



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

N-terc-BUTANOSULFINIL IMINAS:
REACCIONES CON BROMUROS
PROPARGÍLICOS Y NITROCOMPUESTOS

M.^a Jesús García Muñoz



Tesis **Doctorales**

www.eltallerdigital.com

UNIVERSIDAD de ALICANTE



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Instituto de Síntesis Orgánica (ISO)

Facultad de Ciencias

***N-terc*-BUTANOSULFINIL IMINAS:
REACCIONES CON BROMUROS PROPARGÍLICOS Y
NITROCOMPUESTOS**

M^a Jesús García Muñoz

Tesis presentada para aspirar al grado de
DOCTORA POR LA UNIVERSIDAD DE ALICANTE
Doctorado en Síntesis Orgánica

Dirigida por:

Vº. Bº. de los Directores

Fdo.: Miguel Yus Astiz
Catedrático de Química Orgánica

Fdo.: Francisco Foubelo García
Catedrático de Química Orgánica

Este estudio ha sido posible gracias a la financiación recibida por parte del Ministerio de Ciencia e Innovación (MCINN; proyectos CONSOLIDER INGENIO 2010-CDS2007-00006, CTQ2011-24165), el Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO; proyecto CTQ2014-54695-P), fondos FEDER, la Generalitat Valenciana (PROMETEO 2009/039, PROMETEOII/2014/017) y la Universidad de Alicante. Quisiera agradecer a la Universidad de Alicante por la concesión de la Beca Predoctoral FPU-UA que me ha permitido llevar a cabo esta investigación.

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis no habría sido posible sin esas personas que tienen la capacidad de hacerme ver el lado positivo de cualquier situación. Es por eso que no podría terminar esta etapa sin dedicarles una página de esta tesis donde queda plasmado todo el esfuerzo llevado a cabo durante los últimos años.

Gracias a mis directores Miguel Yus y Francisco Foubelo por guiarme en este camino de la Síntesis Orgánica, en especial a Fou por ser un ejemplo como químico y como docente y por enseñarme todo lo que sé sobre Química Orgánica.

Gracias a todos los compañeros que he conocido en este camino y que estoy segura, que ahora como amigos, seguiremos compartiendo nuevas etapas. A Irene, Alberto Sirvent, Luis, Pascuali, Óscar, Fer, Abraham, Alex, Aitor, Alberto Cayuelas, Vero, Yeshua, Ana y Sarai, gracias por ser como sois, por haberme hecho reír y ayudarme en los momentos bajos y por compartir conmigo los momentos más felices.

A mis amigos vileros porque sois los que mejor me hacéis desconectar, por lo mucho que nos reímos recordando nuestras historias y porque con vosotros he vivido momentos inolvidables.

Gracias a mi familia por creer en mí y apoyarme siempre pero, sobre todo, a mis padres por ser mi referencia porque son los que mejor saben el esfuerzo que he realizado durante los últimos años, por su comprensión, por animarme siempre a seguir para adelante y porque sé que han estado, están y estarán siempre para ayudarme pase lo que pase.

Y para el final te dejo a ti, Pedro, gracias por crecer junto a mí, porque juntos vamos cumpliendo nuestros sueños, por ser la persona que más me comprende, por apoyarme y animarme y por haber decidido que sea parte de tu vida.

PRÓLOGO	9
RESUMEN/SUMMARY	13
I. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS GENERALES	19
<i>I.1. Introducción</i>	21
<i>I.2. Características de las N-terc-butanosulfinil iminas</i>	23
<i>I.3. Síntesis y reactividad de N-terc-butanosulfinil iminas</i>	24
<i>I.4. Síntesis y reciclado de terc-butanosulfinamida</i>	27
II. PROPARGILACIÓN DIASTEREOSELECTIVA Y APLICACIONES SINTÉTICAS	31
<i>II.1. Propargilación diastereoselectiva</i>	33
II.1.1. Antecedentes bibliográficos	33
II.1.2. Objetivo	40
II.1.3. Discusión de resultados	41
II.1.3.1. Síntesis de <i>terc</i> -butanosulfinil iminas 3 y 5	41
II.1.3.2. Reacción de <i>N-terc</i> -butanosulfinil iminas 3 y 5 con bromuros de propargilo en presencia de indio metal	42
II.1.3.3. Aspectos mecanísticos	48
II.1.3.4. Desprotección selectiva de los grupos protectores silicio y sulfinilo	50
<i>II.2. Síntesis estereoselectiva de 2-(aminoalquil)-benzofuranos e indoles y tetrahidro-benzofuranos e indoles 1,3-disustituídos</i>	52
II.2.1. Introducción	52
II.2.2. Objetivo	53
II.2.3. Discusión de resultados	54
II.2.3.1. Síntesis de <i>N-terc</i> -butanosulfinil homopropargilaminas 11	54
II.2.3.2. Síntesis de 2-(2-aminoalquil)benzofuranos 15	55
II.2.3.3. Síntesis de tetrahidro-1 <i>H</i> -pirido[4,3- <i>b</i>]benzofuranos 18	58
II.2.3.4. Síntesis de 2-(2-aminoalquil)indoles 21	60
II.2.3.5. Síntesis de tetrahidro-1 <i>H</i> -pirido[4,3- <i>b</i>]indoles 23	62
<i>II.3. Metátesis de cierre de anillo en eninos</i>	64
II.3.1. Introducción	64
II.3.2. Objetivo	65
II.3.3. Discusión de resultados	66

II.3.3.1. Intento de síntesis de derivados de 3-vinil-1,2-dihidronaftalen-1-amina 25	66
II.3.3.2. Síntesis de derivados de 4-vinil-1,2-dihidronaftalen-1-amina 29	68
II.3.3.3. Síntesis de un derivado de 9-vinil-6,7-dihidrobenczo[7]anulen-6-amina 29g	71
<i>II.4. Conclusiones</i>	73
III. ACOPLAMIENTO DIASTEREOSELECTIVO DE N-terc-BUTANOSULFINIL IMINAS Y NITROALCANOS	75
<i>III.1. Acoplamiento diastereoselectivo de N-terc-butanosulfinil iminas y nitroalcanos</i>	77
III.1.1. Antecedentes bibliográficos.....	77
III.1.2. Objetivo.....	83
III.1.3. Discusión de resultados.....	84
III.1.3.1 Reacción de <i>N-terc</i> -butanosulfinil iminas 3 y 5 con nitrometano.....	84
III.1.3.2. Reacción de <i>N-terc</i> -butanosulfinil iminas 3 y 5 con nitroetano.....	88
III.1.3.3. Aspectos mecanísticos.....	92
<i>III.2. Síntesis de piperidina-2,5-dionas sustituidas en la posición-6 y aproximación a la síntesis de (+)-desoxoprosopifillina</i>	94
III.2.1. Introducción.....	94
III.2.2. Objetivos.....	96
III.2.3. Discusión de resultados.....	97
III.2.3.1. Síntesis de piperidina-2,5-dionas 41	97
III.2.3.2. Aproximación a la síntesis de (+)-desoxoprosopifillina.....	102
<i>III.3. Conclusiones</i>	110
IV. PARTE EXPERIMENTAL	111
<i>IV.1. General</i>	113
<i>IV.2. Descripción de experiencias</i>	115
<i>IV.2.1. Descripción de experiencias del Capítulo II</i>	115
<i>IV.2.2. Descripción de experiencias del Capítulo III</i>	166
V. REFERENCIAS	197

VI.ABREVIACIONES.....	207
VII.PUBLICACIONES.....	211
BIOGRAFÍA.....	255



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



PRÓLOGO

Universitat d'Alacant

Universidad de Alicante

En la presente Memoria se ha estudiado la reacción de diferentes *N-terc*-butanosulfinil iminas con bromuros propargílicos mediada por indio metal y también con nitrocompuestos en presencia de bases. Este trabajo ha sido realizado bajo la supervisión de los profesores Miguel Yus Astiz y Francisco Foubelo García en el Departamento de Química Orgánica y el Instituto de Síntesis Orgánica de la Universidad de Alicante.

La tesis se ha dividido en tres capítulos. El Capítulo I consiste en una introducción general sobre *N-terc*-butanosulfinil iminas que serán utilizadas en los capítulos posteriores para estudiar distintos tipos de reacciones. En el Capítulo II se estudiará la reacción de propargilación diastereoselectiva mediada por indio de este tipo de iminas, así como sus aplicaciones en la síntesis de compuestos más complejos como compuestos heteropolíciclicos y dienos cíclicos. Finalmente en el Capítulo III se estudiará la reacción de acoplamiento entre *N-terc*-butanosulfinil iminas y distintos nitrocompuestos y su aplicación en la síntesis estereoselectiva de heterociclos.

La mayoría de los resultados descritos en la presente Memoria se encuentran recogidos en las siguientes publicaciones:

“Indium-promoted diastereo- and regioselective propargylation of chiral sulfinylimines”

García-Muñoz, M. J.; Zacconi, F.; Foubelo, F.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1287.

“Based-promoted diastereoselective addition of nitromethane and nitroethane to N-terc-butylsulfinyl imines: synthesis of N-protected α -amino acids and amino ketones”

García-Muñoz, M. J.; Dema, H. K.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 362.

“Stereoselective aza-Henry reaction of chiral terc-butanesulfinyl imines with methyl or ethyl 4-nitrobutanoate: Easy access to enantioenriched 6-substituted piperidine-2,5-diones”

García-Muñoz, M. J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Heterocycles.* **2015**, *90*, 1419.

“Stereoselective synthesis of 2-(2-aminoalkyl)- and 1,3-disubstituted tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]-benzofuran and indole derivatives”

García-Muñoz, M. J.; Foubelo, F.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, enviado.

Este estudio ha sido posible gracias a la financiación recibida por parte del Ministerio de Ciencia e Innovación (MCINN; proyectos CONSOLIDER INGENIO 2010-CDS2007-00006, CTQ2011-24165), el Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO; proyecto CTQ2014-54695-P), fondos FEDER, la Generalitat Valenciana (PROMETEO 2009/039, PROMETEOII/2014/017) y la Universidad de Alicante. Quisiera agradecer a la Universidad de Alicante por la concesión de una Beca Predoctoral que me ha permitido llevar a cabo esta investigación.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



RESUMEN/SUMMARY

Universitat d'Alicant

Universidad de Alicante

En la presente Memoria se recogen los resultados del estudio de las reacciones de adición nucleofílica de sistemas propargílicos y de nitrocompuestos a *N-terc*-butanosulfinil iminas, así como sus aplicaciones sintéticas, abordando la preparación de diferentes moléculas polifuncionalizadas. Es por ello que la tesis ha sido dividida en dos grandes bloques:

- **Propargilación diastereoselectiva y aplicaciones sintéticas.** La reacción de 3-bromo-1-trimetilsililpropino con *N-terc*-butanosulfinil iminas en presencia de indio, THF como disolvente, bajo irradiación de ultrasonidos, dio lugar a los correspondientes productos de propargilación de manera regioselectiva, con una alta diastereoselectividad, sobre todo en el caso de las iminas derivadas de metil cetonas alifáticas. Los productos de propargilación fueron utilizados como precursores en la síntesis de derivados policíclicos de tetrahydro-1*H*-pirido[4,3-*b*]- benzofurano e indol, después de varios pasos de reacción que incluían un acoplamiento de Sonogashira con *orto*-yodofenol u *orto*-yodoanilina, respectivamente, ciclación intramolecular con formación de un anillo heteroaromático de cinco eslabones y finalmente una condensación de Pictet-Spengler. Por otro lado, la reacción de metátesis de cierre de anillo con el catalizador de Grubbs de segunda generación en diferentes derivados de homoalil amina *N-terc*-butanosulfinil sustituidas, que además portan en su estructura un anillo aromático *orto*-alquinil sustituido, condujo a la formación de los correspondientes sistemas 1,3-diénicos cíclicos, con buenos rendimientos en general.

- **Acoplamiento diastereoselectivo con nitroalcanos y aplicaciones sintéticas.** La reacción de nitrometano y nitroetano con *N-terc*-butanosulfinil iminas en presencia de bicarbonato de sodio dio lugar a la formación de derivados de β -nitroamina con rendimientos y diastereoselectividades de moderados a buenos. Estos productos de reacción fueron transformados bajo condiciones de reacción tipo Nef en derivados de α -aminoácidos, en el caso del nitrometano, y de α -aminocetonas, los que se obtuvieron a partir de nitroetano. El acoplamiento entre de 4-nitrobutanoatos de metilo y etilo y *N-terc*-butanosulfinil iminas en presencia de una cantidad subestequiométrica de hidróxido de sodio transcurrió con rendimientos moderados y una elevada

diastereoselectividad facial, siendo transformados los productos de reacción obtenidos en piperidina-2,5-dionas sustituidas en la posición 6. Por último se intentó llevar a cabo la síntesis del producto natural (+)-desoxoprososifilina utilizando dos estrategias diferentes. El paso clave en la primera de ellas fue el acoplamiento de 1-nitrohexadecan-4-ona con la *N-terc*-butanosulfinil imina derivada del hidroxiacetaldehído, obteniéndose el producto de reacción esperado con rendimiento moderado y alta diastereoselectividad. En la segunda estrategia, los pasos clave fueron una alilación diastereoselectiva de la imina derivada del hidroxiacetaldehído y una reacción de metátesis cruzada entre el producto de alilación y pentadec-1-en-3-ona con el catalizador de Hoveyda-Grubbs de segunda generación. El producto de reacción obtenido tras la metátesis contenía todo el esqueleto hidrocarbonado presente en la molécula objetivo. Desafortunadamente ninguna de las dos estrategias nos permitió de momento sintetizar el producto natural (+)-desoxoprososifilina deseado, siendo esperanzadores los resultados obtenidos en el segundo de los casos.

In this work, the reaction of chiral *N-tert*-butanesulfinyl imines with propargylic bromides in the presence of indium, and with nitrocompounds under basic conditions, is studied. The synthetic applications of these methodologies, facing the preparation of more complex polyfunctionalized molecules is also studied. This work has been divided in two main blocks:

- **Diastereoselective propargylation and synthetic applications.** The reaction of 3-bromo-1-trimethylsilylpropyne with *N-tert*-butanesulfinyl imines in the presence of indium, in THF as solvent and under ultrasound irradiation, led to the formation of the corresponding homopropargyl amine derivative in a regioselective fashion and high diastereoselectivity, especially for imines derived from aliphatic methyl ketones. These reaction products were the precursors of tetrahydro-1*H*-pyrido [4,3-*b*]benzofurane and tetrahydro-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indole derivatives, in a multistep process including a Sonogashira-coupling with *ortho*-iodophenol and *ortho*-iodoaniline, the formation of a five-membered heteroaromatic ring and a Pictet-Spengler condensation. On the other hand, the rings closing metathesis of *N-tert*-butanesulfinyl homoallyl amine derivatives, bearing an *ortho*-alkynylsubstituted aromatic, with Grubbs second generation catalyst, led to the formation of the corresponding cyclic 1,3-dienes in moderate high yields.

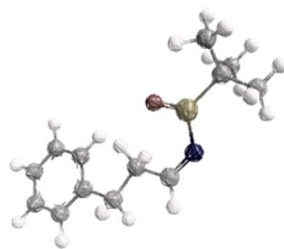
- **Diastereoselective coupling with nitrocompounds and synthetic applications.** The reaction of nitromethane and nitroethane with *N-tert*-butanesulfinyl imines in the presence of sodium bicarbonate led to β -nitroamine derivatives in high yields and diastereoselectivities. These compounds were easily transformed under Nef-type reaction conditions into α -amino acids (nitromethane derivatives) and α -amino ketones (nitroethane derivatives). The reaction of methyl or ethyl 4-nitrobutanoate esters with *N-tert*-butanesulfinyl imines in the presence of a substoichiometric amount of sodium hydroxide proceeded in moderate yields and high facial diastereoselectivities, the reaction products being converted into 6-substituted piperidin-2,5-diones. Finally, the synthesis of (+)-deoxoprosophylline was attempted following two different strategies. The base-promoted coupling of 1-nitrohexadecan-4-one and the *N-terc*-

butanesulfinyl imine derived from hydroxyacetaldehyde was the key step of the first assayed strategy. On the other hand, diastereoselective allylation of the same chiral aldimine derived from hydroxyacetaldehyde and cross-metathesis of the resulting allylated product and pentadec-1-en-3-one with Hoveyda-Grubbs second generation catalyst, are key steps of the second strategy. Unfortunately, the synthesis of the target (+)-deoxoprosophylline has not yet been achieved, although the results look promising in the case of the second strategy.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

I. ANTECEDENTES
BIBLIOGRÁFICOS GENERALES:
N-terc-BUTANOSULFINILIMINAS



I.1. Introducción

Las aminas quirales están presentes en la mayoría de fármacos y candidatos a fármacos, debido a que en muchas ocasiones presentan en poco espacio agrupaciones estructurales complejas, teniendo por el carácter del átomo de nitrógeno también la habilidad de formar enlaces de hidrógeno (Figura 1).¹ Además de su importancia en el campo de la medicina y la agroquímica, también presentan un gran interés como agentes de resolución, auxiliares quirales, ligandos y catalizadores. Es por ello, que el desarrollo de metodologías para sintetizar aminas quirales de una manera simple con completa quimio-, regio-, diastereo- y enantioselectividad, representa un reto en química orgánica.

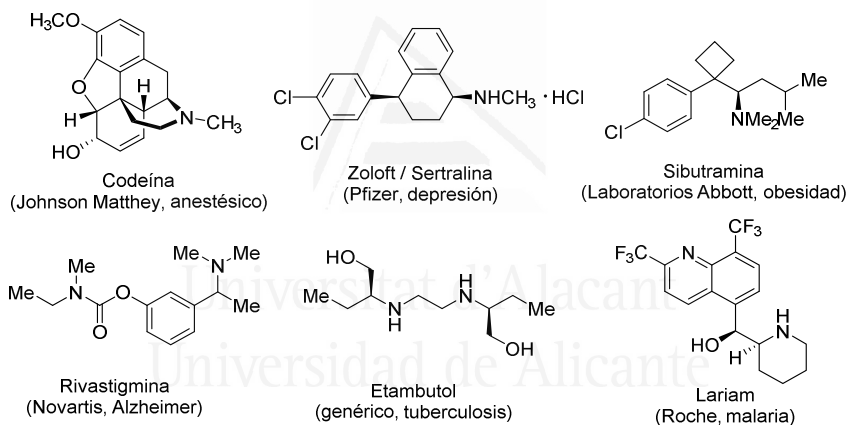
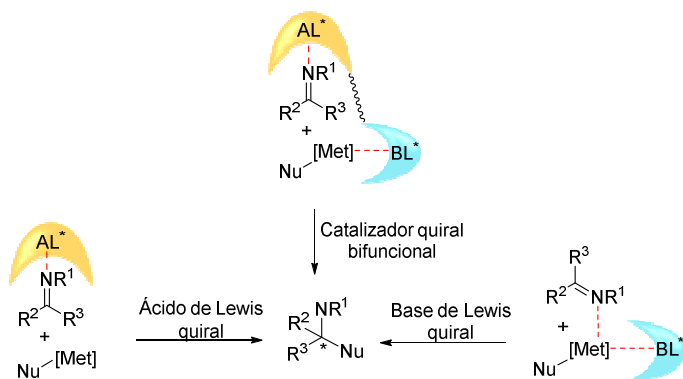


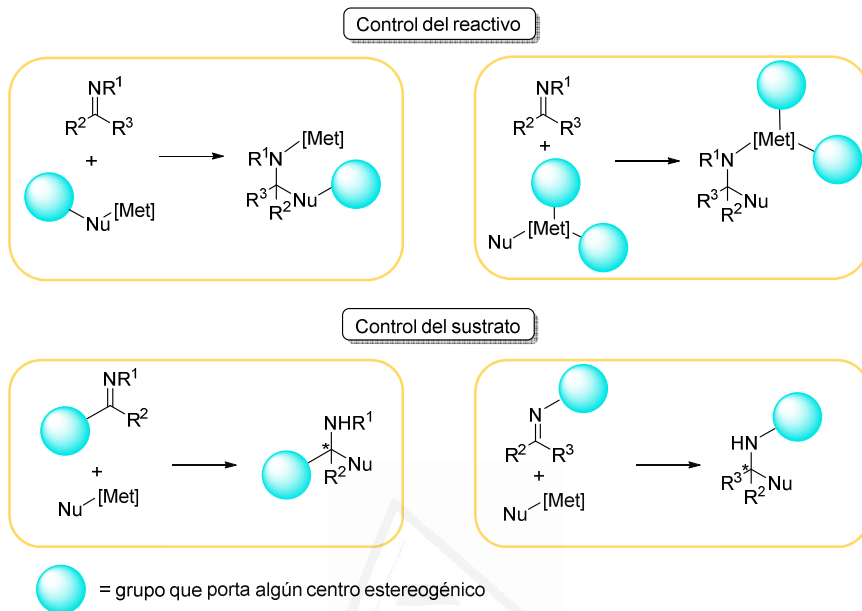
Figura 1

La adición diastereoselectiva de nucleófilos a iminas es probablemente la manera más efectiva de sintetizar este tipo de compuestos, en los que el átomo de nitrógeno se enlaza a un centro estereogénico.² Entre las metodologías estereoselectivas, se han utilizado reacciones de adición catalíticas enantioselectivas basadas en el uso de ácidos y bases de Lewis quirales,^{3,4} así como catalizadores bifuncionales quirales que activan de manera simultánea tanto al electrófilo como al nucleófilo (Esquema 1).⁵



Esquema 1

A pesar de ser un campo atractivo en síntesis asimétrica, las reacciones catalíticas enantioselectivas presentan algunas limitaciones. Por ejemplo, en algunos métodos catalíticos se requieren grandes cantidades de reactivos para asegurar el funcionamiento del catalizador y, en ocasiones, cuando en el proceso de activación no se consigue incrementar significativamente la velocidad de la reacción catalizada, la adición no catalítica que compite, conduce a que los procesos transcurran con una menor enantioselectividad. Es por esto que en la síntesis de moléculas orgánicas más complejas, incluyendo productos naturales, la estrategia preferida para llevar a cabo adiciones nucleofílicas asimétricas a iminas, sea la utilización de cantidades estequiométricas de reactivos quirales, estando controlado el curso estereoquímico del proceso por parte del nucleófilo quiral (control del reactivo) o bien por la imina quiral (control del sustrato), pudiendo en este último caso estar presente un auxiliar quiral unido al nitrógeno imínico, y que además puede ser recuperado al final del proceso (Esquema 2).⁶ Dentro de estas iminas se encuentran las *N-terc*-butanosulfinil sustituidas, cuya utilización en síntesis ha experimentado un desarrollo considerable en los últimos años.



Esquema 2

I.2. Características de las *N-terc*-butanosulfinil iminas

Como se ha mencionado anteriormente, durante la última década, el uso de *N-terc*-butanosulfinil iminas⁷ como precursoras de aminas quirales, ha experimentado un gran desarrollo. La razón radica en que el grupo *terc*-butanosulfinilo presenta unas características especiales que lo diferencian del resto:

- ✓ Es posible preparar a gran escala los dos enantiómeros de *N-terc*-butanosulfinamida en forma enantioméricamente pura, siendo asequibles comercialmente a precios razonables.
- ✓ La condensación directa de *terc*-butanosulfinamida con un amplio rango de aldehídos y cetonas tiene lugar con altos rendimientos bajo condiciones suaves de reacción, obteniéndose *N-terc*-butanosulfinil aldiminas y cetiminas

respectivamente. Éstas son menos sensibles a la hidrólisis que la mayoría de *N*-alquil, aril, acil o carbamoil iminas.

- ✓ A pesar de su estabilidad, las *N*-*terc*-butanosulfinil iminas son más electrofílicas que las típicas *N*-alquil o aril iminas debido a la densidad de carga positiva localizada en el átomo de azufre. Esta electrofilicidad permite la adición de numerosos nucleófilos, tales como reactivos organometálicos de magnesio, litio, zinc, silice, indio, cerio y boro, carbaniones estabilizados como enolatos; nucleófilos diferentes a carbono como fósforo, boro, estaño y silice, así como, diferentes hidruros.
- ✓ El grupo *terc*-butanosulfinilo, además de ser quirál, permite la coordinación de metales, proporcionando altas diastereoselectividades en reacciones de adición.
- ✓ El grupo *terc*-butanosulfinilo actúa como grupo protector atenuando la nucleofilicidad de la amina. Además es estable frente a diferentes condiciones de reacción, como es la presencia de bases fuertes, nucleófilos y una gran variedad de metales de transición en procesos catalizados.
- ✓ La desprotección del grupo *terc*-butanosulfinilo se efectúa fácilmente con cloruro de hidrógeno en metanol, generando el correspondiente hidrocloreuro de la amina con rendimientos casi cuantitativos.

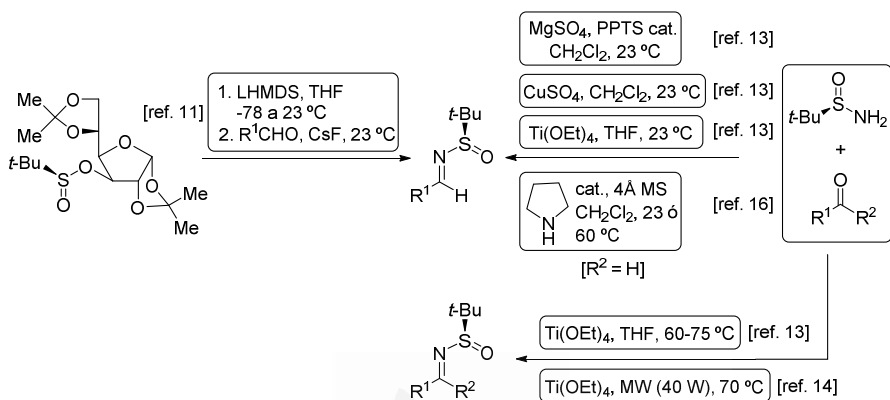
I.3. Síntesis y reactividad de *N*-*terc*-butanosulfinil iminas

La primera preparación de *para*-toluenosulfiniminas (*p*TS-iminas) en forma racémica fue descrita por Davis en 1974.⁸ Desde entonces se han llevado a cabo numerosos estudios para la preparación de *p*TS-iminas de forma enantioméricamente pura.⁹ Davis demostró la aplicación sintética de estas iminas sintetizando derivados de

α - y β -aminoácidos y aziridinas de forma diastereoselectiva mediante la adición-1,2 de diferentes reactivos organometálicos.¹⁰

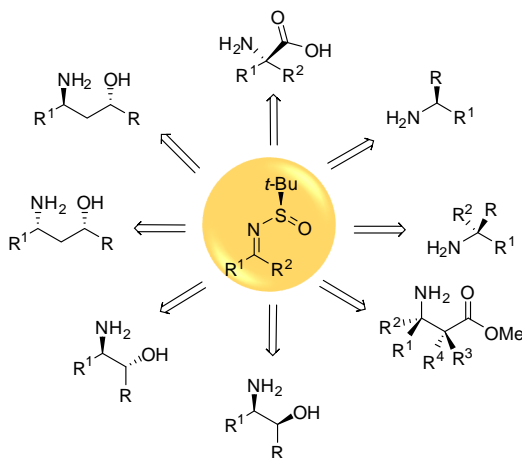
Basándose en estos trabajos, García Ruano investigó las *tert*-butanosulfiniminas (*t*BS-iminas) en 1996.¹¹ En este estudio se describió la primera síntesis de *t*BS-iminas enantioméricamente puras utilizando diacetona-D-glucosa (DAG) como único inductor de la quiralidad. Además se observó como el grupo *tert*-butanosulfinilo mostraba una mejor diastereoselectividad facial en la aziridinación de sulfiniminas quirales con iluros de azufre, comparado con el grupo *para*-toluenosulfinilo. Sin embargo, fue tras los estudios desarrollados por Ellman cuando las *t*BS-iminas fueron consideradas como importantes intermedios para la síntesis de aminas quirales. En 1997,¹² el grupo de Ellman describió la primera síntesis de *tert*-butanosulfinil aldiminas mediante condensación directa de *tert*-butanosulfinamida con diferentes aldehídos. La condensación de *tert*-butanosulfinamida enantioméricamente pura con 2-3 equivalentes de aldehído se llevó a cabo en presencia de *p*-toluenosulfonato de piridinio (PPTS) y MgSO₄ en CH₂Cl₂, con elevados rendimientos, tanto en el caso de aldiminas alifáticas como aromáticas. Estudios posteriores mostraron que el CuSO₄, era más efectivo en esta reacción, permitiendo el uso de cantidades prácticamente estequiométricas de aldehído en el proceso de condensación. Por otra parte, en el caso de sustratos menos reactivos, como las cetonas, la condensación solamente pudo llevarse a cabo en presencia de Ti(OEt)₄ a 60 °C, no siendo efectivos los ácidos de Lewis anteriormente mencionados.¹³ La condensación de aldehídos y cetonas con *N-tert*-butanosulfinamida en presencia de Ti(OEt)₄ también se ha llevado a cabo por irradiación con microondas. Este proceso, además de necesitar tiempos de reacción menores, presenta la ventaja de poder realizarse en ausencia de disolvente.¹⁴ Recientemente se han desarrollado nuevos métodos para la síntesis de *N-tert*-butanosulfinil iminas mediante condensación de aldehídos con *N-tert*-butanosulfinamida en presencia de diferentes ácidos o bases.¹⁵ La condensación también puede llevarse a cabo utilizando pirrolidina como organocatalizador en ausencia de ácidos o bases. En este proceso tiene lugar la activación del compuesto carbonílico frente al ataque de la sulfinamida, formándose un

intermedio iminio con la pirrolidina en presencia de tamices moleculares de 4Å (Esquema 3).¹⁶



Esquema 3

A partir de estas investigaciones, las t-BuS-iminas han sido utilizadas por Ellman y otros grupos de investigación en síntesis asimétrica. Concretamente, la adición nucleofílica de diferentes especies organometálicas a t-BuS-iminas ha sido objeto de numerosos estudios y, por ello, durante los últimos años un gran número de publicaciones se han centrado en la síntesis estereoselectiva de diferentes compuestos de gran interés, como *syn* y *anti*- 1,2- ó 1,3-amino alcoholes,^{17,18} aminas α-ramificadas y α,α-diramificadas¹³ y α- o β-amino ácidos y ésteres.¹⁹ Algunos investigadores han utilizado las t-BuS-iminas como intermedios en la síntesis de antibióticos, compuestos biológicamente activos y otros productos naturales complejos,²⁰ o también, en la síntesis de ligandos quirales.²¹ Menos común es el uso directamente de t-BuS-iminas como ligandos en transformaciones catalíticas asimétricas (Esquema 4).²²



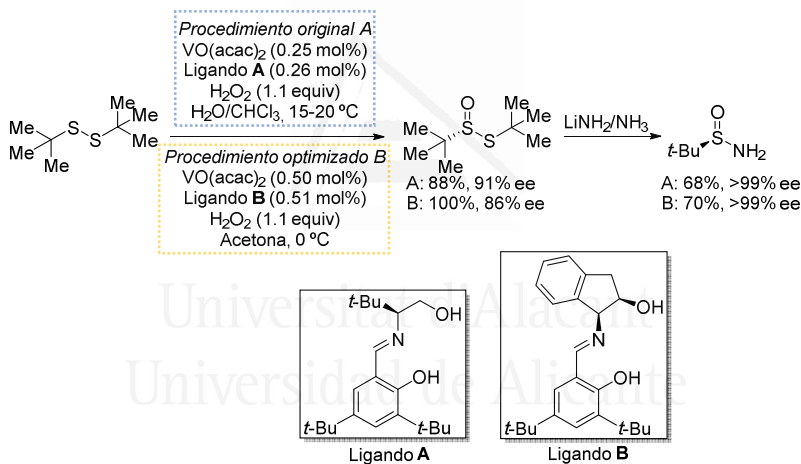
Esquema 4

I.4. Síntesis y reciclado de *tert*-butanosulfinamida

Como se comentó anteriormente, en 1996 García Ruano describió la primera síntesis de β BS-iminas enantioméricamente puras utilizando diacetona-D-glucosa (DAG) como único inductor de la quiralidad¹¹ basándose en el método desarrollado por Alcudia para la preparación sulfóxidos de *tert*-butilo y *tert*-butanosulfiniminas.²³ Sin embargo este método no es práctico cuando se pretende trabajar a gran escala, pues requiere separaciones cromatográficas.

En 1997, Ellman y sus colaboradores desarrollaron un nuevo método para sintetizar y aislar la *tert*-butanosulfinamida de forma enantioméricamente pura.²⁴ Éste se basa en la oxidación catalítica enantioselectiva del disulfuro de *tert*-butilo, un subproducto de bajo precio derivado del petróleo. Para ello se utiliza un complejo de vanadio y un ligando base de Schiff que se puede preparar fácilmente a partir de *tert*-leucinol. Además se utiliza el peróxido de hidrógeno como oxidante, un reactivo barato y de fácil acceso. Por último, la adición de amiduro de litio al producto de oxidación proporciona la (*R*)-*tert*-butanosulfinamida con buen rendimiento y excelente exceso enantiomérico (Esquema 5).

Sin embargo, a pesar de las ventajas de esta metodología frente a la propuesta inicialmente por Alcudia, el escalado de la reacción de oxidación por encima de un mol presentaba algunas dificultades. Es por ello que posteriormente Weix y Ellman desarrollaron un nuevo proceso optimizado, en el cual se utilizaba un sistema de disolventes homogéneo, acetona/H₂O, en lugar de un sistema bifásico H₂O/CHCl₃, y como ligando, un compuesto derivado de *cis*-1-amino-2-indanol cuyos enantiómeros eran ambos comercialmente asequibles en forma enantioméricamente pura, a un menor coste que en el caso de los dos enantiómeros de *tert*-leucinol, siendo accesibles de esta manera los dos enantiómeros de la *tert*-butanosulfínamida a un precio razonable (Esquema 5).²⁵

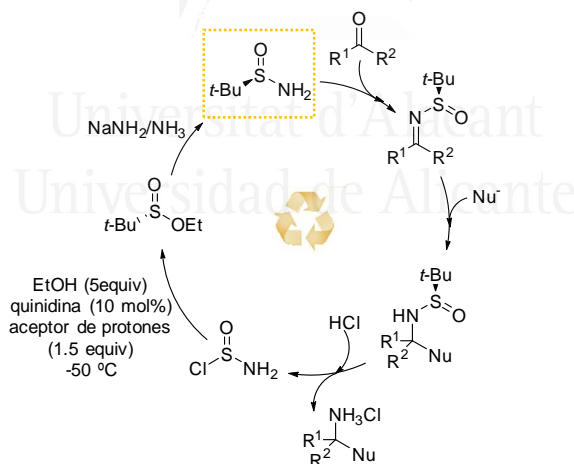


Esquema 5

Actualmente, este proceso es muy utilizado por empresas químicas para preparar toneladas de *tert*-butanosulfínamida enantioméricamente pura.

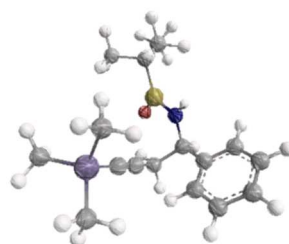
Otro aspecto importante que hace especialmente atractivo el uso de la *tert*-butanosulfínamida como producto de partida en la preparación de estas iminas, sobre todo en reacciones a gran escala, es la posibilidad de recuperar el auxiliar quiral en forma enantioméricamente pura.

En 2009, Wakayama y Ellman, desarrollaron un método práctico para recuperar el grupo *tert*-butanosulfinilo de forma enantioméricamente pura.²⁶ Para ello, se llevó a cabo la ruptura del grupo sulfinilo de *N-tert*-butanosulfinil aminas con HCl en ausencia de un disolvente nucleofílico, generando el cloruro de *tert*-butanosulfinilo racémico como producto de reacción. A continuación tuvo lugar un proceso de resolución cinética utilizando etanol como aceptor del grupo sulfinilo, una cantidad catalítica de quinidina y un exceso de un aceptor de protones [1,8-bis(dimetilamino)naftaleno]. Este proceso genera *tert*-butil sulfinato de etilo con un 87% ee. El tratamiento del sulfinato con amiduro de sodio dio lugar a la deseada *tert*-butanosulfinamida de forma enantioméricamente pura, tras recristalización, teniendo lugar inversión de la configuración del átomo de azufre (Esquema 6). Otra característica de este procedimiento, que muestra su utilidad en reacciones a gran escala, es que la quinidina y el aceptor de protones se pueden recuperar y reutilizar sin pérdida de actividad, pudiendo de esta manera reducir los costes del proceso.



Esquema 6

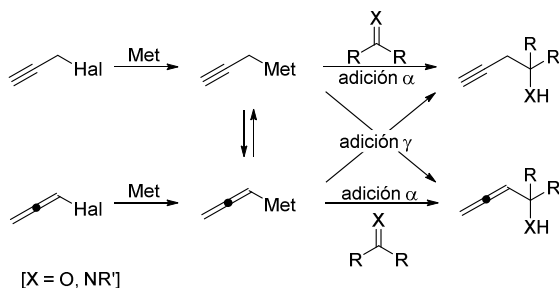
II. PROPARGILACIÓN
DIASTEREOSELECTIVA Y
APLICACIONES SINTÉTICAS



II.1. Propargilación diastereoselectiva de *N-terc*-butanosulfinil iminas

II.1.1. Antecedentes bibliográficos

Durante los últimos años, se ha dedicado una especial atención al desarrollo de procesos que permitan la construcción de cadenas lineales con secuencias de centros estereogénicos, de tal manera que sea posible el control de la configuración de los mismos. Este es el caso de la propargilación o alenilación de compuestos carbonílicos e iminas mediada por distintos metales, que permite la síntesis de homopropargil o alenil alcoholes y aminas, respectivamente.²⁷ El gran interés de estos compuestos radica en que son precursores de moléculas más complejas en los que además del centro estereogénico, el triple o los dobles enlaces acumulados permiten nuevas transformaciones, pudiendo generarse nuevos enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo.²⁸ Los intermedios alenil- o propargilmetal se suelen preparar por metalación de los correspondientes halogenuros alenílicos o propargílicos. Sin embargo, en muchas ocasiones se produce una falta de selectividad en este tipo de procesos, porque los intermedios alenil- y propargilmetal pueden padecer una transposición metalotrópica, interconvirtiéndose fácilmente. Además, considerando la regioquímica del nucleófilo, también se puede producir una competencia entre las adiciones α y γ (Esquema 7).



