



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Síntesis Asimétrica de Heterociclos Nitrogenados vía
Adición de Triorganozincatos con Cadenas Insaturadas
a *N*-(*terc*-Butilsulfinil)iminas

Estefanía Toledano Navarro



Tesis **Doctorales**

www.eltallerdigital.com

UNIVERSIDAD de ALICANTE



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Facultad de Ciencias
Departamento de Química Orgánica

Síntesis Asimétrica de Heterociclos Nitrogenados vía
Adición de Triorganozincatos con Cadenas Insaturadas
a *N*-(*terc*-Butilsulfinil)iminas

Memoria que, para optar al grado de Doctor en
Química, presenta el licenciado:

Estefanía Toledano Navarro
Alicante, Mayo de 2015

Vº Bº de los directores:

MIGUEL YUS ASTIZ

Catedrático de Química Orgánica

DAVID GUIJARRO ESPÍ

Catedrático de Química Orgánica

ÍNDICE



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

PRÓLOGO.....	9
ANTECEDENTES GENERALES.....	13
1. INTRODUCCIÓN.....	15
2. AMINAS QUIRALES.....	18
3. ADICIÓN NUCLEÓFILA A IMINAS.....	
3.1. Adición diastereoselectiva de reactivos organometálicos a iminas quirales.....	23
3.1.1. Iminas derivadas de α -ariletilaminas.....	23
3.1.2. Iminas derivadas de α -aminoalcoholes.....	26
3.1.3. Iminas derivadas de α,α -alcoxiaminas.....	28
3.1.4. Iminas derivadas de éteres de oximas.....	32
3.1.5. Iminas derivadas de α -aminoésteres.....	32
3.1.6. Iminas derivadas de hidrazinas quirales.....	33
3.1.7. N-Sulfiniliminas.....	36
4. REACTIVOS ORGANOZÍNCICOS.....	41
CAPÍTULO I: Síntesis de N-(terc-Butilsulfinil)iminas promovida por microondas.....	55
I.1. ANTECEDENTES GENERALES.....	57
I.2. OBJETIVOS.....	69
I.3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	73
I.4. CONCLUSIONES.....	85
CAPÍTULO II: Síntesis de N - Heterociclos.....	91
I.1. ANTECEDENTES GENERALES.....	93
I.2. OBJETIVOS.....	105
I.3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	109
I.4. CONCLUSIONES.....	123

PARTE EXPERIMENTAL	127
1. GENERAL	129
1.1. Disolventes y reactivos.....	129
1.2. Instrumentación.....	129
1.3. Cromatografía.....	132
2. DESCRIPCIÓN DE LAS EXPERIENCIAS. CAPÍTULO I.....	132
3. DESCRIPCIÓN DE LAS EXPERIENCIAS. CAPÍTULO II.....	137



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



PRÓLOGO/PREFACE

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

En esta memoria se describe la síntesis de *N*-(*terc*-butilsulfinil)iminas promovida por microondas, así como su aplicación a la preparación de diferentes heterociclos nitrogenados ópticamente enriquecidos por adición diastereoselectiva de reactivos organocíclicos.

Esta memoria ha sido dividida en los siguientes capítulos:

CAPÍTULO I: Síntesis de *N*-(*terc*-Butilsulfinil)iminas promovida por microondas. En este capítulo se ha descrito la síntesis de diferentes aldiminas y cetiminas por condensación del correspondiente aldehído o cetona con 2-metilpropano-2sulfinamida en ausencia de disolvente y promovida por microondas.

CAPÍTULO II: Síntesis de *N*-heterociclos. En este capítulo se ha llevado a cabo la preparación de heterociclos nitrogenados de diferentes tamaños a partir de los productos generados por adición diastereoselectiva a las iminas del capítulo I.

In this thesis has been described the synthesis of *N*-(*tert*-butylsulfinyl) imines promoted by microwave, and their application to the preparation of optically enriched different nitrogen heterocycles by diastereoselective addition of organozinc reagents.

This report has been divided into the following chapters:

CHAPTER I: Synthesis of *N*-(*tert*-butylsulfinyl) imines promoted by microwave. This chapter has described the synthesis of various aldimines and ketimines by condensing the corresponding aldehyde or ketone with 2-methylpropane-2-sulfinamide in the absence of solvent and promoted by microwave.

CHAPTER II: Synthesis of *N*-heterocycles. This chapter has undertaken the preparation of nitrogen heterocycles of different sizes from the products generated by diastereoselective addition to imines of Chapter I.



ANTECEDENTES GENERALES

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

1. INTRODUCCIÓN

Desde los inicios de la química orgánica, la quiralidad ha sido uno de los mayores descubrimientos en el campo. Fue en 1812 cuando Biot¹ observó que ciertos compuestos orgánicos desviaban la luz polarizada y concluyó que la actividad óptica era una propiedad característica de dichas moléculas. En 1848, Louis Pasteur² asoció dicha propiedad a la disposición asimétrica de los átomos en una molécula, cuando llevó a cabo la resolución manual del tartrato de sodio y amonio. Pero uno de los avances más importantes se produjo en 1874, cuando Lebel³ y Van't Hoff⁴ propusieron, de forma independiente, la disposición tridimensional de los cuatro sustituyentes de un átomo de carbono, de forma que si los cuatro sustituyentes eran diferentes podían obtenerse dos moléculas diferentes que eran imágenes especulares no superponibles, es decir las moléculas eran quirales. En 1894 fueron los trabajos de Fischer los que establecieron la estructura tetraédrica del átomo de carbono y los problemas de configuración que presentan los mismos.⁵ Posteriormente, los trabajos de Cahn-Ingold-Prelog fueron los que dieron lugar a la actual nomenclatura *R* y *S*.⁶

Es bien sabido que existen numerosos compuestos en la naturaleza capaces de interactuar con los organismos vivos, pero de diferente manera para cada uno de sus enantiómeros. El ejemplo más popular es que la naturaleza ha seleccionado los aminoácidos *L* para formar las proteínas, mientras que todos los glúcidos del ADN y ARN son *D*, lo cual implica que las enzimas, los receptores celulares y todas las especies bioquímicas que intervienen en el metabolismo presentan una estereoquímica definida y, por tanto, los enantiómeros de una sustancia interactuarán de forma diferente

¹ (a) Biot, J. B. *Mem. Cl. Sci. Math. Phys. Inst. Imp. Fr.* **1812**, 13, 1. (b) Biot, J. B. *Bull. Soc. Philomath. Paris*, **1815**, 190.

² Pasteur, L. *C. R. Acad. Sci. Paris*, **1848**, 26, 535.

³ Le Bel, J. A. *Bull. Soc. Chim. France* **1874**, 22, 337.

⁴ Van't Hoff, J. H. *Bull. Soc. Chim. France* **1875**, 23, 295.

⁵ Fischer, E. *Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27, 3230.

⁶ Cahn, R. S.; Ingold, C. K.; Prelog, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, 5, 385.

Antecedentes Generales

en el organismo. De esta manera, se puede considerar que ambos enantiómeros son compuestos diferentes frente a cualquier actividad farmacológica. Esta diferencia en la estereoquímica de un compuesto es responsable del gusto, olor u otras respuestas fisiológicas, dependiendo del enantiómero que esté presente (Figura I).

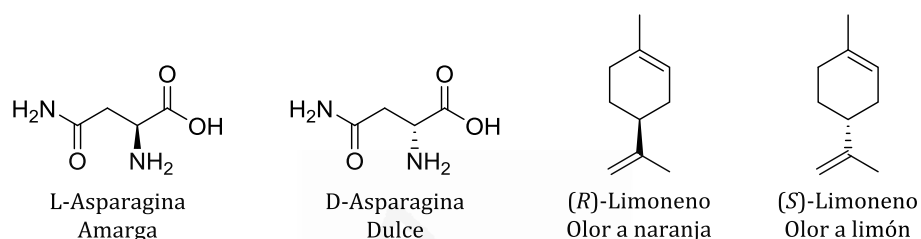


Figura 1

La diferencia de actividad farmacológica no fue reconocida hasta la década de los 60, cuando se observaron las trágicas consecuencias provocadas por el fármaco Talidomida. La Talidomida, prescrita como calmante de las náuseas de los primeros meses de embarazo, se comercializó en su forma racémica (mezcla equimolecular de enantiómeros *R* y *S*). Desafortunadamente, pronto se descubrió que el enantiómero *S* era un agente teratogénico, que provocó malformaciones en miles de recién nacidos (Figura II).⁷

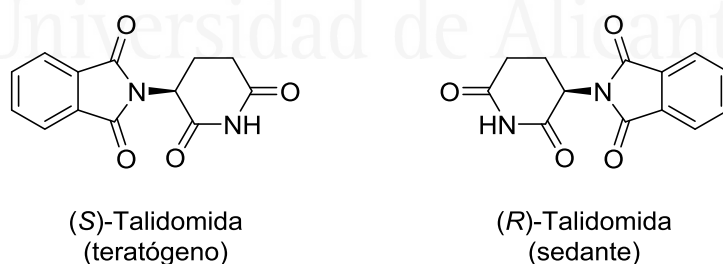


Figura 2

⁷ (a) De Camp, W. H. *Chirality*, **1989**, 1, 2. (b) Stephens, T.; Brynner, R. *Dark Remedy: The Impact of Thalidomide and Its Revival as a Vital Medicine*, **2001**, Basic Books, Cambridge (UK).

Este problema puso de manifiesto la necesidad de preparar fármacos ópticamente puros y fue el detonante del inicio de la síntesis asimétrica.

Actualmente, la síntesis asimétrica se define como la reacción o secuencia de reacciones que selectivamente crean una configuración determinada en uno o más elementos estereogénicos nuevos, ya sea por la acción de un reactivo o de un auxiliar quiral.⁸ Por tanto, según esta definición, fue Marckwald quien presentó en 1904 la primera síntesis asimétrica, llevando a cabo la descarboxilación enantioselectiva de distintos derivados disustituídos del ácido malónico en presencia de bases quirales.⁹

La obtención de compuestos orgánicos enantioméricamente puros es uno de los mayores objetos de estudio en investigación durante los últimos años. Esto también se debe a que gran parte de las moléculas biológicamente activas presentan quiralidad, tales como pesticidas, potenciadores del sabor, cosméticos o compuestos farmacéuticos, entre otros (Figura III).¹⁰

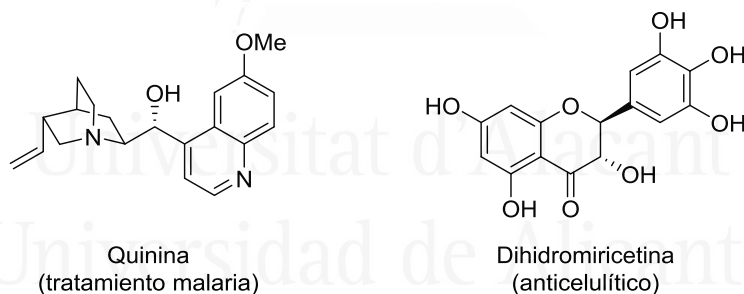


Figura 3

⁸ Gawley, R. E.; Aubé, J. *Principles of Asymmetric Synthesis*; Pergamon: Oxford, 1996.

⁹ Marckwald, W. *Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, 37, 349.

¹⁰ Barton, D.; Nakahisky, K.; Meth-Cohn, O. *Comprehensive Natural Products Chemistry*, 1999; Vol. 1-9.

En las últimas décadas estos compuestos se han sintetizado de forma enantioméricamente pura. Además, las estrictas normas reguladoras actuales exigen la evaluación de ambos enantiómeros por separado antes de poder comercializar el producto racémico, aunque las autoridades están exigiendo cada vez más que sólo se suministre el estereoisómero más activo.¹¹

A pesar de que el mercado de compuestos enantioméricamente puros es menor actualmente que el mercado de compuestos farmacéuticos totales, en las últimas décadas se ha observado un incremento de tipo exponencial de dichos compuestos. En el año 2001, las ventas de fármacos enantiopuros supuso el 36% de las ventas totales, y entre los años 1992 y 2003 el porcentaje de fármacos quirales lanzados al mercado fue del 50%.¹²

2. AMINAS QUIRALES

Las aminas y sus derivados son importantes grupos farmacóforos para el estudio de nuevas sustancias farmacéuticas debido a su alta densidad de información estructural y a su capacidad inherente de formar enlaces de hidrógeno.¹³ Esto hace que sean unidades estructurales altamente versátiles para la preparación de numerosos sustratos orgánicos y de precursores de una gran variedad de compuestos biológicamente activos. En la figura IV se muestran algunos ejemplos: la repaglinida **I** se utiliza para disminuir los niveles de glucosa en sangre en pacientes con diabetes mellitus tipo II, las benzazepinonas **II** son potentes bloqueantes selectivos de los canales de sodio para el tratamiento de la neuralgia, la amoxicilina **III** es uno de los antibióticos más conocidos, y la efedrina **IV** y fenilefrina **V** tienen propiedades descongestionantes.

¹¹ Stinson, S. C. *Chem. Eng. News* **1992**, *70*, 46.

¹² Farina, V.; Reeves, J. T.; Senanayake, C. H.; Song, J. J. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2734.

¹³ *Chiral Amine Synthesis. Methods, developments and applications*. Nuggent, T. C. (Ed.); Wiley-VCH: Weinheim, 2010.

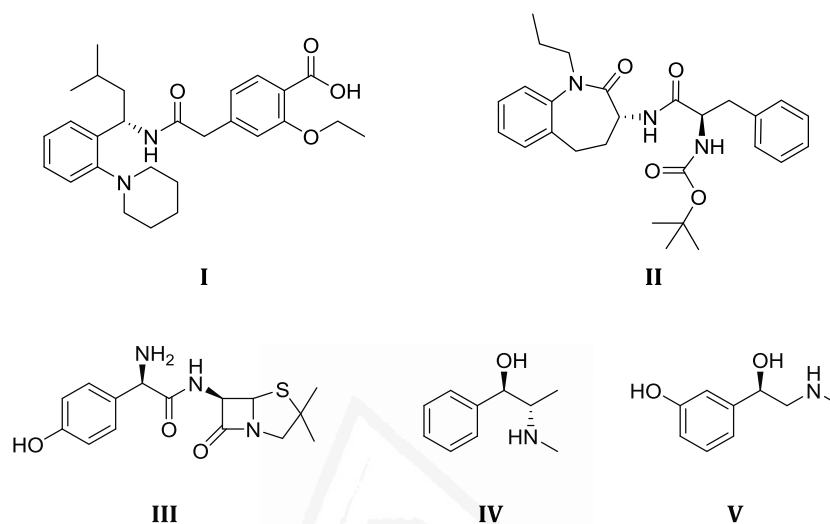


Figura 4

Desde hace tiempo, las aminas quirales también se emplean en síntesis asimétrica como agentes de resolución (VI),¹⁴ como auxiliares quirales (VII)¹⁵ y, más recientemente, como ligandos en catálisis asimétrica (VIII)¹⁶ y como organocatalizadores (IX)¹⁷ (Figura V).

¹⁴ Jacques, J.; Collet, A.; Willen, S. *Enantiomers, Racemates and Resolutions*; Wiley Interscience: New York, 1980.

¹⁵ Kolarovic, A.; Berkes, D.; Baran, P.; Povazanec, F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2579.

¹⁶ Almansa, R.; Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 896.

¹⁷ Hayashi, Y.; Yasui, Y.; Kojima, M.; Kawamura, T.; Ishiwaka, H. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4570.

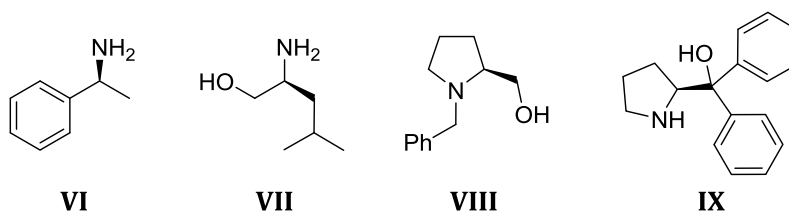


Figura 5

A lo largo de los años se han desarrollado numerosas y variadas metodologías para la síntesis de aminas ópticamente enriquecidas. De todas ellas, las más relevantes para el presente trabajo son las adiciones asimétricas a aldminas o cetiminas y es por ello que a continuación se va a comentar ese aspecto con más detalle.

3. ADICIÓN NUCLEÓFILA A IMINAS

Desde hace varias décadas se han llevado a cabo adiciones de muchos reactivos organometálicos,¹⁸ típicamente compuestos organolíticos,¹⁹ reactivos de Grignard,²⁰ organocéricos²¹ u organocupratos,²² pero también compuestos de rodio,²³ zinc,²⁴ paladio²⁵ e indio.²⁶ A su vez, se han desarrollado reacciones de Mannich enantioselectivas²⁷ o reacciones aza-Henry²⁸ catalizadas por ácidos de Brönsted quirales.

¹⁸ Kobayashi, S.; Mori, Y.; Fossey, J. S.; Salter, M. M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2626.

¹⁹ Denmark, S. E.; Nakajima, N.; Nicaise, O. J.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8797.

²⁰ Reddy, L. R.; Prashad, M. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 222.

²¹ Denmark, S. E.; Edwards, J. P.; Nicaise, O. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 569.

²² Bonnaventure, I.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6330.

²³ Nishimura, T.; Yasuhara, Y.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 979.

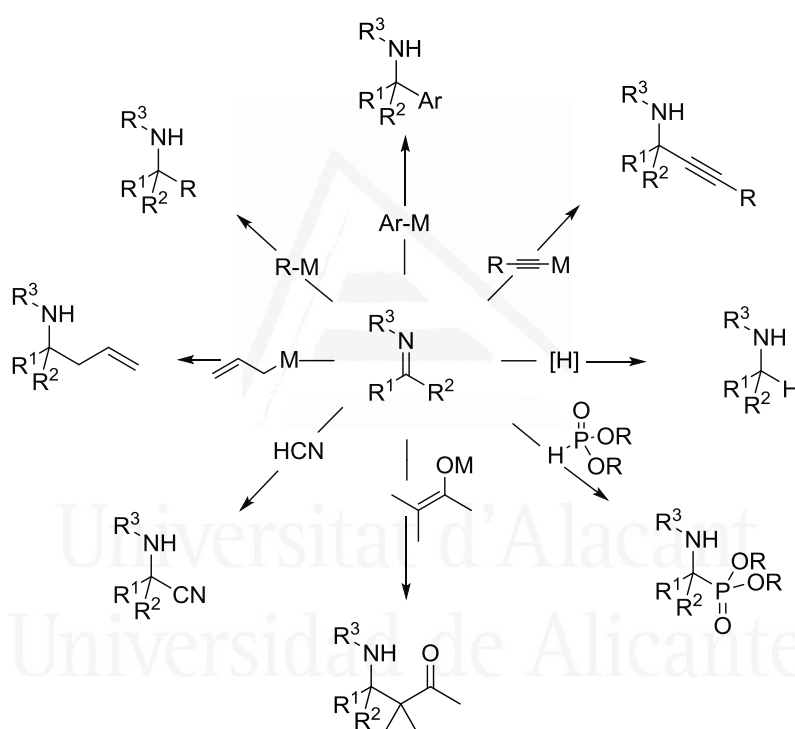
²⁴ Knochel, P.; Singer, R. D. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117.

²⁵ Leitner, A.; Shekhan, S.; Pouy, M. J.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15506.

²⁶ Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 3823.

²⁷ (a) Uruguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356. (b) Verkade, J. M. M.; van Hemert, L. J. C.; Quaedflieg, P. J. L. M.; Rutjes, F. P. J. T. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 29.

Mediante la adición nucleófila a iminas se pueden sintetizar una gran variedad de compuestos nitrogenados, algunos de los cuales son biológicamente activos o poseen interesantes propiedades para diversos campos de la ciencia. Se han descrito adiciones de compuestos organometálicos (alquilaciones, arilaciones, alquilaciones...), cianaciones, adiciones de enolatos, etc. (Esquema I).



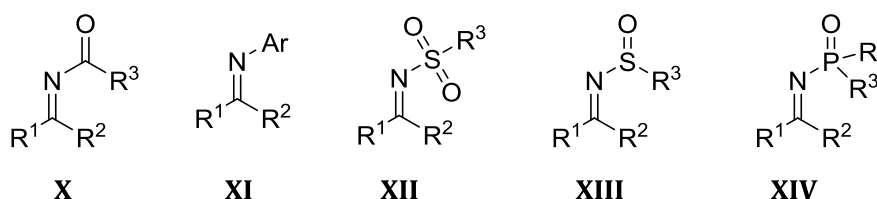
Esquema I

El sustituyente sobre el nitrógeno de la imina adquiere un papel importante en cuanto a la reactividad del compuesto. Las iminas con grupos electrón-atrayentes en el nitrógeno son las más utilizadas en las reacciones de adición enantioselectiva debido al aumento del carácter electrofílico del carbono imínico. En este sentido, existen varios grupos activantes que pueden

²⁸ Rueping, M.; Sugiono, E.; Theissman, T.; Kuenkel, A.; Köckritz, A.; Pews-Davtyan, A.; Nemati, N.; Beller, M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1065.

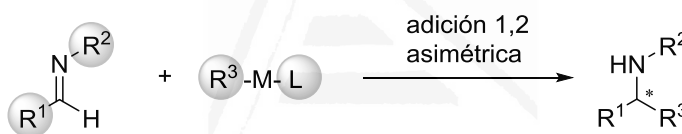
Antecedentes Generales

utilizarse en las iminas. Se han desarrollado, entre otras, *N*-acil, *N*-aril, *N*-sulfinil, *N*-sulfonil, *N*-fosfinil (Esquema II).



Esquema II

Por otro lado, existen varias formas para llevar a cabo una adición estereoselectiva sobre un sustrato imínico (Esquema III).



R^1, R^3 = alquilo, arilo, alilo, vinilo, etc.

R^2 = alquilo, arilo, SiR_3 , POR_2 , $\text{S}(\text{O})_x\text{R}$, BR_2 , etc.

M = Li, Mg, Ba, B, Sn, Si, Ce, Yb, Cd, Cu, Zn, Zr, etc.

● posible incorporación información quiral

Esquema III

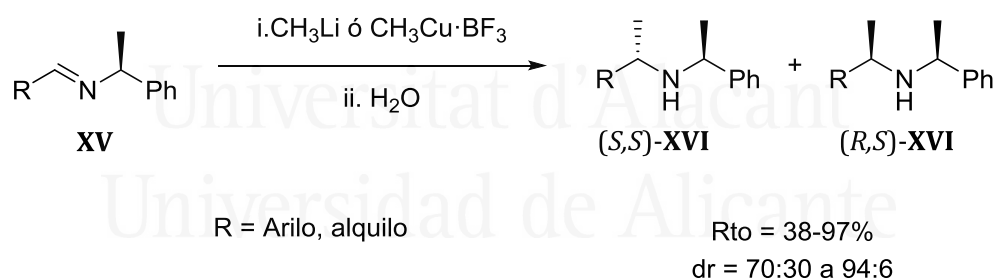
En el esquema III se puede observar las diferentes localizaciones de la información quiral. Entre ellas existen dos aproximaciones principales: una en la que la información quiral se encuentra en el reactivo nucleófilo (R^3ML) mediante el empleo de ligandos quirales, y la segunda en la que el sustituyente unido al nitrógeno imínico actúa como auxiliar quiral. A continuación se tratará con detalle el segundo método, ya que esta tesis se centra en el uso de iminas portadoras de un auxiliar quiral.

3.1. Adición diastereoselectiva de reactivos organometálicos a iminas quirales

Una de las metodologías prácticas más usada para la síntesis de aminas α -ramificadas implica el uso estequiométrico de un auxiliar quiral unido de forma covalente al nitrógeno imínico, el cual se puede eliminar posteriormente para obtener la correspondiente amina libre. En las últimas décadas se han desarrollado un gran número de iminas quirales aptas para la adición nucleofílica: iminas derivadas de aminoácidos o aminoalcoholes, benciliminas quirales y también hidrazonas o éteres de oxima quirales.¹¹

3.1.1. Iminas derivadas de α -ariletilaminas

Las iminas **XV** derivadas de α -feniletilamina han sido utilizadas en la adición de varios nucleófilos, como reactivos organolíticos y cupratos,²⁹ dando lugar a los productos de adición **XVI** esperados con buenos rendimientos (38-97%) y elevadas relaciones diastereoméricas (Esquema IV).



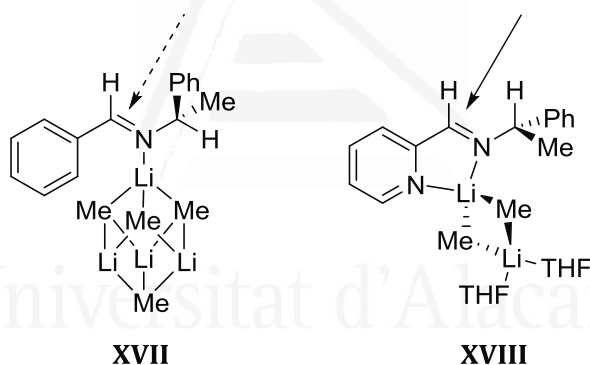
Esquema IV

La reacción de reactivos de metilcobre con diferentes iminas derivadas de (*S*)-1-feniletilamina dio lugar a las correspondientes aminas secundarias por adición sobre la cara *Si* de la imina. Sin embargo, en la reacción con MeLi, el ataque tenía lugar por la cara *Si*, con iminas derivadas de 4-piridinacetaldehído y 2-metoxibenzaldehído, y por la cara *Re* si se trataba de

¹¹ Stinson, S.C. *Chem. Eng. News* **1992**, *70*, 46.

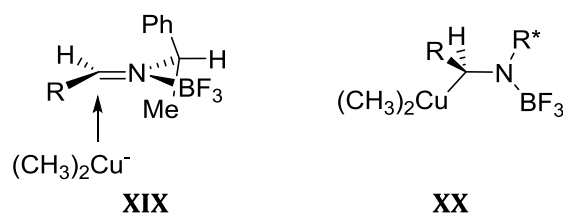
²⁹ Alvaro, G.; Savoia, D.; Valentinetti, M. R. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12571.

iminas como las derivadas de 2-piridina- y 2-furanocarbaldehído. Según los autores, esto se podría explicar asumiendo la formación preliminar de diferentes complejos en función del grupo R de la imina. Como se puede observar en el esquema V, si el grupo R no posee ningún heteroátomo que pueda coordinarse al litio, se forma un complejo en el que el metil-litio tetramérico se coordina al nitrógeno de la imina (**XVII**), lo que induce la rotación del auxiliar quiral, adicionándose el metil-litio por la cara menos impedida. Si la imina puede actuar como ligando bidentado frente al litio, la coordinación del litio a ambos heteroátomos de la imina provoca la desagregación del tetrámero, dando lugar al complejo **XVIII**, en el cual se ha reducido la interacción estérica con el auxiliar quiral, por lo que éste vuelve a adoptar una conformación igual a la más estable de la imina libre.



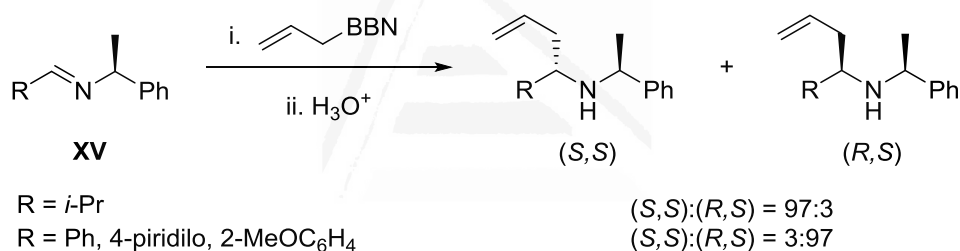
Esquema V

En el caso de los reactivos metilcobre·BF₃ y dimetilcuprato·BF₃, en primer lugar se produce la coordinación de BF₃ al nitrógeno de la imina, produciéndose el ataque por la cara menos impedida de la conformación más estable (**XIX**) y formando el precursor **XX**, el cual da lugar a la correspondiente amina con retención de la configuración (Esquema VI)



Esquema VI

Paralelamente se llevó a cabo un estudio sistemático de adición de varios compuestos organometálicos alílicos a iminas quirales **XV**, que mostró que el sentido de la inducción asimétrica dependía tanto de la naturaleza de la imina como del metal (Esquema VII).³⁰



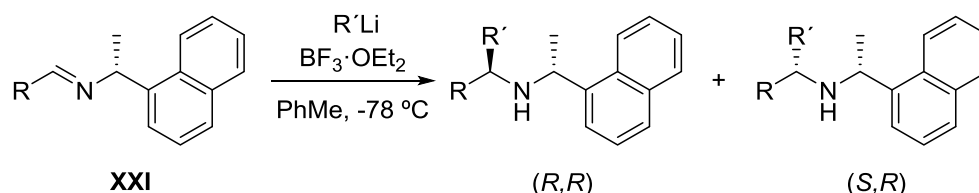
Esquema VII

Yamada y colaboradores obtuvieron buenos resultados en reacciones de adición a las iminas **XXI** derivadas de (*R*)-1-(α -naftil)etilamina (Esquema VIII).³¹

³⁰ Alvaro, G.; Boga, C.; Savoia, D.; Umani-Ronchi, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 875.

³¹ Yamada, H.; Kawate, T.; Nishida, A.; Nakagawa, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8823.

