diastereotópicos del metileno (C-2), en 2.62 y 2.83 ppm. En seguida. Se observa un singulete que integra para tres protones correspondientes al metoxi en 3.36 ppm. Finalmente, se observa el triplete característico del metino (C-4) en 4.35 ppm.

En el espectro de RMN- ^{13}C , Ilustración 6, se observan 5 señales de carbonos alifáticos, en campo alto se encuentra el carbono del metilo del toliilo en 21.34 ppm, el metilo del aleno (C-7) se encuentra en 20.70 ppm, las dos señales que aparecen en 40.88 y 44.03 ppm corresponden al metileno (C-2) y al metino (C-3) respectivamente. Por último, la señal de 51.39 corresponde al metoxilo del éster. Se observa también la ausencia de las señales típicas correspondientes a los carbonos *sp* del alquino (80-100 ppm), en su lugar aparecen dos señales de carbono tipo *sp*², en 108.24 y 111.06 ppm, que corresponden a los carbonos C-4 y C-6; además se observa la señal inconfundible del carbono central del aleno (C-5) en 203.93 ppm. Finalmente se observa la presencia de un carbono de tipo *sp*² en 171.82 ppm, correspondiente al carbonilo del éster (C-1). En el espectro IR se puede observar una banda de carbonilo característica en cm^{-1} . La espectrometría de masas de alta resolución permitió la determinación de la fórmula química $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{S}_1$:

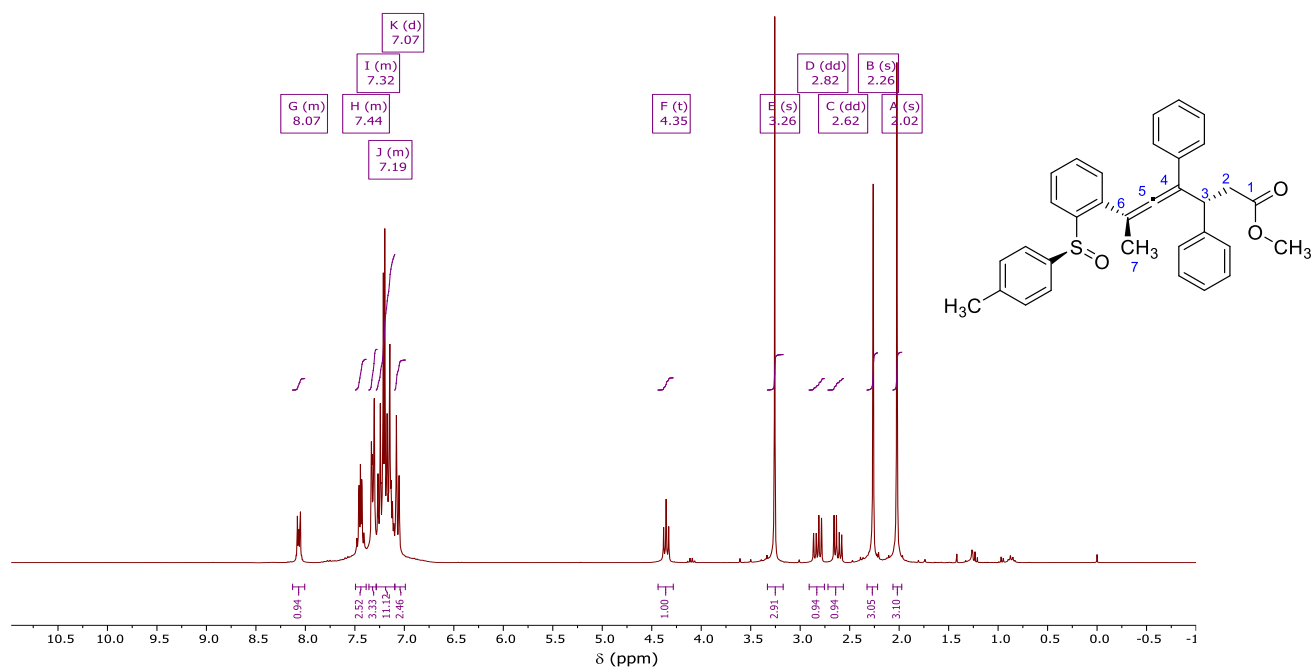


Ilustración 5. Espectro de RMN- ^1H del compuesto **2Aa**.

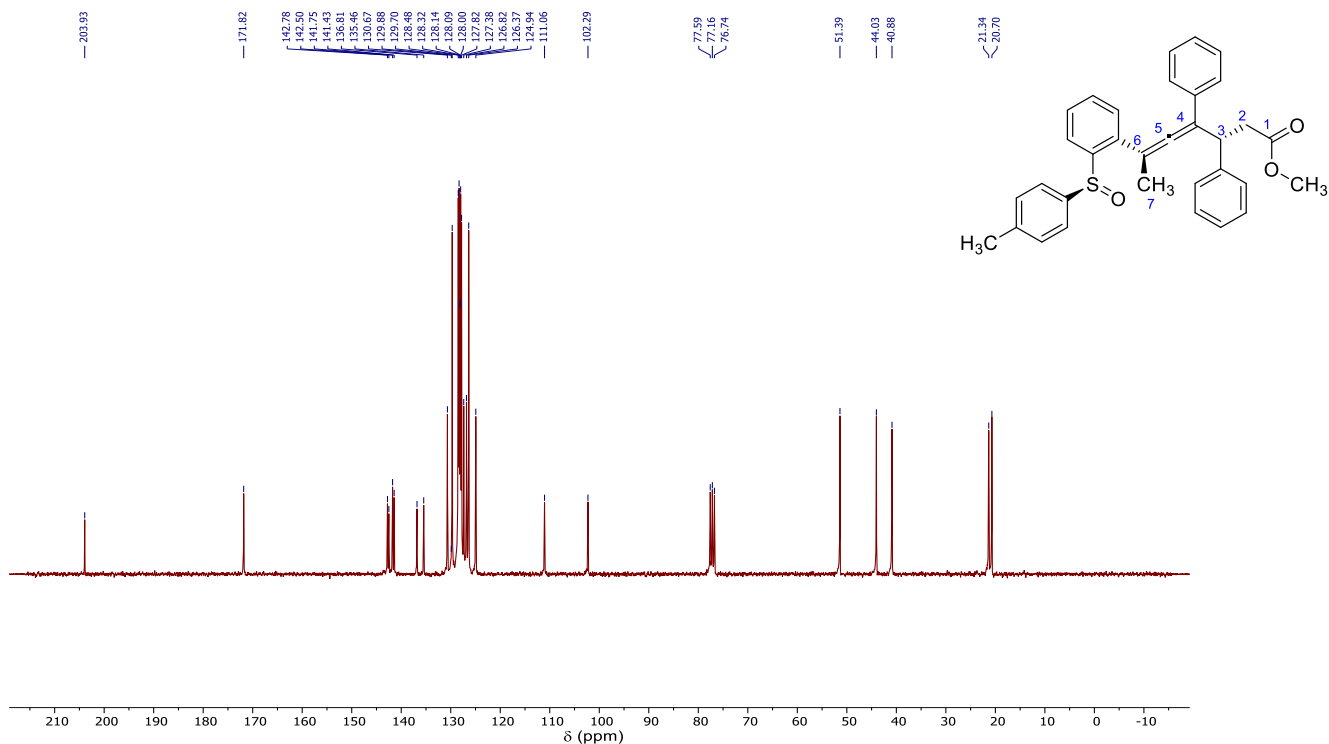


Ilustración 6. Espectro de RMN-¹³C del compuesto **2Aa**.

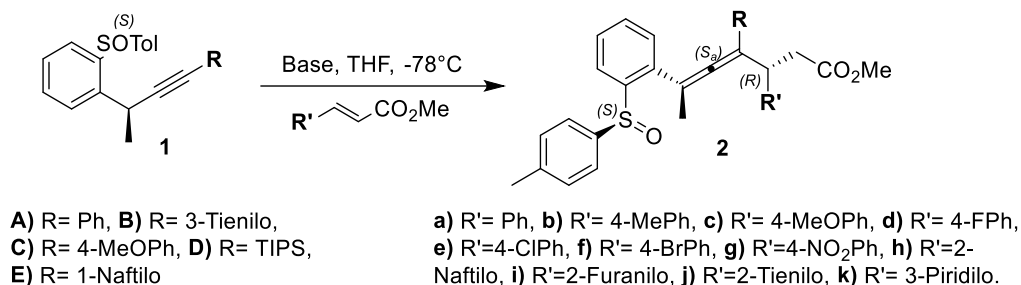
Así con el empleo LDA como base se obtuvo el producto **2Aa** que corresponde al aleno tetrasustituido. Sin embargo, se observó que se obtenían además los productos de cuaternización, es por ello que se buscó optimizar la reacción para la obtención exclusivamente de los alenos tetrasustituidos. Observando que la reacción con NaHMDS (Tabla 1, Entrada 2) permitió la obtención selectiva de los alenos tetrasustituidos, sin la obtención de los productos de cuaternización. Sorpresivamente la reacción de KHMDS (Tabla 1, Entrada 3) produce la inversión de la relación de diastereoisómeros, sin embargo, genera además la obtención de mezclas de productos de cuaternización y alenos, es por ello por lo que se decidió no utilizarlo, una posible explicación se atribuye a que el K se coordina menos con el O del grupo sulfínico, por lo que la aproximación del sistema α,β -insaturado se puede efectuar por ambas caras del carbanión y de esta manera se reduce el control estereoquímico.

5.3 DISCUSIÓN Y RESULTADOS

Una vez optimizadas las condiciones de reacción, procedimos a cambiar los sustituyentes del anillo aromático del éster α,β -insaturado, los resultados se presentan en la Tabla 2. La decisión de utilizar exclusivamente la base de NaHMDS, se debió a que generaba los mejores r. d. y los espectros de RMN podían interpretarse más fácilmente, aunque se los rendimientos obtenidos son ligeramente inferiores. La sustitución en el anillo aromático con grupos electrodonadores redujo ligeramente la relación isomérica obtenida, al aumentar la electronegatividad (Br-F) se observó un ligero aumento en el rendimiento obtenido, sin observar una variación importante en las relaciones diastereoméricas obtenidas (Tabla 2, Entrada 9-11), cuando se utilizaron grupos electroattractores tales como (NO₂), la reacción solamente dio lugar cuando se empleó LDA como base (Entrada 4), en

cambio cuando se utilizó NaHMDS la reacción procedió (Tabla 2, Entrada 12), probablemente esto se deba a un diferente intermediario, entre un intermediario altamente coordinado (LDA) y uno libre (NaHMDS), este mismo resultado se observa cuando se emplearon grupos aromáticos más grandes como 2-naftilo (Tabla 2, Entrada 5 y 13). Así mismo, la reacción también procede cuando se emplearon grupos heteroaromáticos (Tabla 2, Entrada 14-16).

Tabla 2. Alcance de la reacción de 3 con diferentes esteres α,β -insaturados.

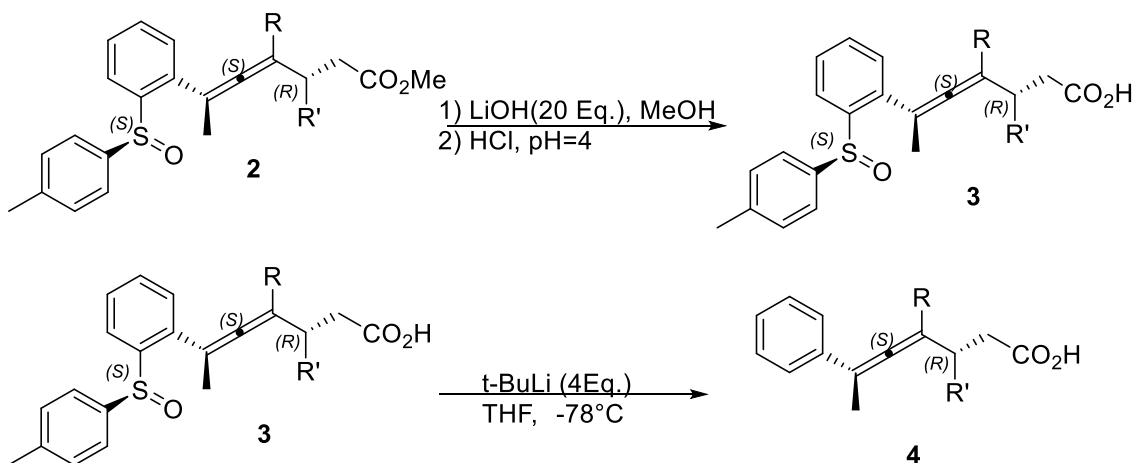


Entrada	R	R'	Base	Producto	Relación Diastereomérica*	Rdto. 2 (%)
1	Ph	Ph	LDA	2Aa	75 25	61%
2	Ph	4-MeOPh	LDA	2Ac	60 40	26%
3	Ph	4-ClPh	LDA	2Ae	75 25	40%
4	Ph	4-NO ₂ Ph	LDA	2Ag	100 0	24%
5	Ph	2-Naftil	LDA	2Ah	75 25	60%
6	Ph	Ph	NaHMDS [†]	2Aa	88 12	45%
7	Ph	4-MePh	NaHMDS [†]	2Ab	74 26	46%
8	Ph	4-MeOPh	NaHMDS [†]	2Ac	65 35	45%
9	Ph	4-FPh	NaHMDS [†]	2Ad	77 23	57%
10	Ph	4-ClPh	NaHMDS [†]	2Ae	76 24	58%
11	Ph	4-BrPh	NaHMDS [†]	2Af	75 25	44%
12	Ph	4-NO ₂ Ph	NaHMDS [†]	2Ag	No se observó reacción.	
13	Ph	2-Naftilo	NaHMDS [†]	2Ah	No se observó reacción.	
14	Ph	2-Furanilo	NaHMDS [†]	2Ai	77 23	50%
15	Ph	2-Tienilo	NaHMDS [†]	2Aj	90 10	44%
16	Ph	3-Piridilo	NaHMDS [†]	2Ak	No se observó reacción.	
17	3-Tienilo	Ph	NaHMDS [†]	2Ba	85 15	61%

18	4-MeOPh	Ph	NaHMDS [†]	2Ca	Trazas del producto.
19	TIPS	Ph	NaHMDS [†]	2Da	No se observó reacción.
20	1-Naftilo	Ph	NaHMDS [†]	2Ea	Trazas del producto.

Todas las reacciones se llevaron a cabo con 0.15 mmol of **1**, with base (1.1 EQUIV) en THF y el *éster α,β-insaturado aromático* (1.3 EQUIV) a -78°C. [†]Reacción se llevó a cabo con la base comercial 0.6 M en Tolueno. *Relación diastereomérica fue determinada por RMN-¹H del crudo de reacción en la región de 3.8-3.1 ppm.

Por otro lado, la sustitución en el alquino del sulfóxido de partida también fue estudiada (Tabla 2, Entrada 17-20). Cuando se utilizaron grupos electrodonadores (Tabla 2, Entrada 18-20) solamente se observaron trazas del producto, lo que es un indicativo de un efecto desestabilizador del carbanión en la posición alénica debido a una mayor densidad electrónica. No es de sorprender que el empleo de grupos altamente voluminosos tales como (TIPS), no propiciaran la reacción (Tabla 2, Entrada 19). Solamente fue posible la reacción con heteroaromáticos (Tabla 2, Entrada 17).



Esquema 15. Hidrólisis del éster **3** y remoción del auxiliar quiral.

La remoción del grupo sulfínico se llevó a cabo en una secuencia de dos pasos, en el primero se llevó a cabo la hidrólisis del éster metílico a su correspondiente ácido carboxílico bajo condiciones básicas de reacción (LiOH 20 EQUIV.) sin la disminución de la pureza óptica, seguido por la reacción del ácido carboxílico obtenido con *t*-BuLi (4 EQUIV.), lo que permitió la obtención del ácido carboxílico alénico.

La configuración absoluta (*S_s*, *S_a*, *R*) de **2Ad** y **3Aa**, fue establecida mediante cristalografía por difracción de rayos X (Ilustración 7) y esa misma configuración se extrapoló a todos los alenos obtenidos.

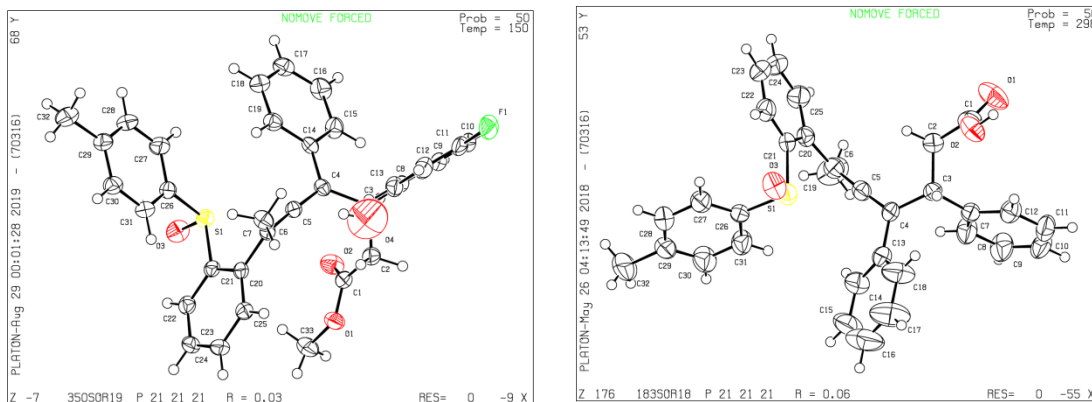
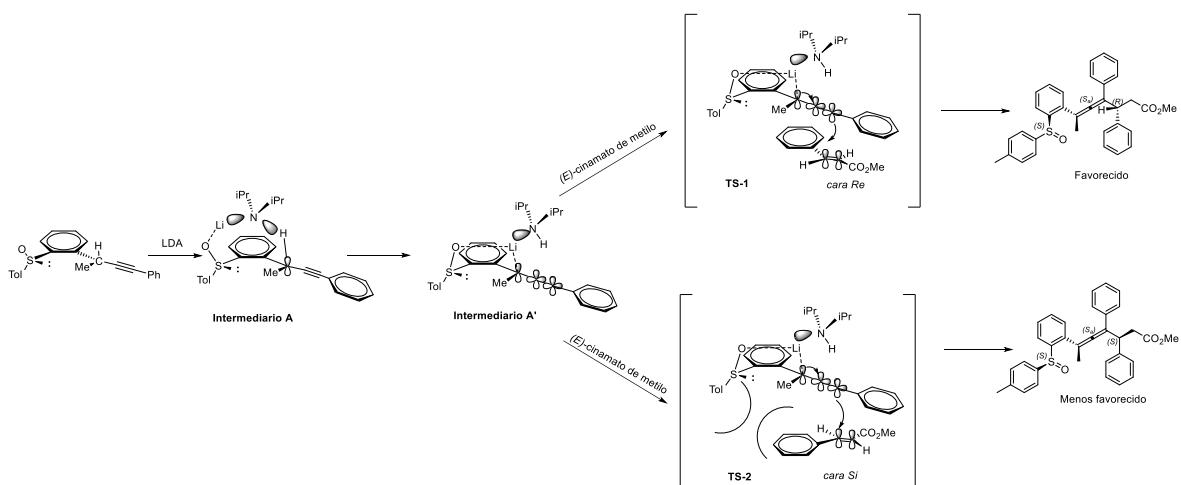


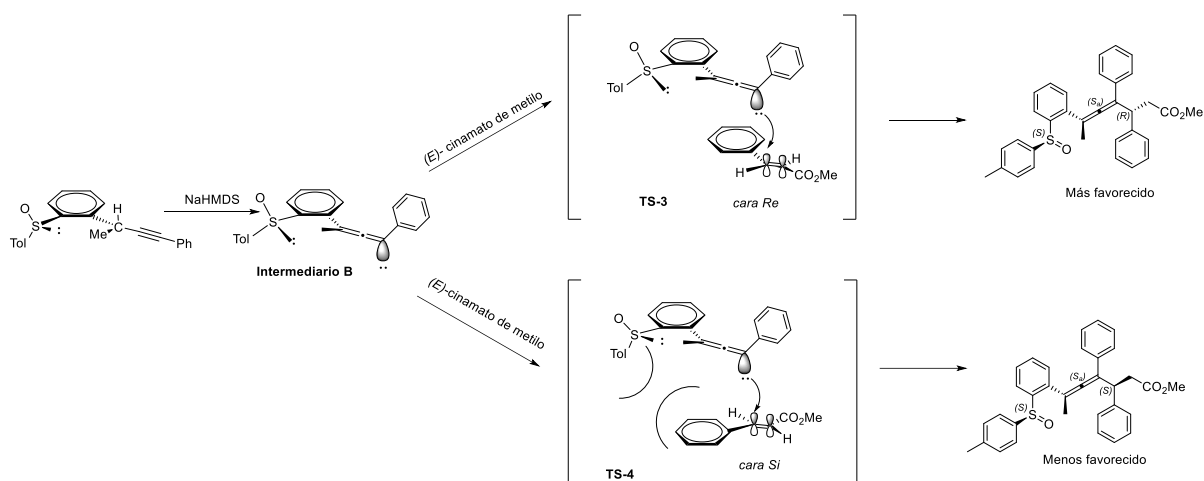
Ilustración 7. Representación ORTEP de los alenos tetrasustituídos obtenidos **2Ad** (izquierda) y **3Aa** (derecha).

Finalmente, con los datos obtenidos (selectividad y configuración absoluta de los productos) así como con la evidencia experimental descrita previamente,¹⁻³ pudimos proponer un posible mecanismo de reacción para la transformación asimétrica presentada. La utilización de LDA como la base (Esquema 16), lleva a la formación del Intermediario **A**, en un primer paso de la reacción como está previamente reportado en la literatura y soportado en cálculos teóricos. Este intermediario puede evolucionar al Intermediario **A'**, en el cual la coordinación del litio con el oxígeno del grupo sulfinilo, estabiliza el carbanión formado, así mismo, la diisopropilamina bloquea cualquier ataque de la cara superior del recién generado carbanión. En un paso subsecuente, la adición del (*E*)-cinamato de metilo debe darse por la cara inferior del carbanión, y el ataque se da a través de la cara *Re* del éster (**TS-1**), obteniendo de esta manera el aleno con la configuración (**R**, **S_a**). Por otro lado, el ataque por la cara *Si*, está menos favorecida ya que el grupo *p*-tolilo induce un impedimento estérico (**TS-2**), lo que daría como lugar la obtención del aleno con la configuración (**S**, **S_a**).



Esquema 16. Propuesta mecanística para la obtención de los alenos tetrasustituídos, cuando se emplea LDA como base.

Cuando se utiliza como base NaHMDS (Esquema 17), se genera un carbanión alénico “libre”, Intermediario B. En un paso subsecuente, el ataque ocurre por la cara inferior del carbanión alénico y la aproximación del éster por su cara *Re* (TS-3) da como resultado la obtención del aleno con la configuración (*R*, *S_a*). La aproximación por la cara *Si*, es menos favorable ya que el grupo *p*-tolilo induce cierto impedimento estérico (TS-4), lo que permite la obtención del aleno (*S*, *S_a*) como el diastereoisómero minoritario.



Esquema 17. Propuesta mecanística para la obtención de los alenos tetrasustituídos, cuando se emplea NaHMDS como base.

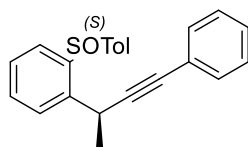
6 CONCLUSIONES

- Fue posible preparar una serie de alenos tetrasustituídos quirales, mediante la reacción de adición conjugada 1,4 de carbaniones bencil-propargílicos *o*-sulfinilados, con ésteres α,β -insaturados aromáticos. La reacción procede con rendimientos moderados (~60%). Así mismo, fue posible mejorar las condiciones para favorecer la generación del aleno tetrasustituído (**2**) sobre los productos de cuaternización (**2'**).
- El empleo de bases voluminosas como NaHMDS, favorecen la generación del aleno tetrasustituído (**2**), se presume que la reacción procede a través de un carbanión libre, caso contrario al del empleo de bases como el LDA, ya que se presume que dicho carbanión está coordinado a través del litio. En ambos casos, la carga del carbanión está distribuida uniformemente gracias al traslape de los orbitales *p* del carbono propargílico con el sistema π de los orbitales *p*, del alquino. Lo que le brinda estabilidad al carbanión.
- Cuando se utiliza NaHMDS se cree que se favorece la formación del carbanión alénico. En ambos casos la aproximación del éster α,β -insaturado se lleva a cabo a través de la cara inferior del recién generado carbanión y el ataque se lleva en la cara *Re* del éster.

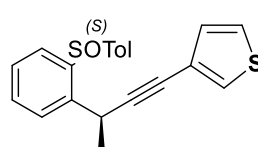
7 PARTE EXPERIMENTAL

7.1 MÉTODOS GENERALES

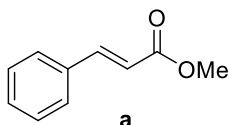
Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato de punto de fusión Culatti, en tubos capilares abiertos y no están corregidos. Todas las reacciones sensibles a la humedad fueron realizadas en material de vidrio seco en horno y equipados con septums de goma, bajo presión positiva de argón y monitoreados por CCF, empleando cromatoplasmas Kieselgel G60 F254 y fueron visualizadas bajo luz ultravioleta o utilizando como revelador ácido fosfomolibdico. Los disolventes fueron secados de conformidad con las metodologías descritas en la literatura.^{20,21} La purificación por cromatografía flash se realizaron empleando sílica gel 60 (230-400 mallas ASTM). Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C , fueron obtenidos en un espectrómetro Jeol Eclipse a 300 y 75 MHz respectivamente, a temperatura ambiente empleando CDCl_3 y utilizando TMS como estándar interno. Los espectros de masas fueron obtenidos en un equipo Jeol AccuTOF JMS-T100LC y medidos a 70 eV y 190°C . Los espectros de IR fueron obtenidos en un equipo FT-IR Brucker Tensor 27. Las rotaciones ópticas fueron determinadas a 20°C y la concentración está expresada en g/100 mL, y fueron determinados en un Polarímetro Perkin Elmer 343. Las materias primas (**1**) y los ésteres α,β -insaturados aromáticos fueron preparados de acuerdo a procedimientos previamente reportados.^{1,22}



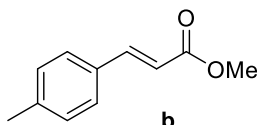
1A



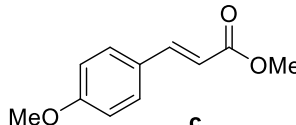
1B



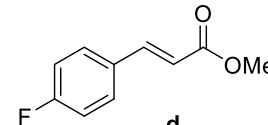
a



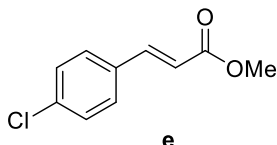
b



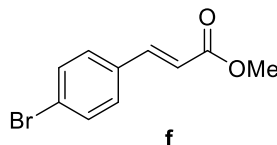
c



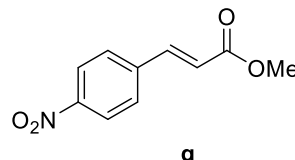
d



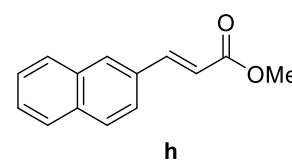
e



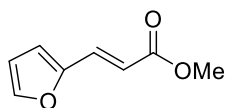
f



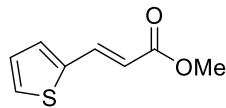
g



h

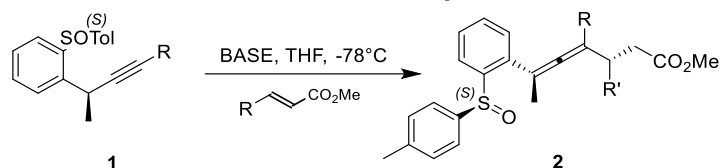


i



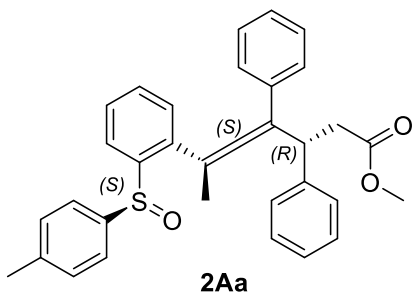
j

7.2 METODOLOGÍA GENERAL PARA LA REACCIÓN DE ADICIÓN 1,4 DE CARBANIONES BENCIL-PROPARGÍlicos O-SULFINILADOS CON ÉSTERS α,β -INSATURADOS AROMÁTICOS.



A una solución con agitación de **1**, (0.15 mmol) en 5 mL de THF seco bajo atmósfera de Ar, a -78°C, se adicionaron 0.28 mL de NaHMDS en tolueno (0.6 M, 0.165 mmol, 1.1 Eq.). Después de agitar por 30 min, se adicionó una solución del éster α,β -insaturado aromático correspondiente (0.195 mmol, 1.3 Eq.) en 5 mL de THF. Se dejó reaccionar hasta agotar la materia prima, aproximadamente 30 min. Y se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (5 mL). Se dejó alcanzar temperature ambiente, las fases se separaron y a la fase acuosa se le extrajo con AcOEt (3x10 mL). Se juntaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (1x10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anh., se filtraron y se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida en el rotavapor. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna flash, empleando silica gel empleando las mezclas de Hexano:AcOEt reportadas en cada caso, como medios de elución.

(3*R*,5*S*_a)-3,4-Difenil-6-(2-((*S*)-*p*-tolilsulfinil) fenil) hepta-4,5-dienoato de metilo (2Aa)



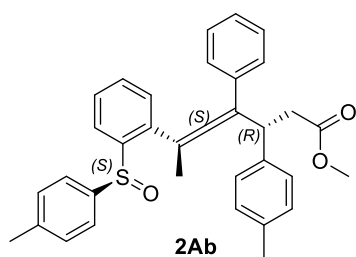
Materia Prima: 1A Ester: a Base: NaHMDS.

Aceite ligeramente amarillento, **Rendimiento:** 33.9 mg, 45%.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.13 – 8.01 (m, 1H), 7.49 – 7.39 (m, 3H), 7.36 – 7.28 (m, 3H), 7.28 – 7.10 (m, 11H), 7.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.35 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.82 (dd, *J* = 15.8, 8.1 Hz, 1H), 2.62 (dd, *J* = 15.9, 7.3 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.02 (s, 3H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 203.9, 171.8,

142.8, 142.5, 141.7, 141.4, 136.8, 135.5, 130.7, 129.9, 129.7, 128.5, 128.3, 128.1, 128.1, 128.0, 127.8, 127.4, 126.8, 126.4, 124.9, 111.0, 102.3, 51.4, 44.0, 40.9, 21.3, 20.7. **[α]_D²⁰:** -281° (c, 0.97, CHCl₃). **HRMS (ESI+)** Calculado para C₃₃H₃₁O₃S₁: 507.19939. Obtenido 507.19845. **IR (cm⁻¹):** Película, 3055, 3026, 2979, 2949, 2920, 2855, 1733, 1595, 1491, 1436, 1364, 1258, 1203, 1157, 1079, 1049, 1026, 960, 936, 909, 843, 809, 760, 733, 670, 669, 619, 595, 575, 535, 513, 471.

(3*R*,5*S*_a)-4-Fenil-3-(*p*-tolil)-6-(2-((*S*)-*p*-tolilsulfinil) fenil) hepta-4,5-dienoato de metilo (2Ab)



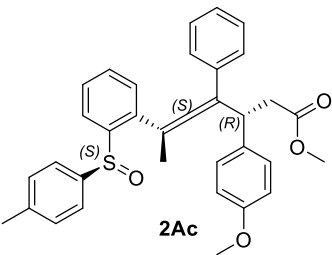
Materia Prima: 1A Ester: b Base: NaHMDS

Aceite ligeramente amarillento, **Rendimiento:** 35.8 mg, 46%

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.09 – 8.02 (m, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 3H), 7.35 – 7.22 (m, 7H), 7.21 – 7.12 (m, 4H), 7.12 – 7.05 (m, 4H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.31 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.79 (dd, *J* = 15.8, 8.0 Hz, 1H), 2.59 (dd, *J* = 15.8, 7.3 Hz, 1H), 2.29 (s, 4H),

2.25 (s, 3H), 2.03 (s, 3H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 204.1, 172.1, 142.9, 142.7, 141.5, 138.8, 137.1, 136.4, 135.7, 130.8, 129.8, 129.3, 128.4, 128.2, 128.1, 127.8, 127.5, 126.5, 125.1, 111.3, 102.3, 51.5, 43.7, 41.2, 21.5, 21.2, 20.9. **[α]_D²⁰:** -338° (c, 0.89, CHCl₃). **HRMS (ESI+)** Calculado para C₃₄H₃₃O₃S₁: 521.21465. Obtenido 521.21504.

(3*R*,5*S*_a)-3-(4-Metoxifenil)-4-fenil-6-(2-((*S*)-*p*-tolilsulfinil) fenil) hepta-4,5-dienoato de metilo (2Ac)



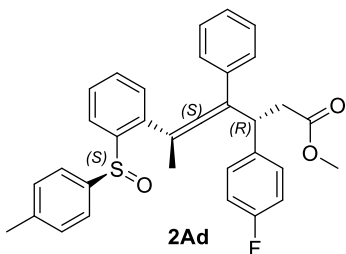
Materia Prima: 1A Ester: c Base: NaHMDS

Aceite ligeramente amarillento. **Rendimiento:** 36.6 mg, 45%

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.07 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 2H), 7.37 – 7.22 (m, 7H), 7.22 – 7.03 (m, 8H), 6.82 – 6.71 (m, 2H), 4.30 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.80 (dd, *J* = 15.7, 7.8 Hz, 1H), 2.59 (dd, *J* = 15.8, 7.6 Hz, 1H), 2.30 (s, 4H), 2.04 (s, 3H). **RMN**

¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 204.0, 172.1, 158.5, 142.9, 142.6, 141.6, 137.0, 135.6, 133.9, 130.8, 129.8, 128.9, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 127.5, 126.5, 125.1, 114.0, 111.4, 102.3, 55.3, 51.5, 43.3, 41.2, 21.5, 20.9. **[α]_D²⁰:** -289° (c, 0.81, CHCl₃). **HRMS (ESI+)** Calculado para C₃₄H₃₃O₄S₁: 537.20995. Obtenido 537.21032. **IR (cm⁻¹):** Película, 3055, 2950, 2921, 2837, 1733, 1606, 1510, 1493, 1463, 1437, 1364, 1300, 1248, 1201, 1174, 1158, 1112, 1080, 1028, 960, 936, 909, 833, 809, 762, 733, 696, 666, 618, 578, 536, 512, 472.

(3*R*,5*S*_a)-3-(4-Fluorofenil)-4-fenil-6-(2-((*S*)-*p*-tolilsulfinil) fenil) hepta-4,5-dienoato de metilo (2Ad)



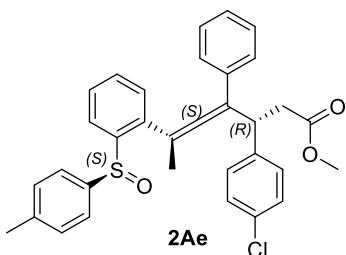
Materia Prima: 1A Ester: d Base: NaHMDS

Sólido blanco. **Rendimiento:** 44.6 mg, 57%.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.10 – 8.02 (m, 1H), 7.53 – 7.40 (m, 2H), 7.36 – 7.22 (m, 6H), 7.20 – 7.11 (m, 5H), 7.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 3H), 6.95 – 6.85 (m, 2H), 4.33 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.80 (dd, *J* = 15.8, 7.6 Hz, 1H), 2.59 (dd, *J* = 15.8, 7.8 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.02 (s, 3H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 203.8, 171.7, 161.6 (d, *J* = 245.1 Hz), 142.8, 142.4, 141.4, 137.4 (d, *J* = 3.3 Hz), 136.6, 135.2, 130.7, 129.7, 129.3 (d, *J* = 8.0 Hz), 128.4, 128.2, 128.0, 127.9, 127.5, 126.3, 125.0, 115.3 (d, *J* = 21.2 Hz), 111.0, 102.3, 51.4, 43.2, 40.8, 21.3, 20.7. **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** -116.10, -116.13, -116.15. **[α]_D²⁰:** -427.6° (c, 1.19, CHCl₃). **HRMS (ESI+)** Calculado para C₃₃H₃₀F₁O₃S₁: 525.18997. Obtenido 525.19067.

(3*R*,5*S*_a)-3-(4-Clorofenil)-4-fenil-6-(2-((*S*)-*p*-tolilsulfinil) fenil) hepta-4,5-dienoato de metilo (2Ae)

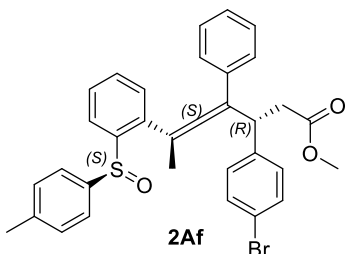
Materia Prima: 1A Ester: e Base: NaHMDS



Aceite ligeramente amarillento. **Rendimiento:** 46.8 mg, 58%.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.10 – 8.00 (m, 1H), 7.58 – 7.38 (m, 3H), 7.38 – 7.19 (m, 8H), 7.24 – 7.08 (m, 10H), 7.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 3H), 4.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.80 (dd, *J* = 15.9, 7.6 Hz, 1H), 2.57 (dd, *J* = 15.9, 7.7 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.01 (s, 3H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 204.0, 171.7, 142.9, 142.5, 141.6, 140.4, 136.7, 135.3, 132.6, 130.8, 129.8, 129.3, 128.8, 128.5, 128.4, 128.1, 128.1, 127.7, 126.5, 125.2, 110.9, 102.6, 51.6, 43.5, 40.8, 21.5, 20.8. **[α]_D²⁰:** -269.8° (c, 1.3, CHCl₃). **HRMS (ESI+)** Calculado para C₃₃H₃₀Cl₁O₃S₁: 541.16042. Obtenido 541.15948.

(3*R*,5*S*_a)-3-(4-Bromofenil)-4-fenil-6-(2-((*S*)-*p*-tolilsulfinil) fenil) hepta-4,5-dienoato de metilo (2Af)

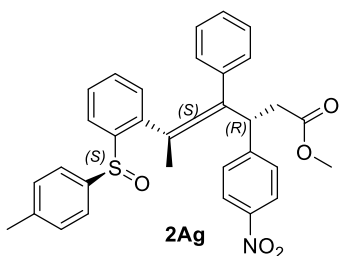


Materia Prima: 1A Ester: f Base: NaHMDS

Aceite ligeramente amarillento. **Rendimiento:** 38.4 mg, 44%.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.09 – 8.02 (m, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 3H), 7.38 – 7.23 (m, 9H), 7.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.11 – 7.03 (m, 5H), 4.31 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.83 – 2.73 (m, 1H), 2.62 – 2.51 (m, 1H), 2.29 (s, 4H), 2.02 (s, 3H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 204.0, 171.7, 142.9, 142.5, 141.6, 141.0, 136.7, 135.2, 131.7, 130.8, 129.8, 129.7, 128.5, 128.4, 128.1, 128.1, 127.7, 126.5, 125.2, 120.8, 110.9, 102.6, 51.63, 43.6, 40.7, 21.5, 20.8. **[α]_D²⁰:** -331.7° (c, 2.06, CHCl₃). **HRMS (ESI+)** Calculado para C₃₃H₃₀Br₁O₃S₁: 585.10990. Obtenido 585.10990.

(3*R*,5*S*_a)-3-(4-Nitrofenil)-4-fenil-6-(2-((*S*)-*p*-tolilsulfinil) fenil) hepta-4,5-dienoato de metilo (2Ag)



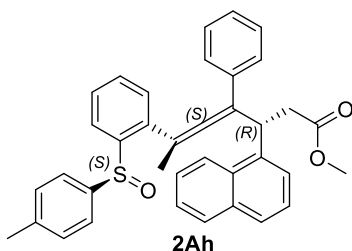
Materia Prima: 1A Ester: g Base: LDA

Aceite ligeramente amarillento. **Rendimiento:** 20 mg, 24%.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.35 (t, *J* = 7.3 Hz, 4H), 7.76 (dd, *J* = 8.5, 5.5 Hz, 5H), 7.71 – 7.48 (m, 13H), 7.39 (q, *J* = 8.2 Hz, 7H), 4.76 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.17 (dd, *J* = 16.1, 7.2 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 16.1, 7.9 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 204.02, 171.32, 149.70, 147.01, 142.96, 142.47, 141.69, 136.37, 134.84, 130.93, 129.88, 128.93, 128.71, 128.57, 128.00, 126.44, 125.32, 123.91, 110.39, 102.98, 51.80, 43.91, 40.28, 21.47, 20.76. **[α]_D²⁰:** -257.7° (c, 1.11, CHCl₃). **HRMS (FAB+)** Calculado para C₃₃H₃₀N₁O₅S₁: 552.1845. Obtenido 552.1835. **IR(cm⁻¹):** KBr, 3055, 2952, 2922, 2854, 1734, 1596, 1517, 1492, 1464, 1436, 1343, 1249, 1160, 1109, 1080, 1051, 1027, 960, 935, 911, 856, 809, 761, 696, 616, 571, 534, 509, 470, 419.

(3*R*,5*S*_a)-3-(Naftalen-1-il)-4-fenil-6-(2-((*S*)-*p*-tolilsulfinil) fenil) hepta-4,5-dienoato de metilo (2Ah)



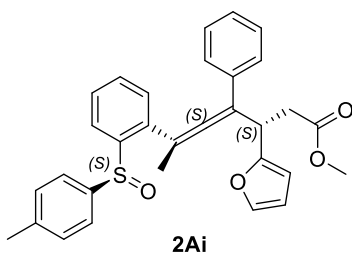
Materia Prima: 1A Ester: h Base: LDA

Aceite ligeramente amarillento. **Rendimiento:** 37.5 mg, 45%.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.22 – 8.13 (m, 1H), 8.11 – 8.00 (m, 1H), 7.84 – 7.75 (m, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.50 – 7.29 (m, 9H), 7.27 – 7.07 (m, 8H), 7.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 3H), 5.28 (dd, *J* = 8.6, 6.1 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.96 – 2.73 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.81 (s, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 204.7, 171.9, 142.8, 142.5, 141.4, 137.5, 136.8, 135.4, 134.1, 131.7, 131.4, 130.6, 129.7, 129.0, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 128.2, 127.8, 127.6, 127.5, 126.4, 126.3, 125.6, 125.4, 124.9, 124.8, 123.1, 110.8, 102.6, 51.5, 39.8, 39.5, 21.3, 20.3. **[α]_D²⁰:** -318.4° (c, 1.4, CHCl₃). **HRMS (FAB+)** Calculado para C₃₇H₃₃O₃S₁: 557.2150 Obtenido: 557.2140.

(3*S*,5*S*_a)-3-(Furan-2-il)-4-fenil-6-(2-((*S*)-*p*-tolilsulfinil) fenil) hepta-4,5-dienoato de metilo (2Ai)



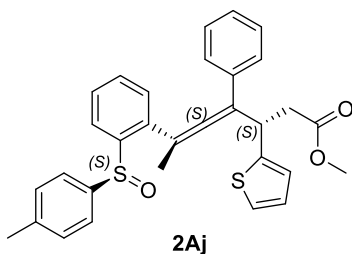
Materia Prima: 1A Ester: i Base: NaHMDS

Aceite ligeramente amarillento. **Rendimiento:** 37.2 mg, 50%.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.09 – 7.97 (m, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.40 – 7.22 (m, 8H), 7.21 – 7.16 (m, 2H), 7.13 – 7.06 (m, 2H), 6.21 (dd, *J* = 3.2, 1.9 Hz, 1H), 6.00 (dt, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 4.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.75 (dd, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 2H), 2.29 (s,

3H), 1.93 (s, 3H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 204.2, 171.8, 154.7, 142.9, 142.5, 141.7, 141.5, 137.0, 135.4, 130.8, 129.8, 128.6, 128.3, 128.3, 127.8, 127.6, 126.4, 125.2, 110.3, 108.8, 106.6, 102.8, 51.69, 38.0, 21.5, 20.7. **[α]_D²⁰:** -117° (c, 1.21, CHCl₃). **HRMS (ESI+)** Calculado para C₃₁H₂₉O₄S₁: 497.17865. Obtenido: 497.17726.

(3*S*,5*S*_a)-4-Fenil-3-(tiofen-2-il)-6-(2-((*S*)-*p*-tolilsulfinil) fenil) hepta-4,5-dienoato de metilo (2A*j*)



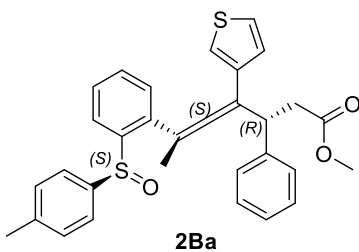
Materia Prima: 1A Ester: j Base: NaHMDS

Aceite ligeramente amarillento. **Rendimiento:** 34 mg, 44%.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.10 – 8.01 (m, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 3H), 7.41 – 7.20 (m, 8H), 7.19 – 7.13 (m, 2H), 7.12 – 7.03 (m, 3H), 6.90 – 6.74 (m, 2H), 4.64 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.84 (dd, *J* = 15.9, 8.1 Hz, 1H), 2.70 (dd, *J* = 15.9, 7.2 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H),

2.01 (s, 3H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 203.4, 171.6, 146.0, 142.9, 142.5, 141.6, 136.8, 135.4, 130.8, 129.8, 128.5, 128.3, 128.2, 128.0, 127.7, 126.7, 126.5, 125.1, 125.0, 124.2, 111.3, 103.2, 51.6, 41.8, 39.6, 21.5, 20.4. **[α]_D²⁰:** -211.5° (c, 1.32, CHCl₃). **HRMS (FAB+)** Calculado para C₃₁H₂₉O₃S₂: 513.15581 Obtenido: 513.15501.

(3*R*,5*S*_a)-3-Fenil-4-(tiofen-3-il)-6-(2-((*S*)-*p*-tolilsulfinil) fenil) hepta-4,5-dienoato de metilo(2B*a*)



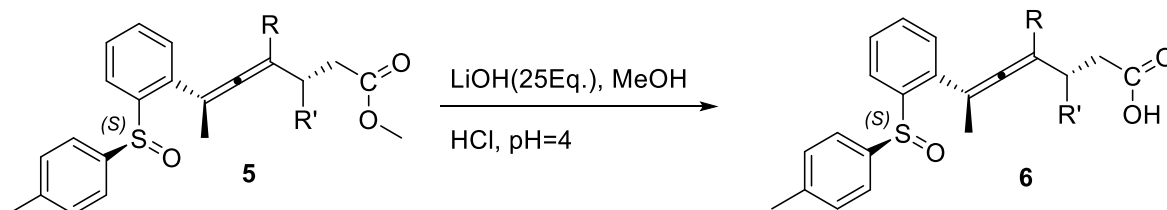
Materia Prima: 1B Ester: a Base: NaHMDS

Aceite ligeramente amarillento. **Rendimiento:** 34 mg, 44%.

RMN ¹H (301 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.06 – 7.99 (m, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.36 – 7.23 (m, 7H), 7.22 – 7.10 (m, 4H), 7.10 – 7.05 (m, 2H), 4.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.81 (dd, *J* = 15.8, 7.3 Hz, 1H), 2.61 (dd, *J* = 15.8, 8.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).

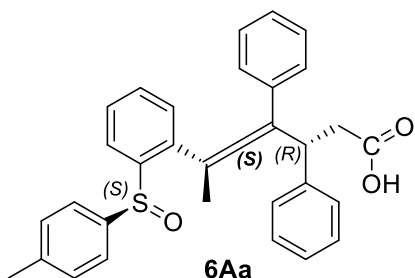
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 204.6, 171.9, 142.8, 142.4, 142.0, 141.5, 137.1, 136.5, 130.9, 129.9, 128.6, 128.3, 127.7, 127.5, 127.0, 126.1, 125.4, 125.2, 121.7, 106.6, 102.8, 51.5, 44.2, 40.8, 21.4, 21.1. **[α]_D²⁰:** -233° (c, 0.81, CHCl₃). **HRMS (ESI+)** Calculado para C₃₁H₂₉O₃S₂: 513.15581. Obtenido: 513.15452.

7.3 PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA HIDRÓLISIS DE LOS ÉSTERES γ -ALÉNICOS. (5) SÍNTESIS DE ÁCIDOS γ -ALÉNICOS (6).



A una solución del éster **5** (0.3 mmol, 1 Eq.) en metanol (10 mL) a temperatura ambiente, se adicionó una solución acuosa de LiOH (3.75 mL, 2 M, 25 Eq.). Se mantuvo en agitación por 18 h a temperatura ambiente y la mezcla de reacción fue vaciada en un vaso de precipitados que contenía hielo. Se acidificó con HCl (2.5 M) hasta pH 4. El ácido carboxílico resultante fue disuelto en DCM (10 mL). Se separaron las fases y la acuosa se extrajo con DCM (3x10 mL). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (1x10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anh., se filtraron y se evaporó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue utilizado sin mayor purificación.

Ácido (3*R*,5*S*_a)-3,4-Difenil-6-(2-((*S*)-*p*-tolilsulfinil) fenil) hepta-4,5-dienoico (6Aa)



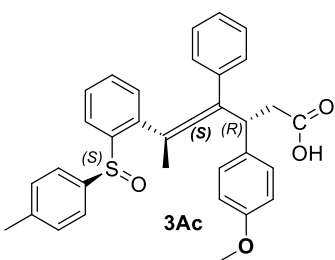
Hidrólisis del éster 3Aa.

Sólido transparente. **Rendimiento:** Cuantitativo

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.81 (s, 1H), 7.95 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.36 – 7.26 (m, 5H), 7.26 – 7.18 (m, 6H), 7.18 – 7.07 (m, 5H), 7.07 – 7.00 (m, 2H), 4.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 16.2, 7.6 Hz, 1H), 2.61 (dd, *J* = 16.2, 7.5 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.04 (s, 3H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 204.5,

175.9, 142.1, 142.0, 141.9, 141.5, 136.6, 135.5, 131.8, 131.0, 129.8, 129.7, 128.5, 128.4, 128.2, 128.0, 127.9, 127.4, 126.8, 126.4, 125.2, 111.5, 102.3, 77.6, 77.2, 76.7, 43.6, 41.0, 21.4, 20.7. **[α]_D²⁰:** -112° (c, 0.54, CHCl₃). **HRMS (ESI+)** Calculado para C₃₂H₂₉O₃S₁: 493.18374. Obtenido 493.18373. **IR (cm⁻¹):** 3059, 3022, 2917, 2855, 2771, 2618, 2547, 1723, 1594, 1491, 1469, 1443, 1397, 1374, 1299, 1277, 12467, 1178, 1153, 1076, 1039, 1000, 966, 933, 909, 869, 809, 760, 729, 696, 662, 617, 592, 554, 530, 508, 484, 460.

Ácido (3*R*,5*S*_a)-3-(4-Metoxifenil)-4-fenil-6-(2-((*S*)-*p*-tolilsulfinil) fenil) hepta-4,5-dienoico (3Ac)



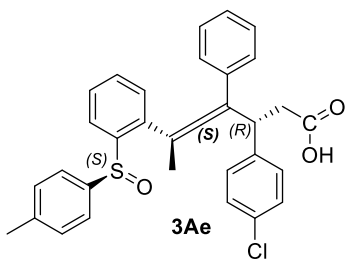
Hidrólisis del éster: 2Ac.

Cera blanca **Rendimiento:** 78.4 mg, Cuantitativo

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.20 – 7.89 (m, 1H), 7.44 – 7.07 (m, 14H), 6.74 (dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 2H), 4.30 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.79 (dd, *J* = 15.7, 7.5 Hz, 1H), 2.60 (dd, *J* = 16.2, 7.6 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.06 (s, 3H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 204.2, 175.6,

158.2, 142.0, 141.8, 141.4, 136.6, 135.4, 133.6, 130.8, 129.7, 128.8, 128.7, 128.2, 128.1, 127.9, 127.8, 127.3, 126.3, 125.0, 113.8, 111.5, 102.1, 55.1, 42.8, 40.9, 21.3, 20.6. **[α]_D²⁰:** -260° (c, 1.5, CHCl₃). **HRMS (FAB+)** Calculado para C₃₃H₃₁O₄S₁: 523.1943. Obtenido 523.1933.

Ácido (3*R*,5*S*)-3-(4-Clorofenil)-4-fenil-6-(2-((*S*)-*p*-tolilsulfinil) fenil) hepta-4,5-dienoico (3Ae)

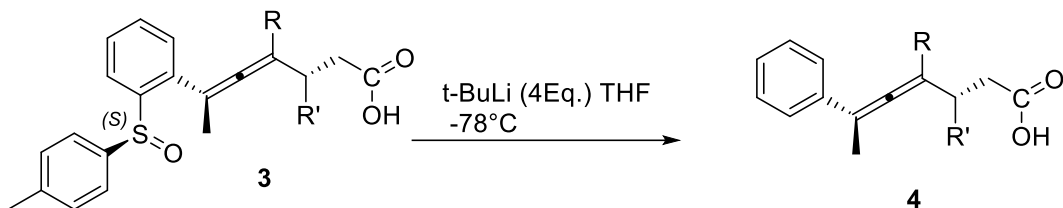


Hidrólisis del éster: 2Ae.

Cera blanca. **Rendimiento:** 46.4 mg, 56%.

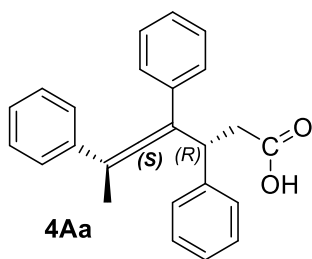
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.59 (s, 2H), 7.97 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.48-7.28 (m, 3H), 7.33-7.09 (m, 7H), 7.06 (q, J = 8.3 Hz, 4H), 4.39-4.26 (m, 1H), 2.82 (dd, J = 16.2, 6.9 Hz, 1H), 2.59 (dd, J = 16.2, 8.2 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.04 (d, J = 1.0 Hz, 3H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 204.28, 175.30, 141.84, 141.51, 140.22, 136.32, 134.98, 132.40, 130.90, 129.69, 129.29, 128.55, 128.33, 128.19, 127.82, 127.72, 127.43, 126.29, 125.19, 111.06, 102.29, 42.88, 40.47, 21.26, 20.53. **[α]_D²⁰:** -322.5° (c, 1.04, CHCl₃). **HRMS (FAB+)** Calculado para C₃₂H₂₈ClO₃S₁: 527.1448. Obtenido: 527.1445.

7.4 PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA DESULFINILACIÓN DE LOS ÁCIDOS γ -ALÉNICOS (3).



A una solución del ácido **3** (0.235 mmol, 1 Eq.) disuelta en 10 mL de THF seco, se adicionó $t\text{-BuLi}$ (0.47 mL, 0.776 mmol, 1.7 M, 3.3 Eq.), a -78°C . Se dejó reaccionar por 5 minutos y la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio. Se dejó alcanzar temperatura ambiente, se separaron las fases, a la fase acuosa se le extrajo con AcOEt (3x5 mL), las fases orgánicas se juntaron, se lavaron con salmuera (1x5 mL), se secaron con Na_2SO_4 anh., se filtraron y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida en el rotavapor. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna flash de silica gel, empleando Hexano:AcOEt como eluyente. Para obtener el producto desulfenilado **4**.