Esquema 7

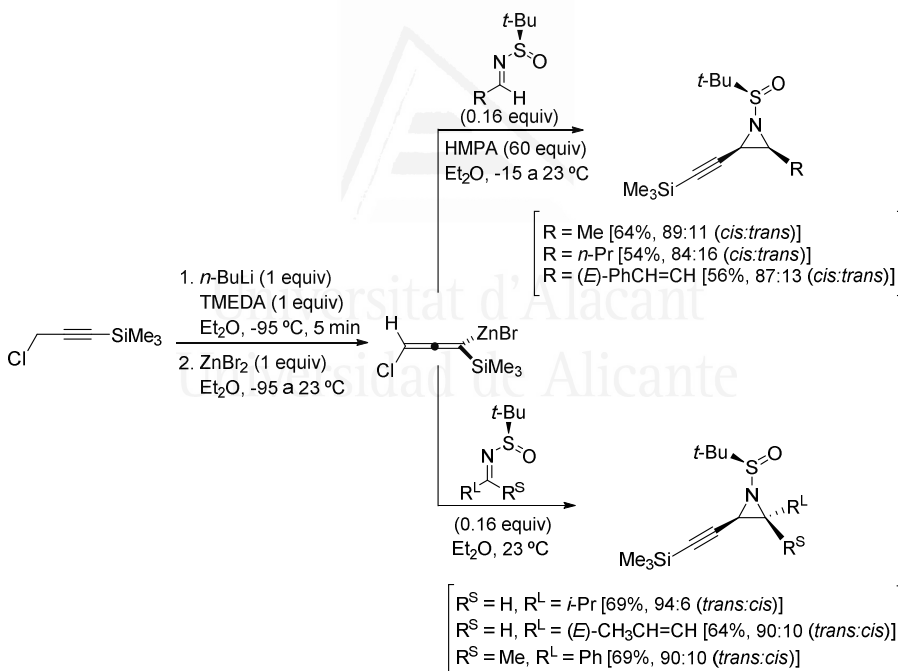
Por todo lo anteriormente expuesto, el desarrollo de metodologías que permitan la alenilación y propargilación de manera regio- y estereoselectiva de compuestos carbonílicos e iminas sería de gran interés en síntesis orgánica. En cuanto al control del curso estereoquímico en los procesos de adición nucleofílica a compuestos carbonílicos e iminas, este puede provenir de la utilización de reactivos quirales (el carbonilo, la imina, el alenil- o propargilmetal) o por influencia de una fuente externa que puede estar presente en cantidades subestequiométricas (catalizador quiral).

Una diferencia entre los grupos imino y carbonilo, es que el imino es menos electrofílico y en ocasiones debe ser activado para que se produzca la adición nucleofílica. Por otro lado, a diferencia de lo que ocurre en el caso de los compuestos carbonílicos, las propargilaciones asimétricas de iminas mediante el uso de ligandos quirales externos, tanto en cantidades catalíticas como estequiométricas,²⁹ son bastante menos conocidas. Más comunes son las propargilaciones de iminas quirales que portan como sustituyente unido al nitrógeno una funcionalidad con centros estereogénicos. La situación ideal en estos casos sería aquella en la que tras la correspondiente adición nucleofílica, la eliminación del auxiliar quiral generaría las correspondientes aminas libres. Como se ha comentado anteriormente, el grupo *terc*-butanosulfinilo presenta unas características especiales que lo hacen ideal para este tipo de reacciones.

II.1.1.1 Compuestos de alenilzinc y cobre como agentes de propargilación

El grupo de investigación de Ferreira y Chemla estudió los primeros ejemplos de adición de compuestos de alenilzinc³⁰ a *N-terc*-butanosulfinil iminas.³¹ El compuesto de alenilzinc utilizado se generó in situ como mezcla racémica a partir de 3-cloro-1-trimetilsililpropino, a través de un proceso secuencial de desprotonación con un compuesto organolítico, seguido de transmetalación por reacción con bromuro de zinc a baja temperatura. Las *N-terc*-butanosulfinil iminas reaccionaron siempre por la posición γ del alenilzinc,³² generando, en primer lugar, un derivado de β -cloroamina que rápidamente forma la alquinilaziridina por ciclación intramolecular. En ausencia de HMPA se obtuvieron siempre buenos resultados cuando la reacción se llevó a cabo en

éter a temperatura ambiente, tanto con alquil, alquinil y aril aldiminas, como con cetiminas derivadas de acetofenona (Esquema 8). Estos procesos mostraron siempre una alta estereoselectividad facial, ya que en todos los casos se obtuvo una *trans*-alquinil aziridina como producto mayoritario de reacción [la adición nucleofílica en las (*R*_S)-*N*-*tert*-butanosulfinil iminas tuvo lugar por la cara-*Si*].³³ En cambio, cuando se añadió un exceso de HMPA al medio de reacción, las *cis*-alquinilaziridinas fueron el producto mayoritario de reacción.³⁴ En este caso, la adición nucleofílica en las (*R*_S)-*N*-*tert*-butanosulfinil iminas tuvo lugar por la cara-*Re* (Esquema 8). Esta metodología permitía preparar las dos posibles aziridinas diastereoisoméricas *cis* y *trans* a partir de los mismos precursores, variando exclusivamente las condiciones de reacción.



Esquema 8

La obtención de las *trans*-alquinil aziridinas cuando el proceso se lleva a cabo en éter a temperatura ambiente, se puede explicar considerando la participación de un

estado de transición tipo quelato, en el que el átomo de zinc se coordina a los átomos de nitrógeno y oxígeno del grupo sulfínilo formando un metalaciclo de cuatro eslabones (Figura 2). En cambio, en presencia de HMPA, un disolvente polar aprótico, que tiende a coordinarse con átomos metálicos y dificultar la formación del metalaciclo de cuatro eslabones, como en el caso anterior, se proponen dos modelos diferentes en los que el átomo de zinc no se coordina al grupo sulfínilo. En estos dos modelos, las especies reactivas adoptan una disposición sinclinal pudiendo tener lugar el proceso S_E2' en la reacción con la imina de manera suprafacial en un caso y antarafacial en el otro (Figura 2). Estos dos modelos llevan a la formación de las *cis*-alquilil aziridinas.

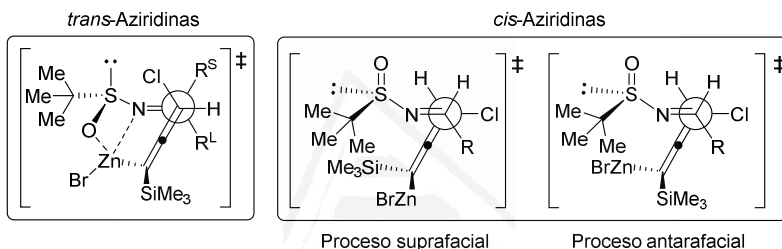
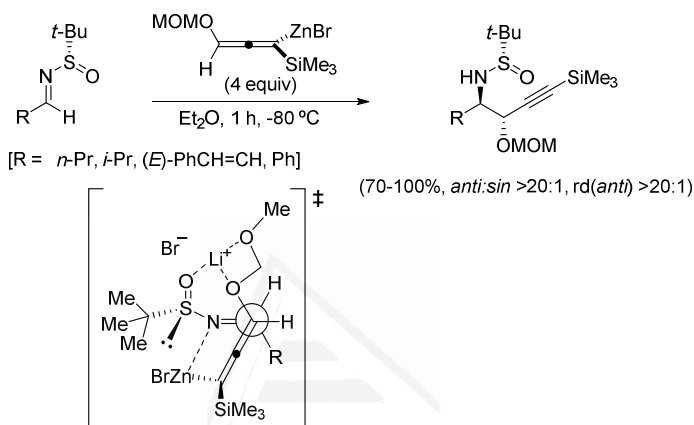


Figura 2

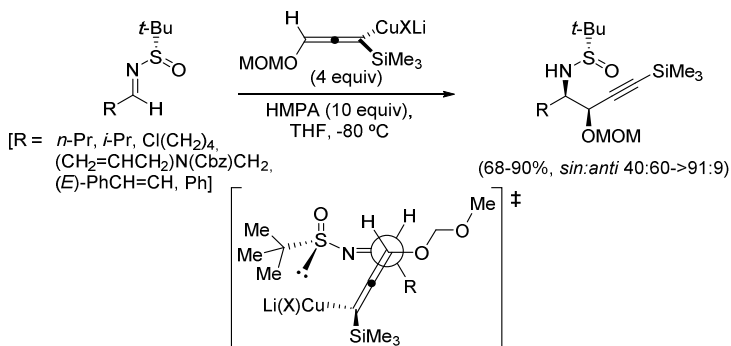
Continuando con el estudio de la adición de compuestos de alenilzinc a *N-terc*-butanosulfínil iminas, en 2006 Ferreira y Chemla estudiaron la reacción entre 3-alcoxi alenilzinc racémico y *N-terc*-butanosulfínil iminas.³⁵ La especie de alenilzinc se generó mediante litiación de metoximetil [(3-trimetilsilil)prop-2-ínil] éter con *sec*-butillitio en presencia de *N,N,N',N'*-tetrametiletildiamina (TMEDA) y la subsiguiente transmetalación con ZnBr₂. La especie 3-alcoxi alenilzinc racémica resultó ser más reactiva que sus análogas especies de 3-cloro, reaccionando rápidamente a través de la posición γ con las *N-terc*-butanosulfínil iminas enantioméricamente puras a -80 °C. De esta manera, los correspondientes derivados de amino alcoholes vecinales generados fueron obtenidos con elevada diastereoselectividad a favor del isómero *anti*, tanto en el caso de aldiminas alifáticas primarias y secundarias, como aromáticas y α,β -insaturadas. Para explicar la alta diastereoselectividad se postuló un estado de transición de seis miembros en el cual el átomo de zinc se coordinaba sólo con el átomo de nitrógeno de

la imina que adoptaba la conformación más estable *s-cis*, y los átomos de oxígeno lo hacen con el catión litio. Además, para minimizar las interacciones estéricas, el sustituyente R de la imina se encuentra en posición *anti* con respecto al grupo metoximetilo. De esta manera, la adición nucleofílica tuvo lugar por la cara-*Si* de las iminas con configuración- (S_S) (Esquema 9).



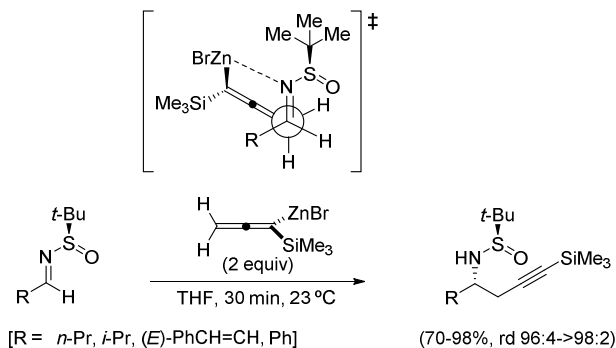
Esquema 9

Por otro lado, Ferreira y Chemla también pudieron preparar los diastereoisómeros *sin* utilizando en este caso como nucleófilo un derivado de alenil cobre,³⁶ tras reacción con diferentes *N-terc*-butanosulfinil iminas enantioméricamente puras en presencia de un exceso de HMPA a -80 °C. El proceso tuvo lugar con total regio- y diastereoselectividad facial obteniendo el isómero *sin* como producto mayoritario en la mayoría de los casos. La selectividad facial fue determinada por la configuración de la unidad *t*-BS, observando que la adición nucleofílica tenía lugar por la cara-*Si* de las iminas con configuración- (S_S) (Esquema 10).



Esquema 10

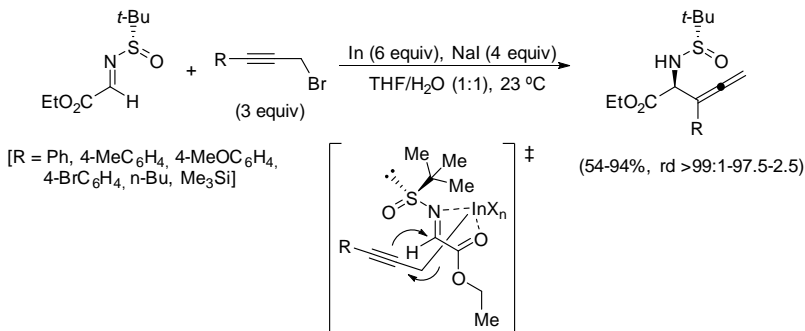
En 2011, Chemla y sus colaboradores investigaron la síntesis de aminas homopropargílicas enantioméricamente puras, mediante propargilación de *N-tert*-butanosulfinil iminas con bromuro de 1-trimetilsilil alenilzinc.³⁷ Este compuesto se generó en THF por metalación de 1-trimetilsililpropino con *sec*-butillitio a -20 °C y la subsiguiente transmetalación con ZnBr₂ a -35 °C. Fue necesaria la utilización de dos equivalentes del reactivo de alenilzinc para que tuviera lugar una total conversión en el proceso. En general, se obtuvieron altas regio- y diastereoselectividades cuando se utilizaron iminas derivadas de aldehídos alifáticos primarios, secundarios y α,β-insaturados, llevando a cabo las reacciones a temperatura ambiente. En todos los casos el producto mayoritario fue el de γ-adición (>98:2) conducente a las correspondientes homopropargilaminas (Esquema 11). Para explicar la alta diastereoselectividad, al igual que en el trabajo anterior, se postuló un estado de transición de seis miembros en el cual el átomo de zinc se coordinaba sólo con el átomo de nitrógeno de la imina que adoptaba la conformación más estable *s-cis*. Por tanto, la adición nucleofílica ocurrió por la cara-*Re* de las iminas con configuración-*(R_S)* (Esquema 11).



Esquema 11

II.1.1.2. Compuestos de propargilindio como agentes de alenilación

En 2010, Xu y Li estudiaron la reacción de alenilación a *N-tert*-butanosulfonil iminas derivadas de glicoxilato de etilo. Observaron que la presencia de yoduros como aditivo era crucial para el buen transcurso de la reacción. Así pues, se supuso que en disolución acuosa ocurre un intercambio bromo-yodo en el agente de propargilación que facilita la formación del intermedio propargilindio. Bajo estas condiciones de reacción, la reacción de alenilación tuvo lugar con distintos bromuros de propargilo que presentaban diferentes características estéricas y electrónicas, llevando a la formación de ésteres etílicos derivados de α -alenilglicina con buenos rendimientos y excelentes diastereoselectividades. Para explicar el curso estereoquímico de la reacción se propuso un estado de transición cíclico de cinco miembros con el átomo de indio coordinado simultáneamente al nitrógeno de la imina y al oxígeno carboxílico del ester, adoptando la imina una conformación *s-cis*. En este caso, la adición del grupo alenilo ocurre por la cara-*Sí*, menos impedida, de las iminas con configuración-*(S)* (Esquema 12).³⁸



Esquema 12

II.1.2. Objetivo

En función de estos antecedentes, y basándonos en la experiencia de nuestro grupo de investigación en las reacciones de alilación con halogenuros alílicos promovidas por indio metal de *N-tert*-butanosulfinil iminas,^{39, 40} se creyó de interés el estudio de la reacción de propargilación de distintas *N-tert*-butanosulfinil iminas con bromuros de propargilo mediadas por indio metal, de modo que llevara de manera exclusiva o muy mayoritaria a los productos de propargilación (Figura 3).

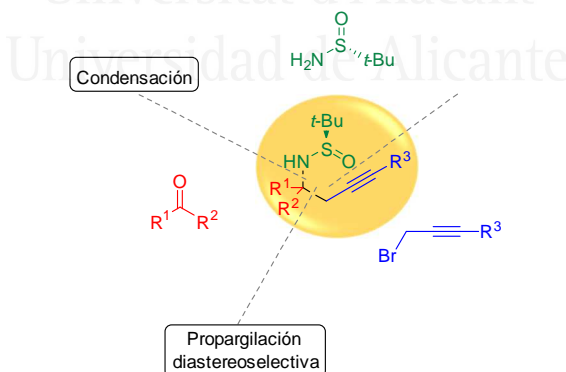
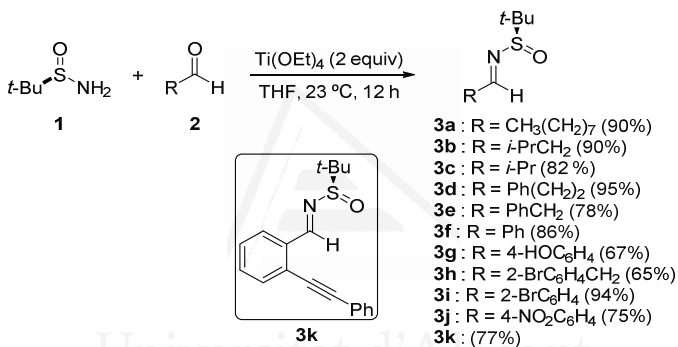


Figura 3

II.1.3. Discusión de resultados

II.1.3.1. Síntesis de *tert*-butanosulfinil iminas **3** y **5**

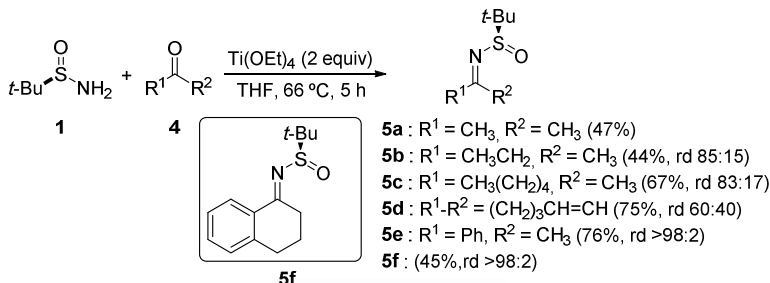
La reacción de (*R*)- ó (*S*)-*tert*-butanosulfinamida (**1**), ambas entioméricamente puras y comercialmente asequibles, con un aldehído **2**, en presencia de un exceso de $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ en THF a temperatura ambiente, llevó a la formación de las correspondientes *N*-*tert*-butanosulfinil aldiminas **3** con, en general, buenos rendimientos (Esquema 13). Durante el proceso de condensación no ocurrió racemización y las aldiminas **3** fueron aisladas exclusivamente como el isómero con configuración *E*.



Esquema 13

Por otro lado, también fue posible preparar diferentes *N*-*tert*-butanosulfinil cetiminas **5**, por reacción de la correspondiente cetona **4** con (*R*)- o (*S*)-*tert*-butanosulfinamida (**1**), en presencia de un exceso de $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ en THF, pero en este caso, en lugar de llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente, esta se calentó a reflujo de THF (Esquema 14). En la mayor parte de los casos, era el isómero de las cetiminas **5** con configuración *E* el que se obtenía de manera muy mayoritaria, o bien exclusivamente. Sin embargo, cuando las cetiminas **5** portaban grupos unidos al carbono imínico de similar tamaño, estas fueron aisladas siempre como una mezcla de diastereoisómeros con configuraciones *E* y *Z* que no pudieron ser separados, lo cual representa un inconveniente muy importante cuando lo que se pretende es llevar a cabo adiciones nucleofílicas estereoselectivas al carbono imínico proestereogénico. En estas

mezclas, el isómero *E* fue siempre el mayoritario. Solamente en el caso de la cetimina **5d**, derivada de la ciclohex-2-enona, no se ha podido asignar la configuración de los dos isómeros obtenidos. La relación diastereomérica (rd) indicada en el Esquema 14 se refiere a la proporción de los diastereoisómeros con configuración *E* y *Z*.



Esquema 14

II.1.3.2. Reacción de *N*-terc-butanosulfinil iminas **3** y **5** con bromuros de propargilo en presencia de indio metal

II.1.3.2.1. Optimización de las condiciones de reacción

Las aldiminas **3d** y **3f**, derivadas respectivamente de fenilpropanal y benzaldehído, y de (*R*)-*N*-terc-butanosulfinamida **1**, fueron elegidas como compuestos modelo para optimizar las condiciones de reacción de propargilación, utilizando diferentes bromuros de propargilo en presencia de indio metal. En primer lugar se estudió la propargilación de la imina enantioméricamente pura **3f**, usando 1.25 equivalentes de bromuro de propargilo **6a** en presencia de 1.1 equivalentes de indio metal en THF, en un tubo de presión a 100 °C durante 20 horas. Bajo estas condiciones de reacción se produjo una baja conversión, obteniéndose una mezcla prácticamente 1:1 de los productos de propargilación **7fa** y alenilación **8fa** (Tabla 1, entrada 1). Por otro lado, al efectuar esta reacción en presencia de 6 equivalentes tanto del bromuro de propargilo **6a**, como de indio metal, y de 4 equivalentes de NaI en una mezcla de THF y H₂O a temperatura ambiente, no produjo ninguna conversión, recuperándose la imina de partida **3f** inalterada (Tabla 1, entrada 2). Cuando esta misma reacción se llevó a cabo cambiando

el agente de propargilación, usando ahora 2 equivalentes de 3-bromo-1-trimetilsililpropino **6b**, los mismos equivalentes de indio metal, y de 0.1 equivalentes de InBr_3 en THF a 70 °C durante 20 horas, la conversión del producto de partida fue muy baja, no llegándose a detectar los productos de reacción esperados **7fb** y **8fb** (Tabla 1, entrada 3). Los siguientes ensayos en la búsqueda de unas óptimas condiciones de reacción para llevar a cabo de manera selectiva la propargilación de las *N-terc*-butanosulfinil iminas, se realizaron con la imina **3d**, derivada del fenilpropanal y (*R*)-*N-terc*-butanosulfinamida **1**. Sorprendentemente, la conversión fue prácticamente completa cuando se hizo reaccionar **3d** con 2.5 equivalentes de bromuro de propargilo **6a** y 3.5 equivalentes de indio metal en una mezcla 1:1 de DMF y Et_2O a 60 °C durante 20 horas, aunque con nula regioselectividad, al formarse los productos de propargilación **7da** y alenilación **8da** en la misma proporción (Tabla 1, entrada 4). El mismo resultado se obtuvo al llevar a cabo la reacción en THF bajo sonicación, aunque el tiempo de reacción para que se produjera la conversión completa se acertó de manera notable, siendo ahora de 4.5 horas (Tabla 1, entrada 5). A su vez, la irradiación con ultrasonidos en ausencia de disolvente durante 6 horas condujo también a una conversión total de la imina de partida **3d**, teniendo lugar mayoritariamente ahora el proceso de propargilación conducente al producto **7da**, siendo minoritario el de alenilación **8da** (relación prácticamente 2:1, Tabla 1, entrada 6). Afortunadamente, total conversión y total regioselectividad se obtuvo cuando la propargilación de la imina **3d** se llevó a cabo con 3.3 equivalentes de 3-bromo-1-trimetilsililpropino **6b**, los mismos equivalentes de indio metal, en THF bajo irradiación de ultrasonidos durante 7 horas. Bajo estas condiciones de reacción se aisló exclusivamente el producto de propargilación **7db** con un rendimiento del 80% después de columna cromatográfica (Tabla 1, entrada 7). La temperatura que alcanzaba el agua del baño en el que se introducía la mezcla de reacción en el aparato de ultrasonidos bajo estas últimas condiciones de reacción era de 54 °C. Para comprobar si la selectividad y eficiencia del proceso era debida al efecto de los ultrasonidos, o si esto era debido a una activación térmica, se efectuó la reacción bajo idénticas condiciones a las indicadas en la entrada

Tabla 1. Optimización de las condiciones de reacción.

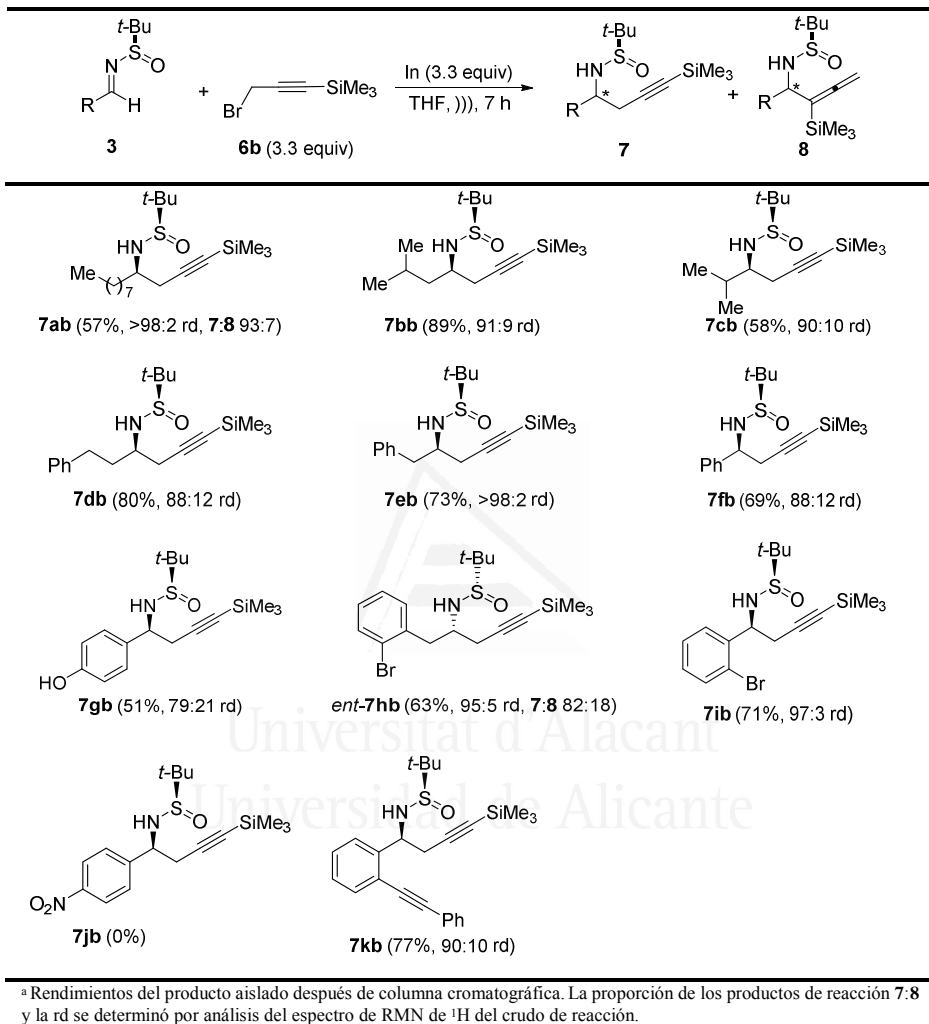
Entrada	Imina	Bromuro de propargilo	Condiciones de reacción	Conversión (%) ^a	Productos (%) ^b	
					(<i>R</i>)-7	(<i>S</i>)-8
1	3f	6a (1.25 equiv)	In (1.1 equiv), THF, 100 °C, 20 h	31	15	15
2	3f	6a (6 equiv)	In (6 equiv), NaI (4 equiv), THF-H ₂ O, 23 °C, 20 h	--	--	--
3	3f	6b (2 equiv)	In (2 equiv), InBr ₃ (0.1 equiv), THF, 70 °C, 20 h	<5	--	--
4	3d	6a (2.5 equiv)	In (3.5 equiv), DMF-Et ₂ O (1:1), 60 °C, 20 h	97 (68) ^c	49	48
5	3d	6a (3.3 equiv)	In (3.3 equiv), THF,))) , 4.5 h	100	50	50
6	(<i>R</i>)- 3d	6a (3.3 equiv)	In (3.3 equiv),))) , 6 h	100	69	31
7	3d	6b (3.3 equiv)	In (3.3 equiv), THF,))) , 7 h	100	100 (80) ^c	--
8	3d	6b (3.3 equiv)	In (3.3 equiv), THF, 60 °C, 7 h	<5	--	--
9	3d	6b (3.3 equiv)	Zn (3.3 equiv), THF,))) , 7 h	25	25	--
10	3d	6b (3.3 equiv)	Zn (3.3 equiv), THF, 90 °C, 7 h	100	100 ^d	--

^a La conversión se da en base a la desaparición de la imina de partida **3**. ^b La proporción de los productos de reacción se determinó por análisis de los espectros de RMN de ¹H de los crudos de reacción. ^c Entre paréntesis aparece el rendimiento de producto aislado tras purificación por columna cromatográfica. ^d rd = 53:47 determinada por análisis del espectro de RMN de ¹H del crudo de reacción.

7 de la Tabla 1, pero en ausencia de irradiación con ultrasonidos y a una temperatura de 60 °C. Se observó que la conversión del producto de partida fue casi nula, no observándose tampoco la formación de los posibles productos de reacción **7db** y **8db** (Tabla 1, entrada 8). También, y con el objeto de comparar la reactividad del indio metal y del zinc metal en estos procesos de propargilación, se estudió la reacción de propargilación con zinc, aplicando las condiciones recogidas en la entrada 7 de la Tabla 1, que fueron las óptimas en el caso del indio. Se encontró que la conversión en el caso del zinc fue mucho menor (25%) aunque el proceso transcurrió de manera totalmente regioselectiva (Tabla 1, entrada 9). Por último, una total conversión, aunque con una nula diastereoselectividad en el proceso de adición, tuvo lugar por activación térmica en ausencia de ultrasonidos de la reacción de la imina **3d** con 3.3 equivalentes de 3-bromo-1-trimetilsililpropino **6b** en presencia de los mismos equivalentes de zinc a 90 °C, durante 7 horas (Tabla 1, entrada 10). Hay que indicar que los productos de propargilación **7** y alenilación **8** presentaban valores de R_F muy similares y no pudieron ser separados por cromatografía de columna.

II.1.3.2.2. Propargilación de *N*-terc-butanosulfinil aldiminas **3** con 3-bromo-1-trimetilsililpropino **6b**

Se estudió a continuación la reacción de propargilación de diferentes *N*-terc-butanosulfinil aldiminas **3**, empleando las condiciones de reacción recogidas en la entrada 7 de la Tabla 1. Los esperados derivados de homopropargilamina **7** fueron obtenidos casi siempre con rendimientos de moderados a buenos (51-80%) y una alta diastereoselectividad (Tabla 2). Hay que indicar que cuando se utilizó la aldimina **3j** derivada del *para*-nitrobenzaldehído no tuvo lugar la reacción. Por otro lado, solamente en el caso de las iminas derivadas del nonanal **3a** y del *orto*-bromofenilacetaldehído **3h** se detectó en el crudo de reacción el alenilderivado **8** (Tabla 2). El regioisómero minoritario **8ab** derivado de la imina del nonanal **3a** se formó tan solo en un 7%. Sin embargo, cuando la reacción se llevó a cabo con la imina *ent*-**3h**, derivada del *orto*-bromofenilacetaldehído y (*S*)-*N*-terc-butanosulfinamida (*ent*-**1**), la relación entre el

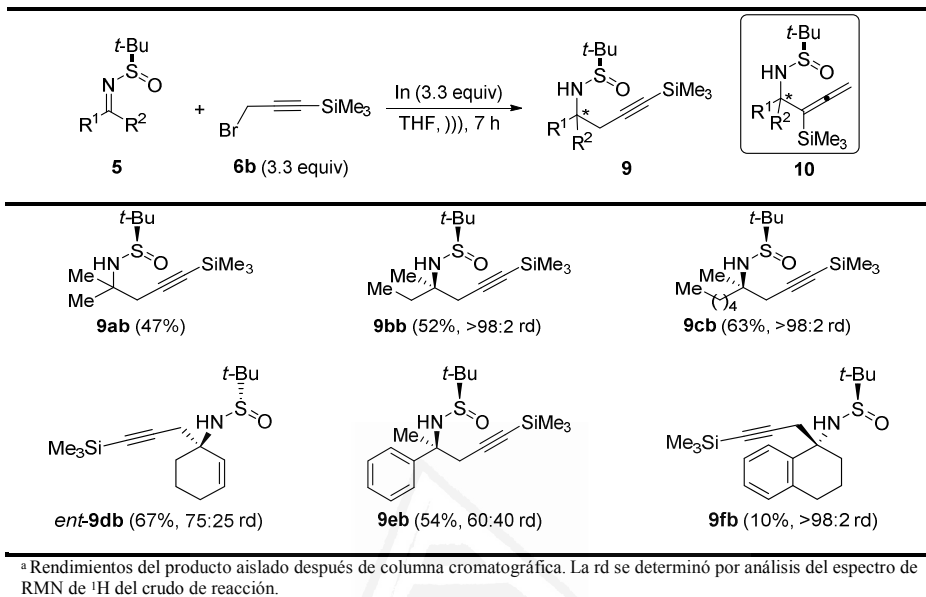
Tabla 2. Propargilación de *N*-*tert*-butanosulfinil aldiminas 3.^a

producto de propargilación *ent*-**7hb** y de allenilación *ent*-**8hb** fue sorprendentemente de 82:18 (Tabla 2). Es posible en este caso que el bromo como sustituyente en posición orto del anillo aromático ejerza algún tipo de influencia en la aproximación y modo de actuación del nucleófilo.

La diastereoselectividad en los procesos de propargilación fue muy alta en el caso de las aldiminas alifáticas no impedidas **3a**, **3b** y también para la derivada del fenilacetaldehído **3e** (Tabla 2). También fue elevada en el caso de las iminas *ent*-**3h** y **3i**, derivadas de fenilacetaldehído y benzaldehído *orto*-bromosustituídos, mientras que la peor diastereoselectividad (79:21) se obtuvo en el caso de la aldimina aromática **3g** que porta un sustituyente electrón-donor en posición *para* del anillo aromático. Las relaciones diastereoméricas para el resto de aldiminas fueron en torno a 90:10 (Tabla 2).

II.1.3.2.3. Propargilación de *N*-terc-butanosulfinil cetiminas **5** con 3-bromo-1-trimetilsililpropino **6b**

Especial interés presenta la propargilación de *N*-terc-butanosulfinil cetiminas **5**, pues en el proceso se genera un centro estereogénico cuaternario en los productos de reacción **9**. Los rendimientos obtenidos aplicando las condiciones de reacción óptimas para las aldiminas **3** fueron moderados en todos los casos (Tabla 3), siendo bajo (10%) cuando se empleó la cetimina derivada de la tetralona **5f** para dar el producto **9fb**. Hay que destacar que en ningún caso se detectó el correspondiente producto de alenilación **10**, debido probablemente a cuestiones estéricas, ya que se generaría un carbono cuaternario contiguo al carbono con el grupo trimetilsililo. En cuanto a la diastereoselectividad, la propargilación ocurre de manera totalmente diastereoselectiva en las cetiminas alifáticas **5b** y **5c**, derivadas respectivamente de butanona y heptan-2-ona, conducente a la formación de los productos **9bb** y **9cb**, respectivamente (Tabla 3). A destacar, por otro lado, la baja diastereoselectividad observada en el caso de la cetimina **5e** derivada de la acetofenona, obteniéndose el producto **9eb** como una mezcla de diastereoisómeros en proporción 60:40 (Tabla 3), lo que parece indicar que no están implicados solamente factores estéricos en el proceso de propargilación.

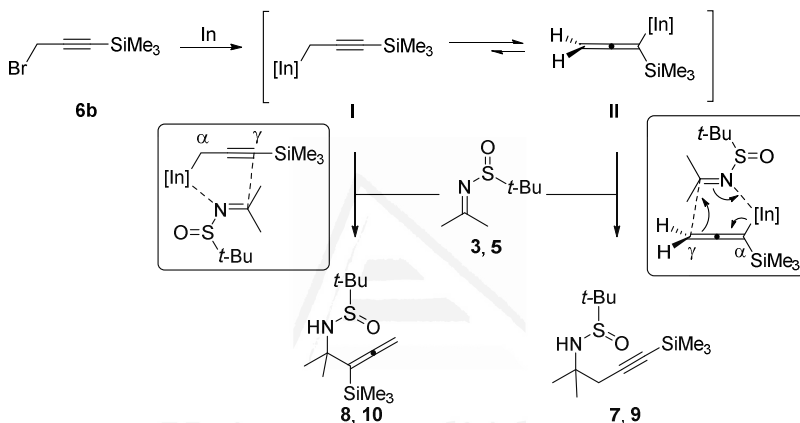
Tabla 3. Propargilación de *N*-*tert*-butanosulfinil cetiminas 5.^a

II.1.3.3. Aspectos mecanísticos de la propargilación de *N*-*tert*-butanosulfinil iminas 3 y 5 con 3-bromo-1-trimetilsililpropino 6b

II.1.3.3.1. Regioquímica en la propargilación de *N*-*tert*-butanosulfinil iminas 3 y 5 con 3-bromo-1-trimetilsililpropino 6b

Tal y como se indica en las Tablas 2 y 3, el producto de reacción mayoritario en la reacción de las *N*-*tert*-butanosulfinil iminas 3 y 5 con 3-bromo-1-trimetilsililpropino 6b es el correspondiente producto de propargilación. La estructura del intermedio organoíndico formado determina la regioquímica en el producto de adición, por lo que es importante conocer su naturaleza. La reducción de 3-bromo-1-trimetilsililpropino 6b con indio metal genera en primer lugar el correspondiente propargilindio intermedio I, el cual sufre una transposición metalotrópica para generar el alenilindio intermedio II, estando ambas especies en equilibrio. Se ha propuesto que un estado de transición de 6 centros de tipo Zimmerman-Traxler opera en las alilaciones en condiciones Barbier en

las que están implicados sistemas de alilindio, teniendo lugar siempre γ -adición en lugar de α -adición en estos sistemas.⁴¹ En nuestro caso, la especie que predomina en el equilibrio es el correspondiente alenil derivado **II**, al ser más estable que el sistema propargílico **I**, debido al efecto estabilizador que ejerce el silicio sobre los carbaniones en α . De esta manera, la reacción del intermedio **II** en posición γ con la iminas **3** y **5** a través de un estado de transición de tipo Zimmerman-Traxler lleva a la formación de manera mayoritaria de los derivados de propargilamina **7** y **9** (Esquema 15).



Esquema 15

II.1.3.3.2. Estereoquímica en la propargilación de N-terc-butanosulfinil iminas **3** y **5** con 3-bromo-1-trimetilsililpropino **6b**

La configuración del centro estereogénico creado en el proceso de propargilación fue determinada comparando los espectros de RMN de ^1H de los compuestos **7cb** y **7fb**, obtenidos a través de la metodología aquí descrita, con los productos de propargilación de las aldiminas **3c** y **3f** obtenidos por el grupo de Chemla cuando se utilizó como agente de propargilación el correspondiente bromuro de 1-trimetilsililalenoilzinc.³⁷ Se encontró que la configuración del diastereoisómero minoritario en nuestro proceso de propargilación era la misma que la del producto mayoritario en la propargilación con el derivado de alenilzinc. Esto indicaba que el curso estereoquímico en la adición del derivado alénico de indio **II** y el de zinc³⁷ era diferente. Así, asumimos que en nuestro

caso el ataque nucleofílico ocurre por la cara-*Si* para las iminas con configuración R_S , y por la cara-*Re* en los isómeros con configuración S_S (lo contrario que con los derivados de zinc), de igual manera que en los procesos de alilación de este tipo de aldiminas **3** y cetiminas **5**⁴⁰ mediados por indio, campo en el que nuestro grupo de investigación tiene una amplia experiencia. La estructura propuesta para el compuesto *ent*-**9db** (Tabla 3), obtenido por propargilación de la imina *ent*-**5d** derivada de la imina de la ciclohex-2-enona, se ha hecho por analogía al producto de alilación mediada por indio de la misma cetimina.⁴⁰ En el caso de la propargilación con el derivado de zinc, se ha propuesto un modelo de estado de transición **TSI** de seis centros en el que el átomo de zinc se coordina solamente al átomo de nitrógeno de la imina, la cual adopta la conformación más estable de tipo *s-cis* (Figura 4), teniendo lugar en este caso la adición nucleofílica por la cara-*Re* en el caso de las iminas con configuración R_S . Para explicar el curso estereoquímico de la reacción de propargilación mediada por indio metal, proponemos la participación de un modelo de estado de transición **TSII** de seis centros también, en el que ahora el átomo de indio se coordina simultáneamente a los átomos de nitrógeno y de oxígeno de la imina (Figura 4), fijando una conformación en la que el ataque nucleofílico ocurre por la cara menos impedida que es la cara-*Si* para las iminas con configuración R_S .