Antecedentes Generales



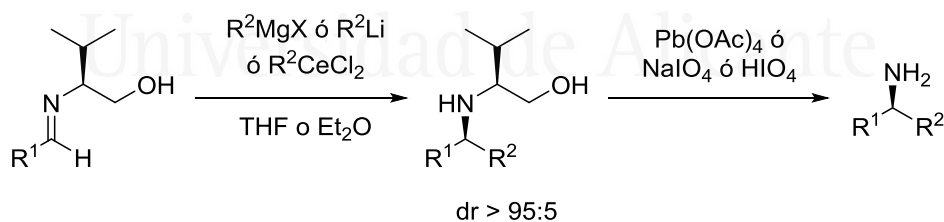
R = Ph, 1-naftilo, PhCH₂CH₂, *t*-Bu
 R' = *n*-Bu, *t*-Bu, Me

Rto = 56-99%
 (R,R):(S,R) = 63:37 a >99:1

Esquema VIII

3.1.2. Iminas derivadas de β -aminoalcoholes

Las iminas derivadas de β -aminoalcoholes se convirtieron en sustratos interesantes para las reacciones de adición, ya que, al incorporar un heteroátomo en el auxiliar quiral que podría coordinarse al metal, se podían obtener diferentes diastereoselectividades. Además, el hecho de poder obtenerlas fácilmente a partir de aminoácidos las hacía aún más interesantes. Takahashi³² y Pridgen³³ fueron los primeros en utilizar iminas derivadas de valinol o fenilglicinol (Esquema IX).

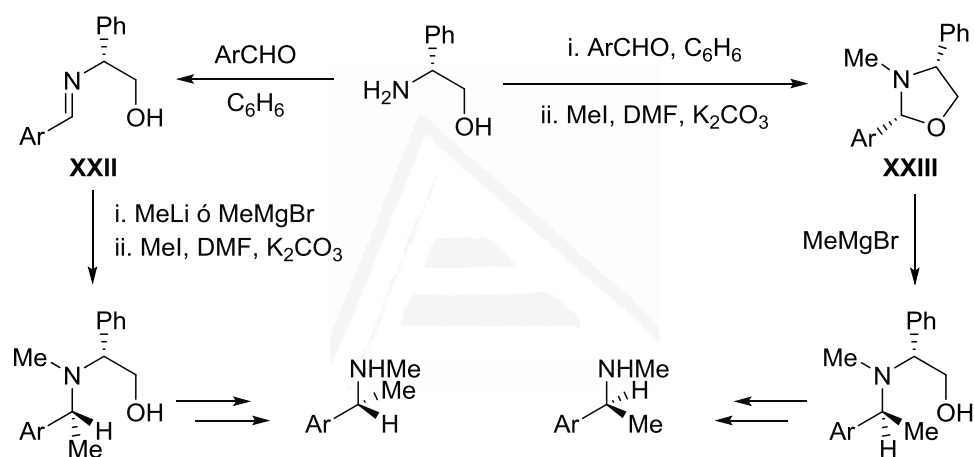


Esquema IX

³² (a) Takahashi, H.; Chida, Y.; Suzuki, T.; Onishi, H.; Yanaura, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 714. (b) Takahashi, H.; Chida, Y.; Higashiyama, K.; Onishi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 4662.

³³ Pridgen, L. N.; Mokhallalati, M. K.; Wu, M. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1237.

Takahashi y colaboradores llevaron a cabo la reacción diastereoselectiva de reactivos organolíticos³⁴ o de Grignard³⁵ con las iminas quirales **XXII** y las 1,3-oxazolidinas **XXIII** derivadas de (*R*)-fenilglicinol. De esta manera desarrollaron un método para la preparación estereoselectiva de ambos enantiómeros de la amina partiendo de un único enantiómero del auxiliar quiral (Esquema X).



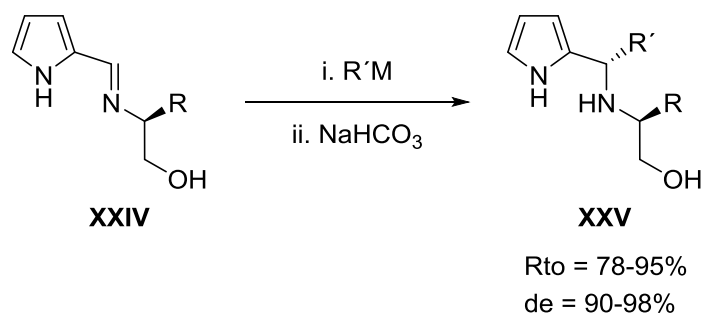
Esquema X

Más recientemente, el grupo de Savoia ha estudiado la adición de reactivos organometálicos de litio, de magnesio y de zinc sobre 2-pirrolil iminas **XXIV** derivadas de (*S*)-valinol y (*S*)-fenilglicinol, obteniendo las correspondientes 1-(2-pirrolil)alquilaminas **XXV** con altos rendimientos y muy buenas diastereoselectividades (Esquema XI).³⁶

³⁴ Higashiyama, K; Inoue, H.; Takahashi, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 235.

³⁵ Higashiyama, K; Inoue, H.; Takahashi, H. *Tetrahedron* **1994**, 50, 1083.

³⁶ Alvaro, G.; Di Fabio, R.; Gualandi, A.; Savoia, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5573.



R = Ph, *i*-Pr

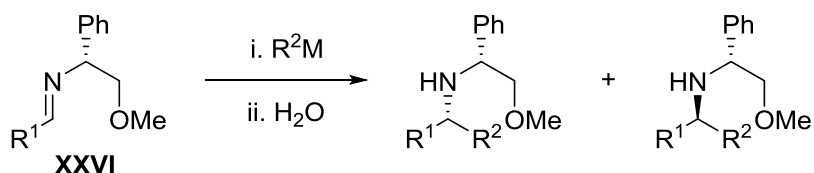
R' = Me, *n*-Bu, *i*-Pr, alilo, Bn, vinilo, Ph

Esquema XI

3.1.3. Iminas derivadas de β -alcoxiaminas

Las iminas derivadas de β -alcoxiaminas también juegan un papel importante en el desarrollo de métodos de adición diastereoselectiva, ya que ha sido desarrollado otro método para la obtención de ambos enantiómeros de una amina empleando únicamente (*R*)-fenilglicinol-*O*-metilado como auxiliar quiral.³⁷ En este caso, los reactivos organolíticos y los organocéricos se adicionan por la cara *Re* del enlace C=N de la imina **XXVI**, mientras que los reactivos organocúpricos en presencia de BF₃ lo hacen por la cara *Si* para dar los productos **XXVII**(Esquema XII).

³⁷ Ukaji, Y.; Watai, T.; Sumi, T.; Fujisawa, T. *Chem. Lett.* **1991**, 1555.

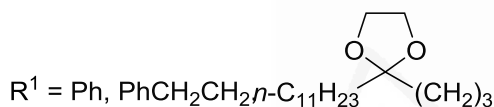


a) $(R,R)\text{-XXVII}:(S,R)\text{-XXVII} > 95:5$

b) $(R,R)\text{-XXVII}:(S,R)\text{-XXVII} = 14:86\text{-}2:98$

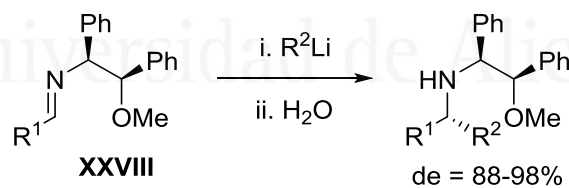
a) $\text{R}^2\text{M} = \text{MeLi}, n\text{-BuLi}, \text{MeLi/CeCl}_3, n\text{-BuLi/CeCl}_3$

b) $\text{R}^2\text{M} = \text{MeCu}\cdot\text{BF}_3, \text{Me}_2\text{CuLi}\cdot\text{BF}_3, (n\text{-Bu})_2\text{CuLi}\cdot\text{BF}_3$



Esquema XII

En trabajos posteriores, se estudió la adición de reactivos organometálicos a iminas portadoras de auxiliares quirales que poseen sustituyentes β ó γ -alcóxido. En este caso, se adicionaba alquil-litio a las iminas **XXVIII** derivadas de *eritro*-2-amino-*O*-metil-1,2-difeniletanol,³⁸ (Esquema XIII) o a las iminas **XXIX** derivadas de 1-(2-metoxifenil)etilamina (Esquema XIV).³⁹



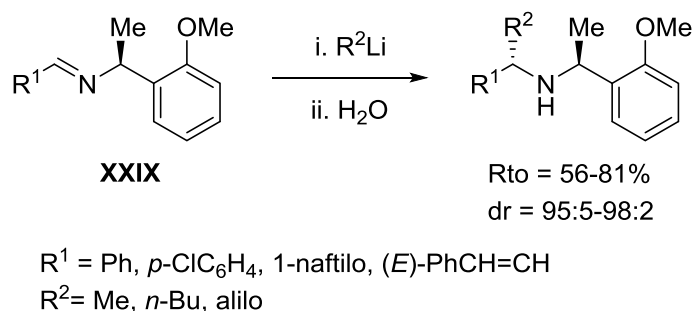
$\text{R}^1 = \text{Ph}, p\text{-ClC}_6\text{H}_4, p\text{-MeOC}_6\text{H}_4, (E)\text{-PhCH=CH}, i\text{-Pr}$
 $\text{R}^2 = \text{Me}, n\text{-Bu}, \text{Ph}$

Esquema XIII

³⁸ Hashimoto, Y.; Takaoki, K.; Sudo, A.; Ogasawara, T.; Saigo, K. *Chem. Lett.* **1995**, 235.

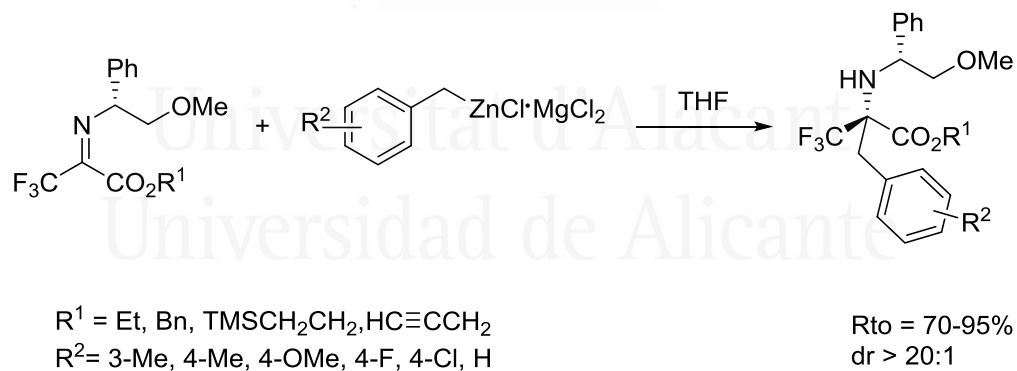
³⁹ Hashimoto, Y.; Kobayashi, N.; Saigo, K. *Synlett* **1995**, 961.

Antecedentes Generales



Esquema XIV

Este tipo de auxiliar quiral *O*-metilado se ha utilizado recientemente para la síntesis de α -trifluorometil α -aminoácidos cuaternarios mediante la adición de reactivos de bencilzinc sobre iminas derivadas de trifluoropiruvato,⁴⁰ dando lugar a los correspondientes productos con muy altos rendimientos y buenos excesos diastereoméricos (Esquema XV).

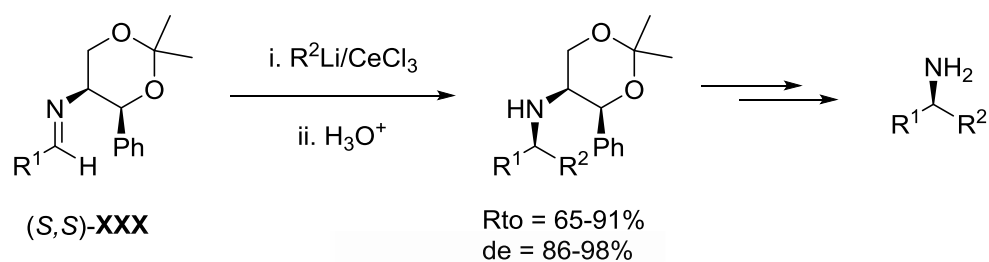


Esquema XV

Las iminas **XXX** derivadas de aldehídos α,β -insaturados y de (*S,S*)-4-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-amina, fueron estudiadas en la reacción de adición de reactivos organocéricos, lo cual dio lugar a las correspondientes alil- y

⁴⁰ Yang, J.; Min, Q.; Yi, H.; Zhang, X. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4675.

propargilaminas *N*-protegidas con elevadas purzas enantioméricas.⁴¹ El problema en este caso fue la obtención de la amina libre, de la cual se obtuvieron rendimientos bajos (Esquema XVI).

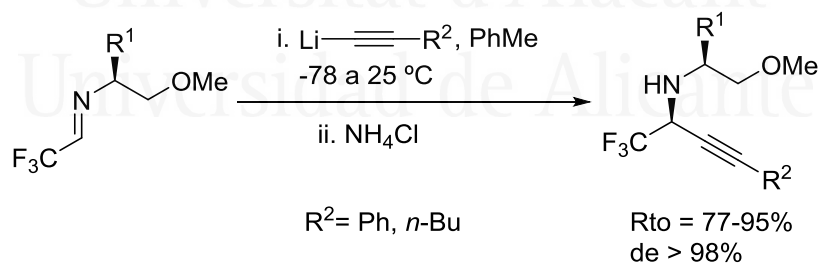


R¹ = (*E*)-PhCH=CH, PhC≡C, *t*-BuC≡C

R² = Me, Et, *n*-Bu, H₂C=CHCH₂, *t*-BuMe₂SiO(CH₂)₃

Esquema XVI

Crousse y colaboradores trabajaron recientemente en la preparación de propargilaminas mediante la adición de acetiluros de litio a CF₃-aldiminas sustituidas. Esta reacción tuvo lugar con excelentes resultados, tanto en rendimiento como en diastereoselectividad (>98%) (Esquema XVII).⁴²



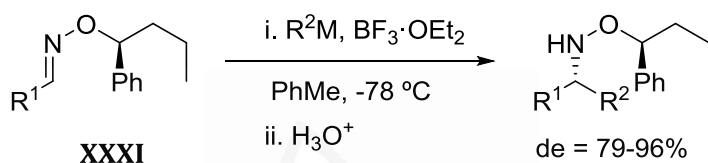
Esquema XVII

⁴¹ (a) Enders, D.; Schankat, J. *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 402. (b) Enders, D.; Schankat, J. *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 970.

⁴² Magueur, G.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1527.

3.1.4. Iminas derivadas de éteres de oximas

Otros autores han estudiado la adición nucleofílica de reactivos organolíticos o de Grignard al enlace C=N de éteres de oxima **XXXI** derivados de (*R*) y (*S*)-*O*-(1-fenilbutil)hidroxilamina.⁴³ Estas reacciones tuvieron lugar con muy buenos rendimientos y buenos excesos diastereoméricos (Esquema XVIII).



R¹ = *n*-Pr, *i*-Pr, CHEt₂, H₂C=CH(CH₂)₂, PhCH₂O(CH₂)₄, *c*-C₆H₁₁, PhCH₂, Ph
 R² = *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, Et, H₂C=CHCH₂, Ph

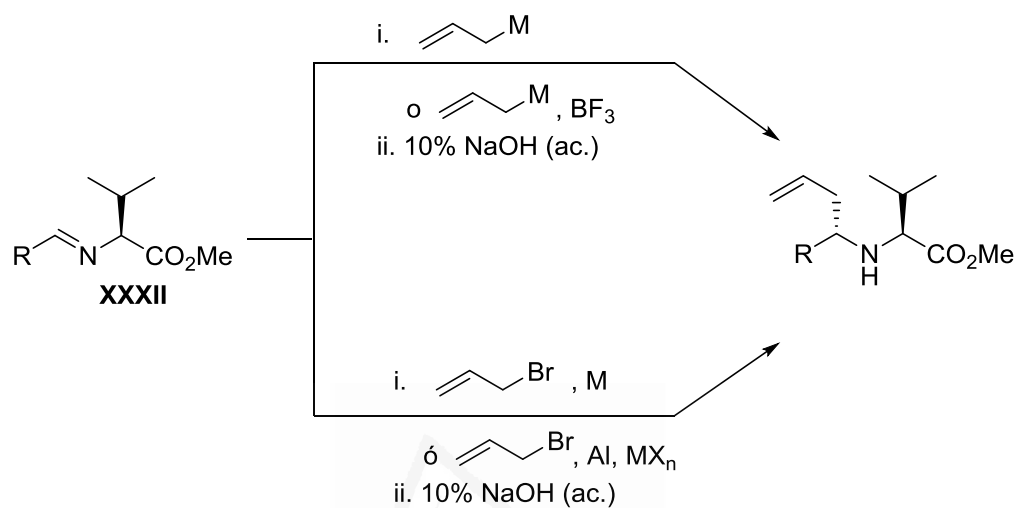
Esquema XVIII

3.1.5. Iminas derivadas de α-aminoésteres

Otra metodología consiste en la adición de compuestos organometálicos alílicos a las iminas quirales **XXXII** derivadas del éster metílico de (*S*)- valina. Para ello se preparó y estudió una gran variedad de reactivos: (a) especies alilmetálicas (alil)_mMX_n con M = Pb, Bi, Cu, Al, Zn, previamente generadas; (b) reactivos alilmetálicos formados *in situ* utilizando condiciones tipo Barbier (M = Zn, Al, In) u otros procedimientos en los cuales el metal activo M (M = Pb, Ti, Bi, In, Sn) se genera *in situ* por reducción de sus sales metálicas MX_n con aluminio. Muchos de estos reactivos dieron rendimientos de buenos a excelentes y altas diastereoselectividades (Esquema XIX).⁴⁴

⁴³ Hunt, J. C. A.; Lloyd, C.; Moody, C. J.; Slawin, A. M. Z.; Takle, A. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 3443.

⁴⁴ Basile, T.; Bocoum, A.; Savoia, D.; Umani-Ronchi, A. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7766.

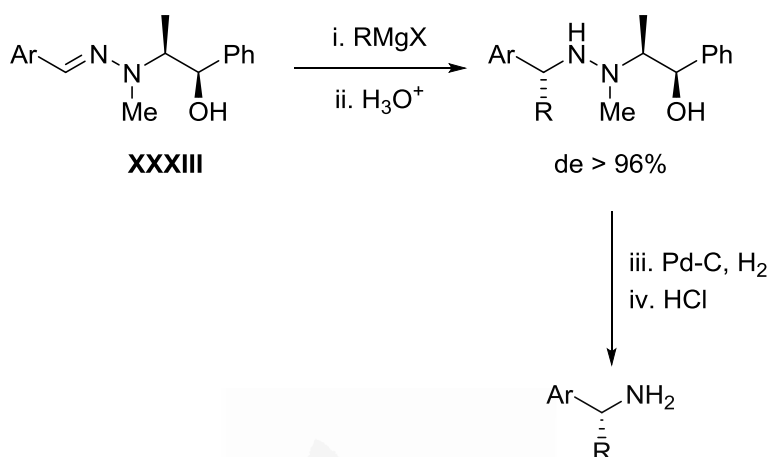


Esquema XIX

3.1.6. Iminas derivadas de hidrazinas quirales

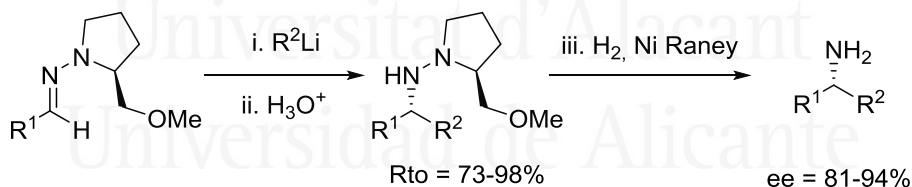
El primer ejemplo de adición de reactivos organometálicos a hidrazonas quirales fue descrito por Takahashi y colaboradores.⁴⁵ La adición de reactivos de Grignard a las hidrazonas **XXXIII** dio lugar a los productos de adición esperados con altas estereoselectividades. Las (*R*)-1-arilalquilaminas correspondientes fueron obtenidas por ruptura reductora del enlace N-N (Esquema XX).

⁴⁵ (a) Takahashi, H.; Tomita, K.; Otomasu, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 668.
 (b) Takahashi, H.; Tomita, K.; Noguchi, H. *Pharm. Bull.* **1981**, 29, 3387.



Esquema XX

Más tarde, Enders y colaboradores desarrollaron el uso de las SAMP- y las RAMP-hidrazonas quirales [(*S*)- o (*R*)-1-amino-2-(metoximetil)pirrolidinil hidrazonas, respectivamente] para la obtención de aminas enantioméricamente puras por adición de reactivos organolíticos (Esquema XXI).⁴⁶



Esquema XXI

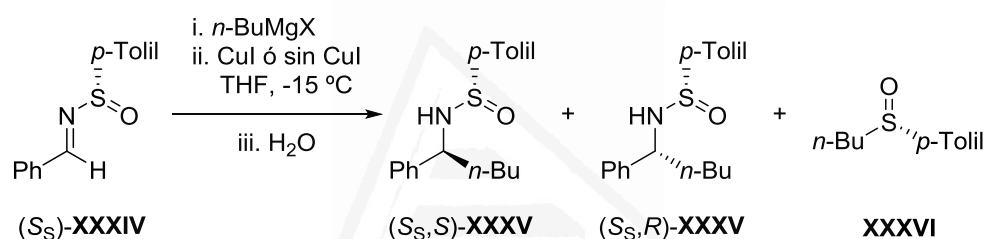
3.1.7. *N*-Sulfinilimas

Otro ejemplo muy representativo en las adiciones asimétricas a iminas es el uso de aril- o alquilsulfinilo como auxiliar quiral. Son típicas las reacciones de adición de reactivos organolíticos y de Grignard, mediante las cuales se obtienen las correspondientes sulfinamidas con diastereoselectividades y

⁴⁶ Enders, D.; Schubert, H.; Nübling, C. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 1109.

rendimientos elevados.⁴⁷ Las *N*-(*tert*-butilsulfinil)iminas son las más empleadas en este tipo de reacciones, ya que en el caso de las *N*-(*p*-tolilsulfinil)iminas ciertos reactivos organometálicos tienden a atacar al átomo de azufre para dar sulfóxidos.

En un estudio llevado a cabo por Chan y colaboradores, observaron que llevando a cabo la reacción de adición del bromuro de *n*-butilmagnesio sobre la imina **XXXIV** en presencia de CuI, aumentaba el rendimiento del producto deseado, minimizando la formación de *n*-butil sulfóxido (Esquema XXII).⁴⁸



CuI: <i>n</i> -BuMgX (relación molar)	t (h)	(S _S ,S)-XXXV : (S _S ,R)-XXXV	XXXV:XXXVI
0:1	7	1:1	9:91
1:2	5.5	1:4.5	89:11

Esquema XXII

Aunque las *N*-(*p*-tolilsulfinil)iminas han sido utilizadas en una gran variedad de reacciones,^{49,50} han sido las *N*-(*tert*-butilsulfinil)iminas las que han jugado un papel más importante en los últimos años, ya que han sido

⁴⁷ (a) Davis, F. A.; Chen, B. C. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 13. (b) Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 984. (c) Ellman, J. A. *Pure Appl. Chem.* **2003**, 75, 39.

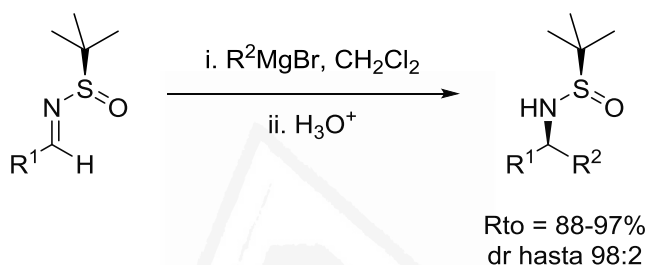
⁴⁸ Chan, W. H.; Lee, A. W. M.; Xia, P. F.; Wong, W. Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5725.

⁴⁹ Koriyama, Y.; Nozawa, A.; Ryuuchirou, H.; Shimizu, M. *Tetrahedron* **2002**, 58, 9621.

⁵⁰ Davis, F. A.; Reddy, R. E.; Portonovo, P. S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9351.

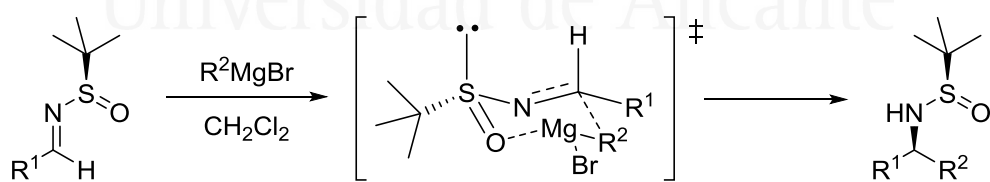
utilizadas en numerosos estudios para la obtención de aminas α -sustituidas, aminas α,α -disustituidas, aminoácidos y 1,2-aminoalcoholes.⁵¹

La primera adición de un reactivo de Grignard sobre una *N*-(*tert*-butilsulfinil)imina fue llevada a cabo por Ellman en 1997. La reacción tuvo lugar en diclorometano, obteniéndose las correspondientes sulfonamidas con buenos rendimientos y diastereoselectividades (Esquema XXIII).⁵²



Esquema XXIII

Mediante esta reacción se obtuvieron una amplia variedad de productos con diferentes aldiminas aromáticas y alifáticas y reactivos de Grignard alquílicos, arílicos y vinílicos. Ellman y colaboradores propusieron un estado de transición cíclico de seis miembros, en el que el átomo de Mg se coordina al oxígeno del grupo sulfinilo (Esquema XXIV).⁴⁷

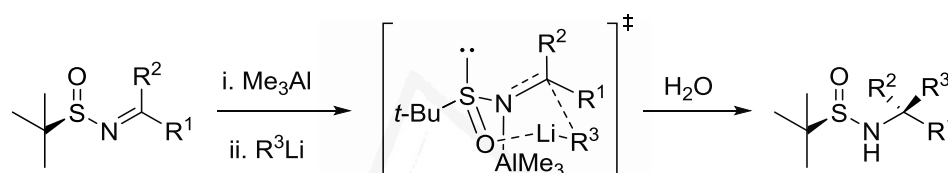


Esquema XXIV

⁵¹ (a) Lin, G.-Q.; Xu, M.-H.; Ahong, Y.-W.; Sun, X.-W. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 831. (b) Robak, M. T.; Herbage, M. A.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3600.

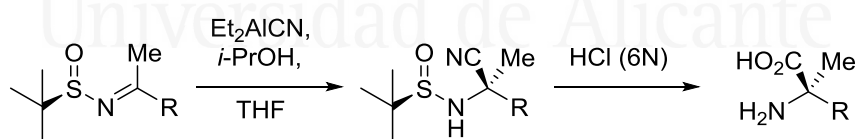
⁵² Liu, G.; Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913.

Además, Ellman diseñó el primer método para la síntesis asimétrica directa de una gran variedad de aminas α,α -disustituidas mediante la adición 1,2 de organolíticos a sulfinilcetimas.⁵³ Utilizando Me_3Al como ácido de Lewis, obtuvo muy buenos resultados tanto en rendimiento (hasta el 85%) como en exceso diastereomérico (89:11 a 99:1) para la adición de alquil- y aril-litios a iminas derivadas de cetonas alifáticas y aromáticas (Esquema XXV). Para que la reacción tenga lugar, es necesaria la complejación previa del Me_3Al con la imina.



Esquema XXV

Davis y colaboradores estudiaron la preparación de α -aminoácidos α,α -disustituidos por reacción de Et_2AlCN con *N*-(*tert*-butilsulfinil)cetimas, dando lugar a los correspondientes α -aminonitrilos con buenas diastereoselectividades (Esquema XXVI).⁵⁴ La hidrólisis ácida condujo a los α -aminoácidos deseados.



Esquema XXVI

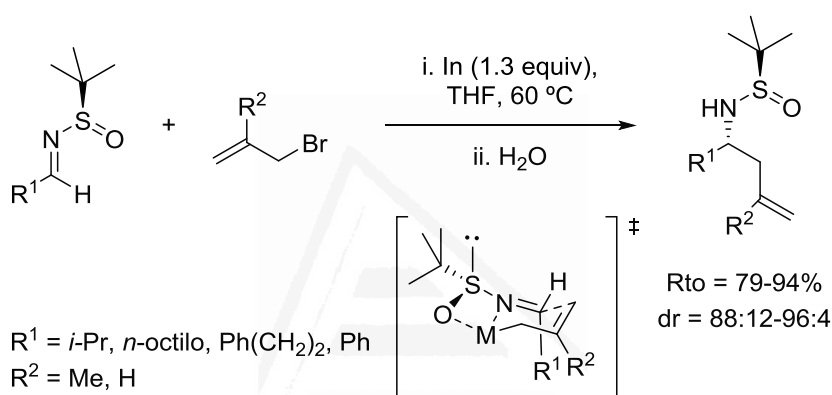
⁴⁷ (a) Davis, F. A.; Chen, B. C. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 13. (b) Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 984. (c) Ellman, J. A. *Pure Appl. Chem.* **2003**, 75, 39.

⁵³ Liu, G.; Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 268.

⁵⁴ Davis, F. A.; Lee, S.; Zhang, H.; Fanelli, D. L. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8704.

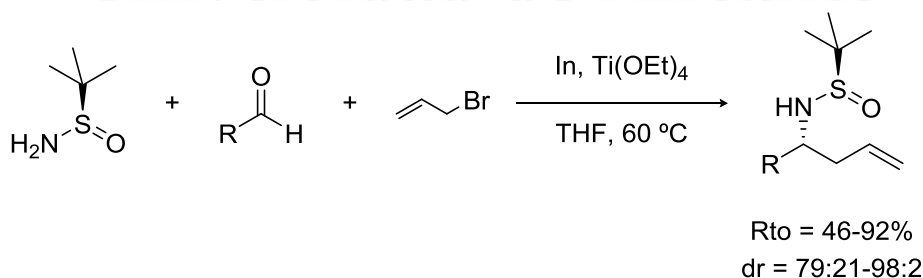
Antecedentes Generales

Más tarde, Foubelo y Yus estudiaron la alilación de *N*-(*terc*-butilsulfinil)iminas empleando especies de alilindio, obteniendo buenos rendimientos y muy buenas diastereoselectividades (Esquema XXVII).⁵⁵ Los autores justificaron la estereoquímica según un modelo de estado de transición cíclico de 6 eslabones en forma de silla en el que el metal se coordina también al átomo de oxígeno del grupo sulfinilo.