Ácido (3*R*,5*S*)-3,4,6-trifenilhepta-4,5-dienoico (4Aa)

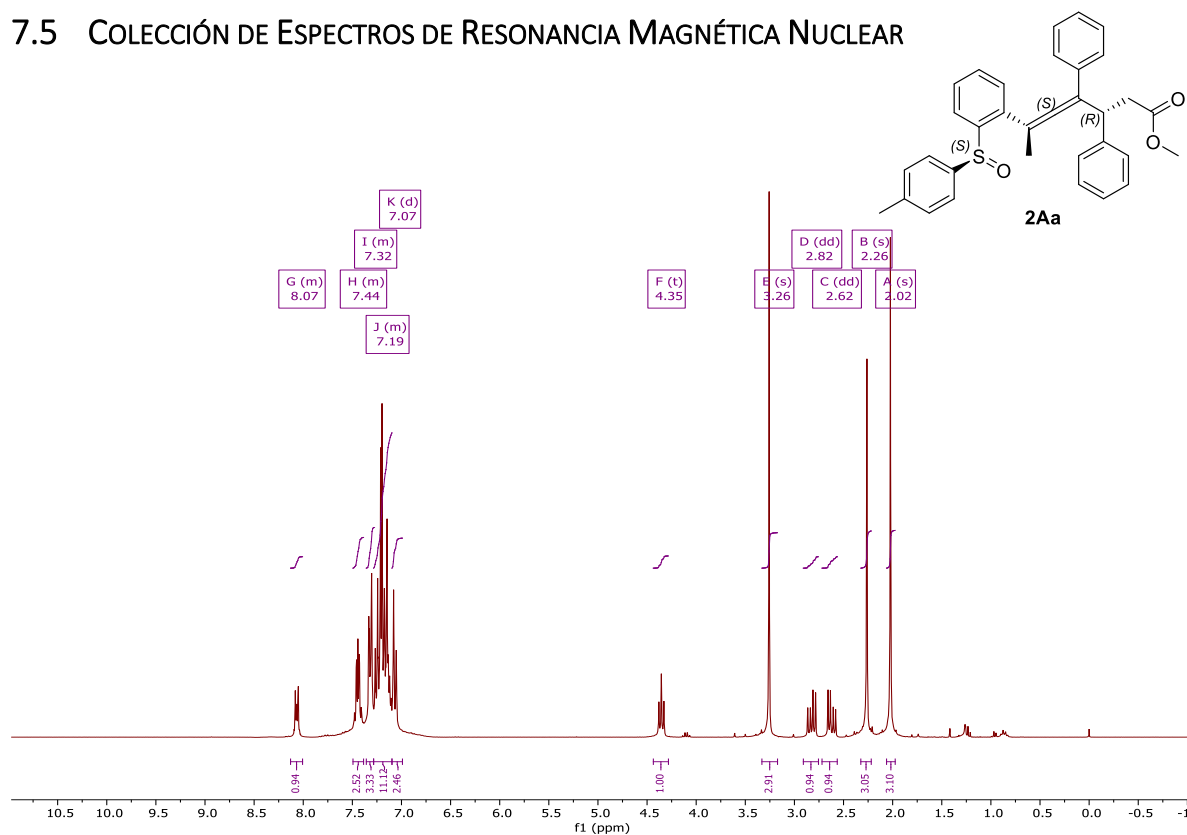


Desulfenilación de: 3Aa. **Rendimiento:** 75%.

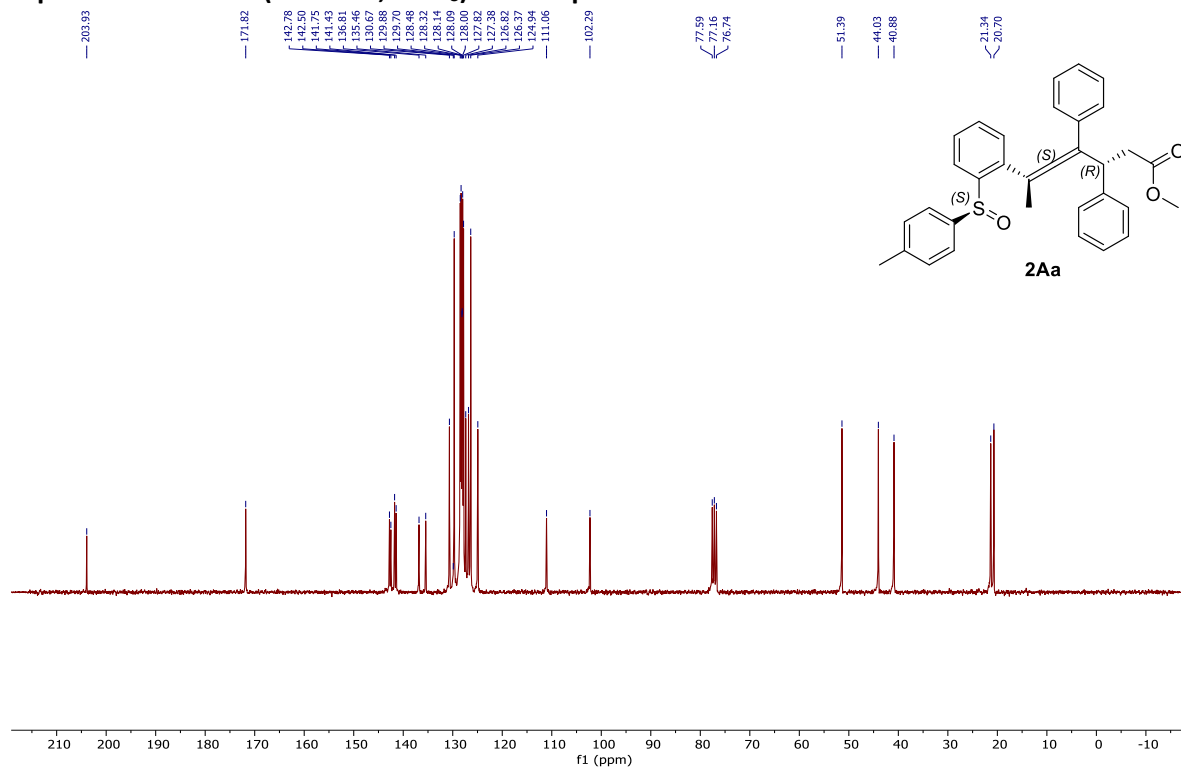
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.38 (ddd, $J = 10.8, 5.4, 2.7$ Hz, 6H), 7.32 – 7.17 (m, 7H), 7.17 – 7.02 (m, 2H), 4.49 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J = 16.5, 8.1$ Hz, 1H), 2.69 (dd, $J = 16.6, 6.9$ Hz, 1H), 2.30 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 205.57, 177.65, 142.46, 136.16, 135.97, 128.84, 128.56, 127.93, 127.20, 127.08, 126.92, 125.79, 111.03, 106.73, 77.58, 77.16, 76.74, 42.79, 41.65, 17.26. **$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$:**

-87° (c, 1.32, CHCl_3). **HRMS (FAB+)** Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{O}_2$: 354.1620. Obtenido: 354.1626.

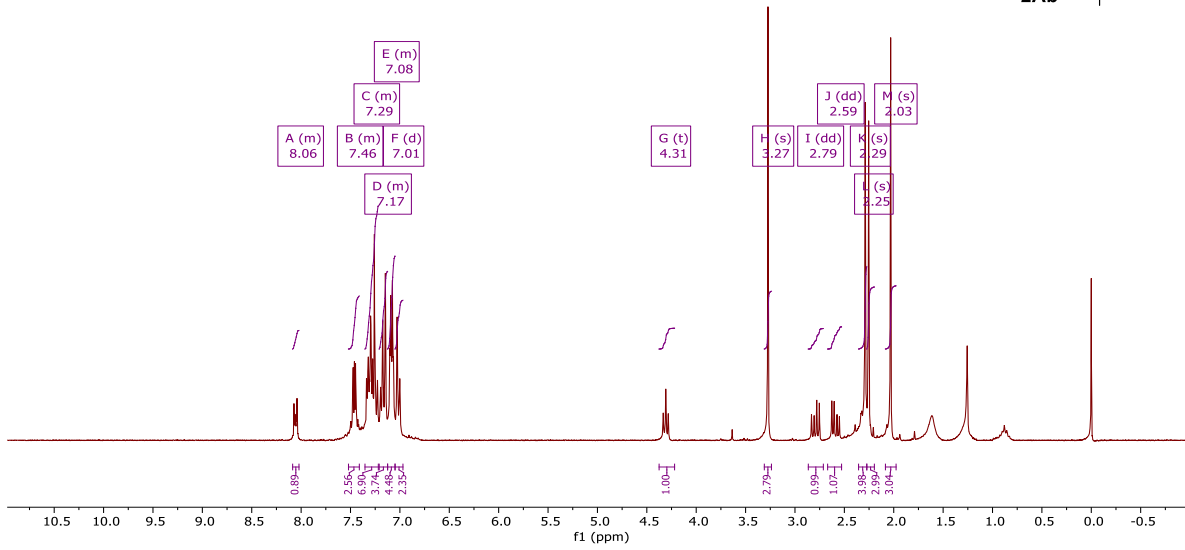
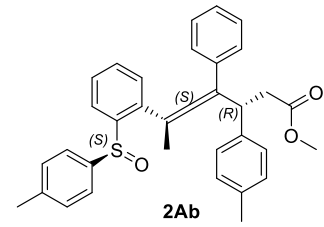
7.5 COLECCIÓN DE ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR



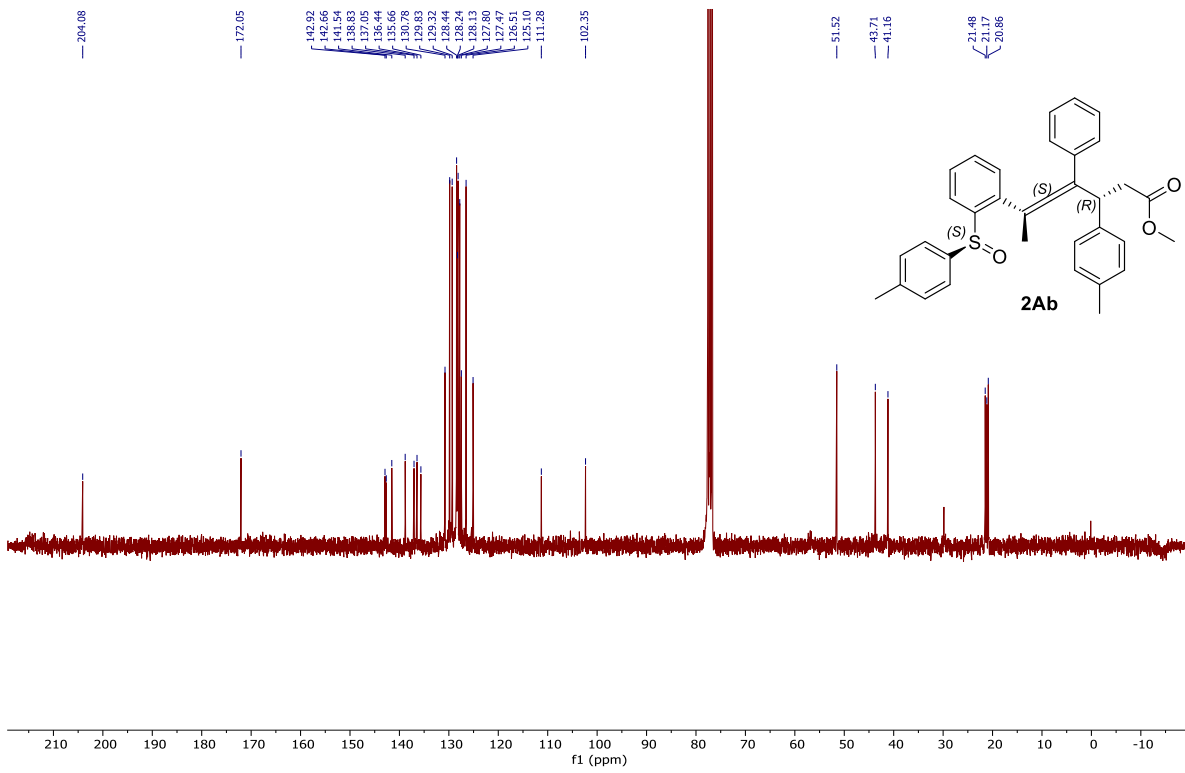
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) del compuesto: 2Aa



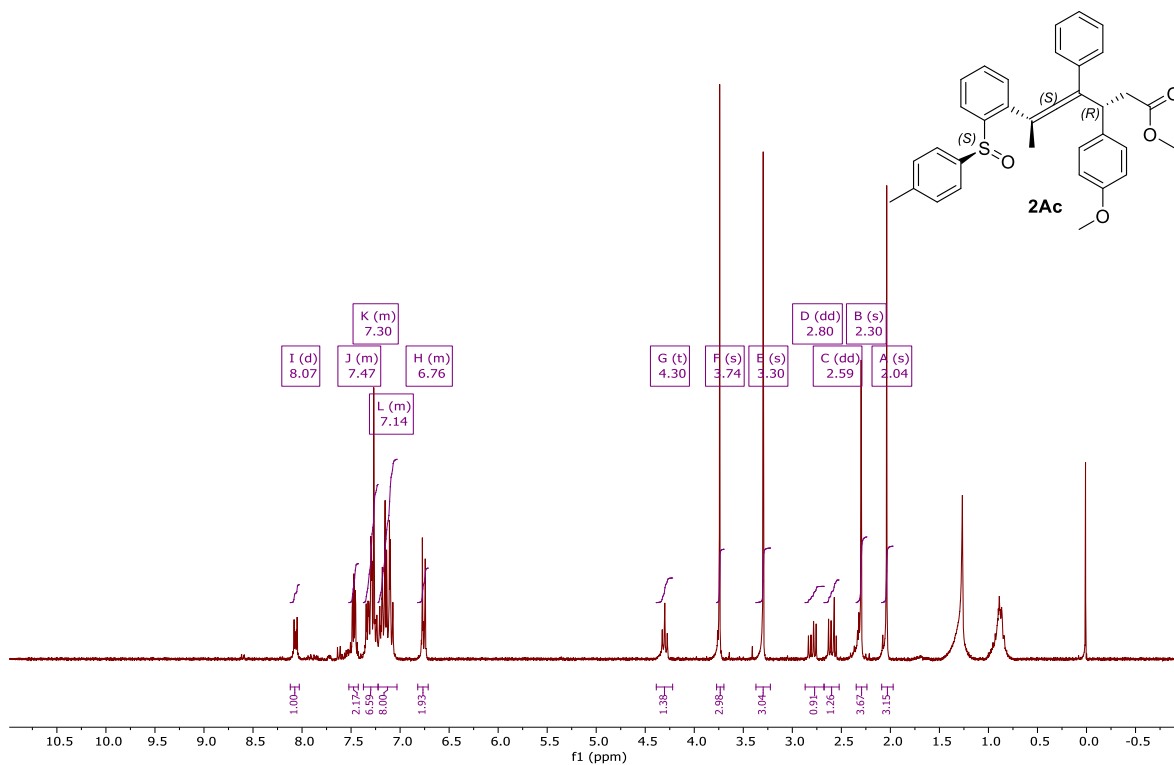
Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) del compuesto: 2Aa



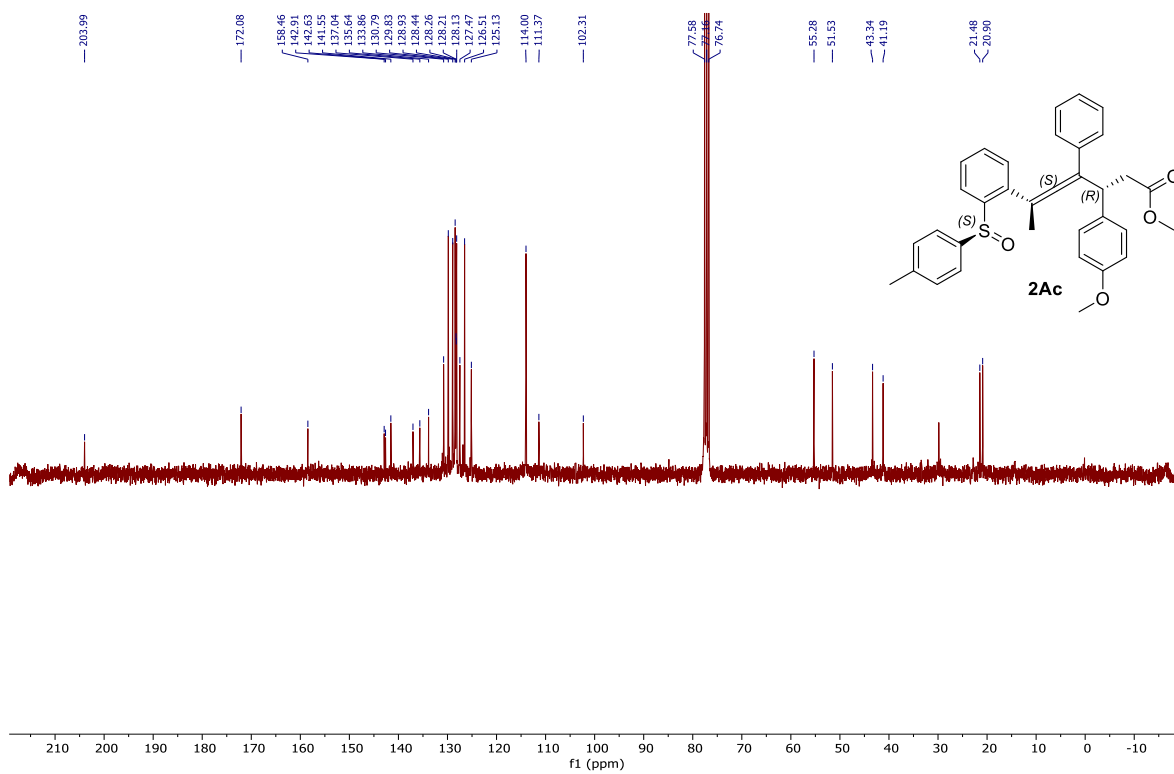
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del compuesto: **2Ab**



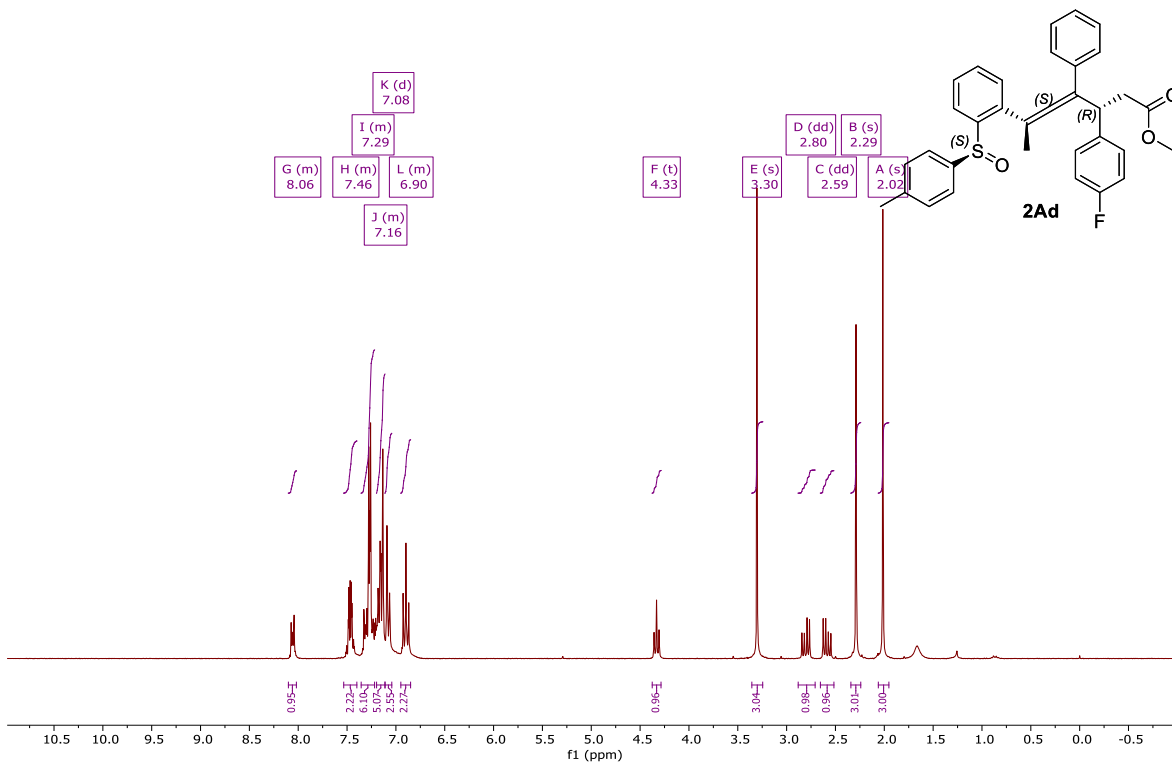
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) del compuesto: **2Ab**



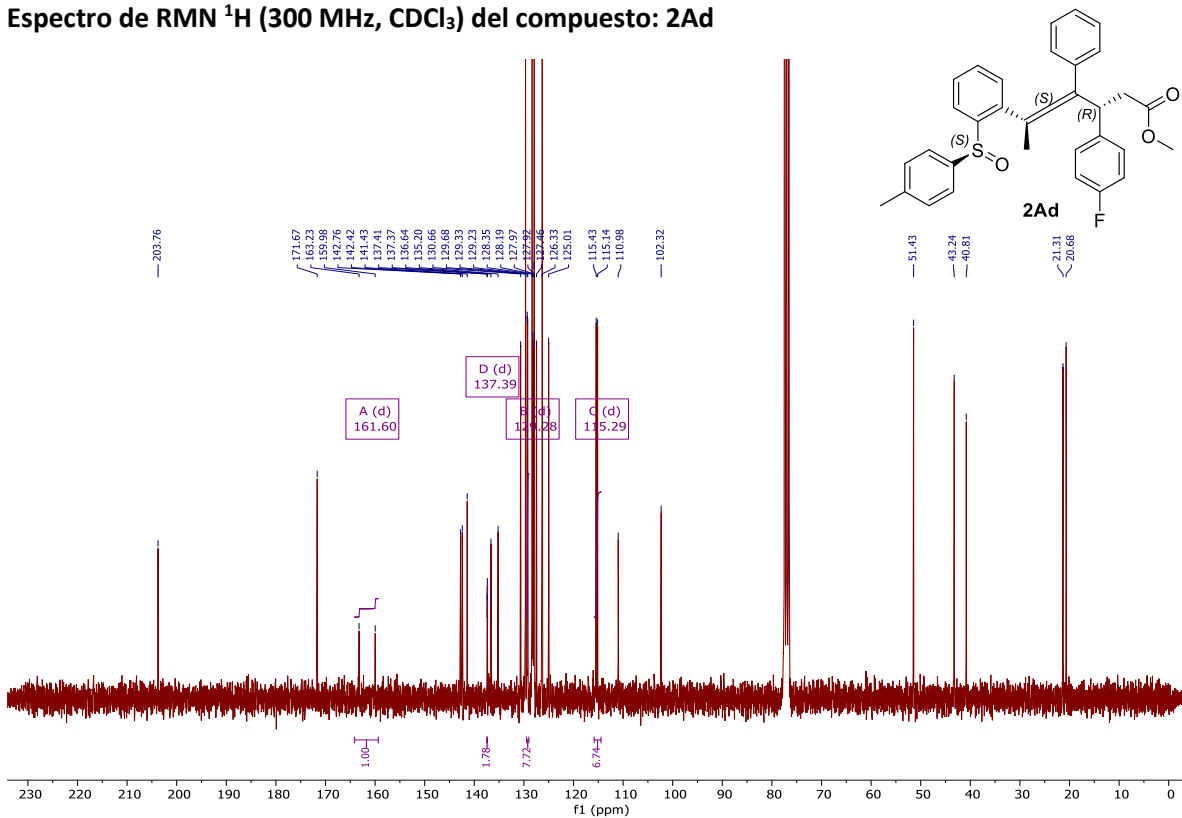
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del compuesto: 2Ac



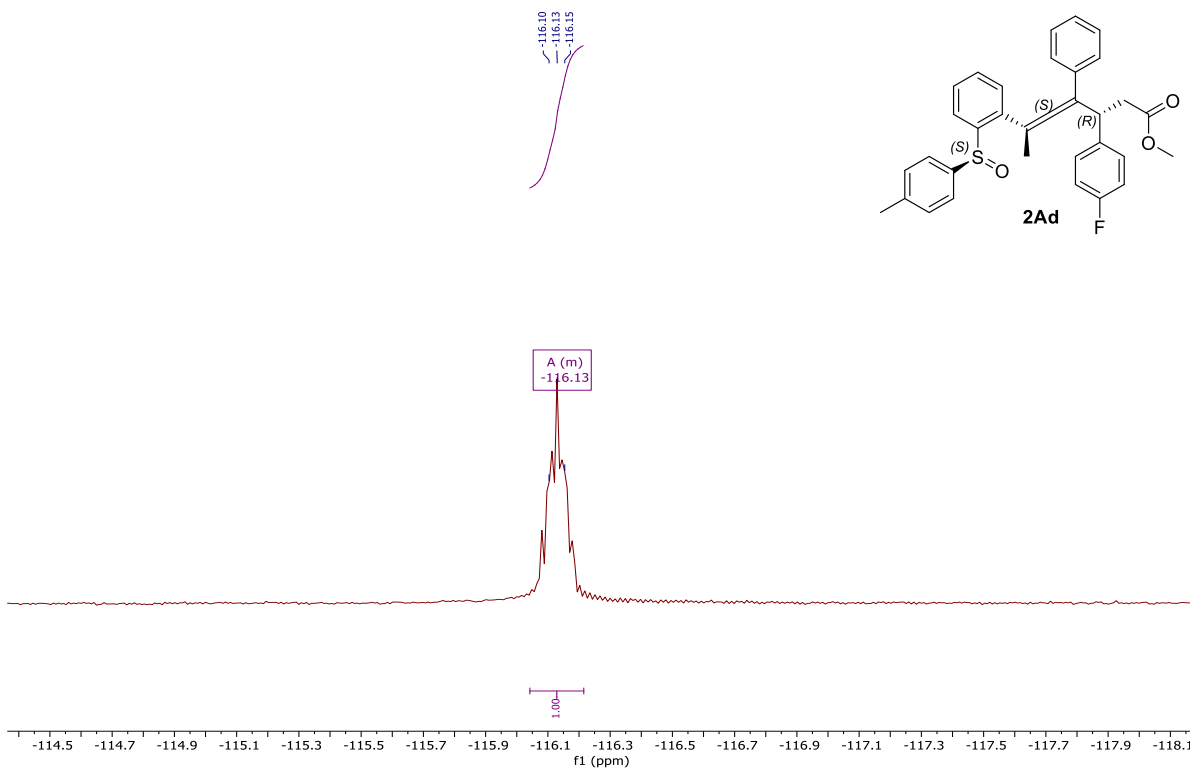
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) del compuesto: 2Ac



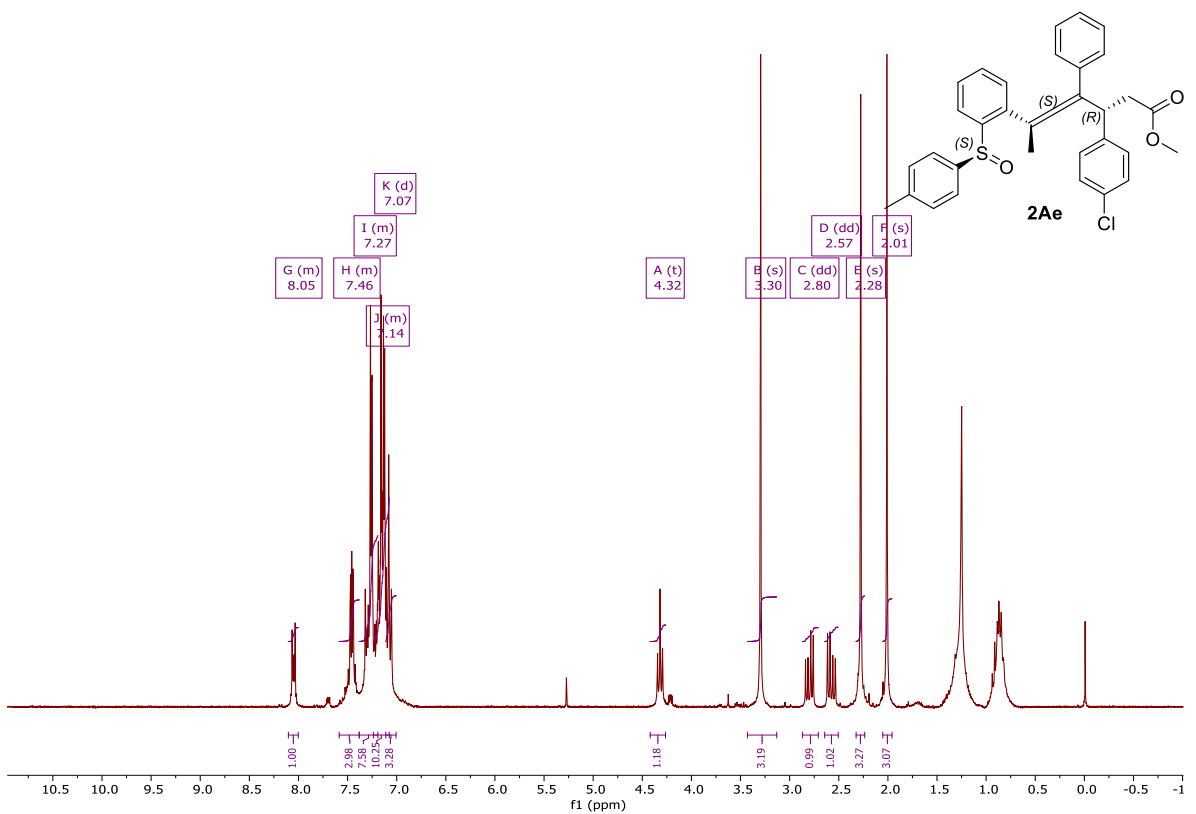
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) del compuesto: 2Ad



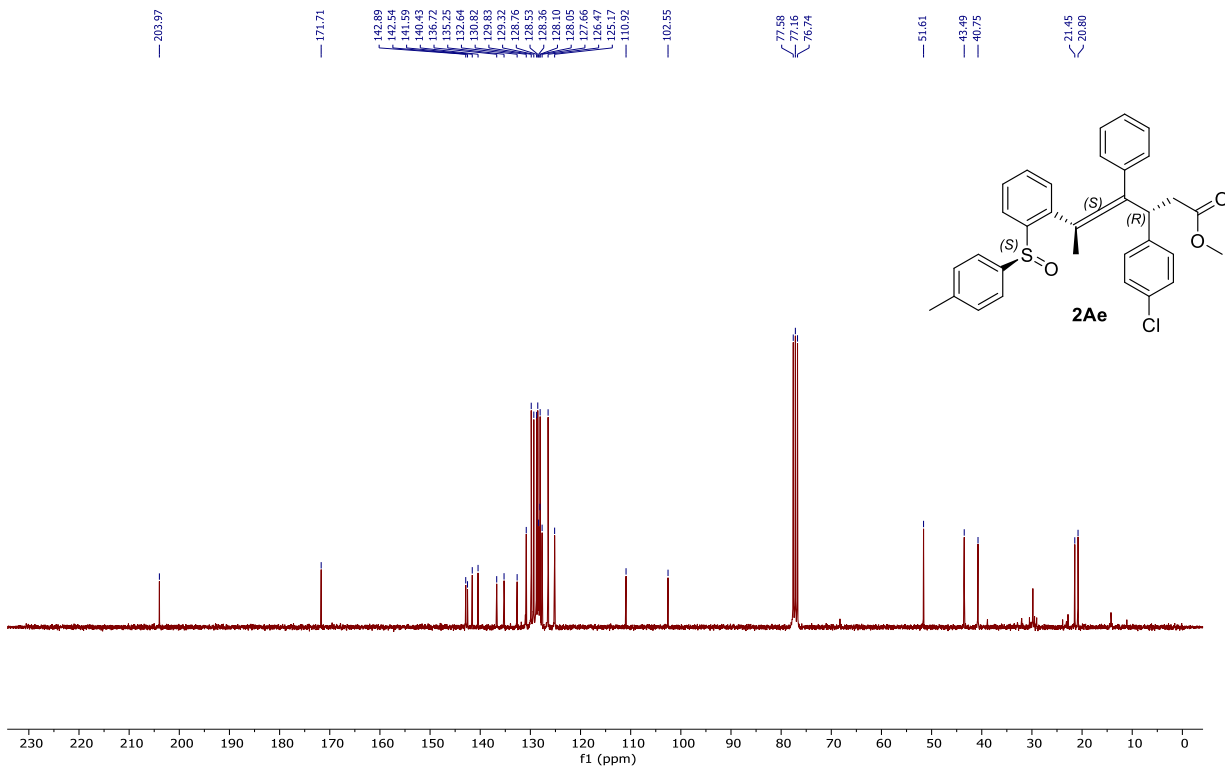
Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) del compuesto: 2Ad



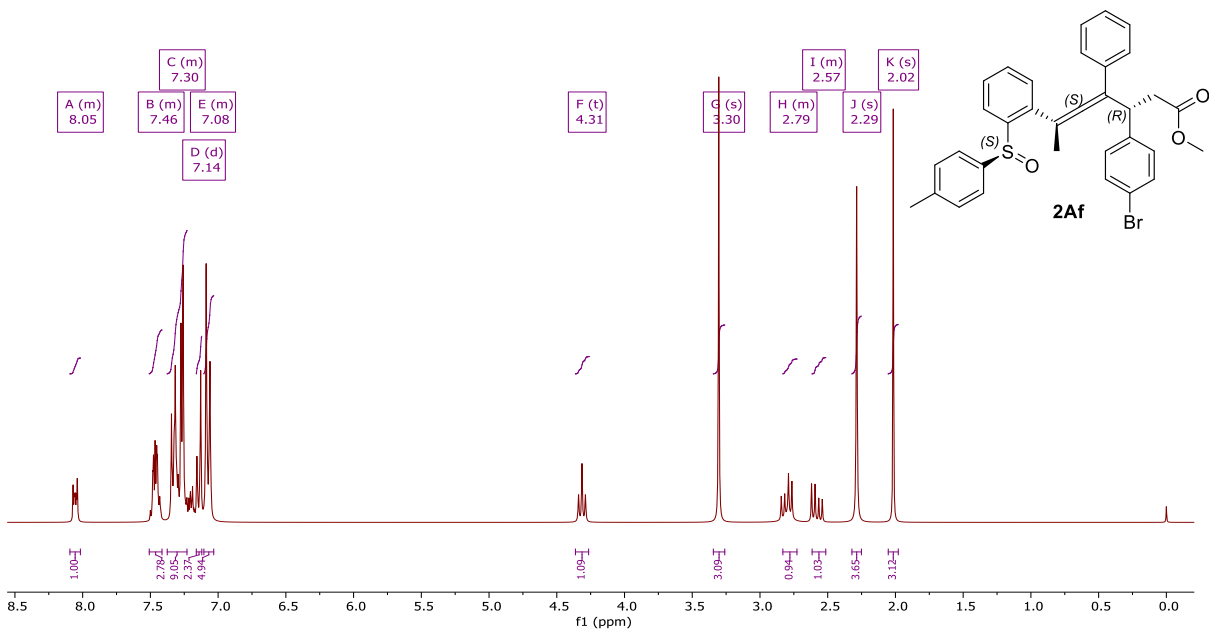
Espectro de RMN ^{19}F (283 MHz, CDCl_3) del compuesto: 2Ad



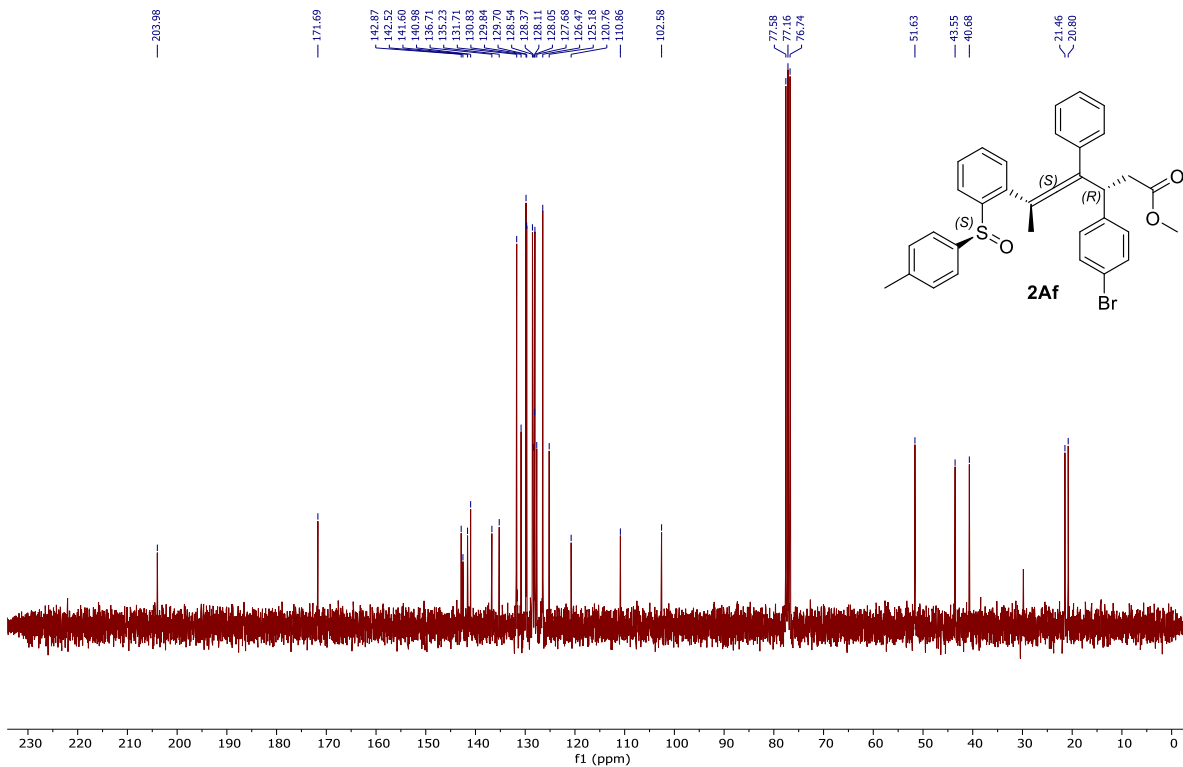
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del compuesto: 2Ae



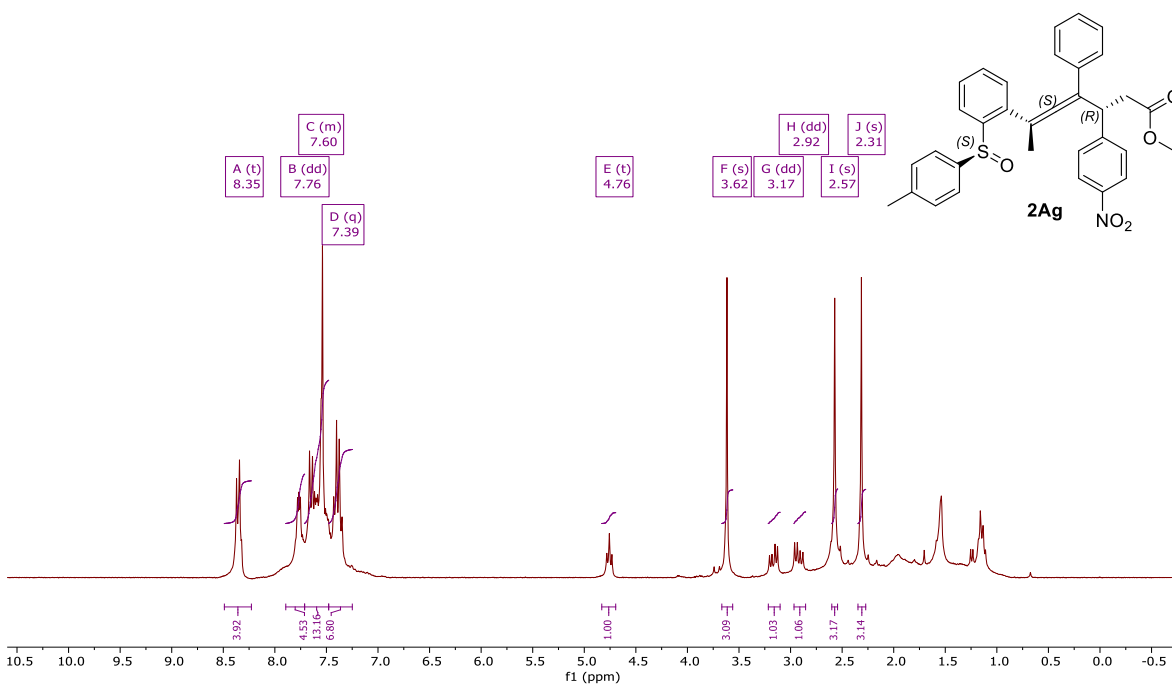
Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) del compuesto: 2Ae



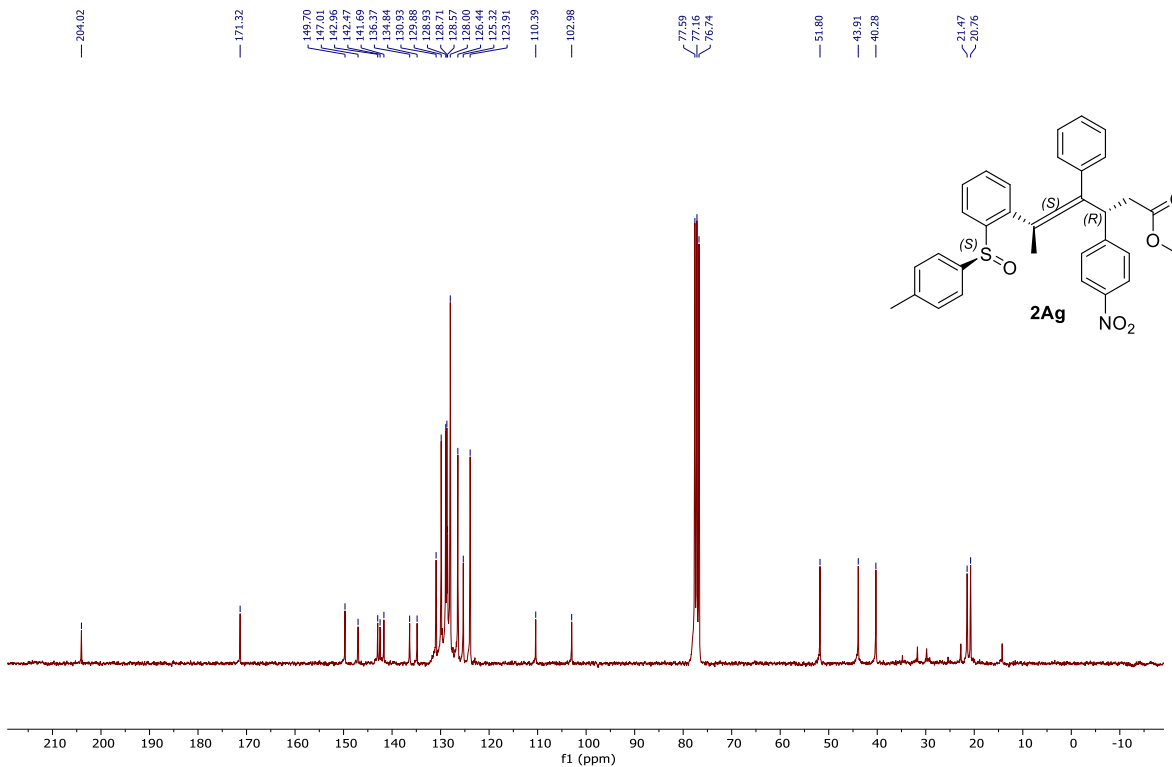
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) del compuesto: 2Af



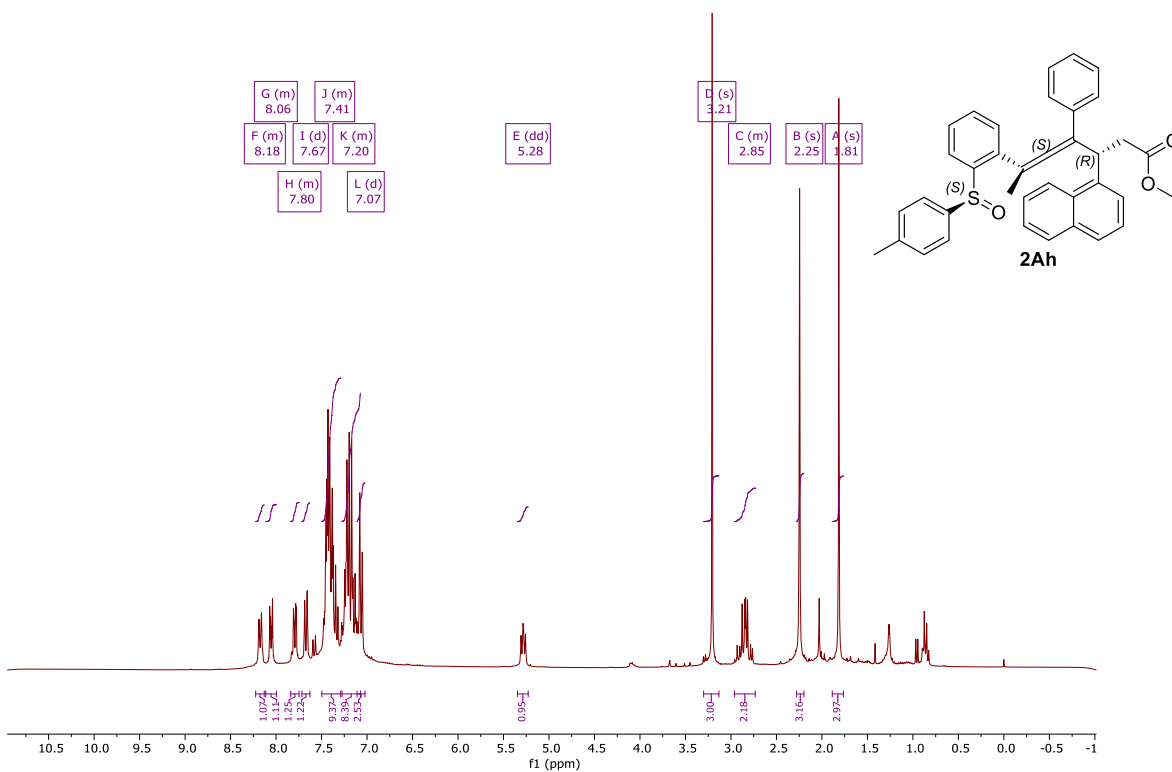
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) del compuesto: **2Af**



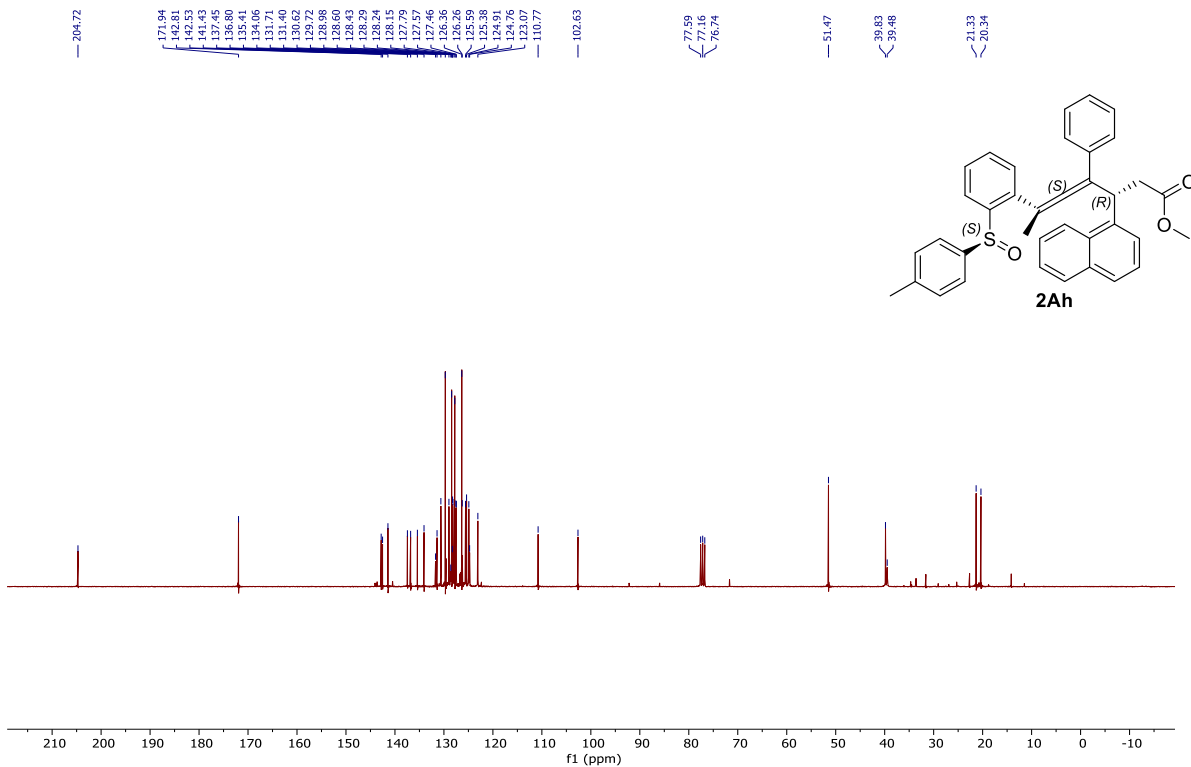
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del compuesto: **2Ag**



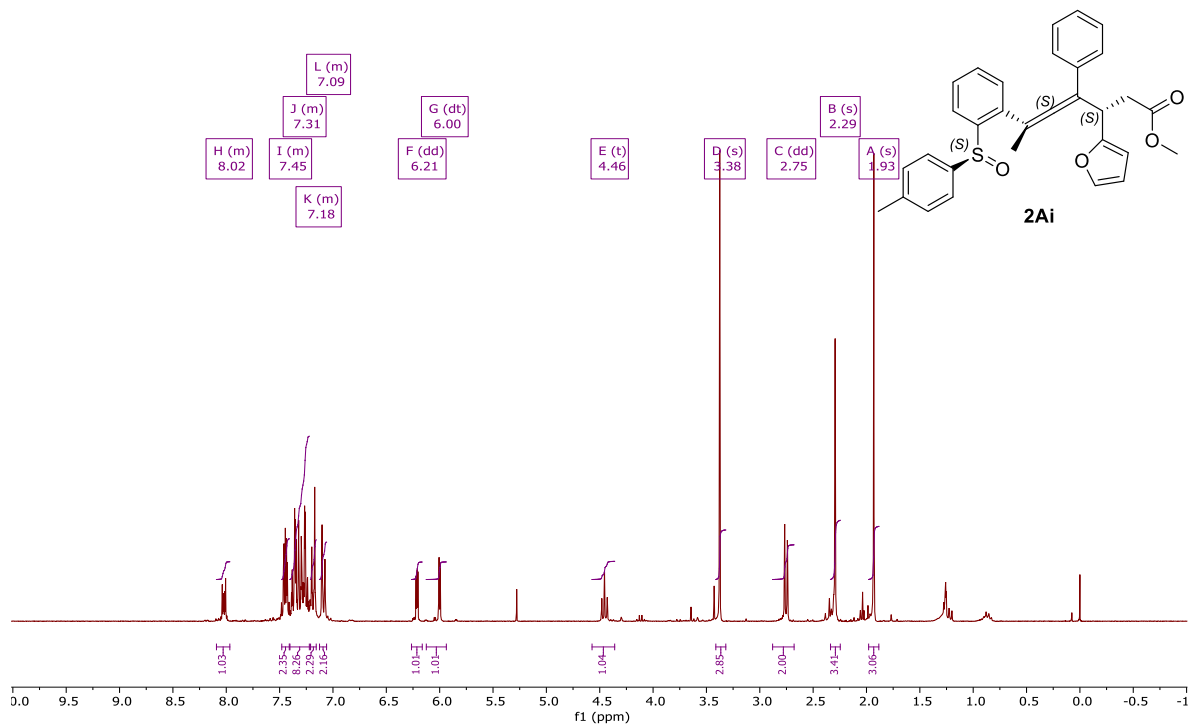
Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) del compuesto: 2Ag



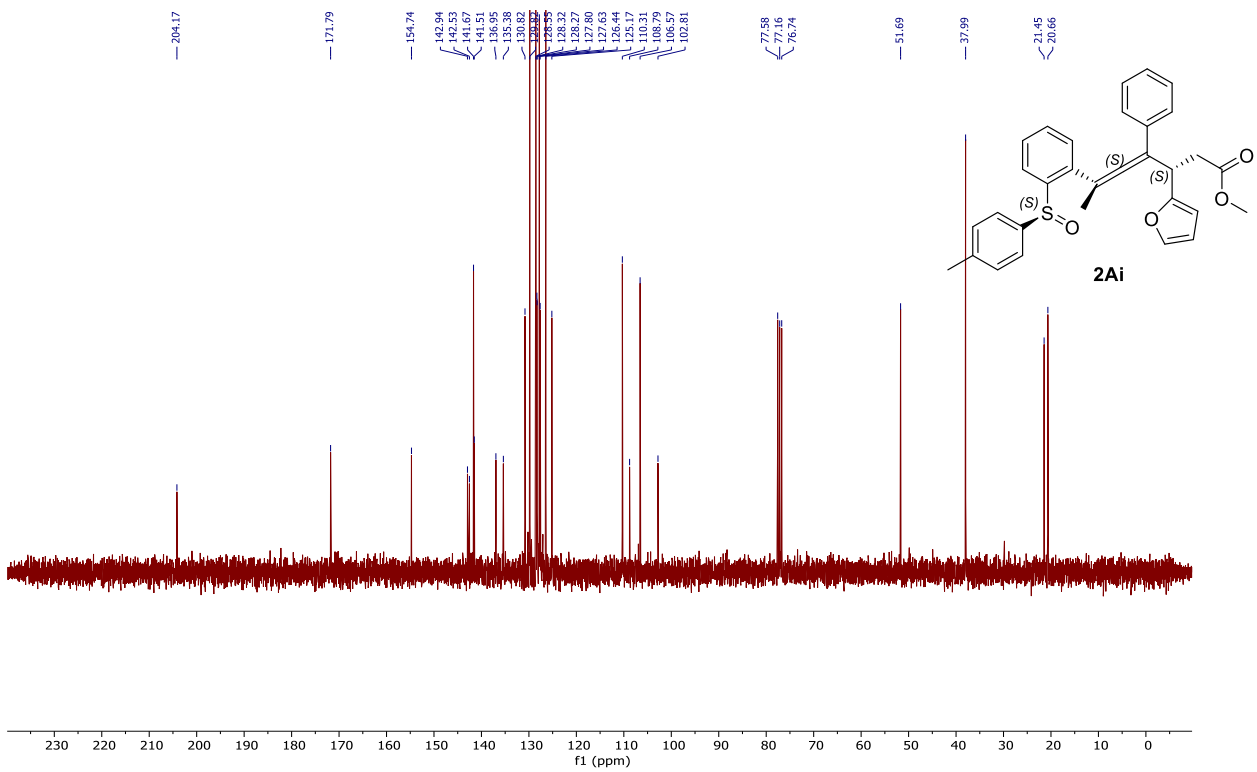
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) del compuesto: 2Ah