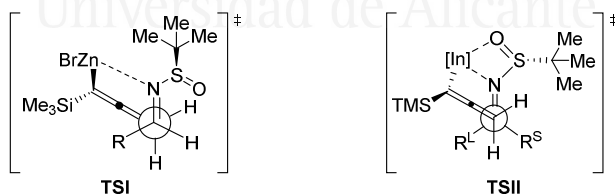
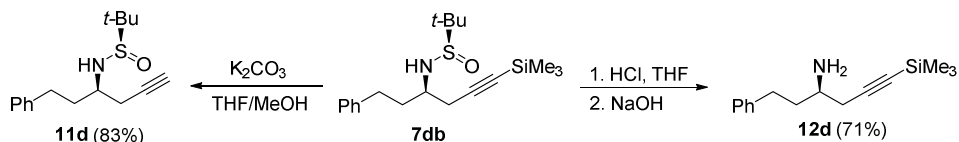


Figura 4

II.1.3.4. Desprotección selectiva de los grupos protectores silicio y sulfínilo

Por último, se llevó a cabo la desprotección selectiva de los grupos alquino terminal y amino, por eliminación de los grupos protectores $-\text{SiMe}_3$ y *t*-BS. Así, cuando se trató el compuesto **7db** con carbonato de potasio en una mezcla de THF y metanol

se obtuvo exclusivamente el producto desililado **11d** con un 83% de rendimiento. Por otro lado, cuando el mismo compuesto de partida se trató primero con una disolución de ácido clorhídrico 6M en THF a 0 °C, y una vez comprobada la desaparición de todo el producto de partida por CCF, con una disolución de hidróxido de sodio, se produjo la desulfonilación generando la amina libre **12d** como único producto de reacción, con un rendimiento en este caso del 71% (Esquema 16).



Esquema 16

II.2. Síntesis estereoselectiva de 2-(aminoalquil)-benzofuranos e indoles y tetrahidro-benzofuranos e indoles 1,3-disustituídos

II.2.1. Introducción

Los compuestos que contienen una unidad indol con un sustituyente 2-aminoalquilo en la posición-3 forman parte de una familia de aminas quirales que son de gran interés para químicos y farmacéuticos debido principalmente a su posible actividad fisiológica. Muchos alcaloides que contienen esta unidad se han utilizado desde la antigüedad como psicotrópicos, estimulantes y venenos. Todos estos productos naturales derivan del aminoácido triptófano⁴² y muestran una gran variedad estructural, yendo desde la más simple, como la triptamina, que es un agonista no selectivo del receptor de serotonina y también un agente promotor de la liberación de serotonina-norefedrina-dopamina en el organismo,⁴³ a una mucho más compleja como por ejemplo la harmina, un alcaloide fluorescente que inhibe de forma reversible monoamina oxidasas y muestra también citotoxicidad frente a diferentes líneas celulares.⁴⁴ De estructura también compleja es el ácido lisérgico, precursor de diferentes alcaloides derivados de ergolina, utilizado como drogas psicodélicas. Otros alcaloides de este tipo con estructuras más complejas son la estricnina, un veneno que produce convulsiones musculares, aislado de las semillas del árbol *Strychnos nux-vomica*,⁴⁵ y el derivado bisindólico, voacamina, encontrado en la especie *Voacanga Africana* (Figura 5).⁴⁶

Los benzofuranos e indoles que portan en su estructura un sustituyente 2-aminoalquilo en la posición-2 con estructuras generales **III** y **IV** (Figura 5) son menos comunes que sus regioisómeros con el sustituyente en posición-3, habiendo sido algunos de estos compuestos sintetizados con la intención de estudiar su actividad biológica. Así, algunos compuestos derivados del benzofurano de tipo **III** han mostrado un aumento significativo y selectivo de la transmisión del impulso nervioso en el cerebro por liberación de catecolaminas y serotonina,⁴⁷ así como de la actividad antagonística del receptor de la histamina H₃.⁴⁸ Por otro lado, se ha encontrado que algunos derivados de los indoles de tipo **IV** actuaban como inhibidores de la liberación

intracelular de cationes Ca^{2+} en células humanas madre o troncales,⁴⁹ o como agonistas del receptor de la serotonina.⁵⁰

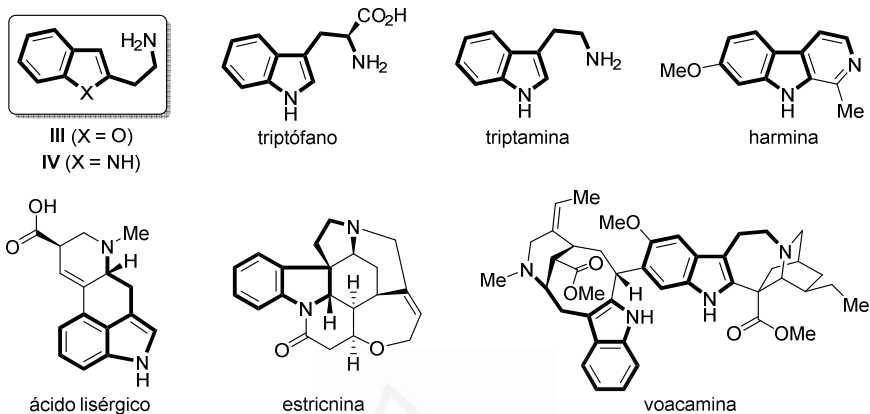


Figura 5

II.2.2. Objetivo

Teniendo en cuenta el potencial interés de 2-aminoalquil benzofuranos e indoles del tipo **III** y **IV** con respecto a su actividad biológica, se decidió investigar nuevos caminos sintéticos para obtener estos compuestos y otros derivados poliheterocíclicos de forma enantioméricamente pura partiendo de *N-terc*-butanosulfinil homopropargilaminas y *orto*-yodoanilina u *orto*-yodofenol, mediante acoplamientos de Sonogashira y distintos tipos de ciclaciones (Figura 6).

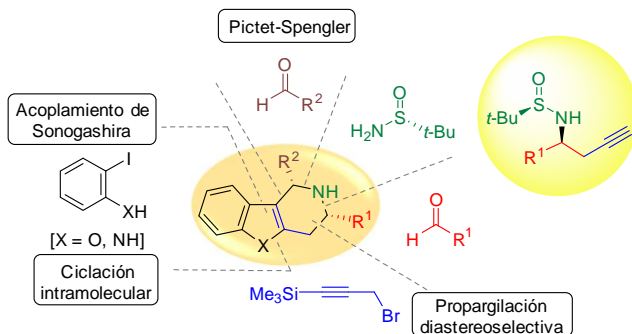


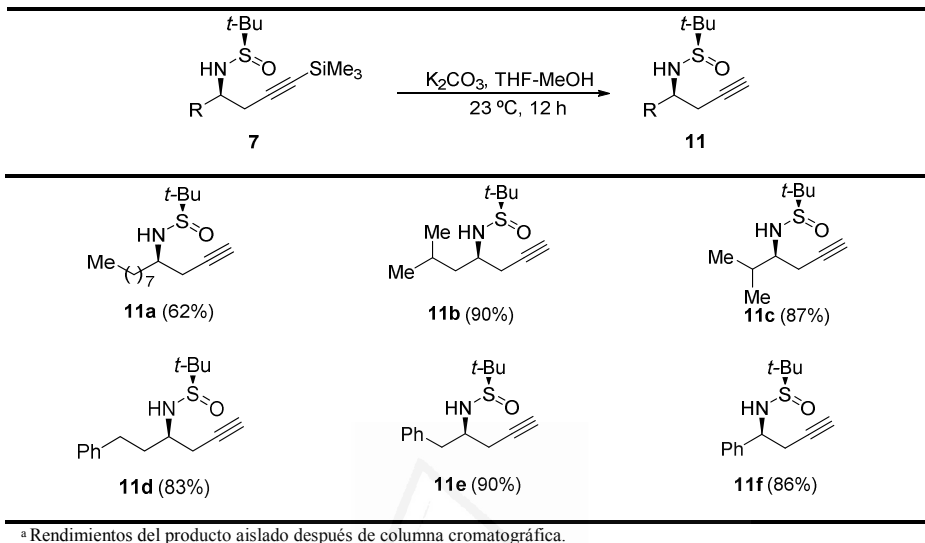
Figura 6

II.2.3. Discusión de resultados

II.2.3.1. Síntesis de N-terc-butanosulfinil homopropargilaminas 11

En primer lugar se intentó llevar a cabo la reacción de Sila-Sonogashira a partir de las aminas homopropargílicas enantioméricamente puras **7**. Sin embargo todos los intentos de reacción entre la amina homopropargílica **7db** y *orto*-yodofenol **13** utilizando un catalizador de paladio(0), en presencia de CuCl en DMF,⁵¹ o de una mezcla de fluoruro de potasio/alúmina bajo radiación de microondas,⁵² resultaron fallidos, observándose únicamente la descomposición del reactivo de partida **7db**.

Para evitar las posibles perturbaciones que pudiera originar el grupo trimetilsililo en esta transformación, se realizó la reacción de desililación en presencia de carbonato de potasio en una mezcla de THF y metanol durante 12 horas. Estas suaves condiciones de reacción, descritas en el apartado II.1.3.4. de esta Memoria, generaron los alquinos terminales **11** con buenos rendimientos (Tabla 4).

Tabla 4. Desililación de homopropargil aminas 7.^a

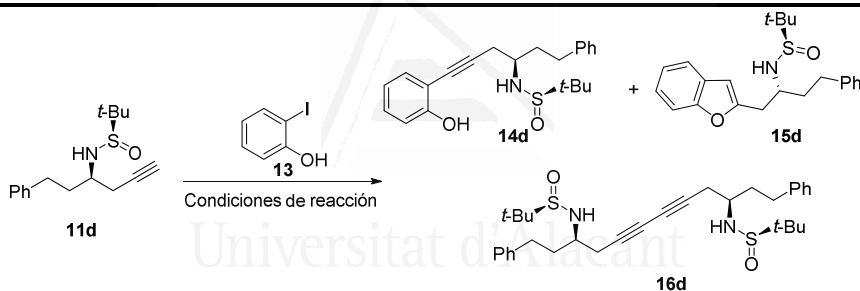
II.2.3.2. Síntesis de 2-(2-aminoalquil)benzofuranos 15 a partir de N-terc-butanosulfinil homopropargilaminas 11 y orto-yodofenol 13

II.2.3.2.1. Optimización de las condiciones de reacción

El compuesto **11d**, fue elegido como modelo para llevar a cabo el estudio y la optimización del proceso de reacción tándem de acoplamiento Sonogashira-ciclación entre las homopropargil aminas desililadas **11** y el *orto*-yodofenol **13**. Se encontró en primer lugar que la reacción entre los compuestos **11d** y **13** en presencia de cantidades catalíticas de Pd(PPh₃)₃ (2 mol%) y CuI (2 mol%), en Et₃N a temperatura ambiente durante 14 horas, dio lugar al producto de acoplamiento cruzado **14d** como producto mayoritario, junto con el producto deseado **15d** y el compuesto **16d**, que resulta de la reacción de homoacoplamiento del alquino terminal **11d** (Tabla 5, entrada 1). Al aumentar la temperatura a 40 °C, el producto de homoacoplamiento **16d** se obtuvo mayoritariamente, junto con **14d** y **15d** en prácticamente igual proporción (Tabla 5, entrada 2). A 60 °C el producto de homoacoplamiento **16d** se formó en similar

proporción a cuando la reacción se llevó a cabo a 40 °C, pero bajo estas condiciones, aumentó la cantidad del producto deseado **15d**, que se forma necesariamente por ciclación a partir del producto de acoplamiento cruzado **14d** (Tabla 5, entrada 3).⁵³ Afortunadamente, la formación del compuesto no deseado **16d** se minimizó cuando la reacción se llevó a cabo a 60 °C bajo irradiación por microondas, aumentando a su vez la proporción del compuesto ciclado **15d** cuando se incrementó el tiempo de reacción de 15 a 45 minutos (Tabla 5, entradas de 4 a 6). Por otro lado, tiempos más largos de reacción condujeron a rendimientos menores, observándose la descomposición del producto deseado **15d**.

Tabla 5. Optimización de las condiciones de reacción de acoplamiento-ciclación de **11g** y *ortho*-yodofenol **13**.

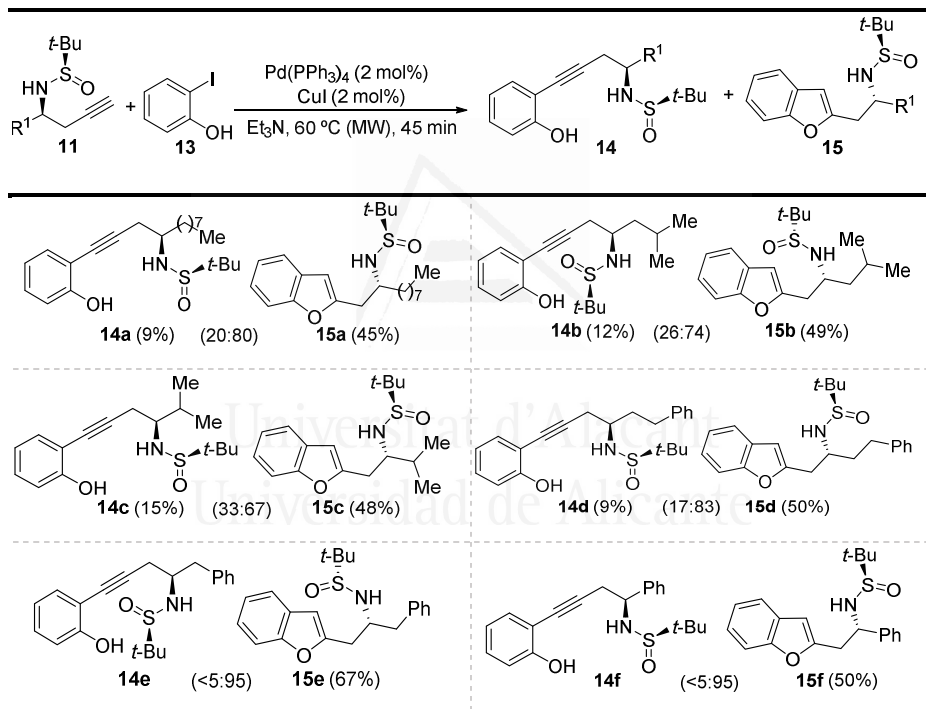


Entrada	Condiciones de reacción	14d:15d:16d ^a
1	Pd(PPh ₃) ₄ (2 mol%), CuI (2 mol%), Et ₃ N, 23 °C, 14 h	51:23:26
2	Pd(PPh ₃) ₄ (2 mol%), CuI (2 mol%), Et ₃ N, 40 °C, 6 h	26:27:47
3	Pd(PPh ₃) ₄ (2 mol%), CuI (2 mol%), Et ₃ N, 60 °C, 14 h	4:49:47
4	Pd(PPh ₃) ₄ (2 mol%), CuI (2 mol%), Et ₃ N, 60 °C (MW), 15 min	39:52:9
5	Pd(PPh ₃) ₄ (2 mol%), CuI (2 mol%), Et ₃ N, 60 °C (MW), 30 min	28:64:8
6	Pd(PPh ₃) ₄ (2 mol%), CuI (2 mol%), Et ₃ N, 60 °C (MW), 45 min	16:81:3

^a La relación de productos de reacción se determinó por análisis del espectro de RMN de ¹H del crudo de reacción. En todos los casos se observó la desaparición del reactivo de partida **11d**.

II.2.3.2.2. Alcance de la reacción

Las condiciones de reacción recogidas en la entrada 6 de la Tabla 5 fueron las que proporcionaron el rendimiento más elevado del producto de reacción esperado **15d**. Se estudió este proceso tándem acoplamiento Sonogashira-ciclación intramolecular empleando estas condiciones de reacción con diferentes homopropargilaminas **11**. En todos los casos, los correspondientes benzofuranos **15** se obtuvieron como productos

Tabla 6. Síntesis de derivados de benzofurano 2-(2-aminoalquil) sustituidos **15**.^a

^a La proporción **14**:**15** dada entre paréntesis fue determinada por análisis del espectro de ^1H -RMN del crudo de reacción. Los rendimientos se refieren al producto aislado tras purificación por columna cromatográfica.

mayoritarios, observándose la formación del producto de acoplamiento cruzado de Sonogashira **14** en menor proporción. Cabe destacar que en el caso de las homopropargilaminas **11e** y **11f** derivadas de fenilacetaldehído y benzaldehído, respectivamente, los correspondientes compuestos **14** no fueron detectados. En los

demás casos los productos **14** y **15** se formaron en proporciones comprendidas entre 33:67 y 17:83. Los compuestos **15** pudieron ser fácilmente aislados de la mezcla de reacción con tras purificación por columna cromatográfica (Tabla 6).

II.2.3.3. Síntesis de tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]benzofuranos **18**

A partir de los derivados de furano 2-(2-aminoalquil) sustituidos **15**, se pueden obtener fácilmente las aminas libres **17**, eliminando el grupo sulfínico por tratamiento sucesivo en metanol del compuesto **15** con una disolución 4M de cloruro de hidrógeno en dioxano, y de una disolución saturada de bicarbonato de sodio. A continuación, la amina libre **17**, sin purificación previa, fue tratada con el correspondiente aldehído en diclorometano a temperatura ambiente, dando lugar a la formación de las correspondientes iminas. Esta reacción fue seguida por cromatografía de gases y necesitó alrededor de 5 horas para que se consumiera todo el reactivo de partida. Una vez formada la imina, se añadió sulfato de magnesio anhidro y, tras filtración del sólido y eliminación del disolvente a presión reducida, el crudo obtenido fue tratado con ácido trifluoroacético (TFA), calentándose la mezcla de reacción a continuación a 90 °C durante 24 horas en un tubo de presión. De esta manera, tras una sustitución electrófila aromática en la posición-3 del sistema de benzofurano se obtuvieron distintos compuestos tetrahidropiridofuranos **18** con diferentes rendimientos. En el caso del formaldehído, se utilizaron 1.5 equivalentes de solución acuosa de formaldehído al 37% para llevar a cabo la ciclación de tipo Pictet-Spengler (Tabla 7). Sorprendentemente, en el caso del compuesto **15e** ($R^1 = \text{CH}_2\text{Ph}$), derivado de la imina del fenilacetaldehído, junto con el tetrahidropiridofurano esperado **18ea**, se observó la formación de una cantidad significativa del compuesto pentacíclico **18ea'** como resultado de una doble sustitución electrófila aromática, en la que participaría también el grupo fenilo del fenilacetaldehído de partida. Esta doble sustitución electrófila aromática no se observó partiendo del compuesto **15f** ($R^1 = \text{Ph}$), derivado de la imina del benzaldehído. En este caso, la ciclación de Pictet-Spengler con el grupo fenilo del benzaldehído para dar lugar a un anillo de cinco miembros no tuvo lugar bajo las condiciones de reacción utilizadas,

Tabla 7. Síntesis de tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]benzofuranos 18.^a

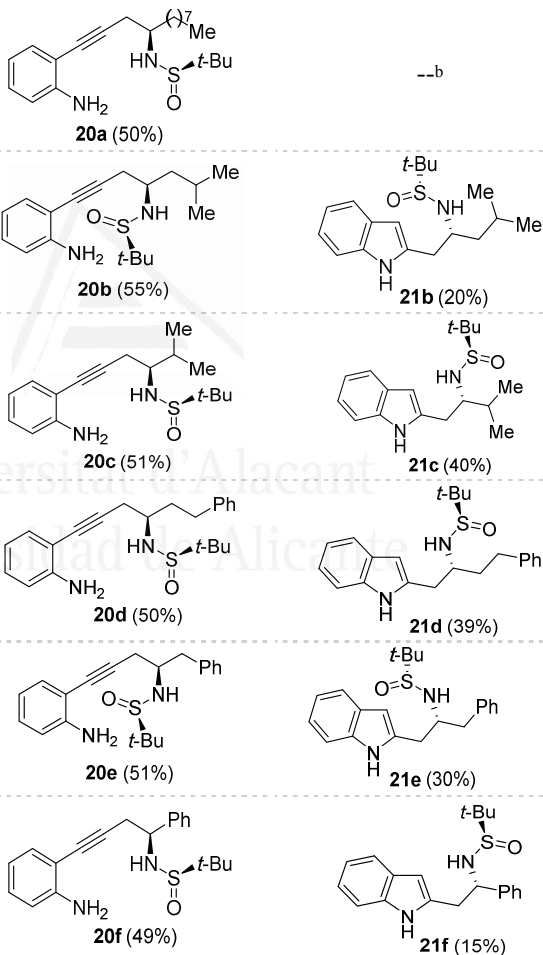
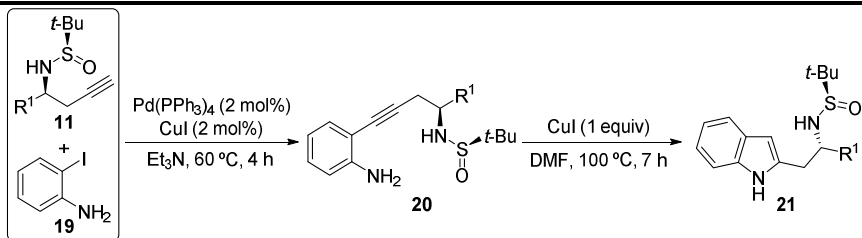
Entrada	R ² CHO	Benzofurano 15	No.	Estructura	Rdto. (%)
1		15a [R ¹ = Me(CH ₂) ₇]	18aa		45
2		15e [R ¹ = PhCH ₂]	18ea		47
			18ea'		33
3		15f [R ¹ = Ph]	18fa		45
4		15e [R ¹ = PhCH ₂]	18eb		30
5		15f [R ¹ = Ph]	18fb		46
6		15d [R ¹ = Ph(CH ₂) ₂]	18dc		55
7		15e [R ¹ = PhCH ₂]	18ec		50

^a Rendimientos obtenidos tras purificación por columna cromatográfica.

obteniéndose exclusivamente el compuesto **18fa**. Cabe destacar que en el caso de otros aldehídos, como isobutiraldehído y benzaldehído, los tetrahidropiridofuranos 1,3-disustituídos esperados **18** se obtuvieron como un único diastereoisómero. Experimentos NOESY indicaron que la configuración relativa era *sin* en estos compuestos. Además, a diferencia de la doble ciclación observada cuando se utilizó el formaldehído, ésta no tuvo lugar cuando el compuesto **17e** ($R^1 = \text{CH}_2\text{Ph}$) reaccionó con isobutiraldehído y benzaldehído.

II.2.3.4. Síntesis de 2-(2-aminoalquil)indoles **21** a partir de *N*-terc-butanosulfinil homopropargilaminas **11** y orto-yodoanilina **19**

Desafortunadamente, la reacción de las homopropargilaminas **11** con orto-yodoanilina **19** llevó a la formación de los productos de acoplamiento **20** con muy bajos rendimientos bajo las condiciones de reacción optimizadas en el caso del orto-yodofenol **13** (Tabla 5, entrada 6), no encontrándose los productos de ciclación esperados **21**, teniendo lugar sobre todo la descomposición de los derivados de homopropargilamina de partida **11**. Por este motivo se decidió llevar a cabo el proceso por pasos: en primer lugar, la reacción de acoplamiento de Sonogashira bajo condiciones térmicas y, a continuación, la ciclación intramolecular para formar el anillo de cinco miembros del sistema indólico. El acoplamiento catalizado por paladio entre los alquinos terminales **11** y orto-yodoanilina **19**, en trietilamina a 60 °C condujo a los compuestos **20** con rendimientos moderados. A continuación, el tratamiento de los compuestos **20** con un equivalente de CuI en DMF a 100 °C llevó a la formación de los esperados 2-(2-aminoalquil)indoles **21**.⁵⁴ A pesar de que el seguimiento de la reacción por CCF mostraba la transformación de los productos de partida en un único producto de reacción con una mancha clara tras el revelado, los compuestos **21** se obtuvieron sorprendentemente con bajos rendimientos tras purificación por columna cromatográfica. Incluso en el caso del derivado de anilina **20a**, el deseado indol **21a** no pudo ser aislado en cantidades significativas para poder ser caracterizado (Tabla 8).

Tabla 8. Síntesis de 2-(2-aminoalquil)indoles **21** a partir de alquinos terminales **11**.^a

^a Rendimientos obtenidos tras purificación por columna cromatográfica. ^b No pudo ser aislado en cantidades significativas para poder ser caracterizado.

II.2.3.5. Síntesis de tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indoles 23

Para finalizar, los tetrahidropiridoindoles **23** se prepararon a partir de los compuestos **21**, siguiendo la misma estrategia descrita en la Tabla 7: en primer lugar eliminación del grupo *tert*-butanosulfinilo bajo condiciones ácidas y, a continuación, la reacción de la amina libre **22** con un aldehído en presencia de ácido trifluoroacético (Tabla 9). Los rendimientos obtenidos fueron similares a los observados en el caso de

Tabla 9. Síntesis de tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indoles 23.^a

Entrada	R ² CHO	Indol 21	No.	Estructura	Rdto. (%)
1		21b [R ¹ = <i>i</i> -PrCH ₂]	23b d		45
2		21d [R ¹ = Ph(CH ₂) ₇]	23d b		55
3		21b [R ¹ = <i>i</i> -PrCH ₂]	23bc		52
4		21d [R ¹ = Ph(CH ₂) ₇]	23dc		47

^a Rendimientos obtenidos tras purificación por columna cromatográfica.

los compuestos **18**. En este caso, la configuración relativa de los sustituyentes en las posiciones-1 y 3 en los tetrahidropiridindoindoles **23** resultó ser de nuevo *cis* (Tabla 9).



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

II.3. Metátesis de cierre de anillo en eninos: Síntesis de 1,3-dienos cíclicos

II.3.1. Introducción

La metátesis de cierre de anillo (ring closing metathesis) es una reacción importante en síntesis orgánica porque permite acceder a sistemas cíclicos insaturados a partir de sistemas lineales que portan en la estructura enlaces dobles o triples carbono-carbono en posiciones terminales. Especial interés presenta la reacción de metátesis de cierre de anillo en eninos porque se obtienen 1,3-dienos cíclicos, en los que uno de los dobles enlaces es exocíclico. Estos son intermedios sintéticos de gran versatilidad porque pueden participar en gran cantidad de procesos, como reacciones de cicloadición, adición electrofílica, etc. La primera reacción de este tipo fue descrita por Katz y Sivavec en 1985 utilizando un complejo carbeno de Fischer derivado de wolframio.⁵⁵ Posteriormente se utilizaron complejos de molibdeno y cromo. Sin embargo, fue con el desarrollo de distintos catalizadores de rutenio cuando se mejoró la selectividad y extensión de la reacción de metátesis de cierre de anillo de eninos. Las investigaciones de Grubbs dieron lugar a tres generaciones de catalizadores. Los complejos de rutenio de Hoveyda y Blechert se consideran de la familia de catalizadores de Grubbs con grupos quelantes más débiles (Figura 7).⁵⁶

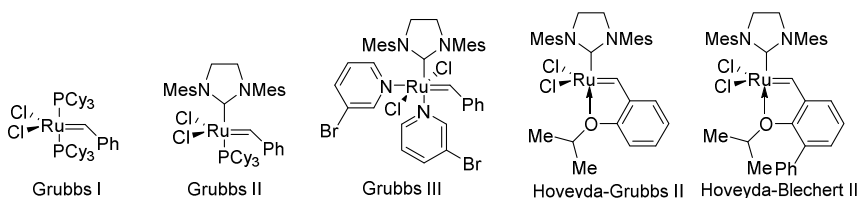
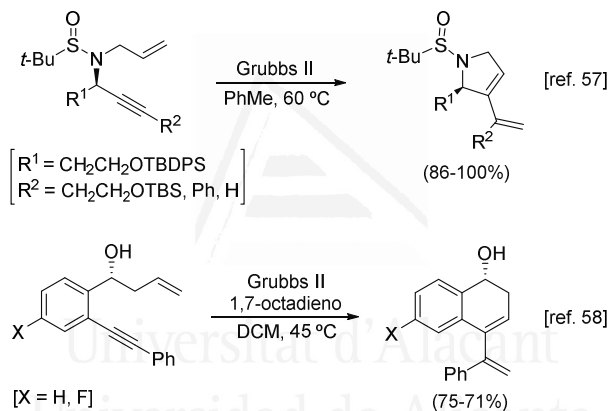


Figura 7

En 2010 el grupo de Tan estudió la reacción de metátesis de cierre de anillo en distintos eninos derivados de propargilaminas sustituidas en el átomo de nitrógeno con los grupos alilo y *N-terc*-butanosulfinilo, obteniéndose como productos de reacción

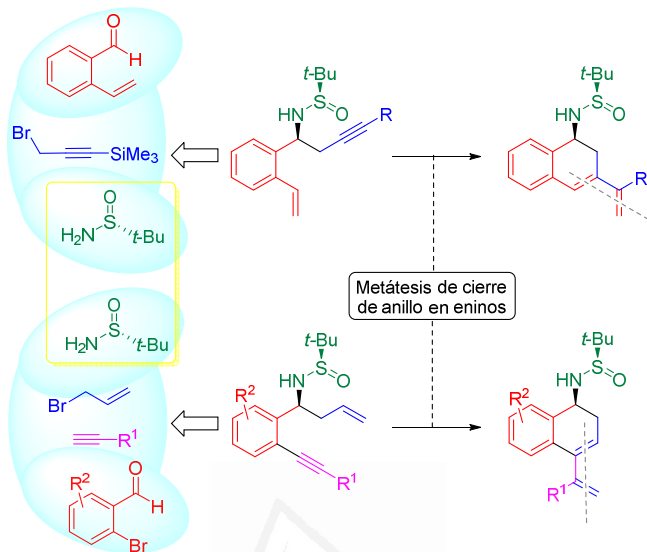
vinilpirrolinas con altos rendimientos cuando los procesos se llevaron a cabo en presencia del catalizador de Grubbs de segunda generación (Esquema 17).⁵⁷ Más recientemente, el grupo de Fustero estudió la reacción de metátesis de cierre de anillo en derivados de alcoholes homoalílicos con anillos aromáticos *orto*-alquínil sustituidos, preparados por alilación estereoselectiva de aldehídos aromáticos catalizado por un ácido de Brønsted, utilizando también el catalizador de Grubbs de segunda generación, en presencia de 1,7-octadieno como aditivo. En este caso los correspondientes dienos cíclicos fueron obtenidos con buenos rendimientos y alta pureza enantiomérica (Esquema 17).⁵⁸



Esquema 17

II.3.2. Objetivo

Debido al interés que presenta la síntesis de compuestos 1,3-diénicos cíclicos quirales por su potencial uso como precursores de moléculas más complejas, se consideró de interés el estudio de la reacción de metátesis de cierre de anillo en diferentes eninos quirales, fácilmente accesibles aplicando metodologías desarrolladas en nuestro grupo de investigación, como la propargilación de *N-terc*-butanosulfinil iminas aromáticas *orto*-vinil sustituidas, o la alilación de *N-terc*-butanosulfinil iminas aromáticas *orto*-alquínil sustituidas (Esquema 18).



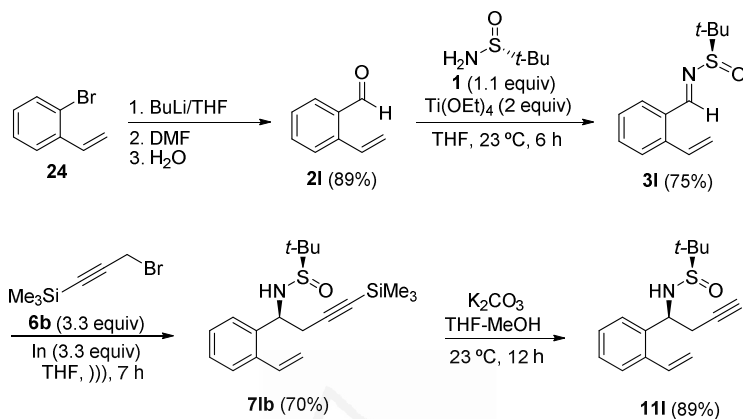
Esquema 18

II.3.3. Discusión de resultados

II.3.3.1. Intento de síntesis de derivados de 3-vinil-1,2-dihidronaftalen-1-amina 25

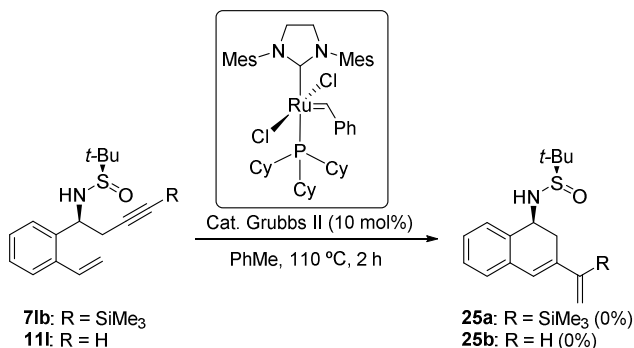
En primer lugar se llevó a cabo la síntesis de los productos de propargilación **71b** y **111**. Para ello se preparó el aldehído **21** a partir de *orto*-bromoestireno **24**, por tratamiento con *n*-butillitio en THF (formación del compuesto organolítico por intercambio bromo-litio), seguido de adición de *N,N*-dimetilformamida (DMF) e hidrólisis final. El aldehído **21** se obtuvo con un rendimiento del 89%, no siendo necesaria su purificación para llevar a cabo el siguiente paso de reacción. A continuación se llevó a cabo la condensación de **21** y la (*R*)-*tert*-butanosulfinamida **1**, en presencia de $\text{Ti}(\text{OEt})_4$, dando lugar a la *N-tert*-butanosulfinil imina **31** con un rendimiento del 75%. La propargilación diastereoselectiva de **31** promovida por indio, condujo al producto esperado **71b** con una alta diastereoselectividad (>98:2) y 70% de rendimiento. Finalmente, el tratamiento de **71b** con carbonato de potasio en una mezcla

de THF y metanol durante 12 horas llevó a la formación del alquino terminal **111** con un rendimiento del 89% (Esquema 19).



Esquema 19

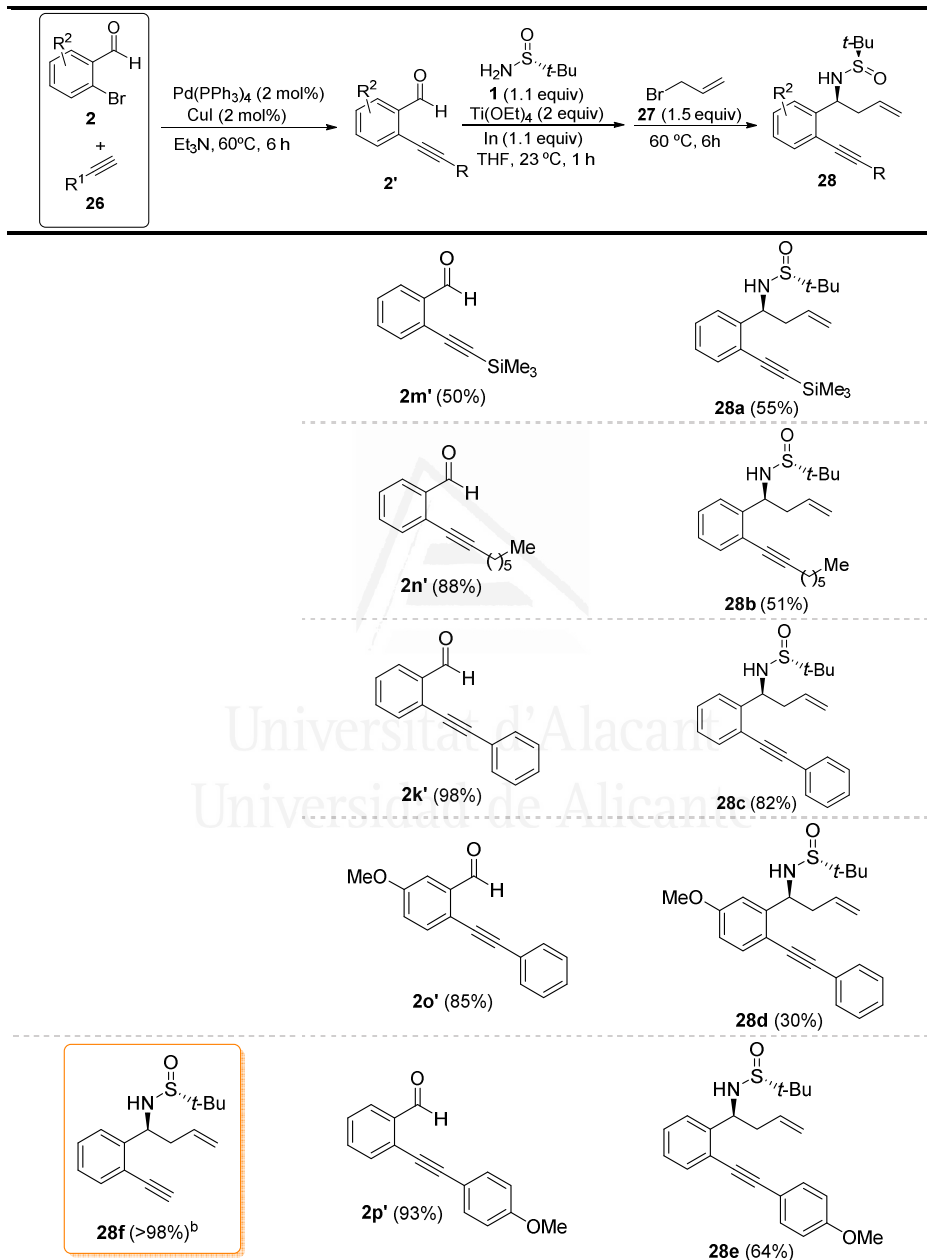
Una vez sintetizados los compuestos **71b** y **111** se intentó llevar a cabo la reacción de metátesis de cierre de anillo en estos sistemas enínicos, utilizando las condiciones de reacción descritas por Bolm en la síntesis de distintas sulfoximinas cíclicas.⁵⁹ Así pues, los productos de propargilación **71b** y **111** se trataron con el catalizador de Grubbs II, a reflujo de tolueno durante 2 horas. Desafortunadamente, en ninguno de los dos casos se detectó el producto deseado **25**, recuperándose el compuesto de partida sin reaccionar (Esquema 20).