Esquema XXVII

Además, la reacción se pudo llevar a cabo *one pot* en presencia del aldehído, (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida y $\text{Ti}(\text{OEt})_4$, con resultados similares (Esquema XXVIII).⁵⁶

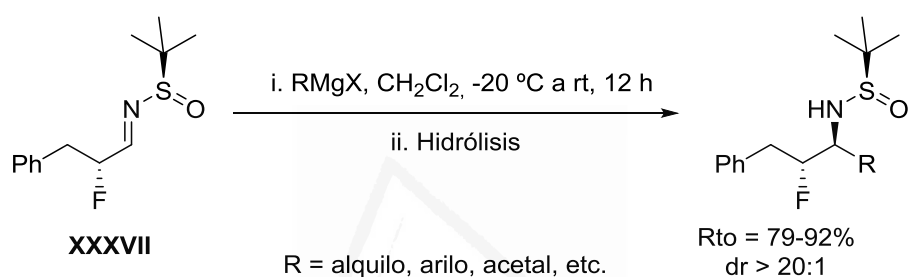


Esquema XXVIII

⁵⁵ Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3823.

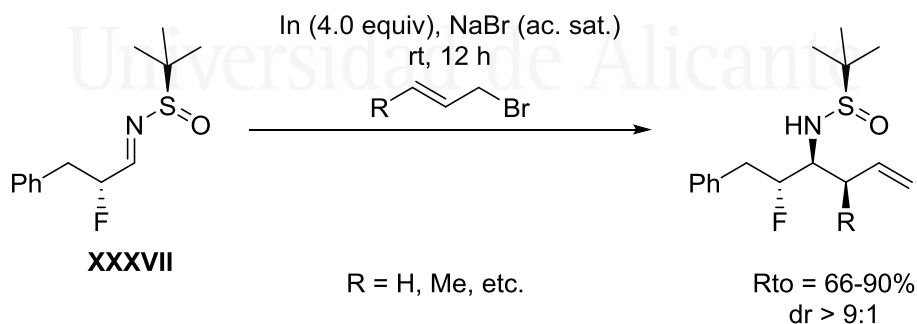
⁵⁶ González-Gómez, J. C.; Foubelo, F.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2547.

Recientemente, el grupo de Lindsley ha llevado a cabo la adición de varias especies organometálicas sobre diferentes α -fluoro-*N*-sulfinilaldiminas, lo que ha dado lugar a las correspondientes β -fluoroaminas con elevadas diastereoselectividades.⁵⁷ En primer lugar estudió la adición de diferentes reactivos de Grignard con un amplio rango de grupos funcionales sobre la imina **XXXVII** con excelentes resultados (Esquema XXIX).



Esquema XXIX

En este mismo trabajo, emplearon la metodología desarrollada por Lin y colaboradores⁵⁸ para llevar a cabo la alilación mediada por indio de la imina **XXXVII**, introduciendo un centro estereogénico adicional y grupos aleno (Esquema XXX).



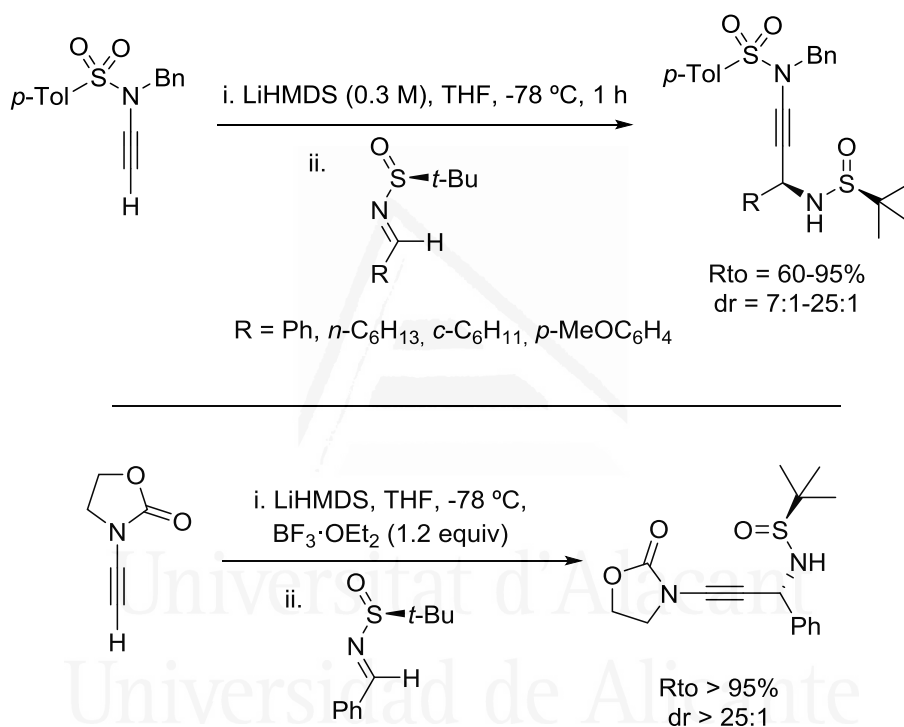
Esquema XXX

⁵⁷ Schulte, M. L.; Lindsley, C. W. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5684.

⁵⁸ Sun, X. -W.; Liu, M.; Xu, M. -H.; Lin, G. -Q. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1259.

Antecedentes Generales

Hsung y colaboradores han estudiado recientemente la adición estereoselectiva de *N*-alquinilsulfonamidas litiadas⁵⁹ sobre diferentes iminas (Esquema XXXI), así como la adición a iminas derivadas de benzaldehído de *N*-alquiniloxazolidinona, consiguiendo resultados prometedores en ambos casos.

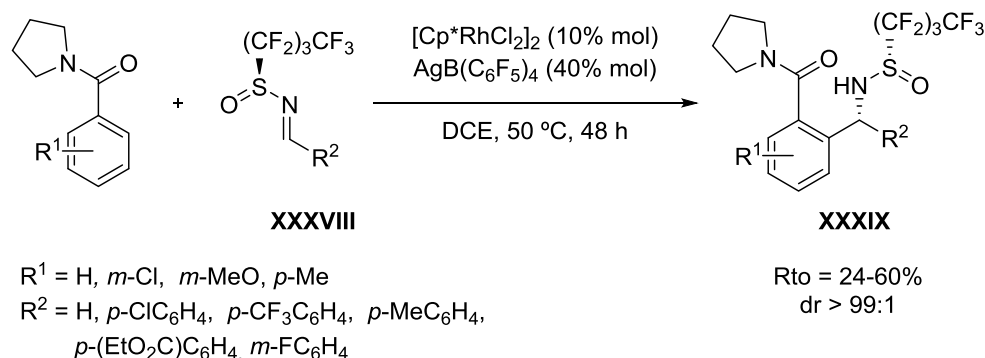


Esquema XXXI

Actualmente, el grupo de Ellman está estudiando la adición sobre un nuevo tipo de sulfiniliminas, las *N*-(perfluorobutilsulfinil)iminas.⁶⁰ En este estudio se lleva a cabo la primera adición de un enlace C-H no ácido sobre las iminas **XXXVIII** catalizada por Rh(III), dando lugar a los correspondientes productos de adición **XXXIX** con excelentes resultados (Esquema XXXII).

⁵⁹ Wang, X. -N.; Hsung, R. P.; Qi, R.; Sierra, K. F.; Lv, M. -C. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2514.

⁶⁰ Wangweerawong, A.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8520.



Esquema XXXII

4. REACTIVOS ORGANOZÍNCICOS

Parte de esta tesis consiste en la adición de reactivos organozíncicos a iminas, por lo que resulta conveniente hacer una breve introducción de los mismos, considerando su preparación y su reactividad frente a éstas.

Los reactivos organozíncicos son conocidos desde hace más de 150 años.⁶¹ Sin embargo, su aplicación en síntesis orgánica estaba limitada a reacciones específicas como ciclopropanaciones⁶² y reacciones aldólicas⁶³ debido a su moderada reactividad. Pronto fueron sustituidos por reactivos más potentes, como los organomagnesianos y organolíticos, que presentaban el inconveniente de que sólo podían portar grupos R con determinados grupos funcionales menos reactivos, incluso aunque más tarde se llevara a cabo la reacción de transmetalación de estos organometálicos con sales de cobre⁶⁴ o de titanio.⁶⁵ Sin embargo, se descubrió que los reactivos organozíncicos, al ser menos reactivos, podían portar una mayor variedad de grupos funcionales,

⁶¹ Frankland, E. *Liebigs Ann.* **1849**, 71, 171.

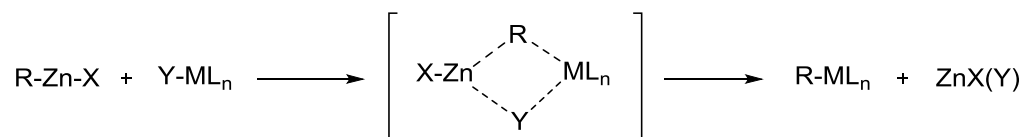
⁶² Simons, H. E.; Cairns, T. L.; Vladuchick, A.; Hoiness, C. M. *Org. React.* **1972**, 20, 1.

⁶³ Fürstner, A. *Synthesis*, **1989**, 571.

⁶⁴ Lipshutz, B. H.; Sengupta, S. *Org. React.* **1992**, 41, 135.

⁶⁵ Weidmann, B.; Seebach, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 31.

para después formar organometálicos más reactivos por transmetalación con una gran variedad de metales de transición (Esquema XXXIII).

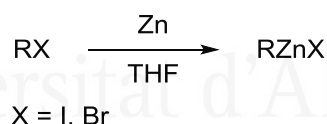


Esquema XXXIII

Existen tres clases principales de reactivos organozínicos: haluros de alquilzinc (RZnX), diorganozínicos (R₂Zn) y organozincatos de litio y magnesio (R₃ZnM; M = Li o MgX).

- Haluros de organozinc.

Los haluros de alquilzinc se pueden preparar fácilmente por inserción directa de zinc metálico en un haluro orgánico (Esquema XXXIV).²⁴



Esquema XXXIV

Este método de preparación muestra una elevada tolerancia a numerosos grupos funcionales, lo cual permite la obtención de una gran variedad de reactivos organozínicos polifuncionalizados (Esquema XXXV).^{66,67,68,69,70}

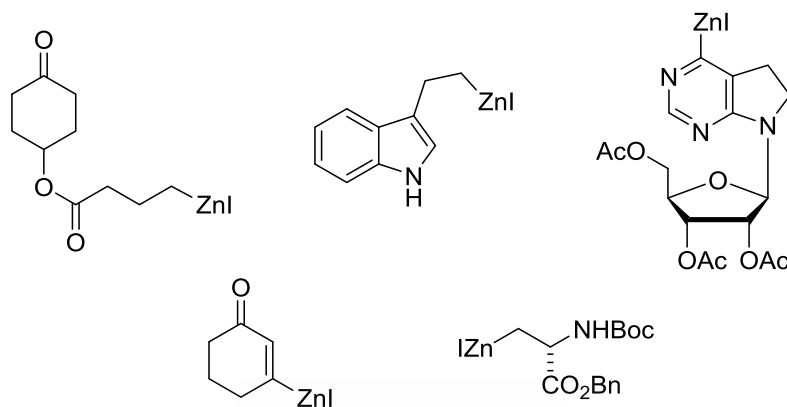
²⁴ Knochel, P.; Singer, R. D. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117.

⁶⁶ Knochel, P.; Yeh, M. C. P.; Berk, S. C.; Talbert, J. J. *Org. Chem.* **1988**, *53*, 2390.

⁶⁷ Knoess, H. P.; Furlong, M. T.; Rozema, M. J.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5974.

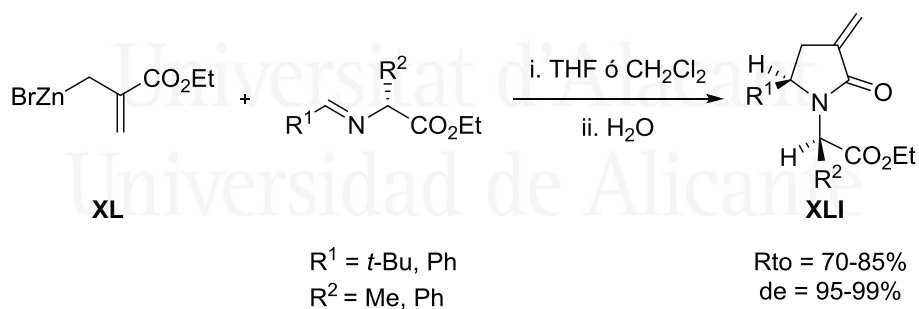
⁶⁸ Dunn, M. J.; Jackson, R. F.; Pietruszka, J.; Turner, D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2210.

⁶⁹ JanakiramRao, C.; Knochel, P. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 29.



Esquema XXXV

Villieras y colaboradores llevaron a cabo la adición de reactivos de alizinc funcionalizados **XL**, derivados de 2-(bromometil)acrilatos, a iminas quirales derivadas de alanina o fenilglicina con buenas diastereoselectividades.⁷¹ Tras la ciclación se obtuvieron α -metilen- γ -lactamas **XLI** con altos rendimientos (Esquema XXXVI).

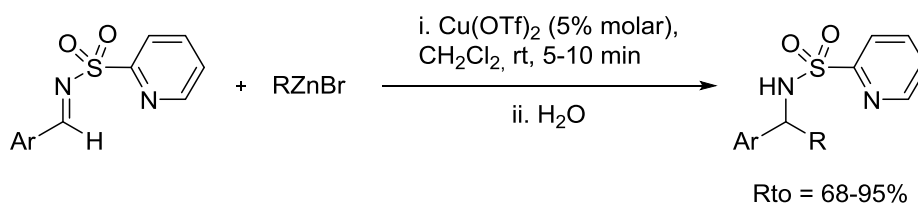


Esquema XXXVI

⁷⁰ Stevenson, T.; Prasad, B. A. S.; Citineni, J. R.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8375.

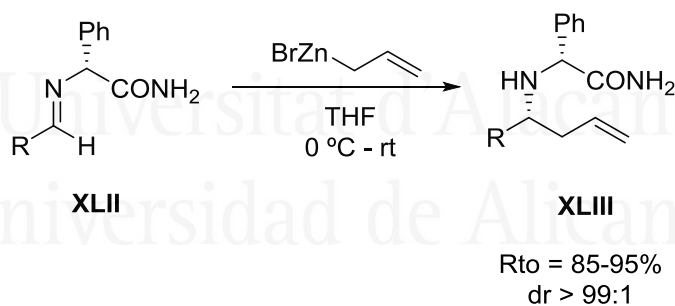
⁷¹ Denbele, Y. A.; Belaud, C.; Hitchcock, P.; Villieras, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 351.

Años más tarde, el grupo de Carretero realizó la adición de haluros de organozinc a *N*-(2-piridilsulfonyl)aldiminas⁷² utilizando Cu(OTf)₂ como catalizador (Esquema XXXVII).



Esquema XXXVII

Broxterman y colaboradores, estudiaron la adición diastereoselectiva de bromuro de alilzinc a las iminas **XLII** derivadas de (*R*)-fenilglicina.⁷³ Mediante esta reacción obtuvieron las correspondientes homoalilaminas **XLIII** con elevada pureza enantiomérica tras la eliminación del auxiliar quiral (Esquema XXXVIII).



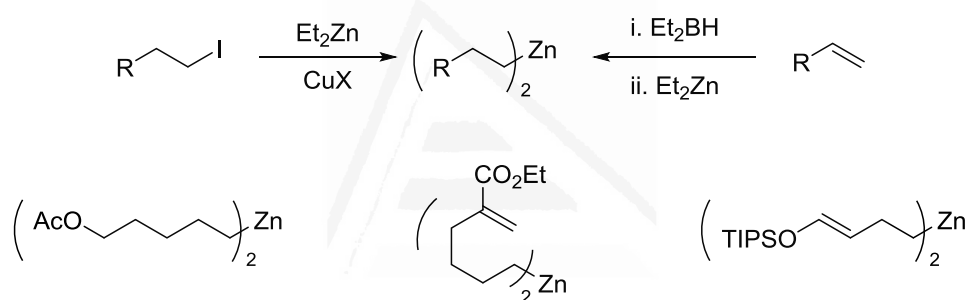
Esquema XXXVIII

⁷² Carretero, J. C.; Gómez, R.; Esquivias, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9257.

⁷³ van der Sluis, M.; Dalmolen, J.; de Lange, B.; Kaptein, B.; Kellog, R. M.; Broxterman, Q. B. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3943.

- Diorganozíncicos.

Los compuestos de dialquil son más reactivos que los haluros de alquilzinc, dando mejores resultados en síntesis asimétrica.⁷⁴ Existen diferentes metodologías para la síntesis de estos reactivos. Una de ellas implica un intercambio yodo-zinc en haluros de alquilo y requiere Et₂Zn y una cantidad catalítica de CuX.^{75,76} Por otro lado, también se pueden obtener por intercambio boro-zinc tras la hidroboreción de alquenos (Esquema XXXIX). Ambos métodos son aplicables a la generación de diorganozíncicos primarios y secundarios, así como diorganozíncicos funcionalizados.^{77,78,79}



Esquema XXXIX

⁷⁴ Knochel, P. *Synlett* **1995**, 393.

⁷⁵ (a) Rozema, M. J.; AchyuthaoRao, S.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1956. (b) Rozema, M. J.; Eisenberg, C.; Lütjens, H.; Ostwald, R.; Belyk, K.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3115.

⁷⁶ Micouin, L.; Knochel, P. *Synlett* **1997**, 327.

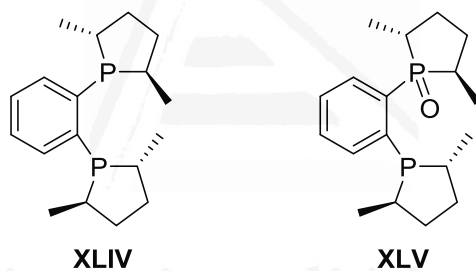
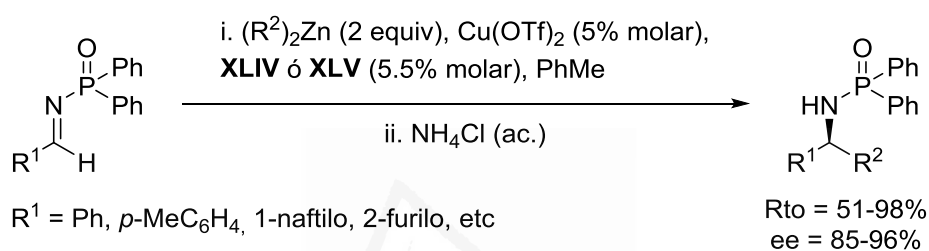
⁷⁷ (a) Langer, F.; Waas, J. R.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5261. (b) Langer, F.; Devasagayaraj, A.; Chavant, P. Y.; Knochel, P. *Synlett* **1994**, 410.

⁷⁸ Schwink, L.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9007.

⁷⁹ Langer, F.; Schwink, L.; Devasagayaraj, A.; Chavant, P. Y.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8229.

Antecedentes Generales

Estos reactivos han resultado nucleófilos muy efectivos para reacciones de adición a iminas activadas. Son destacados los estudios que el grupo de Charette llevó a cabo para la adición asimétrica de reactivos de dialquilzinc a *N*-fosfiniliminas utilizando los catalizadores quirales **XLIV** y **XLV** (Esquema XL).^{80,81}



Esquema XL

Más recientemente, el grupo de Guijarro y Yus estudió la adición de dialquilzinc a *N*-fosfiniliminas catalizada tanto por complejos de níquel⁸² (Esquema XLI), como por derivados de prolinol (**XLVI**) (Esquema XLII),^{83,84} obteniendo en ambos casos buenos resultados en tiempos cortos y bajo condiciones de reacción suaves.

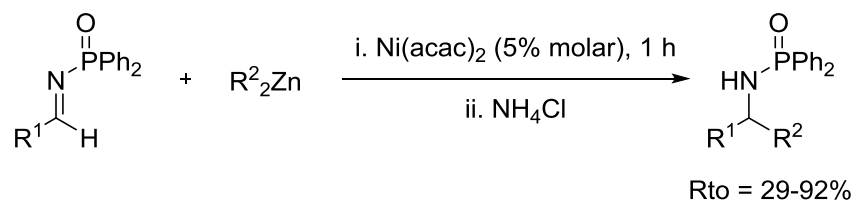
⁸⁰ Boezio, A. A.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1692.

⁸¹ Côté, A.; Boezio, A. A.; Charette, A. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6525.

⁸² Almansa, R.; Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron* **2006**, *63*, 1167.

⁸³ Almansa, R.; Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 896.

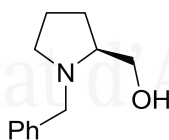
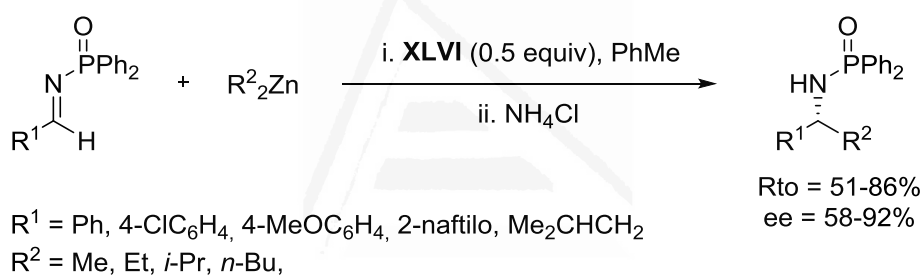
⁸⁴ Almansa, R.; Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2828.



R¹ = Ph, 4-ClC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 2-naftilo, PhCH₂CH₂

R² = Me, Et, *i*-Pr, *n*-Bu, Ph

Esquema XLI



XLVI

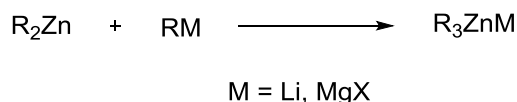
Esquema XLII

- Triorganozincatos

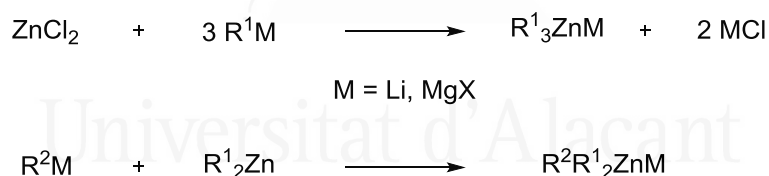
La reacción de diorganozínicos con reactivos organolíticos o de Grignard da lugar a los complejos ato térmicamente estables R₃ZnM (M = Li, MgX) llamados triorganozincatos (Esquema XLIII). Estos organozincatos son

Antecedentes Generales

generalmente más reactivos que los haluros de organozinc y los diorganozíncicos.⁸⁵

**Esquema XLIII**

Además de la reacción con diorganozíncicos, se pueden preparar una gran variedad de zincatos (R = alquil, alquenil, aril, silil)^{86,87,88,89} por transmetalación de sales de Zn (II) (normalmente ZnCl₂) con tres equivalentes de un organolítico o un reactivo de Grignard (Esquema XLIV). En estos procesos también se forman las sales LiCl y MgX₂, pero éstas no parecen afectar a la reactividad del zincato. También se pueden preparar zincatos mixtos R'R₂ZnLi por reacción entre R₂Zn y R'Li o por adición sucesiva de RLi (2 equiv) y R'Li (1 equiv) a ZnCl₂.⁹⁰

**Esquema XLIV**

Debido a su elevada reactividad, los triorganozincatos también han sido utilizados en la adición a iminas. Savoia y colaboradores realizaron la adición asimétrica de organozincatos a aldiminas alifáticas derivadas de (S)-1-

⁸⁵ Nützel, K. In *Methoden der organischen chemie* (Houben-Weyl); Georg Thieme Verlag: Stuttgart, **1973**, Vol. 13/2a, p. 658.

⁸⁶ Tückmantel, W.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 1581.

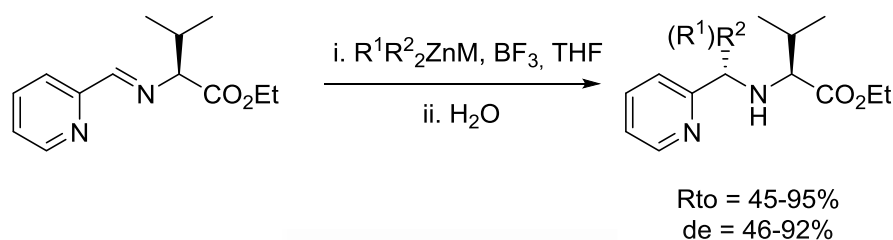
⁸⁷ Crump, R. A. N. C.; Fleming, I.; Urch, C. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 701.

⁸⁸ Vaughan, A.; Singer, R. D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5683.

⁸⁹ Wakamatsu, K.; Nonaka, T.; Okuda, Y.; Tückmantel, W.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4427.

⁹⁰ Watson, R. A.; Kjonaas, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1437.

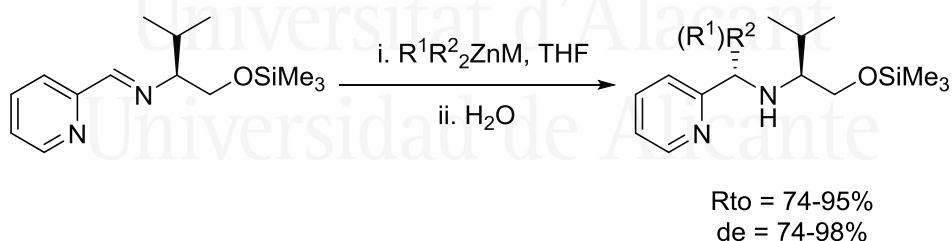
feniletilamina o del éster de (*S*)-valina en presencia de BF_3 . Sin embargo, se obtuvieron las correspondientes aminas secundarias con diastereoselectividades moderadas (Esquema XLV).⁹¹



$\text{R}^1\text{R}^2_2\text{ZnM} = \text{Me}_3\text{ZnMgCl}, \text{Me}_3\text{ZnLi}, \text{Et}_2\text{MeZnMgCl}, \text{Et}_2\text{BuZnMgCl},$
 $\text{Me}_2(t\text{-Bu})\text{ZnMgCl}, \text{Me}_2(t\text{-Bu})\text{ZnLi}, \text{Me}_2\text{BnZnMgCl},$
 $\text{Me}_2(\text{alil})\text{ZnMgBr}, \text{Me}_2(\text{vinil})\text{ZnMgBr}$

Esquema XLV

La adición a iminas aromáticas derivadas de piridina-2-carbaldehído y el éster etílico de (*S*)-valina o (*S*)-valinol⁹² no requirió la activación con BF_3 , obteniendo excelentes diastereoselectividades (Esquema XLVI).



$\text{R}^1\text{R}^2_2\text{ZnM} = \text{Me}_2(i\text{-Pr})\text{ZnMgCl}, \text{Et}_2\text{MeZnMgCl}, \text{Me}_2\text{BnZnMgCl},$
 $\text{Me}_2(\text{vinil})\text{ZnMgBr}$

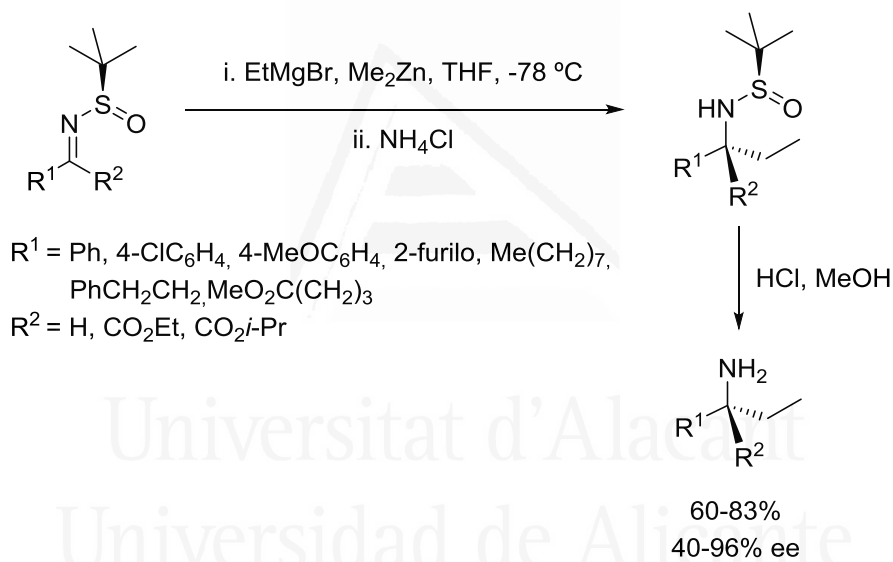
Esquema XLVI

⁹¹ Alvaro, G.; Pacioni, P.; Savoia, D. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 726.

⁹² Alvaro, G.; Martelli, G.; Savoia, D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 775.

Guijarro y Yus⁹³ publicaron en 2008 el uso de triorganozincatos como nucleófilos para la adición diastereoselectiva a *N*-(*tert*-butilsulfinil)iminas. Los autores encontraron que la reacción entre Et₂Zn y (*R*)-*N*-(*tert*-butilsulfinil)imina no tiene lugar tras agitar durante 12 horas a temperatura ambiente. Sin embargo, sí ocurre en presencia de un triorganozincato.