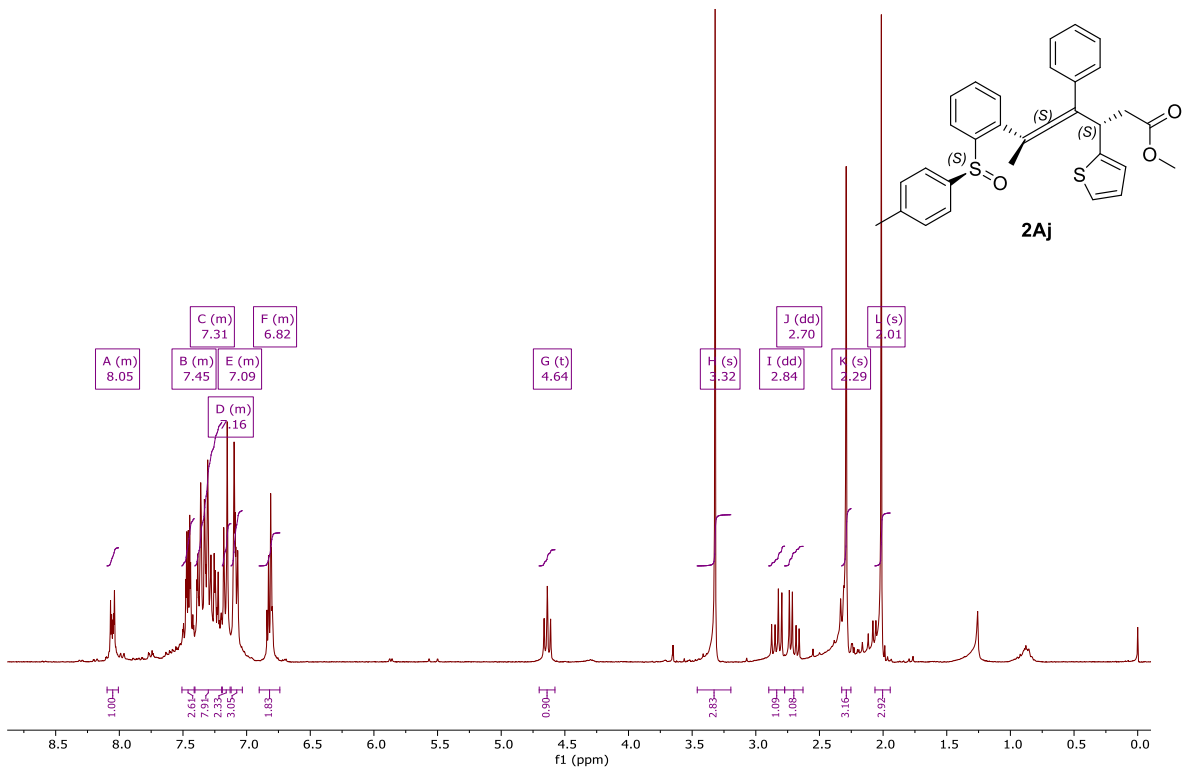
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) del compuesto: 2Ah



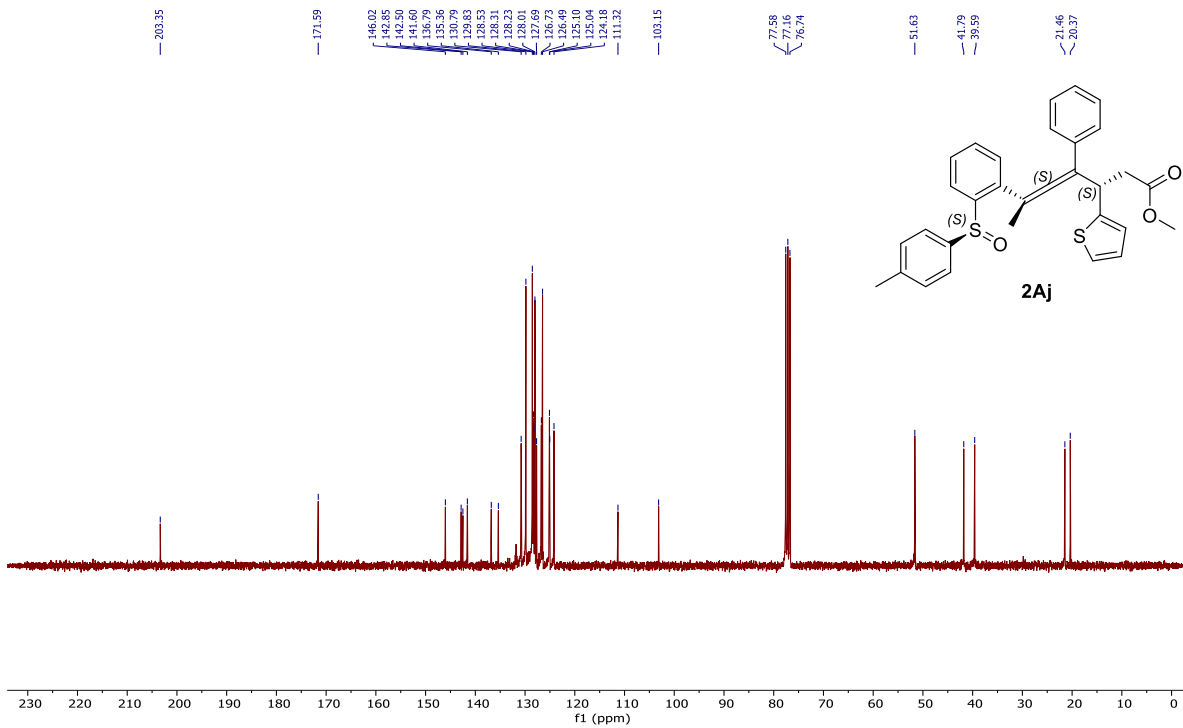
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del compuesto: 2Ai



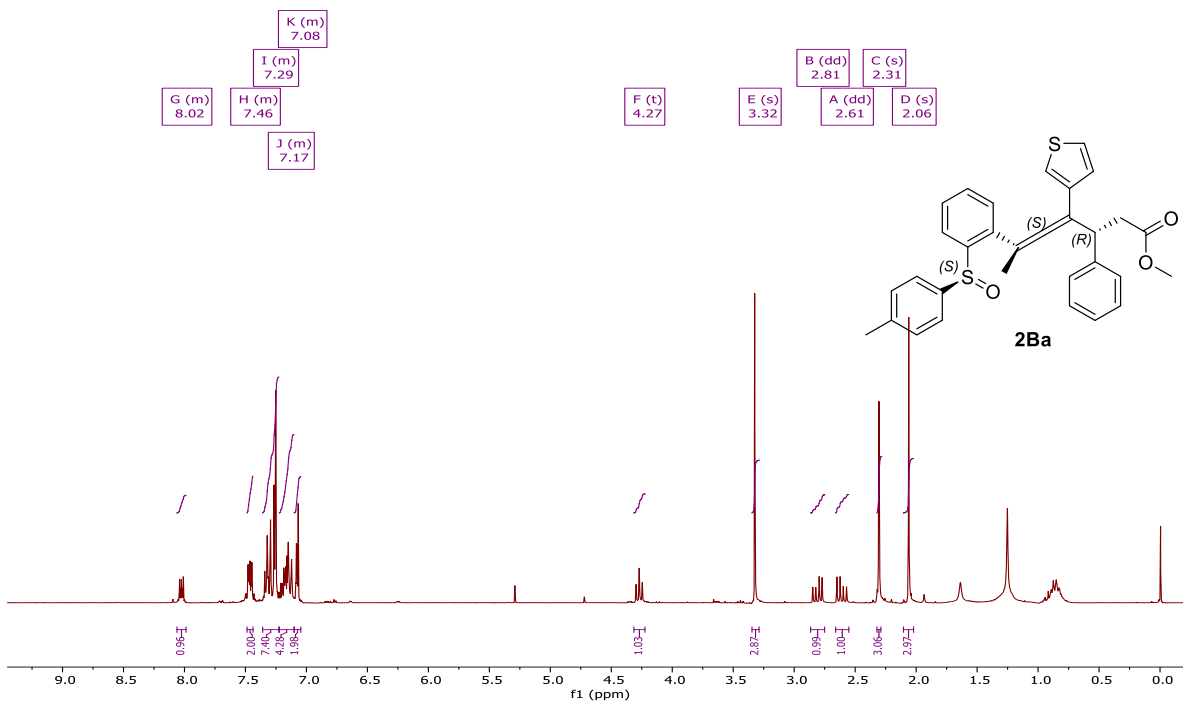
Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) del compuesto: 2Ai



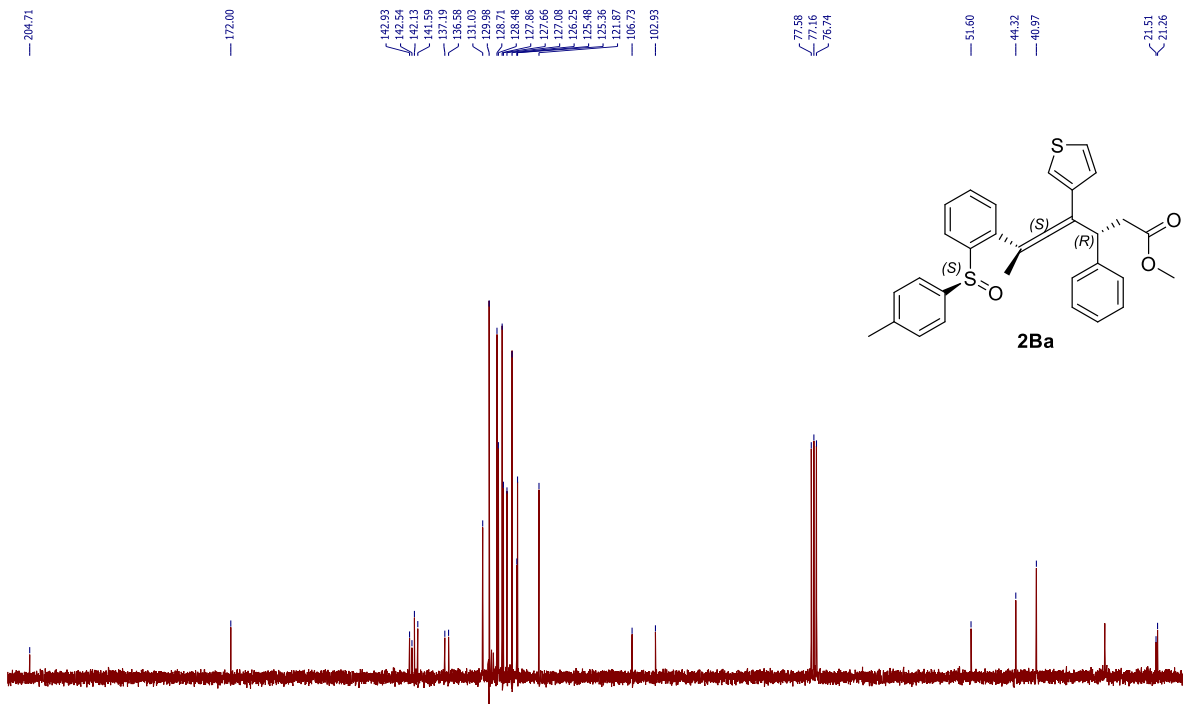
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) del compuesto: 2Aj



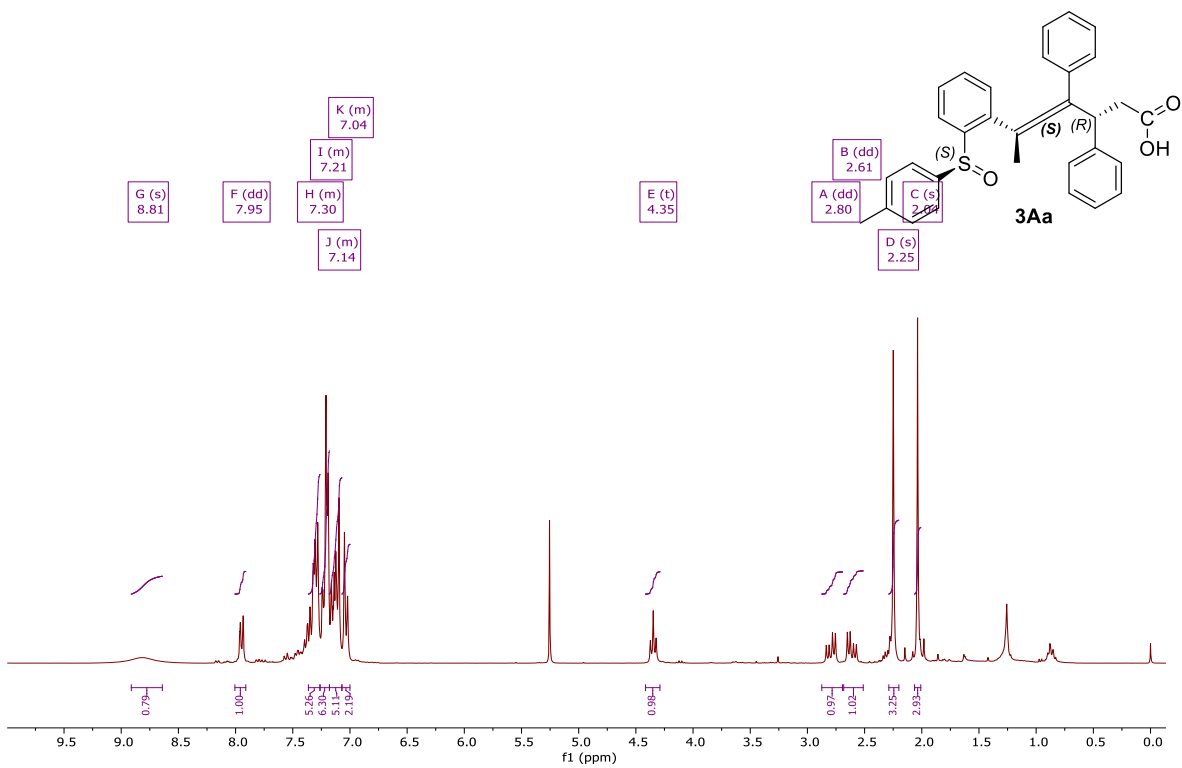
Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) del compuesto: 2Aj



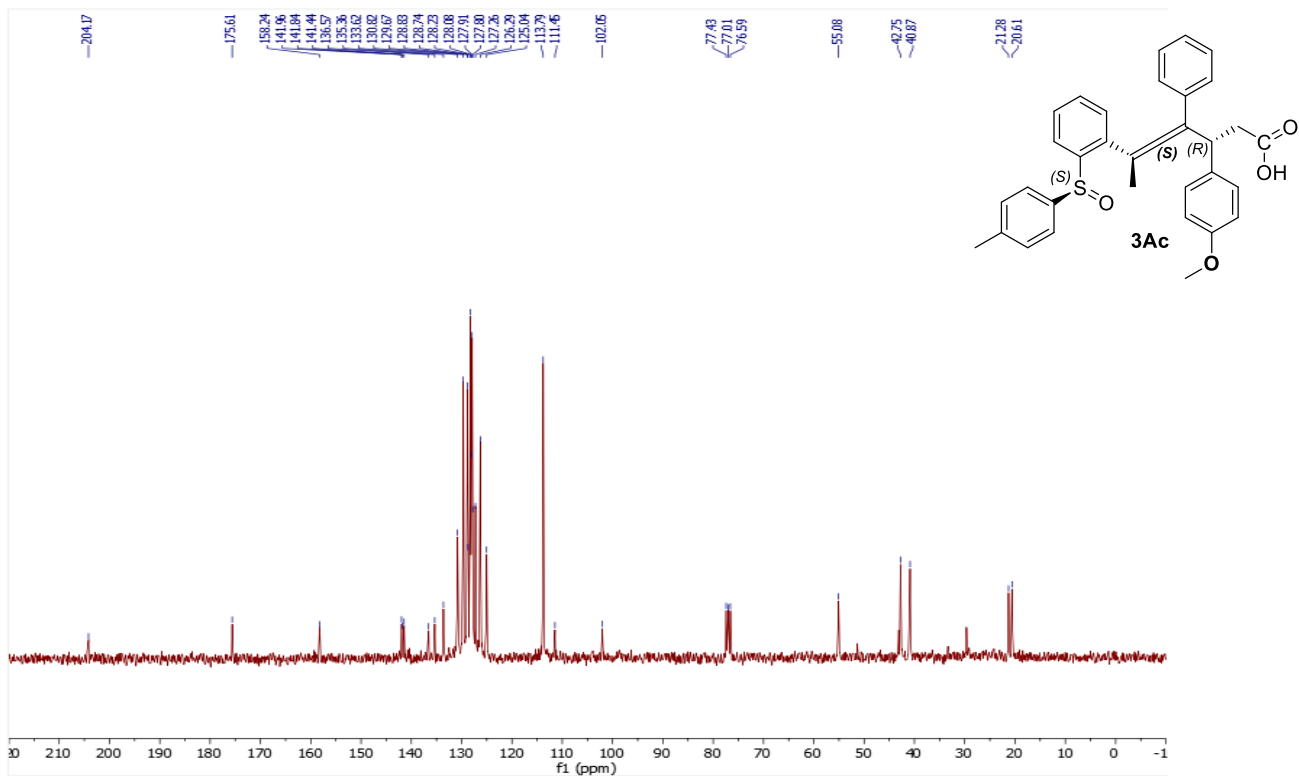
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) del compuesto: 2Ba



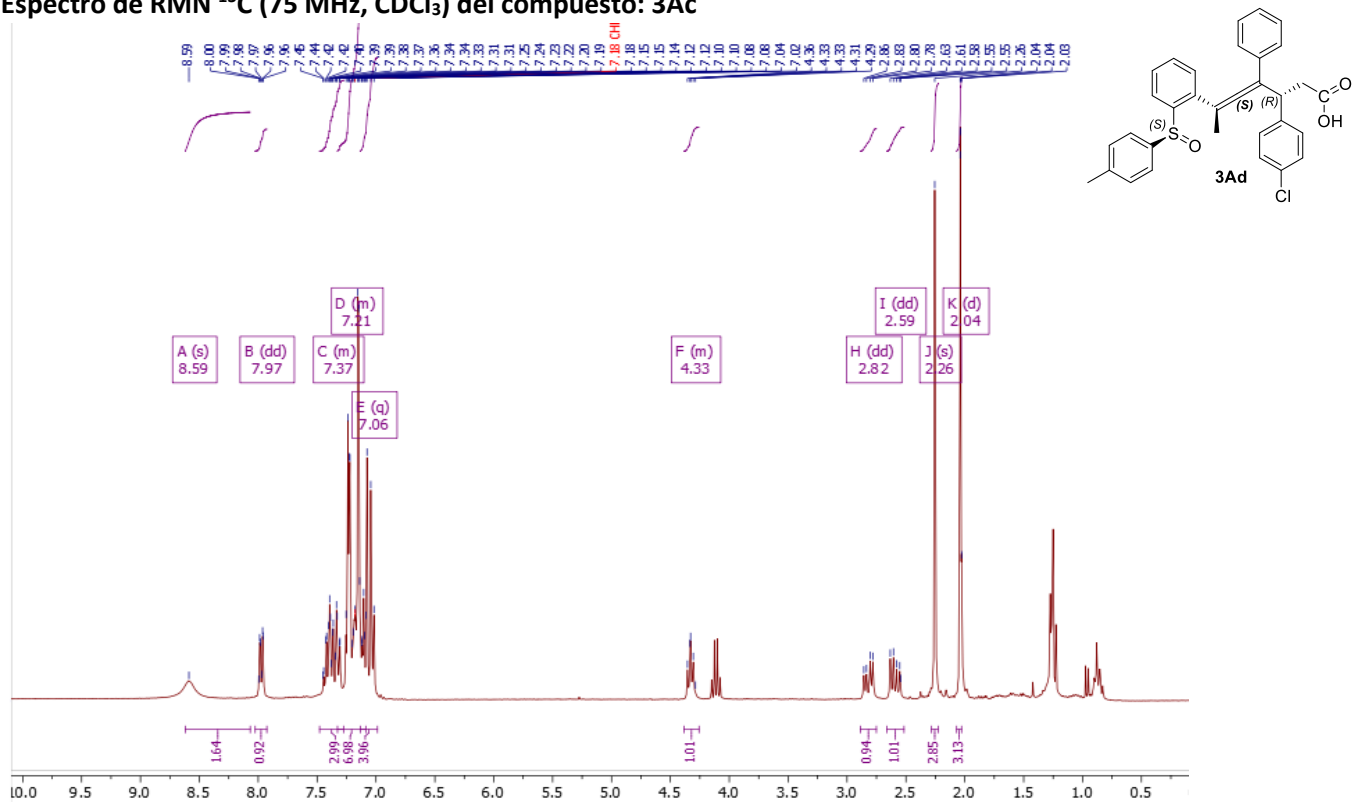
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) del compuesto: **2Ba**



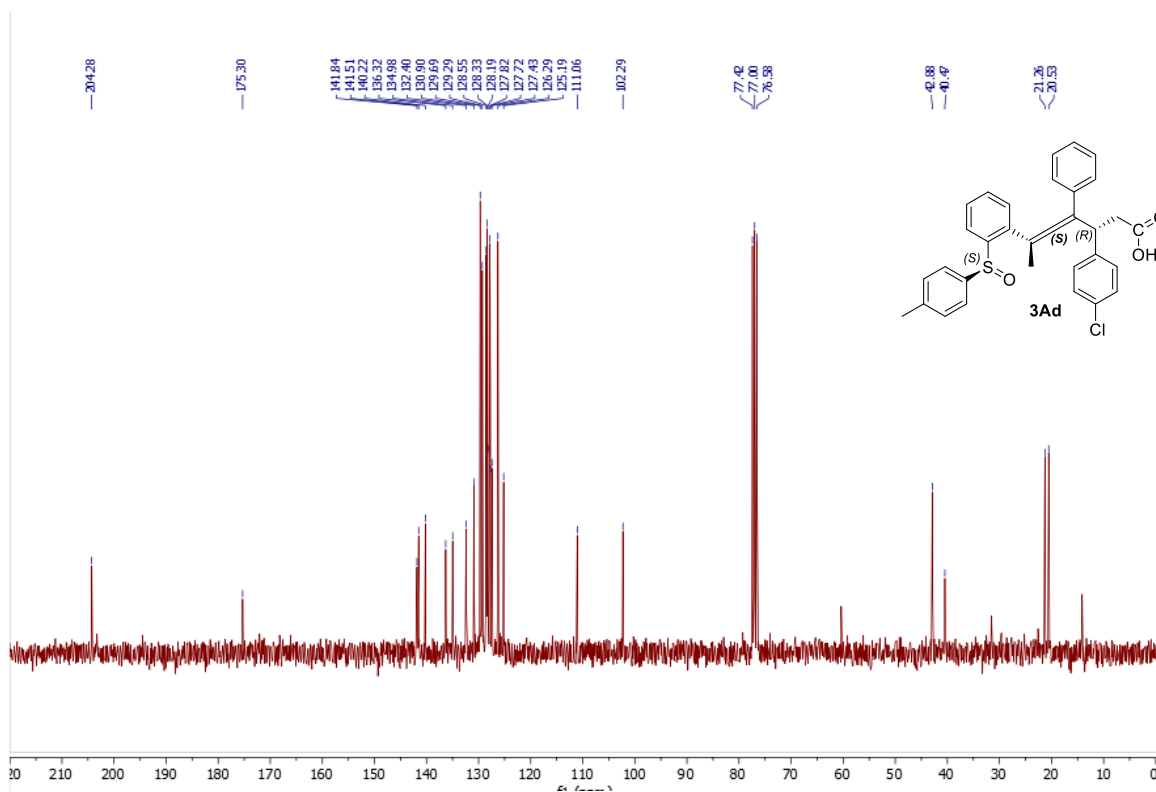
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del compuesto: **3Aa**



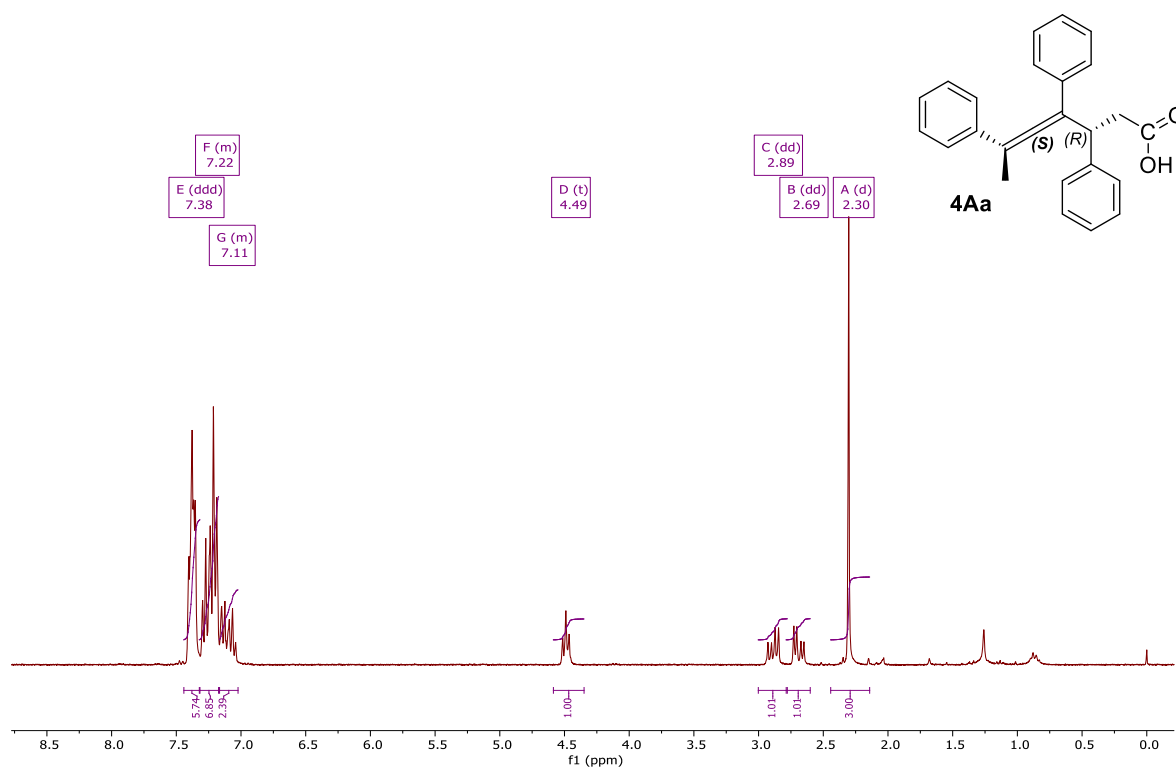
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) del compuesto: 3Ac



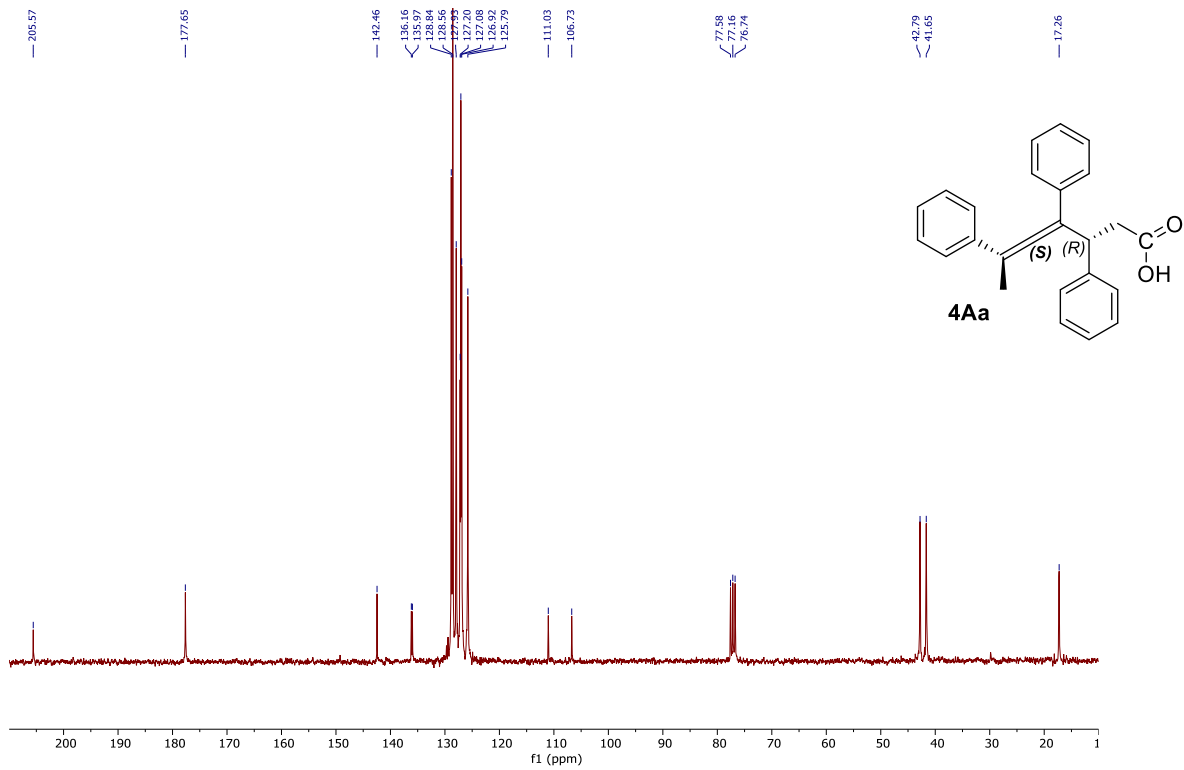
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del compuesto: 3Ad



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) del compuesto: **3Ad**



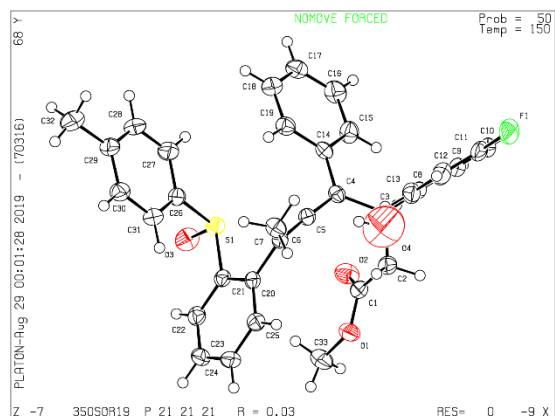
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del compuesto: **4Aa**



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) del compuesto: 4Aa

7.6 COLECCIÓN DE RAYOS X.

7.6.1 Difracción de rayos X del compuesto: 2Ad



checkCIF/PLATON report

Structure factors have been supplied for datablock(s) 350SOR19

THIS REPORT IS FOR GUIDANCE ONLY. IF USED AS PART OF A
FOR PUBLICATION, IT SHOULD NOT REPLACE THE EXPERTISE OF AN EXPERIENCED
CRYSTALLOGRAPHIC REFEREE.

No syntax errors found. [CIF dictionary](#) [Interpreting this report](#)

Datablock: 350SOR19

Bond precision:	C-C = 0.0033 A	Wavelength=1.54178	
Cell:	a=9.0505 (3)	b=14.6082 (4)	c=20.4771 (7)
	alpha=90	beta=90	gamma=90
Temperature:	150 K		
	Calculated	Reported	
Volume	2707.31(15)	2707.31(15)	
Space group	P 21 21 21	P 21 21 21	
Hall group	P 2ac 2ab	P 2ac 2ab	
Moiety formula	4(C33 H29 F O3 S), H2 O	4(C33 H29 F O3 S) H2 O	
Sum formula	C132 H118 F4 O13 S4	C132 H118 F4 O13 S4	
Mr	2116.50	2116.50	
Dx, g cm ⁻³	1.298	1.298	
Z	1	1	
Mu (mm ⁻¹)	1.395	1.395	
F000	1114.0	1114.0	
F000'	1118.54		
h,k,lmax	10,17,24	10,17,24	
Nref	4946 [2808]	4936	
Tmin,Tmax	0.703,0.882	0.611,0.753	
Tmin'	0.545		
Correction method=	# Reported T Limits: Tmin=0.611 Tmax=0.753		
AbsCorr =	MULTI-SCAN		
Data completeness=	1.76/1.00	Theta(max)= 68.189	
R(reflections)=	0.0294(4767)	wR2(reflections)= 0.0756(4936)	
S =	1.086	Npar= 361	

The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format
test-name_ALERT_alert-type_alert-level.
Click on the hyperlinks for more details of the test.

7.6.2 Difracción de rayos X del compuesto: 3Aa

checkCIF/PLATON report

Structure factors have been supplied for datablock(s) 183SOR18

THIS REPORT IS FOR GUIDANCE ONLY. IF USED AS PART FOR PUBLICATION, IT SHOULD NOT REPLACE THE EXPERIMENTAL CRYSTALLOGRAPHIC REFERENCE.

No syntax errors found. [CIF dictionary](#) [Interpreting this](#)

Datablock: 183SOR18

Bond precision: C-C = 0.0054 Å

Wavelength=0.71073

Cell: a=9.2853 (3) b=9.7507 (3) c=29.4932 (10)
alpha=90 beta=90 gamma=90
Temperature: 298 K

	Calculated	Reported
Volume	2670.26 (15)	2670.26 (15)
Space group	P 21 21 21	P 21 21 21
Hall group	P 2ac 2ab	P 2ac 2ab
Moiety formula	C32 H28 O3 S	C32 H28 O3 S
Sum formula	C32 H28 O3 S	C32 H28 O3 S
Mr	492.60	492.60
Dx, g cm ⁻³	1.225	1.225
Z	4	4
Mu (mm ⁻¹)	0.152	0.152
F000	1040.0	1040.0
F000'	1040.93	
h,k,lmax	13,13,41	13,13,41
Nref	7821 [4400]	7365
Tmin,Tmax	0.948,0.981	0.667,0.746
Tmin'	0.948	

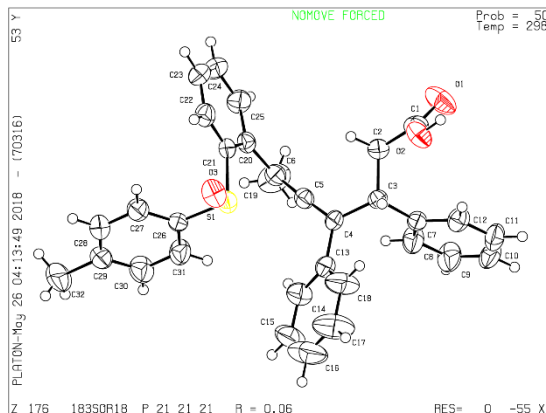
Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.667 Tmax=0.746
AbsCorr = MULTI-SCAN

Data completeness= 1.67/0.94 Theta(max)= 30.059

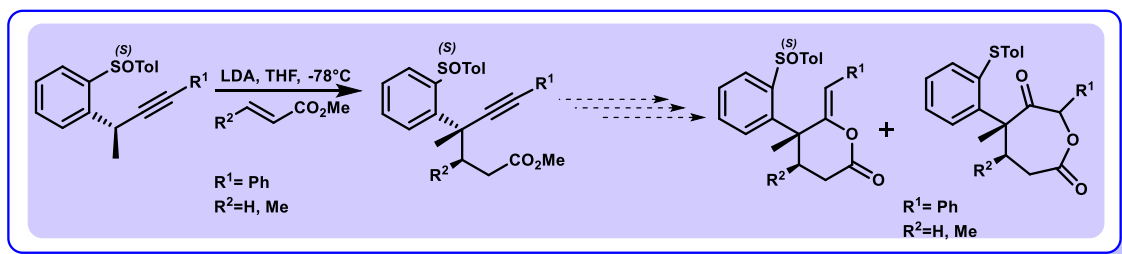
R(reflections)= 0.0636 (3657) wR2(reflections)= 0.1022 (7365)

S = 1.008 Npar= 329

The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format
test-name_ALERT alert-type_alert-level.
Click on the hyperlinks for more details of the test.



Parte B. SÍNTESIS DE ENOL LACTONAS DE 6 Y 7 MIEMBROS.



1 INTRODUCCIÓN

1.1 LACTONAS: IMPORTANCIA BIOLÓGICA Y MÉTODOS SINTÉTICOS

La síntesis de lactonas es un proceso químico de gran importancia, debido a que son compuestos químicos ampliamente distribuidos en la naturaleza, que pueden presentar actividad biológica de importancia, como pueden ser sus propiedades anticancerígenas o antiinflamatorias.²³⁻²⁵

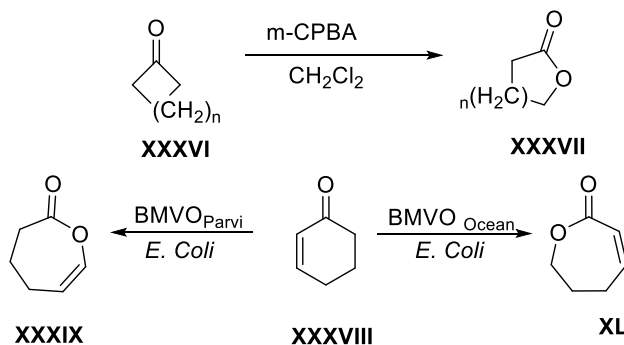
Es por ello que se han desarrollado numerosas metodologías sintéticas para la obtención de estos compuestos. Una de las metodologías más conocidas implica la formación de lactonas mediante la oxidación de una cetona cíclica, empleando peróxidos como agentes oxidantes; esta reacción es mejor conocida como la reacción de Baeyer-Villiger, así como la versión enzimática de la misma.²⁶

Las lactonas son derivados de ácidos carboxílicos, en particular podemos decir, que son formalmente ésteres cíclicos. Es por ello que es común encontrar metodologías en donde la formación de las lactonas se efectúa bajo condiciones para la formación de ésteres, es decir, mediante la reacción de un ácido carboxílico y un alcohol de manera intramolecular.

2 ANTECEDENTES

2.1 SÍNTESIS DE LACTONAS A PARTIR DE CETONAS.

Una de las metodologías más conocidas para la síntesis de lactonas, es la reacción de Baeyer-Villiger, en donde se hace reaccionar una cetona cíclica en presencia de un perácido, o bien la reacción enzimática empleando monooxigenasas de Baeyer-Villiger (BMVO).²⁶



Esquema 18. Ejemplo de la reacción de oxidación de Baeyer-Villiger

Cuando la reacción involucra cetonas no simétricas, la estructura del producto depende de que grupo lleva a cabo la migración. El orden general de migración ha sido establecido como: ^{27,28}

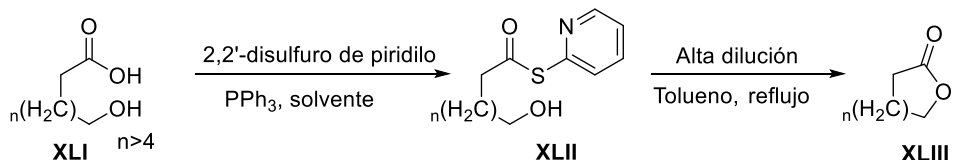
- Radicales Alquilo Terciarios > Radicales Alquilo Secundarios > Radicales Arilo > Radicales Alquilo Primarios > Ciclopropilo > Radical Metilo.

2.2 SÍNTESIS DE LACTONAS A PARTIR DE HIDROXIÁCIDOS.

Debido a que las lactonas son ésteres cíclicos, es común encontrar metodologías que están basadas en la formación del enlace éster, a partir de los grupos funcionales que lo constituyen: ácido carboxílico y un grupo alcohol, para ello es necesario llevar a cabo la activación del grupo carboxílico, y de esta manera facilitar el ataque nucleofílico por el grupo alcohol. Este tipo de metodologías son particularmente importantes, para conseguir la formación de lactonas de tamaño mediano a grande (ciclos de 7 hasta 48 miembros) y que de otra manera serían sumamente complicados de obtener.²⁹

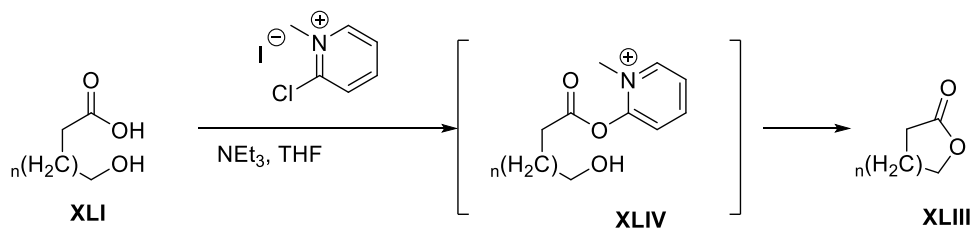
2.2.1 Macrolactonización de Corey-Nicolaou

Consiste en la obtención de lactonas **XLIII** a partir de la formación y posterior reacción de los 2-piridintioésteres **XLII** de los ácidos carboxílicos **XLI**. En un primer paso, se hace reaccionar el ácido hidroxicarboxílico, con el 2,2'-disulfuro de piridilo, en presencia de PPh₃, para generar los correspondientes 2-piridintioésteres, los cuales llevan a cabo la ciclación intramolecular en condiciones de calentamiento a reflujo. Es importante mencionar que este último paso se debe llevar a cabo en condiciones de *alta dilución* para evitar la formación del producto de reacción intermolecular.²⁹



Esquema 19. Reacción de Macrolactonización de Corey- Nicolaou.

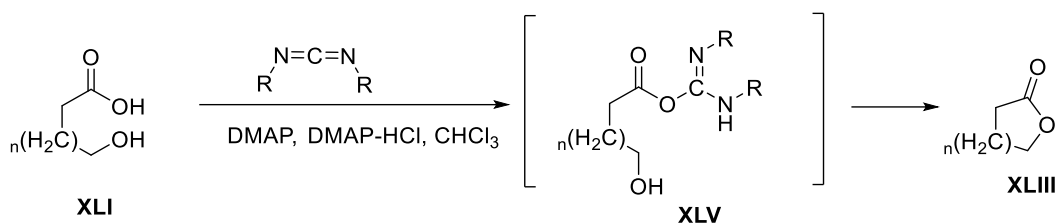
Una metodología relacionada, consiste en la reacción de los hidroxiácidos en presencia del yoduro de 1-metil-2-cloropiridinio, conocido como reactivo de Mukaiyama, nuevamente el paso clave de esta reacción consiste en la formación de un éster activado **XLIV**.²⁸



Esquema 20. Reacción de Macrolactonización con el reactivo de Mukaiyama.

2.2.2 Macrolactonización de Keck

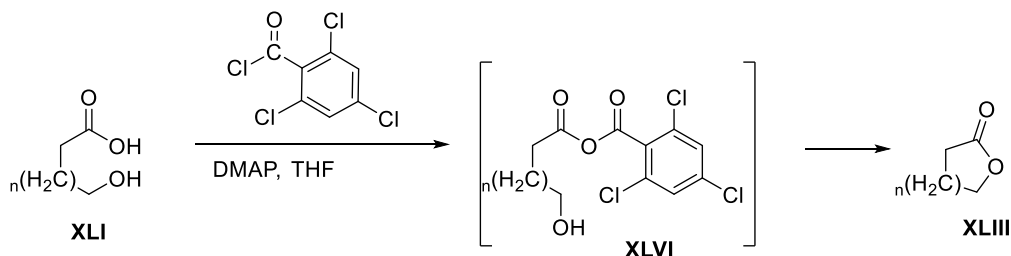
Otro protocolo para la síntesis de lactonas **XLIII**, es el desarrollado por Keck, el cual es una modificación de la reacción de esterificación de Steglich (DCC/DMAP), al cual se adiciona además una fuente de protones en la forma del clorhidrato de la 4-dimetilamino piridina (DMAP HCl). La principal ventaja de esta metodología es que la obtención de la lactona se lleva a cabo *in situ* sin tener que aislar el éster activado, como en el caso de la macrolactonización de Corey. Sin embargo, debido a que la reacción hace uso de una cantidad importante de carbodiimida, al final de la reacción es necesario separar la lactona obtenida de la dialquilurea que se genera como subproducto, dificultando la etapa de purificación.²⁹



Esquema 21. Reacción de Macrolactonización de Keck.

2.2.3 Macrolactonización de Yamaguchi

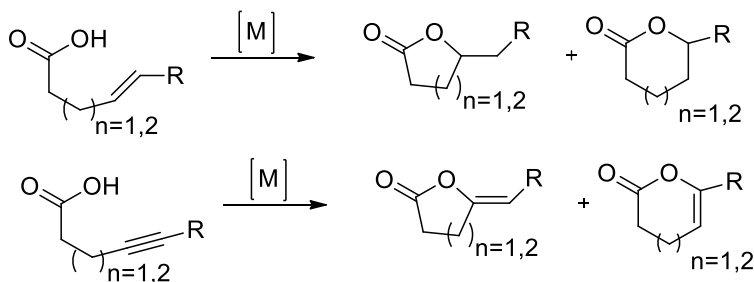
Consiste en la activación del ácido carboxílico **XLI**, mediante la generación de un anhidrido mixto **XLVI**. Para ello se hace reaccionar el ácido hidroxycarboxílico con el correspondiente cloruro del ácido 2,4,6-triclorobenzoico, en presencia de una amina terciaria (NET_3 o DMAP), bajo condiciones de calentamiento a reflujo de benceno o tolueno. La reacción se lleva a cabo a alta dilución para minimizar la obtención de productos de reacción intermolecular.²⁹



Esquema 22. Reacción de Macrolactonización de Yamaguchi.

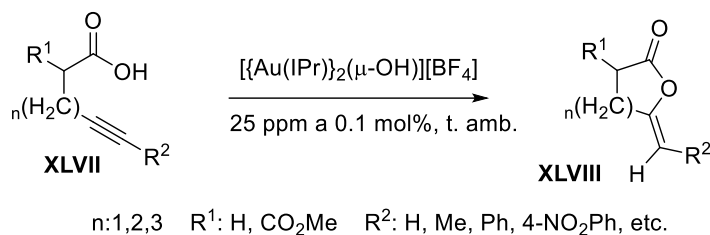
2.3 SÍNTESIS DE LACTONAS A PARTIR DE ÁCIDOS ALQUINÓICOS.

Una metodología que se ha utilizado ampliamente para la formación de lactonas es partir de la ciclación de ácidos alquénicos o alquinóicos, catalizada por metales de transición.



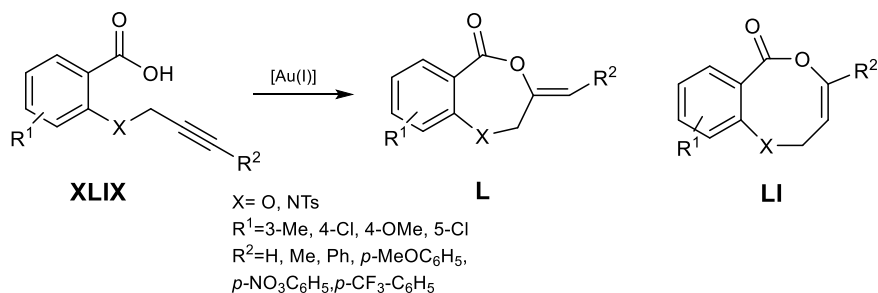
Esquema 23. Ciclación de ácidos alquénicos o alquinóicos.

En ese sentido, existen un número muy extenso de publicaciones al respecto y en las que se describe el uso de numerosos metales de transición que se han utilizado con esta finalidad. En el año 2016, el grupo de Nolan reportó el empleo de catalizadores de Au(I) en condiciones de reacción libre de disolvente y carga de catalizador muy pequeña (25 ppm-0.1 %), obteniendo excelentes resultados en la reacción de ciclación de ácidos alquinóicos del tipo **XLVII**, permitiendo la obtención de enol lactonas de 5 hasta 7 miembros **XLVIII**.³⁰



Esquema 24. Ejemplo de la ciclación intramolecular de ácidos alquinóicos con catalizadores de Au.

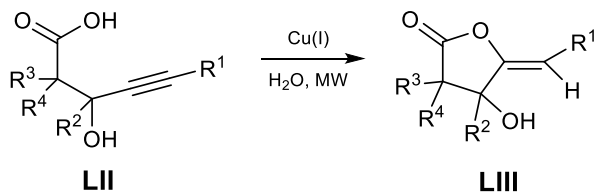
Más recientemente, el grupo de Porcel empleó catalizadores de Au(I) en procesos de ciclación arilativa de ácidos alquinóicos derivados del ácido salicílico **XLIX**, con sales de arenidazonio, lo que les permitió obtener enol lactonas de 5,6 y 7,8 miembros **L y LI**.³¹



Esquema 25. Ejemplo de ciclación de ácidos alquinóicos catalizada por Au.

Otra aportación importante de los catalizadores de Au, es la reportada por el grupo de investigación de Toste, en donde se llevaron a cabo nuevamente reacciones de ciclación de ácidos alquinóicos mediante catálisis heterogénea, de complejos de Au soportados en sílica gel, con rendimientos mayores al 90% y excesos enantioméricos superiores al 84%.³²

No sólo se ha utilizado el Au, como catalizador en este tipo de reacciones, sino también Pd y Pt, como lo reportado por Bourissou y Vaca, en donde pudieron obtener δ y ϵ lactonas y lactamas.³³ Así mismo, se han empleado sales de Cu, para efectuar este tipo de reacciones. En 2015, el grupo de investigación de Alvarez-Toledano,²⁵ empleó sales de Cu(I) y radiación de microondas, para llevar a cabo una ciclación 5-exo-dig **LIII**, obteniendo excelentes resultados en la reacción de ciclación de los ácidos alquinóicos **LII**.



Esquema 26. Reacción de ciclación intramolecular de ácidos alquinóicos catalizada por Cu(I).

Es importante mencionar, que algunos ácidos alquinóicos pueden presentar, por sí mismos, actividad biológica de importancia, como lo demostró el grupo de investigación de Jacobs.³⁴

2.4 REGLAS DE BALDWIN

En 1976, Baldwin estableció algunas reglas que permiten predecir de manera empírica la facilidad con la que se puede llevar a cabo, o no, una reacción de ciclación. Dichas reglas se presentan a continuación.³⁵

1. Para sistemas tetrahédricos:
 - a. Las ciclaciones 3 a 7-*exo*-tet todas son favorecidas.
 - b. Las ciclaciones 5 a 6-*endo*-tet son desfavorecidas.
2. Para sistemas trigonales:
 - a. Las ciclaciones 3 a 7-*exo*-trig son todas favorecidas.
 - b. Las ciclaciones 3 a 5-*endo*-trig son desfavorecidas, y las 6 a 7-*endo*-trig son favorecidas.
3. Para sistemas digonales:
 - a. Las ciclaciones 3 a 4-*exo*-dig están desfavorecidas y las 5 a 7-*endo*-dig están favorecidas.
 - b. Las ciclaciones 3 a 7-*endo*-dig están todas favorecidas.

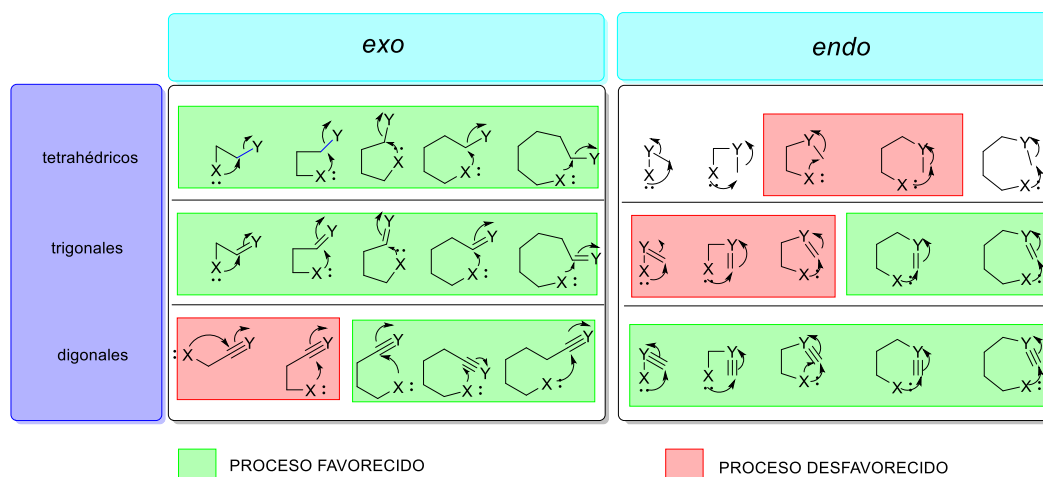


Ilustración 8. Reglas de Baldwin.

Si bien existen numerosos ejemplos de excepciones a estas reglas, se han realizado numerosas revisiones y adaptaciones a las mismas que siguen siendo de uso común para los químicos orgánicos.

36,37

3 HIPÓTESIS

- La reacción de los carbaniones bencilpropargílicos *orto*-sulfinilados con aceptores de Michael (α,β -insaturados) es posible que se lleve a cabo, con la formación del producto cuaternizado de ésteres alquinóicos, en donde el grupo sulfinilo influirá en el control estereoquímico.

- En el caso de la obtención de los productos cuaternizados, estos podrán sufrir reacciones de ciclación intramolecular de tipo 6-*exo*-dig o 7-*endo*-dig con lo que podrán obtenerse lactonas y/o lactamas de 6 y 7 miembros.