Esquema 20

II.3.3.2. Síntesis de derivados de 4-vinil-1,2-dihidronaftalen-1-amina 29

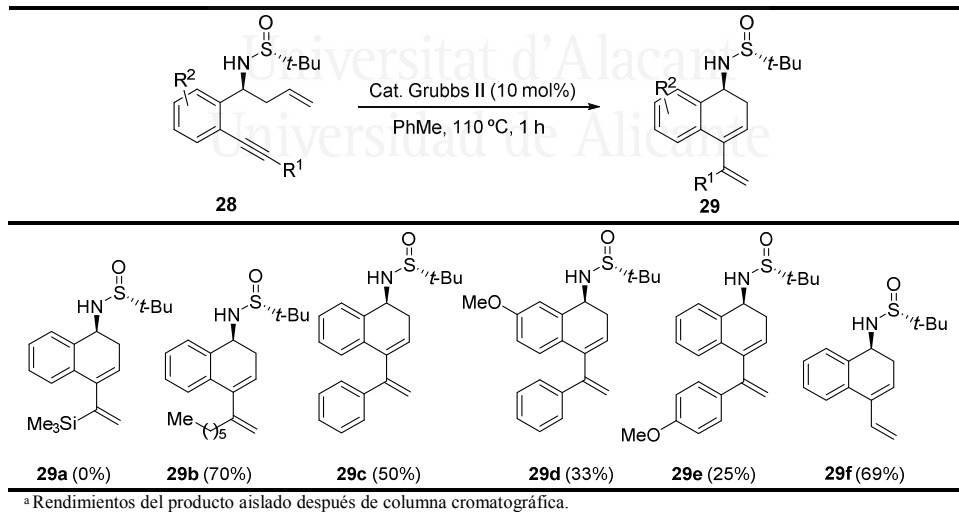
Se estudió también la reacción de metátesis de cierre de anillo en otros sistemas enínicos diferentes a los compuestos **71b** y **111**, obtenidos por propargilación de la *N-terc*-butanosulfinil imina quiral **31**, en los que se invierte la disposición relativa del doble y triple enlace. Estos nuevos sistemas enínicos **28** se prepararon en dos operaciones sintéticas a partir de los *orto*-bromobenzaldehídos **2**. En primer lugar, se sintetizaron los aldehídos **2'** mediante el acoplamiento de Sonogashira con distintos alquinos **26** en presencia de un catalizador de Pd(0), una cantidad catalítica de CuI en trietilamina a 50 °C durante 6 h. Los correspondientes aldehídos **2'** se obtuvieron en todos los casos con buenos rendimientos. A continuación los compuestos **28** fueron preparados mediante la amino alilación de los aldehídos **2'** por tratamiento primero durante 1 hora a temperatura ambiente con (*R*)-*terc*-butanosulfinamida **1** en presencia de Ti(OEt)₄, seguido de la adición de indio metal y bromuro de alilo **27** y calentamiento a 60 °C durante 6 horas. Este proceso fue realizado de forma *one-pot*, controlando la formación de las *N-terc*-butanosulfinil iminas por CCF y llevando a cabo la reacción de alilación sin necesidad de aislar la imina intermedia. Como se puede observar en la Tabla 10, los eninos esperados **28** se obtuvieron en la mayoría de los casos con rendimientos de moderados a buenos. El menor rendimiento se obtuvo en el caso del aldehído **2o'** con un sustituyente electrón-donor, formándose en este caso el sistema enínico **28d** con un rendimiento del 30%. Por otro lado, el enino más simple de la serie **28f** se obtuvo con un rendimiento prácticamente cuantitativo por desililación del compuesto **28a**.

Tabla 10. Síntesis de compuestos enínicos 28.^a

^a Rendimientos del producto aislado después de columna cromatográfica. ^b Rendimiento correspondiente a la desililación del compuesto 28a.

Una vez preparados los eninos **28**, se llevó a cabo la síntesis de los 1,3-dienos **29** aplicando las condiciones de reacción descritas anteriormente, en las que se utiliza un 10 mol% del catalizador de Grubbs II, a 110 °C durante 1 hora (Tabla 11). Afortunadamente, en esta ocasión los esperados 1,3-dienos **29** se obtuvieron con rendimientos variables, salvo en el caso del derivado sililado **28a** ($R^1 = \text{SiMe}_3$), donde la metátesis de cierre de anillo no tuvo lugar, recuperándose el enino de partida. Los rendimientos más elevados fueron obtenidos en el caso de los eninos **28b** [$R^1 = (\text{CH}_2)_5\text{Me}$] y **28f** ($R^1 = \text{H}$) que proceden de alquinos **26** no aril sustituidos, aislándose los correspondientes 1,3-dienos **29b** y **29f**, con rendimientos del 70 y 69%, respectivamente. Por otro lado, los rendimientos más bajos se obtuvieron en el caso de los eninos **28d** y **28e**, que portan un sustituyente metóxido electrón-donor en uno de los anillos aromáticos presentes en su estructura. En este caso, los correspondientes eninos **29d** y **29e** fueron aislados con rendimientos relativamente bajos del 33% y 25%, respectivamente (Tabla 11).

Tabla 11. Síntesis de derivados de 4-vinil-1,2-dihidronaftalen-1-amina **29**.^a

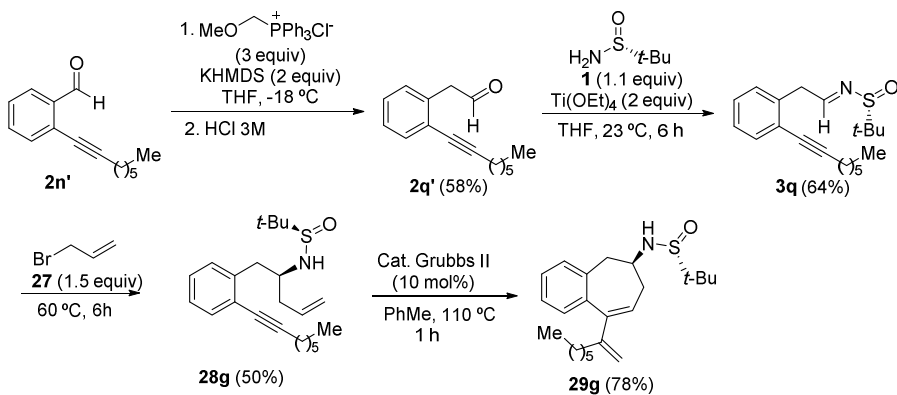


^a Rendimientos del producto aislado después de columna cromatográfica.

II.3.3.3. Síntesis de un derivado de 9-vinil-6,7-dihidrobencof[7]anulen-6-amina **29g**

En todos los 1,3-dienos **29** recogidos en la Tabla 11, la metátesis de cierre de anillo conduce a la formación de un ciclo de seis eslabones. Con el propósito de ampliar el alcance de esta reacción, se abordó el estudio de la misma en un sistema que llevase a la formación de un ciclo de siete eslabones. En la estrategia sintética propuesta se partió del aldehído previamente sintetizado **2n'**, el cual se transformó en el aldehído **2q'**. Este proceso de homologación se llevó a cabo a través de una reacción de Wittig con el cloruro de metoximetil trifenilfosfonio, seguida de hidrólisis ácida. A continuación se preparó la imina **3q** con un rendimiento del 64%, mediante la condensación del aldehído **2q'** con la (*R*)-*tert*-butanosulfínamida **1** en presencia de tetraetóxido de titanio como ácido de Lewis. La posterior alilación de dicha imina con bromuro de alilo en presencia de indio metal, dio lugar al esperado enino **28g** con un rendimiento del 50%. Una vez preparado el enino **28g** se llevó a cabo la reacción de metátesis de cierre de anillo utilizando las condiciones de reacción descritas en la Tabla 11. Sorprendentemente tuvo lugar la formación del dieno **29g**, que contiene un anillo de siete eslabones, menos estable que los de seis, con un rendimiento del 78%, superior a todos los ejemplos recogidos en la Tabla 11 (Esquema 21).

Todos los 1,3-dienos **29** aquí preparados portan en su estructura dos centros estereogénicos (átomo de carbono unido al nitrógeno y átomo de azufre) y son sustratos de potencial interés para llevar a cabo reacciones de cicloadición de Diels-Alder con diferentes dienófilos, pudiendo efectuarse las cicloadiciones con elevados niveles de regio- y estereoselectividad.



Esquema 21

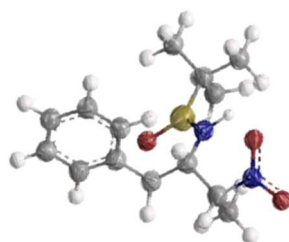


Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

II.4. Conclusiones

- La irradiación con ultrasonidos facilita la adición mediada por indio metal de bromuros de propargilo a *N-terc*-butanosulfinil iminas, teniendo lugar el proceso con elevados rendimientos y diastereoselectividades, especialmente en el caso de iminas derivadas de metil cetonas alifáticas.
- La adición de 3-bromo-1-trimetilsililpropino a *N-terc*-butanosulfinil iminas tiene lugar con mayor regioselectividad que la adición de bromuro de propargilo.
- Derivados quirales de tetrahydro-1*H*-pirido[4,3-*b*]benzofurano y tetrahydro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol pueden ser preparados a partir de *terc*-butanosulfinamida, 3-bromo-1-trimetilsililpropino, dos aldehídos y *orto*-yodofenol u *orto*-yodoanilina, respectivamente, siendo los pasos claves de estas síntesis convergentes una propargilación diastereoselectiva de una sulfinil imina, un acoplamiento de tipo Sonogashira y una condensación Pictet-Spengler en la que está implicado un ciclo heteroaromático de 5 eslabones.
- El catalizador de Grubbs de segunda generación ha mostrado ser efectivo en la reacción de metátesis de cierre de anillo de derivados de homoalilaminas *N-terc*-butanosulfinil sustituidas que portan en su estructura anillos aromáticos *orto*-alquil sustituidos, llegando a la formación de 1,3-dienos en sistemas cíclicos de 6 y 7 eslabones.

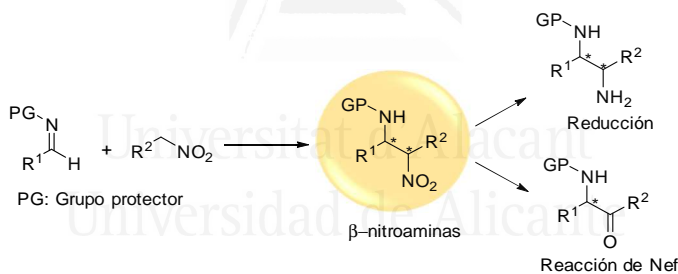
III. ACOPLAMIENTO
DIASTEREOSELECTIVO DE
N-tert-BUTANOSULFINIL
IMINAS Y NITROALCANOS:
APLICACIONES SINTÉTICAS



III.1. Acoplamiento diastereoselectivo de *N*-*tert*-butanosulfinil iminas y nitroalcanos

III.1.1. Antecedentes bibliográficos

La reacción de nitro-Manich, también conocida como reacción de aza-Henry, ha recibido especial atención durante los últimos años debido a que se trata de una herramienta sintética muy útil para formar dos centros estereogénicos contiguos que portan grupos funcionales diferentes (nitro y amino).⁶⁰ Los compuestos β -nitroamino resultantes, al tener dos funcionalidades de nitrógeno con distintos estados de oxidación, son intermedios muy versátiles, que se pueden transformar fácilmente en un amplio rango de moléculas multifuncionalizadas, como 1,2-diaminas⁶¹ y compuestos α -aminocarbonílicos, por reducción del grupo nitro, o mediante una reacción de oxidación tipo Nef, respectivamente (Esquema 22).⁶²



Esquema 22

Es por esto que la reacción de aza-Henry ha sido utilizada en algún paso de la síntesis de numerosos productos naturales y fármacos, como los recogidos en la Figura 8.⁶³

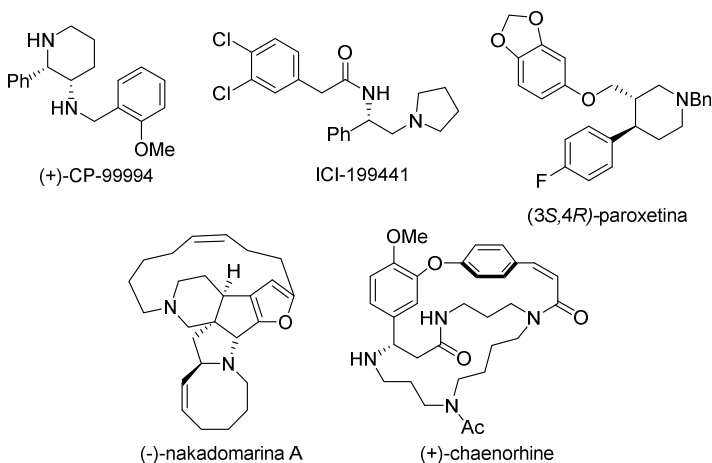
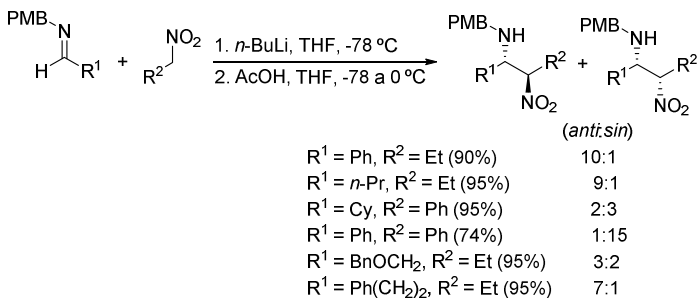


Figura 8

III.1.1.1. Reacciones de aza-Henry diastereoselectivas

III.1.1.1.1. Reacciones de aza-Henry diastereoselectivas racémicas

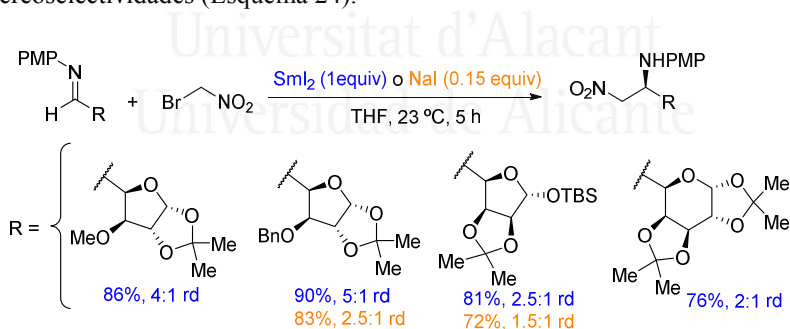
A pesar de que las adiciones nucleofílicas de nitroalcanos a iminas han sido estudiadas por numerosos grupos en el pasado,⁶⁴ en la mayoría de estos trabajos los productos de reacción eran obtenidos como mezclas de diferentes estereoisómeros. La primera reacción aza-Henry diastereoselectiva fue descrita por Anderson y sus colaboradores en 1998.⁶⁵ En este trabajo se estudiaba la adición de diferentes nitronatos de litio, formados por desprotonación de diferentes nitroalcanos con *n*-butillitio, a *N*-(*p*-metoxibencil)iminas en presencia de ácido acético. Por lo general, las β -nitroaminas se obtuvieron con buenos rendimientos, siendo el diastereoisómero *anti* el mayoritario en la mezcla de reacción (Esquema 23).



Esquema 23

III.1.1.1.2. Reacciones de aza-Henry diastereoselectivas con iminas quirales derivadas de azúcares

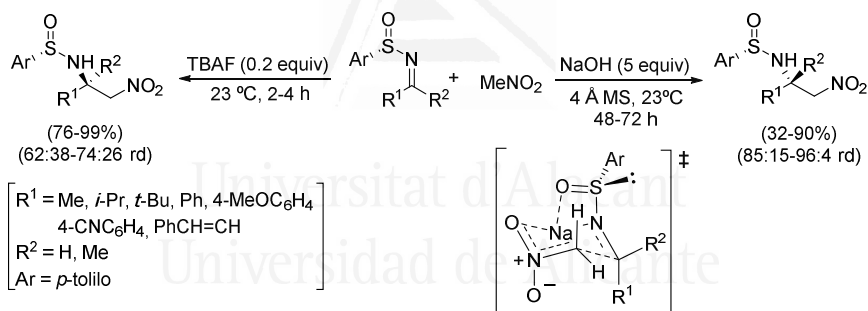
En 2012, el grupo de Rodríguez-Solla estudió la reacción aza-Henry de tipo Reformatsky haciendo reaccionar bromonitrometano con diferentes *N*-*para*-metoxifenil iminas, obtenidas a partir de aldehídos quirales derivados de distintos monosacáridos, bajo condiciones suaves de reacción, en presencia de SmI₂ y NaI, obteniendo β-nitroaminas o bromonitroaminas con elevados rendimientos y de moderadas a buenas diastereoselectividades (Esquema 24).⁶⁶



Esquema 24

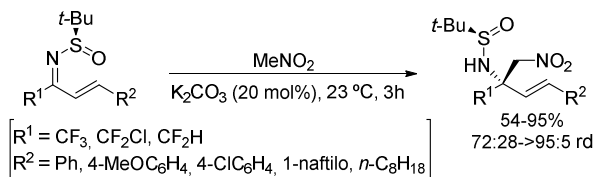
III.1.1.1.3. Reacciones de aza-Henry con *N*-sulfinil iminas quirales

En 2005 García Ruano y Cid estudiaron el uso de *N*-sulfiniliminas en las reacciones de aza-Henry. La reacción entre *para*-toluenosulfiniminas y nitrometano en presencia de un exceso de NaOH tuvo lugar con buenos rendimientos y diastereoselectividades para un amplio rango de alquil y aril iminas. Además observaron que en presencia de cantidades subestequiométricas de fluoruro de tetrabutilamio (TBAF), en lugar de NaOH, los procesos eran menos estereoselectivos, invirtiéndose a su vez la diastereoselectividad (ahora el diastereoisómero minoritario con NaOH pasaba a ser mayoritario). Para explicar este resultado, propusieron un estado de transición cíclico de seis miembros en el que el sodio se coordina simultáneamente a los oxígenos de los grupos nitro y sulfinilo, aproximándose por la cara de la imina que minimizase las interacciones estéricas desestabilizantes con el grupo *para*-tolilo (Esquema 25).⁶⁷



Esquema 25

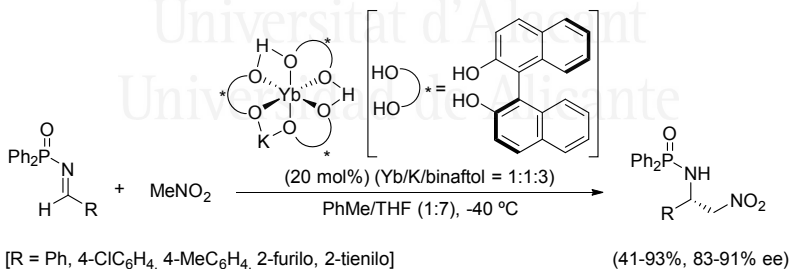
Continuando con el uso de un auxiliar quiral en la reacción asimétrica de aza-Henry, en 2011 Liu y colaboradores investigaron, por primera vez, el uso del grupo *N*-*tert*-butanosulfinilo como auxiliar quiral en este tipo de reacciones.⁶⁸ De esta manera, la reacción entre fluoroalquil *N*-*tert*-butanosulfinil cetiminas α,β -insaturadas quirales y nitrometano en presencia de 0.2 equivalentes de carbonato de potasio anhidro, tuvo lugar con buenos rendimientos y diastereoselectividades, no encontrándose productos de adición conjugada al sistema α,β -insaturado (Esquema 26).



Esquema 26

III.1.1.2. Reacciones de aza-Henry enantioselectivas

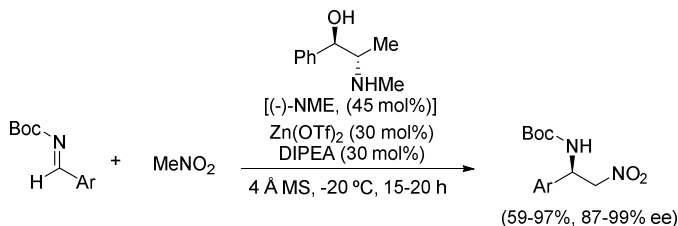
El primer ejemplo de reacción de aza-Henry asimétrica, catalizada por alcoholatos metálicos quirales, fue descrito por el grupo de Shibasaki en 1999.⁶⁹ En este trabajo se estudiaron diferentes catalizadores preparados a partir de diferentes proporciones de $\text{Yb}(\text{O}i\text{-Pr})_3$, $\text{KO}t\text{-Bu}$ y (*R*)-binaftol observando que la proporción 1:1:3 daba lugar a los mejores resultados en términos de rendimiento y enantioselectividad (Esquema 27). Este complejo heterobimetálico de Yb/K contiene posiciones de ácido de Lewis y base de Brønsted capaces de activar tanto al electrófilo como al nucleófilo, por lo que no es necesario el uso de una base. Fue efectiva en el caso del nitrometano, pero la reacción no tuvo lugar cuando se utilizaron nitroalcanos sustituidos como el nitroetano.



Esquema 27

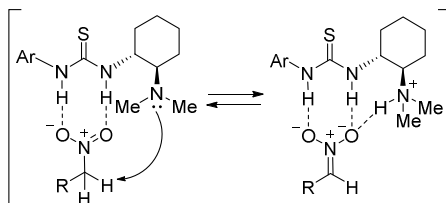
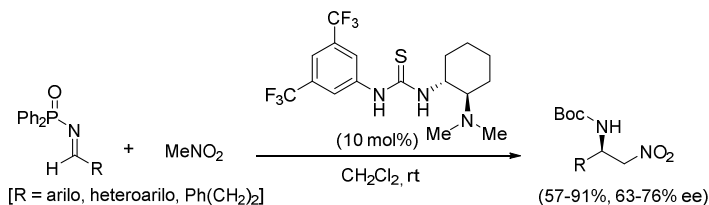
Palomo y sus colaboradores investigaron la reacción de aza-Henry enantioselectiva entre nitrometano y *N*-Boc ariliminas en presencia de la combinación $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, (-)-*N*-metilefedrina (NME) y diisopropiletilamina (DIPEA).⁷⁰ Esta reacción tuvo lugar con buenos rendimientos y excesos enantioméricos, aunque observaron que la presencia de humedad o contaminantes próticos disminuía la enantioselectividad. Es

por ello que la adición de tamices moleculares (MS) fue fundamental para obtener elevadas enantioselectividades (Esquema 28).



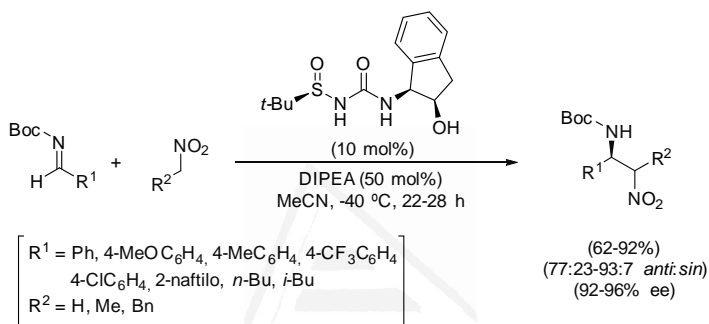
Esquema 28

En cuanto a organocatálisis, la primera reacción asimétrica de aza-Henry utilizando un organocatalizador la llevó a cabo el grupo de Takemoto en 2004.⁷¹ La reacción entre *N*-difenilfosfinoil iminas y un exceso de nitrometano tuvo lugar en presencia de un derivado de tiourea, como catalizador bifuncional, dando lugar a las correspondientes β -nitroaminas con buenos rendimientos aunque moderadas enantioselectividades. Cuando la reacción se llevó a cabo con nitroetano se obtuvo como producto de reacción una mezcla de diastereoisómeros en proporción 3:1, siendo el diastereoisómero *anti* el mayoritario. En el modelo mecanístico propuesto, el enlace de hidrógeno entre la urea y un oxígeno del grupo nitro facilitaría la desprotonación del nitroalcano por parte del grupo amino terciario vecino, para generar el nitronato, la especie nucleofílica que ataca a la imina (Esquema 29).



Esquema 29

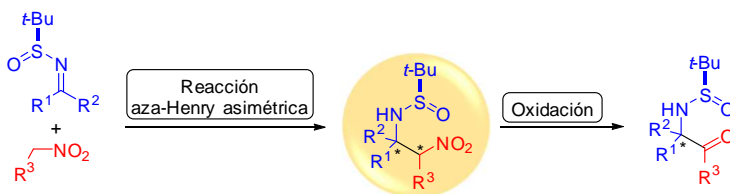
Otro ejemplo de reacción asimétrica de aza-Henry fue desarrollado por Ellman utilizando como organocatalizador una *N*-sulfinil urea quiral.⁷² Los buenos rendimientos, diastereo- y enantioselectividades obtenidos en la reacción entre *N*-Boc-iminas, tanto aromáticas como alifáticas, y distintos nitroalcanos, mostraron la efectividad de este organocatalizador. Una característica que hace especialmente interesante este método es que se puede aplicar de manera efectiva a iminas enolizables, cosa que aún no se había logrado utilizando otros organocatalizadores (Esquema 30).



Esquema 30

III.1.2. Objetivo

Basándonos en los antecedentes bibliográficos y teniendo en cuenta la experiencia de nuestro grupo de investigación en adiciones nucleofílicas a *N*-*tert*-butanosulfinil iminas, se creyó de interés estudiar la reacción asimétrica de aza-Henry en estos sustratos, así como la reactividad de los correspondientes derivados de β -nitroaminas obtenidas con la intención de preparar a partir de ellos α -aminoácidos y α -aminocetonas, mediante reacciones de oxidación del grupo nitro (Esquema 31).



Esquema 31

III.1.3. Discusión de resultados

III.1.3.1. Reacción de *N*-terc-butanosulfinil iminas **3** y **5** con nitrometano

III.1.3.1.1. Optimización de las condiciones de reacción

Para llevar a cabo la optimización de las condiciones de reacción de acoplamiento entre nitrometano y las *N*-terc-butanosulfinil iminas **3** y **5**, se eligió como modelo la imina **3d**, derivada del fenilpropanal. El NaI se había usado con éxito en la condensación de bromonitrometano con iminas⁶⁶ y en la reacción de acoplamiento entre malonato de dimetilo e iminas quirales **3**,⁷³ por lo que se ensayó como agente promotor del acoplamiento en estas reacciones. Así, cuando 2 equivalentes de nitrometano y la imina **3d** se trataron con 1 equivalente de NaI en THF a temperatura ambiente durante 72 horas, no se observó ninguna reacción (Tabla 12, entrada 1). El mismo resultado se obtuvo cuando la reacción se llevó a cabo sin disolvente, tanto a temperatura ambiente como a 60 °C (Tabla 12, entradas 2 y 3). Cuando se utilizó bicarbonato de sodio como base en ausencia de disolvente, la correspondiente β -nitroamina se obtuvo con bajo rendimiento aunque relativamente buena diastereoselectividad (90:10) (Tabla 12, entrada 4). Este resultado se mejoró cuando la misma reacción se llevó a cabo a 60 °C, en lugar de a temperatura ambiente, aumentando de manera significativa el rendimiento (del 28 al 95%) y forma más moderada la diastereoselectividad (Tabla 12, entrada 5). Peores resultados se obtuvieron cuando la reacción se llevó a cabo en THF a 60 °C (Tabla 12, entrada 6). También se observó que cuando el proceso se llevó a cabo en THF a temperatura ambiente, utilizando 1 equivalente de una disolución acuosa de NaOH 2M como base, la reacción no tuvo lugar (Tabla 12, entrada 7). Cuando se aplicaron las condiciones de reacción desarrolladas en el grupo de García Ruano para el acoplamiento de nitrometano con *N*-*p*-toluensulfinil iminas,⁶⁷ se encontró que la reacción de la imina **3d** con un gran exceso de nitrometano en presencia de 5 equivalentes de hidróxido de sodio y tamices moleculares de 4Å, a 40 °C durante 24 horas, tuvo lugar con una conversión del 84% y una relación diastereomérica de 93:7 (Tabla 12, entrada 8). Por otro lado, la conversión y la diastereoselectividad fueron

menores cuando se utilizó como agente promotor del acoplamiento una disolución 1M de fluoruro de tetrabutilaminio en THF, invirtiéndose a su vez la diastereoselectividad (Tabla 12, entrada 9).

Tabla 12. Optimización de las condiciones de reacción del acoplamiento entre nitrometano y la imina **3d**.

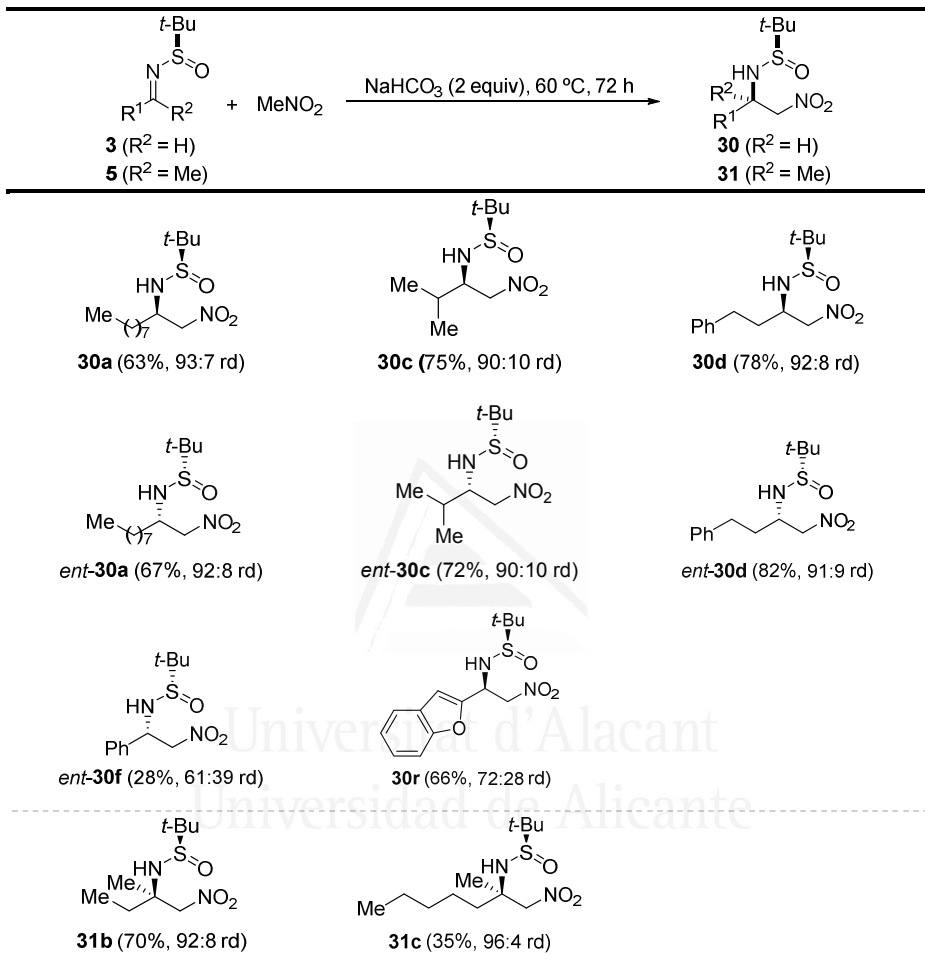
Entrada	Condiciones de reacción	Conversión ^a	rd ^b
1	CH ₃ NO ₂ (2 equiv), NaI (1.1 equiv), THF (1 mL), 23 °C, 72 h	0	--
2	CH ₃ NO ₂ (3 equiv), NaI (1.1 equiv), 23 °C, 72 h	0	--
3	CH ₃ NO ₂ (3 equiv), NaI (1.1 equiv), 60 °C, 72 h	0	--
4	CH ₃ NO ₂ (3 equiv), NaHCO ₃ (2 equiv), 23 °C, 72 h	28	90:10
5	CH ₃ NO ₂ (3 equiv), NaHCO ₃ (2 equiv), 60 °C, 72 h	95	92:8
6	CH ₃ NO ₂ (2 equiv), NaHCO ₃ (2 equiv), THF (1 mL), 60 °C, 72 h	70	73:27
7	CH ₃ NO ₂ (2 equiv), 2 M NaOH/H ₂ O (1.1 equiv), THF (1 mL), 23 °C, 72 h	0	--
8	CH ₃ NO ₂ (280 equiv, 3 mL), NaOH (5 equiv), 4Å MS (40 mg), 40 °C, 24 h	84	93:7
9	CH ₃ NO ₂ (145 equiv, 1 mL), 1 M TBAF/THF (0.2 equiv), 23 °C, 1 h	100	30:70

^a La conversión se da en base a la desaparición de la imina de partida **3d**. ^b La relación diastereomérica se determinó por análisis del espectro de RMN de ¹H del crudo de reacción.

III.1.3.1.2. Alcance de la reacción

Se estudió a continuación la reacción de acoplamiento de nitrometano con distintas *N*-*tert*-butanosulfinil aldminas **3** y cetiminas **5**, bajo las condiciones de reacción recogidas en la entrada 5 de la Tabla 12. En el caso de las aldminas alifáticas **3** (R¹ = alquilo), los correspondientes derivados de β-nitroaminas se obtuvieron con rendimientos de

moderados a buenos y elevadas relaciones diastereoméricas. Fue posible a través de esta metodología acceder a ambos enantiómeros. Así, a partir de las aldiminas **3** con configuración R_S se llegó a los nitrocompuestos **30**, mientras que en el caso de las iminas *ent-3* con configuración S_S , los productos de reacción obtenidos fueron los correspondientes enantiómero *ent-30*, siendo los rendimientos para cada enantiómero muy similares, como era de esperar (Tabla 13, comparar compuesto **30a**, **30d** y **30c** con sus enantiómeros *ent-30a*, *ent-30d* y *ent-30c*). Sin embargo, en el caso de la aldimina aromática *ent-3f*, derivada del benzaldehído, el producto de reacción *ent-30f* se aisló con un rendimiento solo del 28% y una baja diastereoselectividad, si se compara con los resultados obtenidos para las aldiminas alifáticas (Tabla 13). También se obtuvo con baja diastereoselectividad el producto de reacción de la aldimina heteroaromática **3r** derivada del 2-benzofurano carbaldehído, aunque en este caso **30r** fue aislado con un rendimiento superior a *ent-30f* (Tabla 13). El bajo rendimiento encontrado para la aldimina derivada del benzaldehído *ent-3f* puede deberse a que en este caso la reacción retro aza-Henry ocurre en cierta extensión en el medio de reacción básico, regenerándose a partir del producto de reacción esperado *ent-30f*, la imina de partida *ent-3f*. En el caso de las cetiminas **5b** y **5c**, derivadas de la butanona y 2-heptanona, respectivamente, las correspondientes β -nitroaminas **31** se obtuvieron con un buen rendimiento en el caso del compuesto **31b**, siendo considerablemente más bajo para **31c**, y en ambos casos de manera altamente diastereoselectiva (Tabla 13). Cabe señalar que las relaciones diastereoméricas encontradas en los productos de reacción **31** exceden las proporciones *E:Z* en las que se encuentran las metil cetiminas de partida **5** (5:1 aproximadamente). Este hecho se observó previamente en las alilaciones⁴⁰ y propargilaciones (visto en el apartado II.1.3.2.3. de esta Memoria) mediadas por indio de *N-terc*-butanosulfinil metil alquil cetiminas.

Tabla 13. Síntesis de derivados de β -nitroaminas **30** y **31**.^a

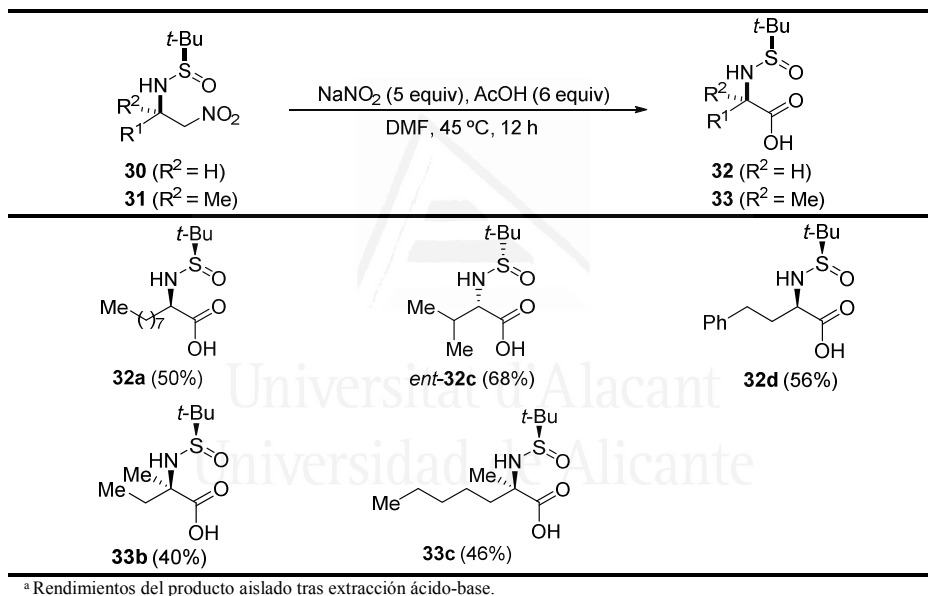
^a Rendimientos del producto aislado después de columna cromatográfica. La relación diastereomérica se determinó por análisis del espectro de RMN de ¹H del crudo de reacción.

III.1.3.1.3. Síntesis de N-terc-butanosulfinil α -aminoácidos **32** y **33**

Para mostrar una aplicación sintética de los derivados de β -nitroaminas **30** y **31** como posibles precursores de ácidos carboxílicos, se estudió la oxidación selectiva del carbono terminal unido al grupo nitro. Así, el tratamiento con NaNO_2 y ácido acético en dimetilformamida (DMF) a 45°C durante 12 h llevó a la formación de los

correspondientes derivados de α -aminoácidos **32** y **33** (Tabla 14).⁷⁴ Cabe señalar que, con esta metodología fue posible sintetizar derivados de α -aminoácidos **33** con el átomo de nitrógeno unido a un estereocentro cuaternario cuando se partió de las β -nitroaminas **31**, derivadas de las cetiminas **5b** y **5c**. Además, las condiciones suaves de reacción en esta oxidación, que puede ser considerada una variante de la reacción de Nef, permiten la presencia del grupo sulfínilo, muy sensible a condiciones ácidas, sobre el nitrógeno a lo largo de todo el proceso.