Tras comprobar que el triorganozincato era mucho más reactivo que el correspondiente compuesto diorganozincico, se estudió la etilación de varias (*R*)-*N*-(*tert*-butilsulfinil)iminas aromáticas y alifáticas (Esquema XLVII).

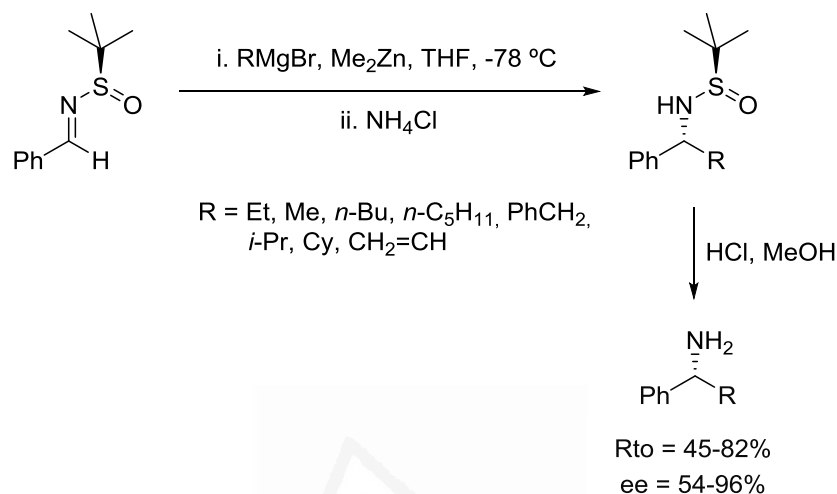


Esquema XLVII

Se comprobó que el grupo Me no se transfería, siendo el etilo el único grupo que se adicionaba a la imina. Esto permitió el uso de Me como un grupo no transferible y llevó al estudio de la adición de diferentes grupos R a la imina derivada de benzaldehído (Esquema XLVIII), obteniéndose muy buenos resultados en casi todos los casos.

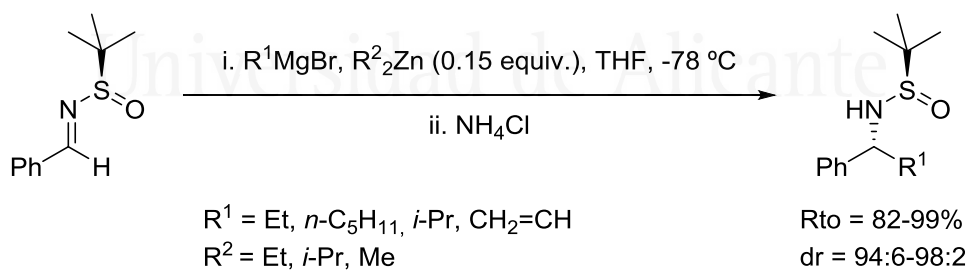
⁹³ (a) Almansa, R.; Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 603.

(b) Almansa, R.; Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2484.



Esquema XLVIII

Siguiendo esta línea de investigación, se llevó a cabo la adición diastereoselectiva de triorganozincatos sobre *N*-(*tert*-butilsulfinil)benzaldiminas utilizando una cantidad catalítica de Me₂Zn (0.15 equiv) para la generación del zincato. Este procedimiento dio lugar a las sulfonamidas esperadas con excelentes resultados (Esquema XLIX).⁹⁴



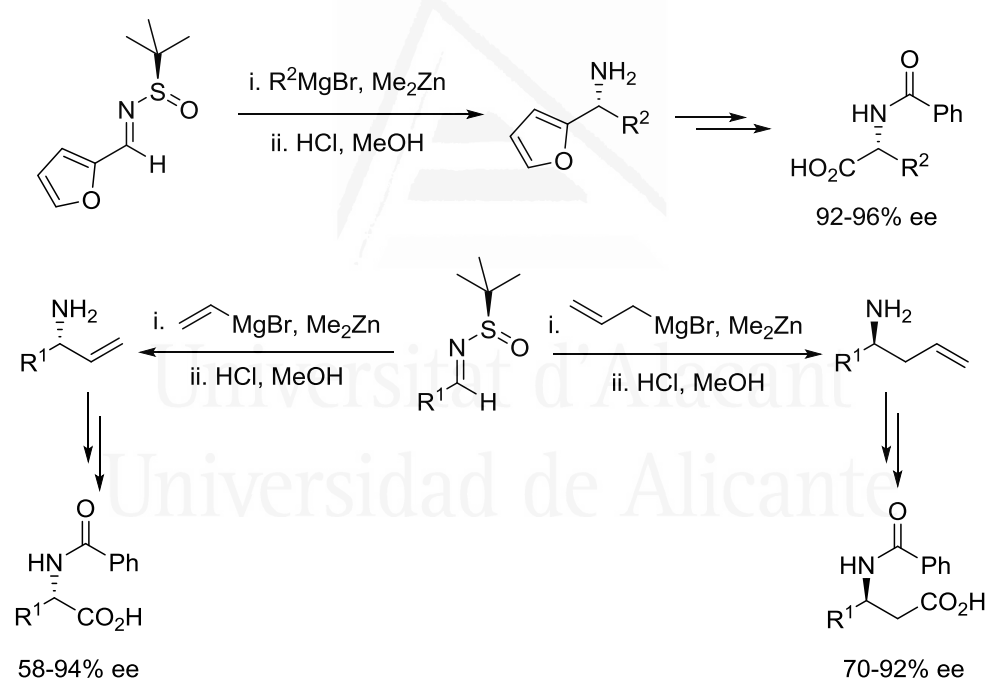
Esquema XLIX

⁹⁴ Almansa, R.; Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3198.

Antecedentes Generales

El uso de una cantidad subestequiométrica de $(R^2)_2Zn$ hizo posible la transferencia de los dos grupos R del diorganozincico a la imina (para $R^2 \neq Me$).

En 2010, el mismo grupo llevó a cabo la alilación y vinilación de varias iminas, para después transformarlas en los correspondientes α - o β -aminoácidos (Esquema L).^{95,96} También se llegó a la preparación de α -aminoácidos por oxidación del anillo de furilo de las aminas que se obtuvieron por adición de diferentes triorganozincatos a sulfiniliminas derivadas de furano-2-carbaldehído.

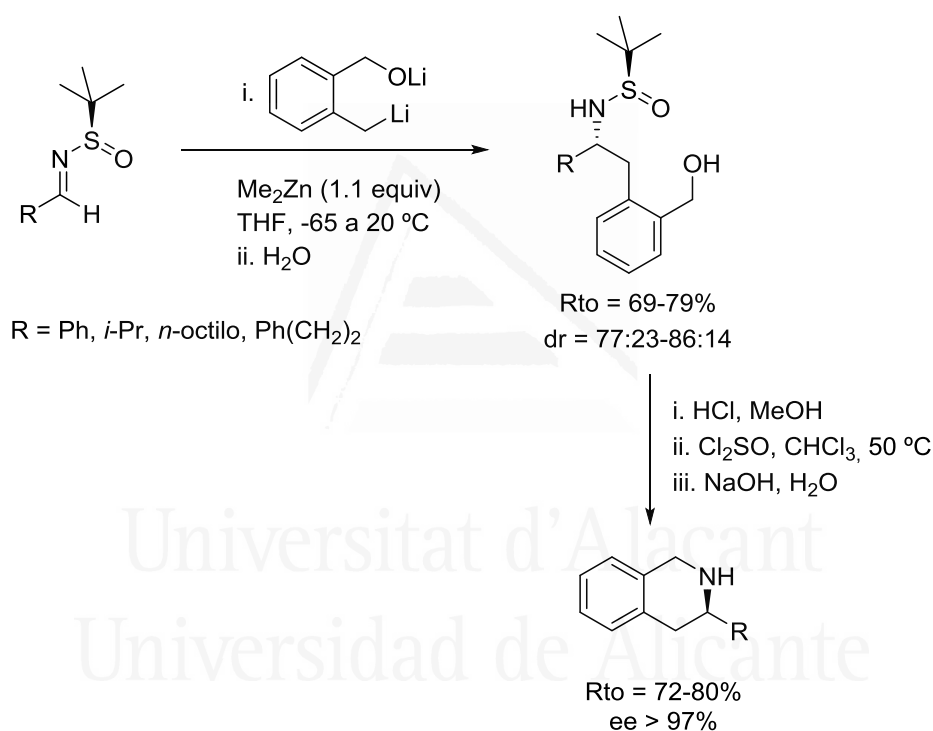


Esquema L

⁹⁵ Almansa, R.; Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *50*, 4188.

⁹⁶ Almansa, R.; Collados, J. F.; Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1421.

También Foubelo y Yus han empleado zincatos formados por reacción entre un organolítico funcionalizado y dimetilzinc. La adición de este zincato sobre diferentes *N*-(*tert*-butilsulfinil)aldiminas condujo a las correspondientes sulfinamidas con buenos rendimientos. El isómero mayoritario se transformó en la correspondiente tetrahidroisoquinolina (Esquema LI).⁹⁷



Esquema LI

⁹⁷ García, D.; Moreno, B.; Soler, T.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4710.

CAPÍTULO I

**Síntesis de *N*- (*terc* - Butilsulfinil)iminas
Promovida por Microondas**

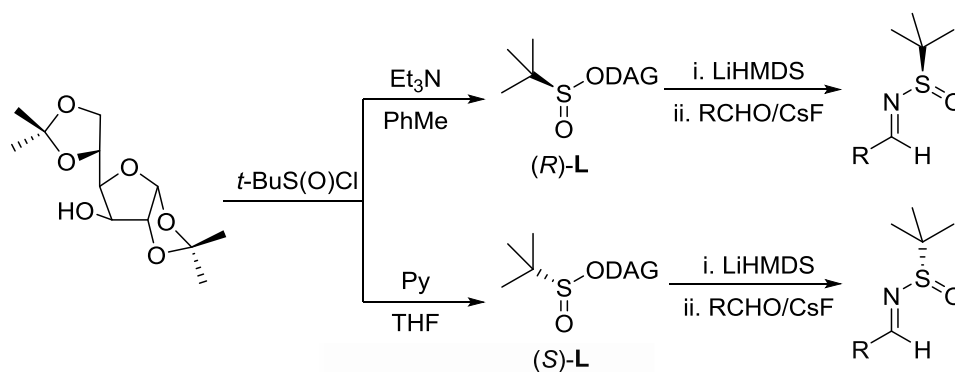
Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



I.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

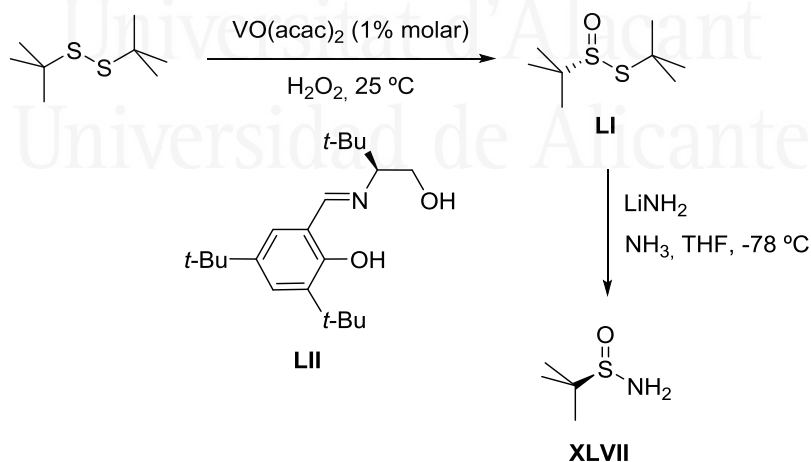
Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

metodología utilizada por Davis,¹⁰⁰ se hizo reaccionar con un aldehído en presencia de fluoruro de cesio, dando lugar a las correspondientes aldminas.



Esquema LIII

Posteriormente, el grupo de Ellman realizó la primera síntesis de *N*-(*tert*-butilsulfinil)aldiminas por condensación directa de la sulfinamida **XLVII** con un compuesto carbonílico.¹⁰¹ Para la síntesis de la sulfinamida, en primer lugar, prepararon el tiosulfinato **LI** por oxidación asimétrica de disulfuro de di-*tert*-butilo utilizando un catalizador de vanadio y el ligando **LII** como inductor de la quiralidad (Esquema LIV).

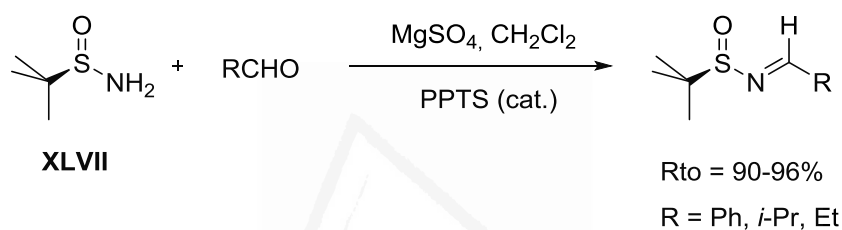


Esquema LIV

¹⁰⁰ Davis, F. A.; Reddy, R. E.; Szweczyk, J. M.; Portonovo, P. S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6229.

¹⁰¹ Liu, G.; Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9913.

Este primer paso fue reproducido a mayor escala (0.5 mol), dando resultados igualmente buenos (98% de rendimiento y un exceso enantiomérico del 91%). El tratamiento del tiosulfonato **LI** con amiduro de litio dio lugar a la sulfinamida **XLVII** enantioméricamente pura con un 75% de rendimiento. Por último, la condensación directa de la sulfinamida **XLVII** con un aldehído en exceso, en presencia de MgSO₄ y PPTS catalítico, produjo las iminas correspondientes con elevados rendimientos y sin racemización del producto (Esquema LV).



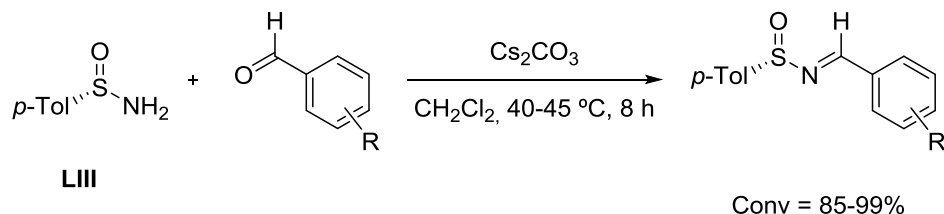
Esquema LV

En estudios posteriores se observó que, utilizando CuSO₄ en lugar de MgSO₄, se podía disminuir el exceso de aldehído hasta 1.1 equivalentes, frente a los 3 necesarios anteriormente.¹⁰² En los casos en los que CuSO₄ no era efectivo, se descubrió que el Ti(OEt)₄ era más conveniente tanto como ácido de Lewis como para capturar el agua formada en la reacción.

Más tarde, Nakata y colaboradores describieron una metodología similar a la desarrollada por Ellman, pero en este caso utilizaron Cs₂CO₃ como base, y a su vez como agente deshidratante.¹⁰³ En el estudio de las condiciones de reacción llevaron a cabo la condensación entre la sulfinamida de Davis **LIII** y benzaldehído utilizando diferentes bases débiles, como Li₂CO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃ y Cs₂CO₃, y diferentes disolventes. Tras comprobar que las mejores condiciones de reacción eran el uso de Cs₂CO₃ como base, CH₂Cl₂ como disolvente a una temperatura de 40 °C durante 8 horas, llevaron a cabo la reacción con diferentes aldehídos aromáticos, dando lugar a las correspondientes iminas con buenas conversiones (Esquema LVI).

¹⁰² (a) Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 268. (b) Liu, G.; Cogan, D. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1278.

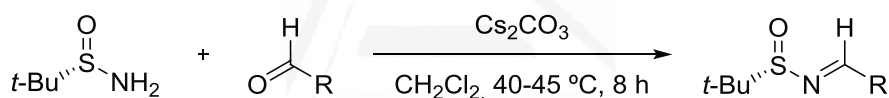
¹⁰³ Higashibayashi, S.; Tohmiya, H.; Mori, T.; Hashimoto, K.; Nakata, M. *Synlett* **2004**, 457.



R = *p*-OMe, *m*-OMe, *p*-Br, *m*-Br, *m*-Cl, *p*-NO₂, *m*-NO₂

Esquema LVI

En vista de los resultados obtenidos con la sulfinamida de Davis, se estudió la síntesis de iminas a partir de la sulfinamida de Ellman. En este caso, obtuvieron rendimientos moderados para el caso de benzaldehído y *p*-metoxibenzaldehído, y resultados comparables con los anteriores con *p*-nitrobenzaldehído y con aldehídos heteroaromáticos (Esquema LVII).

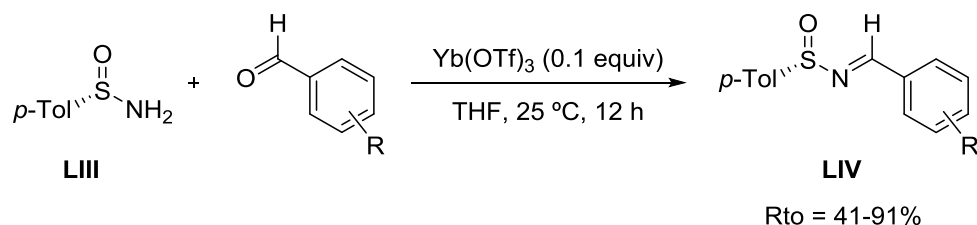


R (% Conv) = *p*-MeOC₆H₄ (55%), *p*-O₂NC₆H₄ (99%),
4-Piridilo (99%), 2-Tienilo (93%).

Esquema LVII

En 2005, el grupo de Chan publicó un estudio en el que se llevó a cabo la condensación de tolueno-4-sulfinamida con diferentes aldehídos utilizando una cantidad catalítica de Yb(OTf)₃ bajo condiciones suaves.¹⁰⁴ Tras realizar un estudio de las condiciones de reacción, se observó que en presencia de 0.1 equivalentes de Yb(OTf)₃ en THF a temperatura ambiente, benzaldehído (3.5 equiv.) y la sulfinamida **LIII** (1 equiv.) reaccionaban para dar lugar a la correspondiente imina con una conversión del 94%. Después se procedió a estudiar la reacción con diferentes aldehídos aromáticos, que dieron lugar a las iminas **LIV** con buenos rendimientos para aldehídos aromáticos con sustituyentes electrón-atrayentes, y moderados para aldehídos con sustituyentes electrón-donores (Esquema LVIII).

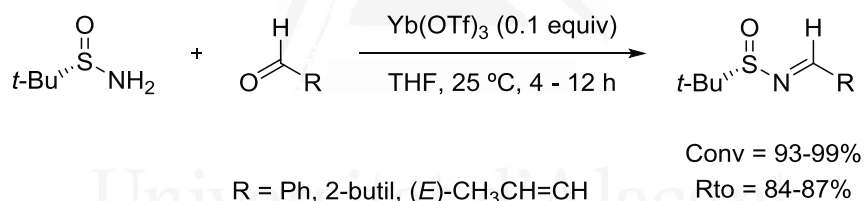
¹⁰⁴ Jiang, Z.-Y.; Chan, W. H.; Lee, A. W. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1081.



R = H, *p*-OMe, *p*-CN, *o*-NO₂, *p*-CHO, *p*-Br, *p*-F, *p*-Cl

Esquema LVIII

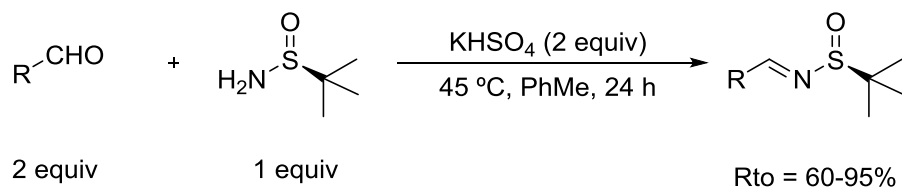
Por otro lado, tras aplicar la metodología a la preparación de sulfiniliminas heteroaromáticas, aromáticas polisustituidas o poliaromáticas, así como derivadas de cinamaldehído, con buenos resultados, se extendió el protocolo a la preparación de *N*-(*tert*-butilsulfinil)iminas, con la obtención de resultados igualmente buenos, incluso con aldehídos impedidos estéricamente (Esquema LIX).



Esquema LIX

Siguiendo en la línea de los estudios anteriores, casi de forma paralela, Qin y colaboradores desarrollaron un método para la condensación de aldehídos con 2-metilpropano-2-sulfonamida en presencia de KHSO₄.¹⁰⁵ Una vez obtenidos los resultados de la optimización (2 equivalentes de KHSO₄, 2 equivalentes de aldehído, tolueno como disolvente durante 24 h) con un 91% de rendimiento para el caso de la imina derivada de benzaldehído, se procedió a estudiar la reacción con diferentes aldehídos, dando lugar a las iminas esperadas con buenos rendimientos (Esquema LX).

¹⁰⁵ Huang, Z.; Zhang, M.; Wang, Y.; Qin, Y. *Synlett* **2005**, 1334.

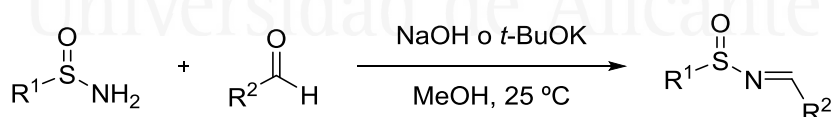


R = Ph, 4-ClC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-Me₂NC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, 2-furilo,
2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, PhCH₂, *t*-Bu

Esquema LX

Esta reacción fue llevada a cabo con diferentes catalizadores como Cs₂CO₃, Yb(OTf)₃, CuSO₄ y Ti(OEt)₄, pero todos dieron rendimientos más bajos, excepto el Ti(OEt)₄, que resultó dar rendimientos cuantitativos para el caso de la imina derivada de 3-piridilo.

Otro método para la síntesis de este tipo de iminas es el descrito por el grupo de Kawecki, en el que utilizan NaOH o *t*-BuOK como base.¹⁰⁶ Llevaron a cabo la reacción de condensación tanto de *p*-toluenosulfonamida como de 2-metilpropano-2-sulfonamida con diferentes aldehídos aromáticos y α,β-insaturados, dando lugar a las correspondientes iminas con buenos rendimientos (Esquema LXI). Debido al uso de bases fuertes, este método no es aplicable a aldehídos alifáticos enolizables.

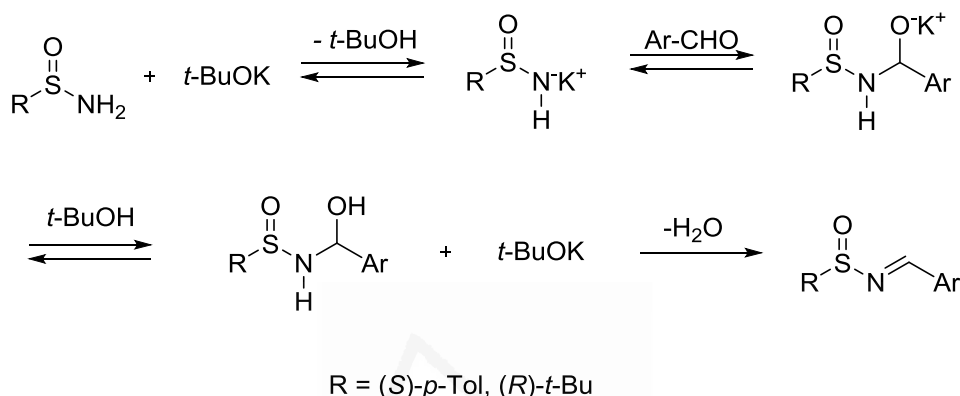


R ¹	R ²	Rto (%)	
		NaOH	<i>t</i> -BuOK
(<i>S</i>)- <i>p</i> -Tol	Ph, <i>m</i> -ClC ₆ H ₄ , <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ , <i>p</i> -O ₂ NC ₆ H ₄ ,	57 - 88	40 - 93
(<i>R</i>)- <i>t</i> -Bu	2-Furilo, (<i>E</i>)-MeCH=CH, <i>i</i> -Pr	87 - 92	58 - 72

Esquema LXI

¹⁰⁶ Ardej-Jakubisiak, M.; Kawecki, R.; Swietlinska, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2507.

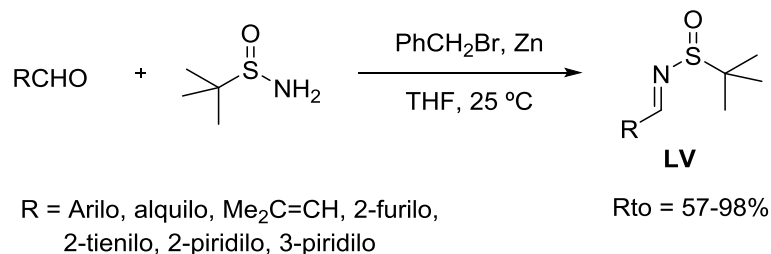
Propusieron un posible mecanismo para la reacción en el que se produce la formación del anión de la sulfinamida y su adición al aldehído, y, tras eliminación de agua, se obtiene la *N*-sulfinilimina (Esquema LXII).



Esquema LXII

Además, desarrollaron un método para la determinación de la pureza óptica de las sulfinil aldiminas utilizando (*S*)-BINOL como agente de solvatación quiral para el análisis por ¹H-RMN.¹⁰⁷

Más tarde, Fan y colaboradores publicaron un procedimiento para la síntesis de aldiminas bajo condiciones tipo Barbier.¹⁰⁸ El método resultó ser efectivo tanto para *N*-sulfonil como para *N*-sulfinil iminas. Para ello, llevaron a cabo la reacción de condensación entre diferentes aldehídos y la 2-metilpropano-2-sulfinamida racémica, en presencia de zinc y bromuro de bencilo, obteniendo las *N*-sulfiniliminas **LV** deseadas con buenos rendimientos (Esquema LXIII).

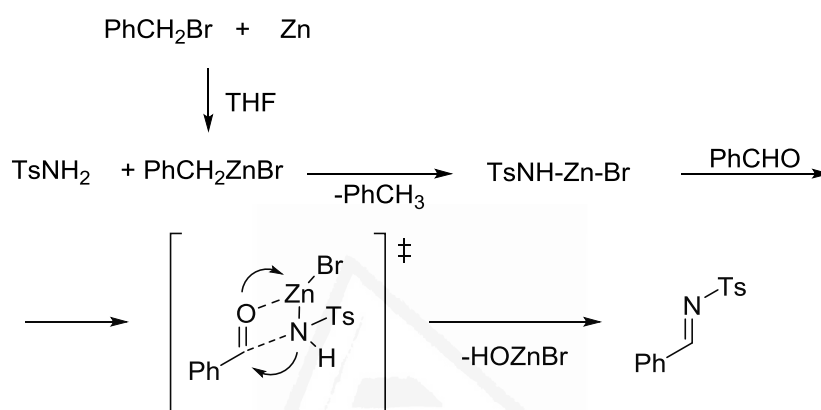


Esquema LXIII

¹⁰⁷ Ardej-Jakubisiak, M.; Kawecki, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2645.

¹⁰⁸ Fan, R.; Pu, D.; Wen, F.; Ye, Y.; Wang, X. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3623.

En el esquema LXIV se muestra un posible mecanismo de la reacción, en el caso de usar sulfonamida como material de partida, propuesto por los autores, en el que el reactivo de zinc formado *in situ* actúa como ácido de Lewis frente al aldehído, activando el carbono carbonílico frente al ataque mediante un estado de transición de 4 miembros.



Esquema LXIV

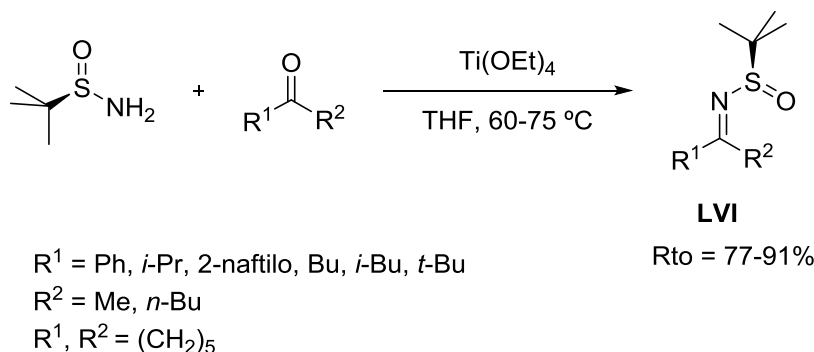
I.1.2 SÍNTESIS DE *N*-(*terc*-BUTILSULFINIL)CETIMINAS

La síntesis de *N*-(*terc*-butilsulfinil)cetiminas es más compleja que la de las aldiminas, ya que la mayoría de condiciones para la síntesis de aldiminas resultan fallidas en la reacción de condensación cuando se utilizan cetonas como reactivos.

La primera síntesis de *N*-(*terc*-butilsulfinil)cetiminas fue descrita por el grupo de Ellman en 1999.¹⁰² Para ello, investigaron la reacción de condensación con varios reactivos de titanio (IV), encontrando que el Ti(OEt)₄ era el que mejores rendimientos proporcionaba cuando se hacían reaccionar 1.1 equivalentes de cetona y 2 equivalentes de Ti(OEt)₄ con 2-metilpropano-2-sulfinamida.

Para establecer la versatilidad de este método, llevaron a cabo la reacción directa con cetonas de diversas características, dando lugar a las cetiminas **LVI** con muy buenos rendimientos (Esquema LXV).

¹⁰² (a) Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 268; (b) Liu, G.; Cogan, D. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1278.