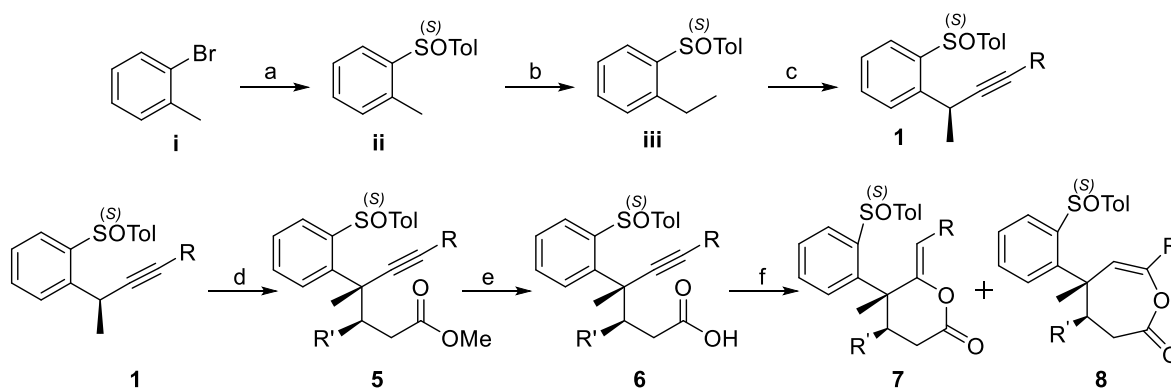
4 OBJETIVOS

- Estudiar la reacción de adición-1,4 de los carbaniones bencilpropargílicos *orto* sulfinilados, en donde se podrán generar dos centros asimétricos contiguos, uno de ellos un centro cuaternario y en donde se espera que el grupo sulfinilo realice el control estereoquímico de la reacción.
- Optimizar las condiciones de reacción que permitan obtener, de ser posible, de manera específica el producto de cuaternización.
- Proponer una ruta sintética que permita la preparación de lactonas o lactamas de 6 y 7 miembros a partir de los productos de cuaternización.

5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 METODOLOGÍA PROPUESTA

Se parte del 2-bromotolueno **i**, y se lleva a cabo la preparación del sulfóxido enantiopuro **ii**, mediante una reacción de Andersen del reactivo de Grignard correspondiente y el (*S*)-(-)-*p*-toluensulfinato de mentilo. Se sabe que los carbaniones bencílicos derivados de **ii** sufren reacciones de alquilación enantioselectiva,^{18,19} por lo que la reacción del anión derivado de **ii** con LDA, seguido de la adición de MeI, permitirá eventualmente, obtener los sulfóxidos enantiopuros **iii**. De igual manera, los carbaniones bencílicos de **iii**, sufren reacciones de alquilación diastereoselectiva, cuando se tratan con alquínilsulfonas. De tal manera que, los carbaniones de **iii** con diferentes alquínilsulfonas conducirán a los productos alquilados **1**.^{1,2} La reacción de los carbaniones de **1**, con alquenos electrofílicos (ésteres α,β -insaturados), permitirá acceder a los productos **5**, dependiendo de las condiciones de reacción. La hidrólisis posterior de estos compuestos conducirá a la formación de los ácidos alquínóicos **6**, y la subsecuente ciclación catalizada por Au producirá las lactonas de 6 y 7 miembros (**7**, **8**).



a). Mg, (-)-*p*-Toluensulfinato de Mentilo, THF, -78°C; b). LDA, CH₃I, THF, -78°C; c). LDA, TosCCR, THF, -78°C; d) LDA, (*E*)-R'CH=CHCO₂Me, THF, -78°C, e) LiOH (25 Eq.), MeOH, T. A. seguido de HCl hasta pH=4 f) AuCIPPh₃ (10%), AgOTf (10%), DCM T. A.

Esquema 27. Metodología propuesta.

Los productos alquilados (**1**) fueron preparados siguiendo las metodologías descritas en la literatura.¹

5.2 ADICIÓN CONJUGADA CON ÉSTERES α,β -INSATURADOS ALIFÁTICOS

A diferencia de la reacción del carbanión derivado de **1** con ésteres aromáticos α,β -insaturados (que conducen a la obtención de los alenos tetrasustituidos), la reacción con ésteres alifáticos α,β -insaturados conduce principalmente a la obtención de los productos cuaternizados, cuando se emplea LDA como base, esta reacción procede con excelentes rendimientos (Tabla 3).

La explicación de este resultado es posible, al considerar que en el intermediario de la reacción se lleva a cabo la coordinación completa con la base y de esta manera, se bloquea una de las caras por la presencia de los grupos *i*-Pr. Por otro lado, al no encontrarse el anión completamente libre, la carga estará localizada principalmente en la posición bencilpropargílica, de esta manera solamente los grupos poco voluminosos (H, CH₃) favorecen este tipo de adición.

Tabla 3. Resultados obtenidos de la reacción de adición conjugada con ésteres α,β -insaturados alifáticos.

Entrada	R	R'	Rend. (%)	D.R.
1	H	H	72%	98:2
2	Me	H	77%	89:8:2:1
3	H	Me	78%	6:4

Para confirmar la estructura de estos compuestos, se llevó a cabo la caracterización de estos mediante RMN (¹H, ¹³C, DEPT 135 Y DEPT 90), IR y EM. En la Ilustración 9, se presenta el espectro de RMN-¹H del compuesto **5B**. En donde se aprecia una señal en 1.87 ppm del tipo doble de doble, que integra para tres protones, dicha señal corresponde al metilo (C-7) directamente unido al metino (C-3). Enseguida aparece una señal en 1.86 ppm de tipo singulete, que integra para tres protones corresponde en este caso al metilo (C-8) unido al centro cuaternario (C-4). La siguiente señal de tipo singulete, que también integra para tres protones, que aparece en 2.26 ppm, corresponde al metilo

del tolilo. Así mismo se aprecian las señales de los dos protones diasterotópicos del metileno (C-2), en 2.37 y 2.63 ppm. La señal con la mayor multiplicidad (dqd) que se observa en 3.07 ppm, corresponde al metino (C-7). Finalmente se observa la señal del metoxilo en 3.60 ppm.

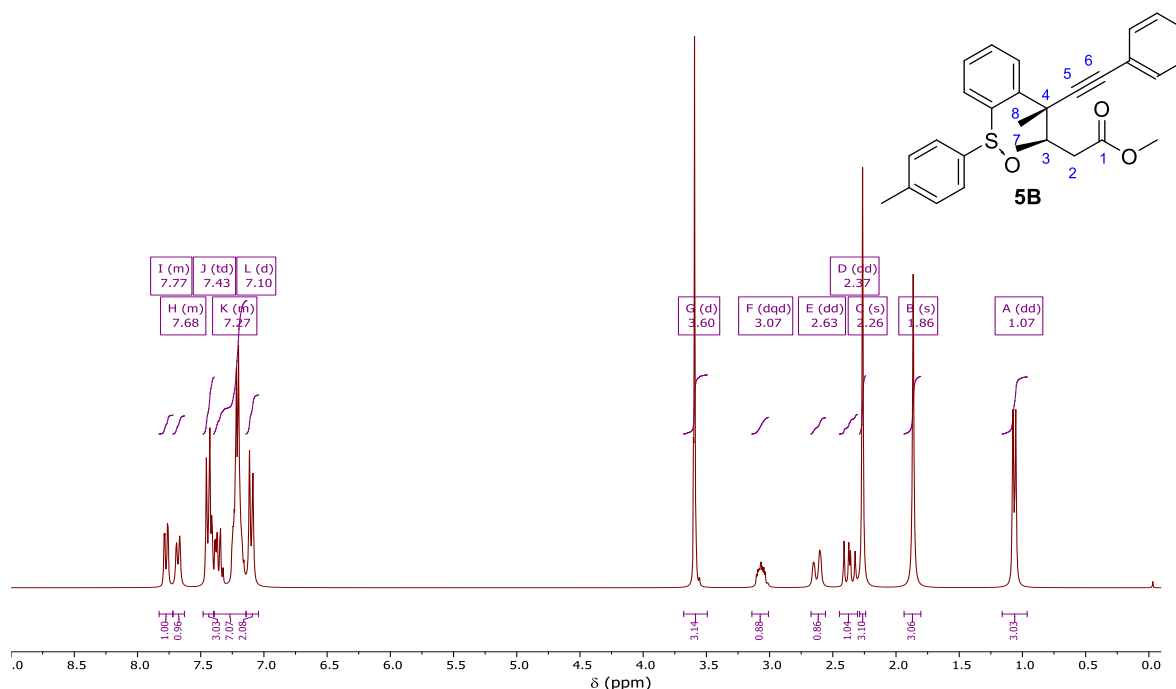


Ilustración 9. Espectro de RMN-¹H, del compuesto 5B.

El espectro de RMN-¹³C, Ilustración 10, muestra claramente siete señales en la zona de carbonos alifáticos. La señal de 15.15 ppm corresponde al metilo (C-7) directamente unido al metino (C-3). La señal de 21.27 ppm corresponde al metilo del grupo tolilo. La señal de 22.06 ppm corresponde al metilo (C-8) unido al carbono cuaternario (C-4). La señal del metileno (C-2) se observa en 38.51 ppm y la del metino (C-3) aparece en 41.21 ppm. El carbono cuaternario (C-4) aparece en 45.17 ppm. Finalmente se aprecia la señal del metoxi en 51.73 ppm. Así mismo aparecen las señales típicas de los carbonos *sp* correspondientes a los carbonos del alquino interno (C-5 y C-6), dichas señales aparecen en 93.70 y 87.85 ppm respectivamente. Por último, se aprecia la señal del carbonilo del éster en 173.24 ppm. En el espectro de IR se observa la banda típica de carbonilo en 1732 cm⁻¹. La espectrometría de masas de alta resolución permitió la determinación de la fórmula mínima C₂₈H₂₈O₃S₁:

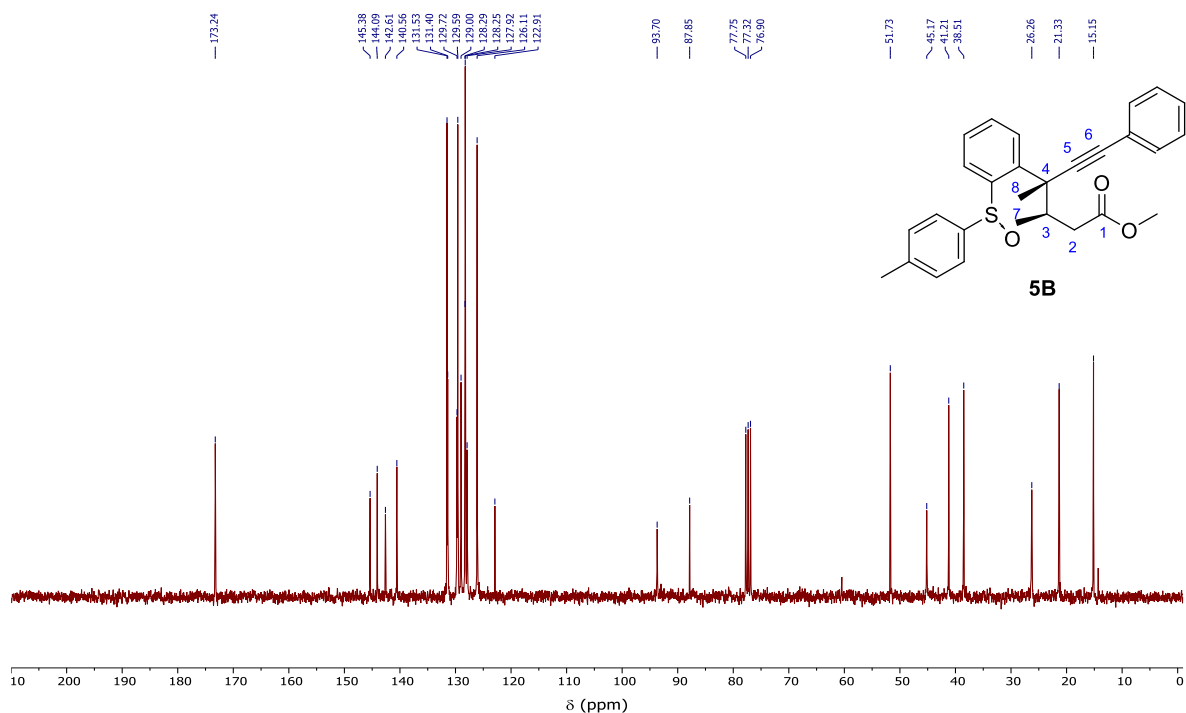
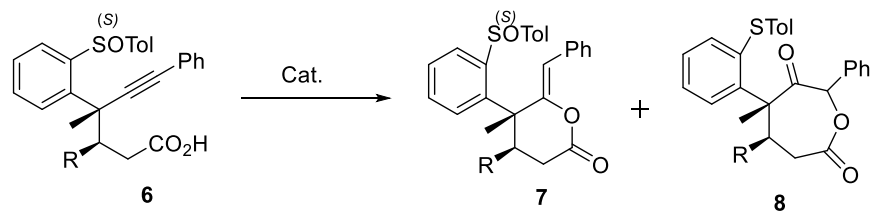


Ilustración 10. Espectro de RMN-¹³C, del compuesto 5B.

5.3 OBTENCIÓN DE LOS ÁCIDOS ALQUINÓICOS.

Una vez obtenidos los ésteres (5), se llevó a cabo su hidrólisis para obtener los ácidos alquinóicos correspondientes (6). Dicha hidrólisis fue posible en medio básico, mediante el empleo de LiOH (25 Eq.) en metanol, a temperatura ambiente.³⁸ Estas condiciones que son sumamente suaves, probaron ser ideales para la obtención de los ácidos, ya que esta reacción procedió cuantitativamente. En este caso particular la hidrólisis ácida está contraindicada debido a la posibilidad de racemización del grupo sulfinilo presente en la molécula.⁴

5.4 CICLACIÓN CATALIZADA POR METALES DE TRANSICIÓN.



Esquema 28. Ciclación de los ácidos alquinóicos, síntesis de lactonas.

Después de haber obtenido los ácidos alquinóicos (6), se procedió a probar la reacción de ciclación de estos compuestos, para obtener las lactonas correspondientes. Se probaron distintas condiciones de reacción y éstas se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Optimización de la reacción de ciclación de ácidos alquinoicos catalizada por metales de transición.

Entrada	R	Cat.	Disolvente	Rend. 7 (%)	Rend. 8(%)
1	H	CuBr (10%)	THF: H ₂ O	0%	0%
2	H	Ag ₂ CO ₃ (10%)	THF	0%	0%
3	H	AuClPPh ₃ (10%), Ag ₂ CO ₃ (10%)	MeCN	0%	20%
4	H	AuClPPh ₃ (10%), AgOTf(10%)	DCM	0%	62%
5	H	AuClPPh ₃ (10%), AgOTf(10%)	DCE	0%	0%
6	Me	AuClPPh ₃ (10%), AgOTf(10%)	DCM	36%	36%

Es importante mencionar, que solamente se pudieron obtener las lactonas mediante el empleo de Au(I) como catalizador, gracias principalmente a su alquino-filia, es decir, a la capacidad del Au para activar a los grupos alquino y a su preferencia sobre éstos. Esto dio lugar a la formación de las lactonas de 6 y 7 miembros (compuestos **7** y **8**).

La determinación de la estructura del compuesto **8A**, se llevó a cabo mediante técnicas de RMN (1H, 13C, DEPT 135 y DEPT 90), así como IR y EM. El espectro de RMN-¹H, se muestra en la Ilustración **11**, en el se aprecia en primer lugar una señal singulete que integra para tres protones, en 1.56 ppm, que corresponde al metilo unido al carbono cuaternario (C-5), la señal de tipo singulete del metilo del toliolo aparece en 2.28 ppm. Se observan tres señales que corresponden a los cuatro protones diasterotópicos de los metilenos (C-3 y C-4), dichas señales aparecen en 2.04, 2.89 y 3.18 ppm. Por último aparece una señal de tipo singulete, correspondiente al metino (C-7), cuyo desplazamiento hasta 5.74 ppm, se explica por ser carbono bencílico de base de oxígeno y α-carbonilo.

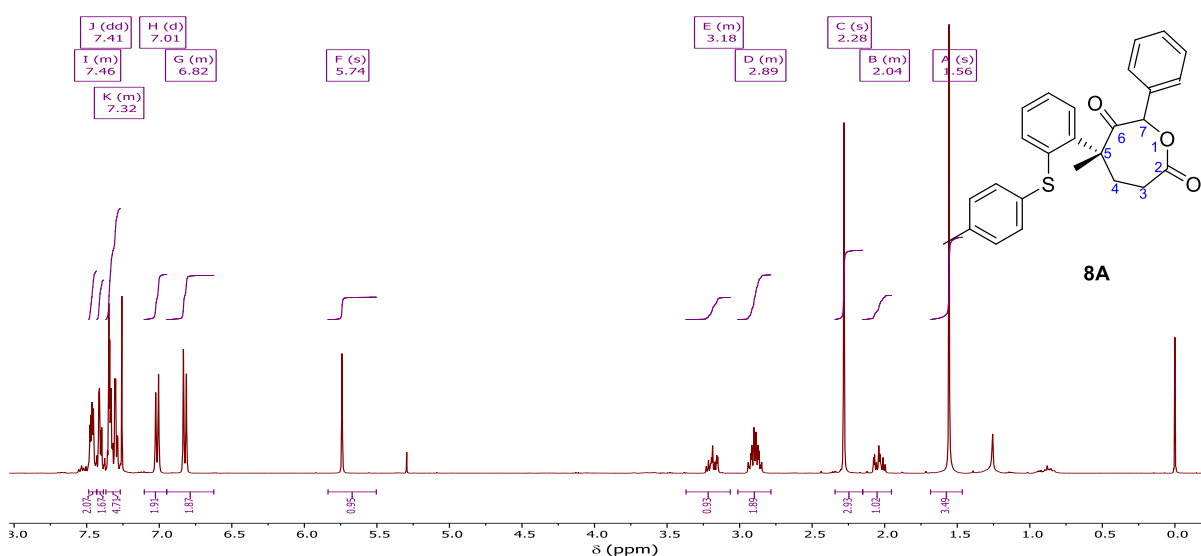


Ilustración 11. Espectro de RMN-¹H del compuesto **8A**.

El espectro de RMN- ^{13}C , Ilustración 12, muestra 6 señales de carbonos sp^3 , la señal de mayor campo en 21.02 ppm, corresponde al metilo del tolilo. La siguiente señal en 24.61 ppm corresponde al metilo unido al carbono cuaternario. Los metilenos (C-3 y C-4) aparecen en 33.31 y 34.58 ppm. El carbono cuaternario (C-5) se desplaza hacia un campo más bajo hasta un desplazamiento de 57.26 ppm, esto es debido al efecto del carbonilo, ya que se convierte en un carbono α -carbonilo, por último la señal del metino se desplaza hasta los 79.58 ppm, debido a ser un carbono bencílico, α -carbonilo y ser base de oxígeno. No se aprecian señales de carbonos sp (80-100 ppm). En la zona de carbonos sp^2 se aprecia la presencia de dos carbonos de tipo carbonílico, un carbonilo de la lactona en 172.19 ppm y un carbonilo de cetona en 203.95 ppm. El espectro de IR se aprecian dos bandas en 1742 y 1640 cm^{-1} , correspondientes a ambos grupos carbonilo.

De la espectrometría de masas de alta resolución, se determinó que la fórmula mínima del compuesto corresponde a $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{S}_1$, dicha fórmula mínima contiene únicamente tres átomos de oxígeno, esto es importante ya que sugiere que se llevó a cabo una transferencia de oxígeno (S-O a C=O) de manera intramolecular.

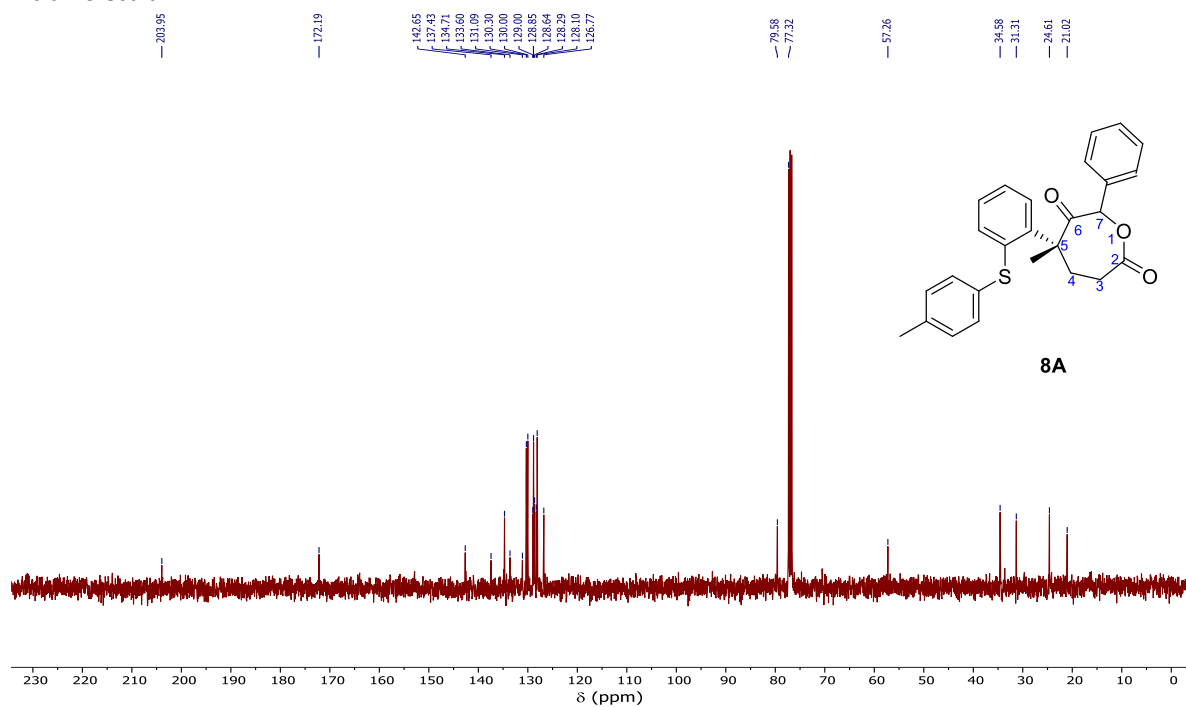
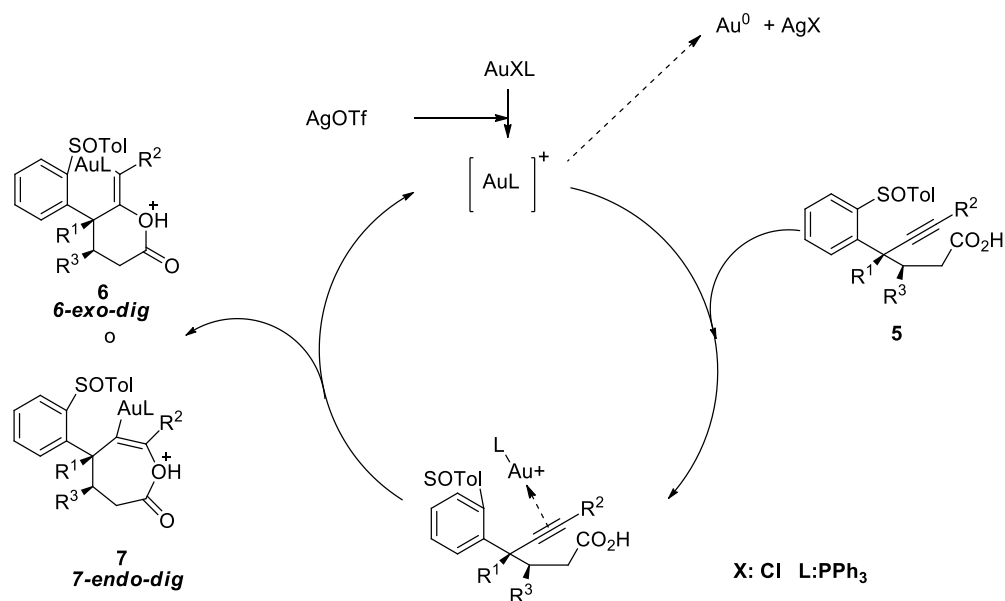
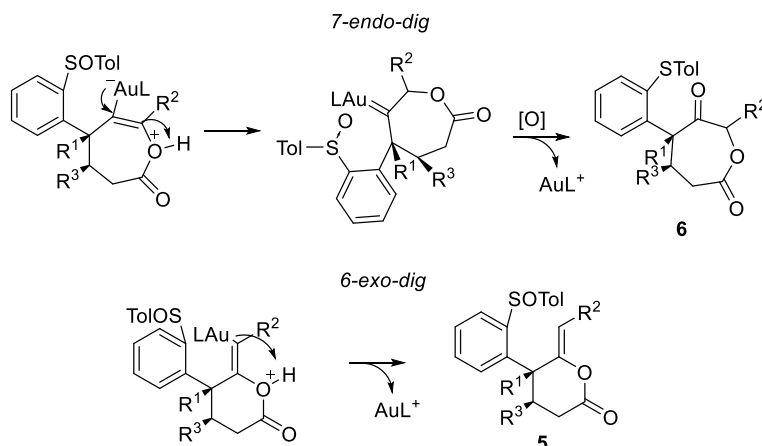


Ilustración 12. Espectro de RMN- ^{13}C del compuesto 8A.

La obtención de las oxepandionas **8**, se explica fácilmente a través del ciclo catalítico propuesto (Esquema 30) para la ciclación **7-endo-dig**. La formación de un segundo ciclo de 6 miembros, a través de un intermediario carbénico, posibilita la transferencia del átomo de oxígeno del grupo sulfínico³⁹⁻⁴¹ al anillo de 7 miembros, en una reacción tándem.



Esquema 29. Propuesta mecanística para la ciclación de los ácidos alquinoicos catalizada por Au(I)

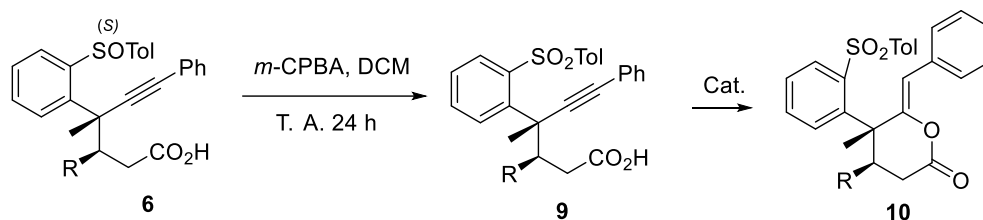


Esquema 30 (Continuación). Propuesta mecanística para la ciclación de los ácidos alquinoicos catalizada por Au(I)

5.5 INFLUENCIA DEL GRUPO SULFINILO EN LA REACCIÓN DE CICLACIÓN.

Para verificar la influencia del grupo sulfínilo en la reacción de ciclación catalizada por Au, se llevó a cabo la oxidación quimioselectiva del sulfóxido a la sulfona, mediante la reacción de los ácidos alquinoicos **6** con ácido *m*-CPBA. Una vez obtenidas las sulfonas correspondientes, se sometieron a las condiciones de reacción catalizadas por Au(I), Esquema **31**.

Esquema 31. Reacción de ciclación de los ácidos alquinóicos sulfonilados.



Entrada	R	Rend. (%)
1	H	77%
2	Me	90.6%

Es importante hacer notar, que no se observó la formación del producto **7-endo-dig**, ni la transferencia de oxígeno. Esto se puede explicar debido a que los oxígenos presentes en la sulfona son menos nucleofílicos.

Fue posible obtener un cristal adecuado **10A y 10B** para su estudio por difracción de rayos X, lo que permitió la asignación de la configuración absoluta de todos los productos obtenidos. (*S_s*, *R*, *S*)

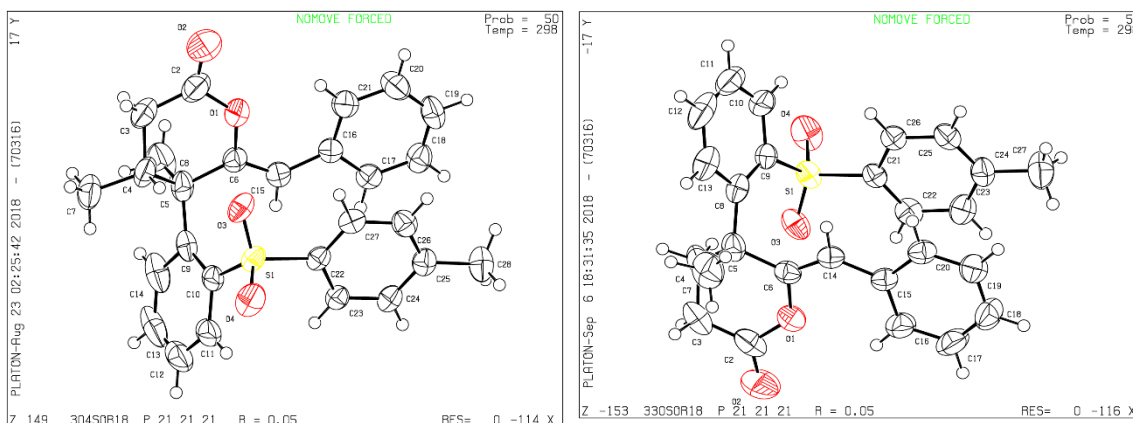


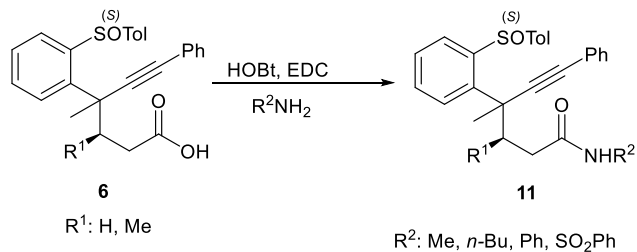
Ilustración 13. Representación ORTEP de los productos 10A y 10B

5.6 REACCIONES DE SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA DE LOS ÁCIDOS CARBOXÍlicos PARA LA FORMACIÓN DE AMIDAS.

Al observar que se podían obtener las lactonas con rendimientos moderados, se tomó la decisión de probar la posibilidad de realizar el mismo procedimiento con las amidas para la obtención de lactamas.

Debido a que no fue posible la obtención de las amidas (**11**) directamente mediante la reacción de adición conjugada 1,4, con amidas α,β -insaturadas, se procedió a realizar su preparación a partir de los ácidos alquinóicos **6**. Para ello se utilizó una metodología para el acoplamiento a partir del éster de benzotriazol activado y una amina primaria (Tabla 5).

Tabla 5. Resultados obtenidos en la síntesis de amidas, a partir de los ácidos carboxílicos.

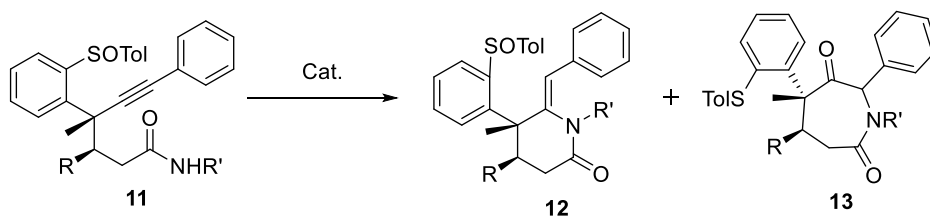


Entrada	Ácido	Amina	Rdto (%)
1	5a	n-Butilamina	40%
2	5b	n-Butilamina	79%
3	5b	Anilina	77%

5.7 REACCIONES DE CICLACIÓN INTRAMOLECULAR DE AMIDAS

Una vez obtenidas las amidas, se procedió a intentar la reacción de ciclación intramolecular catalizada por diferentes metales de transición, con el objetivo de obtener las correspondientes lactamas. Los resultados se muestran en la Tabla 6. Es importante mencionar, que una de las amidas (R=Me, R'=Ph), logró cristalizar, lo que permitió determinar su estructura por Difracción de Rayos X, Ilustración 14. Este resultado es importante, porque demuestra que se obtienen las amidas, pero no son capaces de ciclar. Solamente se obtiene el producto de ciclación, con la amida (R=H, R'=Bu). Esto muy probablemente, se deba a que esta amida es más nucleofílica.

Tabla 6. Reacciones de ciclación intramolecular de amidas, síntesis de lactamas..



R	R'	Condiciones	Observaciones
H	Bu	AuClPPh ₃ (10%), AgOTf (10%) CH ₂ Cl ₂	No se observó la formación de las lactamas.
Me	Bu	AuClPPh ₃ (10%), AgOTf (10%) CH ₂ Cl ₂	No se observó la formación de las lactamas. Se probó también en MeCN así como en 1,2-dicloroetano como disolventes, sin resultados.
H	Bu	Ag ₂ CO ₃ , TBAI, Trifluorotolueno	Se obtuvo solamente el producto de ciclación 6- <i>exo</i> -dig, rdto.39%
Me	Ph	Ag ₂ CO ₃ , TBAI, Trifluorotolueno	Se probó también en tolueno como disolvente. No se observó la formación de las lactamas.
Me	SO ₂ Tol	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (10%), AcONa, O ₂ , THF	No se observó la formación de las lactamas.
Me	Quinolina	Ag ₂ CO ₃ , TBAI, Trifluorotolueno	No se observó la formación de las lactamas.

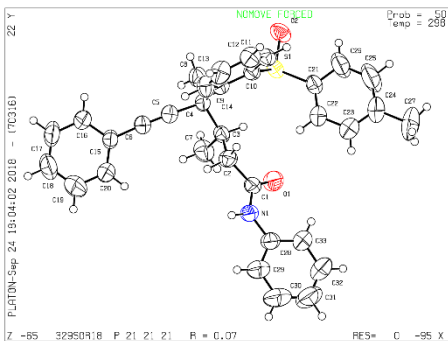
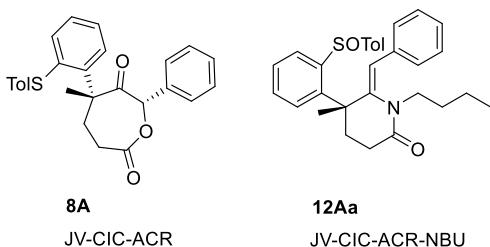


Ilustración 14. Representación ORTEP de la amida 11Bb.

Para confirmar si nuestros compuestos poseían algún tipo de actividad biológica, se enviaron muestras al Laboratorio de Pruebas Biológicas del Instituto de Química, en donde se decidió realizarles una prueba de cribado celular (*screening* celular), con diversas líneas tumorales celulares. Esto se realizó únicamente para los compuestos más interesantes, en particular se decidió enviar el compuesto **8A** (oxepan-2,6-diona) y **12a** (lactama de *n*-butilo), observando una ligera actividad biológica contra las células cancerosas de las líneas celulares del sistema nervioso central y leucemia, en donde se reportaron los mejores % de inhibición (50-60%). Estos resultados no fueron considerados

adecuados, para continuar con mayores estudios, pero representan un avance en la investigación de este tipo de moléculas.



Ensayo: Citotoxicidad en líneas celulares cancerosas humanas

Investigador: Dr Rubén Sánchez O.

Tipo de ensayo: Screening primario

Concentración: 25 μ M. **vehículo:** DMSO

U251= glía de sistema nervioso central, PC-3= próstata, K562= leucemia, HCT-15= colon,

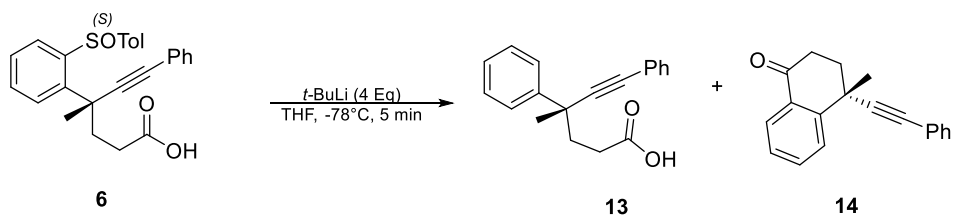
MCF-7= mama, SKLU= pulmón. COS-7: línea celular de riñón de mono (no cancerosa):

NC: no citotóxica, PD: pendiente

Muestra	Código	% de inhibición del crecimiento por la línea celular						
		U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	COS7
JV-CIC-ACR	SOR1	62.7	32.3	55.6	6.2	NC	NC	PD
JV-CIC-ACR-NBU	SOR2	1.7	51.0	42.1	29.7	16.7	16.2	PD

Ilustración 15. Estudios de citotoxicidad en líneas celulares.

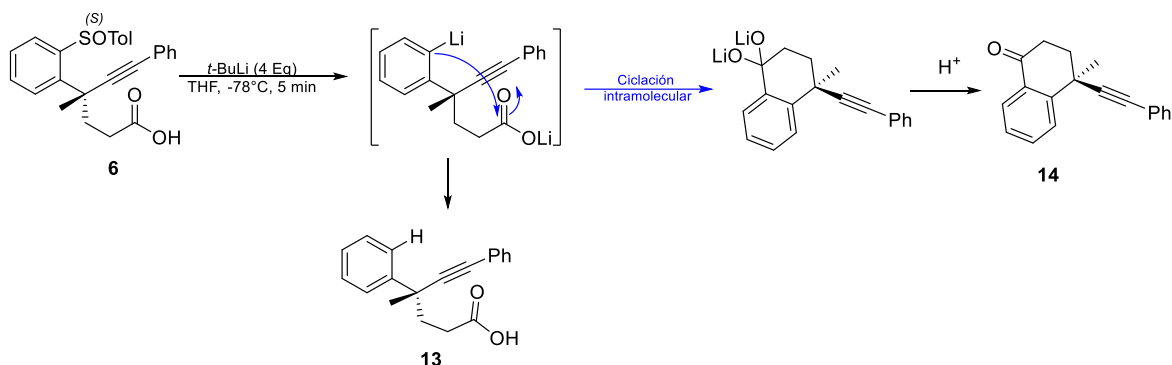
5.8 REMOCIÓN DEL AUXILIAR QUIRAL



Esquema 32. Remoción del Auxiliar quiral, ácidos alquinóicos.

La remoción del auxiliar quiral es la última etapa de la secuencia sintética y una de las más importantes (Esquema 32). Y se intentó sobre los ácidos alquinóicos **6**, debido a la posibilidad de que el grupo carbonilo de los ésteres **5**, pudiera sufrir adiciones nucleofílicas.

La reacción de estos ácidos **6** con *t*-BuLi (4 Eq.), permitió la obtención de los ácidos desulfínilados **13** con rendimientos moderados y la tetralona **14**, cuya formación se explica a través de una ciclación intramolecular del carbanión intermediario (Esquema 33).



Esquema 33. Propuesta mecanística para la obtención de la tetralona y los ácidos alquinóicos desulfínilados.

5.9 OTROS EJEMPLOS DE ADICIÓN CONJUGADA 1,4 CON ALQUENOS ELECTRÓFILICOS

Una vez que se pudo comprobar que se llevaba a cabo la adición conjugada 1,4 con los ésteres alquinóicos, se decidió probar si esta reacción también procedía cuando se utilizan cetonas α,β -insaturadas como sustratos. Para ello se llevó a cabo una serie de ensayos los cuales se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7. Ejemplos de adición conjugada 1,4 con diversos alquenos electrófilicos.

Ensayo	Electrófilo	Rdto (%)	R. D.
1		30%	98:2
2		42%	75:25
3		70%	No determinado
4		28%	No determinado
5		<5%	No determinado
6		<5%	No determinado
7		No se observó reacción	

Sorprendentemente la reacción se lleva a cabo; sin embargo, los resultados no son tan prometedores como cuando se trabaja con los ésteres α,β -insaturados. Cuando la reacción se efectúa con MVK (metil vinil cetona), se obtienen buenas relaciones diastereoméricas, como era de

esperarse ya que la adición en la posición β - está muy disponible. Sin embargo, el rendimiento de la reacción es bajo (30%).

Cuando se utilizan cetonas cíclicas, la reacción también procede; sin embargo debido a que los protones diastereotópicos caen dentro de la misma región en RMN- ^1H , no fue posible determinar la relación diastereomérica en algunos casos (Ensayos 3 y 4).

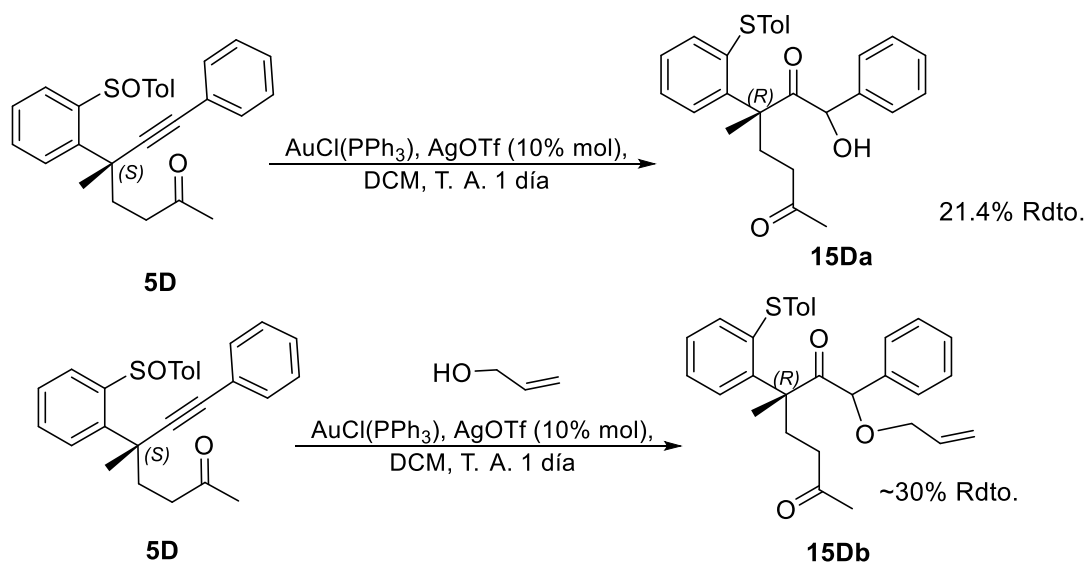
Cuando la posición β - del doble enlace se encuentra muy impedida, la reacción simplemente no procede, y solamente se observaron trazas del producto.

Por último, se probó la reacción empleando una amida α,β -insaturada como electrófilo (Ensayo 7) y esta amida simplemente no reaccionó. Por lo que la reacción con amidas, no es posible llevarla a cabo mediante esta metodología y debe realizarse a partir de los ácidos carboxílicos.

5.10 REACCIÓN DE LAS CETONAS BAJO CONDICIONES DE CICLACIÓN INTRAMOLECULAR CATALIZADAS CON AU.

En un intento por elucidar el mecanismo de la reacción de ciclación que da lugar a la transferencia de oxígeno del sulfóxido, se llevó a cabo la reacción con cetonas catalizadas con Au, y se observó que dicha transferencia sí procede, así como la adición de agua del medio de reacción, para dar el compuesto 2,6-dicarbonílico (**15Da**).

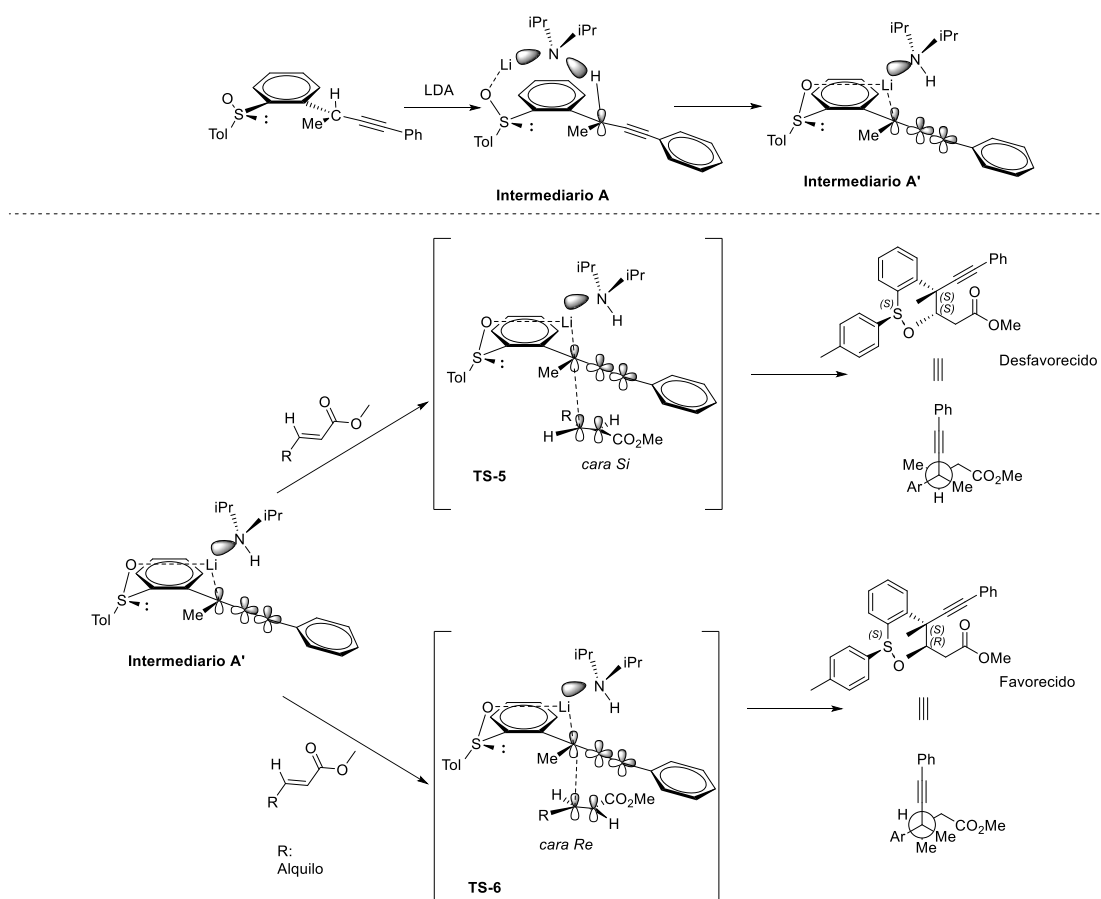
Para verificar si la adición de agua provenía del medio de reacción se decidió adicionar alcohol alílico con la doble finalidad de verificar la formación del éter alílico y observar si se llevaban a cabo las reacciones sucesivas debido a la presencia del catalizador de Au. Se obtiene únicamente el compuesto 2,6-dicarbonílico (**15Db**) que se muestra en el siguiente esquema, aunque con rendimientos bajos.



6 PROPUESTA MECANÍSTICA

Finalmente, con los datos obtenidos de selectividad y configuración absoluta de los productos, así como con las evidencias experimentales descritas previamente,¹⁻³ pudimos proponer un posible

mecanismo de reacción para la transformación asimétrica presentada (S_S , S , R , Esquema 34). La utilización de LDA como la base, conduce en un primer paso de la reacción a la formación del **Intermediario A**, como está descrito previamente en la literatura y sustentado en cálculos teóricos.² Este intermediario puede evolucionar al **Intermediario A'**, en el cual la coordinación del litio con el oxígeno del grupo sulfinilo, estabiliza el carbanión formado; así mismo, el LDA bloquea cualquier ataque por la cara superior del recién generado carbanión. En un paso subsecuente, la adición del crotonato de metilo debe efectuarse por la cara inferior del carbanión, y el ataque se realiza a través de la cara *Re* del éster (**TS-6**), obteniendo de esta manera el producto de cuaternización con la configuración (S,R). Por otro lado, el ataque por la cara *Si*, está menos favorecida ya que el grupo *p*-tolilo presenta un impedimento estérico (**TS-5**), lo que daría lugar al producto de cuaternización con la configuración (S,S).



Esquema 34. Propuesta mecanística para la reacción de cuaternización de carbaniones bencilpropargílicos o-sulfinilados.

7 CONCLUSIONES

- Fue posible llevar a cabo la adición de diversos ésteres β -alifáticos α , β -insaturados, lo que permitió la obtención de ésteres alquínicos **5**, con buenos excesos diastereoméricos. Dichos ésteres fueron sometidos a hidrólisis básica con LiOH, lo que permitió la formación de los ácidos alquínicos **6**, de manera cuantitativa.

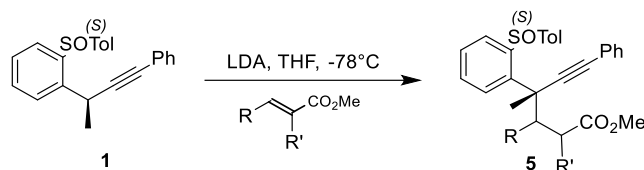
- La ciclación de los ácidos alquinóicos **6**, fue posible cuando se usó Au(I) como catalizador. Esto permitió la obtención de las lactonas correspondientes de 6 y 7 miembros, presentándose además una transferencia de oxígeno del grupo sulfóxido de manera inesperada.
- La oxidación del grupo sulfóxido a la sulfona correspondiente, se llevó a cabo de manera quimioselectiva empleando *m*-CPBA (ácido *m*-cloroperbenzoico). Una vez obtenidos los ácidos alquinóicos correspondientes con el grupo sulfona, se emplearon en la reacción de ciclación catalizada por Au(I), observándose exclusivamente la formación de las lactonas de 6 miembros, sin la presencia de los productos de transferencia de oxígeno.
- Fue posible llevar a cabo la desulfonilación de los ácidos alquinóicos, mediante el empleo de *t*-BuLi como base, obteniéndose de esta manera los ácidos alquinóicos desulfonilados. Sorpresivamente se obtuvieron como productos secundarios las tetralonas en buenos rendimientos, cuya formación se explica a través de una cicloadición intramolecular del carbanión intermediario y el grupo carbonilo del ácido.
- Finalmente, la asignación de la configuración absoluta (*Ss*, *R*, *S*) de todos los compuestos se pudo llevar a cabo, gracias a la obtención de los cristales **7B**, **10A** y **10B** adecuados para su estudio por difracción de rayos X.

8 PARTE EXPERIMENTAL

8.1 MÉTODOS GENERALES

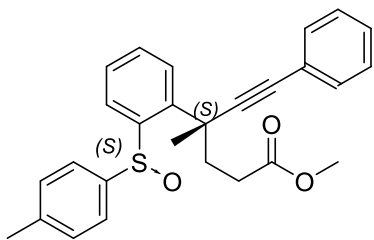
Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato de punto de fusión Culatti, en tubos capilares abiertos y no están corregidos. Todas las reacciones sensibles a la humedad fueron realizadas en material de vidrio seco en horno y equipados con septums de goma, bajo presión positiva de argón y monitoreados por CCF, empleando cromatoplasmas Kieselgel G60 F254 y fueron visualizadas bajo luz ultravioleta o utilizando como revelador ácido fosfomolibdico. Los disolventes fueron secados de conformidad con las metodologías descritas en la literatura.^{20,21} La purificación por cromatografía flash se realizaron empleando sílica gel 60 (230-400 mallas ASTM). Los espectros de RMN ¹H y ¹³C, fueron obtenidos en un espectrómetro Jeol Eclipse a 300 y 75 MHz respectivamente, a temperatura ambiente empleando CDCl₃ y utilizando TMS como estándar interno. Los espectros de masas fueron obtenidos en un equipo Jeol AccuTOF JMS-T100LC y medidos a 70 eV y 190°C. Los espectros de IR fueron obtenidos en un equipo FT-IR Brucker Tensor 27. Las rotaciones ópticas fueron determinadas a 20°C y la concentración está expresada en g/100 mL, y fueron determinados en un Polarímetro Perkin Elmer 343. Las materias primas (**1**) preparados de acuerdo a procedimientos previamente reportados.¹ La preparación de los catalizadores de Au, se llevó a cabo siguiendo los procedimientos descritos en la literatura.^{42,43}

8.2 PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA REACCIÓN DE ADICIÓN DE MICHAEL, DE CARBANIONES BENCIL-PROPARGÍlicos *O*-SULFINILADOS CON ACEPTORES DE MICHAEL. (5)



A una solución con agitación de **1**, (0.15 mmol) en 5 mL de THF seco bajo atmósfera de Ar, a -78°C, se adicionó una solución recién preparada de LDA (0.165 mmol, 1.1 Eq.). Después de agitar por 30 min, se agregó una solución del éster α,β -insaturado correspondiente (0.195 mmol, 1.3 Eq.) en 5 mL de THF. La mezcla se dejó reaccionar hasta agotar la materia prima, aproximadamente 30 min. Y se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl (5 mL). Se dejó alcanzar la temperatura ambiente, las fases se separaron y a la fase acuosa se le extrajo con AcOEt (3x10 mL). Se juntaron las fases orgánicas, se lavaron con NaCl sol. sat. (1x10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anh., se filtraron y se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida en el rotavapor. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna flash, empleando sílica gel y mezclas de Hexano:AcOEt como eluyentes, que se describen en cada caso.

(4*S*, 5*S*)-4-metil-6-fenil-4-(2-(*p*-tolilsulfinil) fenil) hex-5-inoato de metilo (5A)



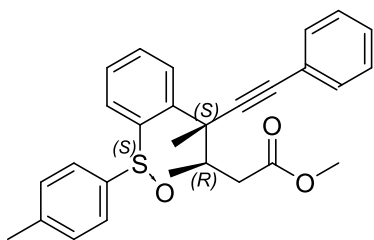
Reacción de **1** con acrilato de metilo. Aceite transparente.

Rendimiento: 77%. D. R. 98:2. Hexano:AcOEt 7:3.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.98 – 7.81 (m, 1H), 7.66 – 7.51 (m, 1H), 7.51 – 7.34 (m, 4H), 7.24 (q d, J = 5.9, 4.9, 2.8 Hz, 5H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.72 – 2.32 (m, 4H), 2.21 (d, J = 15.2 Hz, 3H), 1.86 (s, 3H). **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 173.24, 145.2, 143.4, 142.6, 140.4, 131.3, 129.4, 129.0, 128.7, 128.0,

126.4, 126.0, 51.6, 39.9, 39.0, 30.5, 29.3, 21.1. $[\alpha]_D^{20}$: -233 (c, 1.02, CHCl₃). **HRMS (ESI+)** Calculado para C₂₇H₂₇O₃S₁: 431.16809. Obtenido 431.16874. **IR (cm⁻¹):** Película, 3057, 2949, 2926, 1733, 1595, 1490, 1437, 1375, 1298, 1260, 1196, 1167, 1079, 1047, 1027, 810, 758, 736, 694, 618, 537, 508, 474.

(3*R*, 4*S*, 5*S*)-3,4-dimetil-6-fenil-4-(2-(*p*-tolilsulfinil) fenil) hex-5-inoato de metilo (5B)

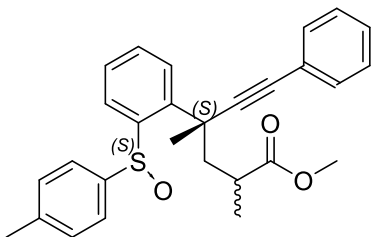


Reacción de **1** con crotonato de metilo. Aceite ligeramente amarillento. **Rendimiento:** 75%. D. R. 89:8:2:1. Hexano:AcOEt 85:15.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.82 – 7.74 (m, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 1H), 7.49 – 7.29 (m, 4H), 7.21 (tdd, J = 6.7, 4.8, 2.4 Hz, 5H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 2.6 Hz, 3H), 3.06 (ddt, J = 13.4,

6.7, 3.4 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 15.4, 3.1 Hz, 1H), 2.45 – 2.29 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.07 (dd, J = 6.7, 2.3 Hz, 3H). **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 172.9, 145.1, 143.8, 142.3, 140.2, 131.2, 131.1, 129.4, 129.3, 128.7, 128.0, 127.9, 127.6, 125.8, 122.6, 93.4, 87.5, 51.4, 44.9, 40.9, 38.2, 25.9, 21.0, 14.8. $[\alpha]_D^{20}$: -196 (c, 1.2, CHCl₃). **HRMS (ESI+)** Calculado para C₂₈H₂₉O₃S₁: 445.18374. Obtenido 445.18479. **IR (cm⁻¹):** Película, 3055, 2979, 2948, 2925, 1732, 1594, 1490, 1436, 1373, 1329, 1298, 1261, 1174, 1078, 1046, 1027, 915, 840, 810, 757, 734, 693, 655, 618, 585, 535, 510, 468.