Tabla 14. Preparación de derivados α -aminoácidos **32** y **33**.^a



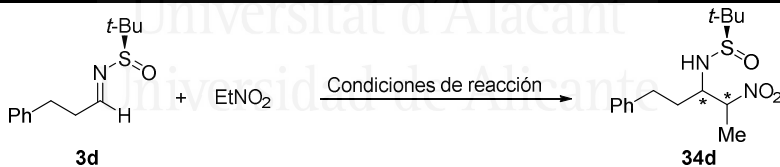
III.1.3.2. Reacción de *N*-terc-butanosulfinil iminas **3** y **5** con nitroetano

III.1.3.2.1. Optimización de las condiciones de reacción

A continuación se estudió también la reacción entre *N*-terc-butanosulfinil aldiminas **3** y nitroetano, proceso de especial interés porque se forman dos centros estereogénicos. Cuando se aplicaron las condiciones óptimas en el caso de nitrometano (Tabla 12, entrada 5), utilizando también la imina **3d** como sustrato, se obtuvo el

producto de reacción esperado **34d**, siendo la conversión del 93% (83% de rendimiento del producto aislado tras columna cromatográfica) y con una buena diastereoselectividad facial (90:10) (Tabla 15, entrada 1). Por otra parte, la reacción de la imina **3d** en un gran exceso de nitroetano (disolvente) con 5 equivalentes de hidróxido de sodio, en presencia de tamices moleculares de 4 Å a 45 °C durante 24 horas, transcurrió con una baja conversión (23%), aunque con elevada diastereoselectividad facial (95:5 rd) (Tabla 15, entrada 2). La conversión se pudo mejorar realizando el proceso a 60 °C durante tiempos de reacción más largos (96 horas), aunque bajo estas condiciones la diastereoselectividad disminuyó notablemente (Tabla 15, entrada 3). Por otro lado, menor y opuesta selectividad facial se observó cuando la reacción se llevó a cabo en un gran exceso de nitroetano, en presencia de una cantidad subestequiométrica de una disolución 1M de TBAF en THF (Tabla 15, entrada 4). En cuanto al centro estereogénico formado en α al grupo nitro, en todos los casos se observó una mezcla prácticamente 1:1 de epímeros.

Tabla 15. Optimización de las condiciones de reacción del acoplamiento entre nitroetano y la imina **3d**.

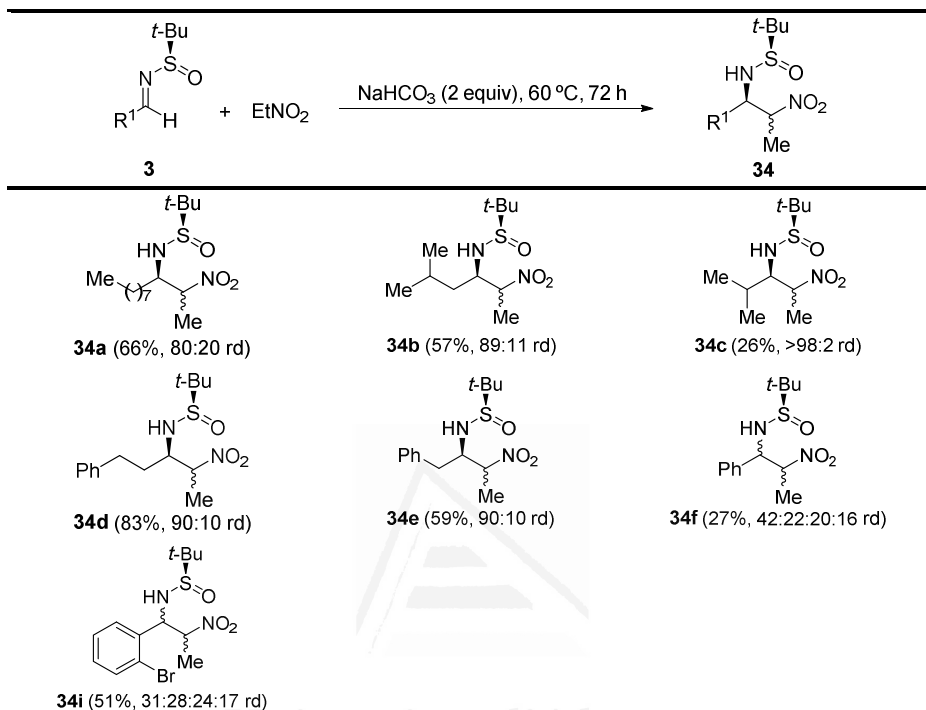


Ent.	Condiciones de reacción	Conversión (%) ^a	rd ^b
1	EtNO ₂ (3 equiv), NaHCO ₃ (2 equiv), 60 °C, 72 h	93(83)	90:10
2	EtNO ₂ (280 equiv, 3 mL), NaOH (5 equiv), 4Å MS (40 mg), 45 °C, 24 h	23	95:5
3	EtNO ₂ (280 equiv, 3 mL), NaOH (5 equiv), 4Å MS (40 mg), 60 °C, 96 h	93	82:18
4	EtNO ₂ (145 equiv, 1 mL), 1 M TBAF/THF (0.2 equiv), 23 °C, 1.5 h	98	36:64

^a La conversión se da en base a la desaparición de la imina de partida **3d**. ^b La relación diastereomérica se determinó por análisis del espectro de RMN de ¹H del crudo de reacción y se refiere exclusivamente a la selectividad facial.

III.1.3.2.2. Alcance de la reacción

La adición de nitroetano a distintas aldiminas **3**, utilizando las condiciones de reacción óptimas mostradas en la entrada 1 de la Tabla 15, tuvo lugar, en general, con buenos rendimientos y estereoselectividades para formar los compuestos **34** (Tabla 16). Sin embargo, bajos estas condiciones de reacción no fue posible llevar a cabo el acoplamiento entre nitroetano y las correspondientes cetiminas **5**, pudiendo ser esto debido a la alta congestión estérica de los productos de reacción resultantes, con dos centros estereogénicos contiguos, siendo uno de ellos cuaternario. Es conveniente resaltar que las relaciones diastereoméricas mostradas en la Tabla 16 se refieren a la diastereoselectividad facial. En cuanto a la configuración del segundo centro estereogénico, el carbono unido al grupo nitro, siempre se obtuvo una mezcla prácticamente 1:1 de epímeros debido, probablemente, a las condiciones de reacción (tiempos prolongados en presencia de una base). Hay que tener en cuenta que en los compuestos **34**, el hidrógeno sobre el átomo de carbono unido al grupo nitro es relativamente ácido, pudiendo tener lugar la epimerización rápidamente. La aldimina estéricamente congestionada **3c**, derivada del isobutiraldehído, y la aldimina **3f**, derivada del benzaldehído, dieron lugar a los productos de reacción **34c** y **34f**, respectivamente, con bajos rendimientos (Tabla 16), aunque excelente diastereoselectividad en el caso de la imina alifática. Por otro lado, el rendimiento obtenido con la imina aromática **3i**, derivada del *orto*-bromobenzaldehído, fue mucho mayor que con la **3f**, aunque la diastereoselectividad fue similar en ambos casos. Se obtuvo una mezcla de cuatro diastereoisómeros, y desafortunadamente no fue posible separar por columna cromatográfica los dos pares de epímeros para estos derivados aromáticos **34f** y **34i** (Tabla 16).

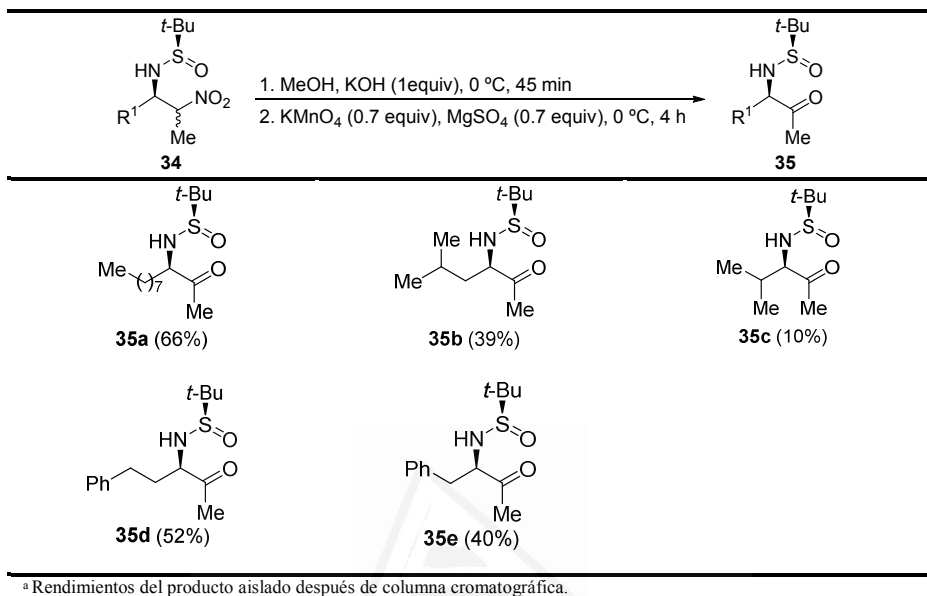
Tabla 16. Síntesis de derivados de β -nitroaminas **34**.^a

^a Rendimientos del producto aislado después de columna cromatográfica. La relación diastereomérica se determinó por análisis del espectro de RMN de ¹H del crudo de reacción y se refiere a la diastereoselectividad facial.

Universidad de Alicante

III.1.3.2.3. Síntesis de N-terc-butanosulfinil α -aminocetonas **35**

El tratamiento de las β -nitroaminas **34** con permanganato de potasio en metanol en medio básico a 0 °C, llevó a la formación de las correspondientes α -aminocetonas **35** con rendimientos, en general, moderados (Tabla 17).⁷⁵ El rendimiento más bajo se obtuvo en el caso del nitro compuesto **34c** que procede de la imina **3c**, derivada del isobutiraldehído. Esta oxidación selectiva presenta el interés de que permite transformar una mezcla de epímeros **34** en la aminocetona **35** como un único isómero. Cabe destacar que con estas condiciones de reacción se evita la epimerización del centro estereogénico adyacente al grupo carbonilo en los productos de reacción **35**.

Tabla 17. Preparación de derivados de α -aminocetonas 35.^a

^a Rendimientos del producto aislado después de columna cromatográfica.

III.1.3.3. Aspectos mecanísticos de la reacción de *N*-*tert*-butanosulfinil iminas 3 y 5 con nitroalcanos

La configuración del estereocentro creado en las β -nitroaminas **30**, **31** y **34** por adición nucleofílica al carbono imínico se asignó después de comparar la rotación específica del compuesto *ent*-**32c** (Tabla 14) {configuración (*S_S*,*S*), pf 125-128 °C, [α] = +84.2 (*c* 1.07, CHCl₃)} con el observado en la literatura para su enantiómero, el ácido (*R_S*,*R*)-*N*-*tert*-butanosulfinil-2-amino-3-metilbutanoico {configuración (*R_S*,*R*), pf 124-126 °C, [α] = -98.2 (*c* 1.12, CHCl₃)}.⁷⁶ Estos compuestos mostraron idénticos espectros de RMN de ¹H y ¹³C, y rotaciones específicas con signo opuesto. Para explicar el curso estereoquímico de la adición nucleofílica del nitronato de sodio a las *N*-*tert*-butanosulfinil iminas **3** y **5** se ha propuesto un estado de transición cíclico de seis eslabones, con un metalociclo de cuatro eslabones condensado **TSIII**, en el que el átomo de sodio está unido a un oxígeno del anión nitronato y a su vez se coordina al oxígeno del sulfinilo de la imina (Figura 8). Así pues, asumimos que el ataque del nucleófilo,

tanto en el caso del nitrometano como del nitroetano, tiene lugar por la cara-*Si* de las iminas con configuración R_S y por la cara-*Re* de las iminas con configuración S_S .

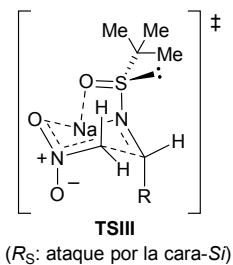


Figura 9



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

III.2. Síntesis de piperidin-2,5-dionas sustituidas en la posición-6 y aproximación a la síntesis de (+)-desoxoprosofilina

III.2.1. Introducción

Las piperidin-2,5-dionas son interesantes en síntesis orgánica porque son precursores versátiles de moléculas más complejas, ya que se pueden transformar fácilmente en piperidin-3-oles sustituidos con elevado control de la estereoquímica. El anillo de piperidina se encuentra presente en muchos productos naturales que exhiben una gran variedad de tipos de actividad biológica.⁷⁷ En concreto, los sistemas que contienen un esqueleto de piperidin-2-ol con sustituyentes en las posiciones 2⁷⁸ y 6⁷⁹ son los que presentan un mayor interés farmacológico. Por ejemplo, la (+)-febrifugina es un producto natural aislado de *Dichroa febrifuga*,⁸⁰ una planta utilizada en la medicina tradicional china para tratar la malaria. Un derivado sintético del ácido propanoico, con una unidad de 3-hidroxi-2-piperidinil, mostró una potente actividad *in vitro* como moduladores del impulso nervioso al interactuar con receptores GABA (ácido γ -aminobutírico), similar al mostrado por baclofen.⁸¹ Varios piperidin-3-oles sustituidos en las posiciones 2 y 6 se han aislado de la planta africana *Prosopis africana*. Entre ellos, la (+)-prosofilina muestra propiedades antibióticas y anestésicas (Figura 10).⁸²

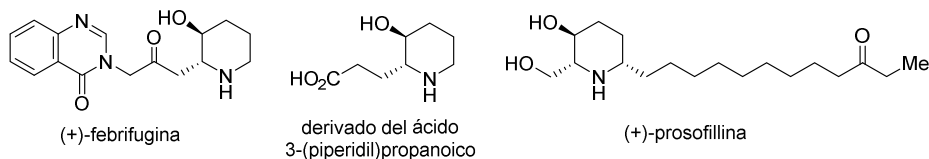


Figura 10

La mayoría de las síntesis enantioselectivas de piperidin-3-oles sustituidos descritas hasta ahora están basadas en metodologías que parten de derivados de aminoácidos y azúcares quirales como reactivos de partida.⁸³ Otras síntesis estereoselectivas incluían como pasos clave adiciones nucleofílicas de

organomagnesianos a oximas quirales⁸⁴ y resoluciones enzimáticas de compuestos racémicos.^{78,85}

Como se mencionó anteriormente, los sistemas que contienen un esqueleto de piperidin-2-ol con sustituyentes en las posiciones 2⁷⁸ y 6⁷⁹ presentan gran interés farmacológico. Entre ellos los alcaloides *Prosopis* y *Cassia* (Figura 11) han recibido especial atención como potenciales agentes medicinales, ya que entre sus propiedades farmacológicas se incluyen actividades como anestésico, analgésico y antibiótico.⁸⁶

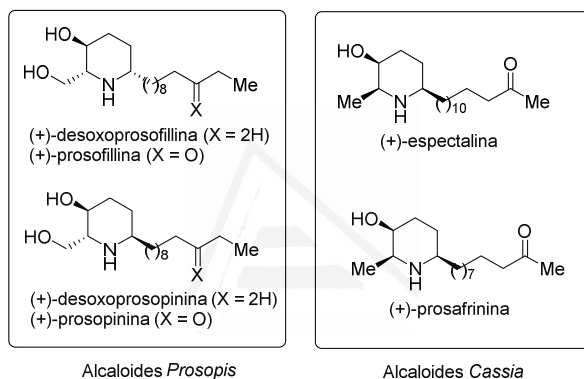
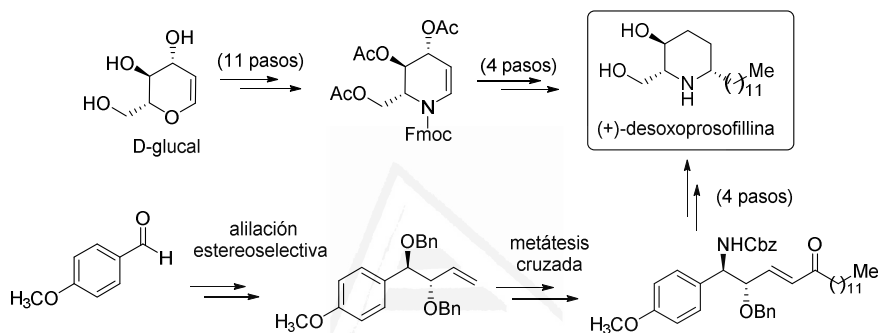


Figura 11

En concreto, la (+)-desoxoprososifillina, aislada de las hojas de *Prosopis Africana* Taub,⁸² ha atraído considerable interés como objetivo sintético debido a sus potentes actividades biológicas y a su estructura que consta de una cabeza polar y una cola alifática hidrofóbica. Se conoce que los anillos de piperidina polares son esenciales en la inhibición de varias glicosidasas. Además, presentan un potencial terapéutico en el tratamiento de enfermedades como la diabetes, infecciones virales y cáncer.⁸⁷ Por otra parte, la presencia de una la cadena alifática lipofílica facilita el paso a través de las membranas lipídicas.⁸⁸

En la bibliografía se recogen diferentes síntesis de (+) y (-)-desoxoprososifillina. La mayoría de las metodologías sintéticas se basan en el uso de reactivos de partida quirales como carbohidratos⁸⁹ y amino ácidos.⁹⁰ En cambio, los métodos basados en procesos

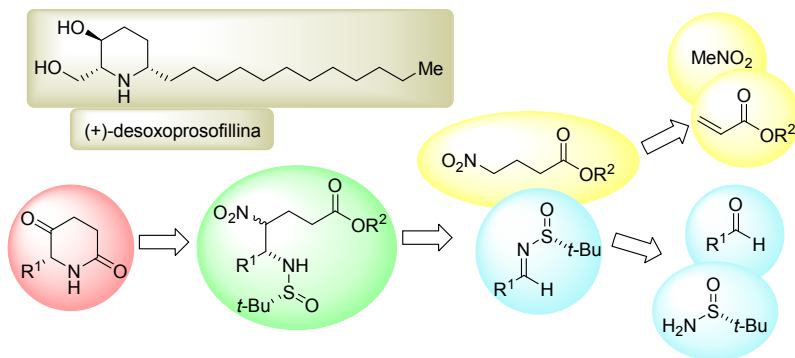
catalíticos asimétricos son más escasos.⁹¹ Por ejemplo, la síntesis de (+)-desoxoprosofilina a partir de D-glucal se consiguió tras 15 pasos de reacción, siendo un tri-*O*-acetil imino glucal un intermedio clave en esta síntesis, responsable del control de la configuración del carbono unido al nitrógeno en el anillo de 6 eslabones.^{89c} Por otro lado, en 2007 el grupo de Y. H. Jung llevó a cabo otra síntesis de (+)-desoxoprosofilina partiendo de *para*-anisaldehído. Pasos clave en esta síntesis son una alilación estereoselectiva y una reacción de metátesis cruzada (Esquema 32).^{91a}



Esquema 32

III.2.2. Objetivos

Teniendo en cuenta el interés de las piperidina-2,5-dionas sustituidas en la posición 6 como precursoras de productos naturales con diferentes tipos de actividad biológica, se creyó de interés estudiar la síntesis de estos compuestos, siendo un paso clave de la estrategia sintética la reacción diastereoselectiva tipo aza-Henry entre 4-nitrobutanoato de metilo o etilo y *N*-*terc*-butanosulfinil iminas quirales **3**. También se abordará la síntesis de (+)-desoxoprosofilina, un alcaloide piperidínico 2,3,6-trisustituido (Esquema 33).



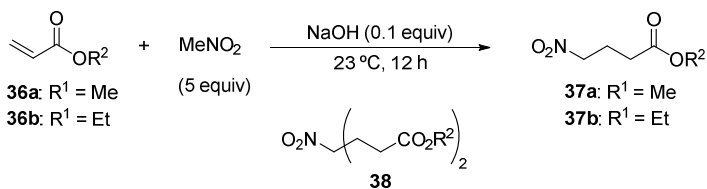
Esquema 33

III.2.3. Discusión de resultados

III.2.3.1. Síntesis de piperidina-2,5-dionas 41

III.2.3.1.1. Síntesis de 4-nitrobutanoatos de etilo y metilo 37

Los compuestos 4-nitrobutanoato de metilo y etilo (**37a** y **37b**, respectivamente) se prepararon con rendimientos razonables (42 y 47%, respectivamente) a partir de los correspondientes acrilatos **36** y exceso de nitrometano, en presencia de 0.1 equivalentes de hidróxido de sodio, de 0 a 23 °C durante 12 horas. La reacción se llevó a cabo sin ningún disolvente adicional. A pesar de trabajar con exceso de nitrometano, los compuestos resultantes de la doble adición conjugada **38**, se obtuvieron también como productos de reacción secundarios. Los productos de reacción deseados **37** fueron purificados fácilmente por destilación (Esquema 35).

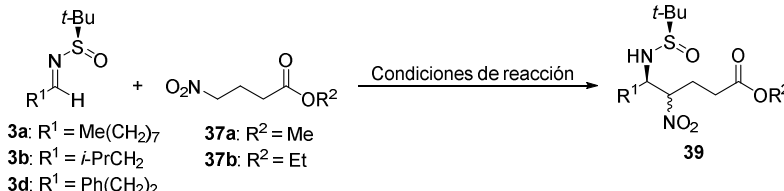
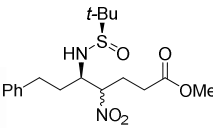
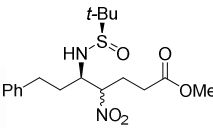
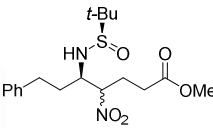
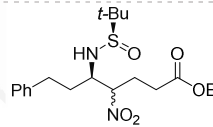
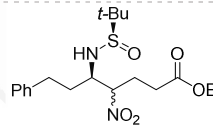
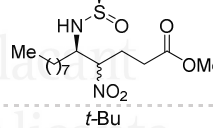
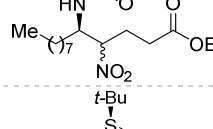
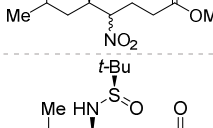
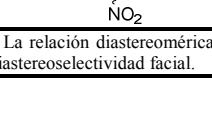


Esquema 34

III.2.3.1.2. Reacción de *N*-terc-butanosulfinil iminas **3** con 4-nitrobutanoatos de etilo y metilo **37**

Nuevamente la imina **3d** (derivada del 3-fenilpropanal) se tomó como sustrato modelo para determinar las condiciones óptimas de reacción, para llevar a cabo el acoplamiento entre los nitrocompuestos **37** y las iminas quirales **3**. Dado que el bicarbonato de sodio se utilizó con éxito en los acoplamientos tipo aza-Henry de las iminas **3** con nitrometano y nitroetano (Tablas 13 y 16), se estudió en primer lugar la reacción de 3 equivalentes de 4-nitrobutanoato de metilo (**37a**) con **3d**, en presencia de 2 equivalentes de bicarbonato de sodio, a una temperatura de 60 °C, durante tres días, obteniéndose el producto de reacción esperado **39da** con un bajo rendimiento (Tabla 18, entrada 1). Cuando se utilizó el 4-nitrobutanoato de etilo (**37b**), bajo las mismas condiciones de reacción, el producto de acoplamiento **39db** se obtuvo incluso con menor rendimiento (Tabla 18, entrada 4). También se obtuvo bajo rendimiento cuando se utilizó la misma mezcla de reacción de la imina **3d**, el nitrocompuesto **37a** y bicarbonato de sodio bajo irradiación de ultrasonidos (Tabla 18, entrada 2). Afortunadamente, el rendimiento mejoró significativamente (de 37 a 80%) cuando el acoplamiento entre **3d** y **37a**, se llevó a cabo en presencia de 0.2 equivalentes de hidróxido de sodio como base a 40 °C, durante 24 horas para formar el compuesto **39da** (Tabla 18, entrada 3). Similar rendimiento se observó cuando se llevó a cabo el proceso bajo estas últimas condiciones de reacción con el 4-nitrobutanoato de etilo (**37b**), formándose el compuesto **39db** con un rendimiento del 76% (Tabla 18, entrada 5). A continuación se aplicaron las condiciones de reacción optimizadas (Tabla 18, entradas 3 y 5) a las *N*-terc-butanosulfinil iminas **3a** y **3b**. Así, las reacciones de los nitrocompuestos **37** con la imina quiral **3a**, derivada del nonanal, dieron lugar a los correspondientes productos **39aa** y **39ab** con rendimientos entorno al 50% (Tabla 18, entradas 6 y 7). Los productos **39ba** y **39bb** procedentes de la reacción de los compuestos 4-nitrobutanoato de metilo y etilo (**37**) con la imina **3b**, derivada del isovaleraldehído, se obtuvieron con un rendimiento del 69 y 50%, respectivamente (Tabla 18, entradas 8 y 9). En todas estas reacciones se generaron dos centros

Tabla 18. Reacción de aza-Henry entre *N*-*tert*-butanosulfinil iminas **3** con 4-nitrobutanoato de alquilo **37**.^a

				
3a: R ¹ = Me(CH ₂) ₇ 37a: R ² = Me 3b: R ¹ = <i>i</i> -PrCH ₂ 37b: R ² = Et 3d: R ¹ = Ph(CH ₂) ₂				
		Compuesto 39		
Ent.	Condiciones de reacción	No.	Estructura	Rdto. (rd) ^a
1	3d , 37a (3 equiv), NaHCO ₃ (2 equiv), 60 °C, 72 h	39da		37% (n.d.)
2	3d , 37a (3 equiv), NaHCO ₃ (2 equiv), 7 h	39da		<10% (n.d.)
3	3d , 37a (3 equiv), NaOH (0.2 equiv), 40 °C, 24 h	39da		80% (95:5)
4	3d , 37b (3 equiv), NaHCO ₃ (2 equiv), 60 °C, 72 h	39db		<10% (n.d.)
5	3d , 37b (3 equiv), NaOH (0.2 equiv), 40 °C, 24 h	39db		76% (87:13)
6	3a , 37a (3 equiv), NaOH (0.2 equiv), 40 °C, 24 h	39aa		45% (92:8)
7	3a , 37b (3 equiv), NaOH (0.2 equiv), 40 °C, 24 h	39ab		49% (90:10)
8	3b , 37a (3 equiv), NaOH (0.2 equiv), 40 °C, 24 h	39ba		69% (98:2)
9	3b , 37b (3 equiv), NaOH (0.2 equiv), 40 °C, 24 h	39bb		50% (95:5)

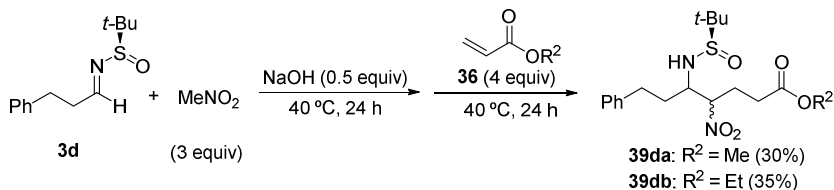
^a Rendimientos del producto aislado después de columna cromatográfica. La relación diastereomérica se determinó por análisis del espectro de RMN de ¹H de crudo de reacción y se refiere a la diastereoselectividad facial.

estereogénicos. Las relaciones diastereoméricas mostradas en la Tabla 18 se refieren exclusivamente a la selectividad facial. Como se puede observar, las relaciones diastereoméricas obtenidas oscilaron entre 98:2 y 87:13. La configuración del centro estereogénico formado por adición nucleofílica al carbono de la imina fue asignada en base al modelo mecanístico recogido en la Figura 9, de manera que el anión nitronato se adionaría por la cara-*Sí* de las iminas **3** con configuración R_S . En cuanto a la configuración del otro centro que soporta el grupo nitro, siempre se obtuvieron mezclas prácticamente 1:1 de ambos epímeros.

Compuestos del tipo **39** fueron preparados previamente por García Ruano y Cid a través de una estrategia ligeramente diferente, en la que se variaba el orden de reacción para llevar a cabo el acoplamiento entre el nitrocompuesto, la imina y el ester α,β -insaturado. En primer lugar realizaron la adición nucleofílica de nitrometano a *N*-*para*-toluenosulfinil iminas quirales, y a continuación, una adición Michael promovida por DBU, de los derivados de β -nitroaminas obtenidos a los correspondientes acrilatos. Estos compuestos fueron transformados posteriormente en 5-nitropiperidin-2-onas sustituidas en la posición 6.⁹²

Por otro lado, se consideró de interés investigar la reacción multicomponente *one-pot* entre nitrometano, la imina quiral **3d** y los acrilatos **36** ya que, de este modo se reduciría un paso de reacción con el consiguiente ahorro en tiempo, trabajo y disolventes al evitar un paso de purificación. Tomando de nuevo la aldimina quiral **3d** como sustrato modelo, se llevaron a cabo diferentes reacciones en las que se estudió la influencia, en el rendimiento de las mismas, de la estequiometría, temperatura, tiempo de reacción, bases, orden de adición de reactivos y disolventes. El rendimiento más elevado se obtuvo cuando la imina **3d** reaccionó primero con tres equivalentes de nitrometano en presencia de 0.5 equivalentes de hidróxido de sodio a 40 °C durante 24 horas, adicionándose a continuación 4 equivalentes del correspondiente acrilato **36**, siguiendo la reacción a la misma temperatura durante 24 horas adicionales. El éster metílico **39da** se obtuvo con un 30% de rendimiento y el etílico **39db** con un rendimiento del 35%

(Esquema 35). Se comprobó por tanto que los resultados obtenidos aplicando la metodología *one-pot* no superaban a los obtenidos en el proceso por pasos descrito anteriormente.



Esquema 35

III.2.3.1.3. Síntesis de piperidina-2,5-dionas **41** a partir de aminonitroésteres **39**

La eliminación del grupo sulfínico en los compuestos **39** se llevó a cabo bajo condiciones ácidas. Tras el tratamiento de la sal de cloruro de amonio formada con disolución saturada de bicarbonato de sodio, se formaron las aminas libres que ciclaron rápidamente para generar las correspondientes 5-nitropiperidin-2-onas sustituidas en la posición 6 **40** como mezcla de diastereoisómeros 3:1, siendo el isómero *anti* el diastereoisómero mayoritario. Los diastereoisómeros puros se obtuvieron tras purificación por columna cromatográfica. En general, los rendimientos fueron ligeramente mayores en el caso de los derivados del éster metílico (Tabla 19). Para finalizar, los compuestos **40**, como mezcla de diastereoisómeros fueron transformados en piperidina-2,5-dionas **41** mediante las típicas condiciones de reacción de Nef: en primer lugar se generó el correspondiente nitronato utilizando una disolución de metóxido de sodio en metanol como base a temperatura ambiente y, a continuación, adición de una disolución metanólica de ácido sulfúrico e hidrólisis a baja temperatura. Tras este proceso, junto con las deseadas piperidina-2,5-dionas **41**, se observó la formación de los correspondientes dimetil acetales, ya que la protonación del nitronato se llevó a cabo en una mezcla de metanol y agua. Por tanto, una segunda hidrólisis ácida a 100 °C del residuo resultante tras la eliminación de los disolventes, dio lugar a las esperadas piperidina-2,5-dionas **41** como un único isómero (Tabla 19).

Tabla 19. Síntesis de piperidina-2,5-dionas 41.

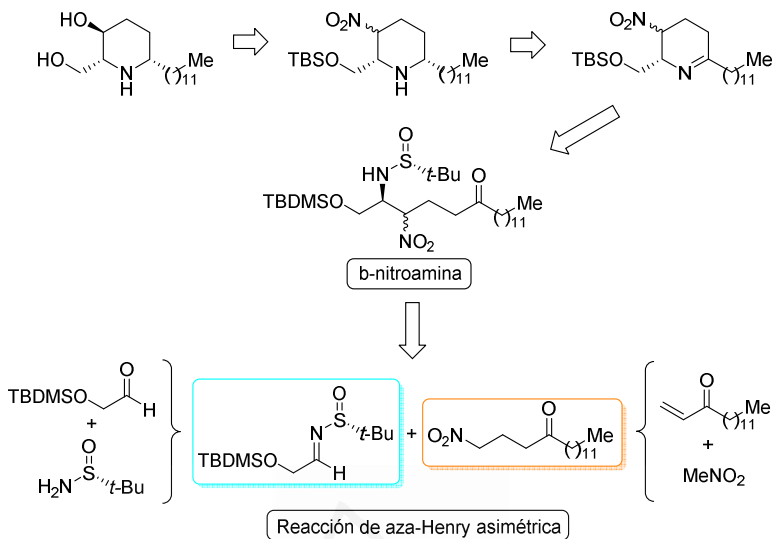
Nitrocompuesto 39	5-Nitropiperidin-2-ona 40		Piperidin-2,5-diona 41	
	Estructura	Rdto.	Estructura	Rdto.
39aa [R ¹ = Me(CH ₂) ₇ , R ² = Me]		(60%)		(50%)
39ab [R ¹ = Me(CH ₂) ₇ , R ² = Et]		(50%)		
39ba [R ¹ = <i>i</i> -PrCH ₂ , R ² = Me]		(43%)		(55%)
39bb [R ¹ = <i>i</i> -PrCH ₂ , R ² = Et]		(47%)		
39da [R ¹ = Ph(CH ₂) ₂ , R ² = Me]		(40%)		(66%)
39db [R ¹ = Ph(CH ₂) ₂ , R ² = Et]		(23%)		

^a Rendimientos del producto aislado después de columna cromatográfica.

III.2.3.2. Aproximación a la síntesis de (+)-desoxoprosofilina

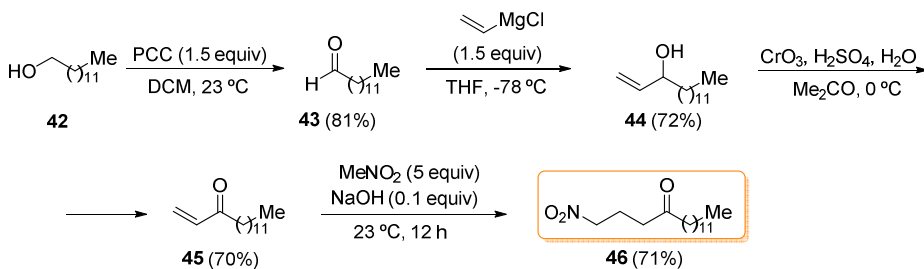
III.2.3.2.1. Síntesis a partir de una sulfinil imina quiral y una nitroacetona

Con el objetivo de aplicar la metodología estudiada en la preparación de β-nitroaminas, se abordó la síntesis de la (+)-desoxoprosofilina siguiendo el análisis retrosintético mostrado en el Esquema 36. La transformación del grupo nitro en carbonilo por reacción de Nef, la reducción diastereoselectiva de una imina cíclica y el acoplamiento diastereoselectivo de una γ-nitroacetona y una *N-terc*-butanosulfinil imina quiral, son algunos de los pasos claves de la síntesis propuesta.



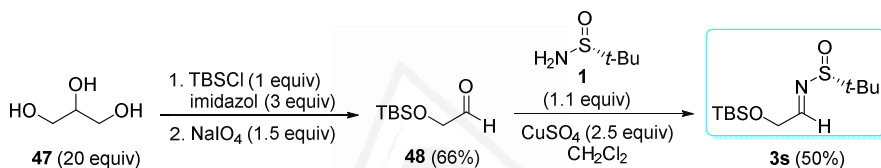
Esquema 36

El nitrocompuesto **46** se preparó a partir de 1-tridecanol (**42**) en varios pasos. Así, la oxidación con PCC llevó a la formación del aldehído **43** con un rendimiento del 81%, el cual se transformó en el alcohol alílico **44** por reacción con cloruro de vinil magnesio. La oxidación con el reactivo de Jones de **44** condujo al compuesto carbonílico α,β -insaturado **45**. Finalmente, la adición Michael de nitrometano al compuesto **45** en presencia de 0.1 equivalentes de hidróxido de sodio a temperatura ambiente durante 12 horas dio lugar a la formación del nitrocompuesto **46**, estando los rendimientos de los tres últimos pasos de reacción en torno al 70% (Esquema 37).



Esquema 37

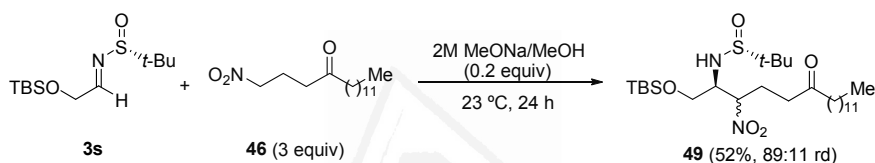
Por otra parte se preparó la *N-tert*-butanosulfinil imina **3s**. Par ello, a partir de glicerol (**47**) se sintetizó el hidroxiacetaldehído *O*-protegido con el grupo *tert*-butildimetilsililo (TBS) en dos pasos: primero reacción de un exceso de glicerol (**47**) con cloruro de *tert*-butildimetilsililo (TBSCl) en presencia de imidazol, y a continuación, ruptura oxidativa del glicerol *O*-TBS monoprotegido con peryodato de sodio. El aldehído **48** fue obtenido con un rendimiento global del 66%. Finalmente se llevó a cabo la condensación entre (*R*)-*tert*-butanosulfinamida (**1**) y el aldehído **48** en presencia de 2.5 equivalentes de CuSO₄ anhidro con un rendimiento del producto aislado tras columna cromatográfica del 50% (Esquema 38).



Esquema 38

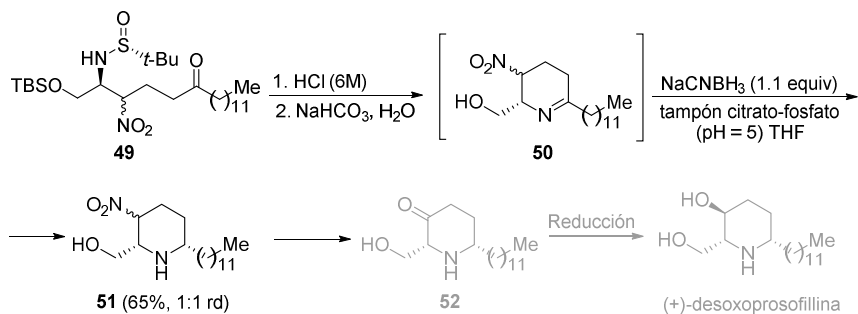
A continuación se intentó llevar a cabo el acoplamiento entre el nitrocompuesto **46** y la imina **3s** utilizando las condiciones de reacción óptimas encontradas en el caso de la reacción entre la *N-tert*-butanosulfinil iminas **3** y 4-nitrobutanoatos de metilo y etilo **37** descritas en apartados anteriores, es decir, en presencia de 0.2 equivalentes de NaOH, sin disolventes adicionales. Desafortunadamente, la reacción no tuvo lugar recuperándose la imina de partida **3s** sin reaccionar. Tampoco fue posible llevar a cabo la síntesis del producto de acoplamiento deseado **49**, siguiendo la estrategia descrita por García-Ruano y Cid,⁹² en la que primero se llevaba a cabo el acoplamiento entre nitrometano y la correspondiente sulfinil imina (**3s**, en este caso) y a continuación la adición conjugada del derivado de nitroamina resultante al carbonilo α,β -insaturado (**45**, en este caso). El producto de reacción mayoritario encontrado fue siempre la sulfinil imina **3s** formada por reacción retroaza-Henry a partir del compuesto de acoplamiento con nitrometano en el medio básico de reacción. Se decidió entonces estudiar la reacción de acoplamiento en presencia de otras bases, encontrándose la formación de la β -

nitroamina **49** en una cantidad significativa cuando la imina **3s** y un exceso del nitrocompuesto **46** fueron tratados con 0.2 equivalentes de una disolución 2M de metóxido de sodio en metanol a 23 °C durante 24 horas. El compuesto **49** se formó con una diastereoselectividad facial de 89:11. Por lo que respecta a la configuración del carbono unido al grupo nitro, siempre se formó una mezcla en proporción prácticamente 1:1 de epímeros. El par de diastereoisómeros mayoritarios, correspondientes a la adición del nitronato por la cara-*Si* de la imina cuya configuración era *R_S* (asumiendo que la adición sigue el mismo curso estereoquímico descrito anteriormente), se aisló con un rendimiento del 52% (Esquema 39).