Esquema LXV

En la mayoría de los casos se observaba la formación exclusiva del isómero *E*. Sin embargo, cuando se utilizó cetonas con grupos R similares estéricamente (como *n*-Bu e *i*-Bu con Me), se observó por ¹H-RMN la formación de mezclas de isómeros *E/Z* de la imina.

Posteriormente, se han sintetizado diversas *N*-(*tert*-butilsulfinil)cetiminas bajo las mismas condiciones que en el esquema LXV, como es el caso de la cetimina **LVII** derivada de ciclohexanona (Figura VI), así como iminas derivadas de otras cetonas cíclicas **LVIII** con diferentes tamaños (*n* = 0–4) y sustituyentes.¹⁰⁹ También se ha descrito la síntesis de iminas derivadas de isatina **LIX**,¹¹⁰ iminas derivadas de indanona **LX** y 1-tetralona **LXI**,¹¹¹ así como las cetiminas α,β-insaturadas **LXII**.¹¹² Otras, como la cetimina **LXIII**, derivadas de heterociclos (Y = NBoc, O, S), también han sido preparadas en diferentes trabajos.¹¹³

¹⁰⁹ (a) Shiau, T. P.; Houchin, A.; Nair, S.; Xu, P.; Low, E.; Najafi, R.; Jain, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1110. (b) McMahon, J. P.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1645. (c) Chen, S.; Zhao, Y.; Wang, J. *Synthesis* **2006**, 1705.

¹¹⁰ Lesma, G.; Landoni, N.; Pilati, T.; Sacchetti, A.; Silvani, A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4537.

¹¹¹ Colyer, J. T.; Andersen, N. G.; Tedrow, J. S.; Soukup, T. S.; Faul, M. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6859.

¹¹² McMahon, J. P.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5393.

¹¹³ (a) Caldwell, J. J.; Collins, I. *Synlett* **2006**, 2565. (b) Nitta, A.; Fujii, H.; Sakami, S.; Nishimura, Y.; Ohyama, T.; Satoh, M.; Nakaki, J.; Satoh, S.; Inada, C.; Kozono, H.; Kumagai, H.; Shimamura, M.; Fukazawa, T.; Kawai, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5435.

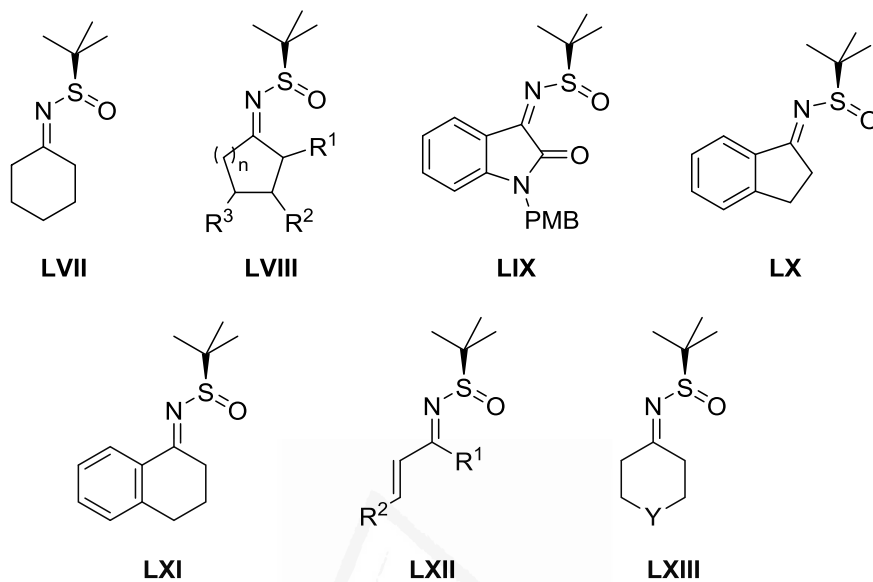


Figura 6

1.2 OBJETIVOS



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

En vista de los antecedentes comentados anteriormente, y de acuerdo con la experiencia previa de nuestro grupo de investigación con el uso de microondas en síntesis asimétrica, nos planteamos los siguientes objetivos:

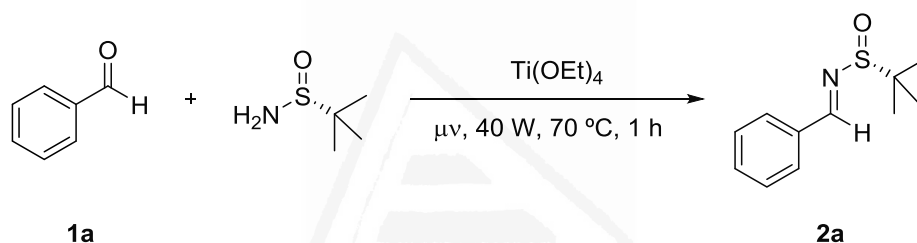
- Llevar a cabo la síntesis de *N*-(*terc*-butilsulfinil)aldiminas mediante reacción promovida por microondas sin disolvente con el fin de disminuir tiempos de reacción.
- Estudiar la versatilidad del método con diferentes aldehídos.
- Extender este método a la preparación de cetiminas y de iminas derivadas de cetoésteres.
- Estudiar si la radiación por microondas provoca algún efecto especial en la reacción de condensación para la formación de las iminas

1.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Con el fin de alcanzar los objetivos planteados, en primer lugar nos centramos en obtener las condiciones óptimas de reacción para la síntesis de iminas por microondas. Para ello se eligió benzaldehído como sustrato modelo para su condensación con (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1 equiv) en presencia de $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (2 equiv), el cual había demostrado ser un eficiente ácido de Lewis y agente deshidratante.^{102b,114} Se llevó a cabo la reacción en microondas utilizando una potencia de 40 W, a 70 °C y durante 1 hora, con la finalidad de obtener la imina correspondiente en un tiempo más corto de reacción que con la metodología tradicional desarrollada por Ellman (Esquema 1).^{102b}



Esquema 1

Se pudo observar que la reacción condujo a la imina esperada **2a** con una conversión del 100% y un rendimiento cuantitativo, tras tratamiento con una disolución saturada de NaCl, filtración y evaporación del acetato de etilo utilizado para la filtración del crudo de reacción. Además, se comprobó por ^1H -RMN que el único producto era la imina **2a** y no había evidencia alguna que indicara la presencia de restos de benzaldehído o de sulfinamida.

¹⁰² (b) Liu, G.; Cogan, D. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1278.

¹¹⁴ (a) Mukade, T.; Dragoli, D. R.; Ellman, J. A. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 590. (b) Tanuwidjaja, J.; Peltier, H. M.; Lewis, J. C.; Schenkel, L. B.; Ellman, J. A. *Synthesis* **2007**, 3385.

Como vimos que los resultados eran bastante buenos, decidimos probar la reacción de condensación entre benzaldehído y 2-metilpropano-2-sulfinamida en el reactor de microondas bajo las mismas condiciones (40 W, 70 °C), pero, esta vez, bajando el tiempo de reacción a 10 minutos. De nuevo, los resultados fueron igual de sorprendentes, ya que se obtuvo la imina **2a** con un rendimiento cuantitativo. Por lo tanto, el siguiente paso fue estudiar la aplicabilidad de la reacción con diferentes sustratos. En primer lugar, se intentó preparar una gran variedad de aldiminas a partir de los correspondientes aldehídos (Tabla 1).



Tabla 1. Síntesis de las *N*-(*terc*-butilsulfinil)aldiminas **2a-p**.^a

Entrada	No.	R	Rto. (%) ^b
1	2a	Ph	>99
2	2b	4-ClC ₆ H ₄	>99
3	2c	4-MeOC ₆ H ₄	98
4	2d	1-naftilo	97
5	2e	2-naftilo	>99
6	2f	2-piridilo	>99
7	2g	2-furilo	99
8	2h	2-tienilo	98
9	2i	(<i>E</i>)-MeCH=CH	95
10	2j	(<i>E</i>)-PhCH=CH	94 ^c
11	2k	PhCH ₂ CH ₂	>99
12	2l	<i>i</i> -PrCH ₂	85
13	2m	(<i>R</i>)-Me ₂ C=CH(CH ₂) ₂ CH(Me)CH ₂	>99
14	2n	<i>i</i> -Pr	53
15	2o	Cy	86
16	2p	<i>t</i> -Bu	87

^a Todas las reacciones se realizaron mediante irradiación por microondas (40 W, 70 °C) durante 10 min de la mezcla de aldehído **1** (2 mmol), (*R*)-*t*-BuSONH₂ (2 mmol) y Ti(OEt)₄ (4 mmol).

^b En el crudo de reacción únicamente se observó la imina **2** (¹H-RMN 300 MHz) sin ningún subproducto.

^c La reacción fue escalada hasta 7 mmol.

Los resultados de esta reacción fueron sorprendentemente buenos, como se puede ver en la tabla 1. Para las iminas derivadas de aldehídos sustituidos **2b** y **2c** (entradas 2 y 3), se obtienen rendimientos igualmente buenos independientemente de la naturaleza electrónica de los sustituyentes. La introducción de otros anillos aromáticos como 2-naftilo, u otros heterociclos como piridina, furano y tiofeno, proporcionan las iminas correspondientes con rendimientos aislados desde el 98% hasta rendimientos cuantitativos (entradas 4–8). Rendimientos más bajos se obtienen cuando se trata de las iminas α,β -insaturadas **2i** y **2j** (entradas 9 y 10).

Como se puede observar, los resultados fueron igual de buenos en todos los casos, ya que, al igual que para el caso de la benzaldimina **2a**, todos los crudos de reacción eran lo suficientemente limpios como para no necesitar una posterior purificación. El procedimiento puede extenderse a aldehídos alifáticos con cadenas alquílicas primarias con hidrógenos enolizables (Tabla 1, entradas 11–13), los cuales dan lugar a las iminas **2k–m** con rendimientos excelentes. También puede obtenerse iminas derivadas de aldehídos alifáticos estéricamente impedidos como la imina **2n**, derivada de metilpropanal, la imina derivada de ciclohexanocarbaldehído, **2o**, o la imina **2p**, derivada de pivalaldehído (Tabla 1, entradas 14–16). En la síntesis de iminas alifáticas, los rendimientos siempre son mayores del 85%, y fueron cuantitativos en el caso de las iminas derivadas de 3-fenilpropanal y (*R*)-citronelal (Tabla 1, entradas 11 y 13). En cambio, para la imina **2n**, preparada a partir de metilpropanal, el rendimiento fue sólo del 53%, lo cual puede ser debido a pérdidas durante la evaporación del disolvente por su volatilidad.

Con el fin de determinar si el procedimiento era igual de efectivo a escala mayor, la síntesis de las iminas **2i** y **2j** se llevó a cabo partiendo de 7 mmol del aldehído correspondiente, bajo las mismas condiciones que para la síntesis de la benzaldimina **2a**. Este experimento dio lugar a las iminas correspondientes con rendimientos del 95 y el 94%, respectivamente (Tabla 1, entradas 9 y 10), lo cual indicaba que la reacción era perfectamente escalable en reactor de microondas.

Las *N*-(*p*-tolilsulfinil)iminas también son utilizadas como sustratos muy efectivos en reacciones de adición asimétrica, por lo que decidimos estudiar su síntesis mediante reacción con microondas. Se llevó a cabo la síntesis de la *N*-(*p*-tolilsulfinil)benzaldimina **3** (Figura 1) mediante la condensación entre benzaldehído y (*S*)-4-metilbencenosulfonamida, la cual es comercial, en presencia de Ti(OEt)₄, bajo las mismas condiciones que para los casos de la Tabla 1. Después de un tiempo de irradiación de 10 minutos, se obtuvo la imina **3** con un rendimiento del 98%. Esto nos hace pensar que se pueden utilizar otras sulfonamidas con grupos sobre el átomo de azufre diferentes de *tert*-butilo.

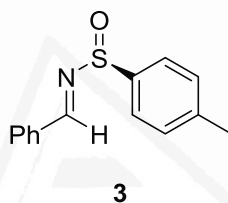
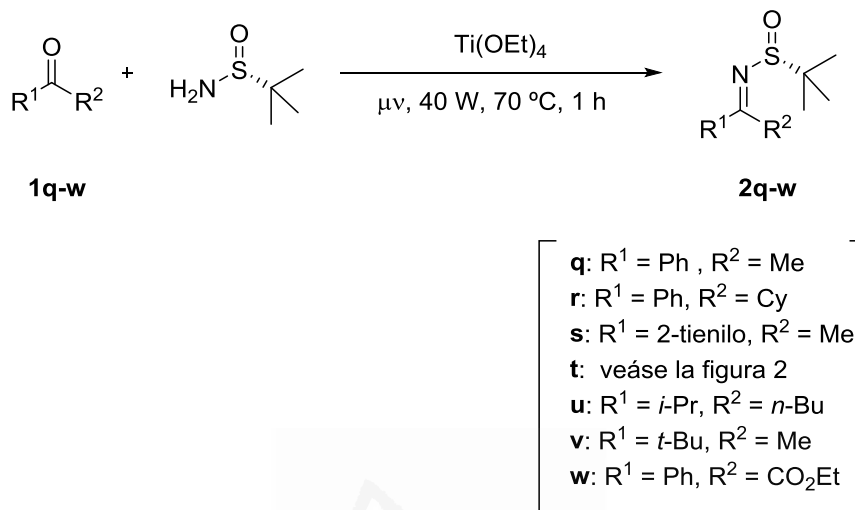


Figura 1. Estructura de la *N*-(*p*-tolilsulfinil)benzaldimina **3**

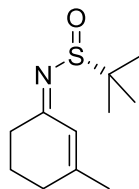
Una vez comprobados los excelentes resultados que se obtuvieron en la síntesis de aldiminas, esto nos animó a utilizar este procedimiento para la síntesis de *N*-(*tert*-butilsulfinil)cetiminas (Esquema 3).

Universidad de Alicante



Esquema 2

Se tomó como reacción modelo la síntesis de la cetimina derivada de acetofenona. Se agitó una mezcla de acetofenona (2 mmol), (*R*)-2-metilpropano-2-sulfonamida (2 mmol) y Ti(OEt)₄ (4 mmol) bajo irradiación con microondas durante 10 minutos, para comparar con las condiciones óptimas encontradas para la síntesis de aldiminas. Sin embargo, pasado ese tiempo de reacción, sólo se obtuvo un 67% de rendimiento de la cetimina **2q**. En consecuencia, se decidió ampliar el tiempo de reacción hasta 1 h y, afortunadamente, se obtuvo la imina esperada **2q** con una conversión del 98% y un rendimiento de producto aislado del 88% (Tabla 2, entrada 1). También se pudo comprobar que un tiempo de irradiación mayor de 1 hora no proporcionaba mejores conversiones de acetofenona.

**2t****Figura 2.** Estructura de la *N*-(*tert*-butilsulfinil)cetimina **2t****Tabla 2.** Síntesis de las *N*-(*tert*-butilsulfinil)cetiminas **2q-w**.^a

Entrada	No.	R ¹	R ²	Conv. (%) ^b	Rto. (%) ^c
1	2q	Ph	Me	92	88
2	2r	Ph	Cy	68	54
3	2s	2-tienilo	Me	83	77
4	2t	--- ^d	--- ^d	80	65 ^e
5	2u	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	65	58
6	2v	<i>t</i> -Bu	Me	58	42
7	2w	Ph	CO ₂ Et	92	88

^a Todas las reacciones se realizaron mediante irradiación por microondas (40 W, 70 °C) durante 1 h de la mezcla de cetona **1** (2 mmol), (*R*)-*t*-BuSONH₂ (2 mmol) y Ti(OEt)₄ (4 mmol).

^b Conversión estimada por ¹H-RMN (300 MHz) por comparación con la señal de sulfenamida sin reaccionar.

^c Rendimiento tras purificación por cromatografía en columna.

^d La cetona de partida fue 3-metil-2-ciclohexenona. Véase la figura 2 para la estructura del compuesto **2t**.

^e Se obtuvo una mezcla 1.2:1 de isómeros *Z/E*.

Se obtuvieron resultados diversos cuando se llevó a cabo la condensación de diferentes cetonas bajo las condiciones optimizadas para el caso de la imina derivada de acetofenona **2q**. La imina **2r**, derivada de ciclohexil fenil cetona, se obtuvo con un rendimiento moderado (Tabla 2, entrada 2). En cambio, la imina heterocíclica **2s**, preparada a partir de 2-acetiltiofeno, proporcionó un rendimiento del 77% (Tabla 2, entrada 3). Este procedimiento también se pudo extender a la preparación de las cetiminas alifáticas **2t-v**. Se observó que al aumentar el impedimento estérico alrededor del grupo carbonilo de la cetona de partida había una disminución tanto de la conversión como del rendimiento (Tabla 2, entradas 4-6). Este comportamiento se puede observar también en el caso de las cetiminas aromáticas si se comparan las entradas 1 y 2 de la tabla 3. Otro aspecto a destacar es el hecho de que por ^1H y ^{13}C -RMN sólo se observaba la presencia del isómero *E* de la sulfinilcetimina, excepto en cetonas con impedimentos estéricos similares en ambos sustituyentes, como es el caso de la cetimina **2t** (Figura 2), derivada de 3-metil-2-ciclohexenona, para la cual se obtuvo una mezcla de isómeros *Z/E* 1.2:1.

También se intentó la preparación de α -iminoésteres a partir de los correspondientes cetoésteres. Así, cuando se hizo reaccionar 2-fenil-2-oxoacetato de etilo con 2-metilpropano-2-sulfinamida se obtuvo el iminoéster **2w** con un 88% de rendimiento (Tabla 2, entrada 7). Sin embargo, cuando se llevó a cabo la reacción de condensación entre el cetoéster **1x** y la sulfinamida, en lugar de formarse la sulfinilimina **2x** esperada, la reacción dio lugar a la *N*-sulfinilamina **4** con un rendimiento del 40% tras su purificación (Figura 3).

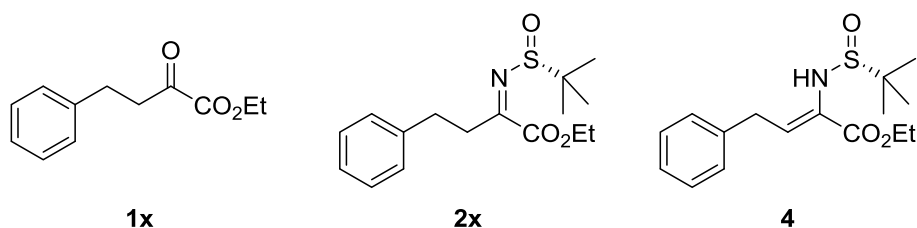


Figura 3. Estructura de los compuestos **1x**, **2x** y **4**

En todos los casos de la síntesis de cetiminas, el crudo de reacción estaba compuesto por la imina correspondiente y algo de material de partida sin reaccionar. Por lo tanto, fue necesario un paso de purificación por cromatografía en columna, dando lugar a las cetiminas puras **2q-w** con los rendimientos mostrados en la tabla 2. Aunque los rendimientos varíen de moderados a buenos, este método presenta la ventaja de que se pueden obtener las *N*-(*terc*-butilsulfinil)cetiminas en tiempos de reacción de tan sólo 1 hora. En la bibliografía se puede encontrar la síntesis de varias de las cetiminas preparadas en este estudio con rendimientos similares, pero con tiempos de reacción mucho más largos. Por ejemplo, la reacción para preparar la cetimina **2q**, se llevó a cabo en disolución de THF calentada a reflujo y fueron necesarias 15 h para obtener un 89% de rendimiento, mientras que en este trabajo se obtuvo en 1 hora y sin necesidad de disolvente.

En algunos casos descritos en la bibliografía se observó que algunas sulfinilcetiminas racemizaban tras ser calentadas a elevadas temperaturas durante tiempos de reacción largos, por lo que decidimos estudiar si en la síntesis de cetiminas promovida por microondas se producía pérdida de la pureza óptica en la imina final. Para ello, se prepararon las iminas racémicas correspondientes a **2a**, **2q** y **2v** a partir del correspondiente compuesto carbonílico y de 2-metilpropano-2-sulfinamida racémica. Posteriormente se evaluó la pureza óptica de las iminas **2a**, **2q** y **2v** mediante el análisis por HPLC utilizando una columna quiral, por comparación con sus correspondientes racémicos, y se pudo observar en todos los casos un exceso enantiomérico superior al 99%. Esto demostró que no se producía racemización alguna durante el proceso de condensación promovido por microondas.

Con el fin de evaluar los posibles efectos de la irradiación por microondas, se procedió a preparar la imina **2a** por calentamiento convencional utilizando un baño de silicona a 70 °C, y se pudo observar que, tras 10 minutos de reacción la conversión fue completa (Tabla 3, entrada 1). Esto parecía indicar que la irradiación por microondas no causaba especial impacto en la reacción, sino que el principal factor que afectaba era el hecho de llevar a cabo la reacción sin disolvente. También se llevó a cabo la reacción a temperatura ambiente para evaluar si era posible economizar el proceso desde el punto de vista de consumo de electricidad. En este caso, la conversión a los 10 minutos fue del 91% y fue necesaria 1 hora de reacción para alcanzar el 99%. Esto parecía corroborar nuestra teoría de que llevar a cabo la reacción a elevada concentración facilitaba la síntesis de aldiminas.

Tabla 3. Síntesis de *N*-(*terc*-butilsulfinil)iminas por calentamiento convencional.

Ent.	No.	R ¹	R ²	t (min)	Conv. a 70 °C (%) ^{a,b}	Conv. a rt (%) ^{a,c}
1	2a	Ph	H	10	>99	91
2	2j	(<i>E</i>)-PhCH=CH	H	10	>99	90
3	2k	PhCH ₂ CH ₂	H	10	>99	89
4	2q	Ph	Me	60	72	7
5	2w	Ph	CO ₂ Et	60	81	12

^a Conversión estimada por ¹H-RMN (300 MHz) por comparación con la señal del protón del aldehído sin reaccionar (para los compuestos **2a**, **2j** y **2k**) o del *terc*-butilo de la sulfinamida sin reaccionar (compuestos **2q** y **2w**).

^b Las reacciones se llevaron a cabo mediante agitación en baño de silicona a 70 °C durante el tiempo indicado de la mezcla del correspondiente compuesto carbonílico (2 mmol), (*R*)-*t*-BuSONH₂ (2 mmol) y Ti(OEt)₄ (4 mmol).

^c Las reacciones se llevaron a cabo mediante agitación a 20 °C durante el tiempo indicado de la mezcla del correspondiente compuesto carbonílico (2 mmol), (*R*)-*t*-BuSONH₂ (2 mmol) y Ti(OEt)₄ (4 mmol).

Asimismo, el estudio se extendió a otras aldiminas y cetiminas. En el caso de las iminas **2j** y **2k**, la tendencia observada era similar a la de **2a**: la conversión era total por calentamiento convencional a 70 °C y tras 10 min de reacción, pero a temperatura ambiente las conversiones rondaban el 90% a los 10 min (Tabla 3, entradas 2 y 3). Sin embargo, para el caso de las cetiminas se observaba que el uso de microondas mejoraba el proceso. Cuando se llevó a cabo la preparación de las iminas **2q** y **2w** por calentamiento convencional a 70 °C durante 1 h, las conversiones fueron del 72 y del 81%, respectivamente, bastante más bajas que las obtenidas por reacción por microondas (compárese las entradas 4 y 5 de la Tabla 3 con las entradas 1 y 7 de la Tabla 2). La conversión de la síntesis de estas cetiminas cayó drásticamente cuando se prepararon a temperatura ambiente: sólo se obtuvo una conversión del 7 y del 12%, respectivamente, tras agitar durante 1 hora (Tabla 3, entradas 4 y 5).

Tras comprobar que la síntesis de aldiminas se podía llevar a cabo de forma efectiva por calentamiento convencional en baño de silicona, decidimos estudiar la posibilidad de aumentar la escala de la reacción. Se intentó preparar 20 mmol de la benzaldimina **2a** y fue satisfactorio encontrar que tras 10 minutos de reacción se obtenía la imina deseada con un rendimiento del 95%, similar a las reacciones realizadas a una escala de 2 mmol. Esto suponía una gran ventaja, ya que no es posible preparar cantidades semejantes mediante calentamiento por microondas debido a las limitaciones de volumen que presenta el reactor.



1.4 CONCLUSIONES

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

- Se ha desarrollado un método eficiente y respetuoso con el medio ambiente para la síntesis de *N*-(*terc*-butilsulfinil)iminas sin disolvente y promovida por microondas.
- Esta metodología es válida para la preparación de una gran variedad de aldiminas en sólo 10 minutos sin necesidad de purificación.
- Este método es extensible a la síntesis de sulfinilcetiminas con buenos rendimientos en tiempos de reacción de tan solo 1 hora.
- La reacción se puede llevar a cabo por calentamiento convencional, obteniendo los mismos resultados y ofreciendo la posibilidad de aumentar la escala sin pérdida de rendimiento.

CAPÍTULO II

Síntesis de *N* - Heterociclos



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



II.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Los *N*-heterociclos saturados, como aziridinas, pirrolidinas, piperidinas o azepanos, así como los compuestos benzo-condensados derivados de ellos, constituyen la estructura fundamental de una gran variedad de productos naturales con importante actividad farmacológica (**LXIV**), son componentes de biomoléculas y han encontrado aplicaciones como ligandos quirales u organocatalizadores (**LXV**).¹¹⁵

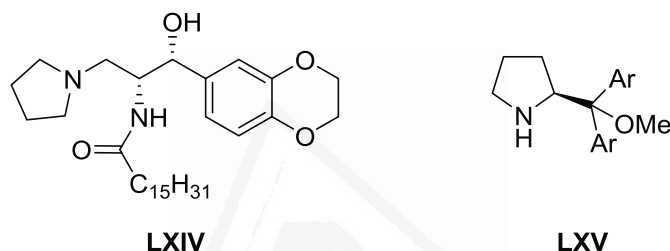


Figura 7

Este tipo de heterociclos nitrogenados juegan un papel crucial en la síntesis de nuevos medicamentos, ya que tienen la capacidad de estimular una gran variedad de procesos bioquímicos, y poseen también importantes aplicaciones como agentes antivirales.¹¹⁶ Además, estos compuestos son importantes en el campo de la química orgánica, ya que muchas de las moléculas quirales empleadas en organocatálisis contienen algún anillo

¹¹⁵ Véase, por ejemplo: (a) O'Hagan, D. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 435. (b) *Modern Alkaloids: Structure, Isolation, Synthesis and Biology*; Fattorusso, E. Tagliatella-Scafati, Eds O.; Wiley-VCH: Weinheim, 2008.

¹¹⁶ (a) Dua, R.; Shrivastava, S.; Sonwane, S. K.; Srivastava, S. K. *Advan. Biol. Res.* **2011**, *5*, 120. (b) Nájera, C.; Sansano, J. M. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4567. (c) Elliott, R. L.; Kopeka, H.; Lin, N.-H.; He, Y.; Garvey, D. S. *Synthesis* **1995**, 772. (d) Lin, N.-H.; Carrera, J.; Anderson, D. J. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3542.

Capítulo II: Antecedentes bibliográficos

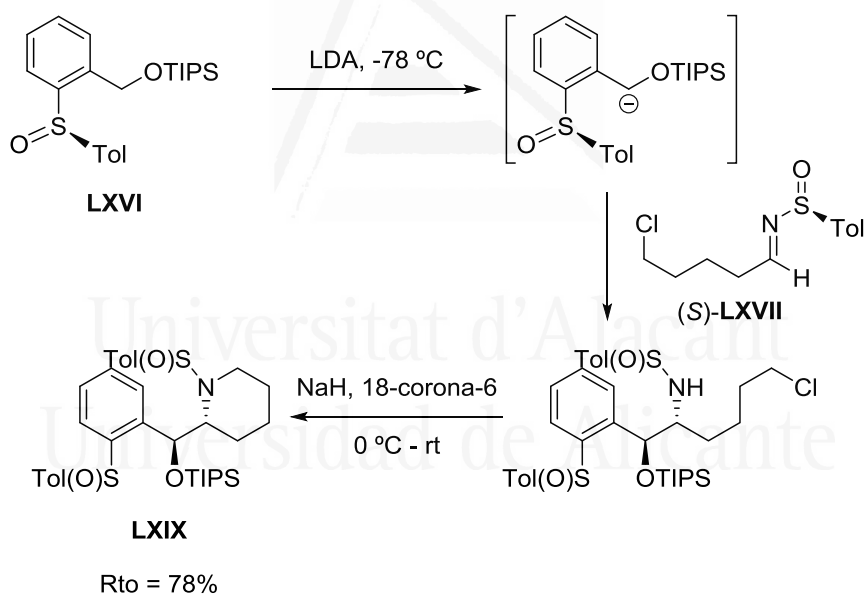
nitrogenado saturado en su estructura.¹¹⁷ Por todo ello, durante las últimas décadas los químicos orgánicos han desarrollado nuevas metodologías sintéticas que permiten la preparación estereoselectiva de este tipo de heterociclos. Entre los procedimientos más efectivos para tal fin son destacables las reacciones pericíclicas,¹¹⁸ reducciones de iminas endocíclicas,¹¹⁹ metátesis¹²⁰ o aminación alílica.¹²¹

Una de las metodologías más directas para llevar a cabo la síntesis de heterociclos nitrogenados saturados es la ciclación de haloaminas a través de una sustitución nucleofílica intramolecular entre un -NH libre y un halógeno. Estas haloaminas se pueden preparar mediante la adición de un nucleófilo a haloiminas derivadas de aldehídos o mediante la reducción estereoselectiva del enlace C=N de cetiminas que contengan un átomo de halógeno.