(4*S*, 5*S*)-2,4-dimetil-6-fenil-4-(2-(*p*-tolilsulfinil) fenil) hex-5-inoato de metilo (5C)

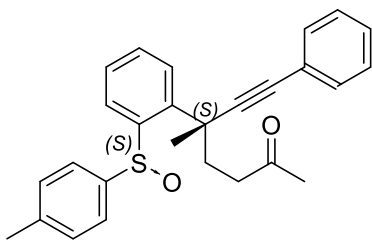


Reacción de **1** con metacrilato de metilo. Rendimiento: %. D. R. 6:4. Mezcla inseparable. Eluyente: Hexano:AcOEt 7:3

RMN-¹H (301 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.56 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.94-2.75 (m, 1,6H), 2.69-2.63(m, 1,6H), 2.29 (s, 3H), 2.28 (s, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.82 (s, 2H), 1.23 (d, J = 9 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 9Hz, 2H). **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 177.0, 176.8, 145.7, 144.2, 143.8, 142.9,

142.8, 140.4, 140.3, 131.4, 131.4, 131.3, 129.4, 129.2, 129.1, 128.8, 128.8, 128.0, 128.0, 126.4, 126.3, 126.1, 95.4, 95.1, 86.3, 86.0, 51.8, 51.7, 47.7, 47.4, 40.0, 39.8, 37.3, 37.0, 29.4, 29.0, 21.2, 19.8. **HRMS (ESI+)** Calculado para C₂₈H₂₉O₃S₁: 445. 318374. Obtenido: 445.18493.

(5S, Ss)-5-metil-7-fenil-5-(2-(*p*-tolilsulfinil) fenil) hept-6-in-2-ona (5D)



Reacción de **1** con Metil-Vinil-Cetona. Aceite ligeramente amarillento. **Rendimiento:** 30% Eluyente: Hexano:AcOEt (7:3)

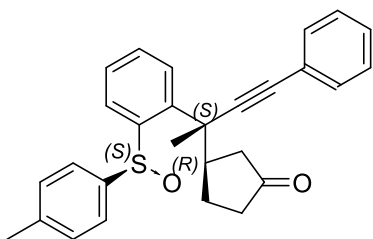
RMN-¹H (301 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.93 – 7.82 (m, 1H), 7.63 – 7.54 (m, 1H), 7.53 – 7.36 (m, 4H), 7.36 – 7.16 (m, 4H), 7.21 – 7.07 (m, 2H), 2.78 – 2.31 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.83 (s, 3H).

RMN-¹³C (76 MHz, CDCl₃) δ ppm: 207.8, 145.4, 143.5, 142.7, 140.6, 131.4, 129.5, 129.0, 128.8, 128.1, 126.5, 126.1, 122.8, 94.9,

86.2, 40.0, 39.9, 38.0, 30.0, 29.8, 21.2. **HRMS (ESI+)** Calculado para C₂₇H₂₇O₂S₁: 415. 17317.

Obtenido: 415.17387. **IR (cm⁻¹):** 3404, 3056, 2976, 2925, 1712, 1594, 1490, 1461, 1439, 1359, 1296, 1210, 1164, 1080, 1030, 912, 810, 758, 699, 618, 588, 537, 507, 475.

(3R, Ss)-3-((2S)-4-fenil-2-(2-(*p*-tolilsulfinil)fenil)but-3-in-2-il)ciclopentan-1-ona (5E)



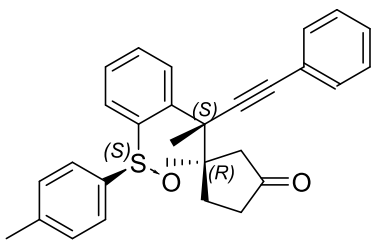
Reacción de **1** con ciclopentenona. Aceite ligeramente amarillento.

Rendimiento: 42% Eluyente: Hexano:AcOEt (7:3)

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.04 – 7.96 (m, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 1H), 7.54 – 7.39 (m, 4H), 7.43 – 7.36 (m, 2H), 7.36 – 7.21 (m, 9H), 7.16 (p, *J* = 3.1, 2.5 Hz, 2H), 3.00 – 2.85 (m, 1H), 2.55 – 2.34 (m, 4H), 2.33 (s, 6H), 2.13 – 1.98 (m, 1H), 1.99 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 1.90 (s, 4H). **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 217.5, 144.7, 143.2, 142.8,

140.9, 131.4, 129.7, 128.9, 128.8, 128.7, 128.4, 128.4, 128.3, 127.6, 126.2, 92.5, 88.7, 48.7, 44.9, 41.5, 38.7, 28.5, 26.0, 21.2. **HRMS (ESI+)** Calculado para C₂₈H₂₇O₂S₁: 427. 17317. Obtenido: 427.17313.

(3R, Ss)-3-metil-3-((2S)-4-fenil-2-(2-(*p*-tolilsulfinil)fenil)but-3-in-2-il)ciclopentan-1-ona (5F)

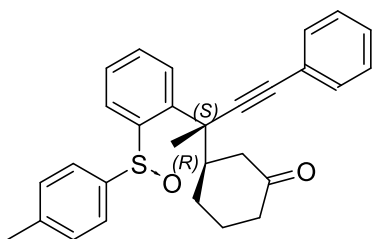


Reacción de **1** con Metilciclopentenona Aceite ligeramente amarillento. **Rendimiento:** 28% Eluyente: Hexano:AcOEt (7:3)

RMN-¹H (301 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.94 – 7.85 (m, 1H), 7.52 – 7.34 (m, 5H), 7.19 (dd, *J* = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 7.17 – 7.03 (m, 4H), 7.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.03 (q, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.87 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 2.55 – 2.28 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.20 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.03 (s, 3H). **RMN-¹³C (76 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 218.2, 147.7,

143.9, 140.7, 140.0, 131.2, 130.6, 129.3, 128.8, 128.6, 128.4, 128.2, 126.0, 122.5, 95.8, 88.2, 77.7, 77.2, 76.8, 49.8, 48.3, 47.1, 36.9, 32.3, 27.9, 21.3, 20.9. **IR (cm⁻¹):** Película, 3462, 3055, 2974, 2925, 1739, 1594, 1489, 1461, 1402, 1377, 1344, 1268, 1162, 1125, 1078, 1043, 1020, 918, 896, 843, 809, 758, 733, 693, 638, 617, 589, 536, 495, 470.

(3*R*, S*s*)-3-((2*S*)-4-fenil-2-(2-(*p*-tolilsulfinil)fenil)but-3-in-2-il)ciclohexan-1-ona (5*G*)



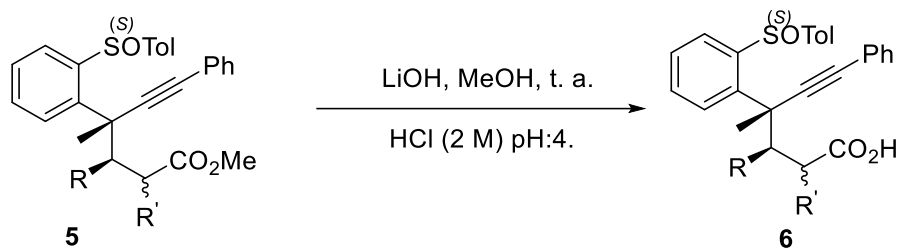
Reacción de **1** con ciclohexenona. Aceite ligeramente amarillento.

Rendimiento: 70%. Eluyente: Hexano:AcOEt (7:3)

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.12 – 7.87 (m, 1H), 7.88 – 7.64 (m, 1H), 7.56 – 7.37 (m, 4H), 7.35 – 7.21 (m, 5H), 7.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.93 (dd, *J* = 12.7, 5.8 Hz, 1H), 2.38 (d, *J* = 33.1 Hz, 7H), 2.19 – 1.65 (m, 7H).

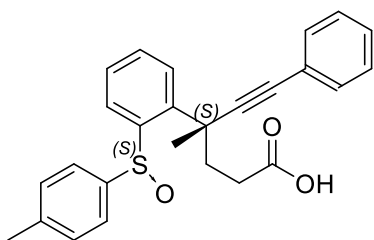
RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 217.5, 144.6, 143.1, 142.6, 140.8, 131.3, 129.6, 128.7, 128.5, 128.3, 128.2, 127.4, 126.0, 122.4, 92.4, 88.5, 77.4, 77.0, 76.6, 48.6, 44.6, 41.3, 38.6, 28.4, 25.9, 21.1.

8.3 PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA HIDRÓLISIS DE LOS ÉSTERES BENCIL-PROPARGÍLICOS CUATERNARIOS. (5) SÍNTESIS DE LOS ÁCIDOS ALQUINÓICOS (6).



A una solución del éster **5** (0.3 mmol, 1 Eq.) en metanol (10 mL) a temperatura ambiente, se adicionó una solución acuosa de LiOH (3.75 mL, 2 M, 25 Eq.). Se mantuvo en agitación por 18 h a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción fue vertida en un vaso de precipitados que contenía hielo. Se acidificó con HCl (2.5 M) hasta pH 4 y el ácido carboxílico resultante fue disuelto en DCM (10 mL). Se separaron las fases y la acuosa se extrajo con DCM (3x10 mL). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (1x10mL), se secaron con Na₂SO₄ anh., se filtraron y se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida en el rotavapor. El crudo obtenido fue utilizado sin mayor purificación.

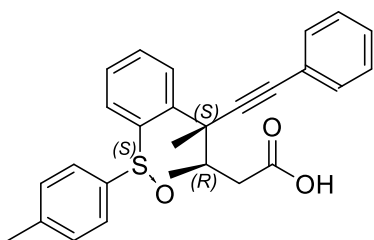
Ácido (4*S*, 5*S*)-4-metil-6-fenil-4-(2-(*p*-tolilsulfinil) fenil) hex-5-inoico (6A)



Hidrólisis del éster **5A**, Rendimiento: cuantitativo. Sólido blanco.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.79 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 2H), 7.50 – 7.31 (m, 5H), 7.25 – 7.11 (m, 6H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.54 (td, J = 15.5, 13.8, 7.5 Hz, 2H), 2.41 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.82 (s, 3H). **RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 145.0, 143.5, 142.1, 140.5, 131.6, 131.5, 129.5, 129.2, 128.9, 128.0, 126.4, 126.2, 122.9, 95.4, 86.0, 39.6, 39.0, 29.0, 21.2. **[α]_D²⁰:** -227.5 (c, 1.48, CHCl₃). **HRMS (ESI+)** Calculado para C₂₆H₂₅O₃S₁: 417.15244 Obtenido: 417.15196. **IR (cm⁻¹):** Película, 3057, 29801, 2926, 2871, 2672, 2591, 1949, 1907, 1724, 1597, 1573, 1491, 1463, 1443, 1400, 1378, 1303, 1216, 1186, 1137, 1081, 1044, 1025, 915, 838, 809, 757, 692, 666.

Ácido (3*R*, 4*S*, 5*S*)-3,4-dimetil-6-fenil-4-(2-(*p*-tolilsulfinil) fenil) hex-5-inoico (6B)

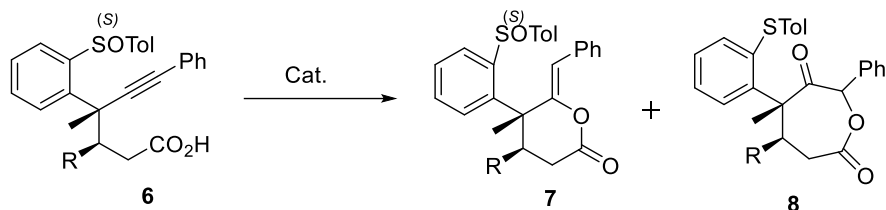


Hidrólisis del éster **5B**, Rendimiento: cuantitativo

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9.48 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 – 7.30 (m, 4H), 7.23 – 7.14 (m, 5H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.09 (dtd, J = 13.2, 6.6, 2.8 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.41 – 2.30 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.04 (d, J = 6.6 Hz, 3H). **RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 177.3, 144.6, 144.1, 141.8, 140.5, 131.4, 131.3, 129.7, 129.4, 128.9, 128.1, 128.0, 127.6, 126.1, 122.7, 93.9, 87.7, 44.7, 40.7, 38.3, 25.5, 21.2, 14.8. **[α]_D²⁰:** -252.1 (c, 0.85, CHCl₃). **HRMS (ESI+)** Calculado para C₂₇H₂₇O₃S₁: 431.16809. Obtenido: 431.16766. **IR (cm⁻¹):** Película, 3058, 2982, 2926,

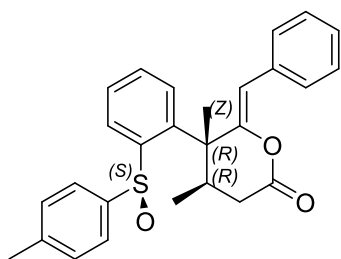
2634, 2581, 1724, 1597, 1574, 1491, 1463, 1443, 1399, 1381, 1329, 1297, 1256, 1149, 1080, 1045, 1001, 917, 889, 841, 810, 757, 692, 665.

8.4 PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA CICLACIÓN DE ÁCIDOS ALQUINÓICOS. SÍNTESIS DE LACTONAS (7,8)



A una solución de **6** (0.3 mmol, 1 Eq.) en DCM seco (5 mL), protegida de la luz, se adicionó AuClPPH₃ (10% mol) y AgOTf (10% mol). La mezcla de reacción se dejó reaccionar por 24 h y se filtró sobre celita, se lavó con AcOEt (3x5 mL). Del filtrado obtenido, se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida en el rotavapor, el crudo de reacción se purificó por cromatografía de silica gel, empleando mezclas de Hexano:AcOEt reoprtadas en cada caso, como eluyente para obtener los compuestos **7** o **8**.

(4R, 5R)-6-((Z)-benziliden)-4,5-dimetil-5-(2-(p-tolilsulfinil) fenil) tetrahidro-2H-piran-2-ona (7B)

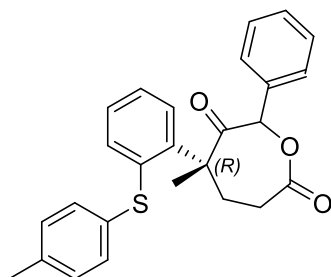


Partiendo del ácido carboxílico **6B** bajo las condiciones de reacción. Sólido blanco. **Rendimiento:** 36%. Hexano: AcOEt 1:1.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.11 – 7.99 (m, 1H), 7.65 – 7.38 (m, 6H), 7.33 – 7.12 (m, 6H), 7.06 – 6.94 (m, 2H), 5.18 (s, 1H), 3.16 (dq, J = 8.9, 6.7, 4.9 Hz, 1H), 2.66 – 2.53 (m, 1H), 2.44 (dd, J = 18.0, 8.8 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 3H). **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 166.0, 154.7, 144.4, 143.7, 141.5, 140.2, 133.3, 131.6,

129.8, 129.2, 128.9, 128.2, 128.0, 127.2, 126.4, 113.0, 46.8, 35.4, 29.5, 22.9, 21.2, 15.7. **HRMS (ESI+)** Calculado para C₂₇H₂₇O₃S₁: 431.16809. Obtenido: 431.16708. **IR (cm⁻¹):** Película, 3384, 3057, 3023, 2957, 2925, 2855, 1765, 1649, 1597, 1493, 1451, 1377, 1339, 1281, 1243, 1189, 1157, 1136, 1123, 1082, 1051, 1028, 968, 917, 859, 809, 757, 695.

(5R)-5-metil-7-fenil-5-(2-(p-toliltio) fenil) oxepan-2,6-diona (8A)

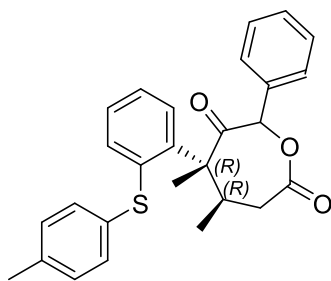


Partiendo del ácido carboxílico **6A** bajo las condiciones de reacción. Aceite ligeramente amarillento. **Rendimiento:** 62%. Hexano: AcOEt 7:3.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.41 (dd, J = 6.1, 2.2 Hz, 2H), 7.37 – 7.27 (m, 5H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.95 – 6.62 (m, 2H), 5.74 (s, 1H), 3.37 – 3.06 (m, 1H), 3.01 – 2.78 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.15 – 1.95 (m, 1H), 1.56 (s, 3H). **RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 204.0, 172.2, 142.7, 137.4, 134.7, 133.6, 131.1, 130.3, 130.0, 129.0,

128.9, 128.6, 128.3, 128.1, 126.8, 79.6, 77.3, 57.3, 34.6, 31.3, 24.6, 21.0. $[\alpha]_D^{20}$: +52.7 (c, 1.06, CHCl₃). **HRMS (ESI+)** Calculado para C₂₆H₂₅O₃S₁: 417,15244. Obtenido: 417.15326. **IR (cm⁻¹)**: Película, 3433, 3059, 3028, 2976, 2929, 2867, 1958, 1896, 1742, 1640, 1587, 1492, 1454, 1436, 1400, 1377, 1335, 1308, 1278, 1244, 1209, 1158, 1122, 1107, 1080, 1047, 1016, 974, 931, 863, 808, 751, 697, 666.

(4*R*, 5*R*)-4,5-dimetil-7-fenil-5-(2-(*p*-toliltio) fenil) oxepan-2,6-dione (8B)

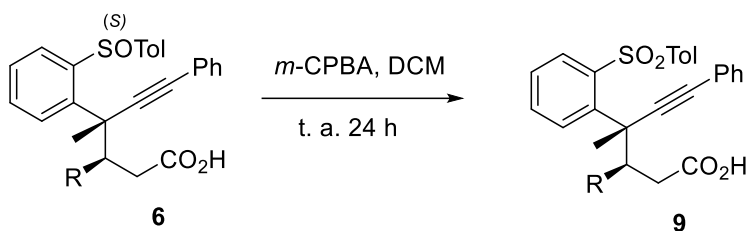


Partiendo del ácido carboxílico **6B** bajo las condiciones de reacción. Aceite ligeramente amarillento.

Rendimiento. 36%. Hexano: AcOET 7:3.

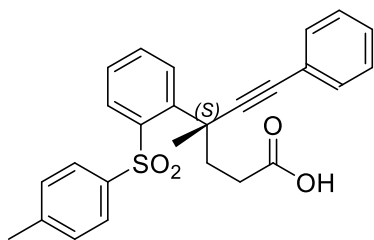
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.59 – 7.44 (m, 3H), 7.44 – 7.14 (m, 7H), 7.01 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 2H), 6.90 – 6.60 (m, 2H), 6.13 – 5.85 (m, 1H), 3.37 (dd, J = 15.3, 4.1 Hz, 1H), 3.31 – 3.15 (m, 1H), 2.75 (ddd, J = 15.4, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 3H). **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm**: 202.2, 171.5, 137.3, 135.1, 134.4, 133.6, 131.5, 130.9, 130.0, 129.9, 128.9, 128.8, 128.4, 128.1, 128.0, 127.3, 79.5, 60.4, 39.1, 34.4, 21.0, 20.7, 15.5. **HRMS (ESI+)** Calculado para C₂₇H₂₇O₃S₁: 431.16809 Obtenido: 431.16654.

8.5 PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA OXIDACIÓN QUIMIOSELECTIVA DE SULFÓXIDO A SULFONAS. (6)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se adicionó una mezcla del ácido carboxílico 6 (0.2 mmol, 1 Eq) y *m*-CPBA (0.4 mmol, 2 Eq.), se purgó con Argón y se cubrió con una lámina de aluminio para proteger de la luz, se adicionaron entonces 10 mL de DCM seco. La mezcla obtenida se dejó reaccionar hasta completar la reacción (aprox. 24 h). Después de este tiempo la reacción se inactivó con una solución de bisulfito de sodio (40%, 10 mL). Se separaron las fases orgánicas, y a la fase acuosa se le extrajo con DCM (3x10 mL), se combinaron las fases orgánicas, se secaron con Na₂SO₄ anh., se filtraron y se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida en el rotavapor. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna de sílica gel, empleando mezclas de Hexano:AcOEt reportadas en cada caso, como medios de elución para dar los compuestos oxidados 9.

Ácido (4S)-4-metil-6-fenil-4-(2-tosilfenil)-hex-5-inoico (9A)

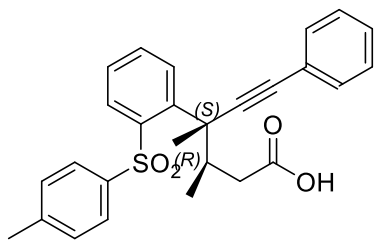


Obtenido a partir del ácido 3a. **Rendimiento:** Cuantitativo. Cera blanca Hexano:AcOEt 1:1.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 10.44 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.74 – 7.59 (m, 2H), 7.54 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.46 – 7.31 (m, 3H), 7.29 – 7.14 (m, 5H), 3.04 (ddd, J = 13.6, 10.8, 5.0 Hz, 1H), 2.65 – 2.42 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.25 (ddd, J = 15.8, 10.9, 5.0 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H). **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 179.8, 143.8, 143.7, 139.6, 133.6, 133.1, 132.9, 131.7, 131.5, 129.7, 129.6, 128.1, 128.0, 127.4, 127.2, 123.1, 94.7, 86.0, 43.4, 36.5, 31.1, 29.9, 21.5.

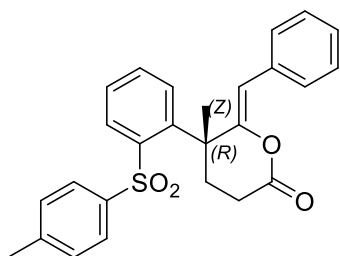
Ácido (3R, 4S)-3,4-dimetil-6-fenil-4-(2-tosilfenil)-hex-5-inoico (9B)

Obtenido a partir del ácido carboxílico 3b. **Rendimiento:** Cuantitativo. Cera blanca. Hexano:AcOEt 1:1.



RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.92 – 7.75 (m, 1H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 – 7.32 (m, 4H), 7.22 (dd, J = 9.2, 7.2 Hz, 5H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.21 – 2.98 (m, 1H), 2.77 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.37 (dd, J = 15.4, 11.2 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.05 (d, J = 6.5 Hz, 3H). **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 177.0, 144.8, 144.1, 140.5, 131.4, 131.4, 129.7, 129.5, 128.9, 128.1, 128.1, 127.6, 126.2, 122.7, 93.9, 87.7, 44.7, 40.8, 38.3, 25.5, 21.2, 14.8.

(R, Z)-6-benzilideno-5-metil-5-(2-tosilfenil)-tetrahidro-2H-piran-2-ona (10A)

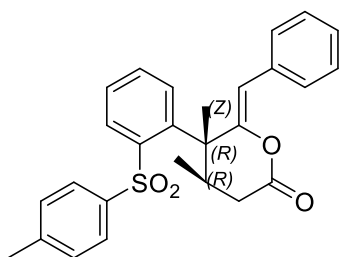


Obtenido a partir del ácido **9A**. Sólido blanco. **Rendimiento:** 77%
Eluyente: Hexano:AcOEt (7:3)

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.86 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.71 – 7.63 (m, 2H), 7.57 – 7.48 (m, 3H), 7.41 – 7.17 (m, 5H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.40 (s, 1H), 3.63 – 3.40 (m, 1H), 2.67 – 2.45 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.07 – 1.99 (m, 1H), 1.94 (s, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 167.2, 155.4, 144.1, 143.6, 140.4, 138.5, 133.9, 133.6, 133.3, 130.7, 130.1, 129.8, 129.7, 129.4, 129.3, 128.3, 127.9, 127.8, 127.6, 127.0, 109.5, 44.5, 32.7, 28.1, 28.0, 21.5. **[α]_D²⁰:** +29.6 (c, 1.02, CHCl₃). **HRMS (FAB+)** Calculado para C₂₆H₂₄O₄S₁ 432.1395 Obtenido: 432.1403. **IR(cm⁻¹):** KBr, 3487, 3058, 2983, 2926, 2886, 1758, 1700, 1656, 1595, 1570, 1493, 1453, 1421, 1380, 1335, 1301, 1238, 1162, 1122, 1088, 1025, 944, 914, 839, 811, 760, 727, 697, 674, 646, 579, 551, 511, 461.

(4R,5R)-6Z-benzilideno-4,5-dimetil-5-(2-tosilfenil)-tetrahidro-2H-piran-2-one (10B)

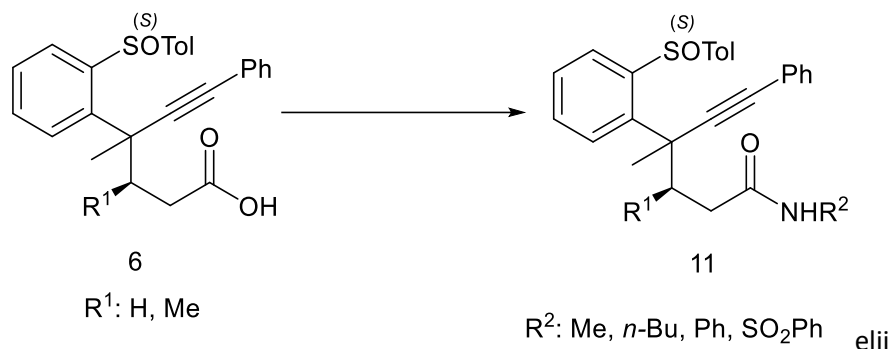


Obtenido a partir del ácido **9B**. Sólido blanco. **Rendimiento:** 90%,
Eluyente: Hexano:AcOEt (6:4)

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.13 – 7.95 (m, 2H), 7.74 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.65 – 7.55 (m, 3H), 7.55 – 7.48 (m, 3H), 7.46 – 7.38 (m, 2H), 7.31 – 7.22 (m, 2H), 7.22 – 7.14 (m, 1H), 7.11 – 6.99 (m, 2H), 5.21 (s, 1H), 3.74 (dtd, J = 8.0, 6.8, 5.3 Hz, 1H), 2.56 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.44 – 2.31 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz,

3H). **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 170.1, 166.7, 134.2, 134.0, 133.8, 133.0, 130.5, 130.2, 129.8, 129.6, 129.2, 128.9, 128.3, 128.2, 127.9, 127.4, 126.8, 110.4, 35.6, 33.3, 23.4, 21.5, 16.2.

8.6 SÍNTESIS DE AMIDAS (11) A PARTIR DE LOS ÁCIDOS ALQUINÓICOS (6).



8.6.1 Procedimiento A

En un matraz de fondo redondo de 10 mL se pesaron (0.1 mmol, 1 Eq) del Ácido **6**, (0.13 mmol, 1.3 Eq.) de HOBt, (0.13 mmol, 1.3 Eq.) de EDC se disolvieron en 5 mL de DCM seco y enseguida se adicionó la amina primaria correspondiente (0.1 mmol, 1 Eq.). Se dejó reaccionar por 18 hrs, hasta la formación de la amida. Finalizado el tiempo de reacción, se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida en el rotavapor. El crudo obtenido se redisolvió en AcOEt (10 mL) y se lavó en un embudo de separación primero con Ac. Cítrico al 5% (3x3mL) hasta pH=2, después con NaCl sol. Sat. (1x3 mL), luego con sol. de K₂CO₃ al 10% (3x3 mL) hasta pH=10 y por último con sol. sat. NaCl (1x3 mL). La fase orgánica conteniendo la amida pura, se separó, se secó con Na₂SO₄ anh. se filtró y se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida en el rotavapor.

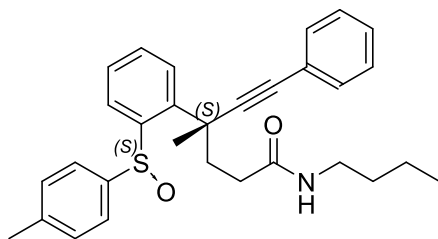
8.6.2 Procedimiento B

En un matraz de fondo redondo de 50 mL se pesaron (0.312 mmol, 1 Eq) del ácido **6**, (0.531 mmol, 1.7 Eq) de HOBt, 0.531 mmol, 1.7 Eq. de EDC, 0.44 mmol, 1.4 Eq. de la 8-aminoquinolina y 0.2 mmol, 0.65 Eq de DMAP. Se disolvió en 25 mL de DCM y se sometió a reflujo por 3 h. Finalizado este tiempo, se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida en el rotavapor. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna de silica gel utilizando mezclas de Hexano:AcOEt 7:3 y 1:1, como eluyente.

8.6.3 Procedimiento C

En un matraz de fondo redondo de 25 mL se pesaron (0.2 mmol, 1 Eq.) del ácido **6** y se disolvieron en 5 mL de THF seco, bajo atmósfera de argón. Enseguida se adicionó el *p*-toluensulfonil-isocianato (0.66 mmol, 3.3 Eq.). Se dejó reaccionar por 30 minutos a T. A. y enseguida se adicionaron (0.35 mmol, 1.7 Eq.) de Trietilamina y se dejó reaccionar por 3 h. Finalizada la reacción se adicionó Agua (5 mL) y sol. sat. NH₄Cl. (5 mL). Se extrajo con (3x15 mL) de AcOEt y se separaron las fases. Se juntaron las fases orgánicas, se secó con Na₂SO₄ anh. Se filtró y eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida en el rotavapor. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna de silica gel empleando como eluyente (Hexano:AcOEt 1:1).

(4S)-N-butil-4-metil-6-fenil-4-(2-(*p*-tolilsulfinil) fenil) hex-5-inamida (11Aa)

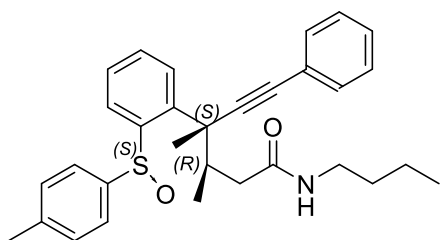


Partiendo del ácido **6A**, siguiendo el procedimiento **A**, utilizando *n*-butilamina. **Rendimiento:** 84.3%

RMN-¹H (301 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.72 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.57 – 7.33 (m, 6H), 7.31 – 7.17 (m, 6H), 7.14 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 2H), 5.85 (s, 1H), 3.17 (dtd, *J* = 10.1, 6.0, 5.2, 2.8 Hz, 2H), 2.72 – 2.47 (m, 2H), 2.30 (d, *J* = 3.5 Hz, 3H), 2.25 – 2.15 (m, 2H), 1.86 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 1.49 – 1.35 (m, 2H),

1.31 – 1.20 (m, 2H), 0.88 (td, *J* = 9.0, 8.1, 3.1 Hz, 3H). **HRMS (ESI+)** Calculado para C₃₀H₃₄O₂S₁N₁: 472.23102. Obtenido: 472.22933.

(3R, 4S)-N-butil-3,4-dimetil-6-fenil-4-(2-(*p*-tolilsulfinil) fenil) hex-5-inamida (11Ba)

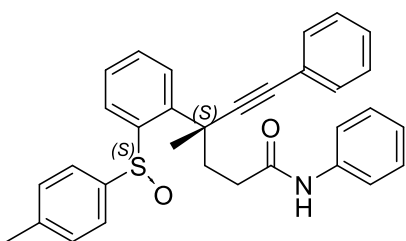


Partiendo del ácido **6B**, siguiendo el procedimiento **A**, utilizando *n*-butilamina. **Rendimiento:** 79.2%.

RMN-¹H (301 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.73 (ddd, *J* = 12.8, 7.8, 1.5 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.49 – 7.19 (m, 9H), 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.29 – 3.06 (m, 2H), 3.00 (dtd, *J* = 11.8, 8.5, 4.2 Hz, 1H), 2.43 (dd, *J* = 13.2, 10.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.14 – 2.01 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.51 – 1.33 (m, 2H), 1.34 – 1.21 (m,

3H), 1.16 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **RMN-¹³C (76 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 171.7, 145.5, 144.1, 142.3, 140.5, 131.4, 131.2, 129.5, 129.3, 128.8, 128.2, 127.8, 125.9, 123.0, 93.8, 87.9, 77.4, 77.0, 76.6, 45.4, 41.9, 40.8, 39.2, 31.6, 27.7, 21.2, 20.0, 15.2, 13.7. **HRMS (ESI+)** Calculado para C₃₁H₃₆O₂S₁N₁ 486.24667. Obtenido: 486.24617.

(4S)-4-metil-N,6-difenil-4-(2-(*p*-tolilsulfinil) fenil) hex-5-inamida (11Ab)

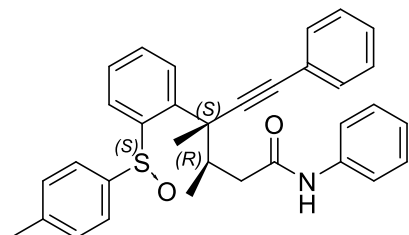


Partiendo del ácido **6A**, siguiendo el procedimiento **A**, utilizando Bencilamina. **Rendimiento:** 94%

RMN-¹H (301 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.23 (s, 1H), 7.64 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.58 – 7.42 (m, 5H), 7.41 – 7.34 (m, 1H), 7.32 – 7.13 (m, 10H), 7.05 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.01 (dt, *J* = 16.5, 7.5 Hz, 1H), 2.74 – 2.56 (m, 1H), 2.48 – 2.23 (m, 5H), 1.92 (s, 3H). **IR (cm⁻¹):** KBr,

3349, 3054, 2974, 3926, 2867, 2166, 1686, 1595, 1526, 1486, 1463, 1425, 1384, 1325, 1261, 1164, 1131, 1076, 1048, 1029, 954, 917, 890, 827, 809, 793, 758, 692, 619, 537, 509, 463, 440.

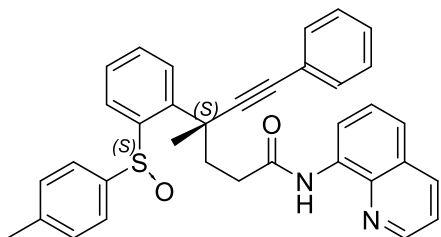
(3R, 4S)-3,4-dimetil-N,6-difenil-4-(2-(*p*-tolilsulfinil) fenil) hex-5-inamida (11Bb)



RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.75 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.58 – 7.49 (m, 2H), 7.45 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 3H), 7.40 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 3H), 7.37 – 7.25 (m, 5H), 7.30 – 7.17 (m, 7H), 7.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.12 – 6.97 (m, 1H), 3.08 (dtd, *J* = 9.9, 6.5, 3.4 Hz, 1H), 2.68 (dd, *J* = 14.6, 3.5 Hz, 1H), 2.36 (dd, *J* = 9.3, 5.5 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.25 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 170.2,

145.5, 144.2, 142.2, 140.6, 138.0, 131.4, 129.6, 129.4, 128.8, 128.3, 127.8, 125.9, 124.0, 122.9, 119.8, 93.8, 88.2, 77.5, 77.1, 76.7, 45.4, 41.9, 41.8, 28.0, 21.3, 15.7. **IR (cm⁻¹):** Película, 3582, 3421, 3383, 3315, 3059, 3025, 2959, 2927, 2871, 1724, 1648, 1597, 1549, 1491, 1463, 1375, 1303, 1208, 1153, 1079, 1045, 1025, 810, 757.

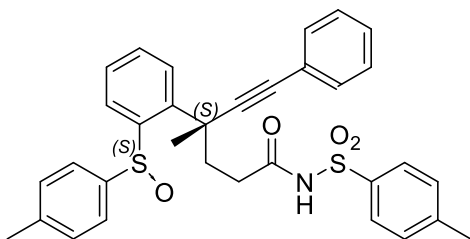
(4S)-4-metil-6-fenil-N-(quinolin-8-il)-4-(2-(*p*-tolilsulfinil) fenil) hex-5-inamida (11Ac)



Partiendo del ácido **6A**, siguiendo el procedimiento **B**, utilizando 8-aminoquinolina. **Rendimiento:** 83%

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9.73 (s, 1H), 8.98 – 8.61 (m, 2H), 8.19 – 8.05 (m, 1H), 8.05 – 7.91 (m, 1H), 7.79 – 7.68 (m, 1H), 7.57 – 7.30 (m, 9H), 7.30 – 7.15 (m, 3H), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.95 – 2.72 (m, 2H), 2.72 – 2.49 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.94 (s, 3H). **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 170.5, 148.0, 145.0, 143.4, 142.5, 140.6, 138.1, 136.2, 134.3, 131.4, 131.4, 129.5, 129.4, 128.8, 128.6, 128.0, 127.7, 127.2, 126.8, 126.1, 122.8, 121.4, 121.3, 116.3, 94.6, 86.4, 77.4, 77.0, 76.6, 40.5, 39.4, 34.2, 30.1, 20.9. **[α]_D²⁰:** +170 (c, 1.04, CHCl₃). **HRMS (ESI+)** Calculado para C₃₅H₃₁O₂S₁N₂ 543.21062. Obtenido: 543.21257.

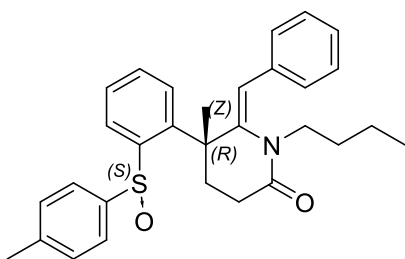
(4S)-4-metil-6-fenil-4-(2-(*p*-tolilsulfinil) fenil)-N-tosilhex-5-inamida (11Ad)



Partiendo del ácido **6A** siguiendo el procedimiento **C**, **Rendimiento:** 65%.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.94 – 7.81 (m, 2H), 7.82 – 7.67 (m, 2H), 7.39 (ddt, *J* = 12.1, 10.2, 5.0 Hz, 4H), 7.27 – 7.05 (m, 9H), 5.42 (s, 1H), 2.60 – 2.25 (m, 10H), 1.78 (s, 3H).

(5R)-6-((*Z*)-benciliden)-1-butil-5-metil-5-(2-(*p*-tolilsulfinil) fenil) piperidin-2-ona (12Aa)



Partiendo de la amida **11Aa** bajo las condiciones de reacción para la ciclación de ácidos carboxílicos con Au.

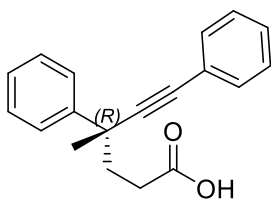
Rendimiento: 36%. Hexano: AcOEt 1:1.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.74 (dt, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.52 – 7.33 (m, 6H), 7.33 – 7.13 (m, 6H), 6.05 (s, 1H), 3.35 (ddd, *J* = 13.4, 11.0, 5.1 Hz, 1H), 3.07 (ddd, *J* = 13.4, 10.8, 5.1 Hz, 1H), 2.96 – 2.68 (m, 2H), 2.60 (ddd, *J* = 14.4, 8.7, 6.0 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.23 (ddd, *J* = 13.2, 8.5, 5.7 Hz, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.18 – 0.91 (m, 4H), 0.66 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 170.6, 146.5, 144.8, 144.6, 142.2, 140.9, 135.4, 131.8, 130.7, 129.8, 129.0, 128.7, 128.5, 128.4, 127.3, 126.7, 125.7, 117.0, 77.4, 77.0, 76.6, 48.3, 46.3, 34.9, 29.9, 29.5, 28.8, 21.3, 20.1, 13.6. **[α]_D²⁰:** -194.6 (c, 1.0, CHCl₃). **HRMS (ESI+)** Calculado para C₃₀H₃₄O₂S₁N₁: 472.23102. Obtenido: 472.22933. **IR (cm⁻¹):** Película; 3475, 3056, 3022, 2958, 2932, 2871, 1664, 1634, 1599, 1492, 1463, 1447, 1390, 1372, 1299, 1261, 1213, 1181, 1137, 1080, 1049, 1030, 990, 909, 844, 809, 756, 701, 666.

8.7 PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA DESULFINILACIÓN DE LOS ÁCIDOS BENCIL-PROPARGÍlicos (6)

A una solución del ácido **3** (0.2 mmol, 1 Eq.) en 2 mL de THF seco, se adicionó *t*-BuLi (0.47 mL, 0.8 mmol, 1.7 M, 4 Eq.), a -78°C . Se dejó reaccionar por 5 minutos y la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio. Se dejó alcanzar la temperatura ambiente, se separaron las fases, a la fase acuosa se le extrajo con AcOEt (3x5mL). Las fases orgánicas se juntaron, se lavaron con salmuera (1x5mL), se secaron con Na_2SO_4 anh., se filtraron y se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida en el rotavapor. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna flash de silica gel, empleando mezclas de Hexano:AcOEt reportadas en cada caso como eluyente. Para obtener los productos desulfinilados **13** y **14**.

Ácido (*R*)-4-metil-4,6-difenilhex-5-inoico (**13A**)



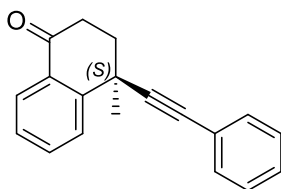
Partiendo del ácido carboxílico **6A**. **Rendimiento:** 29%. Eluyente: Hexano:AcOEt 1:1

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.69 – 7.51 (m, 2H), 7.53 – 7.42 (m, 2H), 7.40 – 7.14 (m, 6H), 2.68 – 2.48 (m, 1H), 2.31 – 2.12 (m, 3H), 1.69 (s, 3H).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 179.5, 144.3, 131.7, 128.4, 128.3, 128.0, 127.1, 126.8, 126.1, 123.4, 93.3, 84.9, 40.5, 38.5, 30.7, 30.4. $[\alpha]_D^{20}$: -2.12

(c, 3.35, CHCl_3). **HRMS (ESI+)** Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_2$: 279.13850. Obtenido: 279.13866. **IR (cm^{-1}):** Película, 3059, 3027, 2975, 2931, 2871, 2651, 2232, 2182, 1950, 1880, 1805, 1707, 1599, 1575, 1492, 1446, 1416, 1377, 1302, 1218, 1188, 1098, 1074, 1028, 939, 914, 844, 812, 757, 696, 667.

(*S*)-4-metil-4-(feniletinil)-3,4-dihidronaftalen-1-(2H)-ona (**14A**)

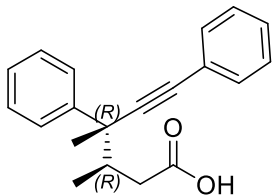


Partiendo del ácido carboxílico **6A**. **Rendimiento:** 35%. Eluyente: Hexano:AcOEt 7:3

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.05 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.58 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.45 – 7.33 (m, 3H), 7.31 – 7.19 (m, 4H), 2.98 (ddd, $J = 17.6, 8.2, 4.9$ Hz, 1H), 2.79 (ddd, $J = 17.6,$

8.8, 4.6 Hz, 1H), 2.51 (ddd, $J = 13.6, 8.8, 4.9$ Hz, 1H), 2.30 (ddd, $J = 13.2, 8.2, 4.6$ Hz, 1H), 1.77 (s, 3H). **RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm:** 197.3, 147.9, 134.1, 131.6, 130.7, 128.2, 128.0, 127.4, 127.3, 127.1, 123.1, 94.2, 82.4, 36.6, 35.3, 29.2. $[\alpha]_D^{20}$: +12.5° (c, 3.5, CHCl_3). **HRMS (ESI+)** Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_1$: 261.12794. Obtenido: 261.12733. **IR (cm^{-1}):** Película, 3445, 3062, 3031, 2970, 2929, 2866, 1688, 1599, 1489, 1450, 1412, 1374, 1328, 1285, 1234, 1191, 1160, 1119, 1069.73, 1024, 966, 911, 826, 757, 691.

Ácido (3R,4R)-3,4-dimetil-4,6-difenilhex-5-inoico (13B)

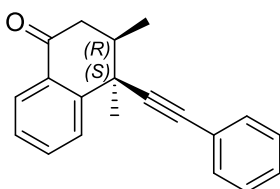


Partiendo del ácido carboxílico **6B**. **Rendimiento:** 31 %. Eluyente: Hexano:AcOEt (1:1)

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.65 – 7.54 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 6.6, 3.1 Hz, 2H), 7.39 – 7.28 (m, 4H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 2.48 (dq, J = 10.0, 6.5, 3.9 Hz, 1H), 2.37 – 2.11 (m, 2H), 1.65 (s, 2H), 1.23 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 179.5, 144.8, 131.6, 128.4, 128.3, 128.0, 126.8, 126.4, 123.4, 91.8, 86.0, 77.4, 77.0, 76.6, 45.1, 40.7, 38.2, 27.8, 15.6. **HRMS (ESI+)** Calculado para C₂₀H₂₁O₂: 293.15415. Obtenido: 293.15396.

(3R,4S)-3,4-dimetil-4-(feniletinil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (14B)

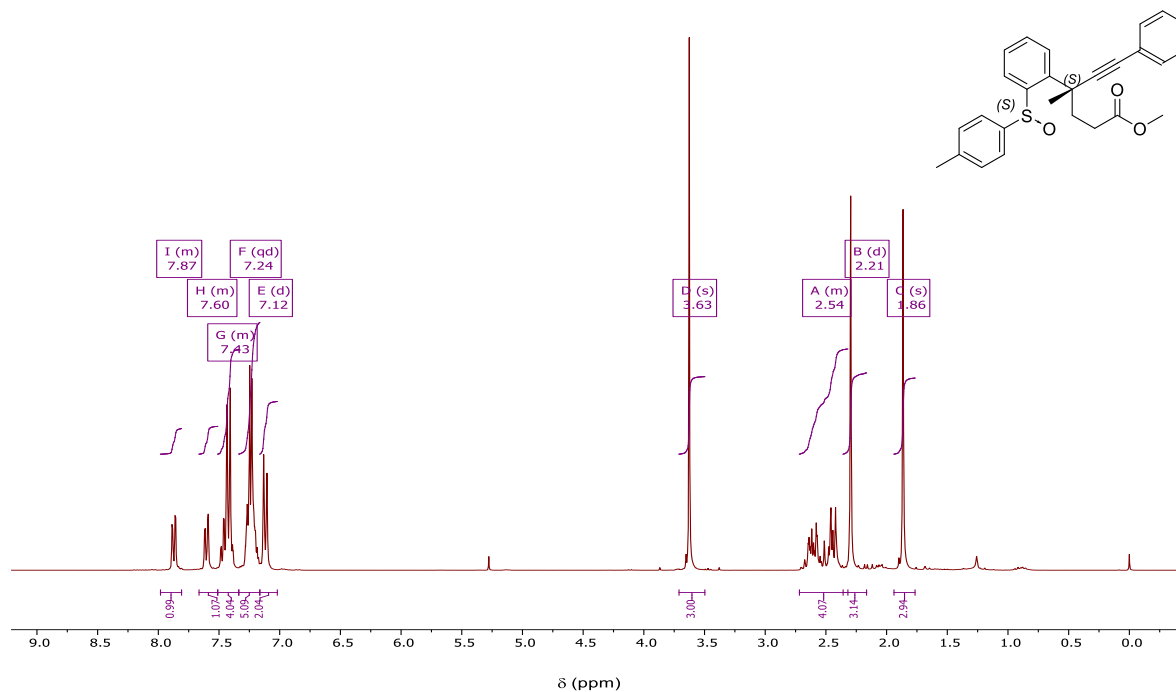


Partiendo del ácido carboxílico **6B**. **Rendimiento:** 45%. Eluyente: Hexano:AcOEt (7:3)

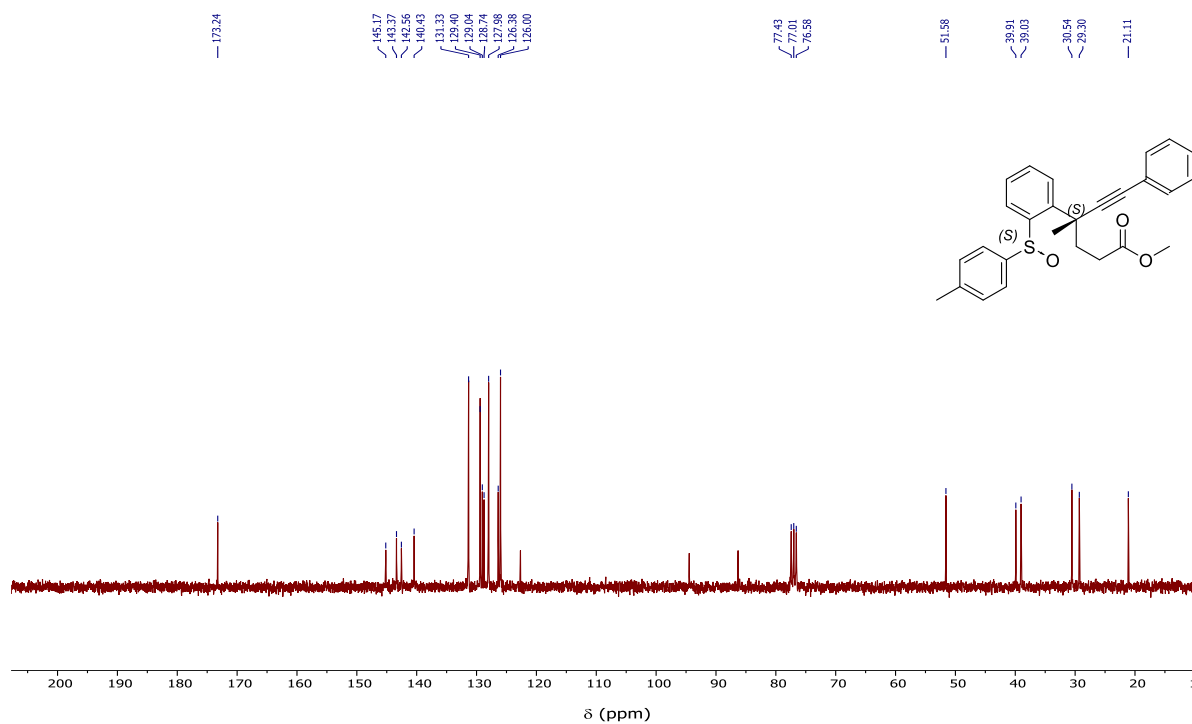
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.04 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.59 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.45 – 7.32 (m, 3H), 7.32 – 7.20 (m, 3H), 2.89 – 2.72 (m, 2H), 2.48 – 2.34 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.28

(d, J = 6.0 Hz, 3H). **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm:** 197.3, 147.2, 134.2, 131.6, 130.6, 128.2, 128.0, 127.4, 127.2, 127.1, 123.2, 92.2, 84.4, 43.0, 39.3, 28.6, 17.7. **HRMS (ESI+)** Calculado para C₂₀H₁₉O₁: 275.14359. Obtenido: 275.14369.