Esquema 39

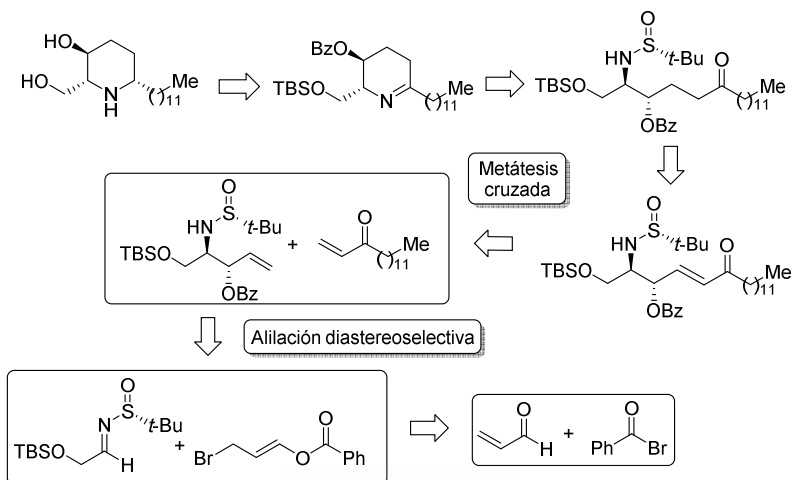
A continuación se llevó a cabo la eliminación de los grupos sulfonilo y TBS en medio ácido acuoso, obteniéndose la correspondiente sal de amonio, y tras tratamiento con bicarbonato de sodio, la amina libre formada cicló rápidamente dando lugar a la imina intermedia **50**. El crudo de reacción se trató posteriormente con NaCNBH₃ en presencia de una disolución tampón citrato-fosfato a pH = 5 en THF. Se obtuvo una mezcla de 4 diastereoisómeros en proporción 1:1:0.45:0.3, siendo los productos mayoritarios los correspondientes a la reducción por la cara-*Re* de la imina cíclica, que lleva a la formación de la piperidina más estable *cis*-2,6-disustituída **51**. Desafortunadamente todos los intentos de transformación del nitrocompuesto **51** en la cetona **52** bajo típicas condiciones de reacción de Nef (tratamiento en medio básico, seguido de tratamiento con un ácido prótico fuerte en medio acuoso), fueron infructuosos, encontrándose complejas mezclas de productos de reacción (Esquema 40). El estudio de los espectros de RMN de ¹H de los crudos de reacción indicaba la formación de compuestos carbonílicos α,β-insaturados, formados probablemente por deshidratación de hidroxicetonas del tipo **52**.



Esquema 40

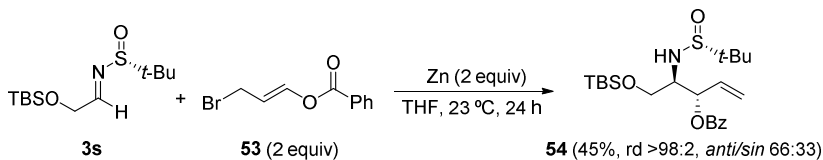
III.2.3.2.2. Síntesis basada en la metátesis cruzada de un derivado de homoalilamina y un compuesto carbonílico α,β -insaturado

Debido a los malos resultados obtenidos en el intento de síntesis de la (+)-desoxoprosopifilina utilizando nitrocompuestos, se decidió abordar su síntesis a través de una estrategia diferente, siguiendo en este caso el análisis retrosintético mostrado en el Esquema 42. Una alilación diastereoselectiva de una *N-tert*-butanosulfinil imina y una metátesis cruzada de un derivado de homoalilamina y un compuesto carbonílico α,β -insaturado, son pasos claves de esta nueva aproximación a la síntesis de desoxoprosopifilina. Por otro lado hay que indicar que varios de los intermedios sintéticos son comunes en las dos estrategias propuestas.



Esquema 41

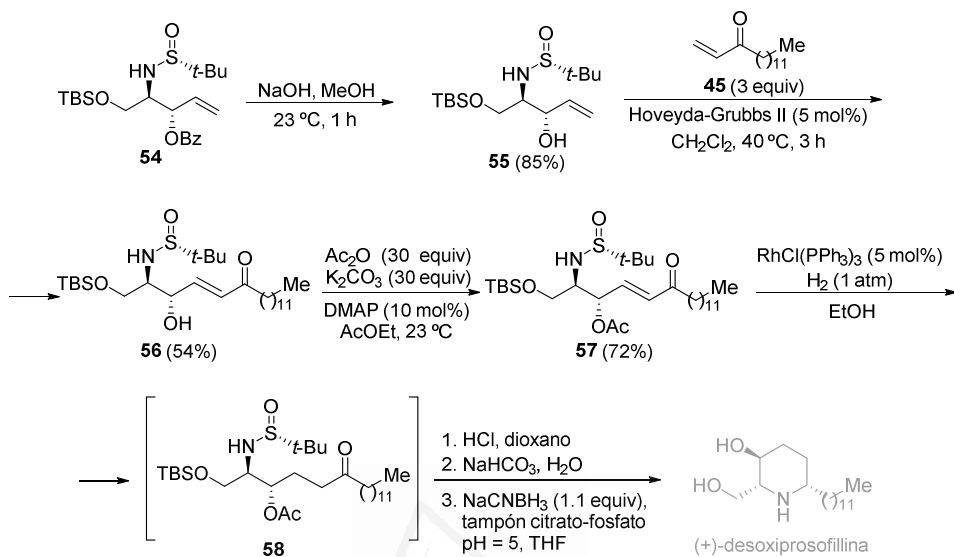
Así, la alilación de la *N*-*tert*-butanosulfinil imina **3s**, preparada tal y como se describió en el apartado anterior, con el bromuro de alilo benzoilado **53** (obtenido a partir de acroleína y bromuro de benzoilo),⁹³ en presencia de zinc activado, a temperatura ambiente durante 24 horas,⁹⁴ llevó a la formación del derivado de homoalilamina **54**, con una diastereoselectividad facial de 98:2 y una relación *anti*:*syn* 66:33. Estos dos diastereoisómeros se separaron por columna cromatográfica obteniendo un rendimiento del 45% referido al producto *anti* (Esquema 42).



Esquema 42

A continuación se estudió la reacción de metátesis cruzada entre **54** y el compuesto α,β -insaturado **45**, también utilizado en la síntesis recogida en el apartado anterior. Para ello se emplearon distintas condiciones de reacción, usando tanto el catalizador de Grubbs de segunda generación, como el de Hoveyda-Grubbs de segunda generación.

Sin embargo, nunca se llegó a formar el producto de metátesis cruzada esperado, observándose tras análisis del espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción los reactivos de partida sin reaccionar. Si que se obtuvo el producto de metátesis cruzada deseado cuando el acoplamiento se llevó a cabo con el alcohol **55**, obtenido tras desbenzoilación de **54** por tratamiento con una disolución al 1% de hidróxido de sodio en metanol, a temperatura ambiente durante 1 hora. Así, la reacción de los alquenos terminales **45** y **55** en presencia del catalizador de Hoveyda-Grubbs II, en diclorometano a 40 °C durante 3 horas, llevó a la formación del compuesto carbonílico α,β -insaturado esperado **56** con un rendimiento del 54%. La hidrogenación catalítica del doble enlace olefínico en el compuesto **56** no fue efectiva, observándose su descomposición. Por este motivo, se procedió a la acetilación del grupo hidroxílico libre con anhídrido acético en medio básico, para formar el éster **57**, con un rendimiento del 72%, tras purificación por columna cromatográfica. El procedimiento más efectivo para realizar la hidrogenación del doble enlace olefínico en **57** se llevó a cabo utilizando un 5 mol% del catalizador de Wilkinson, en presencia de 1 atmósfera de hidrogeno en etanol.^{39b} El producto **58** así formado fue sometido a las condiciones de reacción anteriormente ensayadas conducentes a la eliminación de los grupos sulfonilo y TBS en medio ácido, seguido de reducción de la imina cíclica formada con cianoborohidruro de sodio. Desafortunadamente, no se obtuvo la (+)-desoxoprososfillina deseada, aunque se seguirá estudiando los últimos pasos de reacción de esta estrategia sintética (Esquema 43).



Esquema 43

III.3. Conclusiones

- El acoplamiento entre nitrometano o nitroetano con *N-terc*-butanosulfinil iminas tuvo lugar de manera efectiva a 60 °C en presencia solamente de NaHCO₃ y sin ningún disolvente.
- Los productos de acoplamiento de nitrometano y *N-terc*-butanosulfinil aldiminas y cetiminas se obtienen con alta diastereoselectividad y pueden ser transformados fácilmente en derivados de α -amino ácidos.
- El nitroetano reacciona exclusivamente con *N-terc*-butanosulfinil aldiminas para formar los productos de acoplamiento con alta diastereoselectividad facial pero como una mezcla de epímeros, debido a la acidez de los hidrógenos sobre el carbono unido al grupo nitro. Estos productos de acoplamiento pudieron ser transformados en de α -amino cetonas enantioenriquecidas.
- A partir de los productos de acoplamiento de *N-terc*-butanosulfinil iminas con nitrocompuestos funcionalizados ha sido posible sintetizar piperidina-2,5-dionas con alta pureza enantiomérica y se ha abordado la síntesis de productos naturales con estructura de piperidina 2,3,6-trisustituida, como la (+)-desoxoprososifilina.



IV. PARTE EXPERIMENTAL

Universitat d'Alicant

Universidad de Alicante

IV.1. General

IV.1.1. Disolventes y reactivos

El tetrahidrofurano, diclorometano y tolueno anhidros se adquirieron (Scharlau) y se secaron mediante el empleo de un sistema de purificación Scharlab PS-400-3MD usando una columna de alúmina. El resto de disolventes anhidros se adquirieron con el mejor grado de pureza comercialmente disponible, conservándose bajo atmósfera de argón, empleando un septum para tapar la botella.

IV.1.2. Instrumentación

Los espectros de infrarrojo (IR) se realizaron en un espectrofotómetro ATR Jasco FT/IR-4100, sin preparación previa de las muestras (sólidos o aceites). Las frecuencias características se dan en cm^{-1} .

Los análisis de espectrometría de masas de baja resolución (LRMS) se realizaron en un espectrómetro Agilent GC/MS5973N realizándose ensayos en la modalidad de impacto electrónico (EI) como fuente de ionización y helio como fase móvil. Las muestras fueron introducidas por inyección a través de un cromatógrafo de gases Hewlett-Packard HP-6890, equipado con una columna HP-5MS e 30 m de longitud, 0.25 mm de diámetro interno y 0.25 μm de espesor de película (entrecruzamiento 5% PH-ME siloxano). Los iones que derivan de las rupturas se dan como m/z con intensidades relativas porcentuales entre paréntesis frente al pico base. Los análisis de espectrometría masas de alta resolución (HRMS) se realizaron en las unidades de Espectrometría de Masas de los Servicios Técnicos de investigación de la Universidad de Alicante con un espectrómetro Finnigan MAT95S y en el Centro de Instrumentación Científica de la Universidad de Granada con un espectrómetro de masas con analizador de tiempo de vuelo (TOF) WATERS modelo LCT Premier XE, con jeringa de infusión para muestras líquidas.

Los puntos de fusión (pf) han sido determinados con un microscopio de platina calefactora Reichert Termovar y se han descrito con corrección.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (^1H -RMN) y carbono (^{13}C -RMN) se registraron en la unidad Resonancia Magnética Nuclear de los Servicios Técnicos de investigación de la Universidad de Alicante con espectrómetros Brukel AV300 Oxford o Brukel AV400 usando cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente y tetrametilsilano como referencia interna. Los espectros de ^1H -RMN se realizaron a 300 o 400 MHz mientras que los de ^{13}C -RMN se llevaron a cabo a 75 o 100 MHz. Los desplazamientos químicos (δ) se dan en partes por millón (ppm) con respecto al TMS, y las constantes de acoplamiento (J) se dan en hercios (Hz). Las señales se asignan basándose en las siguientes abreviaturas: s (singlete), br s (singlete ancho), d (doblete), br d (doblete ancho), t (tripleto), q (cuartete), m (multiplete) y cualquiera de las posibles combinaciones entre ellas.

Las medidas de los valores de rotación óptica se midieron con los polarímetros Perkin-Elmer 341 y Jasco P-1030 en una celda de 5 cm termostatzada a 20 °C, aproximadamente. Las concentraciones se dan en g/100 mL.

IV.1.3. Cromatografía

Las cromatografías en capa fina (CCF) se realizaron en cromatoplasas prefabricadas Merck sílica gel 60 F254, 20 × 20 cm de área y 0.2 mm de espesor de gel de sílice 60, sobre soporte de aluminio, con indicador fluorescente sensible a la longitud de onda (λ) = 254 nm. Los valores de R_F se dan bajo estas indicaciones.

La cromatografía en columna (CC) se realizó en columnas de vidrio, usando como fase estacionaria gel de sílice Merck 60, con un tamaño de partícula 0.060-0.200 nm. Dicha fase estacionaria se introdujo en forma de papilla preparada con la mezcla de eluyentes utilizada en cada caso.

Los cromatogramas de gases se realizaron con espectrómetro Agilent 6890N con cromatógrafo de gases. Las condiciones cromatográficas fueron: detector FID, gas portador helio (2 mL/min), 12 psi de presión en el inyector, 270 °C de temperatura en los bloques de inyección y detección, 1.0 μL de volumen de muestra y una velocidad de registro de 5 mm/min. El programa de temperatura seleccionado fue: 60 °C de

temperatura inicial durante 3 min, velocidad de calentamiento de 15 °C/min y 270 °C de temperatura final. La columna utilizada fue de tipo HP-1 de 12 m de longitud, 0.22 mm de diámetro interno, 0.25 µm de espesor de película de goma de metilsilicona de cadena cruzada, siendo la fase estacionaria OV-101, con un espesor de 0.2 µm.

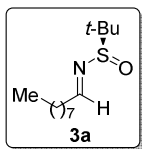
IV.2. Descripción de las experiencias

IV.2.1. Descripción de las experiencias del Capítulo II

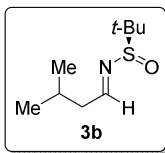
IV.2.1.1 Síntesis de *N*-*terc*-butanosulfinil aldiminas 3

Procedimiento general: A una disolución de *terc*-butanosulfinamida **1** (5 mmol) y el correspondiente aldehído **2** (5.5 mmol) en THF anhidro (20 mL) bajo argón a temperatura ambiente, se adicionó el Ti(OEt)₄ (10 mmol). La mezcla se agitó durante unas 5 h controlándose por CCF el transcurso de la reacción hasta completa conversión. A continuación la mezcla se hidrolizó con salmuera (3 mL), observándose la aparición de un precipitado blanco. Éste se filtró a través de Celite y se lavó repetidamente con AcOEt. Por último se eliminó el disolvente a presión reducida obteniendo un residuo que fue purificado por columna cromatográfica (sílice flash, hexano/AcOEt) generando los productos **3**.

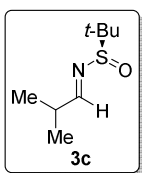
(*R*_s,*E*)-*N*-(*terc*-Butanosulfinil)-*N*-nonilidenamina (**3a**)



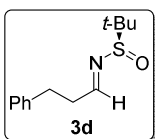
C₁₃H₂₇NOS; aceite incoloro; *R*_F 0.72 (hexano/AcOEt 2:1); [*α*]_D²⁰ = -189 (*c* 1.70, CH₂Cl₂); **IR** (ATR) ν 2955, 2925, 2855, 1621, 1457, 1362, 1088 cm⁻¹; **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (1H, t, *J* = 4.8 Hz, CNH), 2.54-2.48 (2H, m, CH₂), 1.67-1.57 (2H, m, CH₂), 1.37-1.26 (10H, m, 5 × CH₂), 1.20 [9H, s, C(CH₃)₃], 0.88 (3H, t, *J* = 6.9, CH₃); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 169.8 (CH), 56.4 (C), 36.0, 31.7, 29.3, 29.2, 29.1, 25.4, 22.6 (CH₂), 22.3, 14.0 (CH₃); **LRMS** (EI) *m/z* 139 (M⁺-C₄H₁₀SO, 1%), 124 (12), 110 (46), 97 (39), 96 (100), 83 (61), 84 (95), 69 (58), 57 (26), 55 (34), 54 (43).

(*R_S,E*)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-*N*-(3-metilbutiliden)amina (3b)

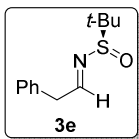
$C_9H_{19}NOS$; aceite incoloro; R_F 0.44 (hexano/AcOEt 3:1); $[\alpha]_D^{20} = -307$ (c 1.40, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 2957, 2929, 2870, 1620, 1462, 1363, 1083 cm^{-1} ; **1H -RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (1H, t, $J=5.2$ Hz, CNH), 2.44-2.43 (2H, m, CH_2), 2.10-2.04 (1H, m CH), 1.21 [9H, s, $C(CH_3)_3$], 1.00 (3H, d, $J=6.7$ Hz, CH_3), 0.99 (3H, d, $J=6.7$ Hz, CH_3); **^{13}C -RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 169.4 (CH), 56.5 (C), 44.9 (CH_2), 26.2 (CH), 22.6, 22.5, 22.4 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 189 (M^+ , 1%), 133 (28), 91 (22), 77 (17), 57 (100).

(*R_S,E*)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-*N*-(2-metilpropiliden)amina (3c)

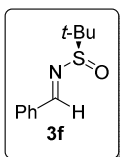
$C_8H_{17}NOS$; aceite incoloro; R_F 0.70 (hexano/AcOEt 3:1); $[\alpha]_D^{20} = -232$ (c 0.49, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 2966, 2930, 2872, 1621, 1460, 1364, 1086 cm^{-1} ; **1H -RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (1H, d, $J=4.4$ Hz, CNH), 2.71 (1H, m, CH), 1.19 [9H, s, $C(CH_3)_3$], 1.18 (3H, d, $J=2.0$ Hz, CH_3), 1.16 (3H, d, $J=2.0$ Hz, CH_3); **^{13}C -RMN** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 173.7, 56.6 (C), 35.0 (CH), 22.4, 19.0 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 175 (M^+ , 2%), 119 (20), 57 (100), 56 (52), 55 (10).

(*R_S,E*)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-*N*-(3-fenilpropiliden)amina (3d)

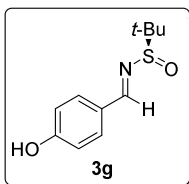
$C_{13}H_{19}NOS$; aceite incoloro; R_F 0.57 (hexano/AcOEt 3:1); $[\alpha]_D^{20} = -138$ (c 1.53, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3061, 1622, 1454, 1363, 1080 cm^{-1} ; **1H -RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11 (1H, t, $J=4.1$ Hz, CNH), 7.31-7.26 (2H, m, ArH), 7.22-7.19 (3H, m, ArH), 3.00-2.95 (2H, m, CH_2), 2.89-2.82 (2H, m, CH_2), 1.12 [9H, s, $C(CH_3)_3$]; **^{13}C -RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.5 (CH), 140.2 (C), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 126.2 (CH), 56.5 (C), 37.4, 31.3 (CH_2), 22.2 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 131 ($M^+ - C_4H_{10}SO$, 34%), 92 (11), 91 (100), 65 (19), 51 (10).

(*R_s,E*)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-*N*-(3-feniletiliden)amina (3e)

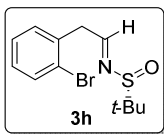
$C_{12}H_{17}NOS$; aceite incoloro; R_F 0.47 (hexano/AcOEt 3:1); $[\alpha]_D^{20} = -151$ (c 1.55, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3070, 3028, 2977, 2959, 2901, 1619, 1454, 1363, 1181, 1080 cm^{-1} ; **1H -RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (1H, t, $J = 5.2$ Hz, CNH), 7.36-7.22 (5H, m, ArH), 3.88-3.72 (2H, m, CH_2), 1.19 [9H, s, $C(CH_3)_3$]; **^{13}C -RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.4 (CH), 134.7 (C), 129.2, 128.8, 127.1 (CH), 56.8 (C), 42.6 (CH_2), 22.4 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 117 ($M^+ - C_4H_{10}SO$, 100%), 116 (38), 90 (41), 89 (28), 63 (12), 51 (15).

(*R_s,E*)-*N*-Benciliden-*N*-(*tert*-butanosulfinil)amina (3f)

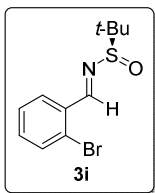
$C_{11}H_{15}NOS$; Aceite incoloro; R_F 0.65 (hexano/AcOEt 3:1); $[\alpha]_D^{20} = -98$ (c 0.93, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3062, 3024, 2978, 2926, 1606, 1450, 1363, 1086 cm^{-1} ; **1H -RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (1H, s, CNH), 7.88-7.85 (2H, m, ArH), 7.53-7.45 (3H, m, ArH), 1.27 [9H, s, $C(CH_3)_3$]; **^{13}C -RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.7 (CH), 134.0 (C), 132.4, 129.4, 128.9 (CH), 57.7 (C), 22.6 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 103 ($M^+ - C_4H_{10}SO$, 100%), 76 (31), 50 (19).

(*R_s,E*)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-*N*-(*para*-hidroxibenciliden)amina (3g)

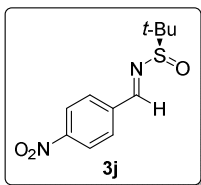
$C_{11}H_{15}NO_2S$; Sólido blanco; descomposición >208 °C; R_F 0.14 (hexano/AcOEt 3:1); $[\alpha]_D^{20} = +15$ (c 1.36, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3230, 3126, 2981, 2360, 2341, 1589, 1576, 1514, 1437, 1280, 1160, 1035 cm^{-1} ; **1H -RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (1H, s, CNH), 7.77 (2H, dt, $J = 8.7, 2.4$ Hz, ArH), 6.94 (2H, dt, $J = 8.7, 2.4$ Hz, ArH), 6.14 (1H, br s, OH), 1.27 [9H, s, $C(CH_3)_3$]; **^{13}C -RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 161.8 (CH), 159.7, 131.6 (C), 126.8, 115.9 (CH), 57.7 (C), 22.5 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 119 ($M^+ - C_4H_{10}SO$, 100%), 91 (17), 64 (22).

(*R*_S,*E*)-*N*-[2-(2-Bromofenil)etiliden]-*N*-(*tert*-butanosulfinil)amina (3h)

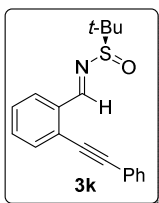
$C_{12}H_{16}BrNOS$; Aceite amarillo; R_F 0.53 (hexano/AcOEt 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -178$ (c 1.06, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 1619, 1471, 1439, 1082, 1048, 1025, 745 cm^{-1} ; **1H -RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (1H, t, $J = 4.6$ Hz, CNH), 7.58 (1H, dd, $J = 8.0, 1.1$ Hz, ArH), 7.30-7.21 (2H, m, ArH), 7.17-7.11 (1H, m, ArH), 3.98 (2H, d, $J = 4.6$ Hz, CH_2), 1.17 [9H, s, $C(CH_3)_3$]; **^{13}C -RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166.3 (CH), 135.1 (C), 133.1, 131.3, 129.0, 127.9 (CH), 124.9, 57.2 (C), 42.8 (CH₂), 22.5 (CH₃) ; **LRMS** (EI) m/z 197 ($M^+ - C_4H_{10}SO$, 37%), 195 (38), 116 (100), 115 (24), 89 (27), 63 (11).

(*R*_S,*E*)-*N*-(2-Bromobenciliden)-*N*-(*tert*-butanosulfinil)amina (3i)

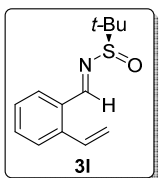
$C_{11}H_{14}BrNOS$; Sólido blanco; **pf** 36-39 °C; R_F 0.68 (hexano/AcOEt 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -208$ (c 1.10, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 2867, 1584, 1070, 758, 745 cm^{-1} ; **1H -RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (1H, s, CNH), 8.05 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, ArH), 7.65 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, ArH), 7.37 (2H, q, $J = 7.4$ Hz, ArH), 1.28 [9H, s, $C(CH_3)_3$]; **^{13}C -RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162 (CH), 133.8, 133.4 (CH), 133.0 (C), 129.8, 127.8 (CH), 126.5, 58.1 (C), 22.8 (CH₃); **LRMS** (EI) m/z 183 [$M^+ - C_4H_{10}SO$ (^{81}Br), 98%], 184 (8), 182 (9), 181 (100), 102 (70), 76 (11), 75 (25), 74 (8), 51 (10).

(*R*_S,*E*)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-*N*-(*para*-nitrobenciliden)amina (3j)

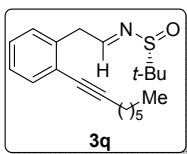
$C_{11}H_{14}N_2O_3S$; Sólido blanco; **pf** 112-113 °C; R_F 0.34 (hexano/AcOEt 3:1); $[\alpha]_D^{20} = -47$ (c 1.00, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3113, 3025, 2948, 2914, 2360, 2341, 1584, 1529, 1343, 1087 cm^{-1} ; **1H -RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (1H, s, CNH), 8.35 (2H, $J = 8.8, 2.1$, ArH), 8.08 (2H, dt, $J = 8.8, 2.1$, ArH), 1.32 [9H, s, $C(CH_3)_3$]; **^{13}C -RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 160.4 (CH), 149.4, 138.5 (C), 129.7, 123.8 (CH), 58.1 (C), 22.3 (CH₃); **LRMS** (EI) m/z 148 ($M^+ - C_4H_{10}SO$, 100%), 118 (16), 102 (100), 90 (27), 76 (22), 75 (40), 51 (25).

(*R_s,E*)-*N*-(2-(Feniletinil)benciliden)-*N*-(*tert*-butanosulfinil)amina (3k)

$C_{19}H_{19}NOS$; Sólido blanco; **pf** 83-85 °C; **R_F** 0.34 (hexano/AcOEt 10:1); $[\alpha]_D^{20} = -470.8$ (*c* 0.85, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 2986, 2957, 2918, 2859, 1697, 1585, 1492, 1361, 1274, 1090, 761, 690 cm^{-1} ; **¹H-RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (1H, s, CNH), 8.08 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, ArH), 7.65-7.59 (3H, m, ArH), 7.49 (1H, td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, ArH), 7.44-7.40 (1H, m, ArH), 7.39-7.34 (3H, m, ArH), 1.29 [9H, s, $C(CH_3)_3$]; **¹³C-RMN** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 161.7 (CH), 134.5 (C), 132.7, 131.8, 128.8, 128.5, 128.4, 127.4 (CH), 125.6, 122.5, 96.4, 85.7, 57.9 (C), 22.7 (CH_3); **LRMS** (EI) *m/z* 253 ($M^+ - C_4H_8$, 28%), 206 (15), 205 (100), 204 (55), 203 (13), 57 (22).

(*R_s,E*)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-*N*-(2-vinilbenciliden)amina (3l)

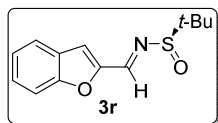
$C_{13}H_{17}NOS$; Aceite amarillo; **R_F** 0.32 (hexano/AcOEt 9:1); $[\alpha]_D^{20} = -166.5$ (*c* 1.05, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3060, 2981, 2962, 2932, 2864, 1602, 1584, 1474, 1363, 1221, 1183, 1082, 983, 920, 769, 715 cm^{-1} ; **¹H-RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (1H, s, CNH), 7.95 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, ArH), 7.55 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, ArH), 7.48 (1H, td, *J* = 7.6, 1.5 Hz, ArH), 7.43-7.32 (2H, m, ArH, $CH=CH_2$), 5.67 (1H, dd, *J* = 17.3, 1.2 Hz, $CH=CHH$), 5.47 (1H, dd, *J* = 11.0, 1.2 Hz, $CH=CHH$), 1.28 [9H, s, $C(CH_3)_3$]; **¹³C-RMN** 161.3 (CH), 139.7 (C), 133.6, 132.1 (CH), 131.0 (C), 129.1, 127.9, 127.3 (CH), 118.9 (CH_2), 57.7 (C), 22.6 (CH_3); **LRMS** (EI) *m/z* 235 (M^+ , 1%), 179 (21), 149 (16), 132 (12), 131 (18), 130 (51), 116 (30), 115 (10), 77 (11), 70 (19), 61 (16), 57 (52), 45 (17), 43 (100), 41 (16).

(*R_s,E*)-*N*-(2-(2-(1-octinil)fenil)etiliden)-*N*-(*tert*-butanosulfinil)amina (3q)

$C_{20}H_{29}NOS$; Aceite amarillo; **R_F** 0.31 (hexano/AcOEt 9:1); $[\alpha]_D^{20} = -186.0$ (*c* 1.05, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 2955, 2928, 2858, 1697, 1619, 1457, 1087, 756 cm^{-1} ; **¹H-RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (1H, t, *J* = 4.9 Hz, CNH), 7.45-7.39 (1H, m, ArH), 7.26-7.15 (3H, m, ArH), 4.00 (2H, t, *J* = 4.8 Hz, CH_2), 2.42 (2H, t, *J* = 7.1 Hz, CH_2), 1.67-1.53 (2H, m,

CH₂), 1.51-1.41 (2H, m, CH₂), 1.37-1.27 (4H, m, 2 × CH₂), 1.17 [9H, s, C(CH₃)₃], 0.95-0.84 (3H, m, CH₃); ¹³C-RMN 167.3 (CH), 136.7 (C), 132.4, 129.4, 127.8, 127.0 (CH), 124.3, 95.4, 78.8, 56.8 (C), 41.3, 31.3, 28.7, 28.6 22.5 (CH₂), 22.4 (CH₃), 19.5 (CH₂), 14.0 (CH₃); **LRMS** (EI) *m/z* 275 (M⁺-C₄H₈, 5%), 230 (11), 229 (62), 227 (11), 226 (37), 170 (15), 169 (16), 168 (13), 167 (15), 157 (22), 156 (27), 155 (22), 154 (14), 143 (19), 142 (14), 141 (22), 131 (14), 130 (20), 129 (29), 128 (37), 127 (18), 116 (12), 115 (30), 113 (22), 85 (16), 57 (100), 55 (20), 43 (51), 41 (30).

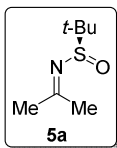
(*R_S*,*E*)-*N*-(2-Benzofuranilmetiliden)-*N*-(*tert*-butanosulfinil)amina (3r**)**



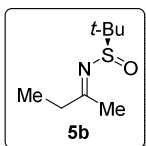
C₁₃H₁₅NO₂S; Sólido blanco; **pf** 125-127 °C; **R_F** 0.55 (hexano/AcOEt 10:1); [α]_D²⁰ = +3.9 (*c* 1.03, CH₂Cl₂); **IR** (ATR) ν 2971, 2962, 2922, 1599, 1292, 1127, 1081, 953, 834, 764, 691 cm⁻¹; **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (1H, s, CH), 7.72-7.67 (1H, m, CH), 7.60 (1H, dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, CH), 7.48-7.42 (1H, m, CH), 7.34-7.28 (2H, m, 2 × CH), 1.30 [9H, s, C(CH₃)₃]; **¹³C-RMN** (101 MHz, CDCl₃) δ 156.2, 151.5 (C), 150.9, 127.9 (CH), 127.5 (C), 123.8, 122.7, 115.3, 112.2 (CH), 58.3 (C), 22.6 (CH₃); **LRMS** (EI) *m/z* 193 (M⁺-C₄H₈, 32%), 145 (62), 144 (31), 143 (100), 131 (74), 118 (19), 115 (36), 114 (17), 106 (13), 90 (13), 89 (27), 88 (18), 77 (16), 63 (25), 62 (15), 57 (26), 56 (11), 51 (13). **HRMS** calculada para C₁₃H₁₆NO₂S (M⁺+H) 250.0902, encontrada 250.0891.

IV.2.1.2. Síntesis de *N-tert*-butanosulfinil cetiminas 5

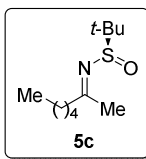
Procedimiento general: A una disolución de *tert*-butanosulfinamida **1** (5 mmol) y la correspondiente cetona **4** (5.5 mmol) en THF anhidro (20 mL) bajo argón a temperatura ambiente, se adicionó el Ti(OEt)₄ (10 mmol). La mezcla se agitó durante unas 12 h a una temperatura de 60 °C controlándose por CCF el transcurso de la reacción hasta completa conversión. A continuación la mezcla se hidrolizó con salmuera (3 mL), observándose la aparición de un precipitado blanco. Éste se filtró a través de Celite y se lavó repetidamente con AcOEt. Por último se eliminó el disolvente a presión reducida obteniendo un residuo que fue purificado por columna cromatográfica (sílice flash, hexano/AcOEt) generando los productos **5**.

(*R_S*)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)propan-2-imina (5a)

$C_7H_{15}NOS$; aceite amarillo; R_F 0.29 (hexano/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -238.8$ (c 1.30, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 2981, 2957, 2922, 2863, 1620, 1457, 1429, 1362, 1234, 1068, 726, 661 cm^{-1} ; **1H -RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.34 (3H, s, CH_3), 2.19 (3H, s, CH_3), 1.23 [9H, s, $C(CH_3)_3$]; **^{13}C -RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 182.9, 56.0 (C), 30.4, 23.7, 22.0 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 105 ($M^+ - C_4H_8$, 100%), 57 (90).

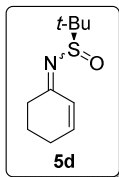
(*R_S*,*E*)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)butan-2-imina (5b, 85:15 mezcla diastereomérica)

$C_8H_{17}NOS$; aceite amarillo; R_F 0.45 (hexano/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -98$ (c 1.2, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3237, 2977, 1621, 1362, 1192, 1053 cm^{-1} ; **1H -RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.49-2.39 (2H, m, CH_2), 2.32 (3H, s, CH_3), 1.24 [9H, s, $C(CH_3)_3$], 1.11 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, CH_3); **^{13}C -RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 186.1, 56.3 (C), 36.6 (CH_2), 22.8, 22.1, 9.9 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 119 ($M^+ - C_4H_8$, 100%), 74 (10), 71 (81), 70 (20), 57 (67), 56 (20), 55 (13).

(*R_S*,*E*)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)heptan-2-imina (5c, 83:17 mezcla diastereomérica)

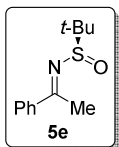
$C_{11}H_{23}NOS$; aceite amarillo; R_F 0.59 (hexano/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -156$ (c 1.07, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 2955, 2862, 1622, 1362, 1187, 1074 cm^{-1} ; **1H -RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.44-2.35 (2H, m, CH_2), 2.31 (3H, s, CH_3), 1.69-1.53 (2H, m, CH_2), 1.38-1.26 (4H, m, $2 \times CH_2$), 1.24 [9H, s, $C(CH_3)_3$], 0.89 (3H, t, $J = 6.9$ Hz, CH_3); **^{13}C -RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 185.6, 56.2 (C), 43.4, 31.3, 25.2 (CH_2), 23.0 (CH_3), 22.4 (CH_2), 22.1, 13.9 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 161 ($M^+ - C_4H_8$, 58%), 74 (10), 112 (15), 105 (56), 97 (26), 96 (20), 89 (43), 82 (10), 70 (17), 64 (60), 58 (11), 57 (100), 56 (71), 55 (54), 54 (12), 53 (15), 50 (11)

(*R_S,E*)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)ciclohexen-2-enimina (5d, 60:40 mezcla diastereomérica)



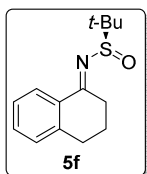
$C_{10}H_{17}NOS$; aceite amarillo; R_F 0.41 (hexano/AcOEt 1:1); **IR** (ATR) ν 2924, 1620, 1568, 1071, 869, 736 cm^{-1} ; **1H -RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.10 (0.4H, dt, $J = 10.2, 2.3$ Hz, CH), 6.72-6.61 (1H, m CH), 6.21 (0.6H, dt, $J = 10.3, 1.8$ Hz, CH), 3.05 (0.6H, ddd, $J = 17.0, 9.0, 5.0$ Hz, CH_2), 2.83 (0.6H, ddd, $J = 17.0, 7.5, 5.0$ Hz, CH_2), 2.57 (2H, dd, $J = 7.8, 5.3$ Hz, CH_2), 2.34, 2.25 (2H, m, CH_2), 2.01-1.79 (2H, m, CH_2), 1.24 [9H (mayor.) + 9H (minor.), s, $C(CH_3)_3$]; **^{13}C -RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ Mayoritario: 177.9 (C), 144.8, 130.4, (CH), 56.5 (C), 30.9, 25.2 (CH_2), 22.2 (CH_3), 21.9 (CH_2); Minoritario: 175.7 (C), 146.0, 123.1 (CH), 56.9 (C), 36.1, 26.0, 22.5 (CH_2), 22.3 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 143 ($M^+ - C_4H_8$, 100%), 127 (26), 95 (48), 94 (28), 93 (27), 80 (13), 79 (11), 67 (47), 66 (25), 65 (15), 64 (25), 57 (35), 56 (25), 55 (13).

(*R_S,E*)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-1-feniletanimina (5e)



$C_{12}H_{17}NOS$; sólido blanco; **pf** 36-40 °C; R_F 0.54 (hexano/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -13$ (c 1.03, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 1604, 1591, 1573, 1361, 1275, 1064, 768, 692 cm^{-1} ; **1H -RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (2H, d, $J = 7.9$ Hz, ArH), 7.51-7.40 (3H, m, ArH), 2.77 (3H, s, CH_3), 1.33 [9H, s, $C(CH_3)_3$]; **^{13}C -RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.4, 138.8 (C), 131.7, 128.5, 127.3 (CH), 57.4 (C), 22.5, 19.8 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 167 ($M^+ - C_4H_8$, 22%), 207 (13), 151 (34), 150 (50), 136 (11), 119 (55), 105 (13), 104 (100), 103 (41), 78 (12), 77 (51), 76 (17), 64 (15), 57 (29), 56 (15), 51 (25), 50 (15).