-
- ¹¹⁷ (a) Bañón-Caballero, A.; Guillena, G.; Nájera, C. *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 1831. (b) Patil, M. P.; Sharma, K.; Sunoj, R. B. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7310. (c) Melchiorre, P.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4151. (d) Higashiyama, K.; Inonue, H.; Takahashi, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1083.
- ¹¹⁸ (a) Podolan, G.; Fisera, L.; Kozísek, J.; Fronc, M. *Heterocycles* **2012**, *84*, 683. (b) González-Esguevillas, M.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2149. (c) Nájera, C.; Retamosa, M. d. G.; Sansano, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6055. (d) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3235.
- ¹¹⁹ (a) Chang, M.; Li, W.; Hou, G.; Zhang, X. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3121. (b) Humphrey, J.; Arnold, E.; Chappie, T.; O'Neill, B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4525.
- ¹²⁰ (a) Hietanen, A.; Saloranta, T.; Rosenberg, S.; Laitinen, E.; Leino, R.; Kanerva, L. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 909. (b) Felbin, F.-X.; Lebreton, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3693.
- ¹²¹ (a) Teichert, J. F.; Fananas-Mastral, M.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 688. (b) Mukherjee, P.; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1334. (c) He, H.; Liu, W.-B.; Dai, L.-X.; You, S.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1496.

Siguiendo este planteamiento sintético, el uso del grupo sulfinilo como auxiliar quiral ha demostrado conducir a resultados excelentes en cuanto a la preparación de *N*-heterociclos saturados quirales.

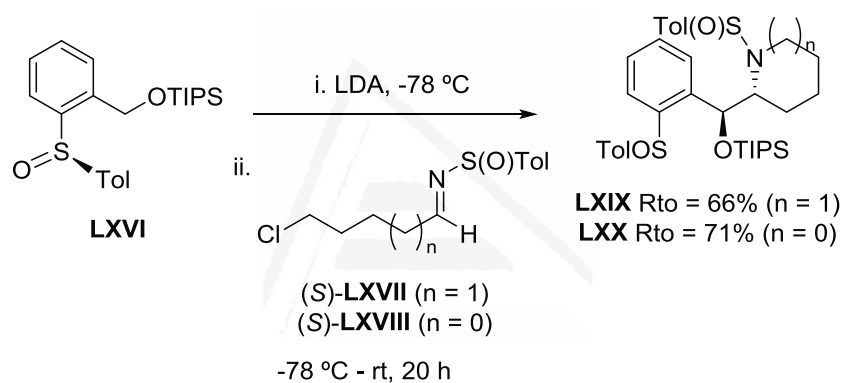
Un ejemplo es el trabajo llevado a cabo por el grupo de García Ruano, en el que prepararon de forma eficaz 2-(α -hidroxibencil)piperidinas y pirrolidinas mediante el método de adición y posterior ciclación. En primer lugar, llevaron a cabo la adición del carbanión derivado de **LXVI** a la *N*-sulfinilimina (**S**)-**LXVII**. Posteriormente, este producto dio lugar al producto ciclado **LXIX** por adición de hidruro de sodio con un buen rendimiento y sin epimerización de los centros estereogénicos (Esquema LXVI).¹²²



Esquema LXVI

¹²² García Ruano, J. L.; Cid, M. B.; Alemán, J. *Synthesis* **2006**, 4, 687.

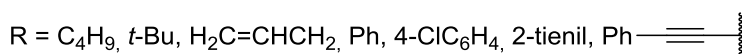
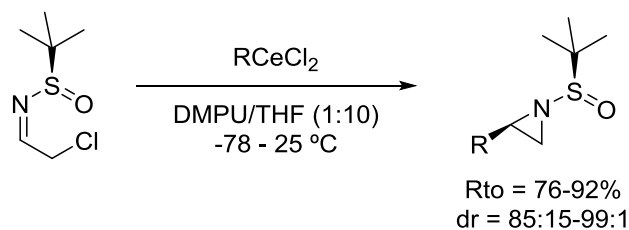
Sin embargo, cuando se usó la sulfinilimina **(S)**-**LXVIII** como electrófilo en idénticas condiciones, obtuvieron, además del esperado derivado del amino alcohol, la pirrolidina **LXX** como resultado de la ciclación de éste. Este hecho les condujo a decidir llevar a cabo la síntesis de los heterociclos en un solo paso sin utilizar una base para la ciclación (Esquema LXVII). Sorprendentemente obtuvieron los correspondientes heterociclos con buenos rendimientos tras dejar reaccionar toda la noche en ausencia de base.



Esquema LXVII

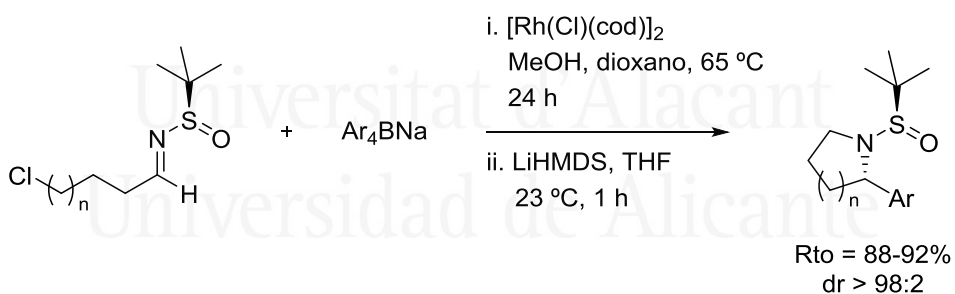
La adición a *N*-(*terc*-butilsulfinil)aldiminas y su posterior ciclación ha permitido la síntesis asimétrica de aziridinas con excelentes resultados. Un ejemplo de ello es el estudio realizado por el grupo de Hodgson (Esquema **LXVIII**).¹²³ En este proceso se llevó a cabo la adición de reactivos organocéricos sobre α -haloiminas en presencia de DMPU, dando lugar a la correspondiente aziridina en un único paso, con buenos resultados.

¹²³ Hodgson, D. M.; Kloesges, J.; Evans, B. *Synthesis* **2009**, 1923.



Esquema LXVIII

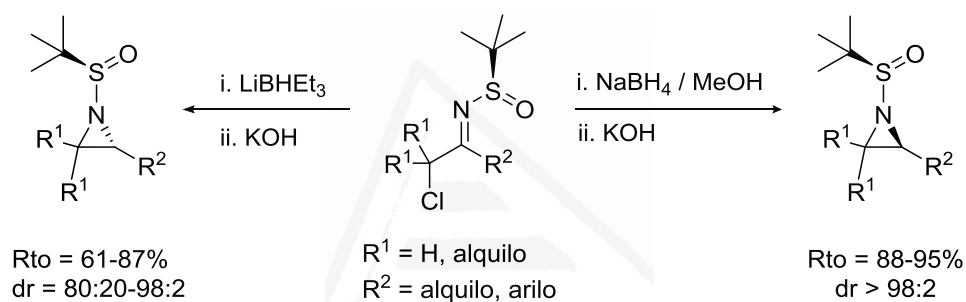
También se han preparado los análogos de 5 y de 6 eslabones (pirrolidinas y piperidinas, respectivamente) mediante adición de reactivos organometálicos a γ - y δ -cloro (*tert*-butilsulfinil)aldiminas y posterior ciclación.¹²⁴ Reddy y colaboradores llevaron a cabo la preparación de diferentes pirrolidinas y piperidinas por reacción con tetraarilboratos de sodio catalizada por un complejo de rodio (Esquema LXIX).



Esquema LXIX

¹²⁴ (a) Reddy, L. R.; Gupta, A. P.; Villhauer, E.; Liu, Y. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1095. (b) Reddy, L. R.; Prashad, M. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 222. (c) Lawrence, A. K.; Gademann, K. *Synthesis* **2008**, 331.

El uso de *N*-(*tert*-butilsulfinil)cetimas también ha resultado satisfactorio en la preparación de diferentes *N*-heterociclos saturados quirales. Tras la reducción de diferentes α -cloro-*N*-(*tert*-butilsulfinil)iminas con NaBH_4 , el grupo de De Kimpe obtuvo las correspondientes sulfinamidas con excelentes rendimientos. El posterior tratamiento de estas sulfinamidas con KOH permitió la obtención de las aziridinas correspondientes con rendimientos elevados (Esquema LXX).¹²⁵

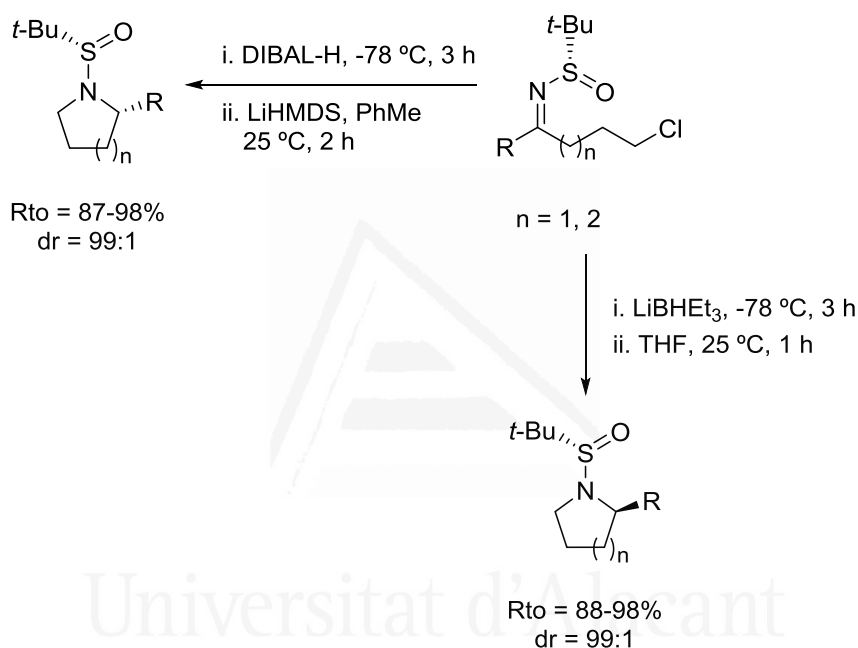


Esquema LXX

Por otro lado, cuando la reducción se llevó a cabo con LiBHET_3 , se obtuvo el otro epímero, que tras tratamiento con KOH dio lugar a la aziridina de configuración opuesta en el carbono unido al nitrógeno con buenos resultados.

¹²⁵ Denolf, B.; Leemans, E.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3211.

Posteriormente, el grupo de Reddy sintetizó diferentes pirrolidinas y piperidinas quirales sustituidas en la posición 2 llevando a cabo, en primer lugar, la reducción de γ - o δ -cloroiminas, y su posterior ciclación intramolecular (Esquema LXXI).¹²⁶



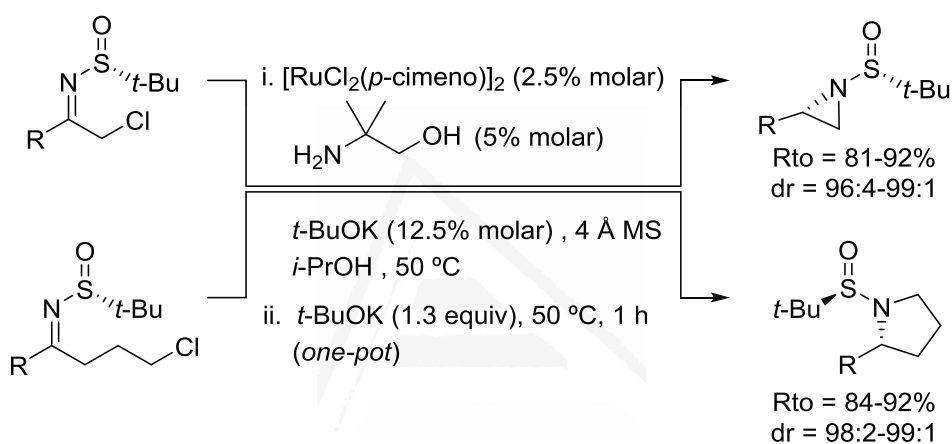
Esquema LXXI

En este caso, observaron cómo se podía controlar la diastereoselectividad de manera efectiva dependiendo del agente reductor utilizado. De esta forma se obtenían ambos epímeros de las correspondientes pirrolidinas por cambio de LiBHET₃ a DIBAL-H/LiHMDS.

¹²⁶ Reddy, L. R.; Das, S. G.; Liu, Y.; Prashad, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2236.

Capítulo II: Antecedentes bibliográficos

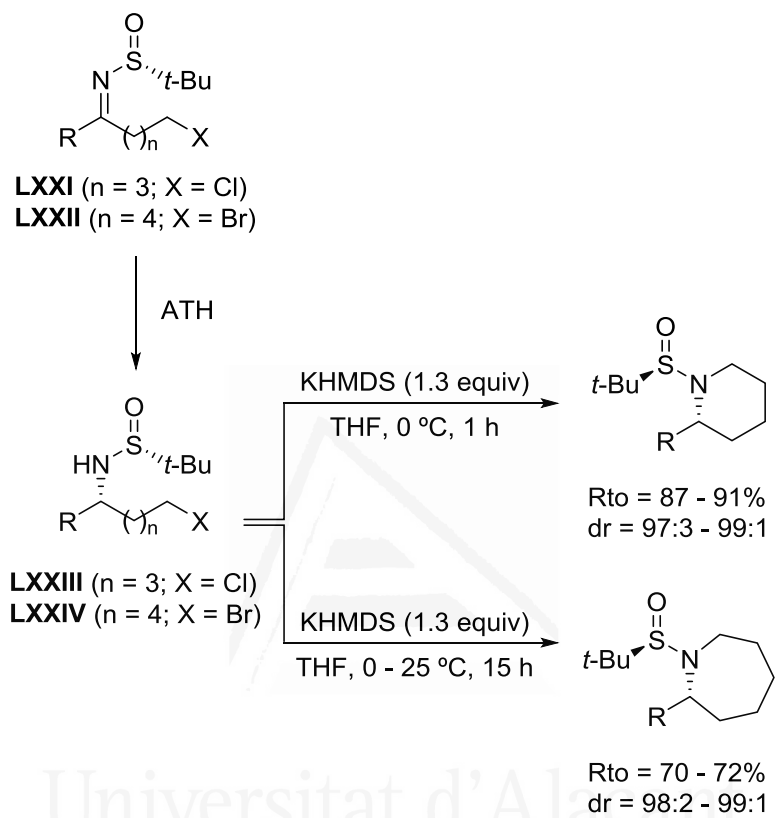
Recientemente, en nuestro grupo de investigación se ha desarrollado una metodología para obtener diferentes heterociclos nitrogenados en un paso mediante ATH (*Asymmetric Transfer Hydrogenation*) (Esquema LXXII).¹²⁷ A partir de este proceso se pueden obtener tanto aziridinas como pirrolidinas con resultados excelentes, ya que tanto rendimientos como excesos diastereoméricos eran muy elevados en la mayoría de los casos.



Esquema LXXII

En este mismo estudio se llevó a cabo la síntesis de piperidinas y azepanos, pero, en este caso, fue necesario el tratamiento con KHMDS de las correspondientes clorosulfinamidas obtenidas por ATH (Esquema LXXIII).

¹²⁷ Pablo, O.; Gujiarro, D.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9181.



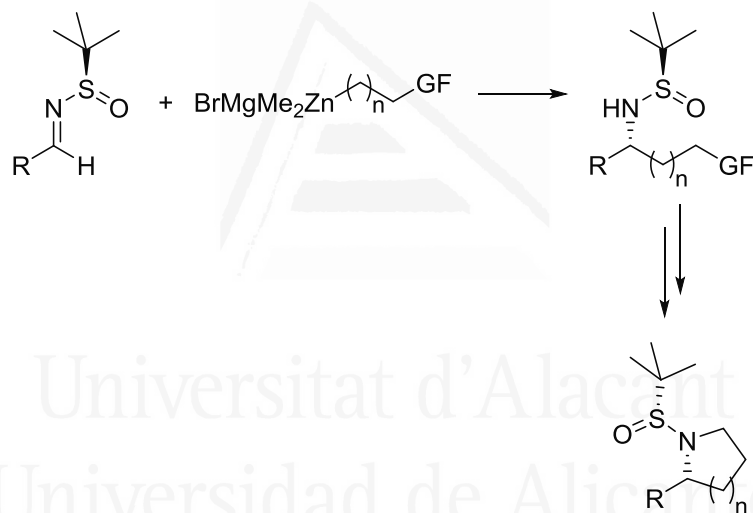
Esquema LXXIII



II.2. OBJETIVOS

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

En vista de los antecedentes bibliográficos anteriormente mencionados, y continuando con la línea de las reacciones de adición a *N*-(*tert*-butilsulfinil)iminas, nuestro objetivo se centra en la adición diastereoselectiva de zincatos que presenten una funcionalización en la cadena alifática. Además, aprovechando la funcionalización incorporada con el zincato, se pretende encontrar una metodología sencilla que permita transformar los correspondientes productos de adición en heterociclos nitrogenados

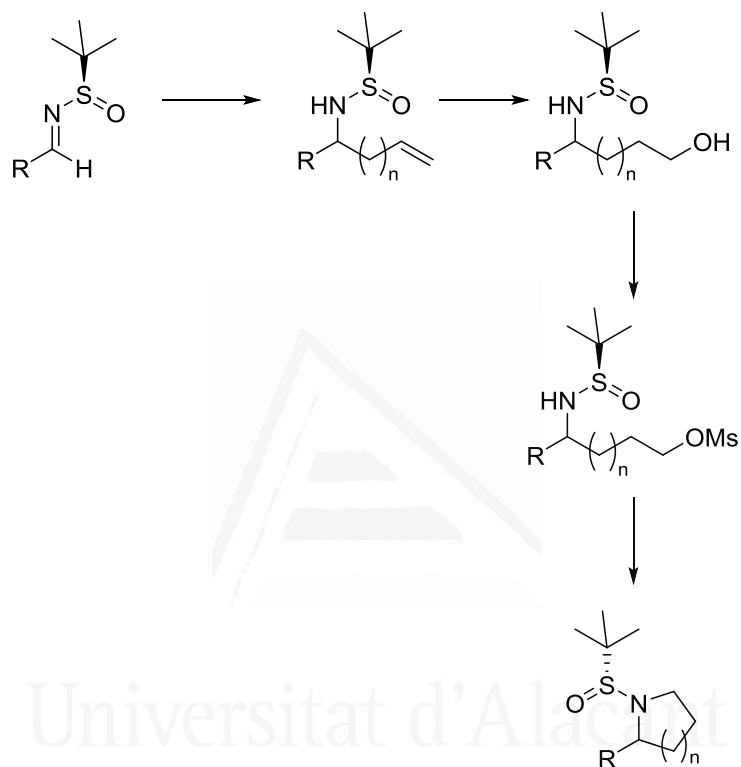




II.3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Universitat d'Alicante
Universidad de Alicante

Como ruta sintética para la preparación de heterociclos nitrogenados a partir de *N*-(*tert*-butilsulfinil)iminas, se plantea la que aparece en el siguiente esquema:

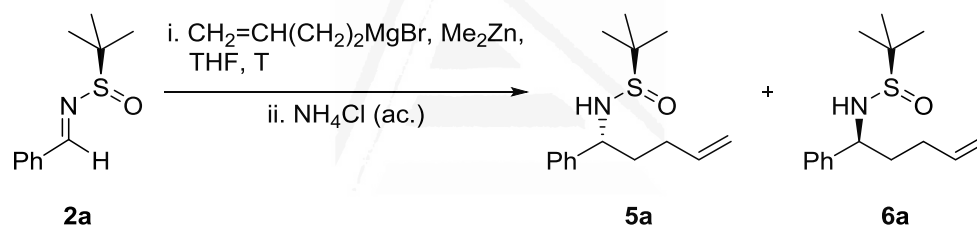


Esquema 3

A continuación se va a detallar cada una de las etapas.

II.3.1 ADICIÓN DE TRIORGANOZINCATOS CON CADENAS INSATURADAS A *N*-(*terc*-BUTILSULFINIL)ALDIMINAS

Para intentar la síntesis de heterociclos de diferentes tamaños de anillo, se llevó a cabo la adición de organozincatos portadores de cadenas lineales con diferente número de átomos de carbono y que además presentan un doble enlace terminal. Aunque en nuestro grupo de investigación ya se había optimizado la reacción de adición del grupo etilo a partir del zincato $\text{EtMe}_2\text{ZnMgBr}$ sobre *N*-(*terc*-butilsulfinil)iminas, se procedió a realizar la adición de 3-butenilo sobre la imina **2a**, derivada de benzaldehído, a diferentes temperaturas, para comprobar que las condiciones de reacción no dependían del grupo a transferir (Esquema 4).



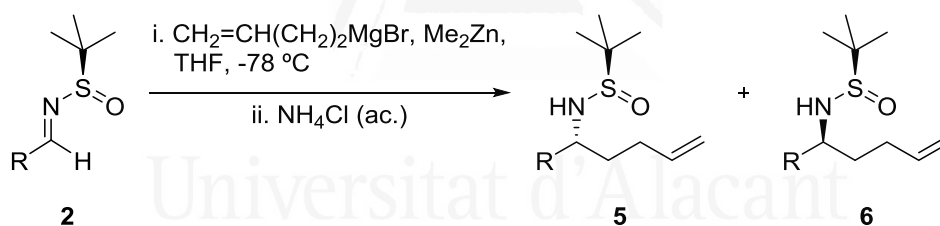
Esquema 4

Para ello, se preparó el triorganozincato por adición de Me_2Zn (1.7 eq) sobre el correspondiente reactivo de Grignard $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{MgBr}$ (1.5 eq) y después se adicionó sobre una disolución de la imina **2a** a diferentes temperaturas (Esquema 4). Como era de esperar, la relación diastereomérica aumentó al bajar la temperatura (Tabla 4), obteniendo el valor más alto de 97:3 a $-78\text{ }^\circ\text{C}$.

Tabla 4. Estudio del efecto de la temperatura sobre la diastereoselectividad de la adición de $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{ZnMe}_2\text{MgBr}$ sobre la imina **2a**.

Entrada	T (°C)	dr 5a:6a
1	25	50:50
2	0	80:20
3	-30	93:7
4	-78	97:3

Una vez comprobado que las condiciones de reacción eran las mismas que en estudios anteriores llevados a cabo por nuestro grupo de investigación, se procedió al estudio de la adición de 3-butenilo sobre diferentes iminas, las cuales fueron sintetizadas por la metodología descrita en el capítulo I de esta tesis. Se utilizó 4-bromo-1-buteno para la preparación del reactivo de Grignard y el zincato correspondiente (Esquema 5).



Esquema 5

Tabla 5. Adición diastereoselectiva de $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{ZnMe}_2\text{MgBr}$ a *N*-(*tert*-butilsulfinil)iminas **2**.^a

Entrada	Imina		Producto		
	No.	R	No. ^b	Rto. (%) ^c	dr ^d
1	2a	Ph	5a	98	97:3
2	2b	4-BrC ₆ H ₄	5b	99	98:2
3 ^e	2c	4-MeOC ₆ H ₄	5c	98	93:7
4	2d	2-furilo	5d	99	98:2
5	2e	2-tienilo	5e	97	98:2
6	2f	1-naftilo	5f	98	98:2
7	2g	3-piridilo	5g	99	99:1

^a Todas las reacciones fueron llevadas a cabo por adición gota a gota durante 5 min de la mezcla de Me₂Zn (1.7 equiv) con el reactivo de Grignard (1.5 equiv) sobre una disolución de la imina **2** en THF (0.3 M) a -78 °C.

^b Número de producto correspondiente al diastereoisómero mayoritario.

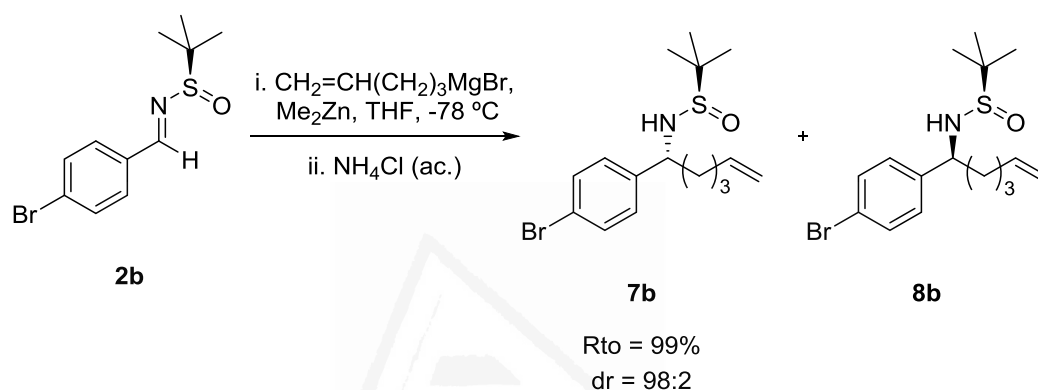
^c Rendimiento del crudo reacción en base a la imina de partida, ya que los únicos productos observados por ¹H-RMN fueron **5** y **6**.

^d Relación diastereomérica **5:6** determinada por ¹H-RMN por comparación de las señales del grupo Bu^tSO de los compuestos **5** y **6**. La configuración absoluta del enantiómero mayoritario se dedujo por comparación de la rotación específica de la sulfonamida **5a** con la publicada en la bibliografía.

^e En este caso se adicionó una mezcla de 1.9 eq de Me₂Zn y 1.7 eq del reactivo de Grignard.

Como se puede observar en la tabla 5, se obtuvieron muy buenos resultados tanto en rendimiento como en relación diastereomérica. En todos los casos se obtuvo el producto de adición con conversión completa de la imina de partida, por lo que no fue necesaria la purificación del producto por cromatografía en columna. La relación diastereomérica **5:6** fue ligeramente inferior cuando se usó como sustrato la imina poco activada **2c** (Tabla 5, entrada 3).

En vista de los buenos resultados obtenidos para la adición del triorganozincato portador del grupo 3-butenilo, decidimos probar la adición de cadenas diferentes para comprobar la versatilidad del procedimiento. En primer lugar, se llevó a cabo la adición de una cadena de 1-pentenilo sobre la imina **2b** (Esquema 6).

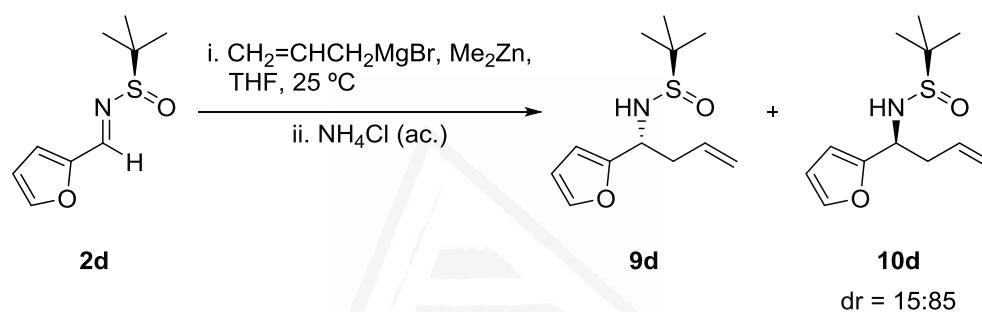


Esquema 6

En este caso, la diastereoselectividad, al igual que para los ejemplos de la tabla 5, fue muy buena, así como el rendimiento obtenido, correspondiente al crudo de reacción, ya que la conversión de la imina fue completa.

Otro ejemplo que nos pareció interesante para conseguir un heterociclo de 5 eslabones, fue la adición del grupo alilo. A diferencia de los casos anteriores, el reactivo de Grignard no fue preparado in situ, sino que se empleó cloruro de alilmagnesio comercialmente asequible. Se llevó a cabo la reacción de adición sobre la imina **2d** en las mismas condiciones utilizadas para los casos anteriores, pero, desafortunadamente, dichas condiciones dieron lugar a una mezcla 50:50 de los diastereoisómeros **9d** y **10d**.

La reacción se repitió incrementando el tiempo de adición del triorganozincato a 40 min, pero en este caso tampoco se consiguió ninguna mejora en la selectividad. Como vimos que el tiempo de adición no era un factor a tener en cuenta, decidimos llevar a cabo la reacción adicionando el zincato a 25 °C. Afortunadamente, esta forma de proceder dio lugar a un aumento en la diastereoselectividad hasta obtener una relación **9d:10d** de 15:85, es decir, en este caso se obtuvo la configuración contraria a la observada en los productos **5** y **7b** obtenidos anteriormente (Esquema 7).



Esquema 7

Como no se consiguió aumentar la diastereoselectividad del proceso cambiando las condiciones, decidimos tratar de separar ambos diastereoisómeros por cromatografía en columna. Sin embargo, esto no fue posible, ya que ambos productos eluyen de igual forma en cromatografía por columna. Por ello, la mezcla de **9d** y **10d** fue utilizada en pasos posteriores directamente, sin separarlos.

Tabla 6. Preparación de los alcoholes a partir de los productos de adición **5**, **7b** y **10d**.

Entrada	Sulfinamida			Alcohol	
	No.	R	n	No.	Rto. (%) ^a
1	5a	Ph	2	11a	85
2	5b	4-BrC ₆ H ₄	2	11b	75
3	5c	4-MeOC ₆ H ₄	2	11c	82
4	5d	2-furilo	2	11d	77
5	5e	2-tienilo	2	11e	80
6	5f	1-naftilo	2	11f	73
7	5g	3-piridilo	2	11g	88
8	7b	4-BrC ₆ H ₄	3	12b	86
9	10d	2-furilo	1	13d	85 ^b

^a Rendimiento de producto aislado tras purificación por cromatografía en columna basado en la sulfinamida **5**, **7b** ó **10d**.