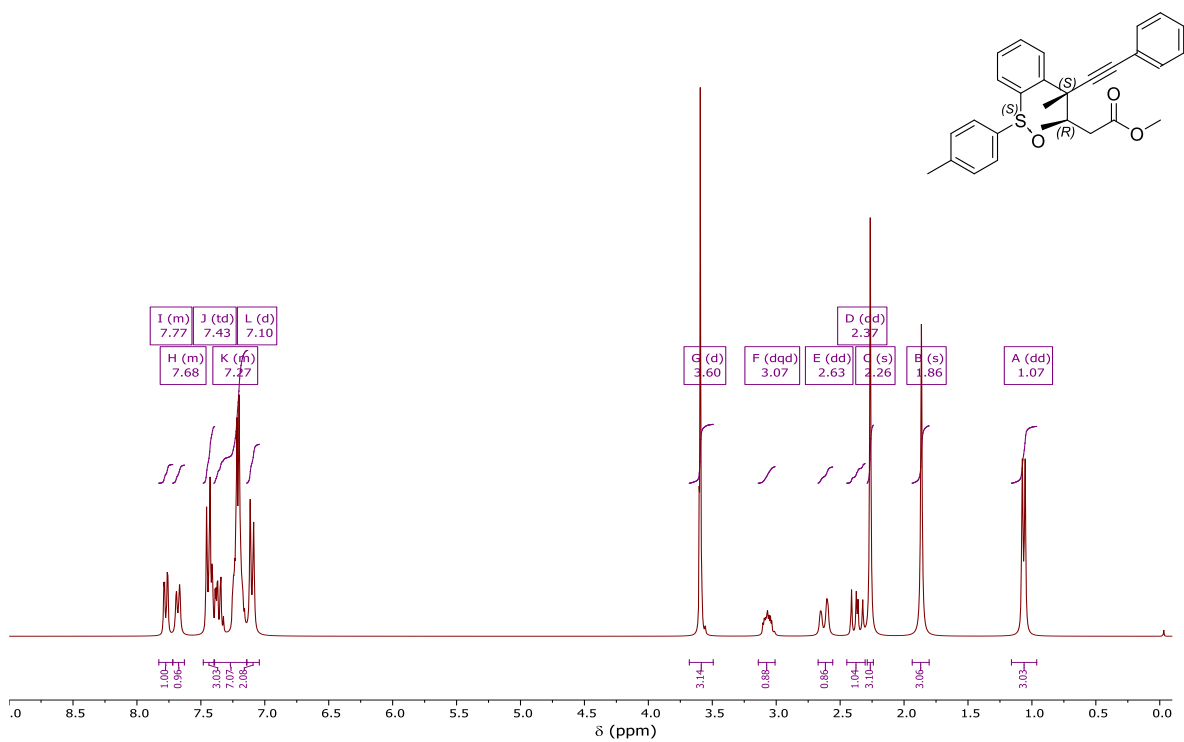
8.8 COLECCIÓN DE ESPECTROS DE RMN



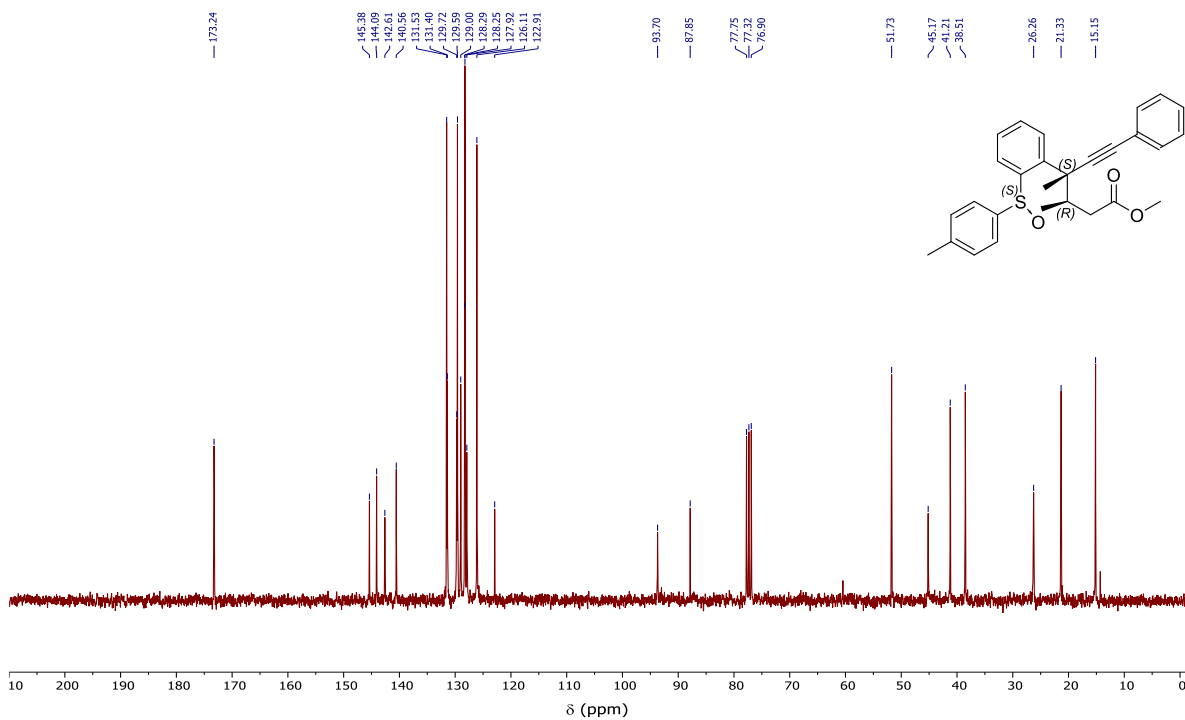
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del compuesto: 5A



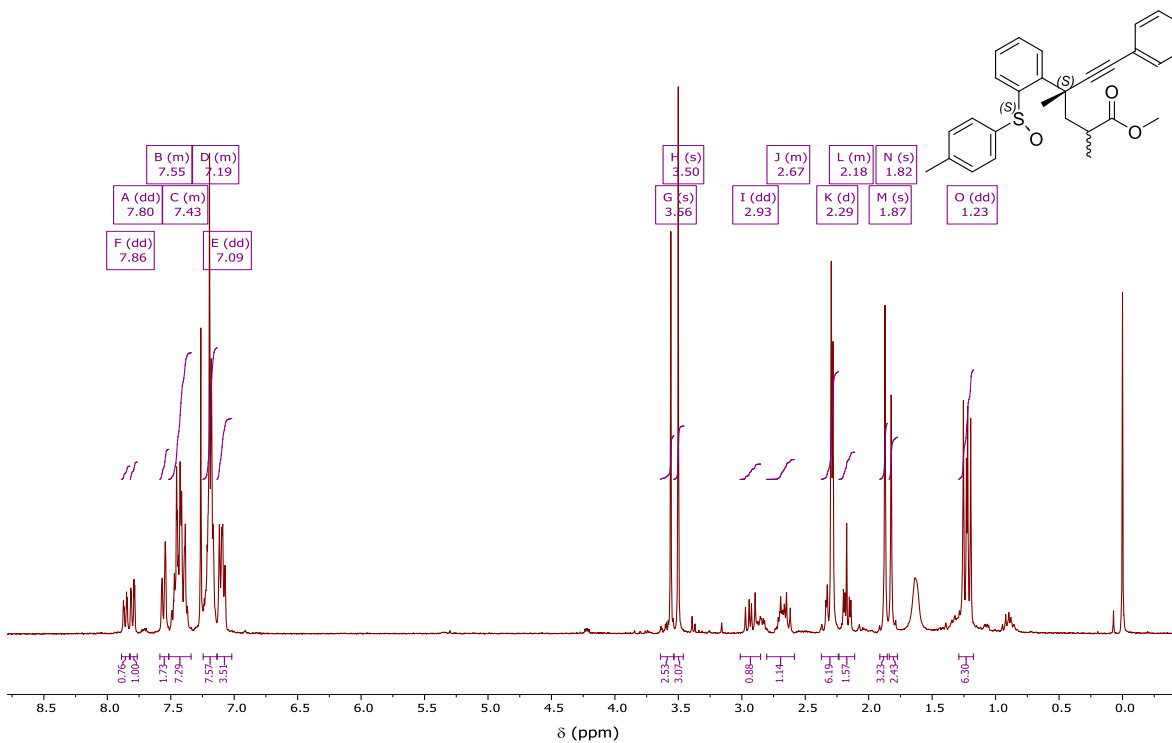
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) del compuesto: 5A



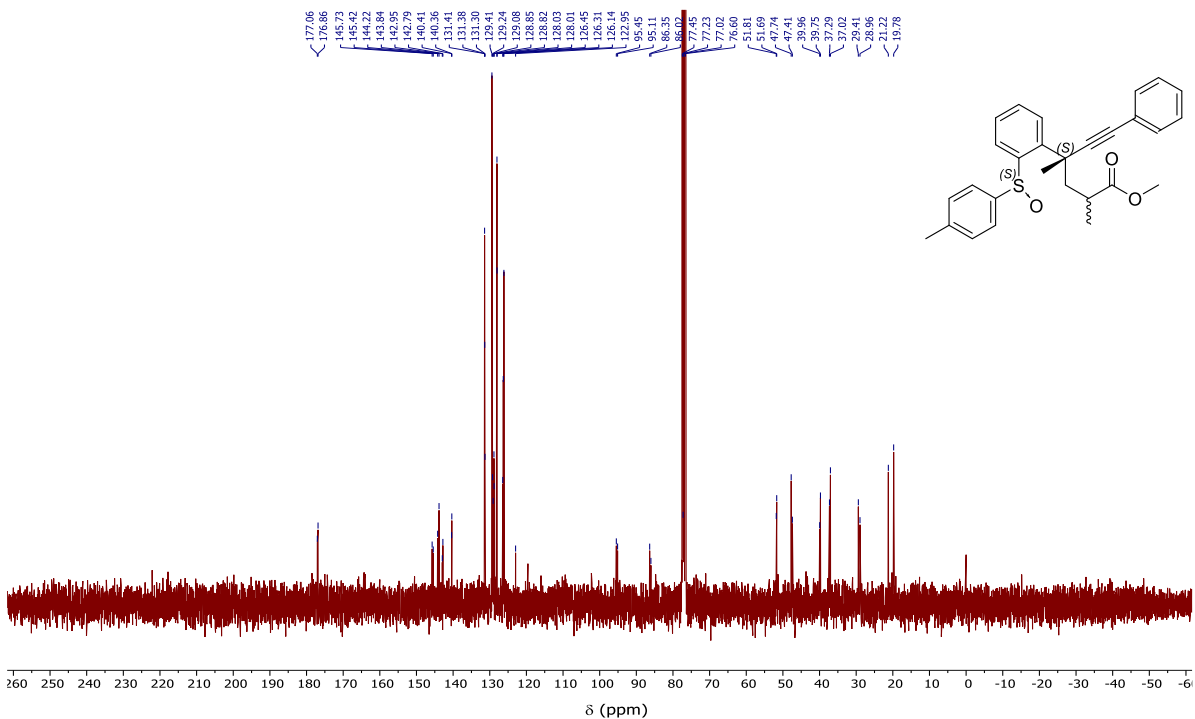
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del compuesto: 5B



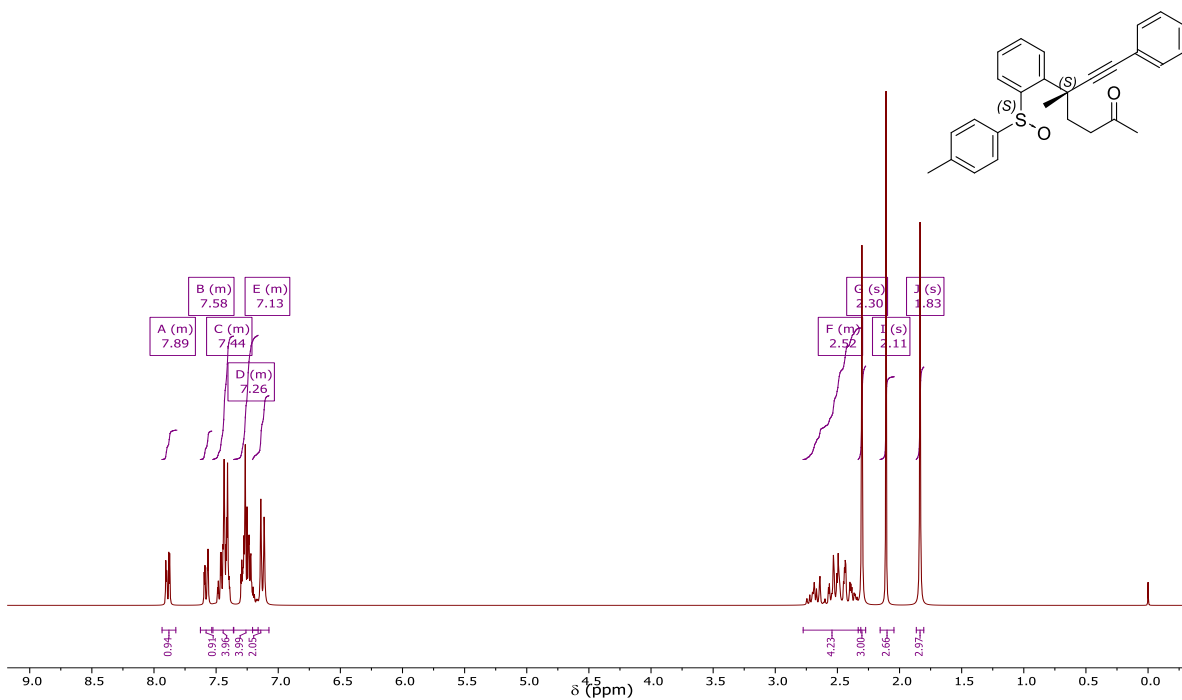
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) del compuesto: 5B



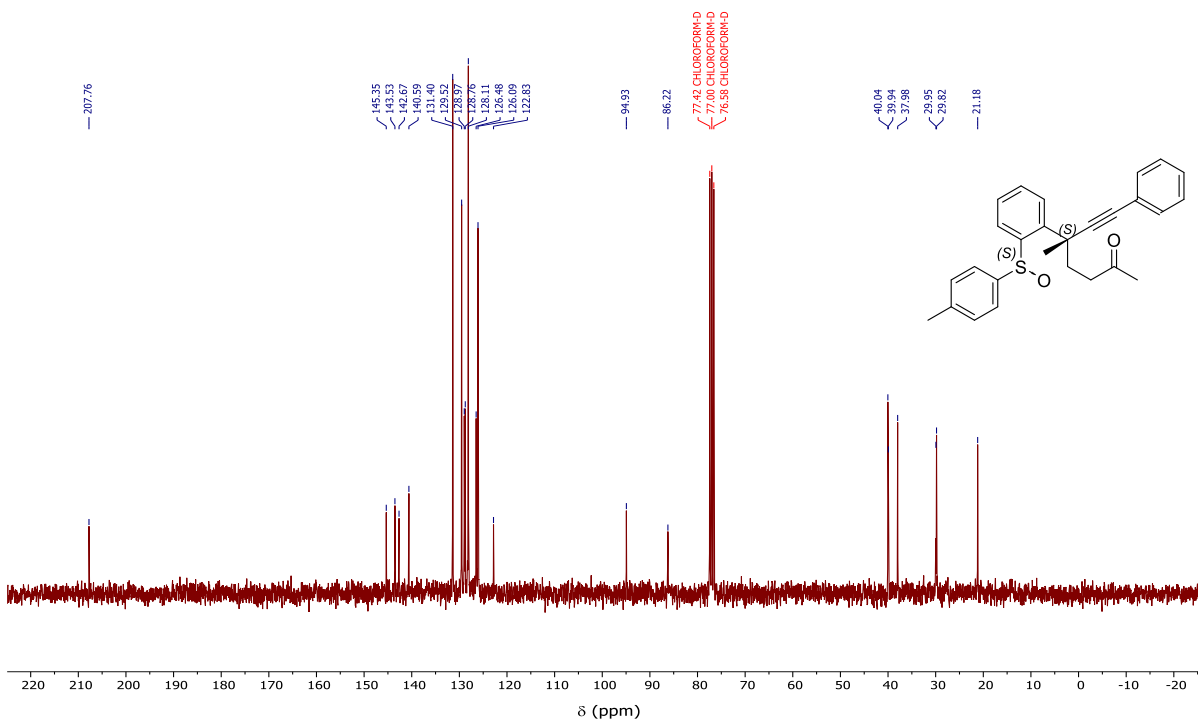
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) del compuesto: 5C



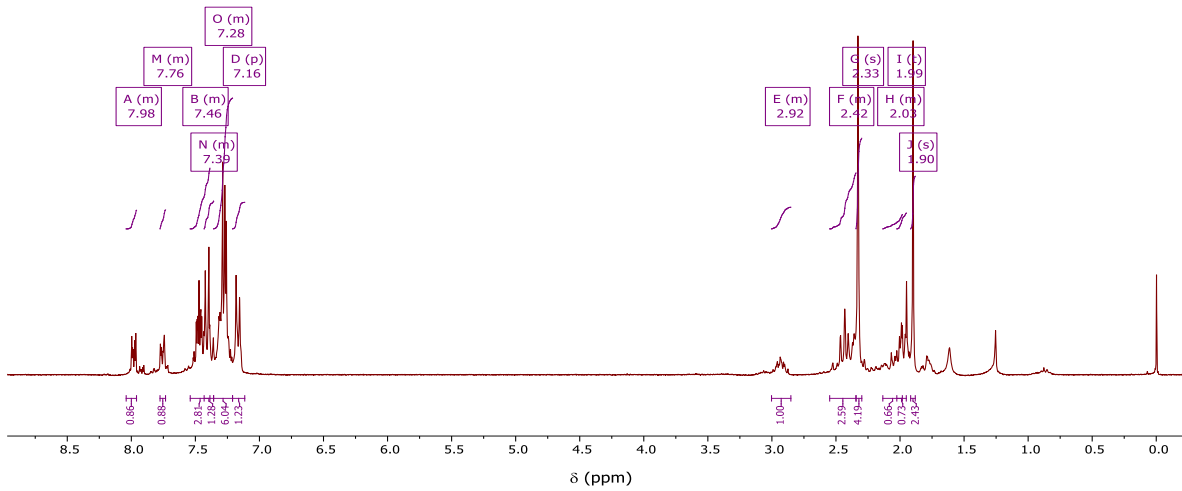
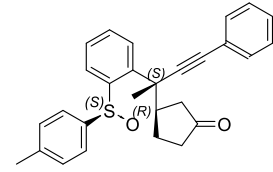
Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) del compuesto: 5C



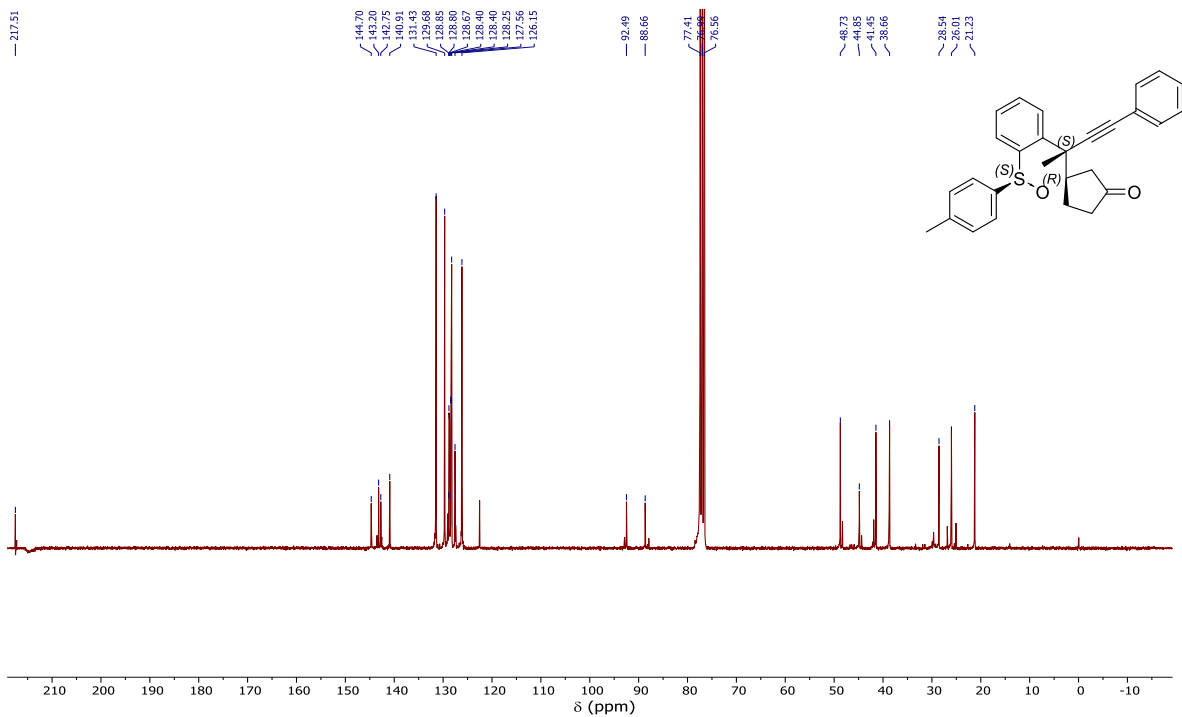
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) del compuesto: 5D



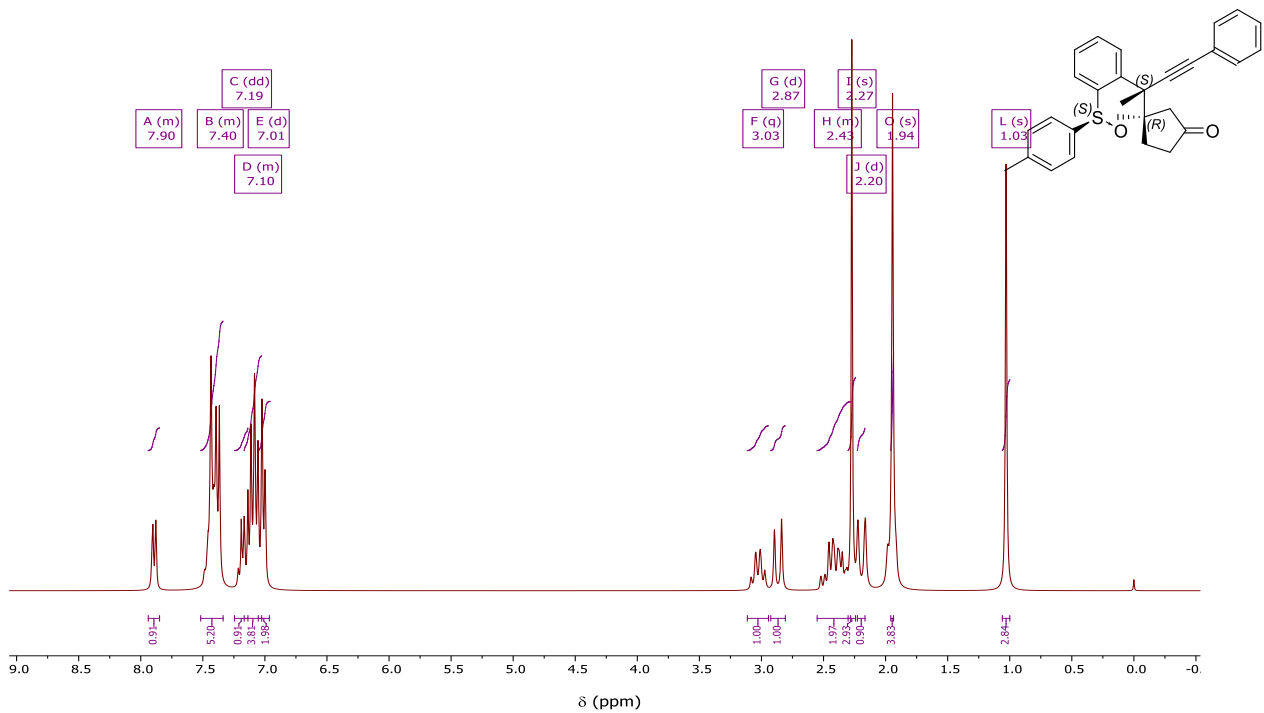
Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) del compuesto: 5D



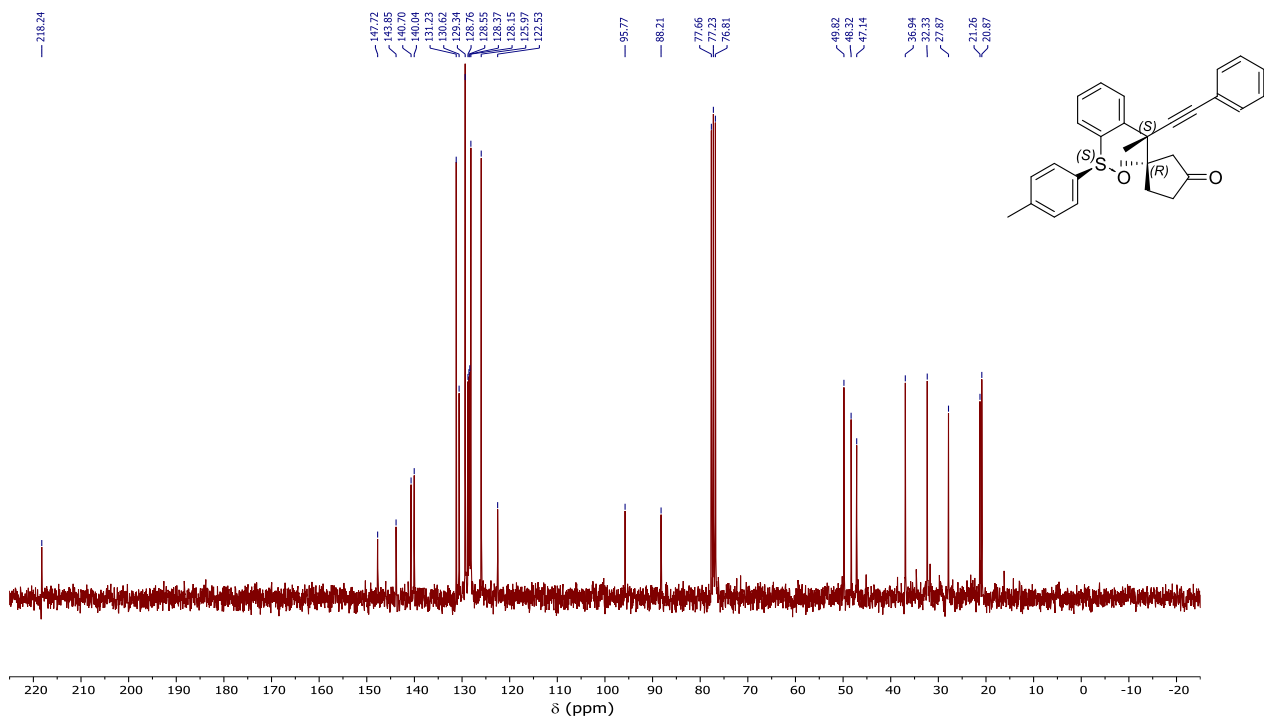
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del compuesto: 5E



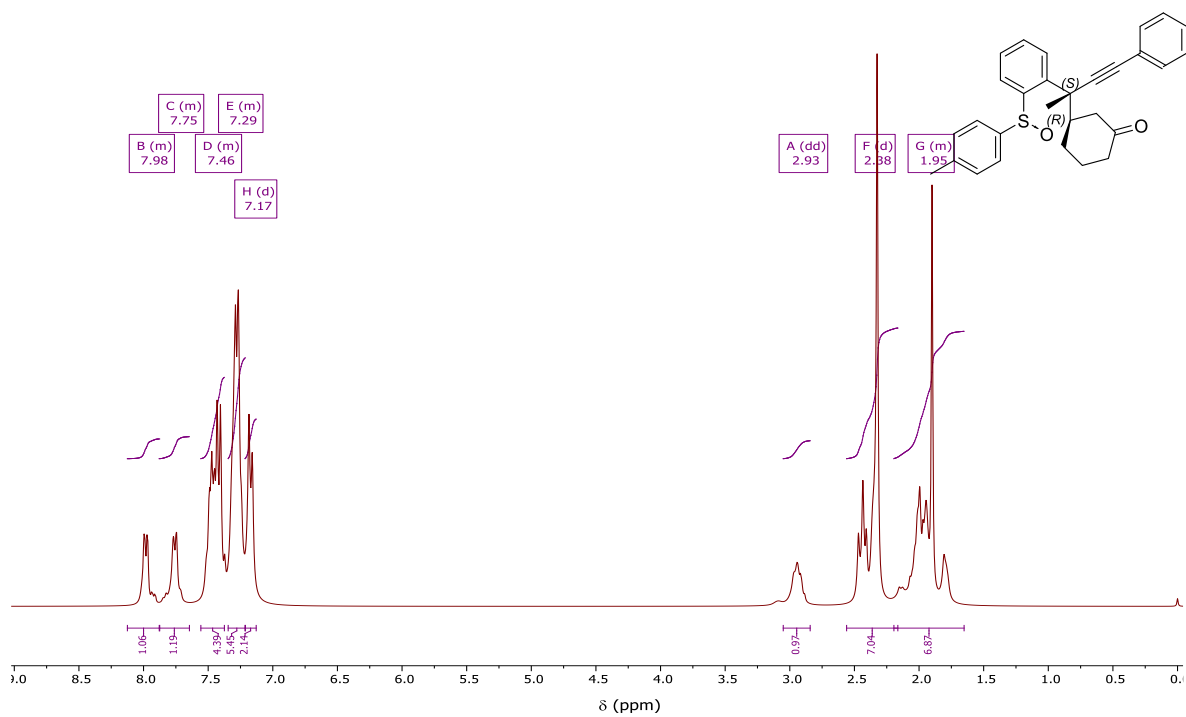
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) del compuesto: 5E



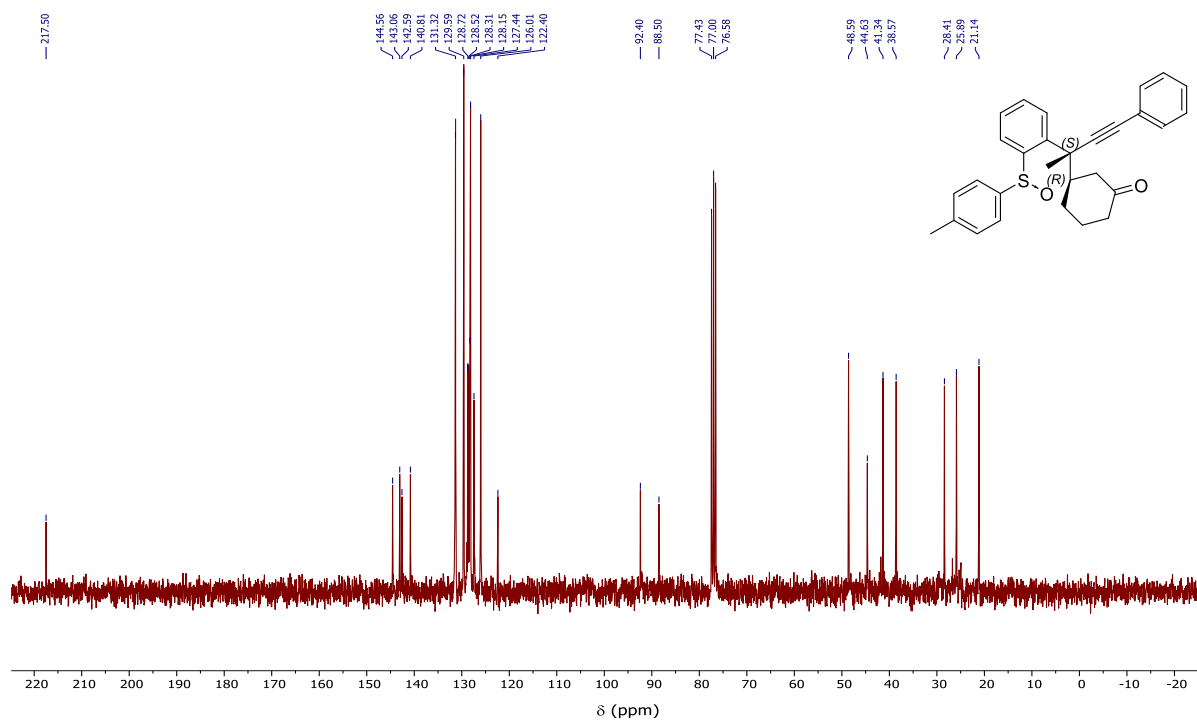
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del compuesto: 5F



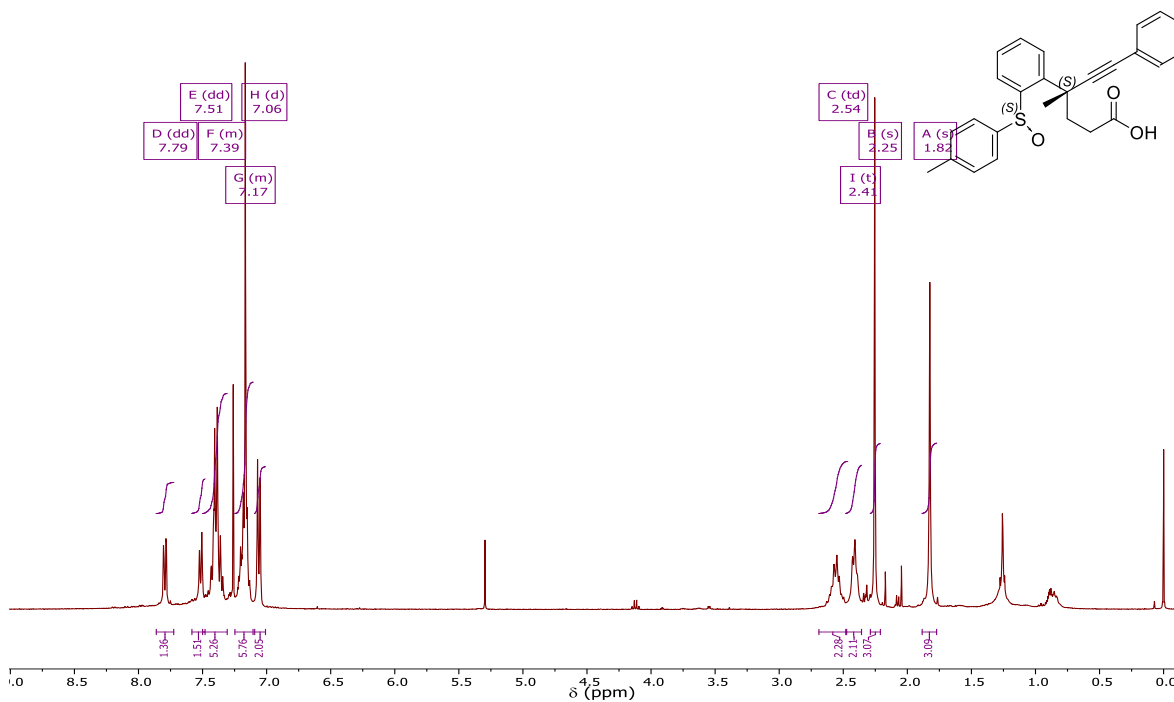
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) del compuesto: 5F



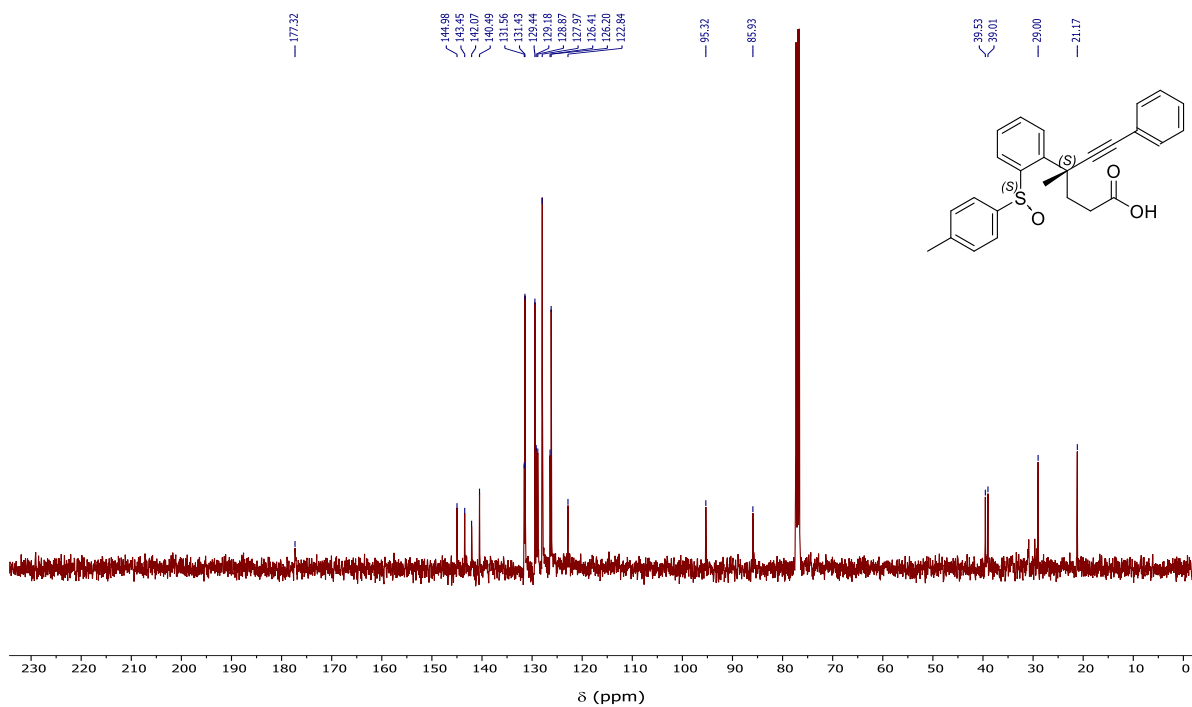
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del compuesto: 5G



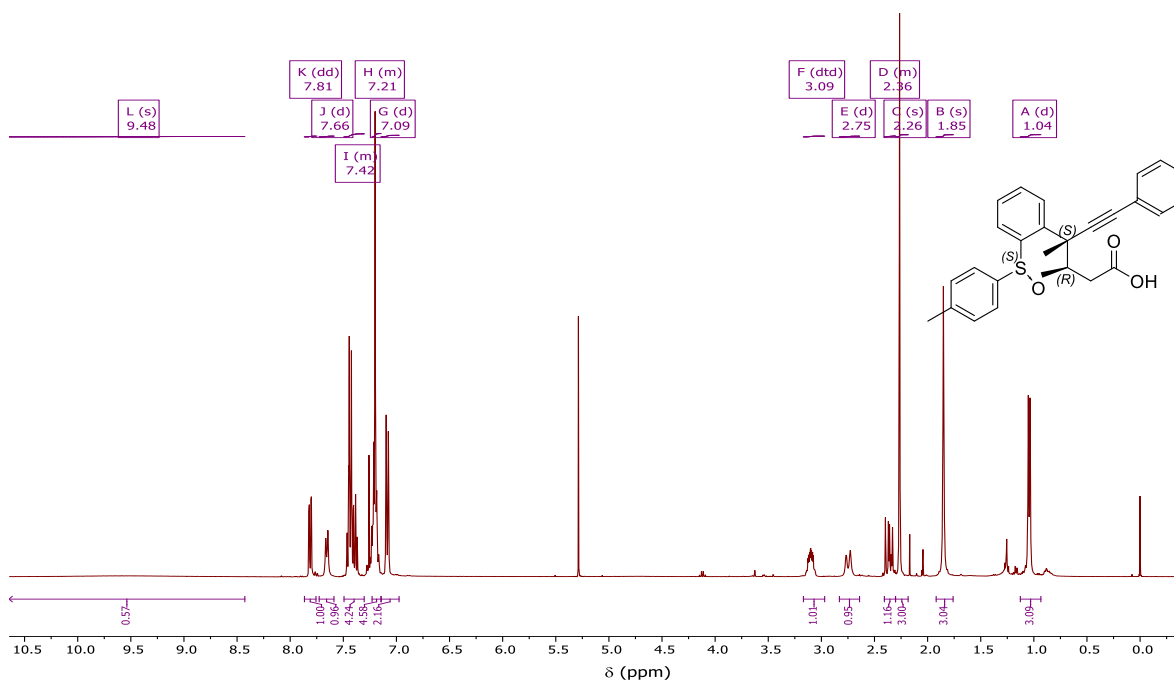
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) del compuesto: 5G



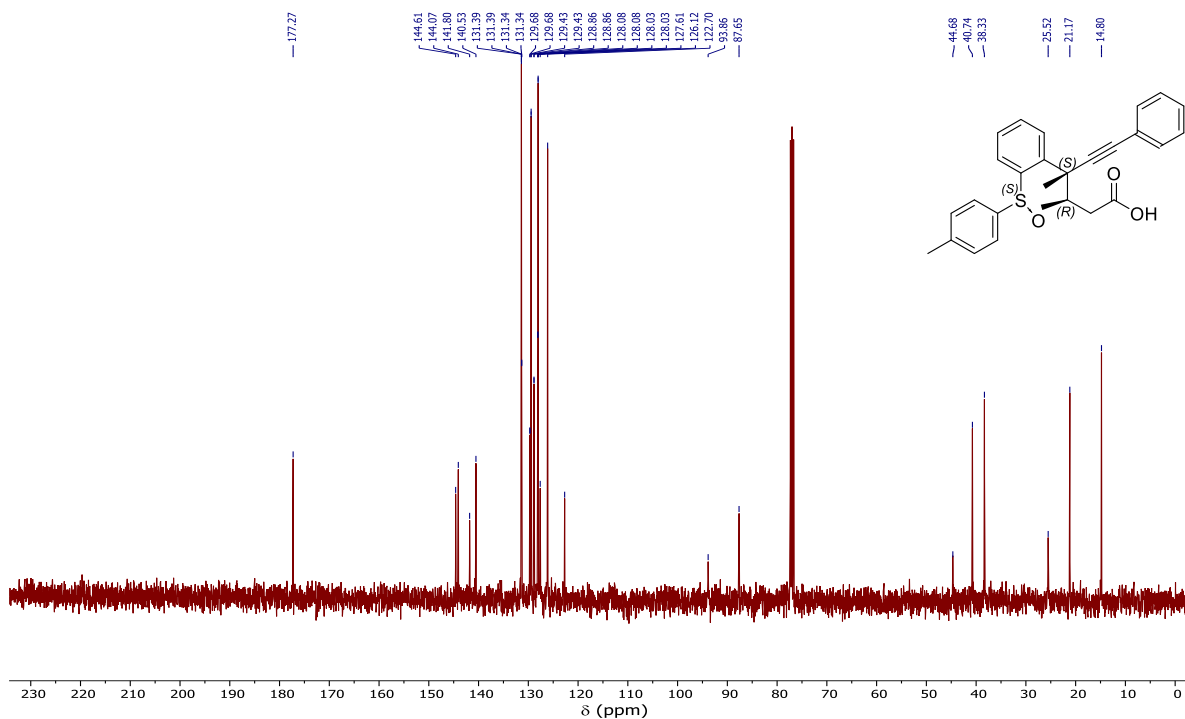
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) del compuesto: 6A



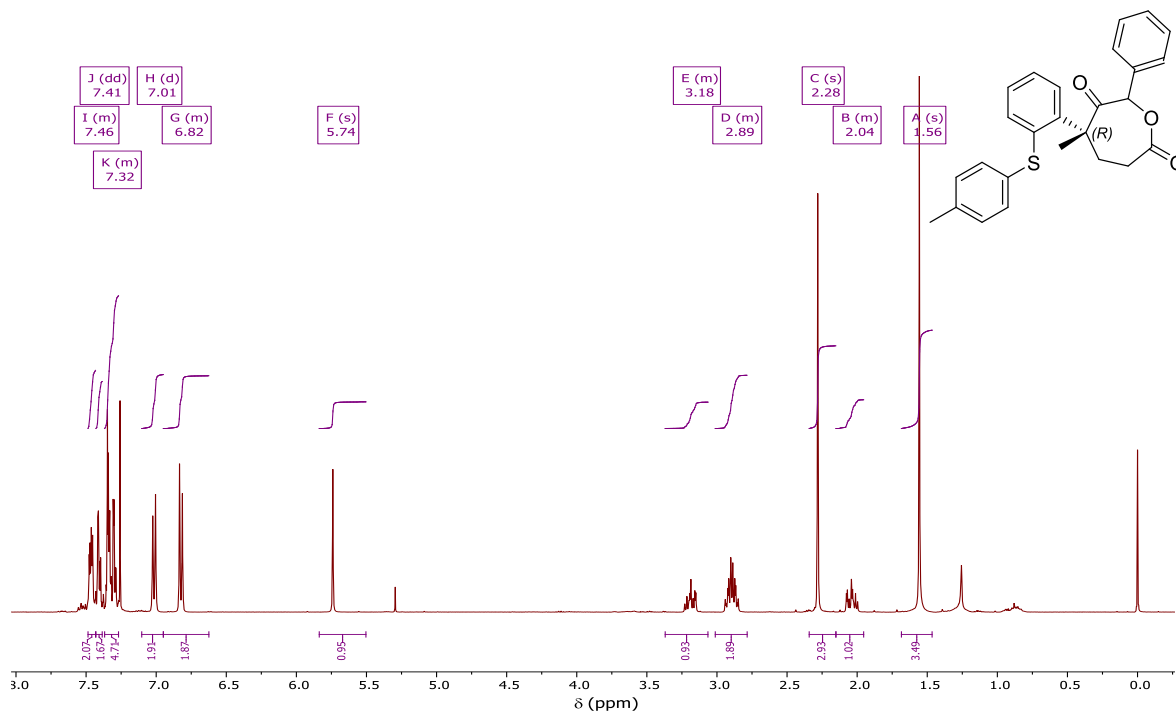
Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) del compuesto: 6A



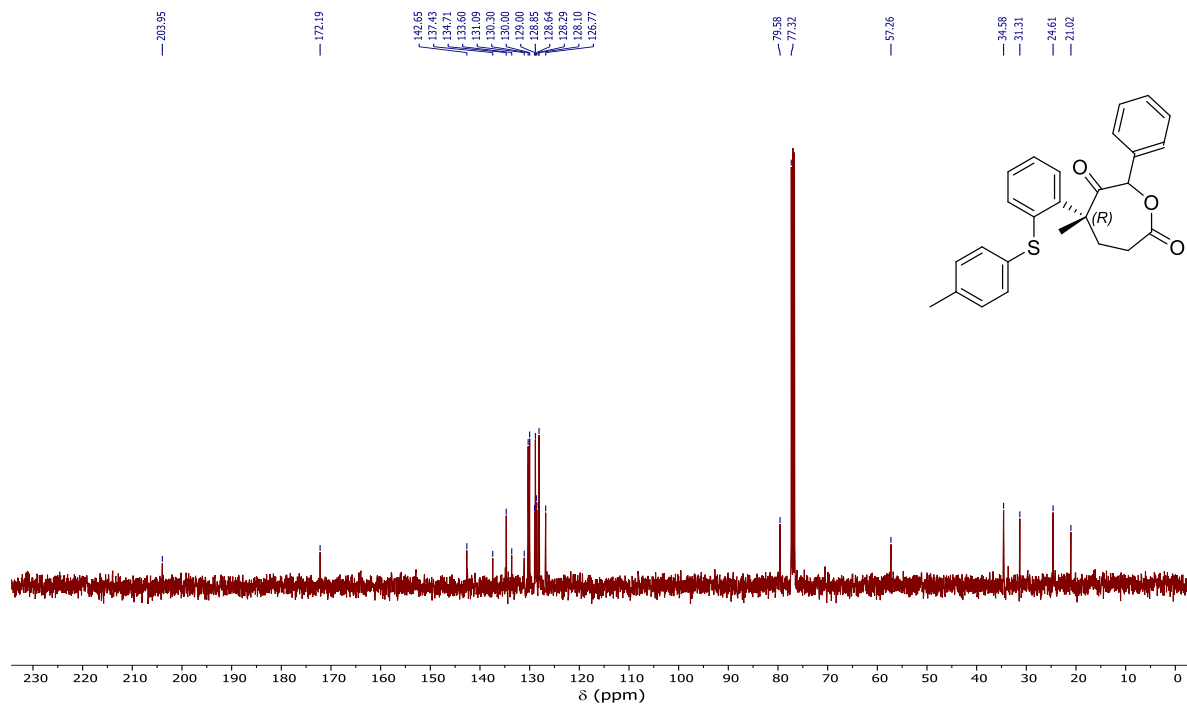
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) del compuesto: 6B



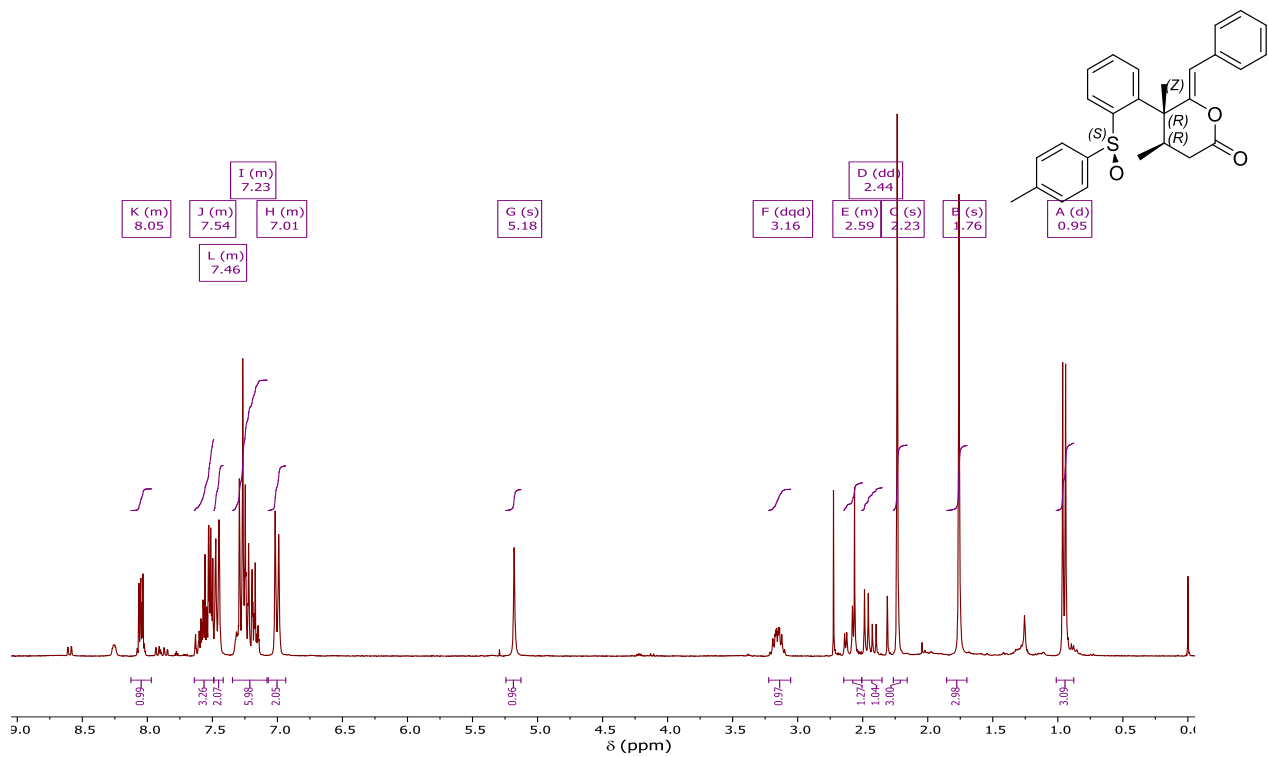
Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) del compuesto: 6B



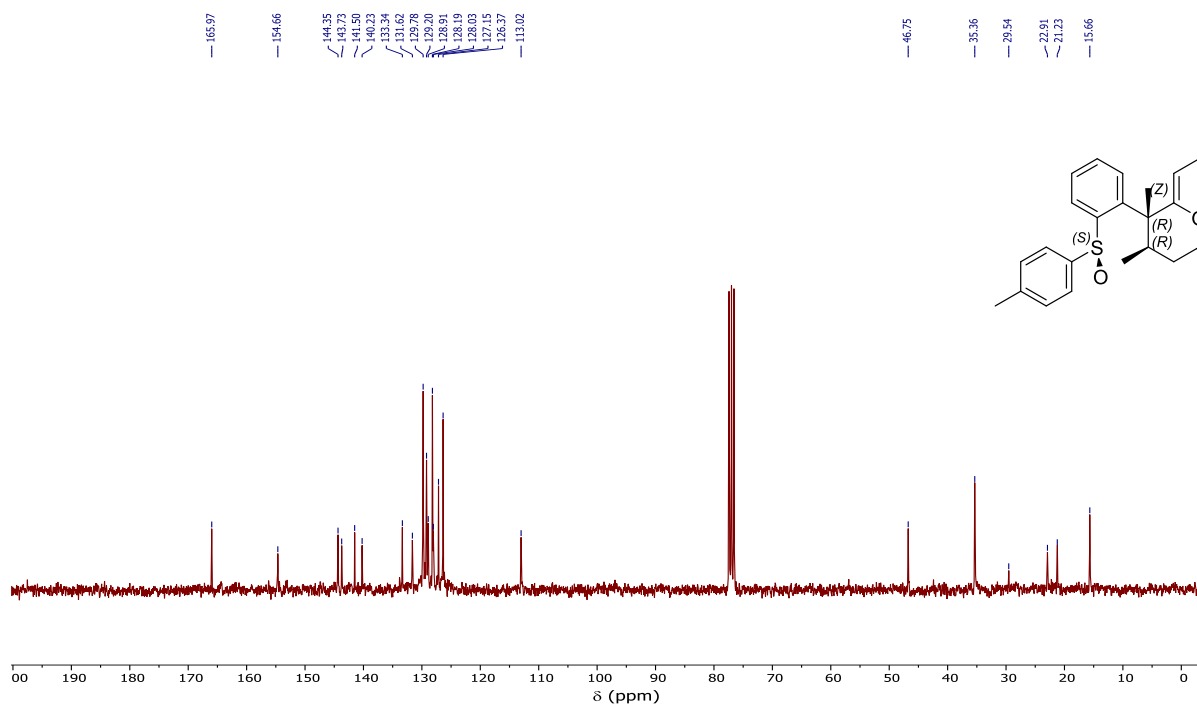
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) del compuesto: 8A



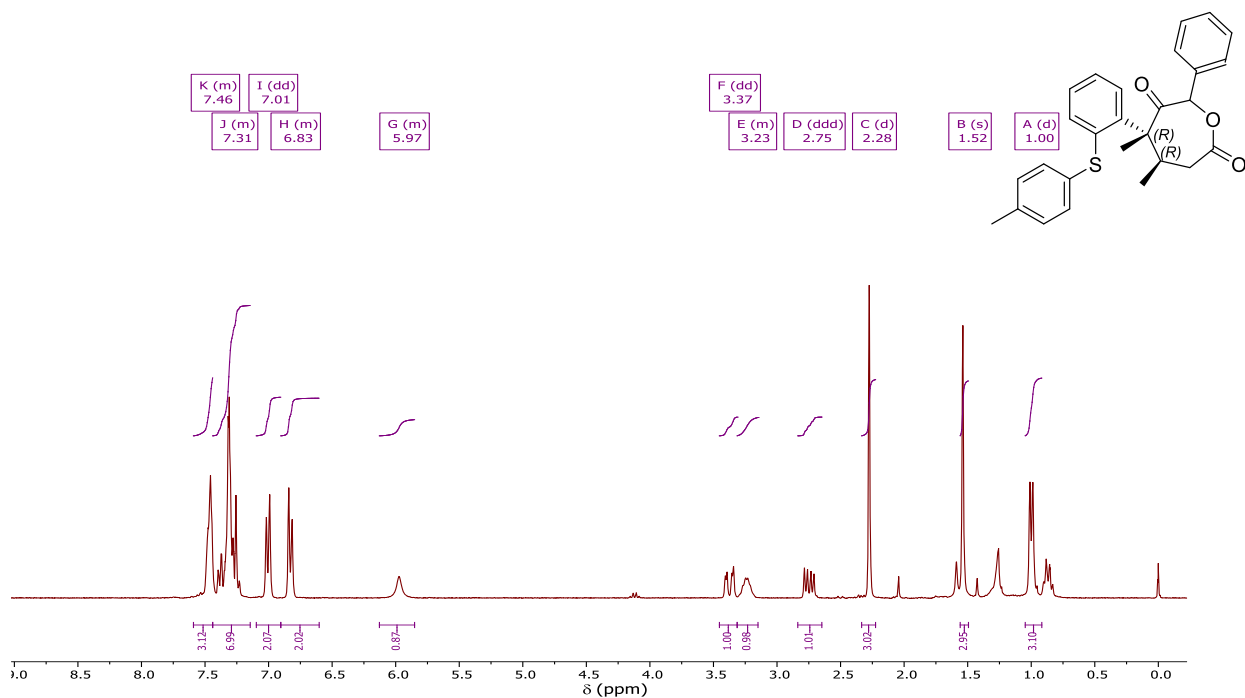
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) del compuesto: 8A



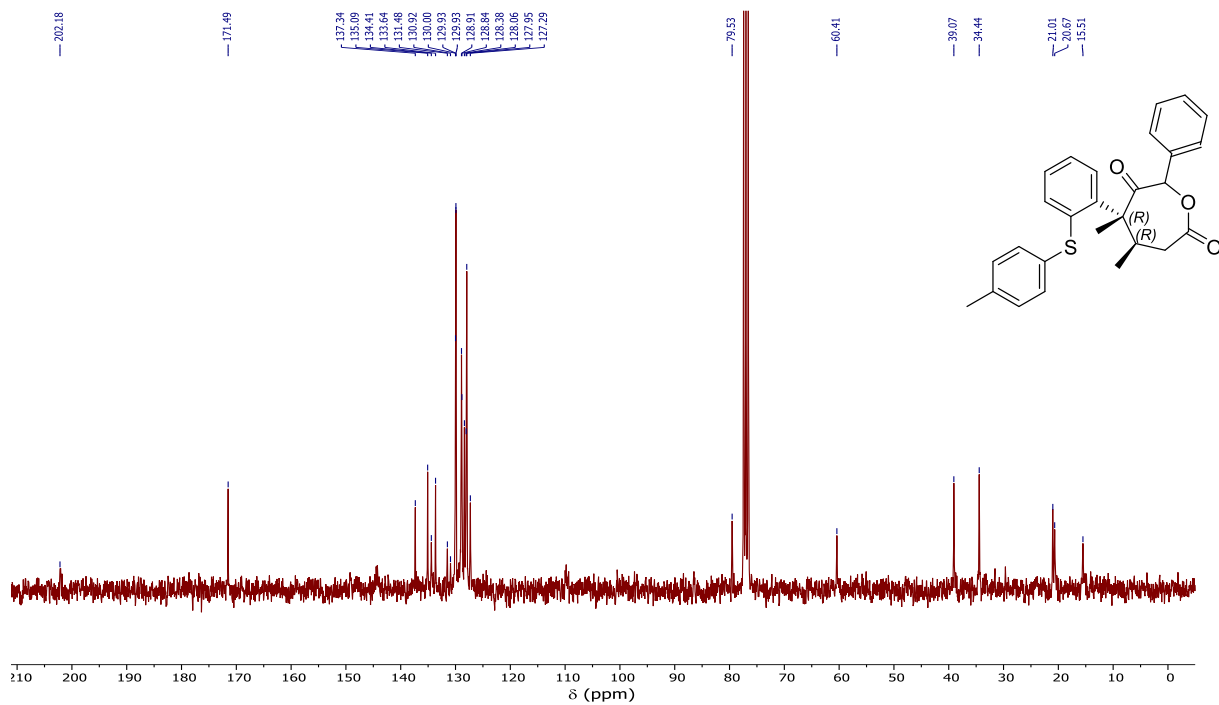
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) del compuesto: 7B