(*R_S,E*)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-3,4-dihidronaftalen-1-(2*H*)-imina (5f)



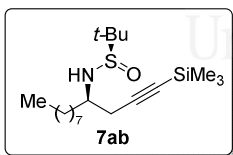
$C_{14}H_{19}NOS$; sólido amarillo; **pf** 39-40 °C; R_F 0.52 (hexano/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -27$ (c 0.84, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 1604, 1591, 1573, 1361, 1275, 1064, 768, 692 cm^{-1} ; **1H -RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, ArH), 7.39 (1H, td, $J = 7.4, 1.4$ Hz, ArH), 7.29-7.24 (1H, m, ArH), 7.20 (1H, t, $J = 8.1$ Hz, ArH), 3.29 (1H, ddd, $J = 17.5, 8.9, 5.1$ Hz, CH), 3.06

(1H, ddd, $J = 17.5, 7.2, 4.8$ Hz, *CHH*), 2.88 (2H, t, $J = 6.2$ Hz, CH_2), 2.13-1.88 (2H, m, CH_2), 1.33 [9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$]; ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 177.0, 142.2, 133.0 (C), 132.0, 128.9, 127.0, 126.5 (CH), 57.2 (C), 32.4, 29.5, 22.7 (CH_2), 22.5 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 177 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$, 22%), 191 (13), 145 (63), 144 (34), 143 (89), 142 (19), 130 (18), 129 (19), 128 (28), 118 (13), 117 (100), 116 (47), 115 (57), 90 (21), 89 (27), 64 (15), 63 (12), 56 (12), 51 (11).

IV.2.1.3. Propargilación de *N*-*tert*-butanosulfinil iminas **3** y **5**: Síntesis de homopropargilaminas **7** y **9**

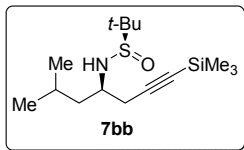
Procedimiento general. Una mezcla de *N*-*tert*-butanosulfinil imina **3** o **5** (0.5 mmol), 3-bromo-1-trimetilsilil-1-propino **6b** (1.65 mmol) e indio (1.65 mmol) en THF anhidro (2 mL), fue sonicada durante 7 h. La mezcla resultante se hidrolizó con H_2O (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×15 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (3×10 mL) y se secó con MgSO_4 anhidro. Por último el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por columna cromatográfica (sílice flash, hexano/ AcOEt) generando los productos **7** y **9**.

(4*R*,*R*₅)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-1-(trimetilsilil)dodec-1-in-4-amina (**7ab**)



$\text{C}_{19}\text{H}_{39}\text{NOSSi}$; aceite incoloro; R_F 0.65 (hexano/ AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -11.4$ (c 1.16, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3203, 2956, 2924, 2855, 2173, 1466, 1363, 1249, 1052, 840, 759, 648 cm^{-1} ; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.58 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, NH), 3.38-3.27 (1H, m, CH), 2.65 (1H, dd, $J = 16.8, 5.7$ Hz, *CHH*), 2.48 (1H, dd, $J = 16.8, 5.0$, *CHH*), 1.65-1.50 (2H, m, CH_2), 1.39-1.24 (12H, m, $6 \times \text{CH}_2$), 1.23 [9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 0.88 (3H, t, $J = 6.8$ Hz, CH_3), 0.15 [9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$]; ^{13}C -RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 102.8, 88.2, 55.9 (C), 54.4 (CH), 34.7, 31.8, 29.4, 29.3, 29.2, 27.9, 25.6 (CH_2), 22.7, 14.1, 0.04 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 301 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$, 7%), 253 (29), 189 (26), 142 (12), 140 (25), 84 (13), 77 (11), 75 (16), 74 (10), 73 (100), 70 (24), 69 (13); **HRMS** calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{NOSSi}$ ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$) 301.1896, encontrada 301.1897.

(4*R*,*R*_S)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-2-metil-7-(trimetilsilil)hept-6-in-4-amina (7bb)



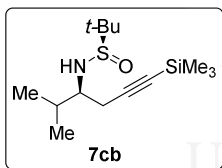
$C_{15}H_{31}NOSSi$; aceite incoloro; R_F 0.52 (hexano/AcOEt 1:1);

$[\alpha]_D^{20} = -5.2$ (c 1.72, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3198, 2956, 2929, 2903, 2868, 2174, 1467, 1364, 1248, 1050, 838, 758 cm^{-1} ;

¹H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.57 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, NH),

3.49-3.35 (1H, m, CH), 2.68 (1H, dd, $J = 16.8, 5.8$ Hz, CHH), 2.49 (1H, dd, $J = 16.8, 4.3$ Hz, CHH), 1.83-1.64 (1H, m, CHH), 1.62-1.47 (1H, m, CHH), 1.48-1.29 (1H, m, CH), 1.23 [9H, s, $C(CH_3)_3$], 0.96-0.87 (6H, m, $2 \times CH_3$), 0.16 [9H, s, $Si(CH_3)_3$]; **¹³C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 102.8, 88.2 (C), 55.9 (CH), 52.9 (C), 44.2, 28.4 (CH_2), 24.5 (CH), 22.7, 22.6, 22.0, 0.03 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 301 (M^+ , 0.5%), 197 (44), 149 (11), 140 (15), 133 (31), 86 (100), 73 (55), 57 (48), 43 (63); **HRMS** calculada para $C_{11}H_{22}NSi$ ($M^+ - C_4H_9OS$) 196.1522, encontrada 196.1519.

(3*S*,*R*_S)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-2-metil-6-(trimetilsilil)hex-5-in-3-amina (7cb)

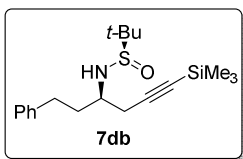


$C_{14}H_{29}NOSSi$; sólido blanco; **pf** 40-43 °C; R_F 0.60

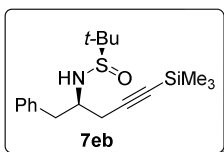
(hexano/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -8.3$ (c 1.01, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3449, 3263, 3123, 2959, 2929, 2898, 2870, 2174, 1473, 1466,

1429, 1366, 1248, 1008, 838, 758, 698, 646 cm^{-1} ; **¹H-RMN**

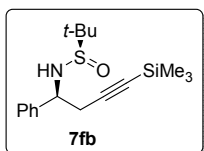
(400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.61 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, NH), 3.17-3.06 (1H, m, CH), 2.65 (1H, dd, $J = 17.0, 5.8$ Hz, CHH), 2.56 (1H, dd, $J = 17.0, 5.1$ Hz, CHH), 2.06-1.94 (1H, m, CH), 1.24 [9H, s, $C(CH_3)_3$], 0.94 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH_3), 0.92 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH_3), 0.15 [9H, s, $Si(CH_3)_3$]; **¹³C-RMN** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 102.9, 88.2 (C), 59.8 (CH), 56.1 (C), 31.2 (CH), 25.0 (CH_2), 22.8, 18.8, 18.4, 0.03 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 231 ($M^+ - C_4H_8$, 7%), 188 (10), 184 (16), 183 (100), 140 (33), 120 (23), 119 (65), 102 (17), 83 (10), 75 (23), 73 (85), 72 (19), 59 (11), 57 (67), 56 (33), 55 (10); **HRMS** calculada para $C_{10}H_{21}NOSSi$ ($M^+ - C_4H_8$) 231.1113, encontrada 231.1124.

(3*R*,*R*_S)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-1-fenil-6-(trimetilsilil)hex-5-in-3-amina (7db)

$C_{19}H_{31}NOSSi$; sólido blanco; **pf** 51-52 °C; R_F 0.50 (hexano/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -16.1$ (c 1.01, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3271, 2959, 2928, 2175, 1250, 1032, 838, 759, 697 cm^{-1} ; **1H -RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.14 (5H, m, ArH), 3.65 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, NH), 3.45-3.31 (1H, m, CH), 2.79-2.62 (2H, m, CH_2), 2.71 (1H, dd, $J = 16.9, 5.9$ Hz, CHH), 2.53 (1H, dd, $J = 16.8, 4.6$ Hz, CHH), 2.01-1.87 (2H, m, CH_2), 1.26 [9H, s, $C(CH_3)_3$], 0.16 [9H, s, $Si(CH_3)_3$]; **^{13}C -RMN** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 141.4 (C), 128.5, 128.3, 126.0 (CH), 102.4, 88.4, 56.0 (C), 53.9 (CH), 36.6, 31.8, 28.0 (CH_2), 22.7, 0.04 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 293 ($M^+ - C_4H_8$, 5%), 246 (13), 245 (58), 140 (13), 91 (99), 75(16), 73(100).

(2*R*,*R*_S)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-1-fenil-5-(trimetilsilil)pent-4-in-2-amina (7eb)

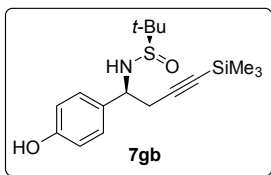
$C_{18}H_{29}NOSSi$; cera amarilla; R_F 0.53 (hexano/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -21.1$ (c 1.06, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3444, 3118, 3020, 2959, 2177, 1473, 1456, 1426, 1364, 1249, 1081, 1052, 1026, 1003, 839, 743, 698 cm^{-1} ; **1H -RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.14 (5H, m, ArH), 3.70-3.57 (2H, m, NH, CH), 2.99 (1H, dd, $J = 13.6, 6.1$ Hz, CHH), 2.86 (1H, dd, $J = 13.6, 6.7$ Hz, CHH), 2.58 (1H, dd, $J = 16.9, 5.7$ Hz, CHH), 2.48 (1H, dd, $J = 16.9, 4.6$ Hz, CHH), 1.15 [9H, s, $C(CH_3)_3$], 0.19 [9H, s, $Si(CH_3)_3$]; **^{13}C -RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 137.6 (C), 129.5, 128.4, 126.6 (CH), 102.6, 88.7, 56.0 (C), 55.9 (CH), 40.9, 26.9 (CH_2), 22.5, 0.04 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 279 ($M^+ - C_4H_8$, 1%), 231 (31), 188 (19), 167 (14), 140 (19), 104 (37), 98 (27), 91 (52), 75 (14), 73 (100), 71 (13); **HRMS** calculada para $C_{14}H_{21}NSi$ ($M^+ - C_4H_8OS$) 231.1443, encontrada 231.1437.

(1*R*,*R*_S)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-1-fenil-4-(trimetilsilil)but-3-in-1-amina (7fb)

$C_{17}H_{27}NOSSi$; sólido blanco; **pf** 80-82 °C; R_F 0.52 (hexano/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -133.1$ (c 1.0, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3231, 3209, 2955, 2932, 2899, 2178, 1249, 1046, 1024, 837, 757, 697 cm^{-1} ; **1H -RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.28 (5H, m, Ar-

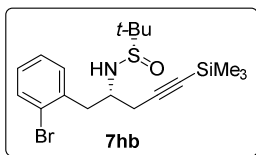
H), 4.56 (1H, m, CH), 4.15 (1H, br, NH), 2.74 (1H, dd, $J = 16.9, 5.1$ Hz, CH₂), 2.64 (1H, dd, $J = 16.8, 8.3$ Hz, CH₂), 1.24 [9H, s, C(CH₃)₃], 0.16 [9H, s, Si(CH₃)₃]; ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 140.4 (C), 128.5, 128.0, 127.5 (CH), 102.2, 89.1 (C), 56.5 (CH), 55.7 (C), 30.3 (CH₂), 22.6, 0.1 (CH₃); **LRMS** (EI) m/z 217 (M⁺-C₄H₈OS, 22%), 202 (14), 153 (74), 144 (10), 136 (20), 129 (20), 128 (20), 77(14), 75 (16), 74 (10), 73 (100).

(1*S*,*R*_S)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-1-(4-hidroxifenil)-4-(trimetilsilil)but-3-in-1-amina (7gb)



C₁₇H₂₇NO₂SSi; cera blanca; **R_F** 0.31 (hexano/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -120.1$ (c 1.03, CH₂Cl₂); **IR** (ATR) ν 3206, 3114, 2958, 2899, 2179, 1616, 1600, 1517, 1458, 1248, 1170, 1021, 1006, 834, 763, 642 cm⁻¹; **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (1H, br s, OH), 7.14 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, ArH), 6.79 (2H, d, $J = 8.5$, ArH), 4.53-4.41 (1H, m, CH), 4.29 (1H, d, $J = 1.7$ Hz, NH), 2.68-2.59 (2H, m, CH₂), 1.25 [9H, s, C(CH₃)₃], 0.16 [9H, s, Si(CH₃)₃]; **¹³C-RMN** (101 MHz, CDCl₃) δ 156.5, 130.6 (C), 128.8, 115.7 (CH), 102.5, 88.9 (C), 56.1 (CH), 55.8 (C), 30.1 (CH₂), 22.6, 0.07 (CH₃); **LRMS** (EI) m/z 281 (M⁺-C₄H₈OS, 8%), 263 (10), 233 (11), 207 (16), 169 (52), 145 (16), 127 (13), 122 (11), 121 (56), 120 (31), 75 (14), 74 (10), 73 (100); **HRMS** calculada para C₁₃H₁₇NOSiS (M⁺-C₄H₈-H₂O) 263.0795, encontrada 263.0806.

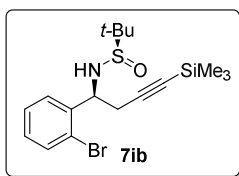
(2*R*,*S*_S)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-1-(2-bromofenil)-5-(trimetilsilil)pent-4-in-2-amina (7hb)



C₁₈H₂₈BrNOSSi; sólido blanco; **pf** 104-106 °C; **R_F** 0.48 (hexano/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -14.6$ (c 1.00, CH₂Cl₂); **IR** (ATR) ν 3214, 2980, 2959, 2924, 2848, 2179, 1472, 1438, 1419, 1249, 1169, 1090, 1032, 1017, 837, 752, 659, 645 cm⁻¹; **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, ArH), 7.25-7.22 (2H, m, ArH), 7.12-6.93 (1H, m, ArH), 3.80-3.64 (2H, m, NH-CH), 3.14 (1H, dd, $J = 13.7, 7.1$

Hz, *CHH*), 3.01 (1H, dd, $J = 13.7, 5.9$ Hz, *CHH*), 2.73 (1H, dd, $J = 16.9, 5.5$ Hz, *CHH*), 2.58 (1H, dd, $J = 16.9, 3.8$ Hz, *CHH*), 1.09 [9H, s, C(CH₃)₃], 0.19 [9H, s, Si(CH₃)₃]; ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 137.8 (C), 132.8, 131.7, 128.3, 127.4 (CH), 125.2, 102.3, 89.0, 56.0 (C), 55.4 (CH), 41.2, 27.8 (CH₂), 22.4, 0.07 (CH₃); **LRMS** (EI) m/z 311 [M⁺-C₄H₈SO (⁸¹Br), 15%], 309 (16), 207 (11), 188 (16), 172 (12), 171 (12), 169 (12), 140 (19), 98 (22), 91 (13), 90 (11), 75 (14), 73 (100), 71 (11); **HRMS** calculada para C₁₄H₂₀NSi⁷⁹Br (M⁺-C₄H₈SO) 309.0548, encontrada 309.0522.

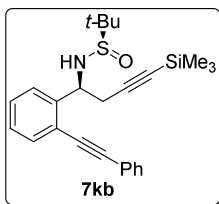
(1*S*,*R*_s)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-1-(2-bromofenil)-4-(trimetilsilil)but-3-in-1-amina (7ib)



C₁₇H₂₆BrNOSSi; cera blanca; **R_F** 0.49 (hexano/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -111.7$ (c 1.06, CH₂Cl₂); **IR** (ATR) ν 3208, 2958, 2897, 2868, 2179, 1471, 1438, 1362, 1249, 1059, 1023, 840, 755, 643 cm⁻¹; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (1H, dd,

$J = 8.0, 1.1$ Hz, ArH), 7.42 (1H, dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, ArH), 7.33-7.27 (1H, m, ArH), 7.15 (1H, td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, ArH), 5.04 (1H, dt, $J = 6.9, 4.8$ Hz, CH), 4.23 (1H, d, $J = 4.2$ Hz, NH), 2.90 (1H, dd, $J = 16.9, 5.1$ Hz, *CHH*), 2.66 (1H, dd, $J = 16.9, 6.9$ Hz, *CHH*), 1.25 [9H, s, C(CH₃)₃], 0.14 [9H, s, Si(CH₃)₃]; ¹³C-RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 139.6 (C), 133.0, 129.2, 129.2, 127.2 (CH), 123.3, 101.4, 89.6, 56.0 (C), 55.3 (CH), 28.6 (CH₂), 22.6, 0.10 (CH₃); **LRMS** (EI) m/z 297 [M⁺-C₄H₈SO (⁸¹Br), 15%], 295 (15), 233 (18), 231 (18), 184 (11), 152 (52), 128 (27), 77 (10), 75 (17), 74 (10), 73 (100); **HRMS** calculada para C₁₃H₁₈NSi⁷⁹Br (M⁺-C₄H₈SO) 295.0392, encontrada 295.0392.

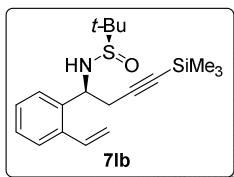
(1*S*,*R*_s)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-1-[2-(feniletinil)fenil]-4-(trimetilsilil)but-3-in-1-amina (7kb)



C₂₅H₃₁NOSSi; cera amarilla; **R_F** 0.26 (hexano/AcOEt 3:1); $[\alpha]_D^{20} = -44.4$ (c 2.25, CH₂Cl₂); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58-7.52 (3H, m, ArH), 7.46-7.42 (1H, m, ArH), 7.38-7.31 (4H, m, ArH), 7.29 (1H, dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, ArH), 5.20-5.12 (1H, m, CH), 4.29 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, NH), 3.01 (1H, dd, $J =$

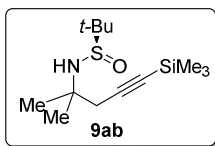
16.9, 5.5 Hz, *CHH*), 2.84 (1H, dd, $J = 16.9, 6.9$ Hz, *CHH*), 1.25 [9H, s, $C(CH_3)_3$], 0.14 [9H, s, $Si(CH_3)_3$]; ^{13}C -RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 142.3 (C), 132.5, 131.6, 128.5, 128.4, 121.2, 127.5 127.0 (CH), 122.9, 121.9, 102.1, 95.1, 89.2, 86.8, 56.0 (C), 55.0 (CH), 28.9 (CH_2), 22.6, -0.08 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 365 ($M^+ - C_4H_8$, 1%), 332 (22), 316 (13), 301 (22), 254 (15), 253 (17), 244 (12), 228 (18), 206 (50), 205 (100), 204 (58), 73 (62), 57 (24).

(1*S*,*R*_S)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-1-(2-vinilfenil)-4-(trimetilsilil)but-3-in-1-amina (7lb**)**



$C_{19}H_{29}NOSSi$; aceite amarillo; R_F 0.50 (hexano/AcOEt 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -78.3$ (c 2.24, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3193, 2958, 2897, 2868, 2174, 1474, 1411, 1363, 1249, 1053, 840, 759 cm^{-1} ; 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48-7.43 (1H, m, ArH), 7.42-7.37 (1H, m, ArH), 7.31-7.25 (2H, m, ArH), 7.13 (1H, dd, $J = 17.2, 10.9$ Hz, $CH=CH_2$), 5.61 (1H, dd, $J = 17.2, 1.5$ Hz, $CH=CHH$), 5.36 (1H, dd, $J = 10.9, 1.5$ Hz, $CH=CHH$), 4.89 (1H, ddd, $J = 8.2, 5.1, 3.0$ Hz, CH), 4.23 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, NH), 2.73 (1H, dd, $J = 16.9, 5.1$ Hz, *CHH*), 2.63 (1H, dd, $J = 16.9, 8.4$ Hz, *CHH*), 1.24 [9H, s, $C(CH_3)_3$], 0.16 [9H, s, $Si(CH_3)_3$]; ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 137.3, 137.2 (C), 134.1, 128.0, 127.7, 127.2, 126.8 (CH), 117.5 (CH_2), 102.1, 86.2, 55.8 (C), 52.4 (CH), 29.2 (CH_2), 22.6, -0.08 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 243 ($M^+ - C_4H_8OS$, 4%), 228 (11), 207 (13), 180 (25), 179 (19), 167 (16), 165 (12), 164 (100), 132 (37), 131 (25), 130 (66), 128 (15), 117 (23), 116 (39), 115 (26), 77 (15), 73(76).

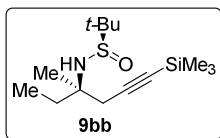
(*R*_S)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-2-metil-5-(trimetilsilil)pent-4-in-2-amina (9ab**)**



$C_{13}H_{27}NOSSi$; sólido blanco; **pf** 44-47 °C; R_F 0.23 (hexano/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -59.1$ (c 1.06, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3262, 2976, 2958, 2931, 2173, 1458, 1407, 1361, 1249, 1167, 1047, 933, 837, 758 cm^{-1} ; 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.52 (1H, s, NH), 2.42 (2H, s, CH_2), 1.41 (3H, s, CH_3), 1.35 (3H, s, CH_3), 1.21 [9H, $C(CH_3)_3$], 0.15 [9H, $Si(CH_3)_3$]; ^{13}C -RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 103.1, 88.1, 55.6, 54.6 (C), 35.6

(CH₂), 28.5, 28.1, 22.6, 0.03 (CH₃); **LRMS** (EI) m/z 217 [M⁺-C₄H₈, 7%], 170 (11), 169 (72), 162 (16), 154 (35), 153 (13), 137 (20), 106 (39), 105 (86), 97 (18), 96 (12), 88 (22), 83 (12), 75 (20), 74 (12), 73 (100), 58 (15), 57 (70); **HRMS** calculada para C₉H₁₉NOSSi (M⁺-C₄H₈) 217.0957, encontrada 217.0950.

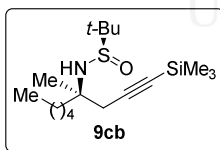
(3*R*,*R*_S)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-3-metil-6-(trimetilsilil)hex-5-in-3-amina (9bb)



C₁₄H₂₉NOSSi; aceite amarillo; **R_F** 0.43 (hexano/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -46.2$ (c 1.00, CH₂Cl₂); **IR** (ATR) ν 3218, 2961, 2901, 2881, 2173, 1457, 1406, 1379, 1362, 1249, 1161, 1053, 945, 923, 839, 759, 649 cm⁻¹; **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 3.56 (1H, s, NH), 2.46 (2H, s, CH₂), 1.69 (2H, q, $J = 7.4$ Hz, CH₂), 1.35 (3H, s, CH₃), 1.22 [9H, s, C(CH₃)₃], 0.90 (3H, t, $J = 7.4$ Hz, CH₃), 0.15 [9H, s, Si(CH₃)₃]; **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 103.2, 88.2, 57.1, 55.8 (C), 33.3, 33.1 (CH₂), 25.2, 22.7, 8.0, 0.0 (CH₃); **LRMS** (EI) m/z 231 [M⁺-C₄H₈, 6%], 183 (55), 176 (11), 168 (19), 154 (13), 120 (56), 119 (75), 102 (13), 97 (11), 75 (17), 74 (16), 73 (100), 71 (27), 57 (29); **HRMS** calculada para C₁₀H₂₁NOSSi (M⁺-C₄H₈) 231.1113, encontrada 231.1121.

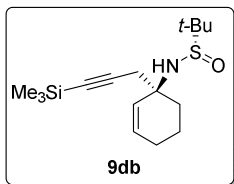
(4*R*,*R*_S)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-4-metil-1-(trimetilsilil)non-1-in-4-amina

(9cb)



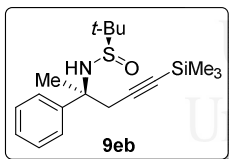
C₁₇H₃₅NOSSi; cera blanca; **R_F** 0.55 (hexano/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -42.5$ (c 1.02, CH₂Cl₂); **IR** (ATR) ν 3183, 2956, 2933, 2863, 2173, 1458, 1376, 1362, 1249, 1039, 934, 839, 759, 697, 654 cm⁻¹; **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 3.55 (1H, s, NH), 2.45 (2H, d, $J = 1.3$ Hz, CH₂), 1.63 (2H, t, $J = 7.6$ Hz, CH₂), 1.36 (3H, s, CH₃), 1.33-1.24 (6H, m, 3×CH₂), 1.22 [9H, s, C(CH₃)₃], 0.89 (3H, t, $J = 6.8$ Hz, CH₃), 0.15 [9H, s, Si(CH₃)₃]; **¹³C-RMN** (101 MHz, CDCl₃) δ 103.2, 88.2, 57.0, 55.8 (C), 40.4, 33.6, 32.1 (CH₂), 25.8 (CH₃), 23.1 (CH₂), 22.7 (CH₃), 22.5 (CH₂), 14.0, 0.02 (CH₃); **LRMS** (EI) m/z 273 [M⁺-C₄H₈, 5%], 225 (26), 161 (58), 154 (12), 137 (11), 112 (15), 105 (19), 97 (16), 75 (14), 74 (15), 73 (100), 57 (12), 55 (13); **HRMS** calculada para C₁₃H₂₇NOSSi (M⁺-C₄H₈) 273.1583, encontrada 273.1576.

(1*R*,*S*_s)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-1-(3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-il)ciclohex-2-en-1- amina (9db)



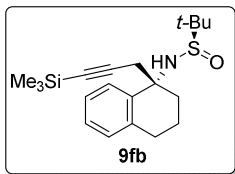
$C_{16}H_{29}NOSSi$; aceite amarillo; R_F 0.43 (hexano/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} = +69.8$ (c 1.00, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3203, 3022, 2955, 22908, 2868, 2834, 2173, 1456, 1418, 1376, 1362, 1249, 1053, 839, 759, 731, 696, 646 cm^{-1} ; **1H -RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.96 (1H, dt, $J = 10.0, 3.6$ Hz, CH), 5.78 (1H, dd, $J = 10.1, 0.8$ Hz, CH), 3.82 (1H, s, NH), 2.63 (1H, d, $J = 16.7$ Hz, *CHH*), 2.48 (1H, d, $J = 16.7$ Hz, *CHH*), 2.09-1.92 (3H, m, *CH*₂, *CHH*), 1.78-1.56 (3H, m, *CH*₂, *CHH*), 1.23 [9H, s, $C(CH_3)_3$], 0.15 [9H, s, $Si(CH_3)_3$]; **^{13}C -RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 131.8, 129.9 (CH), 102.7, 88.3, 55.8, 55.3 (C), 35.5, 34.2, 25.1 (*CH*₂), 22.7 (*CH*₃), 18.4 (*CH*₂), 0.0 (*CH*₃); **LRMS** (EI) m/z 255 [$M^+ - C_4H_8$, 2%], 207 (17), 206 (13), 191 (25), 143 (94), 134 (19), 95 (30), 94 (17), 91 (15), 79 (17), 73 (100), 67 (25); **HRMS** calculada para $C_{12}H_{21}NOSSi$ ($M^+ - C_4H_8$) 255.1113, encontrada 255.1123.

(2*S*,*R*_s)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-2-fenil-5-(trimetilsilil)pent-4-in-2-amina (9eb)



$C_{18}H_{29}NOSSi$; aceite amarillo; R_F 0.54 (hexano/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -64.7$ (c 1.91, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3203, 3035, 2957, 2926, 2868, 2173, 1473, 1447, 1249, 1054, 839, 760, 697 cm^{-1} ; **1H -RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54-7.42 (2H, m, ArH), 7.39-7.23 (3H, m, ArH), 4.16 (1H, s, NH), 2.88 (1H, d, $J = 16.7$ Hz, *CHH*), 2.65 (1H, d, $J = 16.7$ Hz, *CHH*), 1.88 (3H, s, *CH*₃), 1.24 [9H, s, $C(CH_3)_3$], 0.12 [9H, s, $Si(CH_3)_3$]; **^{13}C -RMN** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 144.1 (C), 128.2, 127.4, 126.6 (CH), 102.7, 89.2, 59.6, 56.3 (C), 37.0 (*CH*₂), 27.1, 22.7, 0.09 (*CH*₃); **LRMS** (EI) m/z 279 [$M^+ - C_4H_8$, 6%], 231 (13), 230 (15), 216 (12), 167 (82), 158 (19), 157 (12), 150 (23), 143 (13), 128 (28), 119 (36), 104 (40), 77 (17), 75 (14), 74 (12), 73 (100); **HRMS** calculada para $C_{14}H_{21}NOSSi$ ($M^+ - C_4H_8$) 279.1113, encontrada 279.1127.

(1*R*,*R*_S)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-1-(3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-amina (9fb)

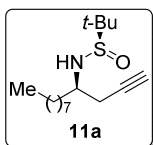


$C_{20}H_{31}NOSSi$; aceite amarillo; R_F 0.31 (hexano/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -5.27$ (c 0.64, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3208, 2954, 2868, 2174, 1451, 1362, 1249, 1050, 839, 758, 731, 654 cm^{-1} ; **¹H-RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64-7.59 (1H, m, ArH), 7.20 (2H, dt, $J = 4.8, 3.6$ Hz, ArH), 7.12-7.07 (1H, m, ArH), 3.93 (1H, s, NH), 2.99 (1H, d, $J = 16.9$ Hz, *CHH*), 2.90-2.68 (2H, m, CH_2), 2.78 (1H, d, $J = 16.9$ Hz, *CHH*), 2.30-2.13 (2H, m, CH_2), 2.02-1.91 (1H, m, *CHH*), 1.90-1.78 (1H, m, *CHH*), 1.23 [9H, s, $C(CH_3)_3$], 0.10 [9H, s, $Si(CH_3)_3$]; **¹³C-RMN** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 138.2, 137.6 (C), 129.1, 128.2, 127.7, 125.9 (CH), 103.2, 88.7, 58.4, 56.3 (C), 37.2, 34.4, 29.7 (CH_2), 22.8 (CH_3), 19.3 (CH_2), 0.1 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 305 [$M^+ - C_4H_8$, 2%], 257 (13), 256 (12), 241 (14), 193 (72), 184 (10), 167 (12), 146 (12), 145 (35), 144 (19), 141 (12), 130 (11), 117 (38), 116 (12), 115 (14), 75 (12), 74 (12), 73 (100); **HRMS** calculada para $C_{16}H_{23}NOSSi$ ($M^+ - C_4H_8$) 305.1270, encontrada 305.1302.

IV.2.1.4. Desililación de las homopropargilaminas 7

Procedimiento general: A una disolución de la homopropargilamina **7** en THF (4 mL) se le adicionó una suspensión de K_2CO_3 (0.036 mmol) en metanol (4 mL). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y, a continuación, se hidrolizó con una disolución acuosa 1 N de NH_4Cl (8 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×15 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (3×10 mL) y se secó con $MgSO_4$ anhidro. Por último el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por columna cromatográfica (sílice flash, hexano/AcOEt) generando los productos **11**.

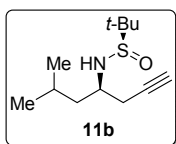
(4*R*,*R*_S)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)dodec-1-in-4-amina (11a)



$C_{16}H_{31}NOS$; aceite amarillo; R_F 0.42 (hexano/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -15.7$ (c 1.61, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3222, 2954, 2923, 2855, 1465, 1363, 1051, 720, 625 cm^{-1} ; **¹H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.48 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, NH), 3.44-3.26 (1H, m, CH), 2.66 (1H, ddd, $J = 16.7$,

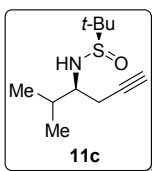
5.6, 2.6 Hz, *CHH*), 2.48 (1H, ddd, $J = 16.7, 4.5, 2.6$ Hz, *CHH*), 2.06 (1H, t, $J = 2.6$ Hz, CH), 1.70-1.46 (2H, m, CH₂), 1.44-1.22 (12H, m, 6 × CH₂), 1.23 [9H, s, C(CH₃)₃], 0.94-0.82 (3H, m, CH₃); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 80.2 (C), 71.4 (CH), 56.0 (C), 54.8 (CH), 34.8, 31.8, 29.4, 29.3, 29.2, 26.6, 25.7 (CH₂), 22.7 (CH₃), 14.1 (CH₃); **LRMS** (EI) m/z 229 (M⁺-C₄H₈, 1%), 213 (12), 140 (18), 126 (44), 116 (13), 113 (100), 100 (47), 67 (11), 56 (13); **HRMS** calculada para C₁₂H₂₃NOS (M⁺-C₄H₈) 229.1500, encontrada 229.1501.

(4*R*,*R*_S)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-2-metilhept-6-in-4-amina (11b)



C₁₂H₂₃NOS; aceite amarillo; **R_F** 0.32 (hexano/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -10.5$ (c 1.00, CH₂Cl₂); **IR** (ATR) ν 3217, 2955, 2929, 2868, 1468, 1388, 1364, 1050, 898, 632 cm⁻¹; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.49-3.39 (2H, m, NH, CH), 2.77-2.62 (1H, m, *CHH*), 2.53-2.45 (1H, m, *CHH*), 2.06 (1H, t, $J = 2.6$ Hz, CH), 1.80-1.65 (1H, m, CH), 1.61-1.50 (1H, m, CH), 1.41-1.31 (1H, m, CH), 1.23 [9H, s, C(CH₃)₃], 0.92 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, CH₃), 0.90 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CH₃); ¹³C-RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 80.2 (C), 71.5 (CH), 56.1 (C), 53.2 (CH), 44.1 (CH₂), 27.2 (CH₂), 24.5 (CH), 23.0 (CH₃), 22.7 (CH₃), 21.2 (CH₃); **LRMS** (EI) m/z 229 (M⁺, 1%), 173 (18), 134 (38), 133 (100), 118 (13), 116 (41), 100 (13), 67 (16), 57 (79); **HRMS** calculada para C₅H₁₂NOS (M⁺-C₇H₁₁) 134.0640, encontrada 134.0630.

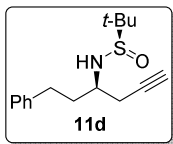
(3*S*,*R*_S)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-2-metilhex-5-in-3-amina (11c)



C₁₁H₂₁NOS; aceite amarillo; **R_F** 0.35 (hexano/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -23.5$ (c 1.33, CH₂Cl₂); **IR** (ATR) ν 3222, 2959, 2928, 2871, 1467, 1387, 1364, 1057, 889, 628 cm⁻¹; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.46 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, NH), 3.16-3.05 (1H, m, CH), 2.64 (1H, ddd, $J = 16.9, 5.8, 2.7$ Hz, *CHH*), 2.58 (1H, ddd, $J = 16.9, 5.0, 2.6$ Hz, *CHH*), 2.04 (1H, t, $J = 2.6$ Hz, CH), 2.03-1.96 (1H, m, CH), 1.24 [9H, s, C(CH₃)₃], 0.95 (3H, d, $J = 5.8$ Hz, CH₃), 0.93 (3H, d, $J = 5.8$ Hz, CH₃); ¹³C-RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 80.3 (C), 71.4 (CH), 60.4 (CH), 56.2 (C), 31.2 (CH), 24.0 (CH₂), 22.8 (CH₃), 19.1, 18.3 (CH₃); **LRMS** (EI)

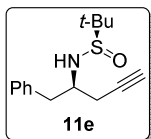
m/z 215 ($M^+ - C_4H_8$, 1%), 197 (12), 159 (12), 149 (25), 133 (11), 120 (14), 119 (50), 116 (33), 83 (13), 73 (19), 70 (20), 57 (67), 43 (100), 41 (31); **HRMS** calculada para $C_7H_{13}NOS$ ($M^+ - C_4H_8$) 159.0718, encontrada 159.0723.

(3*R*,*R*_S)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-1-fenilhex-5-in-3-amina (11d)

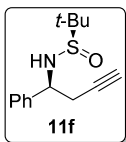


$C_{16}H_{23}NOS$; aceite amarillo; R_F 0.20 (hexano/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -23.5$ (c 0.86, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3219, 3061, 3025, 2978, 2948, 2864, 2111, 1602, 1495, 1455, 1363, 1175, 1054, 699 cm^{-1} ; **¹H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.25 (2H, m, ArH), 7.24-7.14 (3H, m, ArH), 3.55 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, NH), 3.47-3.32 (1H, m, CH), 2.82-2.61 (3H, m, CH_2 , CHH), 2.56-2.44 (1H, m, CHH), 2.07 (1H, t, $J = 2.6$ Hz, CH), 2.03-1.88 (2H, m, CH_2), 1.26 [9H, s, $C(CH_3)_3$]; **¹³C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 141.3 (C), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 126.0 (CH), 79.9 (C), 71.7 (C), 56.1 (C), 54.3 (CH), 36.7 (CH_2), 32.0 (CH_2), 26.7 (CH_2), 22.6 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 221 ($M^+ - C_4H_8$, 1%), 157 (11), 132 (53), 117 (51), 116 (28), 101 (16), 98 (16), 92 (10), 91 (100), 77 (16), 68 (32), 67 (28), 65 (19); **HRMS** calculada para $C_{12}H_{15}NOS$ ($M^+ - C_4H_8$) 221.0874, encontrada 221.0877.

(2*R*,*R*_S)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-1-fenilpent-4-in-2-amina (11e)



$C_{15}H_{21}NOS$; aceite amarillo; R_F 0.25 (hexano/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -16.5$ (c 1.16, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3219, 2978, 2955, 2924, 2867, 1496, 1455, 1363, 1171, 1050, 902, 743, 700 cm^{-1} ; **¹H-RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.27 (2H, m, ArH), 7.25-7.19 (3H, m, ArH), 3.72-3.60 (1H, m, CH), 3.54 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, NH), 2.98 (1H, dd, $J = 13.7, 6.7$ Hz, CHH), 2.89 (1H, dd, $J = 13.7, 7.0$ Hz, CHH), 2.59 (1H, ddd, $J = 16.8, 6.0, 2.6$ Hz, CHH), 2.48 (1H, ddd, $J = 16.9, 4.6, 2.7$ Hz, CHH), 2.14 (1H, t, $J = 2.6$ Hz, CH), 1.14 [9H, s, $C(CH_3)_3$]; **¹³C-RMN** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 137.5 (C), 129.5, 128.5, 126.6 (CH), 80.0 (C), 71.9 (CH), 56.2 (C), 56.1 (CH), 40.9, 25.7 (CH_2), 22.5 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 263 (M^+ , 0.5%), 208 (13), 207 (59), 168 (15), 167 (60), 149 (24), 128 (16), 116 (100), 104 (20), 91 (98), 68 (20), 57 (82), 55 (17), 41 (34); **HRMS** calculada para $C_{11}H_{13}NOS$ ($M^+ - C_4H_8$) 207.0718, encontrada 207.0720.