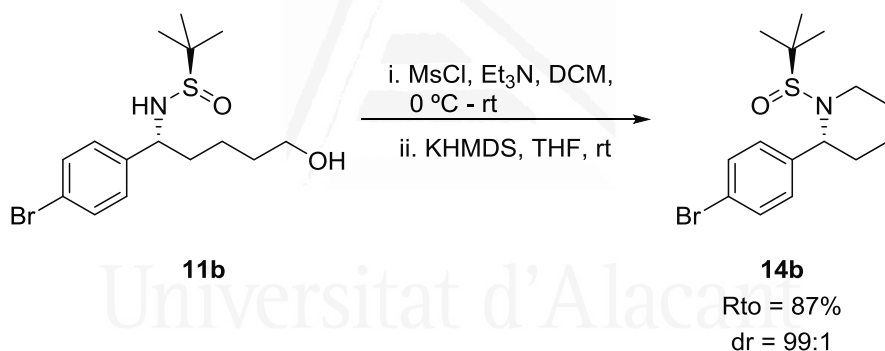
^b Se consiguió separar en este paso por cromatografía en columna el alcohol obtenido a partir de **10d** del formado a partir del compuesto **9d**.

A pesar de la complejidad de la purificación, se pudieron obtener los correspondientes alcoholes con buenos rendimientos. Además, es importante señalar que en este paso no se produjo epimerización del carbono asimétrico del producto, hecho que se pudo confirmar por ¹H-RMN.

Cabe destacar que en este paso se logró la separación del compuesto **13d** obtenido a partir del producto mayoritario (**10d**) de la reacción de adición del zincato CH₂=CHCH₂ZnMe₂MgCl a la imina **2d**.

II.3.3 SÍNTESIS DE LOS HETEROCICLOS NITROGENADOS

Como ya se ha comentado en el apartado anterior, la finalidad de incluir un grupo alcohol en el carbono terminal de la cadena alifática era poder transformarlo en un buen grupo saliente. Para ello, se eligió como grupo saliente el mesilato (-OSO₂Me). Con el objetivo de poder estudiar la sustitución nucleofílica intramolecular, se tomó como reacción modelo la ciclación del alcohol **11b**, el cual se hizo reaccionar en primer lugar con cloruro de mesilo, para, posteriormente, obtener el heterociclo correspondiente tras tratamiento con la base fuerte KHMDS (Esquema 9).

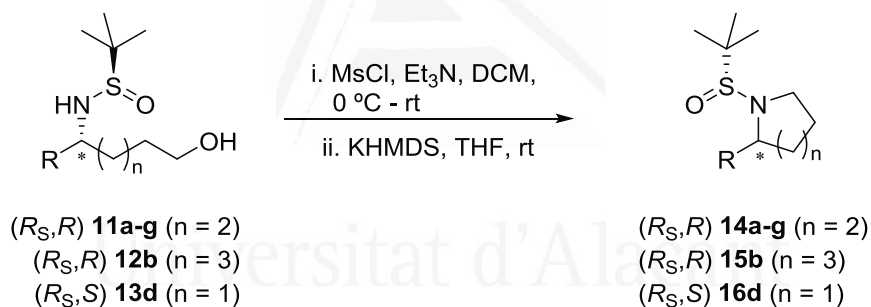


Esquema 9. Ciclación del alcohol **11b**.

Al analizar el espectro de ¹H-RMN correspondiente al crudo de reacción, fue satisfactorio ver que el producto mayoritario era la piperidina protegida esperada **14b**. Además, la relación diastereomérica según ese mismo espectro fue de 99:1 y, tras purificación por cromatografía en columna, se obtuvo con un rendimiento del 87%.

Con el fin de comprobar que el dr obtenido al analizar el espectro de protón del crudo era correcto, se procedió a determinarlo por análisis en HPLC usando una columna aquiral. Dicho análisis confirmó que el producto **14b** se había obtenido con una relación diastereomérica de 99:1. De esta manera, se comprobó que determinar la relación diastereomérica mediante el espectro de $^1\text{H-RMN}$ correspondiente al crudo de reacción es un procedimiento de trabajo válido, y se decidió aplicarlo al resto de productos.

Aplicando el mismo procedimiento que en el caso de **11b**, se llevó a cabo la preparación de las correspondientes piperidinas a partir de los alcoholes **11a-g** obtenidos en el apartado anterior. Tal como se esperaba, este procedimiento resultó ser eficaz en la síntesis de estas piperidinas (Tabla 7) (Esquema 10).



Esquema 10

Tabla 7. Síntesis de las piperidinas **14a-g**.

Entrada	Alcohol		Piperidina		
	No.	R	No.	Rto. (%) ^a	dr ^b
1	11a	Ph	14a	78	97:3
2	11b	4-BrC ₆ H ₄	14b	85	99:1
3	11c	4-MeOC ₆ H ₄ ^e	14c	63	98:2
4	11d	2-furilo	14d	86	99:1
5	11e	2-tienilo	14e	89	99:1
6	11f	1-naftilo	14f	72	99:1
7	11g	3-piridilo	14g	52	98:2

^a Rendimiento de producto aislado tras purificación por cromatografía en columna basado en el compuesto **11**.

^b La relación diastereomérica fue determinada por ¹H-RMN por comparación de las señales del grupo Bu^tSO- en el crudo de reacción.

Siguiendo esta metodología, también se llevó a cabo la preparación del azepano **15b** y de la pirrolidina **17d**, con buenos resultados en ambos casos (Figura 8).

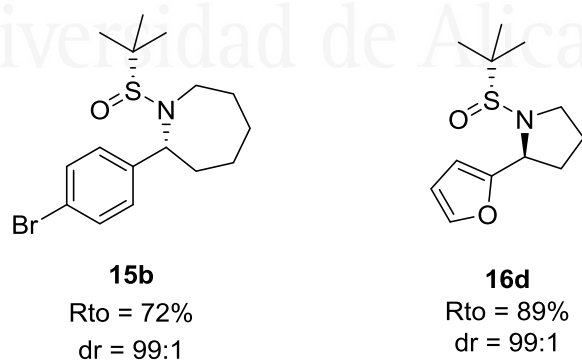


Figura 8

II.4. CONCLUSIONES



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

- La adición de triorganozincatos funcionalizados a *N*-(*tert*-butilsulfinil)iminas es un método eficiente para introducir funcionalidad en las aminas, al menos en el caso de los triorganozincatos derivados de bromoalquenos.
- Por otra parte se ha conseguido encontrar una metodología para transformar las 2-metilpropano-2-sulfinamidas en heterociclos, utilizando una reacción de hidrobtoración-oxidación para obtener un alcohol intermedio que se cicló, vía mesilato, con KHMDS.



PARTE EXPERIMENTAL



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

1. GENERAL

Todas las reacciones con compuestos sensibles a la humedad se realizaron bajo atmósfera de argón, habiendo sido el material de vidrio secado a 100 °C y evacuado de aire antes de su uso. En todos los casos se llevó a cabo la agitación magnética de las mezclas de reacción.

1.1. Disolventes y reactivos

Los disolventes anhidros empleados en las reacciones fueron: THF (99.9%, contenido en agua \leq 0.006%, Acros), CH_2Cl_2 (\geq 99.5%, contenido en agua \leq 0.005%, Fluka), ambos comercialmente asequibles.

Todos los aldehídos precursores de las iminas **2a-p** y **3** fueron comercialmente asequibles y, en el caso de que fueran líquidos, fueron destilados antes de su uso. Los aldehídos sólidos, las cetonas y el resto de reactivos comercialmente asequibles necesarios para la síntesis de las iminas **2-4** se utilizaron sin purificación previa. Los halogenuros de alquilo 4-bromo-1-buteno (97%, TCI) y 5-bromo-1-penteno (97%, TCI) fueron asequibles comercialmente y se utilizaron sin previa purificación. Las disoluciones de Me_2Zn (1.2 M en tolueno, Aldrich) y $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{MgCl}$ (2 M en THF, Aldrich) fueron comercialmente asequibles.

1.2. Instrumentación

Los puntos de fusión se determinaron en un microscopio de platina calefactora *Reichert Thermovar* y no están corregidos.

Los baños a baja temperatura se realizaron en acetona, que se enfrió con un termostato *Julabo FT 901*.

Los espectros de infrarrojo se realizaron en un espectrofotómetro *Nicolet Impact 400D-FT*, donde las muestras de compuestos líquidos se prepararon en película capilar sobre cristales de cloruro de sodio. También se utilizó un espectrofotómetro *Jasco FT/4100*, que puede trabajar en modo de transmisión o de reflectancia total atenuada (ATR), en el que la muestra se dispone directamente sobre el cristal portamuestras

Los espectros de RMN se registraron en los espectrómetros *Bruker AC-300* y *Bruker Advance 400*, por los Servicios Técnicos de Investigación de la Universidad de Alicante. A no ser que se indique lo contrario, se empleó CDCl_3 como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H se realizaron a 300 y 400 MHz, mientras que los de ^{13}C se hicieron a 75 y 100 MHz. Los desplazamientos químicos (δ) se dan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en Hz. La asignación de los carbonos en ^{13}C -RMN se realizó en base a experimentos DEPT.

Los espectros de masas se obtuvieron por impacto electrónico a 70 eV en los espectrómetros *Shimadzu GC/MS QP-5000* y *Agilent 6890N*, introduciendo la muestra por inyección a través de un cromatógrafo de gases *Hewlett Packard HP 6890*, equipado con una columna HP-1 de 12 m de longitud, 0.2 mm de diámetro interno y 0.25 μm de espesor de película de goma de metilsilicona de cadena cruzada. Para compuestos sensibles a las altas temperaturas de la columna, los espectros de masas se llevaron a cabo en los Servicios Técnicos de Investigación de la Universidad de Alicante y se introdujo la muestra de manera directa (DIP). Los iones que derivan de las rupturas se dan como m/z con intensidades relativas porcentuales entre paréntesis. Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se llevaron a cabo en un *Finningan MAT 95S* por los Servicios Técnicos de Investigación de la Universidad de Alicante. En aquellos casos en los que se indique, la ionización se llevó a cabo mediante la técnica de electrospray.

Las medidas de rotación óptica se realizaron con un polarímetro *Perkin-Elmer 341*.

Los análisis de HPLC se realizaron a 25 °C en un aparato *JASCO*, equipado con una bomba PU-2089 Plus, un detector MD-2010 Plus y un inyector automático AS-2059.

Las reacciones en microondas fueron llevadas a cabo en un reactor *CEM Discover Synthesis Unit* (CEM Corp., Matthews, NC) en tubo de presión de 10 mL sellado con septum y con agitación magnética. La temperatura de la mezcla de reacción fue monitorizada por un sistema de medición por infrarrojos bajo el tubo de presión, y la presión fue controlada por un sensor conectado al septum.

1.3. Cromatografía

Para la cromatografía en capa fina (TLC) se emplearon placas cromatográficas prefabricadas *Macherey-Nagel*, de 20×20 cm de área y 0.2 mm de espesor de gel de sílice *Merck 60f-254* y con indicador de fluorescencia UV₂₅₄, sobre soporte de aluminio. La visualización de las placas se realizó a través de luz UV₂₅₄ y/o revelado con ácido fosfomolibdico. Los valores de R_f se dan bajo estas condiciones. Las TLC sobre sílice desactivada se realizaron eluyendo previamente las placas cromatográficas con una mezcla de hexano y trietilamina en proporción 95:5.

La cromatografía en columna se realizó con columnas de vidrio, utilizándose como fase estacionaria gel de sílice *Merck 60 230-400 mesh* (tamaño de poro 60 Å, tamaño de partícula 40-63 μm). Ésta se introdujo en la columna previa preparación de una papilla con el eluyente inicial. La muestra a cromatografiar se introdujo y se eluyó con mezclas de hexano y acetato de etilo de polaridad creciente, a no ser que se especifique otra cosa. La cromatografía en columna sobre sílice desactivada se realizó eluyendo

previamente la columna de sílice con una mezcla de hexano y trietilamina en proporción 95:5 hasta que el eluyente que salía por la llave de la columna fuera básico según papel indicador.

2. DESCRIPCIÓN DE LAS EXPERIENCIAS. CAPÍTULO I

2.1. Síntesis de *N*-(*terc*-Butilsulfinil)iminas

En un tubo de presión apto para microondas bajo argón, a temperatura ambiente, y con agitación magnética, se mezclaron los correspondientes aldehídos o cetonas **1** (2.0 mmol), (*R*)-*t*-BuSONH₂ (242 mg, 2.0 mmol), y Ti(OEt)₄ (0.84 mL, 4.0 mmol). El tubo de reacción se introdujo en el reactor de microondas y se calentó a 70 °C con una potencia constante de irradiación de 40 W durante 10 min (para la síntesis de las aldiminas **2a-p**) ó 60 min (para la síntesis de las cetiminas **2q-w**). Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción disuelta en 10 mL de acetato de etilo se adicionó sobre 0.5 mL aproximadamente de disolución saturada de NaCl, manteniendo vigorosa agitación hasta obtener una mezcla homogénea. La suspensión obtenida se filtró sobre Celite y el residuo se lavó con acetato de etilo. Tras la evaporación del disolvente, se obtuvieron las aldiminas puras **2a-p**. Con el objetivo de evaluar una posible contaminación de las aldiminas obtenidas con cloruro de sodio, se realizó un análisis elemental a la imina **2a**, el cual dio como resultado C = 62.8% e H = 7.3%. Estos valores concordaban con los valores teóricos (C = 63.1% e H = 7.2%), lo cual significaba que no había presencia de cloruro de sodio en la imina **2a**. Las sulfinil cetiminas **2q-w** fueron purificadas por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo), para dar las iminas esperadas. Las iminas **2a**,¹²⁸ **2b**,¹²⁹ **2c**,¹²⁸ **2d**,¹³⁰ **2e**,¹³¹ **2f**,¹²⁹ **2g**,¹²⁹ **2i**,¹³²

¹²⁸ (a) Mukade, T.; Dragoli, D. R.; Ellman, J. A. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 590. (b) Tanuwidjaja, J.; Peltier, H. M.; Lewis, J. C.; Schenkel, L. B.; Ellman, J. A. *Synthesis* **2007**, 3385.

¹²⁹ Kells, K. W.; Chong, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15666.

2j,¹³³ **2k**,¹³⁴ **2l**,¹³⁵ **2n**,¹²⁹ **2o**,¹³³ **2p**,¹²⁹ **2q**,¹²⁹ **2r**,¹³⁶ **2s**,¹³⁷ **2u**,¹²⁹ **2v**,¹²⁹ y **2w**¹³⁸ fueron caracterizadas por comparación de sus datos físicos y espectroscópicos con los descritos en la bibliografía. Los valores de rotación óptica de las iminas **2d**, **2e** y **2l** no se encontraron en la bibliografía y se describen más adelante. Los datos físicos, espectroscópicos y analíticos de las iminas **2h**, **2m** y **2t** y de la enamina **4** se muestran a continuación.

(R)-2-Metil-N-(1-naftilmetiliden)propano-2-sulfinamida (2d):¹³¹ $[\alpha]_D^{20}$ -4.5 (c 1.0, CHCl₃).

(R)-2-Metil-N-(2-naftilmetiliden)propano-2-sulfinamida (2e):¹³² $[\alpha]_D^{20}$ -146.0 (c 1.0, CHCl₃).

(R)-2-Metil-N-(3-metilbutiliden)propano-2-sulfinamida (2l):¹³⁶ $[\alpha]_D^{20}$ -312.0 (c 1.0, CHCl₃).

(R)-2-Metil-N-(2-tienilmetiliden)propano-2-sulfinamida (2h): aceite amarillo; R_f 0.50 (hexano/acetato de etilo 3:1); $[\alpha]_D^{20}$ +27.7 (c 1.0, CHCl₃); IR (ATR) 1580 (C=N), 1069 cm⁻¹ (S=O); ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 5.0, 0.7 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 3.7, 0.7 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 5.0, 3.7 Hz), 1.25 (9H, s); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 155.4, 140.5, 133.7, 133.2,

¹³⁰ Plobeck, N.; Powell, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 303.

¹³¹ Los datos espectroscópicos del enantiómero de la imina **2e** se encuentran descritos en la bibliografía. Véase: Bolshan, Y.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1481.

¹³² Chemla, F.; Ferreira, F. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8244.

¹³³ Los datos físicos y espectroscópicos del enantiómero de la imina **2j** se encuentran descritos en la bibliografía. Véase: Maji, M. S.; Fröhlich, R.; Studer, A. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1847.

¹³⁴ Schenkel, L. B.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3621.

¹³⁵ Nielsen, L.; Lindsay, K. B.; Faber, J.; Nielsen, N. C.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 10035.

¹³⁶ Pablo, O.; Guijarro, D.; Kovács, G.; Lledós, A.; Ujaque, G.; Yus, M. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 1969.

¹³⁷ Los datos físicos y espectroscópicos del enantiómero de la imina **2s** se encuentran descritos en la bibliografía. Véase: Zhang, D.; Yuan, C. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 6049.

¹³⁸ Almansa, R.; Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 2484.

128.1, 57.9, 22.5; m/z 215 (M⁺, <1%), 159 (100), 111 (59), 57 (61); HRMS requiere C₉H₁₃NOS₂ M⁺ m/z 215.0439, encontrado m/z 215.0459.

(R_s,R)-N-(3,7-Dimetiloct-6-en-1-iliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida

(2m): aceite amarillo; R_f 0.64 (hexano/acetato de etilo 3:1); [α]_D²⁰ -194.2 (c 0.7, CHCl₃); IR (ATR) 1620 (C=N), 1083 cm⁻¹ (S=O); ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (1H, dd, J = 5.7, 4.8 Hz), 5.08 (1H, t, J = 7.1 Hz), 2.53 (1H, ddd, J = 15.0, 5.8, 4.8 Hz), 2.37 (1H, ddd, J = 15.0, 7.7, 5.7 Hz), 2.11–1.85 (3H, m), 1.68, 1.60 (3H cada una, 2 s), 1.47–1.22 (2H, m), 1.21 (9H, s), 0.98 (3H, d, J = 6.7 Hz); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 169.6, 131.7, 124.1, 56.6, 43.3, 36.8, 30.4, 25.7, 25.4, 22.4, 19.8, 17.7; m/z 257 (M⁺, <1%), 201 (13), 137 (48), 69 (29), 57 (100), 41 (39); HRMS M⁺ encontrado 257.1800, C₁₄H₂₇NOS requiere 257.1813.

(R)-2-Metil-N-(3-metilciclohex-2-en-1-iliden)propano-2-sulfinamida

(2t): aceite amarillo; R_f 0.24 (hexano/acetato de etilo 3:1); [α]_D²⁰ -127.8 (c 1.0, CHCl₃); IR (ATR) 1562 (C=N), 1069 cm⁻¹ (S=O); ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ mayoritario 6.07 (1H, s), 2.96 (1H, ddd, J = 17.0, 8.8, 5.1 Hz), 2.73 (1H, ddd, J = 17.0, 7.5, 4.9 Hz), 2.57–2.42, 2.28–2.17, 1.96–1.83 (1H, 2H, y 1H, respectivamente, 3 m), 1.93 (3H, s), 1.23 (9H, s); δ minoritario 6.89 (1H, s), 2.57–2.42, 2.28–2.17, 1.96–1.83 (1H, 2H y 3H, respectivamente, 3 m), 1.94 (3H, s), 1.23 (9H, s); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 178.7 (176.6), 156.4 (158.0), 126.6 (119.6), 56.2 (56.4), 35.4 (31.2), 30.2 (30.4), 24.5 (24.9), 22.1 (22.2), 22.0 (22.4); m/z 213 (M⁺, <1%), 157 (100), 109 (29), 81 (32), 57 (33); HRMS M⁺ encontrado 213.1178, C₁₁H₁₉NOS requiere 213.1187.

(R,Z)-2-(terc-butilsulfinilamino)-4-fenilbut-2-enoato de etilo (4): aceite

amarillo; R_f 0.31 (hexano/acetato de etilo 3:1); [α]_D²⁰ -66.8 (c 1.0, CHCl₃); IR (ATR) 1706 (C=O), 1252 (C–N), 1074 cm⁻¹ (S=O); ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36–7.19 (5H, m), 6.55 (1H, dd, J = 8.2, 6.6 Hz), 5.83 (1H, s), 4.25, 4.23 (1H cada una, 2 dc, J = 10.8, 7.1 Hz cada uno), 3.76 (1H, dd, J = 16.6, 8.2 Hz), 3.68 (1H, dd, J = 16.6, 6.6 Hz), 1.35 (9H, s), 1.30 (3H, t, J = 7.1 Hz); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 165.1, 138.8, 129.3, 128.7, 128.6, 127.7, 126.6, 62.0, 57.1, 34.2, 22.5, 14.1; m/z 309 (M⁺, <1%), 253 (36), 205 (97), 176 (69), 159 (100), 131

(69), 130 (51), 91 (61), 57 (71); HRMS M⁺ encontrado 309.1371, C₁₆H₂₃NO₃S requiere 309.1399.

2.2 Síntesis promovida por microondas de la *N*-(*p*-tolilsulfinil)imina **3**.

N-(*p*-tolilsulfinil)benzaldimina **3** se preparó por reacción de benzaldehído (0.10 mL, 1.0 mmol) y (*S*)-4-metilbencenosulfonamida (156 mg, 1.0 mmol) en presencia de Ti(OEt)₄ (0.42 mL, 2 mmol) según el procedimiento general descrito anteriormente para la síntesis de *N*-(*tert*-butilsulfinil)aldiminas. Tras filtración sobre celite y posterior evaporación del disolvente se obtuvo la imina **3** prácticamente pura con un rendimiento del 98%. La imina **3** se caracterizó por comparación de sus datos físicos y espectroscópicos con los encontrados en la bibliografía.¹³⁹

2.3 Síntesis de las iminas **2a**, **2j**, **2k**, **2q** y **2w** por calentamiento convencional. Procedimiento general

Una mezcla del correspondiente aldehído o cetona (2.0 mmol), (*R*)-*t*-BuSONH₂ (242 mg, 2.0 mmol) y Ti(OEt)₄ (0.84 mL, 4 mmol) bajo atmósfera inerte se agitó a 70 °C (temperatura del baño de aceite) durante 10 min (para las iminas **2a**, **2j** y **2k**) ó 60 min (para las cetiminas **2q** y **2w**). Al finalizar la reacción, se trató la mezcla de igual manera que para las reacciones promovidas por microondas.

2.4 Síntesis de las iminas **2a**, **2j**, **2k**, **2q** y **2w** a temperatura ambiente. Procedimiento general

Una mezcla del correspondiente aldehído o cetona (2.0 mmol), (*R*)-*t*-BuSONH₂ (242 mg, 2.0 mmol) y Ti(OEt)₄ (0.84 mL, 4 mmol) bajo atmósfera inerte se agitó a 20 °C durante 10 min (para las iminas **2a**, **2j** y **2k**) ó 60 min

¹³⁹ Davis, F. A.; Reddy, R. E.; Szewczyk, J. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7037.

(para las cetiminas **2q** y **2w**). Al finalizar la reacción, se trató la mezcla de igual manera que para las reacciones promovidas por microondas.

2.5 Síntesis de la imina **2a** por calentamiento convencional a una escala de 20 mmol

136

Una mezcla de benzaldehído (2.0 mL, 20.0 mmol), (*R*)-*t*-BuSONH₂ (2.42 g, 20.0 mmol) y Ti(OEt)₄ (85 mL, 40.0 mmol) bajo atmósfera inerte se agitó a 70 °C (temperatura del baño de aceite) durante 10 min. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción disuelta en 40 mL de acetato de etilo se adicionó sobre 2 mL aproximadamente de disolución saturada de NaCl, manteniendo vigorosa agitación. La suspensión obtenida se filtró sobre Celite y el residuo se lavó con acetato de etilo. Tras la evaporación del disolvente, se obtuvo la imina **2a** prácticamente pura con un rendimiento del 95%.

2.6 Determinación de la pureza óptica de las iminas **2a**, **2q** y **2v**

En primer lugar, se prepararon las iminas racémicas rac-**2a**, rac-**2q** y rac-**2v** por condensación del correspondiente aldehído (**1a**) o cetona (**1q** ó **1v**) y *t*-BuSONH₂ racémica en presencia de Ti(OEt)₄, según el procedimiento general descrito anteriormente para la síntesis promovida por microondas. Las purezas ópticas de las iminas **2a**, **2q** y **2v** se evaluaron por análisis en HPLC utilizando una columna quiral por comparación con las correspondientes muestras racémicas, obteniendo en todos los casos un exceso enantiomérico superior al 99%. Los tiempos de retención fueron 11.2 (*S*) y 13.2 (*R*) min para **2a** (columna ChiralCel OD-H, 10% *i*-PrOH en hexano, flujo 0.5 mL/min, detector UV a 333 nm), 15.1 (*R*) y 19.4 (*S*) min para **2q** (columna ChiralPak AS-H, 10% *i*-PrOH en hexano, flujo 0.5 mL/min, detector UV a 289 nm), 11.7 (*S*) y 16.5 (*R*) min para **2v** (columna ChiralPak AS-H, 2% *i*-PrOH en hexano, flujo 0.5 mL/min detector UV a 236 nm).

3. DESCRIPCIÓN DE LAS EXPERIENCIAS. CAPÍTULO II

3.1. PREPARACIÓN DE LAS SULFINAMIDAS

3.1.1. Preparación de los reactivos de Grignard. Procedimiento general.

137

Sobre una suspensión de limaduras de magnesio metálico (316 mg, 13 mmol) en THF anhidro (15 mL) bajo argón se añadió 1,2-dibromoetano (90 μ L, 1.0 mmol) y la mezcla se agitó hasta fin del burbujeo. Después, se adicionó gota a gota el bromuro correspondiente (10 mmol) y se dejó agitar a reflujo durante una hora. La disolución resultante se valoró con *sec*-butanol utilizando 1,10-fenantrolina como indicador.¹⁴⁰

3.1.2. Adición de los zincatos a las iminas 2. Procedimiento general

Sobre una disolución del reactivo de Grignard correspondiente (4.5 mmol, 5.1 mmol para la imina **2c**) en atmósfera de argón y a temperatura ambiente se adicionó una disolución comercialmente asequible de Me₂Zn (5.1 mmol, 5.7 mmol para la imina **2c**, 1.2 M en tolueno) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La disolución resultante del triorganozincato formado se adicionó gota a gota durante 10 min a una disolución de la imina **2** (3 mmol) en THF anhidro (5 mL) a -78 °C bajo argón y la mezcla se agitó durante 4 h a esa temperatura. La reacción se hidrolizó con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (5 mL) y se dejó subir la temperatura hasta alcanzar temperatura ambiente. A la mezcla se adicionó agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 \times 15 mL). La combinación de las fases orgánicas se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl (15 mL) y se secó con MgSO₄ anhidro. Tras filtrar y evaporar el disolvente, se obtuvieron las sulfinamidas **5**, **7b** y **10d** con los

¹⁴⁰ Watson, S. C.; Eastham, J. F. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 165.

rendimientos indicados en la sección II.3.1 de esta memoria. A continuación se muestran los datos físicos y espectroscópicos de los compuestos obtenidos.

(*R_s*)-*N*-[(*R*)-1-fenilpent-4-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (5a):¹⁴¹

Aceite incoloro. R_f 0.52 (hexano/acetato de etilo 3:1). $[\alpha]_D^{20}$ -71.0 (*c* 1.1, CHCl₃) {bibliografía $[\alpha]_D^{25}$ -68.3 (*c* 1.0, CHCl₃)}. IR (ATR) 3207 (NH), 1639 (HC=C), 1054 cm⁻¹ (S=O); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.24 (5H, m), 5.76 (1H, ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.5 Hz), 4.97 (1H, dc, *J* = 16.9, 1.8 Hz), 4.96 (1H, ddt, *J* = 10.2, 1.8, 1.2 Hz), 4.37 (1H, ddd, *J* = 9.3, 5.3, 3.5 Hz), 3.40 (1H, d, *J* = 3.5 Hz), 2.12 (1H, ddt, *J* = 12.9, 9.3, 5.3 Hz), 2.00 – 1.19 (3H, m), 1.23 (9H, s); ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 142.2, 128.7, 127.9, 127.2, 137.6, 115.1, 58.6, 55.7, 35.7, 29.8, 22.6; *m/z* (DIP) 265 (M⁺, <1%) 191 (100), 145 (39), 117 (41), 115 (38), 104 (87), 91 (62), 77 (73).

(*R_s*)-*N*-[(*R*)-1-(4-bromofenil)pent-4-en-1-il]-2-metilpropano-2-

sulfinamida (5b): Aceite amarillo; R_f 0.45 (hexano/acetato de etilo 3:1); $[\alpha]_D^{20}$ -31.0 (*c* 1.0, CHCl₃); IR (ATR) 3213 (NH), 1639 (HC=C), 1051 cm⁻¹ (S=O); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.20 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 5.80 – 5.70 (1H, m), 4.98 (2H, ddd, *J* = 13.1, 3.1, 1.6 Hz), 4.35 – 4.30 (1H, m), 3.35 (1H, d, *J* = 4.1 Hz), 2.11 – 1.77 (4H, m), 1.23 (9H, s); ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 141.6, 137.7, 132.2, 129.3, 122.1, 115.8, 58.6, 56.2, 36.0, 30.1, 22.9; *m/z* (DIP) 345 (M⁺ + 2, <1%), 343 (M⁺, <1%), 225 (26), 186 (62), 184 (72), 169 (24), 145 (34), 91 (29), 57 (100), 41 (24); HRMS (electrospray) (M⁺ +1) encontrado 344.0691, C₁₅H₂₃BrNOS requiere 344.0684.

¹⁴¹ Del Pozo, C.; Sánchez-Roselló, M.; Jiménez, D.; Fustero, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6700.