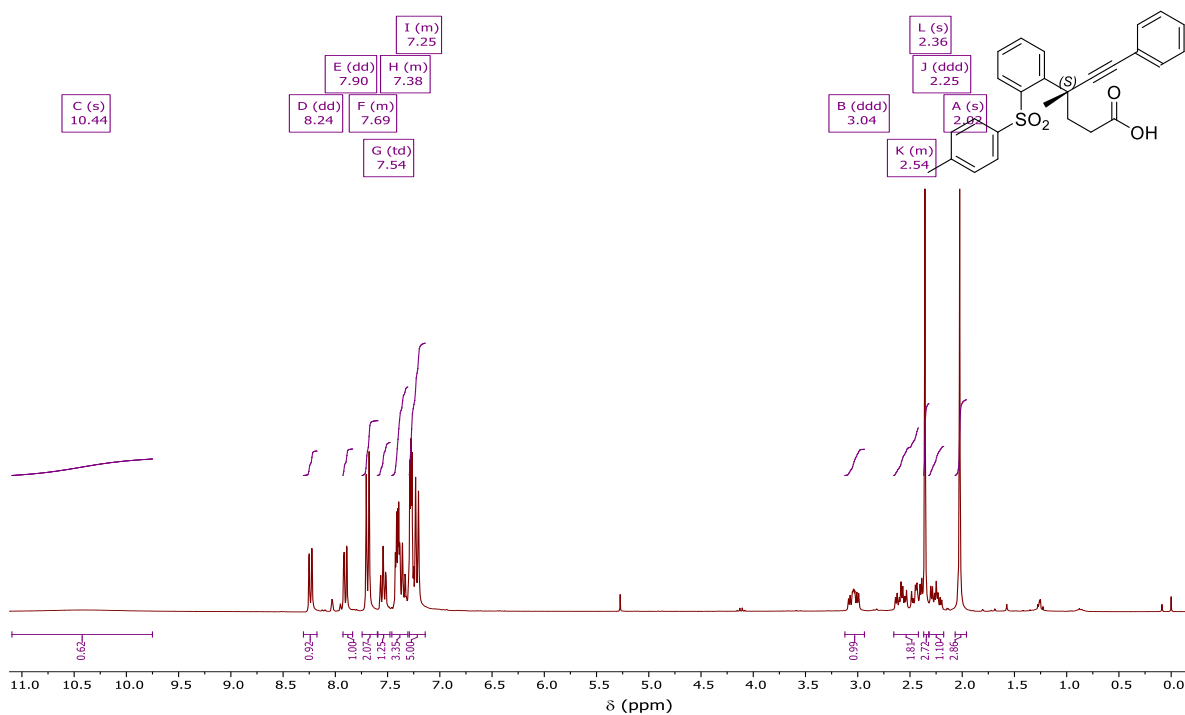
Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) del compuesto: 7B



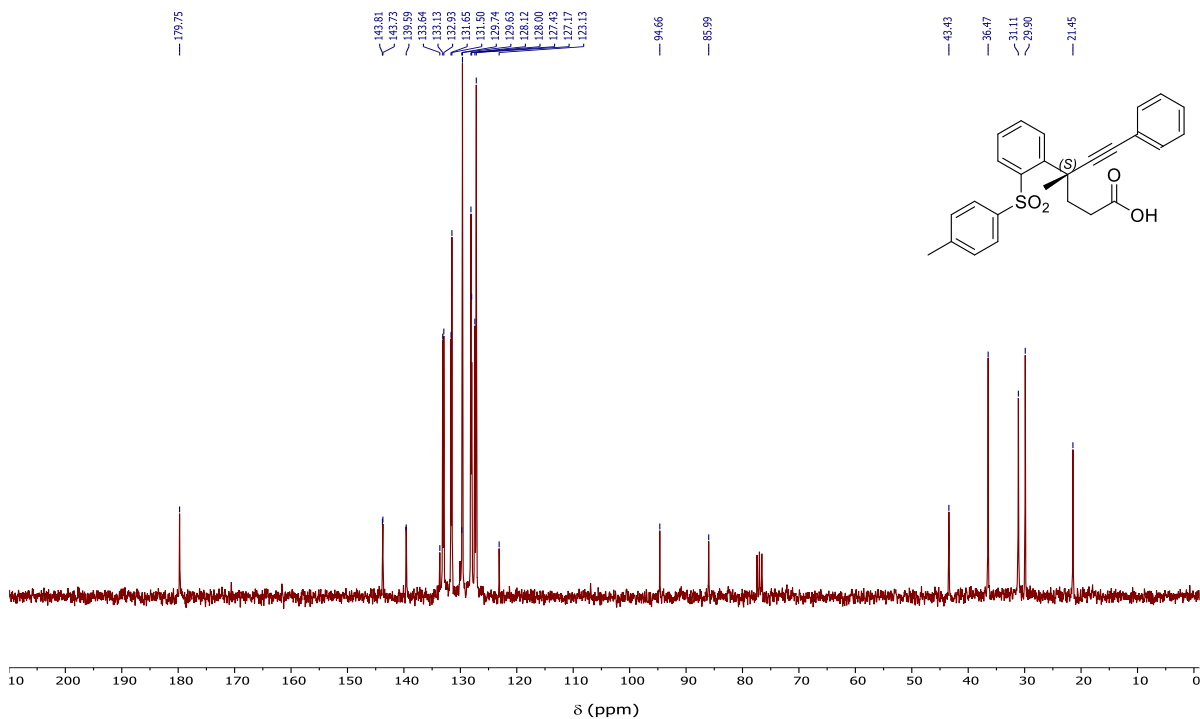
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) del compuesto: 8B



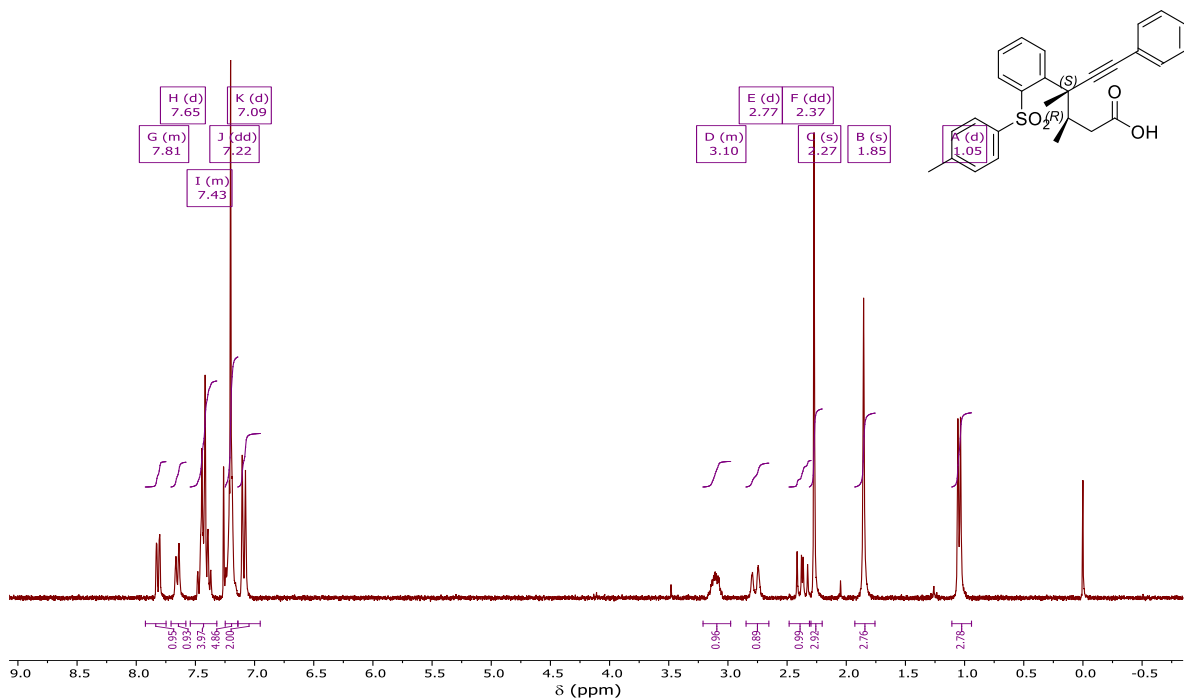
Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) del compuesto: 8B



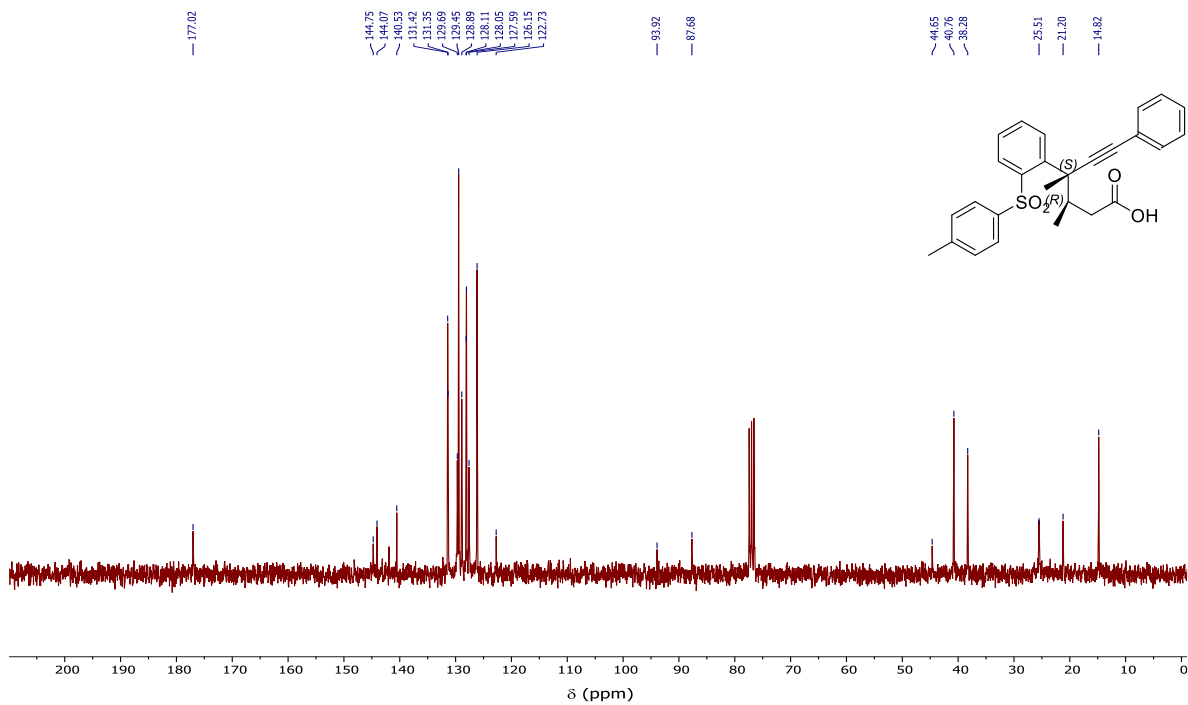
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) del compuesto: 9A



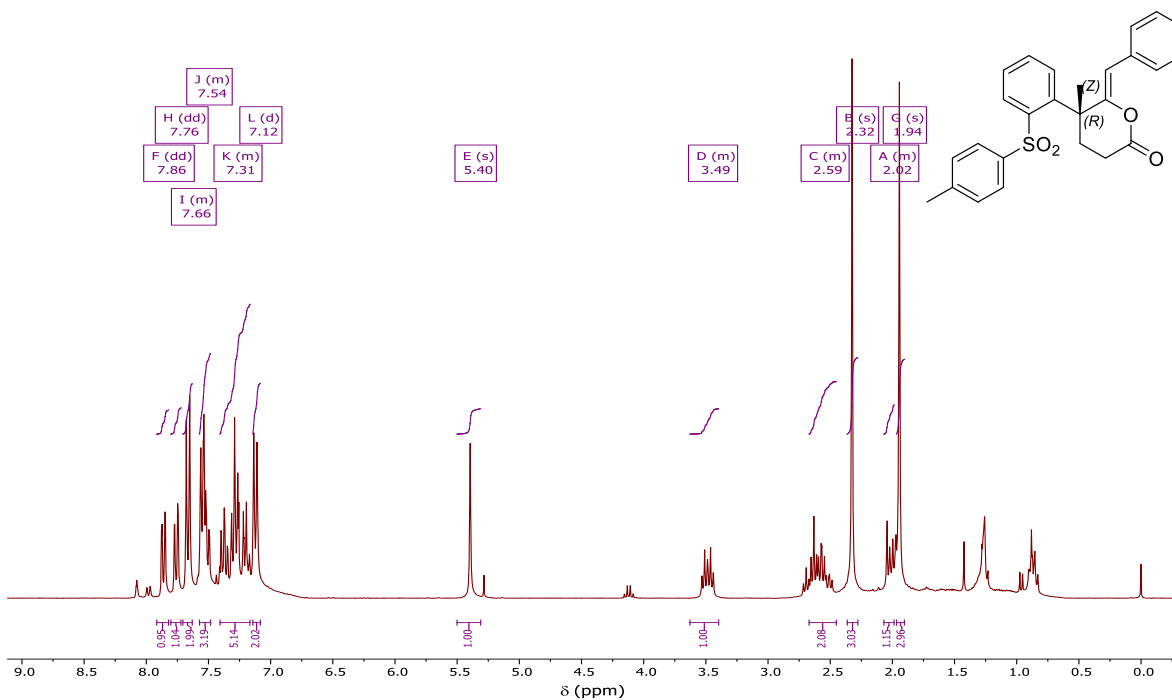
Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) del compuesto: 9A



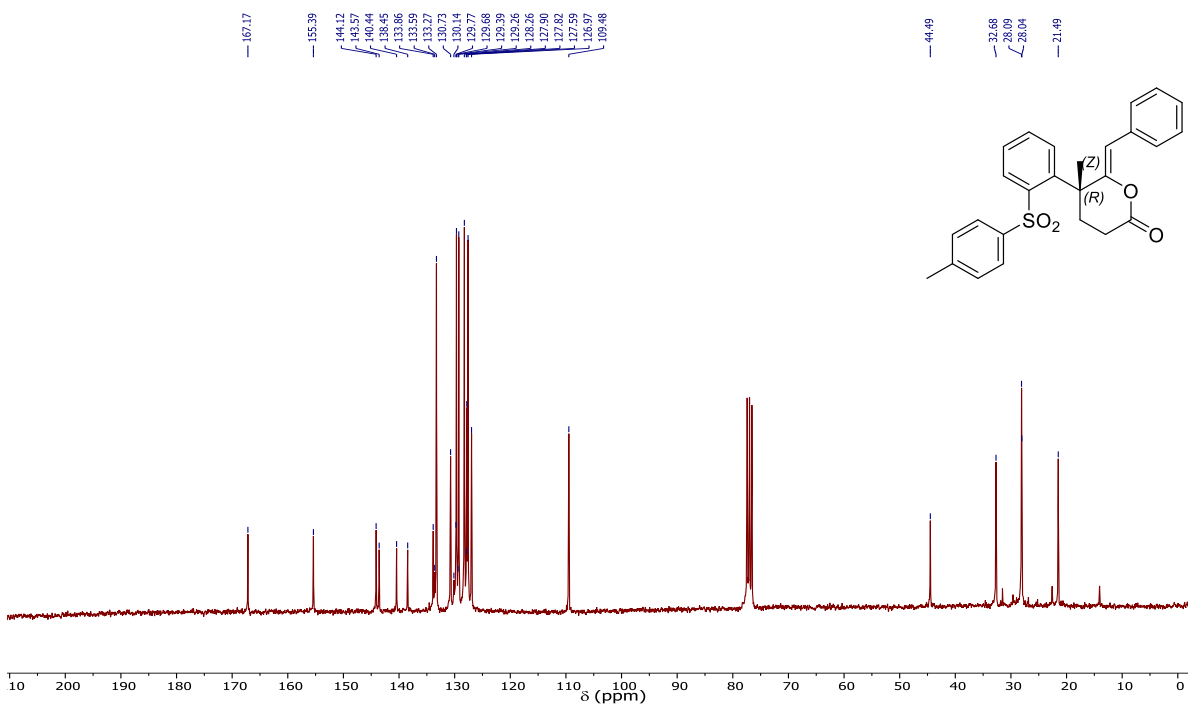
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del compuesto: 9B



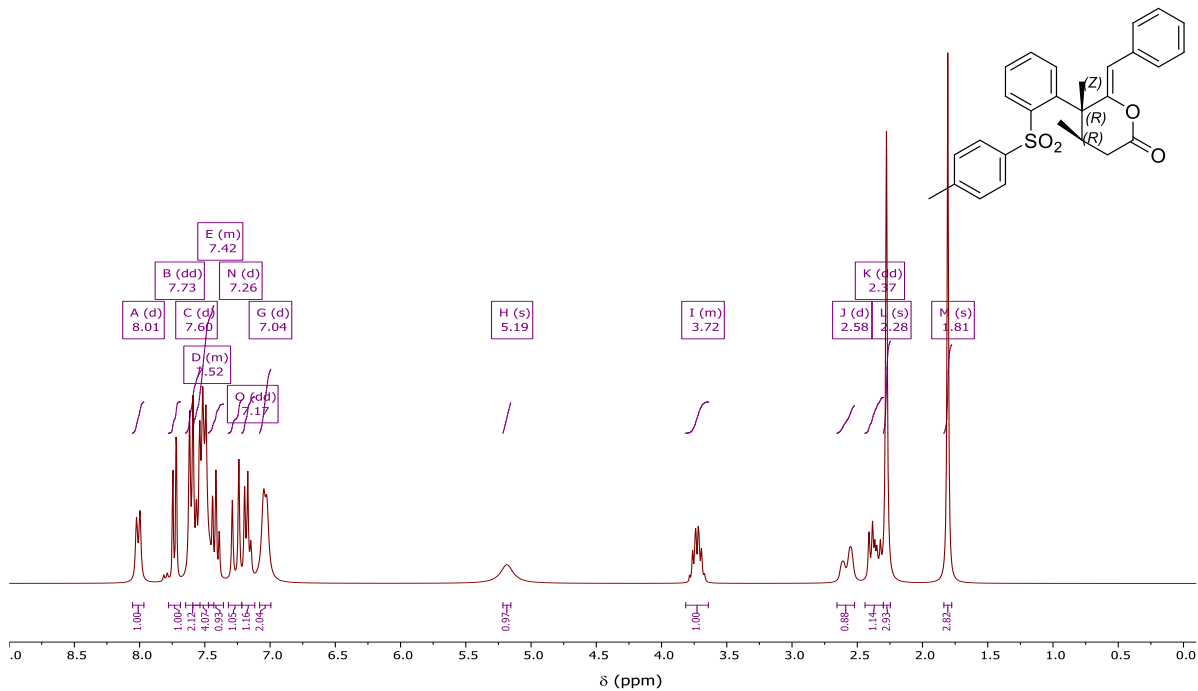
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) del compuesto: 9B



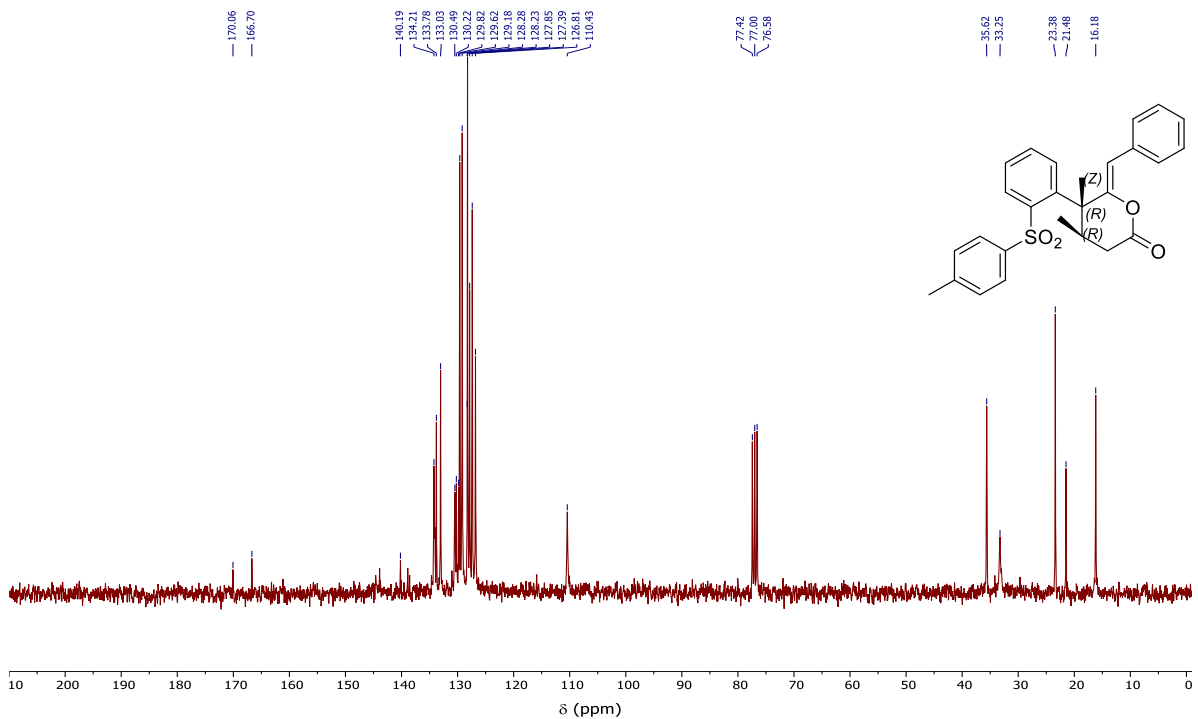
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del compuesto: 10A



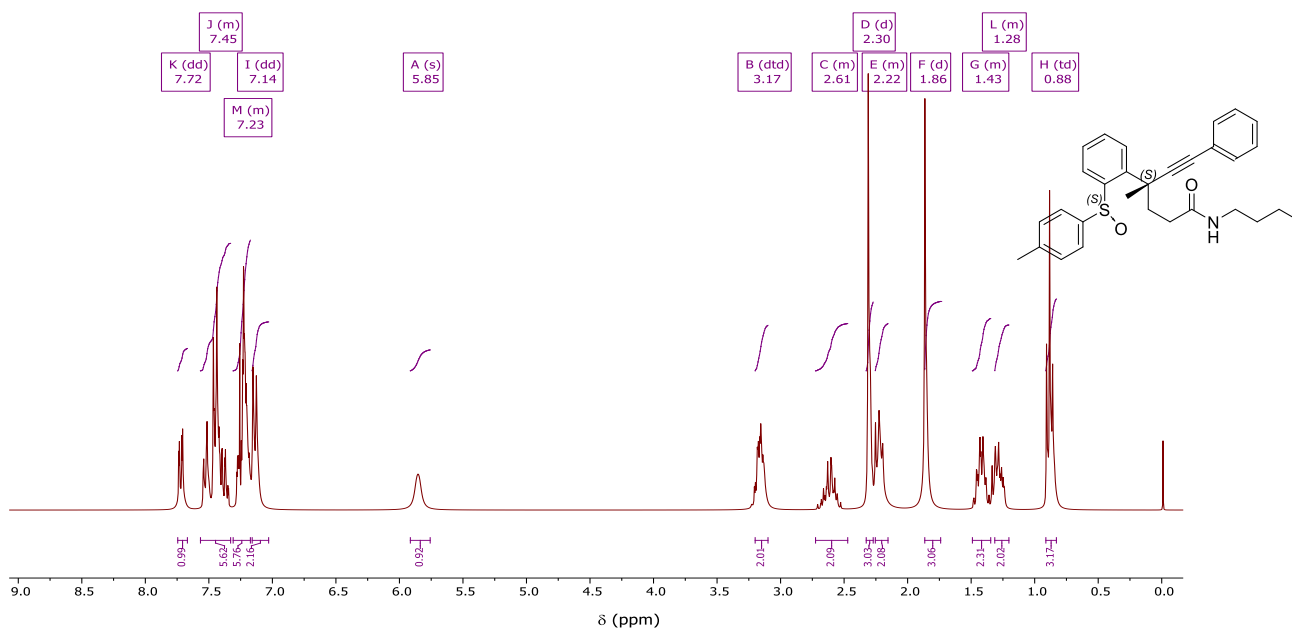
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) del compuesto: 10A



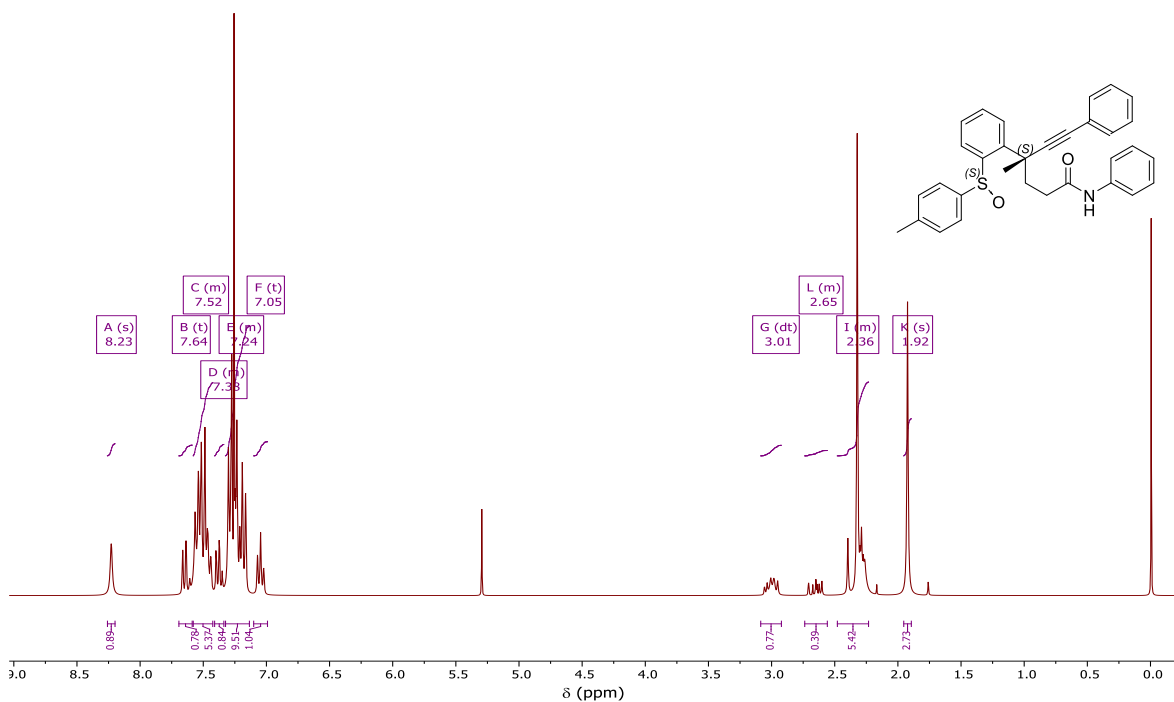
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del compuesto: 10B



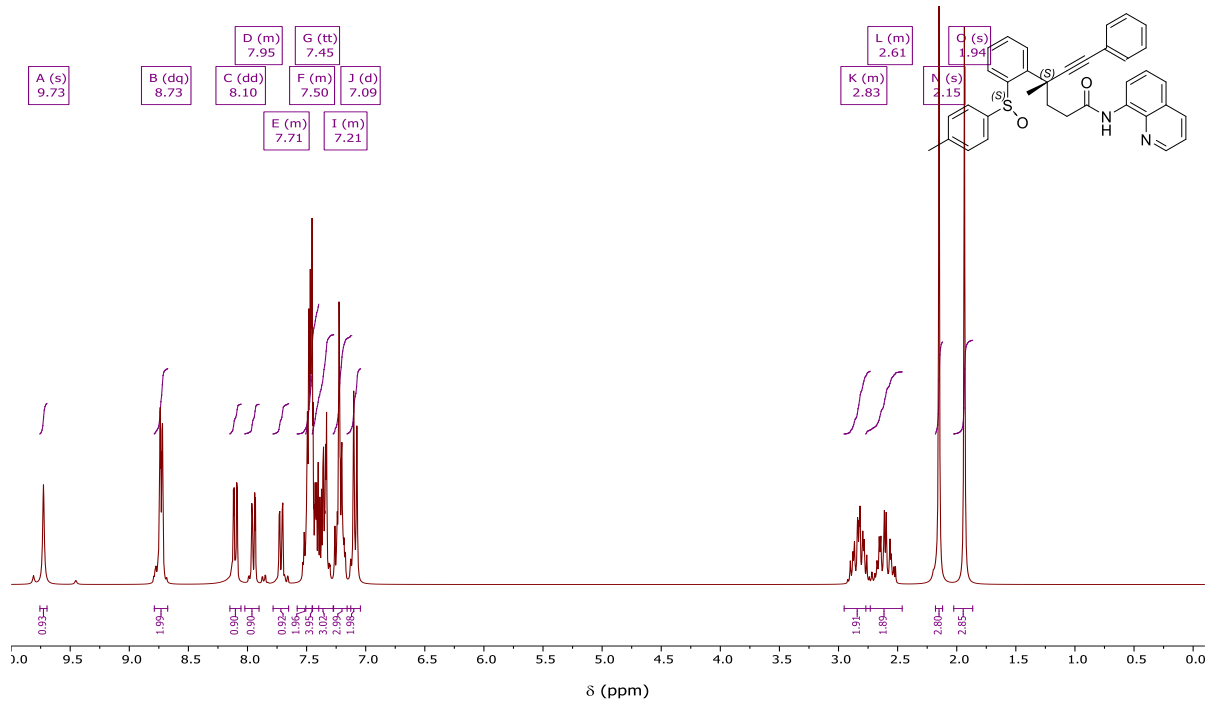
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) del compuesto: 10B



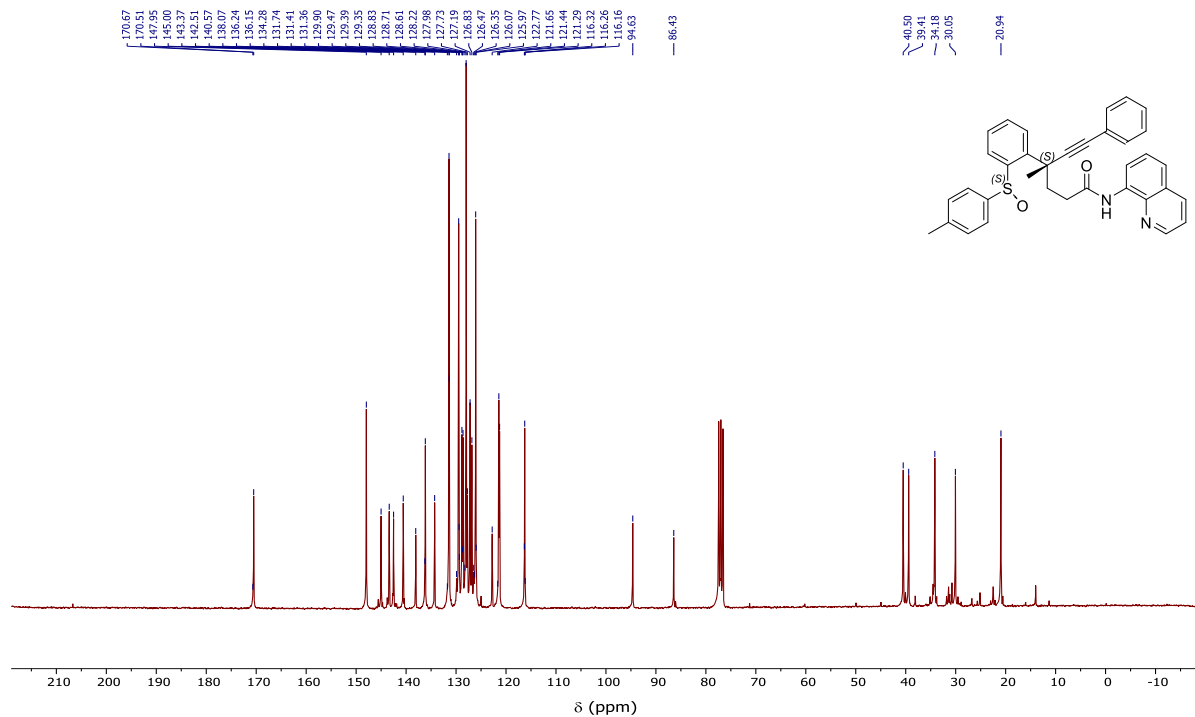
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del compuesto: 11Aa



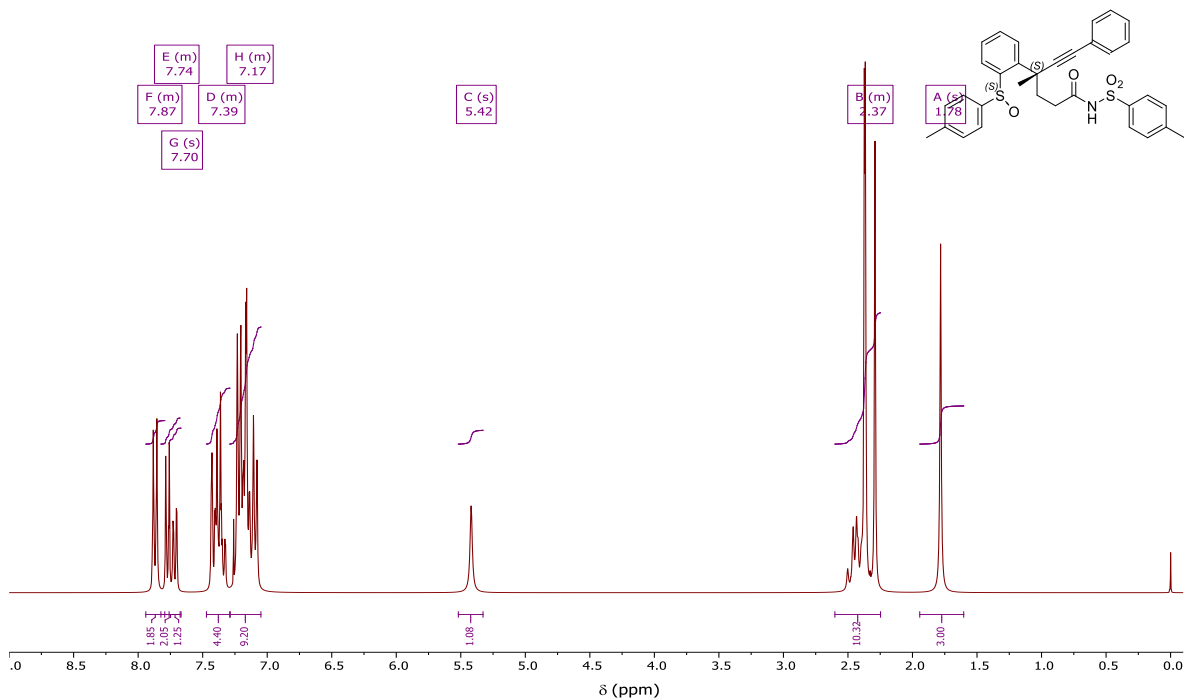
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del compuesto: 11Ab



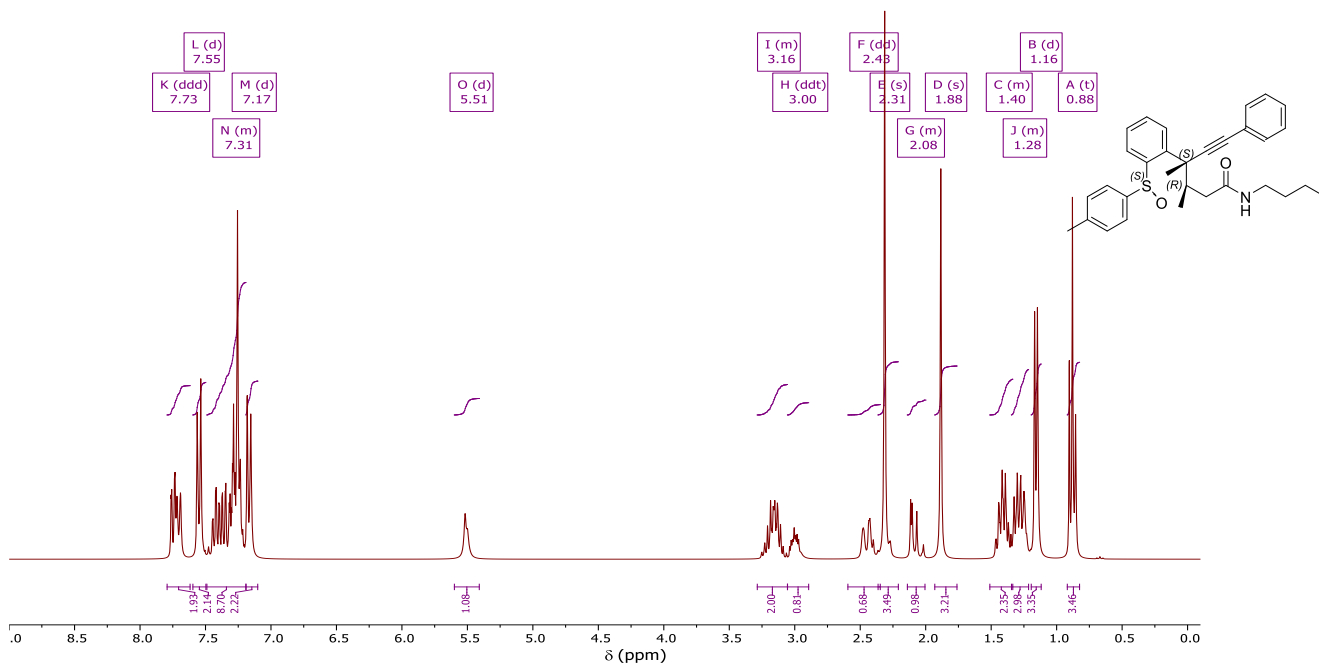
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) del compuesto: 11Ac



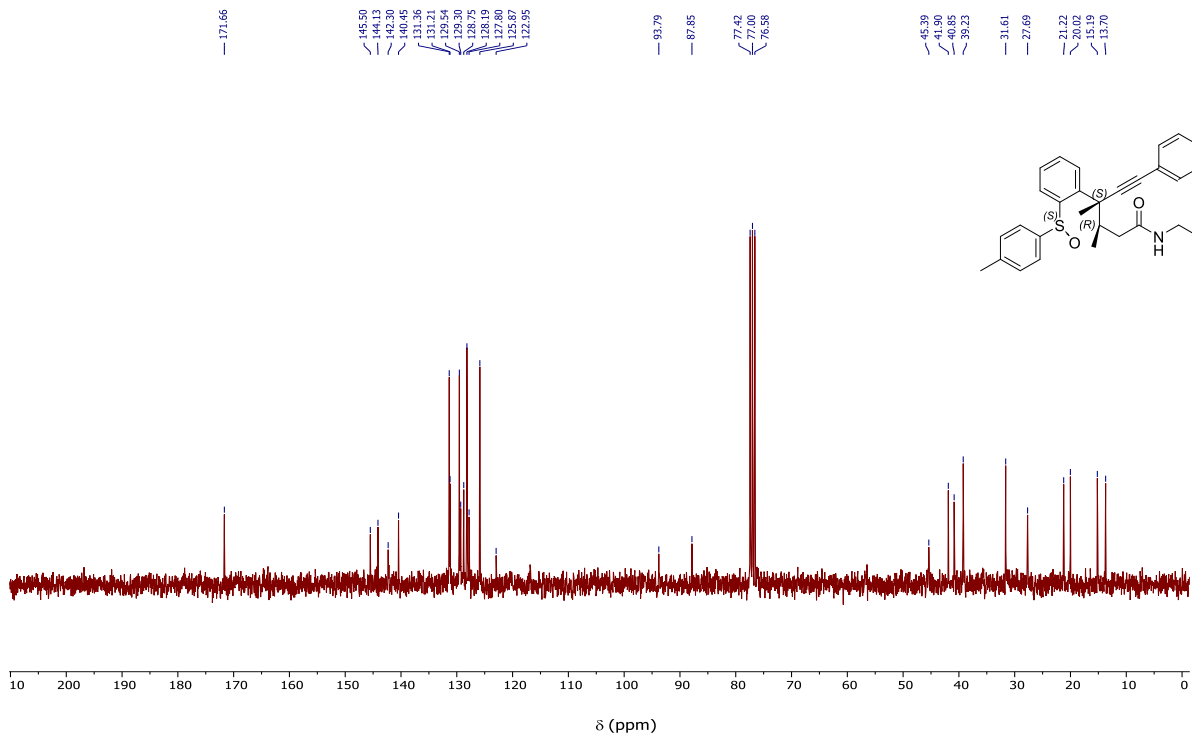
Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) del compuesto: 11Ac



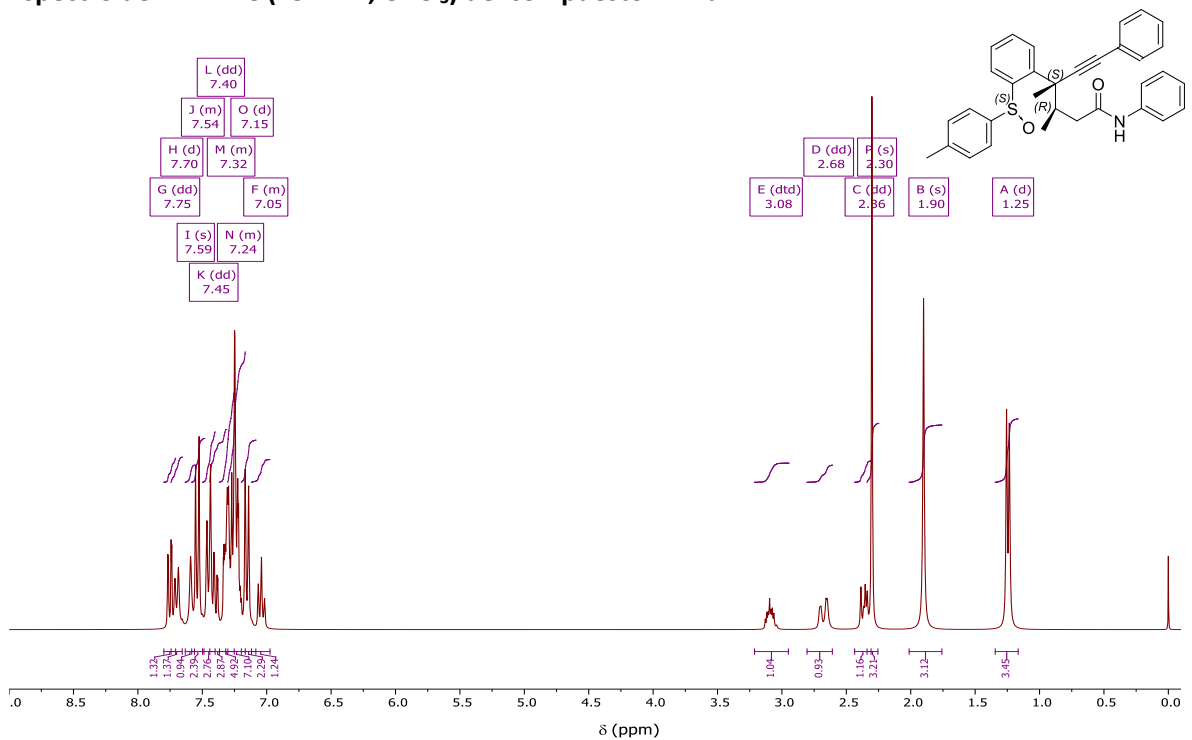
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del compuesto: 11Ad



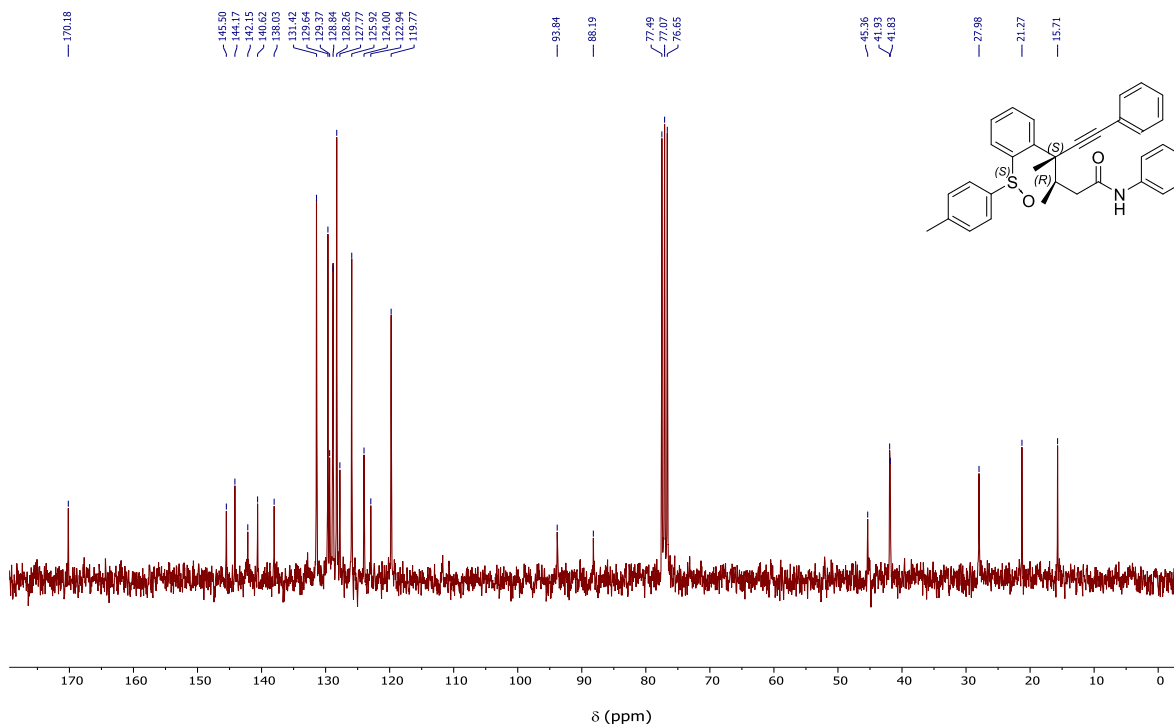
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del compuesto: 11Ba



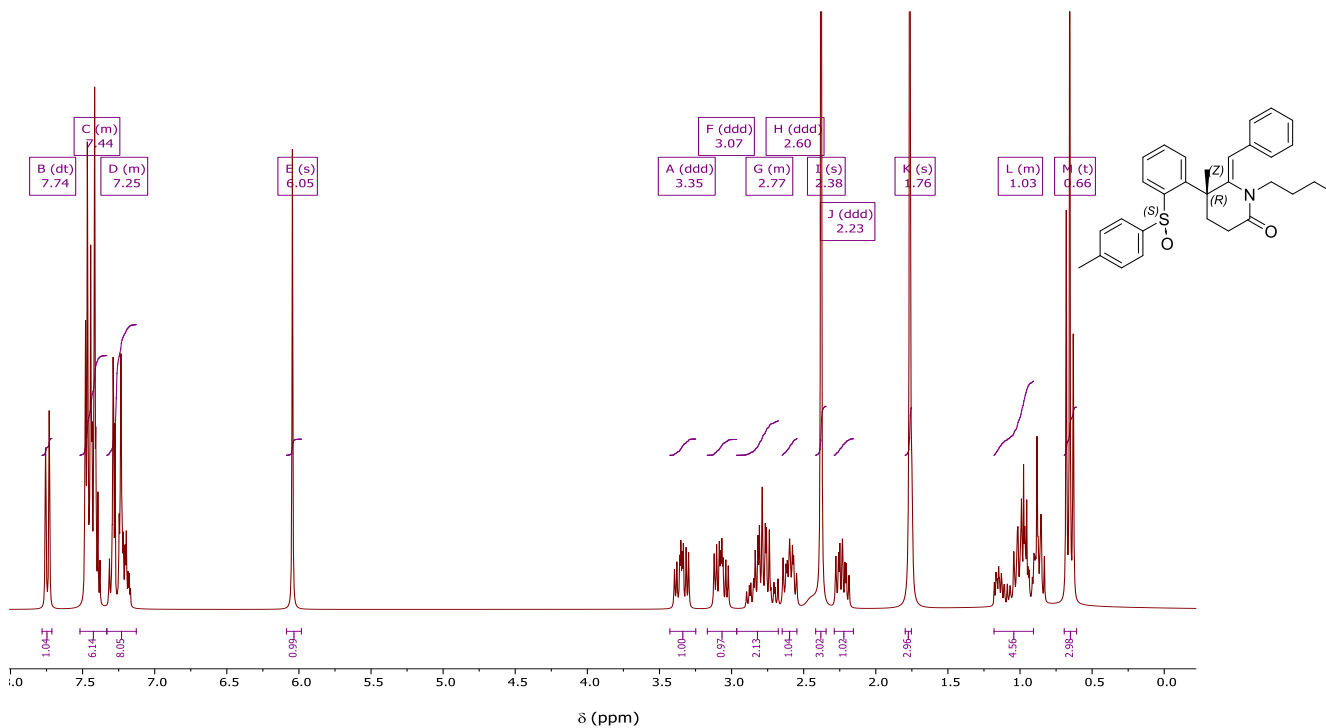
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) del compuesto: 11Ba



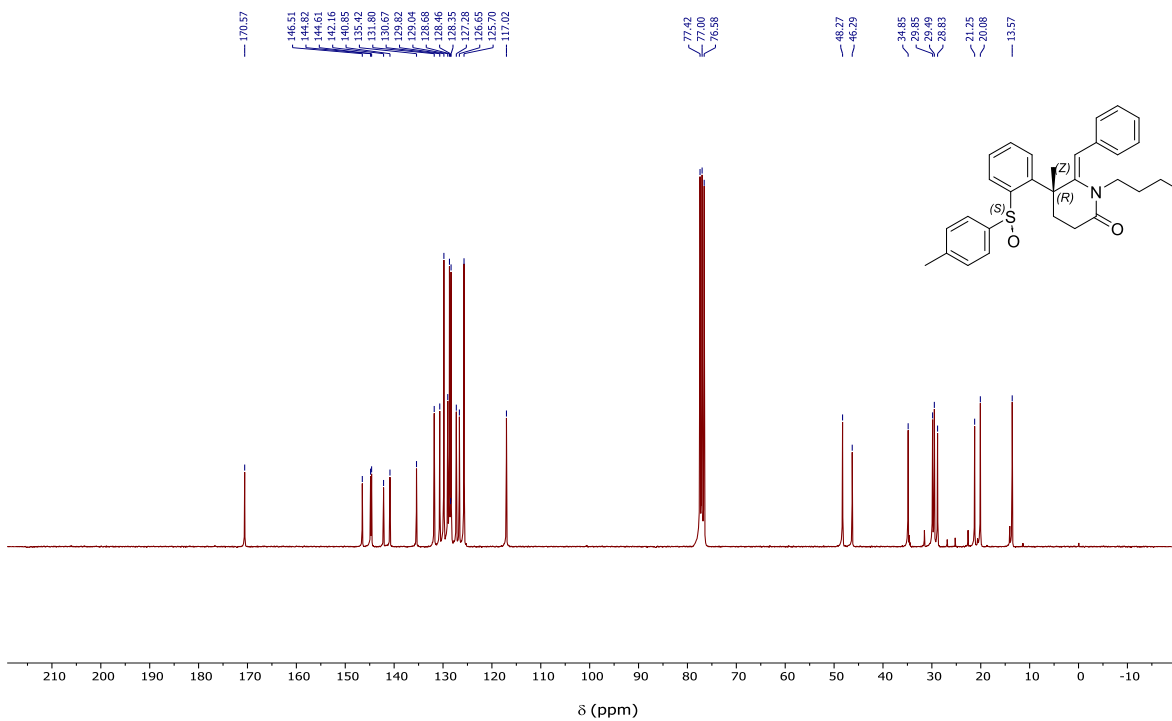
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del compuesto: 11Bb



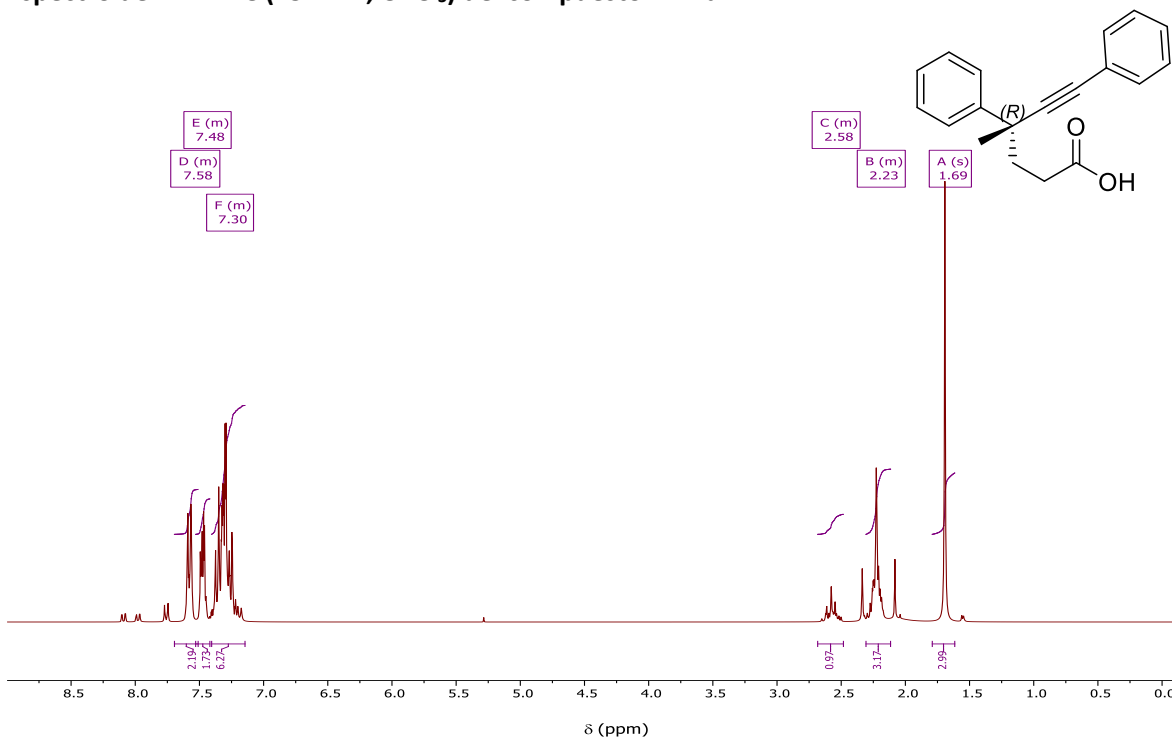
Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) del compuesto: 11Bb



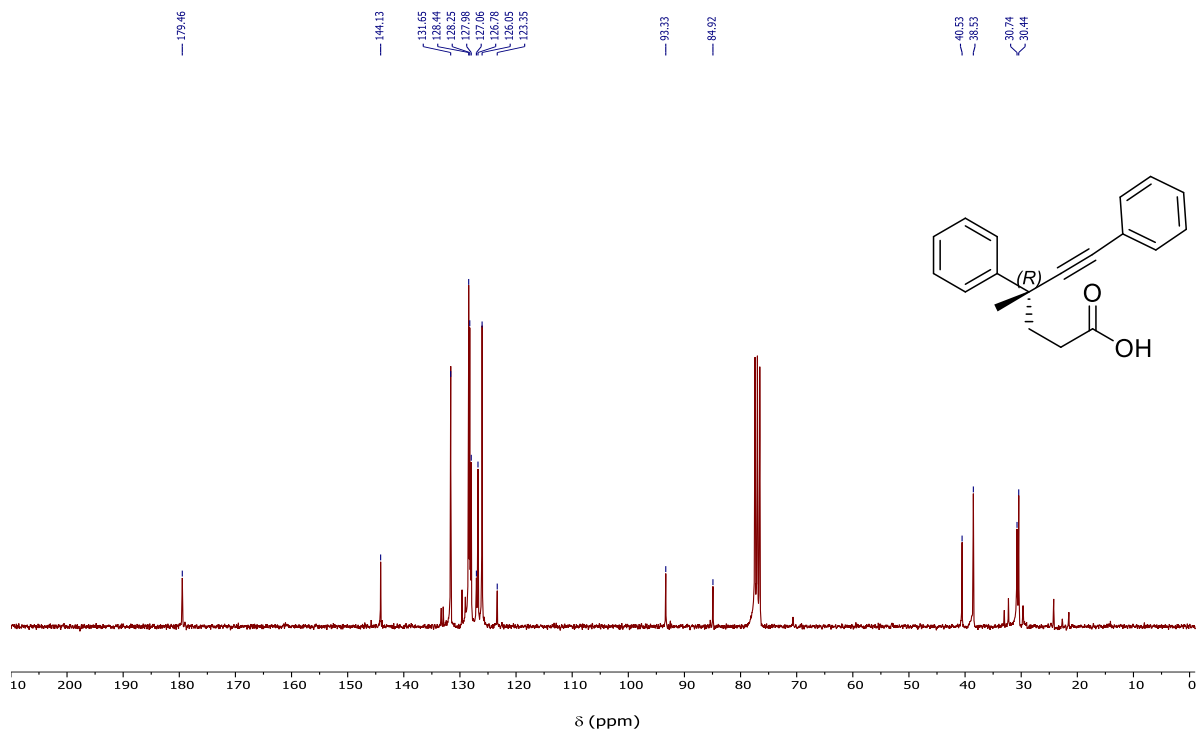
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) del compuesto: 12Aa



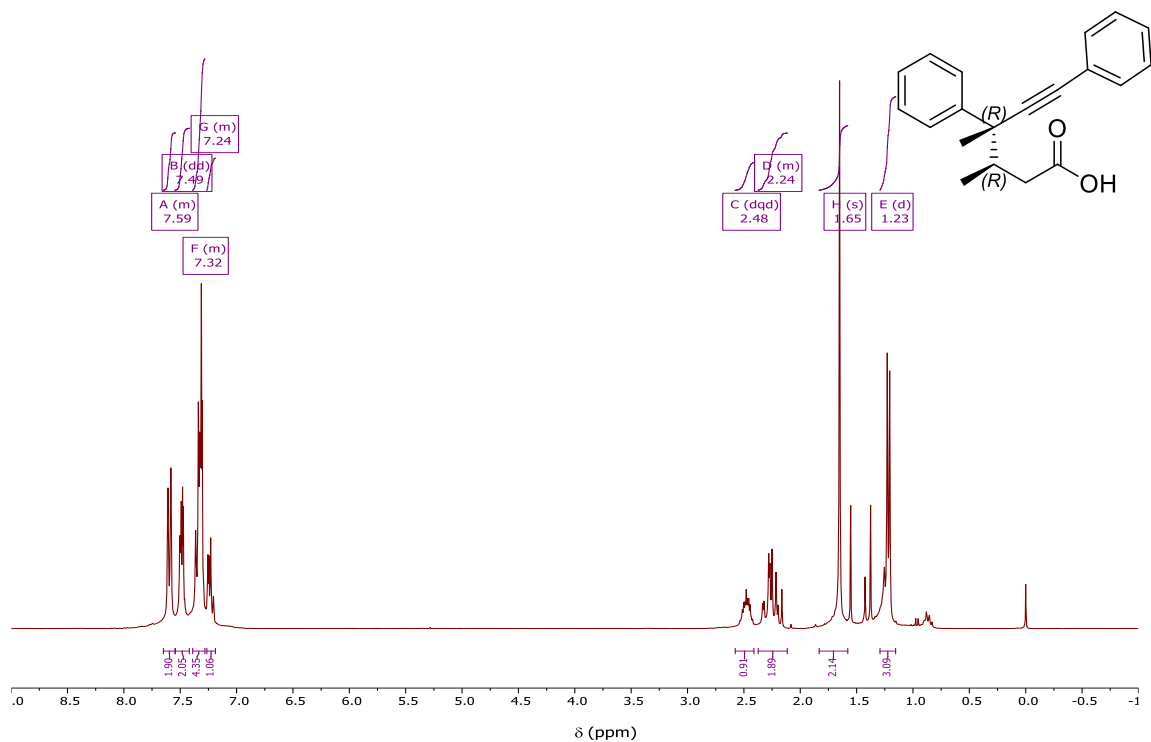
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) del compuesto: 12Aa



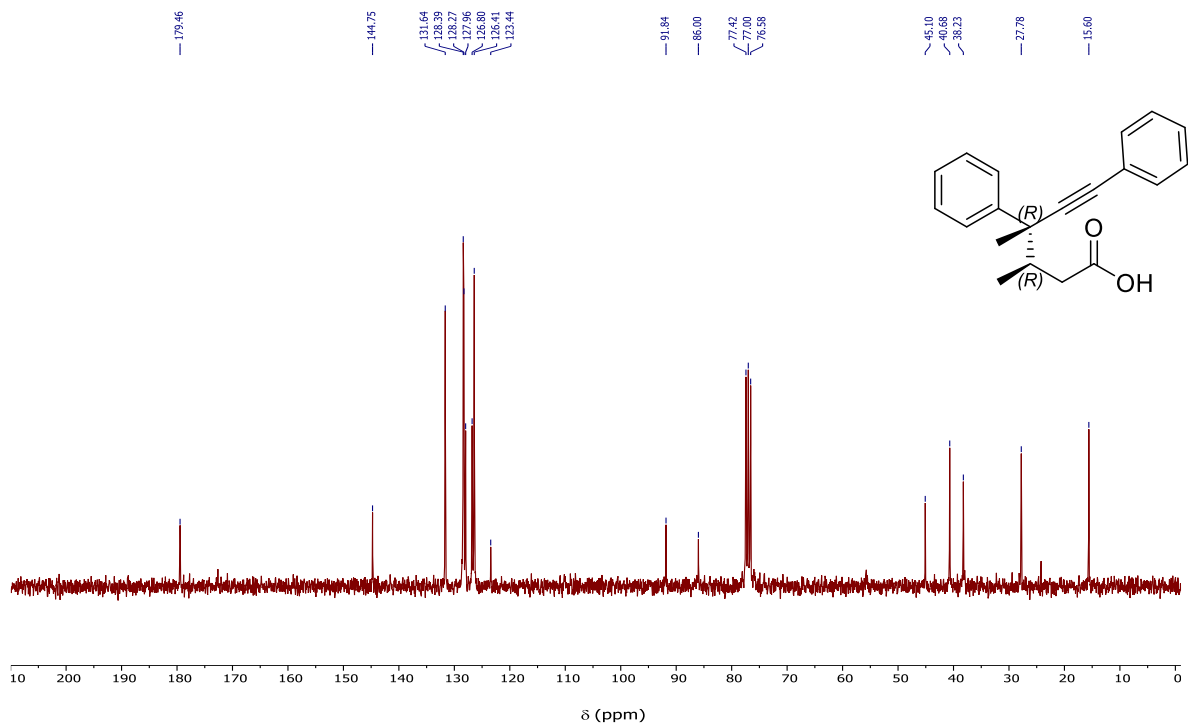
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del compuesto: 13A



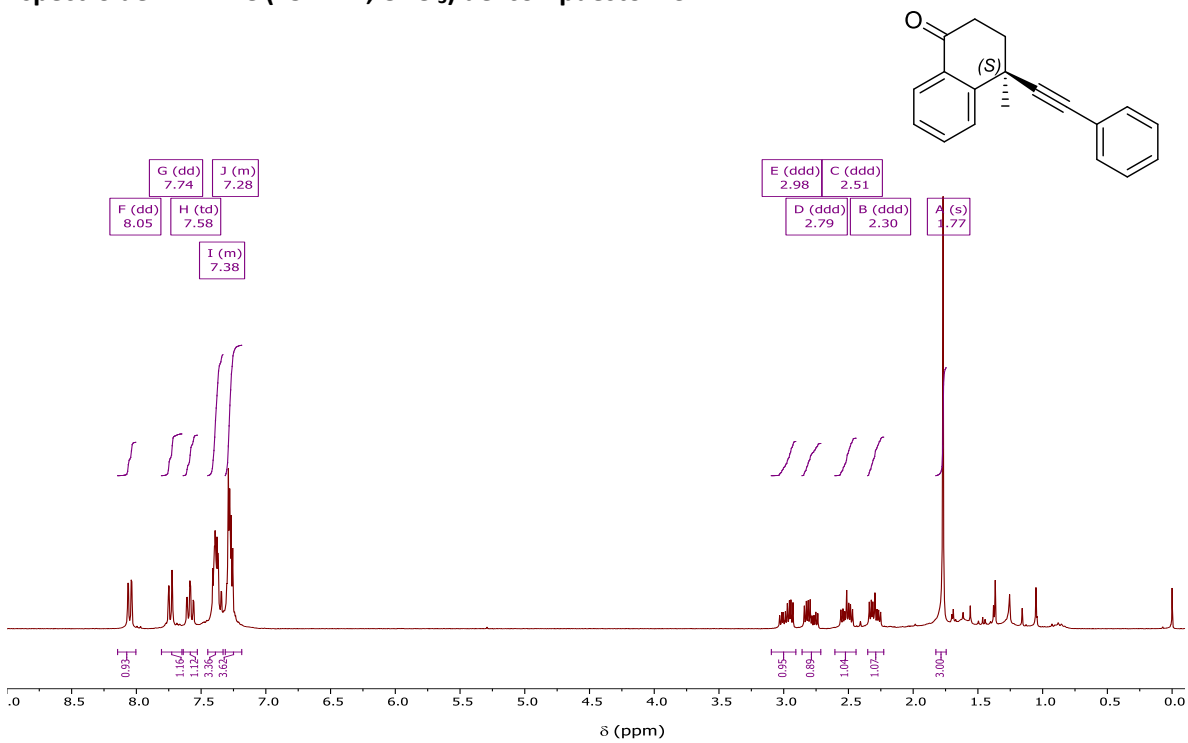
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) del compuesto: 13A



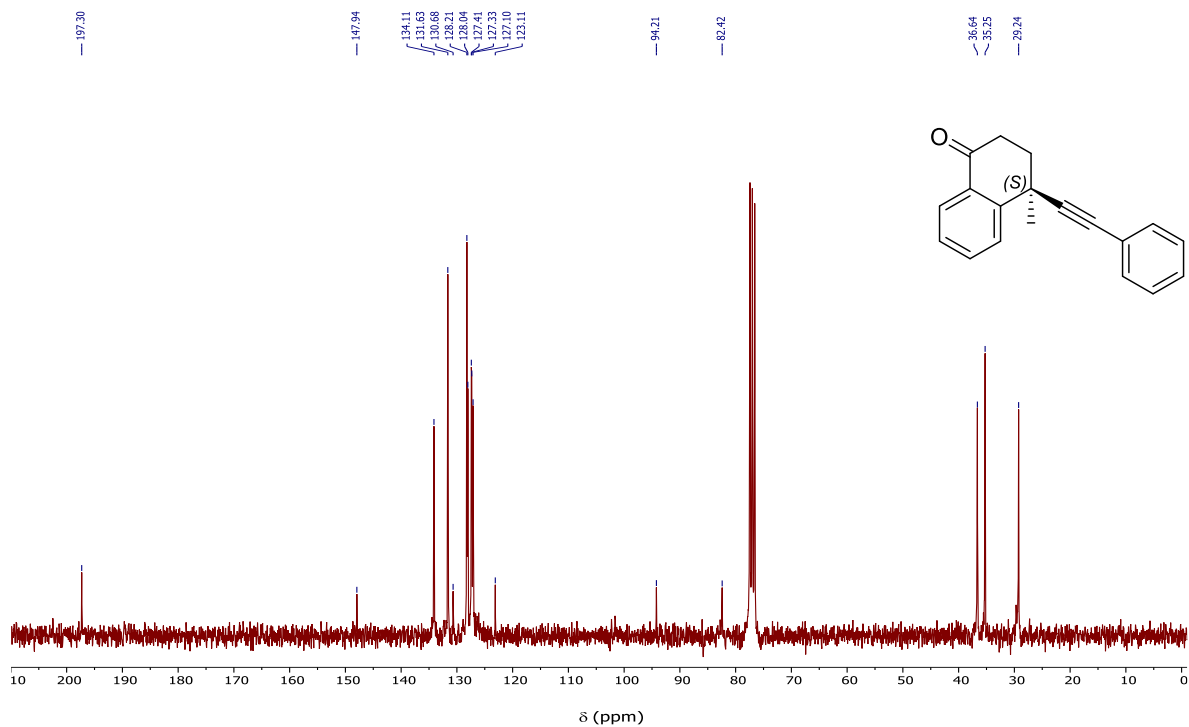
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del compuesto: 13B



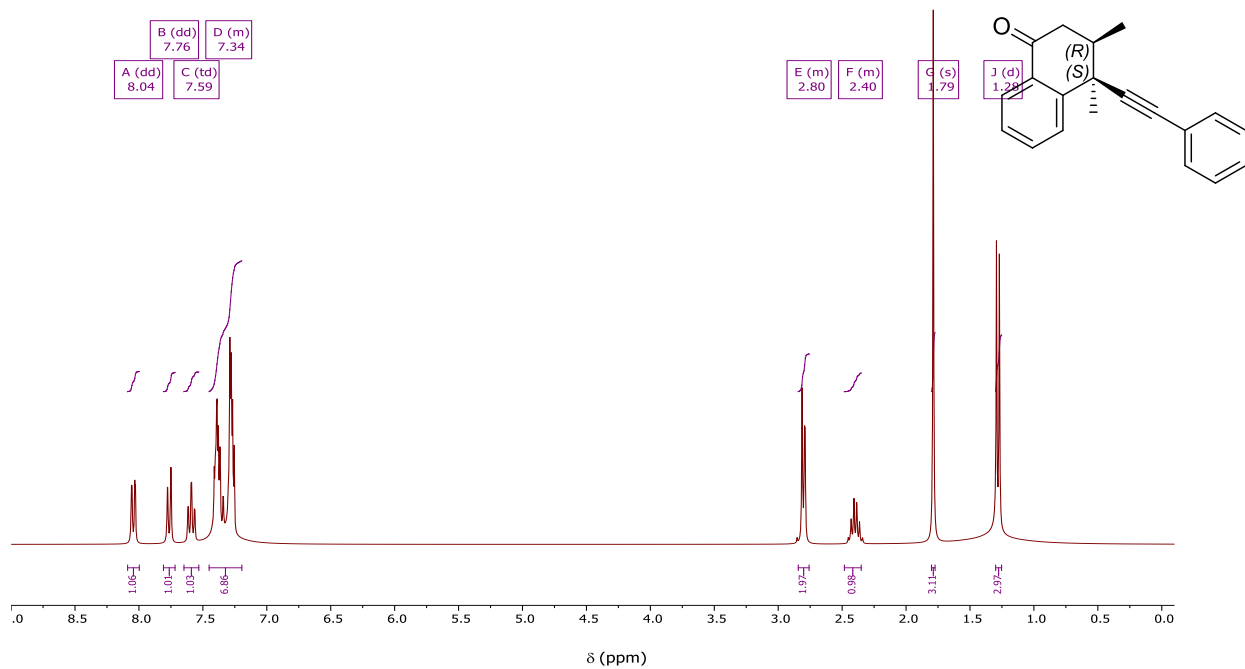
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) del compuesto: 13B



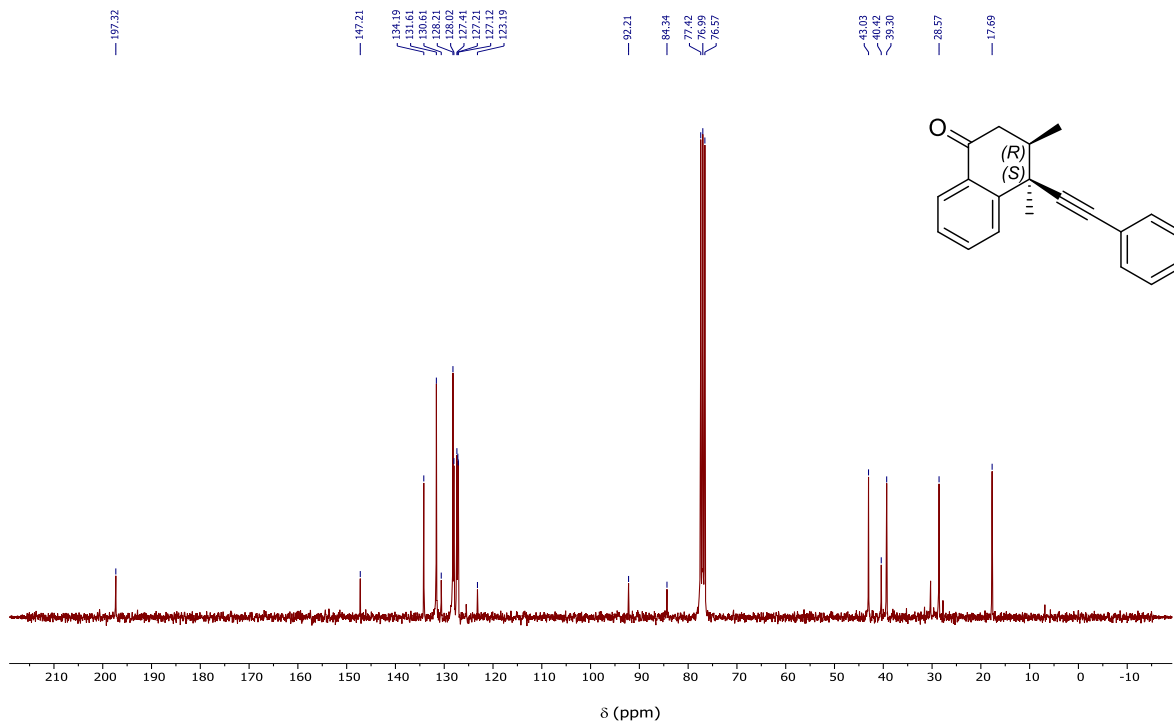
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del compuesto: 14A



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) del compuesto: 14A



Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del compuesto: 14B



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) del compuesto: 14B

8.9 COLECCIÓN DE RAYOS X.

8.9.1 Difracción de Rayos X. Compuesto 7B

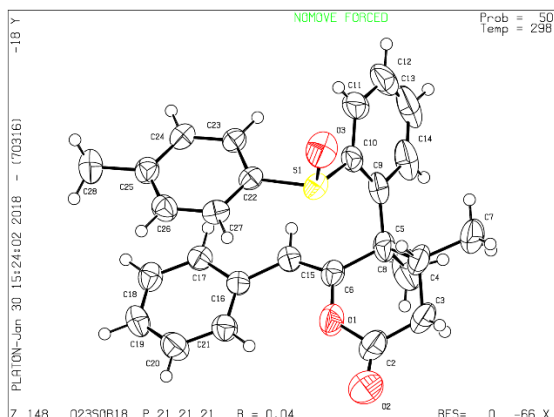
checkCIF/PLATON report

Structure factors have been supplied for datablock(s)

THIS REPORT IS FOR GUIDANCE ONLY. IF USE FOR PUBLICATION, IT SHOULD NOT REPLACE CRYSTALLOGRAPHIC REFEREE.

No syntax errors found. CIF dictionary Interj

Datablock: 023SOR18



Bond precision: C-C = 0.0040 Å

Wavelength=0.71073

Cell: a=11.031(3)

b=11.278(3)

c=17.806(5)

alpha=90

beta=90

gamma=90

Temperature: 298 K

	Calculated	Reported
Volume	2215.2(10)	2215.3(10)
Space group	P 21 21 21	P 21 21 21
Hall group	P 2ac 2ab	P 2ac 2ab
Moiety formula	C27 H26 O3 S	C27 H26 O3 S
Sum formula	C27 H26 O3 S	C27 H26 O3 S
Mr	430.54	430.54
Dx,g cm-3	1.291	1.291
Z	4	4
Mu (mm-1)	0.173	0.173
F000	912.0	912.0
F000'	912.88	
h,k,lmax	15,15,25	15,15,25
Nref	6546 [3667]	6527
Tmin,Tmax	0.954,0.968	0.685,0.746
Tmin'	0.946	

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.685 Tmax=0.746

AbsCorr = MULTI-SCAN

Data completeness= 1.78/1.00

Theta(max)= 30.148

R(reflections)= 0.0434(4751)

wR2(reflections)= 0.1019(6527)

S = 1.027

Npar= 283

The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format
test-name_ALERT_alert-type_alert-level.
Click on the hyperlinks for more details of the test.

8.9.2 Difracción de Rayos X. Compuesto 10A

checkCIF/PLATON report

Structure factors have been supplied for datablock(s) 330SOR18

THIS REPORT IS FOR GUIDANCE ONLY. IF USED AS PART OF FOR PUBLICATION, IT SHOULD NOT REPLACE THE EXPERT CRYSTALLOGRAPHIC REFEREE.

No syntax errors found. CIF dictionary Interpreting this report

Datablock: 330SOR18

Bond precision: C-C = 0.0051 Å Wavelength

Cell: a=10.820(2) b=11.517(3) c=17.802(3)
 alpha=90 beta=90 gamma=90
 Temperature: 298 K

	Calculated	Reported
Volume	2218.4(8)	2218.3(8)
Space group	P 21 21 21	P 21 21 21
Hall group	P 2ac 2ab	P 2ac 2ab
Moiety formula	C26 H24 O4 S	C26 H24 O4 S
Sum formula	C26 H24 O4 S	C26 H24 O4 S
Mr	432.51	432.51
Dx, g cm ⁻³	1.295	1.295
Z	4	4
Mu (mm ⁻¹)	0.176	0.176
F000	912.0	912.0
F000'	912.91	
h,k,lmax	14,15,23	14,15,23
Nref	5293 [2989]	5287
Tmin,Tmax	0.933,0.950	0.651,0.746
Tmin'	0.926	

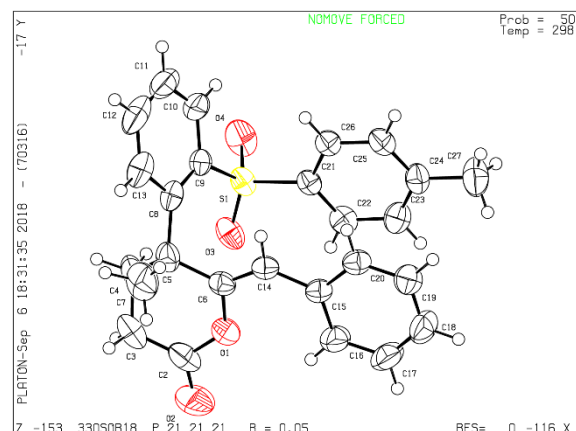
Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.651 Tmax=0.746
 AbsCorr = MULTI-SCAN

Data completeness= 1.77/1.00 Theta(max)= 27.871

R(reflections)= 0.0478(3487) wR2(reflections)= 0.0957(5287)

S = 1.040 Npar= 283

The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format
 test-name_ALERT alert-type alert-level.
 Click on the hyperlinks for more details of the test.



8.9.3 Difracción de Rayos X. Compuesto 10B

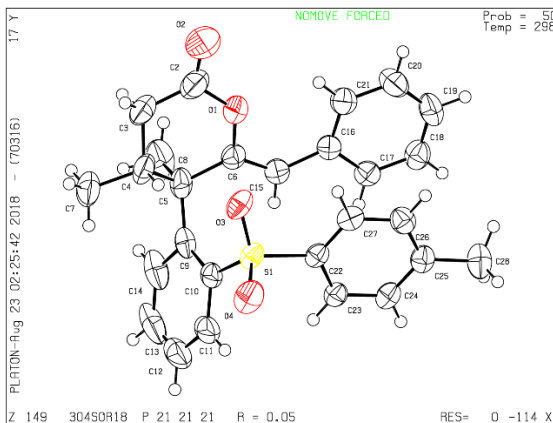
checkCIF/PLATON report

Structure factors have been supplied for datablock(

THIS REPORT IS FOR GUIDANCE ONLY. IF U
FOR PUBLICATION, IT SHOULD NOT REPLA
CRYSTALLOGRAPHIC REFEREE.

No syntax errors found. CIF dictionary Int

Datablock: 304SOR18



Bond precision: C-C = 0.0046 Å

Wavelength=0.71073

Cell: a=11.041(5) b=11.260(5) c=17.981(9)
alpha=90 beta=90 gamma=90
Temperature: 298 K

	Calculated	Reported
Volume	2235.4(18)	2235.4(18)
Space group	P 21 21 21	P 21 21 21
Hall group	P 2ac 2ab	P 2ac 2ab
Moiety formula	C27 H26 O4 S	C27 H26 O4 S
Sum formula	C27 H26 O4 S	C27 H26 O4 S
Mr	446.54	446.54
Dx, g cm ⁻³	1.327	1.327
Z	4	4
Mu (mm ⁻¹)	0.177	0.177
F000	944.0	944.0
F000'	944.92	
h,k,lmax	15,15,25	15,15,25
Nref	6372 [3574]	6340
Tmin,Tmax	0.934,0.945	0.688,0.746
Tmin'	0.934	

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.688 Tmax=0.746
AbsCorr = MULTI-SCAN

Data completeness= 1.77/0.99 Theta(max)= 29.744
R(reflections)= 0.0475(4320) wR2(reflections)= 0.1025(6340)
S = 1.024 Npar= 292

The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format
test-name_ALERT_alert-type_alert-level.
Click on the hyperlinks for more details of the test.

8.9.4 Difracción de Rayos X. Compuesto 11Bb

checkCIF/PLATON report

Structure factors have been supplied for datablock(s) 329SOR18

THIS REPORT IS FOR GUIDANCE ONLY. IF USED AS PART OF FOR PUBLICATION, IT SHOULD NOT REPLACE THE EXPERTI CRYSTALLOGRAPHIC REFEREE.

No syntax errors found. [CIF dictionary](#) [Interpreting this repor](#)

Datablock: 329SOR18

Bond precision: C-C = 0.0080 A Wavelength=0.71073

Cell: a=9.2696 (4) b=12.6196 (5) c=23.871 (1)
 alpha=90 beta=90 gamma=90

Temperature: 298 K

	Calculated	Reported
Volume	2792.4 (2)	2792.4 (2)
Space group	P 21 21 21	P 21 21 21
Hall group	P 2ac 2ab	P 2ac 2ab
Moiety formula	C33 H31 N O2 S	C33 H31 N O2 S
Sum formula	C33 H31 N O2 S	C33 H31 N O2 S
Mr	505.65	505.65
Dx, g cm-3	1.203	1.203
Z	4	4
Mu (mm-1)	0.145	0.145
F000	1072.0	1072.0
F000'	1072.90	
h, k, lmax	12, 17, 32	12, 17, 32
Nref	7237 [4062]	7231
Tmin, Tmax	0.943, 0.953	0.661, 0.746
Tmin'	0.943	

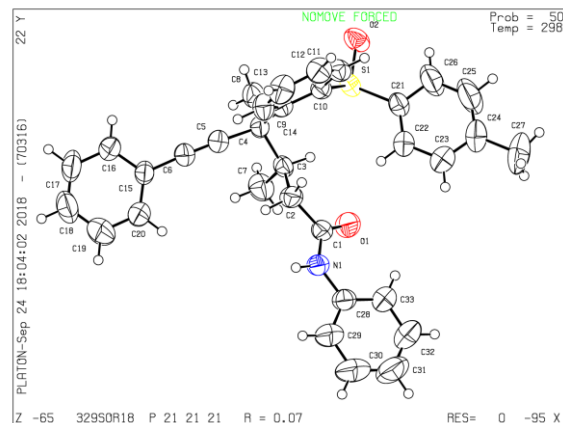
Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.661 Tmax=0.746
 AbsCorr = MULTI-SCAN

Data completeness= 1.78/1.00 Theta(max)= 28.698

R(reflections)= 0.0682 (4286) wr2(reflections)= 0.1673 (7231)

S = 1.058 Npar= 340

The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format
 test-name ALERT alert-type alert-level.
 Click on the hyperlinks for more details of the test.



REFERENCIAS

- 1 J. L. García Ruano, L. Marzo, V. Marcos, C. Alvarado and J. Alemán, *Chem. - A Eur. J.*, 2012, **18**, 9775–9779.
- 2 I. Pérez, F. Yuste, R. Sánchez-obregón, R. A. Toscano, J. Alemán, L. Marzo, M. M. Castro, I. Alonso, J. Luis and G. Ruano, *European J. Org. Chem.*, 2015, 3314–3319.
- 3 B. Cruz-Delgado, R. I. Rodríguez, A. Rosado-Abón, R. Sánchez-Obregón, F. Yuste and J. Alemán, *Org. Lett.*, 2020, **22**, 2431.
- 4 G. Solladié, *Synthesis (Stuttg.)*, 1981, 185.
- 5 G. E. O. Mahony, P. Kelly and S. E. Lawrence, *Arkivoc*, 2011, **2011**, 1–110.
- 6 Z. Zhang, S. Mo, G. Zhang, X. Shao, Q. Li and Y. Zhong, *Synlett*, 2017, **28**, 611–614.
- 7 N. Cabrera-Lobera, N. Velasco, R. Sanz and M. A. Fernández-Rodríguez, *Tetrahedron*, 2019, **75**, 4071–4080.
- 8 R. J. Armstrong, M. Nandakumar, R. M. P. Dias, A. Noble, E. L. Myers and V. K. Aggarwal, *Angew. Chemie - Int. Ed.*, 2018, **57**, 8203–8208.
- 9 M. Ogasawara, T. Nagano and T. Hayashi, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 5764–5767.
- 10 R. I. Rodríguez, E. Ramírez, J. A. Fernández-Salas, R. Sánchez-Obregón, F. Yuste and J. Alemán, *Org. Lett.*, 2018, **20**, 8047–8051.
- 11 P. Cérat, P. J. Gritsch, S. R. Goudreau and A. B. Charette, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 564–567.
- 12 D. Qian, L. Wu, Z. Lin and J. Sun, *Nat. Commun.*, 2017, **8**, 1–9.
- 13 Z. Zhang, X. Shao, G. Zhang, Q. Li and X. Li, *Synth.*, 2017, **49**, 3643–3653.
- 14 N. Liu, Y. Zhi, J. Yao, J. Xing, T. Lu and X. Dou, *Adv. Synth. Catal.*, 2018, **360**, 642–646.
- 15 M. Chen, D. Qian and J. Sun, *Org. Lett.*, 2019, **21**, 8127–8131.
- 16 Y. Liao, X. Yin, X. Wang, W. Yu, D. Fang, L. Hu, M. Wang and J. Liao, *Angew. Chemie - Int. Ed.*, 2020, **59**, 1176–1180.
- 17 J. Mateos-Gil, A. Mondal, M. Castiñeira Reis and B. L. Feringa, *Angew. Chemie - Int. Ed.*, 2020, 2–9.
- 18 M. T. Aranda and M. Puente, *Tetrahedron*, 2005, **61**, 10099–10104.
- 19 A. M. García-Ruano, J. L.; Martín Castro, *Heteroat. Chem.*, 2007, **18**, 537–548.
- 20 D. B. G. Williams and M. Lawton, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 8351–8354.
- 21 W. L. F. Armarego and C. L. L. Chai, *Purification of Laboratory Chemicals*, Elsevier Inc., Burlington, MA, USA, 6th edn., 2009.
- 22 A. El-Batta, C. Jiang, W. Zhao, R. Anness, A. L. Cooksy and M. Bergdahl, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 5244–5259.

- 23 R. Nolla-Saltiel, E. Robles-Marín and S. Porcel, *Tetrahedron Lett.*, 2014, **55**, 4484–4488.
- 24 T. L. Mindt and R. Schibli, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 10247–10250.
- 25 M. E. López-Reyes, J. G. López-Cortés, M. C. Ortega-Alfaro, R. A. Toscano and C. Alvarez-Toledano, *Tetrahedron*, 2013, **69**, 7365–7372.
- 26 T. Reignier, V. de Berardinis, J. L. Petit, A. Mariage, K. Hamzé, K. Duquesne and V. Alphand, *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 7793–7796.
- 27 R. J. Carey, Francis A.; Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*, Springer US, Charlottesville, VA, Fifth., 2007.
- 28 M. B. Smith, *March's Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms, and Structure.*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 7th edn., 2013.
- 29 L. Kürti and B. Czakó, *Strategic Applications of named reactions in organic synthesis.*, Elsevier Inc., San Diego, California, 2005.
- 30 D. Gasperini, L. Maggi, S. Dupuy, R. M. P. Veenboer, D. B. Cordes, A. M. Z. Slawin and S. P. Nolan, *Adv. Synth. Catal.*, 2016, **358**, 3857–3862.
- 31 U. A. Carrillo-Arcos and S. Porcel, *Org. Biomol. Chem.*, 2018, **16**, 1837–1842.
- 32 X. Z. Shu, S. C. Nguyen, Y. He, F. Oba, Q. Zhang, C. Canlas, G. A. Somorjai, A. P. Alivisatos and F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, **137**, 7083–7086.
- 33 D. Ke, N. Á. Espinosa, S. Mallet-Ladeira, J. Monot, B. Martin-Vaca and D. Bourissou, *Adv. Synth. Catal.*, 2016, **358**, 2324–2331.
- 34 C. Vilchèze, L. W. Leung, R. Bittman and W. R. Jacobs, *Chem. Phys. Lipids*, 2016, **194**, 125–138.
- 35 B. J. E. Baldwin, *J.C.S. Chem. Comm.*, 1976, 734–736.
- 36 I. V. Alabugin and K. Gilmore, *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 11246–11250.
- 37 K. Gilmore, R. K. Mohamed and I. V. Alabugin, *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.*, 2016, **6**, 487–514.
- 38 J. Esquerre, C. Pedregal, B. Yruretagoyena, A. Rubio, M. C. Carreño, A. Escribano and J. L. Garcia Ruano, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 2925–2930.
- 39 G. Li and L. Zhang, *Angew. Chemie - Int. Ed.*, 2007, **46**, 5156–5159.
- 40 N. D. Shapiro and F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 4160–4161.
- 41 C. W. Li, K. Pati, G. Y. Lin, S. M. A. Sohel, H. H. Hung and R. S. Liu, *Angew. Chemie - Int. Ed.*, 2010, **49**, 9891–9894.
- 42 N. Mézailles, L. Ricard and F. Gagosz, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 4133–4136.
- 43 A. H. Bansode, A. C. Shaikh, R. D. Kavthe, S. Thorat, R. G. Gonnade and N. T. Patil, *Chem. - A Eur. J.*, 2015, **21**, 2319–2323.

ARTICLE IN PRESS

Tetrahedron Letters xxx (xxxx) xxx



Contents lists available at ScienceDirect

Tetrahedron Letters

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tetlet

Stereocontrolled synthesis of tetrasubstituted chiral allenes by a Michael Addition of *ortho*-sulfinylated benzyl-propargylic carbanions

Juan A. Venegas-Nava, Francisco Yuste, Rubén Sánchez-Obregón*

Depo. Química Orgánica, Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán C.P. 04510, Mexico

ARTICLE INFO

Article history:
Received 2 July 2021
Revised 5 August 2021
Accepted 8 September 2021
Available online xxxxx

Keywords:
Carbanions
Sulfoxide
Michael Addition
Chiral Auxiliary
Allenens

ABSTRACT

A transition metal free synthesis of tetrasubstituted allenes is presented, the reaction of α,β -unsaturated esters with *ortho*-sulfinylated benzyl-propargylic carbanions yields the tetrasubstituted chiral allene in good yields (44–61%) and with good isomeric ratios (75:25 to 90:10).

© 2021 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Allenens are of great importance in organic chemistry. They are found in different natural products and pharmaceuticals [1], also, they are useful building blocks with a versatile reactivity [2]. Many synthetic methods have been described for the synthesis of allenes. Usually, the starting materials are propargylic alcohols or their derivatives, which isomerize in the presence of Brønsted acids catalysts [3] or transition metal catalysts such as palladium [4], nickel [5], and copper [6]. Also, another isomerization is performed with alkynes [7].

In recent years, we reported that *ortho*-sulfinylated lithium benzyl propargylic carbanion derived of **1** could isomerize to the enantiomerically enriched tertiary allenes **A** [8]. The same carbanion can react with benzylic, propargylic, or allylic halides, providing a propargylic quaternary stereocenter **B** in high diastereoselectivity showing the efficacy of the sulfinyl group in controlling the stereochemical outcome of the reaction [9]. Finally, chiral sulfinylimines as electrophiles provide two different products in a stereocontrolled chemodivergent reaction: α -allenylamines **C** and homopropargylic amines **C'** [10]. Interested in the possibilities of providing new chiral synthetic protocols, we hypothesized that the carbanion derived of **1**, could react with α,β -unsaturated esters either providing the tetrasubstituted allene **2** or the quaternary propargylic product **Z'**. (Scheme 1).

Results and discussion

We began our study using the benzyl-propargylic carbanion of **1** and (*E*)-methyl cinnamate as the electrophile. The only product obtained was the allene **2Aa** and from the 4 possible diastereomers, only 2 were observed. The study with different bases showed that the best yield was obtained with LDA as the base whereas the selectivity was higher with NaHMDS (Table 1). It is noteworthy that the selectivity for the allene formation is excellent and the new stereocenter up to 9 to 1.

We next studied different substituents (Table 2)¹. First, with LDA we wanted better yields but later on, we changed to NaHMDS to achieve higher selectivity and cleaner crude NMR spectra. The Michael acceptor with electron-donating groups at the phenyl (Entries 7–8) reduce the dr, the introduction of halogens had the same selectivity as the unsubstituted phenyl (Entries 9–11). Electron-withdrawing groups (such as NO₂) the reaction takes place only when LDA was used as the base with low yield and high selectivity (Entries 4, 12). Besides other heterocycles were also compatible with the reaction (Entries 14–16).

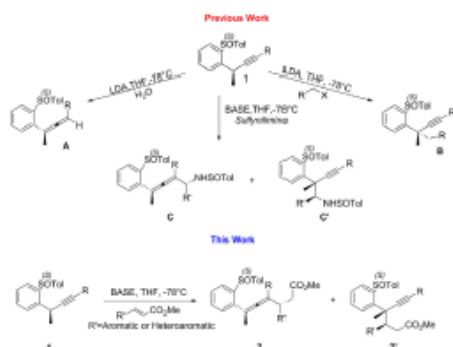
Substitution at the alkyne was also studied, (Table 2, Entries 17–20). The incorporation of electrodonating groups at this position only traces of products were obtained (Table 2, Entries 18,20). This can be explained by the unstabilizing effect at the allenic carbanion due to a higher electron density. It was also not surprising that bulky substituents weren't reactive at all at the allenic

* Corresponding author.
E-mail address: rubens@unam.mx (R. Sánchez-Obregón).

¹ For reaction with β -allylic α,β -unsaturated esters please go to reference [11].

<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2021.153425>
0040-4039/© 2021 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Please cite this article as: JA. Venegas-Nava, F. Yuste and Rubén Sánchez-Obregón, Stereocontrolled synthesis of tetrasubstituted chiral allenes by a Michael Addition of *ortho*-sulfinylated benzyl-propargylic carbanions, *Tetrahedron Letters*, <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2021.153425>



Scheme 1. Work with 1-(*R*)-4-phenylbut-3-yn-2-yl-2-(*p*-tolylsulfanyl) benzene.

Table 1
Optimization of the Reaction of 1 with (*E*)-methyl cinnamate, with different bases.

Entry	Base	Yield 2 (%)	dr ^a
1	LDA	61%	75:25
2	NaHMDS ^b	45%	90:10
3	KHMDS	15%	22:78

Reactions were carried out with 0.15 mmol of 1, with base (1.1 equiv.) in THF and (*E*)-methyl cinnamate (1.3 equiv.) at -78°C . ^aReaction was carried out with commercial base 0.6 M in toluene solution. ^bDiastereomeric ratios were obtained by ¹H NMR of the crude of reaction in the region of 3.8–3.1 ppm.

Table 2
Scope of the reaction of 1 with many different α , β -unsaturated esters.

Entry	R	R'	Base	Product	Yield 2 (%)	dr ^a
1	Ph	Ph	LDA	2Aa	61%	75 : 25
2	Ph	4-MeOPh	LDA	2Ac	26%	60 : 40
3	Ph	4-ClPh	LDA	2Ae	40%	75 : 25
4	Ph	4-NO ₂ Ph	LDA	2Ag	24%	98 : 2
5	Ph	2-Naphthyl	LDA	2Ah	60%	75 : 25
6	Ph	Ph	NaHMDS ^b	2Aa	45%	88 : 12
7	Ph	4-MePh	NaHMDS ^b	2Ab	46%	74 : 26
8	Ph	4-MeOPh	NaHMDS ^b	2Ac	45%	65 : 35
9	Ph	4-IPh	NaHMDS ^b	2Ad	57%	77 : 23
10	Ph	4-ClPh	NaHMDS ^b	2Ae	58%	76 : 24
11	Ph	4-BrPh	NaHMDS ^b	2Af	44%	75 : 25
12	Ph	4-NO ₂ Ph	NaHMDS ^b	2Ag	No reaction observed	–
13	Ph	2-Naphthyl	NaHMDS ^b	2Ah	No reaction observed	–
14	Ph	2-Furanyl	NaHMDS ^b	2Ai	50%	77 : 23
15	Ph	2-Thienyl	NaHMDS ^b	2Aj	44%	90 : 10
16	Ph	3-Pyridyl	NaHMDS ^b	2Ak	No reaction observed	–
17	3-Thienyl	Ph	NaHMDS ^b	2Ba	61%	85 : 15
18	4-MeOPh	Ph	NaHMDS ^b	2Ca	Traces of product	–
19	TIPS	Ph	NaHMDS ^b	2Da	No reaction observed	–
20	1-Naphthyl	Ph	NaHMDS ^b	2Ea	Traces of product	–

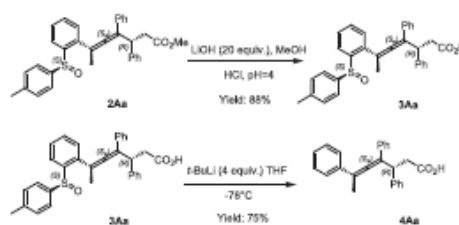
All reactions were carried out with 0.15 mmol of 1, with base (1.1 equiv.) in THF and (*E*)-methyl cinnamate (1.3 equiv.) at -78°C . ^aReaction was carried out with commercial base 0.6 M in toluene solution. ^bDiastereomeric ratios were determined by ¹H NMR of the crude of reaction region 3.8–3.1 ppm and refers to the mixture of allenics.

position (Table 2, Entry 19). Nevertheless the reaction proceed only with thiophene at the alkyne position (Table 2, Entry 17)

Removal of the sulfanyl group of 2Aa was performed in a two-step sequence (Scheme 2), first by hydrolysis of the methyl ester to the corresponding carboxylic acid 3Aa under basic conditions without any erosion of the optical purity of the ester, second by reaction of the carboxylic acid 3Aa with *t*-BuLi, gave the enantiopure allenic carboxylic acid 4Aa.

The X-ray crystallographic analysis allowed us to obtained the absolute configuration of the major diastereomers of 2Ad and 3Aa which was *R,S*₂ (Fig 1). These assignments were extended to all the other allene products 2.

The experimental data presented herein (selectivity and configuration of the product) and previously described experimental evidence of these systems [8–10], allow us to propose a plausible mechanism for the asymmetric transformations. When LDA is used as the base, lead to the formation of the **Intermediate A** (Scheme 3a) in a first step as is supported in the previously reported theoretical calculations [8,9], this could evolve to the **Intermediate A'** in which coordination of the lithium from the LDA and the oxygen from the sulfanyl group, stabilizes the newly



Scheme 2. Hydrolysis of ester 2Aa and desulfurylation of carboxylic acids 3Aa.

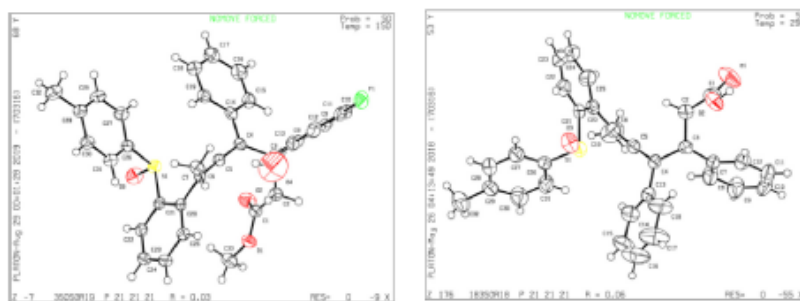
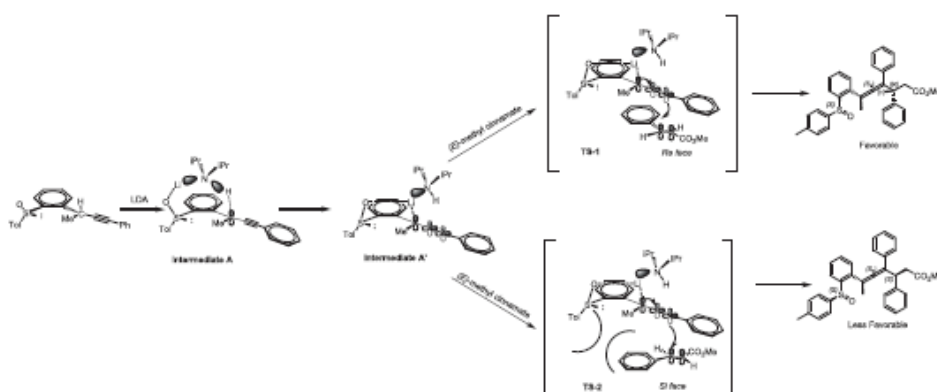
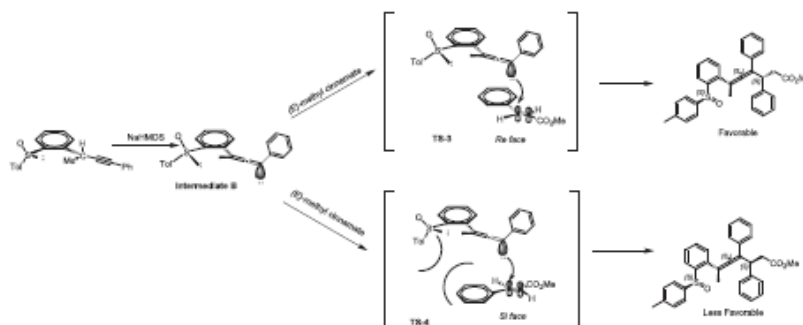


Fig. 1. ORTEP representations of the structures 2Ad (left) and 3Aa (right).



Scheme 3a. Mechanistic proposal for the synthesis of tetra-substituted allenes.



Scheme 3b. Mechanistic proposal for the synthesis of tetra-substituted allenes.

generated carbanion, also the LDA avoids any attack from the upper face of the newly generated carbanion. In a subsequent step, the addition of the (*E*)-methyl cinnamate must enter from the lower face and the attack of the carbanion takes place at the *Re* face of the (*E*)-methyl cinnamate (**TS-1**), providing the corresponding (*R,Sa*) allene. On the other hand, attack at the *Si* face of the (*E*)-methyl cinnamate is less favorable as the *p*-tolyl group may induce some steric hindrance (**TS-2**), yielding the corresponding (*S,Sa*) allene.

When NaHMDS is used instead a "free" allenic carbanion is generated, **Intermediate B** (Scheme 3b). In a subsequent step, the attack occurs from the lower face of the allenic carbanion, the approach of the (*E*)-methyl cinnamate from its *Re* face yields the corresponding (*R,Sa*) allene (**TS-3**), as the major diastereomer. The attack from the *Si* face of the (*E*)-methyl cinnamate, is less favorable as the *p*-tolyl group induce some steric hindrance (**TS-4**), yielding the corresponding (*S,Sa*) allene as the minor diastereomer.

Conclusions

We have reported the synthesis of tetrasubstituted allenes **2** by a Michael Addition of benzyl propargylic carbanions derived from **1**, as the major isomers, in a highly stereochemical and chemoselective manner. Desulfinylation of the carboxylic acid derived from **2**, was also obtained in moderate yields.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgments

The authors want to thank M. I. Chávez, E. García-Ríos, E. Huerta, R. Patiño, M. A. Peña, F. J. Pérez, B. Quiroz, H. Ríos, C. Bustos, C. García, R. Gaviño and I. Velasco for their technical assistance and to Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT-México) for a doctoral fellowship to J.A.V.N. (473499). Financial support of this work by Dirección General de Asuntos del Personal Académico (PAIIT-IN-205319) is gratefully acknowledged. The authors also thank Prof. Marcos Hernández-Rodríguez for reviewing the manuscript.

Appendix A. Supplementary data

Crystallographic data (excluding structure factors) for the structures in this paper have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre as supplementary publication nos. CCDC 2083617-2083618. Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2021.153425>.

References

- [1] For selected examples see: a) A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, 43, 1196–1216. b) M. Ogasawara, T. Nagano, T. Hayashi, *J. Org. Chem.*, 2005, 70, 5764–5767. For textbooks see: N. Krause, A. Hoffmann-Röder In *Modern Allene Chemistry*, N. Krause and A. S. K. Hashmi, Eds. WILEY-VCH, Weinheim, 2004; pp 997–1040.
- [2] For selected examples: a) J. Ye, S. Ma, *Acc. Chem. Res.*, 2014, 47, 989–1000. b) R. K. Shukla, A. M. Nair, C. M. R. Volla, *Synlett*, 2021, 32, 1169–1178. c) V. Cardieno, *Catalysts*, 2020, 10, 1206–1242. For textbooks see: K. M. Brummond, H. Chen In *Modern Allene Chemistry*, N. Krause and A. S. K. Hashmi, Eds. WILEY-VCH, Weinheim, 2004; pp 1041–1089.
- [3] For selected examples: a) N. Cabrera-Lobera, N. Velasco, R. Sanz, M. A. Fernández-Rodríguez, *Tetrahedron*, 2019, 75, 4071–4080. b) H. Wang, H. Liu, Z. M. Zhang, W. F. Zheng, Y. Yin, H. Qian, J. Zhang, S. Ma, *J. Am. Chem. Soc.*, 2020, 142, 9763–9771. c) F. Li, S. Liang, Y. Luan, X. Chen, H. Zhao, A. Huang, P. Li, W. Li, *Org. Chem. Front.*, 2021, 8, 1243–1248. d) Z. Wang, X. Lin, X. Chen, P. Li, W. Li, *Org. Chem. Front.*, 2021, 8, 3469–3474.
- [4] For selected examples: a) Z. Zhang, X. Shao, G. Zhang, Q. Li, X. Li, *Synthesis*, 2017, 49, 3643–3653. b) Z. Zhang, S. Mo, G. Zhang, X. Shao, Q. Li, Y. Zhong, *Synlett*, 2017, 28, 611–614. c) I. Scheipert, C. Müll-lichtenfeld, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2019, 58, 6545–6548.
- [5] For selected examples: a) K. F. Zhang, K. J. Bian, C. Li, J. Sheng, Y. Li, X. S. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2019, 58, 5069–5074. b) X. B. Shao, Z. Zhang, Q. H. Li, Z. G. Zhao, *Org. Biomol. Chem.*, 2018, 16, 4797–4806.
- [6] For selected examples: a) P. Cérat, P. J. Gritsch, S. R. Goudreau, A. B. Charette, *Org. Lett.*, 2010, 12, 564–567. b) M. R. Uehling, S. T. Mariotti, G. Lalic, *Org. Lett.*, 2012, 14, 362–365.
- [7] For selected examples: a) Y. Liao, X. Yin, X. Wang, W. Yu, D. Fang, L. Hu, M. Wang, J. Liao, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2020, 59, 1176–1180. b) X.-Y. Dong, T.-Y. Zhan, S.-P. Jiang, X.-D. Liu, L. Ye, Z.-L. Li, Q.-S. Gu, X.-Y. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2021, 60, 2160–2164. c) Y. Song, C. Fu, S. Ma, *ACS. Catal.*, 2021, 11, 10007–10013. d) J. Huang, Y. Jia, X. Li, J. Duan, Z.-X. Jiang, Z. Yang, *Org. Lett.*, 2021, 23, 2314–2319.
- [8] J. L. García Ruano, L. Marzo, V. Marcos, C. Alvarado, J. Alemán, *Chem. Eur. J.* 18 (2012) 9775–9779.
- [9] I. Pérez, F. Yuste, R. Sánchez-Obregón, R. A. Toscano, J. Alemán, L. Marzo, A. M. Martín Gastón, I. Alonso, J. L. García Ruano, *Eur. J. Org. Chem.*, 2015, 3314–3319.
- [10] B. Cruz-Delgado, R. I. Rodríguez, A. Rosado-Abón, R. Sánchez-Obregón, F. Yuste, J. Alemán, *Org. Lett.* 22 (2020) 2431–2436.
- [11] Reaction with β -aliphatic- α,β -unsaturated esters yields the corresponding quaternized products as the major product. For example, reaction with methyl acrylate yields.