(*R_S*)-*N*-[(*R*)-1-(4-metoxifenil)pent-4-en-1-il]-2-metilpropano-2-

sulfinamida (5c): Aceite amarillo; R_f 0.57 (hexano/acetato de etilo 3:1); $[\alpha]_D^{20}$ -63.2 (c 0.7, CHCl₃); IR (ATR) 3122 (NH), 1625 (HC=C), 1052 cm⁻¹ (S=O); ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.8 Hz), 5.76 (1H, ddt, J = 17.0, 10.4, 6.5 Hz), 4.93 – 4.99 (2H, m), 4.33 (1H, ddd, J = 8.6, 5.2, 3.6 Hz), 3.81 (3H, s), 3.34 (1H, d, J = 3.6 Hz) 2.13 – 2.06 (1H, m), 1.98 – 1.89 (2H, m), 1.83 – 1.74 (1H, m), 1.22 (9H, s); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 159.1, 137.7, 134.2, 128.3, 115.0, 114.0, 58.0, 55.6, 55.2, 35.6, 29.9, 22.6; m/z (DIP) 295 (M⁺, <1%), 175 (100), 136 (37), 134 (17), 121 (51). HRMS (electrospray) (M⁺ + 1) encontrado 296.1685, C₁₆H₂₆NO₂S requiere 296.1684.

(*R_S*)-*N*-[(*R*)-1-(2-furil)pent-4-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida

(5d): Aceite marrón; R_f 0.43 (hexano/acetato de etilo 3:1); $[\alpha]_D^{20}$ -34.0 (c 1.0, CHCl₃); IR (ATR) 3205 (NH), 1640 (HC=C), 1055 cm⁻¹ (S=O); ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.34 (1H, m), 6.36 – 6.24 (2H, m), 5.79 (1H, ddt, J = 16.9, 10.2, 6.5 Hz), 5.08 – 4.94 (2H, m), 4.39 (1H, c, J = 6.8 Hz), 3.42 (1H, d, J = 6.8 Hz), 2.17 – 1.90 (4H, m), 1.22 (9H, s); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 154.8, 142.1, 137.4, 115.4, 110.2, 107.1, 56.0, 53.4, 34.0, 29.9, 22.6; m/z (DIP) 255 (M⁺, <1%), 149 (10), 145 (100), 125 (10), 117 (12), 105 (16), 91 (74), 57 (67); HRMS (electrospray) (M⁺ + 1) encontrado 256.1358, C₁₃H₂₂NO₂S requiere 256.1371.

(*R_S*)-*N*-[(*R*)-1-(2-tienil)pent-4-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida

(5e): Aceite amarillo; R_f 0.47 (hexano/acetato de etilo 3:1); $[\alpha]_D^{20}$ -47.0 (c 2.5, CHCl₃); IR (ATR) 3206 (NH), 1640 (HC=C), 1054 cm⁻¹ (S=O); ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.26 – 7.24 (1H, m), 7.06 – 7.04 (1H, m), 6.98 – 6.95 (1H, m), 5.79 (1H, ddt, J = 16.8, 10.2, 6.5 Hz), 5.04 – 4.97 (2H, m), 4.70 – 4.64 (1H, m), 3.45 (1H, d, J = 4.2 Hz), 2.24 – 1.85 (4H, m), 1.23 (9H, s); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 146.2, 137.5, 126.9, 125.6, 125.1, 115.6, 56.1, 54.7, 36.9, 30.1, 22.8; m/z (DIP) 271 (M⁺, <1%), 159 (100), 131 (45), 97 (77), 57 (39); HRMS (electrospray) (M⁺ + 1) encontrado 272.1136, C₁₃H₂₂NOS₂ requiere 272.1143.

(*R_S*)-*N*-[(*R*)-1-(1-naftil)pent-4-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida

(5f): Aceite amarillo; R_f 0.25 (hexano/acetato de etilo 3:1); $[\alpha]_D^{20}$ -86.0 (c 0.9, CHCl₃); IR (ATR) 3251 (NH), 1660 (HC=C), 1096 cm⁻¹ (S=O); ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.90 – 7.80 (2H, m), 7.52 (4H, m), 5.82 – 5.71 (1H, m), 5.22 (1H, s), 4.99 – 4.93 (2H, m), 3.57 (1H, d, J = 2.8 Hz), 2.23 – 2.00 (4H, m), 1.23 (9H, s). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 137.8, 134.2, 131.1, 130.6, 129.1, 128.7, 126.5, 125.9, 125.4, 122.8, 122.5, 115.3, 55.9, 54.4, 35.1, 30.1, 22.8; m/z (DIP) 315 (M⁺, <1%), 196 (16), 195 (100), 156 (18), 154 (27), 141 (78), 57 (18). HRMS (electrospray) (M⁺ + 1) encontrado 316.1742, C₁₉H₂₆NOS requiere 316.1735.

(*R_S*)-*N*-[(*R*)-1-(3-piridil)pent-4-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida

(5g): Aceite amarillento; R_f 0.20 (hexano/acetato de etilo 3:1); $[\alpha]_D^{20}$ -48.0 (c 1.0, CHCl₃); IR (ATR) 3337 (NH), 1662 (HC=C), 1102 cm⁻¹ (S=O); ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.58 (1H, dd, J = 4.9, 1.8 Hz), 7.69 (1H, dt, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.33 (1H, ddd, J = 7.9, 4.9, 0.7 Hz), 5.87 – 5.65 (1H, m), 5.00 – 4.91 (2H, m), 4.44 – 4.38 (1H, m), 3.47 (1H, d, J = 4.8 Hz), 2.23 – 1.79 (4H, m), 1.23 (9H, s); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 148.8, 147.9, 139.5, 137.4, 136.3, 124.1, 116.3, 61.2, 59.0, 33.7, 27.6, 25.1. m/z (DIP) 266 (M⁺, <1%), 193 (16), 161 (100), 156 (18), 146 (38), 121 (78), 57 (18); HRMS (M⁺ + 1) encontrado 267.1535, C₁₄H₂₃N₂OS requiere 267.1531.

(*R_S*)-*N*-[(*R*)-1-(4-bromofenil)hex-5-en-1-il]-2-metilpropano-2-

sulfinamida (7b): Aceite amarillento; R_f 0.45 (hexano/acetato de etilo 3:1); $[\alpha]_D^{20}$ -58.0 (c 0.7, CHCl₃); IR (ATR) 3272 (NH), 1611 (HC=C), 1072 cm⁻¹ (S=O); ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.4 Hz), 5.73 (1H, ddt, J = 16.9, 10.2, 6.7 Hz), 5.03 – 4.90 (2H, m), 4.37 – 4.24 (1H, m), 3.37 (1H, d, J = 3.9 Hz), 2.10 – 1.95 (3H, m), 1.79 – 1.63 (2H, m), 1.46 – 1.30 (1H, m), 1.24 (9H, s); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 141.0, 133.6, 128.9, 128.5, 138.1, 114.9, 58.5, 55.8, 35.9, 33.4, 24.9, 22.6; m/z (DIP) 359 (M⁺ + 2, <1%), 357 (M⁺, <1%), 278 (18), 252 (100), 154 (22), 145 (42), 97 (63), 57 (18);

HRMS (electrospray) ($M^+ + 1$) encontrado 358.0835, $C_{16}H_{25}BrNOS$ requiere 358.0840.

(*R*_s)-*N*-[(*S*)-1-(2-furil)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (10d):

Aceite marrón; R_f 0.43 (hexano/acetato de etilo 3:1) ; $[\alpha]_D^{20}$ -34.0 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (ATR) 3205 (NH), 1640 (HC=C), 1055 cm^{-1} (S=O); 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 – 7.37 (1H, m), 6.33 – 6.31 (1H, m), 6.24 – 6.22 (1H, m), 5.72 (1 H, ddt, $J = 17.1, 10.1, 7.1$ Hz), 5.25 – 5.14 (2H, m), 4.57 – 4.51 (1H, m), 3.57 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 2.72 – 2.62 (2H, m), 1.19 (9H, s); ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 154.3, 142.2, 133.5, 119.5, 110.2, 107.5, 56.0, 52.5, 39.9, 22.6; *m/z* (DIP) 241 (M^+ , <1%), 136 (80), 121 (100), 125 (10), 69 (16), 95 (68), 57 (87); HRMS (M^+) encontrado 241.1153, $C_{12}H_{19}NO_2S$ requiere 241.1136.

3.2. PREPARACIÓN DE LOS ALCOHOLES. PROCEDIMIENTO GENERAL

Sobre una disolución de la sulfinamida correspondiente **5**, **7b** ó **10d** (2 mmol) en THF anhidro (10 mL) bajo argón a 0 °C, se adicionó $BH_3 \cdot SMe_2$ (0.6 mL, 6 mmol) y se dejó bajo agitación durante 4 horas. Pasado este tiempo, se añadió NaOH acuoso (7 mL, 6 M, 40 mmol) y se dejó agitar 30 min a 0 °C, tras los cuales se adicionó H_2O_2 acuoso (7 mL, 33% v/v). Tras 3 h de agitación a temperatura ambiente, la reacción se hidrolizó con agua (5 mL) en un baño de hielo y, después de evaporar el disolvente, se extrajo con acetato de etilo (3 × 15 mL). La combinación de las fases orgánicas se lavó con agua (3 × 15 mL), y esta fase orgánica se lavó de nuevo con una disolución acuosa saturada de NaCl (15 mL) y se secó con $MgSO_4$ anhidro. Tras filtrar y evaporar el disolvente, se obtuvieron los alcoholes **11**, **12b** y **13d** con los rendimientos indicados en la sección II.3.2 de esta memoria. A continuación se muestran los datos físicos y espectroscópicos de los compuestos obtenidos.

(*R*_s)-*N*-[(*R*)-1-fenil-5-hidroxpentil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (11a):

Aceite incoloro; R_f 0.38 (acetato de etilo); $[\alpha]_D^{20}$ -44.0 (*c* 1.1, $CHCl_3$); IR (ATR) 3146 (OH), 1048 cm^{-1} (S=O); 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.29 (5H, m),

4.37 – 4.32 (1H, m), 3.58 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.44 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 2.12 – 2.01 (2H, m), 1.84 – 1.69 (3H, m), 1.54 (2H, ddt, $J = 12.9, 9.3, 5.3$ Hz), 1.22 (9H, s); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 140.2, 129.4, 129.7, 126.3, 62.8, 61.5, 57.0, 36.4, 32.2, 22.6, 23.2; m/z (DIP) 283 (M^+ , <1%) 106 (100), 226 (26), 145 (30), 57 (32); HRMS (electrospray) ($\text{M}^+ + 1$) encontrado 284.1671, $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{S}$ requiere 284.1684.

(R_S)- N -[(R)-1-(4-bromofenil)-5-hidroxi-pentil]-2-metilpropano-2-sulfonamida (11b): Aceite incoloro; R_f 0.20 (acetato de etilo); $[\alpha]_D^{20} -33.0$ (c 1.0, CHCl_3); IR (ATR) 3346 (OH), 1031 cm^{-1} (S=O); ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.55 – 7.41 (2H, m), 7.26 – 7.16 (2H, m), 4.32 (1H, ddd, $J = 8.4, 5.7, 4.2$ Hz), 3.61 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.42 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 2.14 – 1.99 (1H, m), 1.83 – 1.64 (3H, m), 1.56 (2H, dt, $J = 13.8, 7.0$ Hz), 1.23 (9H, s); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 141.4, 131.8, 128.9, 121.7, 62.4, 58.5, 55.8, 36.1, 32.3, 22.6, 21.9; m/z (DIP) 363 ($\text{M}^+ + 2$, <1%), 361 (M^+ , <1%), 243 (54), 241 (66), 225 (89), 197 (17), 182 (22), 169 (50), 144 (100), 129 (30), 57 (71); HRMS (electrospray) ($\text{M}^+ + 1$) encontrado 362.0784, $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{BrNO}_2\text{S}$ requiere 362.0789.

(R_S)- N -[(R)-5-hidroxi-1-(4-metoxifenil)pentil]-2-metilpropano-2-sulfonamida (11c): Aceite incoloro; R_f 0.23 (acetato de etilo); $[\alpha]_D^{20} -52.0$ (c 1.7, CHCl_3); IR (ATR) 3358 (OH), 1041 cm^{-1} (S=O); ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.87 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.30 (1H, ddd, $J = 8.7, 5.4, 3.4$ Hz), 3.80 (3H, s), 3.58 (2H, dd, $J = 11.7, 6.3$ Hz), 3.36 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 2.10 – 2.02 (1H, m), 1.84 – 1.63 (2H, m), 1.60 – 1.50 (2H, m), 1.46 – 1.42 (1H, m), 1.21 (9H, s); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 159.3, 134.5, 128.5, 114.2, 62.7, 58.5, 55.8, 55.4, 36.2, 32.6, 22.8, 22.1; m/z (DIP) 313 (M^+ , <1%), 193 (63) 175 (100), 136 (20), 134 (20), 121 (51), 57 (18); HRMS (electrospray) ($\text{M}^+ + 1$) encontrado 314.1787, $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{S}$ requiere 314.1790.

(R_S)- N -[(R)-1-(2-furil)-5-hidroxi-pentil]-2-metilpropano-2-sulfonamida (11d): Aceite incoloro; R_f 0.23 (acetato de etilo); $[\alpha]_D^{20} +17.0$ (c 2.0, CHCl_3); IR (ATR) 3346 (OH), 1031 cm^{-1} (S=O); ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 7.32

(1H, m), 6.34 – 6.23 (2H, m), 4.36 (1H, c, $J = 6.8$ Hz), 3.66 – 3.47 (3H, m), 2.03 – 1.82 (2H, m), 1.65 – 1.28 (4H, m), 1.20 (9H, s); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 154.9, 142.0, 110.2, 107.0, 62.2, 56.0, 53.8, 34.3, 32.1, 22.5, 21.9; m/z (DIP) 273 (M^+ , <1%), 153 (100), 135 (26), 107 (28), 95 (13); HRMS ($\text{M}^+ + 1$) encontrado 274.1476, $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{S}$ requiere 274.1477.

(R_S)- N -[(R)-5-hidroxi-1-(2-tienil)pentil]-2-metilpropano-2-sulfinamida

(11e): Aceite incoloro; R_f 0.32 (acetato de etilo); $[\alpha]_D^{20} -46.0$ (c 1.3, CHCl_3); IR (ATR) 3346 (OH), 1031 cm^{-1} (S=O); ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.26 – 7.24 (1H, m), 7.05 – 7.03 (1H, m), 6.97 – 6.95 (1H, m), 4.67 – 4.61 (1H, m), 3.64 – 3.60 (2H, m), 3.53 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 2.18 – 2.05 (1H, m), 1.87 – 1.76 (1H, m), 1.61 – 1.32 (4H, m), 1.23 (9H, s); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) 152.2, 141.0, 112.3, 106.3, 63.4, 55.3, 53.2, 33.4, 31.9, 22.8, 21.1; m/z (DIP) 289 (M^+ , <1%), 169 (100), 151 (91), 123 (17), 111 (17), 97 (35), 57 (38); HRMS (M^+) encontrado 289.1163, $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{S}_2$ requiere 289.1170.

(R_S)- N -[(R)-5-hidroxi-1-(1-naftil)pentil]-2-metilpropano-2-sulfinamida

(11f). Aceite incoloro; R_f 0.10 (acetato de etilo); $[\alpha]_D^{20} -87.0$ (c 1.3, CHCl_3); IR (ATR) 3215 (OH), 1068 cm^{-1} (S=O); ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.89 – 7.79 (2H, m), 7.58 – 7.44 (4H, m), 5.19 (1H, s ancho), 3.65 – 3.55 (2H, m), 2.19 – 2.07 (2H, m), 1.71 – 1.45 (6H, m), 1.19 (9H, s); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 137.5, 134.0, 131.0, 129.0, 128.5, 126.3, 125.7, 125.3, 123.2, 62.4, 60.4, 55.8, 32.4, 22.6, 14.2; m/z (DIP) 333 (M^+ , <1%), 213 (37), 196 (16), 195 (100), 167 (23), 156 (36), 154 (32), 141 (52), 57 (20). HRMS (electrospray) ($\text{M}^+ + 1$) encontrado 334.1827, $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{S}$ requiere 334.1841.

(R_S)- N -[(R)-5-hidroxi-1-(3-piridil)pentil]-2-metilpropano-2-sulfinamida

(11g): Aceite incoloro; R_f 0.15 (acetato de etilo); $[\alpha]_D^{20} -230.0$ (c 1.0, CHCl_3); IR (ATR) 3273 (OH), 1102 cm^{-1} (S=O); ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.63 – 8.47 (2H, m), 7.98 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.56 – 7.42 (1H, m), 4.42 – 4.36 (1H, m), 3.74 – 3.65 (2H, m), 3.58 (2H, m), 2.07 – 1.43 (6H, m), 1.22 (9H, s); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 148.7, 147.7, 139.5, 136.2, 124.1, 63.9, 61.0, 58.6, 36.1, 33.7, 27.5,

21.4; m/z (DIP) 284 (M^+ , <1%), 206 (32), 179 (100), 164 (28), 133 (42), 119 (58), 57 (18); HRMS (electrospray) ($M^+ + 1$) encontrado 285.1642, $C_{14}H_{25}N_2O_2S$ requiere 285.1637.

(*R_s*)-*N*-[(*R*)-1-(4-bromofenil)-6-hidroxihexil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (12b): Aceite incoloro; R_f 0.23 (acetato de etilo); $[\alpha]_D^{20}$ -48.0 (c 0.9, $CHCl_3$); IR (ATR) 3272 (OH), 1048 cm^{-1} (S=O); 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.34 - 4.25 (1H, m), 3.59 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.35 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 2.07 - 1.94 (1H, m), 1.76 - 1.64 (1H, m), 1.57 - 1.29 (6H, m), 1.22 (9H, s); ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 141.3, 131.8, 128.9, 121.8, 62.1, 58.5, 56.0, 36.1, 32.3, 24.3, 22.6, 21.9; m/z (DIP) 377 ($M^+ + 2$, <1%), 375 (M^+ , <1%), 243 (54), 241 (66), 225 (89), 197 (17), 182 (22), 169 (50), 144 (100), 129 (30), 57 (71); HRMS ($M^+ + 1$) encontrado 376.0946, $C_{16}H_{27}BrNO_2S$ requiere 376.0946.

(*R_s*)-*N*-[(*S*)-1-(2-furil)-4-hidroxi-butil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (13d): Aceite incoloro; R_f 0.23 (acetato de etilo); $[\alpha]_D^{20}$ +11.0 (c 1.0, $CHCl_3$); IR (ATR) 3346 (OH), 1031 cm^{-1} (S=O); 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 - 7.37 (1H, m), 6.31 (1H, dd, $J = 3.2, 1.9$ Hz), 6.22 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 4.52 - 4.46 (1H, m), 3.75 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 3.72 - 3.62 (2H, m), 2.16 - 1.90 (2H, m), 1.69 - 1.56 (2H, m), 1.19 (9H, s); ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 154.8, 142.0, 110.1, 106.9, 62.3, 55.9, 54.2, 32.2, 28.7, 22.5; m/z (DIP) 259 (M^+ , <1%), 154 (100), 137 (38), 105 (32), 87 (21); HRMS ($M^+ + 1$) encontrado 260.1318, $C_{12}H_{22}NO_3S$ requiere 260.1320.

3.3. CICLACIÓN DE LOS ALCOHOLES.

Sobre una disolución del alcohol correspondiente **11**, **12b** ó **13d** (2 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (8 mL) bajo argón a 0 °C, se adicionó Et_3N (4 mmol) y $MsCl$ (4 mmol), y se agitó durante 4 h dejando que alcanzara temperatura ambiente. Pasado este tiempo, se hidrolizó la reacción con una disolución saturada de NH_4Cl (5 mL) y, tras añadir agua (10 mL), la mezcla se extrajo con

CH₂Cl₂ (3 × 15 mL). La combinación de las fases orgánicas se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl (15 mL) y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Tras filtrar y evaporar, el crudo de reacción se disolvió en THF anhidro (8 mL) y se enfrió a 0 °C con un baño de hielo. Entonces, se adicionó una disolución de KHMDS (3 mL, 1 M en THF, 3 mmol) y se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se hidrolizó con una disolución saturada de NH₄Cl (5 mL), y tras añadir agua (10 mL), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 15 mL). La combinación de las fases orgánicas se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl (15 mL) y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Tras filtración y evaporación de los disolventes, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo), obteniéndose los productos **14a-g**, **15b** y **16d** con los rendimientos indicados en la sección II.3.3 de esta memoria. A continuación se muestran los datos físicos y espectroscópicos de los compuestos obtenidos.

(R_s,R)-N-(terc-Butilsulfinil)-2-fenilpiperidina (14a).¹⁴² Aceite amarillento; *R_f* 0.45 (hexano/acetato de etilo 3:1); $[\alpha]_D^{20} +115.0$ (c 1.0, CHCl₃); IR (ATR) 3075, 1466 (HC=C), 1067 cm⁻¹ (S=O); ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.48 – 7.30 (5H, m), 4.68 (1H, t, *J* = 4.3 Hz), 3.33 – 3.29 (2H, m), 2.29 – 1.96 (2H, m), 1.74 – 1.55 (4H, m), 1.16 (9H, s); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 140.4, 128.7, 127.6, 126.8, 58.9, 57.1, 44.4, 31.3, 25.8, 23.2, 20.5; *m/z* (DIP) 265 (M⁺, 5%), 209 (100), 161 (16), 57 (81).

(R_s,R)-2-(4-Bromofenil)-N-(terc-butilsulfinil)piperidina (14b): Aceite incoloro; *R_f* 0.50 (hexano/acetato de etilo 3:1); $[\alpha]_D^{20} +102.0$ (c 1.0, CHCl₃); IR (ATR) 3070, 1445 (HC=C), 1065 cm⁻¹ (S=O); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 – 7.45 (2H, m), 7.39 – 7.27 (2H, m), 4.62 (1H, t, *J* = 4.2 Hz), 3.35 – 3.15 (2H, m), 2.21 – 1.95 (2H, m), 1.68 – 1.60 (2H, m), 1.58 – 1.41 (2H, m), 1.15 (9H, s); ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 154.8, 142.1, 137.4, 115.4, 110.2, 107.1, 56.0, 53.3, 34.0, 29.9, 22.6; *m/z* (DIP) 345 (M⁺ + 2, <1%), 343 (M⁺, <1%), 287 (87), 238

¹⁴² Reddy, L. R.; Das, S. G.; Liu, Y.; Prashad, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2236.

(75), 169 (43), 143 (24), 77 (21), 57 (100), 41 (31); HRMS ($M^+ + 1$) encontrado 344.0675, $C_{15}H_{23}BrNOS$ requiere 344.0684.

(*R*,*R*)-*N*-(*terc*-Butilsulfinil)-2-(4-metoxifenil)piperidina (14c): Aceite naranja; R_f 0.68 (hexano/acetato de etilo 3:1); $[\alpha]_D^{20} +85.0$ (c 0.6, $CHCl_3$); IR (ATR) 3067, 1482 (HC=C), 1036 cm^{-1} (S=O); 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.90 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.59 (1H, t, $J = 4.4$ Hz), 3.81 (3H, s), 3.29 – 3.25 (2H, m), 2.19 – 1.95 (2H, m), 1.71 – 1.48 (4H, m), 1.15 (9H, s); ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 158.4, 132.2, 128.8, 113.9, 58.9, 57.7, 55.4, 43.9, 31.4, 25.9, 23.3, 20.6; m/z (DIP) 295 (M^+ , 1%), 190 (17), 174 (30), 131 (100), 121 (28), 69 (34); HRMS ($M^+ + 1$) encontrado 296.1686, $C_{16}H_{26}NO_2S$ requiere 296.1684.

(*R*,*R*)-*N*-(*terc*-Butilsulfinil)-2-(2-furil)piperidina (14d): Aceite naranja; R_f 0.69 (hexano/acetato de etilo 1:1); $[\alpha]_D^{20} +76.0$ (c 0.9, $CHCl_3$); IR (ATR) 3056, 1460 (HC=C), 1045 cm^{-1} (S=O); 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 – 7.38 (1H, m), 6.37 (2H, m), 4.63 – 4.60 (1H, m), 3.31 – 3.05 (2H, m), 2.21 – 1.88 (2H, m), 1.67 – 1.52 (4H, m), 1.20 (9H, s); ^{13}C -RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 154.2, 142.1, 110.6, 108.2, 58.8, 53.2, 43.9, 29.1, 25.8, 23.1, 20.8; m/z (DIP) 255 (M^+ , 2%), 199 (24), 150 (22), 134 (21), 131 (100), 57 (31); HRMS ($M^+ + 1$) encontrado 256.1361, $C_{13}H_{22}NO_2S$ requiere 256.1371.

(*R*,*R*)-*N*-(*terc*-butilsulfinil)-2-(2-tienil)piperidina (14e): Aceite naranja; R_f 0.58 (hexano/acetato de etilo 3:1); $[\alpha]_D^{20} +115.0$ (c 1.1, $CHCl_3$); IR (ATR) 3035, 1478 (HC=C), 1054 cm^{-1} (S=O); 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 – 7.23 (1H, m), 7.05 – 6.99 (2H, m), 4.91 – 4.88 (1H, m), 3.25 – 3.21 (2H, m), 2.14 – 2.09 (2H, m), 1.72 – 1.54 (4H, m), 1.21 (9H, s); ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 145.2, 127.1, 125.2, 124.4, 58.7, 53.2, 44.6, 31.3, 25.2, 22.6, 19.6; m/z (DIP) 271 (M^+ , <1%), 215 (15), 167 (21), 151 (27), 131 (100), 111 (29), 97 (39), 57 (52); HRMS ($M^+ + 1$) encontrado 272.1133, $C_{13}H_{22}NOS_2$ requiere 272.1143.

(*R_s,R*)-*N*-(*terc*-Butilsulfinil)-2-(1-naftil)piperidina (14f): Aceite incoloro; R_f 0.42 (hexano/acetato de etilo 3:1); $[\alpha]_D^{20} +85.0$ (c 0.6, CHCl₃); IR (ATR) 3073, 1482 (HC=C), 1036 cm⁻¹ (S=O); ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.08 – 8.05 (1H, m), 7.87 – 7.84 (1H, m), 7.79 – 7.76 (1H, m), 7.55 – 7.44 (4H, m), 5.30 – 5.15 (1H, m), 3.95 – 3.87 (1H, m), 3.46 – 3.36 (1H, m), 2.27 – 1.99 (2H, m), 1.73 – 1.63 (4H, m), 1.23 (9H, s); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 133.9, 128.9, 128.0, 127.8, 126.0, 125.5, 123.8, 59.2, 58.3, 43.3, 31.7, 25.8, 23.21, 22.3; m/z (DIP) 315 (M⁺, <1%) 252 (16), 238 (21), 210 (100), 168 (76), 154 (82), 127 (36), 84 (38), 57 (45); HRMS (M⁺ + 1) encontrado 316.1743, C₁₉H₂₆NOS requiere 316.1735.

(*R_s,R*)-*N*-(*terc*-Butilsulfinil)-2-(3-piridil)piperidina (14g): Aceite amarillento; R_f 0.43 (hexano/acetato de etilo 3:1); $[\alpha]_D^{20} +112.0$ (c 0.8, CHCl₃); IR (ATR) 3249, 1453 (HC=C), 1068 cm⁻¹ (S=O); ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.51 (1H, dd, $J = 4.8, 1.1$ Hz), 7.83 – 7.80 (1H, m), 7.36 – 7.30 (1H, m), 4.74 (1H, t, $J = 4.3$ Hz), 3.33 – 3.23 (2H, m), 2.22 – 2.03 (2H, m), 1.75 – 1.37 (4H, m), 1.15 (9H, s); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 149.3, 148.2, 135.9, 135.4, 123.5, 59.0, 55.2, 44.7, 30.9, 25.5, 23.0, 20.3; m/z (DIP) 266 (M⁺, <1%), 188 (23), 161 (100), 147 (18), 105 (39), 91 (45), 57 (18); HRMS (M⁺ + 1) encontrado 267.1529, C₁₄H₂₃N₂OS requiere 267.1531.

(*R_s,R*)-*N*-(*terc*-Butilsulfinil)-2-(4-bromofenil)azepano (15b): Aceite incoloro; R_f 0.55 (hexano/acetato de etilo 3:1); $[\alpha]_D^{20} + 89.0$ (c 1.1, CHCl₃); IR (ATR) 3123, 1452 (HC=C), 1084 cm⁻¹ (S=O); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.67 – 4.62 (1H, m), 3.62 – 3.31 (2H, m), 2.25 – 2.13 (1H, m), 1.95 – 1.53 (7H, m), 1.02 (9H, s); ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 139.5, 131.4, 128.4, 120.3, 59.7, 58.8, 47.8, 38.9, 30.1, 29.9, 25.4, 23.1; m/z (DIP) 357 (M⁺, <1%), 359 (M⁺ + 2, <1%), 300 (87), 252 (100), 154 (56), 147 (34), 131 (33), 57 (15); HRMS (M⁺) encontrado 357.0742, C₁₆H₂₄BrNOS requiere 357.0762.

(*R,S*)-*N*-(*tert*-Butilsulfinil)-2-(2-furil)pirrolidina (16d): Aceite marrón; R_f 0.68 (acetato de etilo); $[\alpha]_D^{20}$ -43.0 (c 1.0, CHCl_3); IR (ATR) 3326, 1428 (HC=C), 1069 cm^{-1} (S=O); ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 7.36 (1H, m), 6.30 – 6.28 (1H, m), 6.18 – 6.17 (1H, m), 4.69 (1H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.85 – 3.77 (1H, m), 2.96 – 2.84 (1H, m), 2.20 – 1.75 (4H, m), 1.08 (9H, s); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 155.5, 142.0, 110.2, 106.8, 62.7, 57.6, 41.5, 31.3, 26.5, 23.5; m/z (DIP) 241 (M^+ , 2%), 174 (34), 150 (22), 136 (21), 117 (100), 57 (35); HRMS ($\text{M}^+ + 1$) encontrado 242.1218, $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{S}$ requiere 242.1215.