(1*R*,*R*_s)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-1-fenilbut-3-in-1-amina (11f)

$C_{14}H_{19}NOS$; sólido blanco; **pf** 85-86 °C; R_F 0.30 (hexano/AcOEt 1:1);

$[\alpha]_D^{20} = -7.7$ (c 1.12, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3210, 2958, 2937, 1454, 1428,

1348, 1202, 1049, 1050, 876, 776, 696, 638 cm^{-1} ; **1H -RMN** (400 MHz,

$CDCl_3$) δ 7.40-7.29 (5H, m, ArH), 4.58 (1H, ddd, $J = 8.3, 5.2, 3.4$ Hz,

CH), 4.04 (1H, d, $J = 3.3$ Hz, NH), 2.75 (1H, ddd, $J = 16.8, 5.2, 2.6$ Hz, CHH), 2.67

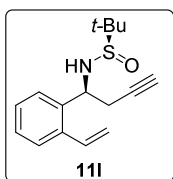
(1H, ddd, $J = 16.8, 8.0, 2.6$ Hz, CHH), 2.12 (1H, t, $J = 2.6$ Hz, CH), 1.23 [9H, s,

$C(CH_3)_3$]; **^{13}C -RMN** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 140.3 (C), 128.5, 128.1, 127.4 (CH), 79.8

(C), 72.1 (CH), 56.8 (CH), 55.8 (C), 28.7 (CH_2), 22.6 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 249 (M^+ ,

0.5%), 193 (19), 154 (22), 153 (60), 129 (100), 128 (54), 104 (20), 57 (50), 43 (55);

HRMS calculada para $C_{10}H_{11}NOS$ ($M^+ - C_4H_8$) 193.0561, encontrada 193.0553.

(1*S*,*R*_s)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-1-(2-vinilfenil)but-3-in-1-amina (11i)

$C_{16}H_{21}NOS$; aceite amarillo; R_F 0.26 (hexano/AcOEt 2:1); $[\alpha]_D^{20} =$

-80.9 (c 1.20, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3296, 3218, 2981, 2962, 2922,

2864, 1624, 1474, 1452, 1364, 1053, 916, 762, 637 cm^{-1} ; **1H -RMN**

(300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48-7.44 (1H, m, ArH), 7.42-7.39 (1H, m,

ArH), 7.32-7.27 (2H, m, ArH), 7.12 (1H, dd, $J = 17.2, 10.9$ Hz, $CH=CH_2$), 5.62 (1H,

dd, $J = 17.2, 1.4$ Hz, $CH=CHH$), 5.37 (1H, dd, $J = 11.0, 1.4$ Hz, $CH=CHH$), 4.92 (1H,

ddd, $J = 8.4, 5.1, 3.6$ Hz, CH), 4.06 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, NH), 2.74 (1H, ddd, $J = 16.9,$

5.2, 2.6 Hz, CHH), 2.65 (1H, ddd, $J = 16.9, 8.1, 2.6$ Hz, CHH), 2.12 (1H, t, $J = 2.6$ Hz,

CH), 1.24 [9H, s, $C(CH_3)_3$]; **^{13}C -RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 137.3, 137.1 (C), 134.0,

128.1, 127.8, 126.9, 126.8 (CH), 117.6 (CH_2), 79.9 (C), 72.2 (CH), 55.9 (C), 52.8 (CH),

27.7 (CH_2), 22.6 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 171 ($M^+ - C_4H_8OS$, 2%), 131 (12), 130 (100),

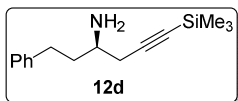
128 (11), 116 (19), 115 (19), 77 (10).

IV.2.1.5. Desulfinilación de la homopropargilamina 7db

Procedimiento general: A una disolución de la homopropargilamina **7db** (0.2 mmol) en THF (0.2 mL) se le adicionó, a 0 °C, una disolución acuosa de HCl 6M (0.6 mmol). La

mezcla de reacción se agitó durante 1.5 h a 0 °C, hasta observar por CCF la desaparición del reactivo de partida. La mezcla resultante se basificó con una disolución acuosa de NaOH 1M y, a continuación, se extrajo con acetato de etilo (3 × 15 mL). La fase orgánica se lavó con agua (3 × 10 mL) y se secó con MgSO₄ anhidro. Por último el disolvente se eliminó a presión reducida generando el producto **12d**.

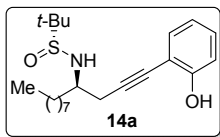
(3*R*)-1-Fenil-6-(trimetilsilil)hex-5-in-3-amina (**12d**)



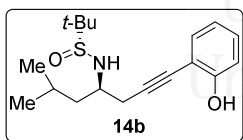
C₁₅H₂₃NSi; aceite amarillo; R_F 0.32 (CH₂Cl₂/MeOH 1:1); $[\alpha]_D^{20} = +0.2$ (c 1.12, CH₂Cl₂); **IR** (ATR) ν 3030, 2957, 2853, 2171, 1495, 1249, 1030, 838, 759, 698, 646 cm⁻¹; **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.24 (2H, m, ArH), 7.22-7.14 (3H, m, ArH), 2.98-2.83 (1H, m, CH), 2.80–2.61 (2H, m, CH₂), 2.41 (1H, dd, $J = 16.8, 4.9$ Hz, CHH), 2.27 (1H, dd, $J = 16.8, 7.0$ Hz, CHH), 1.90–1.74 (1H, m, CHH), 1.74-1.66 (1H, m, CHH), 1.61 (2H, br s, NH₂), 0.16 [9H, s, Si(CH₃)₃]; **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 141.8 (C), 128.4, 128.3, 125.8 (CH), 104.1, 87.0 (C), 49.7 (CH), 38.4, 32.5, 29.3 (CH₂), 0.09 (CH₃); **LRMS** (EI) m/z 135 (M⁺–C₄H₁₀Si, 11%), 134 (100), 117 (21), 91 (57); **HRMS** calculada para C₁₅H₂₃NSi (M⁺) 245.1600, encontrada 245.1593.

IV.2.1.6. Síntesis de los compuestos **14**, **15** y **16**

Procedimiento general. A una disolución del alquino **11** (0.3 mmol) en trietilamina seca (3 mL) se le adicionó yodofenol **13** (0.3 mmol), yoduro de cobre (2 mol%) y el catalizador Pd(PPh₃)₄ (2 mol%). Se calentó por radiación con microondas a 60 °C durante 45 minutos obteniendo una suspensión que se filtró a través de celite y se lavó varias veces con acetato de etilo. La disolución obtenida se lavó con agua y la fase orgánica se secó con MgSO₄ anhidro. Por último el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por columna cromatográfica (sílice flash, hexano/AcOEt) generando los productos **14** y **15**.

(4*R*,*R*_S)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-1-(2-hidroxifenil)dodec-1-in-4-amine (14a)

$C_{22}H_{35}NO_2S$; aceite amarillo; R_F 0.45 (hexano/AcOEt 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -39.1$ (c 0.98, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3252, 2955, 2922, 2853, 1570, 1488, 1458, 1242, 1023, 1008, 749, 722 cm^{-1} ; **¹H-RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (1H, br, OH), 7.29-7.24 (1H, m, ArH), 7.21-7.15 (1H, m, ArH), 6.92 (1H, dd, $J = 8.3, 0.9$ Hz, ArH), 6.78 (1H, td, $J = 7.5, 1.1$ Hz), 3.47-3.37 (1H, m, CH), 3.32 (1H, d, $J = 9.5$ Hz, NH), 2.95 (1H, dd, $J = 17.2, 3.8, 2.0$ Hz, CHH), 2.54 (1H, dd, $J = 17.1, 7.3, 2.0$ Hz, CHH), 1.61-1.48 (2H, m, CH_2), 1.37-1.15 [21H, m, $6 \times CH_2, C(CH_3)_3$], 0.88 (3H, t, $J = 6.8$ Hz, CH_3); **¹³C-RMN** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 158.4 (C), 132.0, 129.8, 119.3, 116.2 (CH), 109.8, 91.5, 79.5 (C), 56.6 (CH), 56.5 (C), 36.7, 31.8, 29.4, 29.2, 28.2, 25.9 (CH_2), 22.6 (CH_3), 22.5 (CH_2), 14.1 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 377 (M^+ , 7%), 304 (12), 274 (15), 273 (79), 216 (15), 190 (46), 175 (19), 174 (58), 162 (28), 161 (100), 160 (57), 142 (38), 131 (51), 77 (19), 57 (56), 43 (27); **HRMS** calculada para $C_{18}H_{27}NO$ ($M^+ - C_4H_8OS$) 273.2093, encontrada 273.2082.

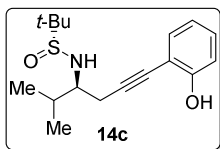
(4*R*,*R*_S)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-1-(2-hidroxifenil)-6-metilhept-1-in-4-amine (14b)

$C_{18}H_{27}NO_2S$; sólido blanco; **pf** 143-145 °C, R_F 0.38 (hexano/AcOEt 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -38.5$ (c 0.99, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3247, 2956, 2936, 2863, 1603, 1453, 1413, 1364, 1270, 1008, 934, 749, 644 cm^{-1} ; **¹H-RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (1H, br, OH), 7.30-7.23 (1H, m, ArH), 7.22-7.14 (1H, m, ArH), 6.92 (1H, dd, $J = 8.3, 0.9$ Hz, ArH), 6.78 (1H, td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, ArH), 3.59-3.45 (1H, m, CH), 3.29 (1H, d, $J = 9.9$ Hz, NH), 2.97 (1H, dd, $J = 17.1, 3.9$ Hz, CHH), 2.51 (1H, dd, $J = 17.1, 6.9$ Hz, CHH), 1.82-1.65 (1H, m, CHH), 1.61-1.47 (1H, m, CHH), 1.37-1.28 (1H, m, CH), 1.25 [9H, s, $C(CH_3)_3$], 0.93 (3H, d, $J = 8.1$ Hz, CH_3), 0.91 (3H, d, $J = 7.9$ Hz, CH_3); **¹³C-RMN** (101 MHz, $CDCl_3$) 158.5 (C), 131.9, 129.8, 119.3, 116.2 (CH), 109.8, 91.5, 79.6, 56.6 (C), 54.7 (CH), 45.7, 28.7 (CH_2), 24.6 (CH), 23.0, 22.7, 21.6 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 321 (M^+ , 5%), 162 (20), 161 (100), 160 (29), 134 (19), 131

(16), 77 (11), 57 (27); **HRMS** calculada para $C_{18}H_{27}NO_2S$ (M^+) 321.1762, encontrada 321.1764.

(3*S*,*R*_S)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-6-(2-hidroxifenil)-2-metilhex-5-in-3-amine

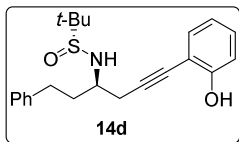
(14c)



$C_{17}H_{25}NO_2S$; sólido blanco; **pf** 146-148 °C, **R_F** 0.40 (hexano/AcOEt 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -75.7$ (*c* 1.21, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3271, 2957, 2927, 2868, 1484, 1363, 1244, 1030, 1011, 913, 756 cm^{-1} ; **¹H-RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (1H, br, OH), 7.26 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, ArH), 7.18 (1H, ddd, *J* = 8.3, 7.4, 1.7 Hz, ArH), 6.91 (1H, dd, *J* = 8.3, 0.9 Hz, ArH), 6.78 (1H, td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, ArH), 3.39-3.23 (2H, m, CH, NH), 2.92-2.80 (1H, m, CHH), 2.65-2.55 (1H, m, CHH), 1.89-1.75 (1H, m, CH), 1.27 [9H, s, $C(CH_3)_3$], 0.99-0.93 (6H, m, $2 \times CH_3$); **¹³C-RMN** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 158.3 (C), 132.1, 129.7, 119.3, 116.4 (CH), 109.9, 91.4, 79.5 (C), 61.8 (CH), 56.7 (C), 33.6 (CH), 25.4 (CH_2), 22.8, 19.2, 17.9 (CH_3); **LRMS** (EI) *m/z* 307 (M^+ , 5%), 203 (29), 160 (100), 131 (19), 120 (13), 57 (26); **HRMS** calculada para $C_{13}H_{17}NO_2S$ ($M^+ - C_4H_8$) 251.0980, encontrada 251.0982.

(3*R*,*R*_S)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-6-(2-hidroxifenil)-1-fenilhex-5-in-3-amine

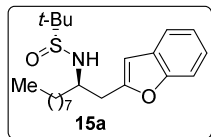
(14d)



$C_{22}H_{27}NO_2S$; cera blanca; **R_F** 0.28 (hexano/AcOEt 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -28.7$ (*c* 1.48, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3187, 2971, 2962, 1487, 1292, 1264, 1241, 1031, 734 cm^{-1} ; **¹H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.12 (7H, m, ArH), 6.92 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz, ArH), 6.78 (1H, td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, ArH), 3.54-3.43 (2H, m, CH, NH), 3.07-2.91 (1H, m, CHH), 2.82-2.53 (3H, m, CHH, CH_2), 1.97-1.82 (2H, m, CH_2), 1.28 [9H, s, $C(CH_3)_3$]; **¹³C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 158.4, 141.0 (C), 132.0, 130.0, 128.6, 128.3, 126.2, 119.4, 116.1 (CH), 109.8, 91.2, 79.7, 56.7 (C), 56.0 (CH), 38.4, 32.2, 28.2 (CH_2), 22.8 (CH_3); **LRMS** (EI) *m/z* 369 (M^+ , 3%), 162 (19), 161 (100), 160 (21), 131

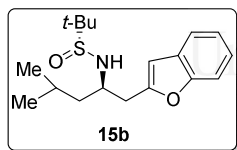
(17), 117 (28), 91 (43), 57 (23); **HRMS** calculada para $C_{18}H_{19}NO$ ($M^+-C_4H_8OS$) 265.1467, encontrada 265.1459.

(2*R*,*R*_s)-2-(2-Aminodecil)-*N*-(*tert*-butanosulfinil)benzofurano (15a)

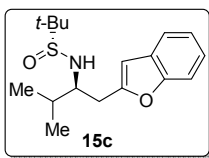


$C_{22}H_{35}NO_2S$; aceite amarillo; R_F 0.28 (hexano/AcOEt 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -5.1$ (c 1.00, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3208, 2953, 2923, 2854, 1598, 1589, 1454, 1251, 1172, 1050, 750, 722 cm^{-1} ; **¹H-RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52-7.49 (1H, m, ArH), 7.44-7.39 (1H, m, ArH), 7.26-7.15 (2H, m, ArH), 6.56 (1H, s, CH), 3.67-3.58 (1H, m, CH), 3.49 (1H, d, $J=7.9$ Hz, NH), 3.17 (1H, dd, $J=14.9, 5.8$ Hz, *CHH*), 3.09 (1H, dd, $J=14.9, 5.2$ Hz, *CHH*), 1.60-1.34 (4H, m, $2 \times CH_2$), 1.33-1.23 (10H, m, $5 \times CH_2$), 1.22 [9H, s, $C(CH_3)_3$], 0.87 (3H, t, $J=6.8$ Hz, CH_3); **¹³C-RMN** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 155.2, 154.8, 128.6 (C), 123.5, 122.6, 120.5, 110.9, 105.1 (CH), 55.9 (C), 55.4 (CH), 35.4, 35.1, 31.8, 29.5, 29.3, 29.2, 25.7 (CH_2), 22.7, 14.1 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 377 (M^+ , 0.4%), 321 (18), 246 (18), 190 (100), 189 (39), 142 (43), 131 (55), 57 (28); **HRMS** calculada para $C_{18}H_{27}NO_2S$ ($M^+-C_4H_8$) 321.1762, encontrada 321.1759.

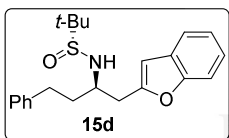
(2*R*,*R*_s)-2-(2-Amino-4-metilpentil)-*N*-(*tert*-butanosulfinil)benzofurano (15b)



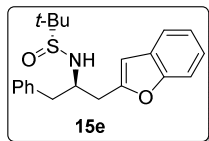
$C_{18}H_{27}NO_2S$; aceite amarillo; R_F 0.21 (hexano/AcOEt 2:1); $[\alpha]_D^{20} = +10.6$ (c 1.09, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3212, 2954, 2926, 2868, 1598, 1454, 1364, 1251, 1049, 795, 750 cm^{-1} ; **¹H-RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53-7.50 (1H, m, ArH), 7.45-7.14 (1H, m, ArH), 7.26-7.14 (2H, m, ArH), 6.56 (1H, d, $J=0.9$ Hz, CH), 3.79-3.62 (1H, m, CH), 3.46 (1H, d, $J=9.1$ Hz, NH), 3.21 (1H, dd, $J=14.9, 6.1$ Hz, *CHH*), 3.10 (1H, dd, $J=14.6, 4.5$ Hz, *CHH*), 1.83-1.71 (1H, m, CH), 1.45-1.37 (1H, m, CH), 1.34-1.25 (1H, m, CH), 1.22 [9H, s, $C(CH_3)_3$], 0.89 (3H, d, $J=6.7$ Hz, CH_3), 0.88 (3H, d, $J=6.6$ Hz); **¹³C-RMN** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 155.2, 154.8, 128.6 (C), 123.5, 122.6, 120.5, 110.9, 105.3 (CH), 56.0 (C), 53.8 (CH), 44.5, 35.9 (CH_2), 24.5, (CH), 23.1, 22.7, 21.6 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 321 (M^+ , 0.5%), 265 (20), 190 (19), 134 (100), 133 (62), 131 (55), 86 (22), 57 (31); **HRMS** calculada para $C_{14}H_{19}NO_2S$ ($M^+-C_4H_8$) 265.1136, encontrada 265.1132.

(2*R*,*R*_s)-2-(2-Amino-3-metilbutil)-*N*-(*terc*-butanosulfinil)benzofurano (15c)

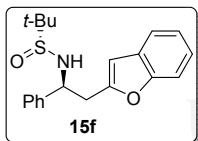
$C_{17}H_{25}NO_2S$; aceite amarillo; R_F 0.22 (hexano/AcOEt 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -31.0$ (c 0.91, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3163, 2957, 2926, 2868, 1589, 1455, 1364, 1252, 1060, 1004, 750 cm^{-1} ; **1H -RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53-7.48 (1H, m, ArH), 7.43-7.39 (1H, m, ArH), 7.25-7.16 (1H, m, ArH), 6.57 (1H, d, $J = 0.7$ Hz, CH), 3.53-3.40 (2H, m, NH, CH), 3.18-3.12 (2H, m, CH_2), 1.86-1.74 (1H, m, CH), 1.24 [9H, s, $C(CH_3)_3$], 0.99 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, CH_3), 0.94 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH_3); **^{13}C -RMN** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 155.4, 154.8, 128.5 (C), 123.5, 122.6, 120.5, 110.8, 104.9 (CH), 60.7 (CH), 56.1 (C), 32.4 (CH_2), 31.1 (CH), 22.7, 19.1, 18.0 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 321 307 (M^+ , 0.7%), 251 (33), 176 (18), 133 (23), 131 (87), 120 (100), 119 (64), 72 (38), 57 (43); **HRMS** calculada para $C_{13}H_{17}NO_2S$ ($M^+ - C_4H_8$) 251.0980, encontrada 251.0980.

(2*R*,*R*_s)-2-(2-Amino-4-fenilbutil)-*N*-(*terc*-butanosulfinil)benzofurano (15d)

$C_{22}H_{27}NO_2S$; aceite amarillo; R_F 0.19 (hexano/AcOEt 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -4.2$ (c 1.01, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3208, 3060, 3020, 2951, 2922, 2864, 1603, 1454, 1251, 1050, 943, 742, 698 cm^{-1} ; **1H -RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53-7.48 (1H, m, ArH), 7.44-7.39 (1H, m, ArH), 7.30-7.26 (1H, m, ArH), 7.25-7.23 (1H, m, ArH), 7.22-7.13 (5H, m, ArH), 6.55 (1H, d, $J = 0.9$ Hz, CH), 3.73-3.61 (1H, m, CH), 3.58 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, NH), 3.24 (1H, ddd, $J = 14.9, 8.0, 0.8$ Hz, CHH), 3.13 (1H, ddd, $J = 14.9, 4.8, 0.7$ Hz, CHH), 2.84-2.73 (1H, m, CHH), 2.73-2.63 (1H, m, CHH), 1.97-1.85 (1H, m, CHH), 1.85-1.73 (1H, m, CHH), 1.25 [9H, s, $C(CH_3)_3$]; **^{13}C -RMN** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 154.8, 141.4, 128.6 (C), 128.5, 128.4, 126.0, 123.6, 122.7, 120.6, 110.9, 105.3 (CH), 56.1 (C), 55.0 (CH), 37.1, 35.4, 32.1 (CH_2), 22.7 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 369 (M^+ , 0.3%), 313 (31), 238 (20), 182 (22), 164 (43), 134 (37), 131 (60), 117 (100), 91 (60), 77 (11), 57 (27); **HRMS** calculada para $C_{18}H_{19}NO_2S$ ($M^+ - C_4H_8$) 313.1136, encontrada 313.1134.

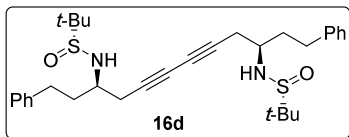
(2*R*,*R*_s)-2-(2-Amino-3-fenilpropanil)-*N*-(*tert*-butanosulfinil)benzofurano**(15e)**

$C_{21}H_{25}NO_2S$; aceite amarillo; R_F 0.15 (hexano/AcOEt 2:1); $[\alpha]_D^{20} = +0.9$ (c 1.19, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3218, 3060, 3030, 2951, 2922, 2863, 1603, 1584, 1454, 1251, 1048, 740, 699 cm^{-1} ; 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56-7.50 (1H, m, ArH), 7.48-7.41 (1H, m, ArH), 7.35-7.27 (2H, m, ArH), 7.26-7.27 (5H, ArH), 6.59 (1H, d, $J = 0.9$ Hz, CH), 3.99-3.90 (1H, m, CH), 3.59 (1H, d, $J = 7.4$ Hz, NH), 3.18 (1H, dd, $J = 14.7, 5.7$ Hz, CHH), 3.13 (1H, dd, $J = 14.7, 5.3$ Hz, CHH), 2.88-2.83 (2H, m, CH_2), 1.10 [9H, s, $C(CH_3)_3$]; ^{13}C -RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 154.9, 137.9 (C), 129.6 (CH), 128.5 (C), 128.4, 126.5, 123.7, 122.7, 120.6, 110.9, 105.3, 56.7 (CH), 56.0 (C), 41.5, 34.6 (CH_2), 22.4 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 355 (M^+ , 0.5%), 300 (12), 299 (59), 224 (17), 168 (100), 167 (55), 150 (17), 132 (23), 131 (95), 120 (74), 104 (26), 91 (42), 77 (17), 57 (44); **HRMS** calculada para $C_{17}H_{17}NO_2S$ ($M^+ - C_4H_8$) 299.0980, encontrada 299.0979.

(2*R*,*R*_s)-2-(2-Amino-2-feniletíl)-*N*-(*tert*-butanosulfinil)benzofurano (15f)

$C_{20}H_{23}NO_2S$; sólido blanco; **pf** 157-160 °C; R_F 0.18 (hexano/AcOEt 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -56.9$ (c 1.04, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3281, 3025, 2957, 2918, 2873, 1603, 1584, 1454, 1250, 1163, 1060 744, 697 cm^{-1} ; 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50-7.46 (1H, m, ArH), 7.44-7.39 (1H, m, ArH), 7.38-7.33 (4H, m, ArH), 7.33-7.29 (1H, m, ArH), 7.25-7.17 (2H, m, ArH), 6.46 (1H, d, $J = 0.9$ Hz, CH), 4.85 (1H, ddd, $J = 8.2, 5.9, 2.4$ Hz, CH), 4.01 (1H, d, $J = 2.5$ Hz, NH), 3.30-3.21 (2H, m, CH_2), 1.19 [9H, s, $C(CH_3)_3$]; ^{13}C -RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 154.8, 154.3, 140.8 (C), 128.6 (CH), 128.3 (C), 128.0, 127.5, 123.9, 122.7, 120.7, 110.9, 104.8, 57.1 (CH), 55.6 (C), 37.9 (CH_2), 22.6 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 341 (M^+ , 1%), 221 (22), 210 (38), 154 (100), 153 (31), 131 (25), 77 (11), 57 (20); **HRMS** calculada para $C_{16}H_{13}NO$ ($M^+ - C_4H_{10}SO$) 235.0997, encontrada 235.0997.

(3*R*,10*R*,3*R*_s,10*R*_s)-*N,N*'-Di-(*tert*-butanosulfinil)-1,12-difenildodeca-5,7-diin-3,10-diamina (16d)



$C_{32}H_{44}N_2O_2S_2$; aceite amarillo; R_F 0.05 (hexano/AcOEt 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -3.1$ (c 1.07, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3321, 2947, 2927, 2868, 1454, 1438, 1363, 1178, 1038, 724, 698 cm^{-1} ; **1H -RMN** (300

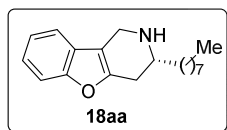
MHz, $CDCl_3$) δ 7.3-7.04 (10H, m, ArH), 3.47 (2H, d, $J = 9.2$ Hz, $2 \times NH$), 3.44-3.31 (2H, m, $2 \times CH$), 2.85-2.70 (4H, m, $2 \times CH_2$), 2.69-2.50 (4H, m, $2 \times CH_2$), 2.01-1.82 (4H, m, $2 \times CH_2$), 1.25 [18H, s, $2 \times C(CH_3)_3$]; **^{13}C -RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 141.2 (C), 128.5, 128.3, 126.0 (CH), 73.5, 68.1, 56.2 (C), 54.7 (CH), 36.8, 32.0, 27.7 (CH_2), 22.7 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 497 ($M^+ - C_4H_8$, 1%), 495 (11), 243 (12), 238 (10), 223 (12), 222 (66), 212 (11), 211 (62), 166 (17), 164 (11), 134 (64), 132 (14), 117 (53), 91 (100), 71 (10), 57 (72), 44 (16); **HRMS** calculada para $C_{16}H_{15}N_2O_2S_2$ ($M^+ - 2C_4H_{10} - C_8H_9$) 331.0575, encontrada 331.0581.

IV.2.1.7. Síntesis de tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]benzofuranos 18

Procedimiento general: A una disolución del compuesto derivado de benzofurano **15** (0.1 mmol) en 1 mL de metanol seco a 0 °C se adicionó gota a gota una disolución saturada de HCl/dioxano (0.23 mL). La mezcla se dejó agitando a 0 °C durante unas 2 h hasta observar por CCF la desaparición del reactivo de partida. A continuación se eliminó el disolvente a presión reducida obteniendo un sólido blanco. Este residuo se basificó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3×15 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con $MgSO_4$. Por último se eliminó el disolvente a presión reducida obteniendo un aceite amarillo correspondiente a la amina libre **17**. Ésta se disolvió en CH_2Cl_2 (0.75 mL) y a la disolución resultante se le añadió el aldehído correspondiente (0.13 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante unas 5 h controlando el progreso de la reacción por cromatografía de gases. Una vez se observó la formación de la imina, se adicionó a la mezcla de reacción 10 mg de $MgSO_4$ y se dejó agitando a temperatura ambiente

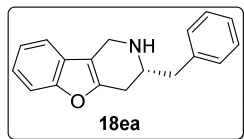
durante 10 minutos. A continuación la mezcla se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo obtenido se introdujo en un tubo de presión y bajo atmósfera de argón se añadió ácido trifluoroacético (0.6 mL). Esta disolución se agitó a 90 °C durante 24 h y, pasado este tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida obteniendo un residuo que se basificó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo con acetato de etilo (3 × 15 mL) y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con MgSO₄. Por último se eliminó el disolvente a presión reducida obteniendo un aceite amarillo que se purificó por columna cromatográfica (sílice flash, hexano/AcOEt) obteniendo los compuestos **18**.

(R)-3-Octil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]benzofurano (18aa)



C₁₉H₂₇NO; aceite amarillo; *R_F* 0.34 (hexano/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -48.1 (*c* 0.74, CH₂Cl₂); **IR** (ATR) ν 2953, 2923, 1642, 1451, 1184, 742, 722 cm⁻¹; **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.35 (2H, m, ArH), 7.25-7.16 (2H, m, ArH), 4.11-4.03 (1H, m, CHH), 4.03-3.94 (1H, m, CHH), 3.10-2.98 (1H, m, CH), 2.90-2.79 (1H, m, CHH), 2.59-2.45 (1H, m, CHH), 1.75-1.55 (2H, m, CH₂), 1.53-1.41 (2H, m, CH₂), 1.39-1.19 (11H, 5 × CH₂, NH), 0.93-0.84 (3H, m, CH₃); **¹³C-RMN** (101 MHz, CDCl₃) δ 154.4, 152.6, 126.8 (C), 123.3, 122.4, 118.3 (CH), 112.1 (C), 111.0, 54.0 (CH), 41.2, 36.1, 31.9, 30.6, 29.7, 29.5, 29.3, 26.1, 22.7 (CH₂), 14.1 (CH₃); **LRMS** (EI) *m/z* 173 (M⁺-C₈H₁₇, 1%), 172 (11), 145 (18), 144 (100); **HRMS** calculada para C₁₉H₂₇NO (M⁺) 285.2093, encontrada 285.2094.

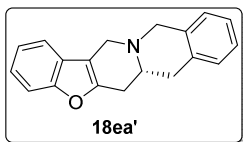
(R)-3-Bencil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]benzofurano (18ea)



C₁₈H₁₇NO; aceite incoloro; *R_F* 0.26 (hexano/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -41.8 (*c* 1.20, CH₂Cl₂); **IR** (ATR) ν 3060, 3023, 2923, 2848, 1644, 1602, 1450, 1185, 742, 699 cm⁻¹; **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.38 (1H, m, ArH), 7.37-7.32 (3H, m, ArH), 7.29-7.25 (3H, m, ArH), 7.24-7.13 (2H, m, ArH), 4.10-4.00 (1H, m, CHH), 3.99-3.89 (1H, m, CHH), 3.39-3.27 (1H, m, CH), 2.99-2.92 (2H, m, CH₂), 2.85-2.73 (1H, m, CHH), 2.71-2.57 (1H, m, CHH), 2.30 (1H, br s, NH); **¹³C-RMN** (101 MHz, CDCl₃) δ

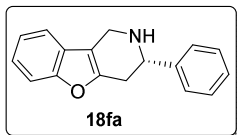
154.5, 152.2, 138.1 (C), 129.3, 128.7 (CH), 126.7 (C), 126.6, 123.3, 122.4, 118.3 (CH), 111.9 (C), 111.0, 55.0 (CH), 42.3, 41.2, 30.4 (CH₂); **LRMS** (EI) m/z 263 (M⁺, 1%), 173 (12), 172 (100), 170 (10), 145 (33), 144 (44), 115 (20), 91 (11); **HRMS** calculada para C₁₁H₁₀NO (M⁺-C₇H₇) 172.0762, encontrada 172.0766.

(R)-6,6a,7,14-Tetrahydro-12H-benzofuro[2',3':4,5]pirido[1,2-b]isoquinolina (18ea')

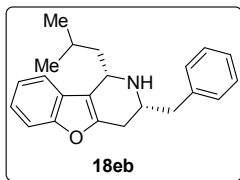


C₁₉H₁₇NO; sólido blanco; **pf**: 148-150 °C, **R_F** 0.68 (hexano/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -48.2$ (*c* 0.73, CH₂Cl₂); **IR** (ATR) ν 3025, 2955, 2853, 2765, 1662, 1451, 1211, 1191, 1076, 1020, 745, 736 cm⁻¹; **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.34 (2H, m, ArH), 7.25-7.15 (4H, m, ArH), 7.14-7.03 (2H, m, ArH), 4.14-4.05 (2H, m, CH₂), 4.06-3.95 (2H, m, CH₂), 3.73-3.58 (1H, m, CH), 3.18-3.00 (2H, m, CH₂), 2.92 (1H, dd, *J* = 16.8, 7.6 Hz, *CHH*), 2.78 (1H, ddt, *J* = 17.0, 7.2, 2.1 Hz, *CHH*); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 149.8, 145.6, 128.0, 127.5 (C), 123.9 (CH), 122.0 (C), 121.6, 121.5, 121.2, 118.5, 117.5, 113.3, 106.1 (CH), 104.7 (C), 48.5 (CH₂), 48.0 (CH), 42.3, 27.2, 22.5 (CH₂); **LRMS** (EI) m/z 275 (M⁺, 25%), 145 (14), 144 (100); **HRMS** calculada para C₁₉H₁₇NO (M⁺) 275.1310, encontrada 275.1303.

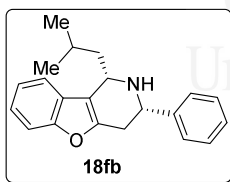
(S)-3-Fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]benzofurano (18fa)



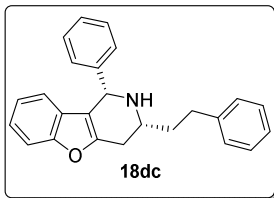
C₁₇H₁₅NO; cera blanca; **R_F** 0.42 (hexano/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -31.3$ (*c* 0.48, CH₂Cl₂); **IR** (ATR) ν 2946, 2918, 1451, 1392, 1186, 1097, 1008, 742, 698 cm⁻¹; **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55-7.33 (9H, m, ArH), 7.25-7.19 (1H, m, NH), 4.24 (1H, t, *J* = 7.1 Hz, CH), 4.20-4.11 (2H, m, CH₂), 3.16-3.08 (2H, m, CH₂); **¹³C-RMN** (101 MHz, CDCl₃) δ 154.6, 151.7 (C), 128.9, 128.2, 127.1 (CH), 126.5 (C), 123.7, 122.6, 118.4, 111.2 (CH), 111.0 (C), 58.1 (CH), 41.3, 31.5 (CH₂); **LRMS** (EI) m/z 249 (M⁺, 16%), 145 (13), 144 (100), 115 (22); **HRMS** calculada para C₁₇H₁₅NO (M⁺) 249.1154, encontrada 249.1153.

(1S,3R)-3-Bencil-1-isobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]benzofurano**(18eb)**

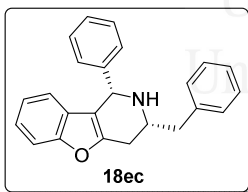
$C_{22}H_{25}NO$; cera amarilla; R_F 0.30 (hexano/AcOEt 9:1); $[\alpha]_D^{20} = -60.5$ (c 0.44, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3060, 3030, 2954, 2925, 2864, 1718, 1450, 1178, 742, 699 cm^{-1} ; **1H -RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49-7.26 (8H, m, ArH), 7.21-7.16 (2H, m, ArH, NH), 4.14 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, CH), 3.36-3.19 (1H, m, CH), 3.06-2.87 (2H, m, CH_2), 2.76-2.66 (2H, m, CH_2), 2.07-1.89 (2H, m, CH_2), 1.71-1.57 (1H, m, CH), 0.95 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, CH_3), 0.94 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, CH_3); **^{13}C -RMN** (101 MHz, $CDCl_3$) δ (101 MHz, $CDCl_3$) δ 154.73, 152.3, 138.1 (C), 129.1, 128.7, 126.7 (CH), 126.5 (C), 123.0, 122.2, 119.4, 111.2, 55.2, 51.1 (CH), 43.9, 42.2, 39.2 (CH_2), 24.4, 24.1, 21.3 ($2 \times CH_3$, CH); **LRMS** (EI) m/z 319 (M^+ , 1%), 273 (32), 263 (20), 262 (100), 229 (11), 228 (68), 200 (17), 185 (13), 183 (17), 170 (30), 157 (18), 91 (15); **HRMS** calculada para $C_{18}H_{16}NO$ ($M^+ - C_4H_9$) 262.1232, encontrada 262.1236.

(1S,3S)-1-Isobutil-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]benzofurano**(18fb)**

$C_{21}H_{23}NO$; aceite amarilla; R_F 0.62 (hexano/AcOEt 9:1); $[\alpha]_D^{20} = -87.0$ (c 0.95, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 2951, 2925, 2868, 1450, 1265, 1216, 1116, 1012, 844, 742, 698 cm^{-1} ; **1H -RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57-7.49 (3H, m, ArH), 7.48-7.30 (5H, ArH, NH), 7.25-7.19 (2H, m, ArH), 4.38 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, CH), 4.13 (1H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.01 (2H, br, CH_2), 2.07-1.89 (2H, m, CH_2), 1.76-1.57 (1H, m, CH), 1.07 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, CH_3), 0.97 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, CH_3); **^{13}C -RMN** (101 MHz, $CDCl_3$) δ (101 MHz, $CDCl_3$) δ 154.7 (C), 128.7, 127.8, 127.0 (CH), 126.5 (C), 123.1, 122.3, 119.5, 111.2, 58.1, 51.4 (CH), 44.0, 29.7 (CH_2), 24.3 (CH_3), 24.2 (CH), 21.5 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 305 (M^+ , 4%), 259 (27), 249 (19), 248 (100), 200 (41), 185 (18), 157 (33), 144 (14), 128 (12); **HRMS** calculada para $C_{21}H_{23}NO$ (M^+) 305.1780, encontrada 305.1772.

(1*S*,3*R*)-3-Fenetil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]benzofurano**(18dc)**

$C_{25}H_{23}NO$; sólido blanco; **pf** 69-70 °C; R_F 0.33 (hexano/AcOEt 9:1); $[\alpha]_D^{20} = -26.2$ (c 1.69, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3050, 3020, 2922, 2853, 1494, 1450, 1174, 1030, 819, 742, 698 cm^{-1} ; **1H -RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45-7.16 (12H, m, ArH, NH), 7.20-7.07 (1H, m, ArH), 6.94 (1H, td, $J = 7.6, 1.0$ Hz, ArH), 6.59 (1H, dt, $J = 7.7, 1.0$ Hz, ArH), 5.14-5.03 (1H, m, CH), 3.27-3.11 (1H, m, CH), 2.90 (1H, ddd, $J = 16.2, 4.0, 2.2$ Hz, *CHH*), 2.84-2.65 (3H, m, CH_2 , *CHH*), 2.08-1.87 (2H, m, CH_2); **^{13}C -RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 154.5, 153.6, 141.5 (C), 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.0 (CH), 126.5 (C), 126.0, 123.0, 122.2, 119.6, 110.9, 58.3, 54.1 (CH), 32.3, 31.0, 29.7 (CH_2); **LRMS** (EI) m/z 353 (M^+ , 8%), 349 (16), 348 (15), 221 (18), 220 (100), 219 (46); **HRMS** calculada para $C_{25}H_{23}NO$ (M^+) 353.1780, encontrada 353.1776.

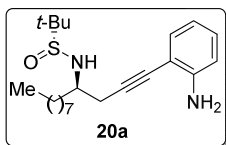
(1*S*,3*R*)-3-Bencil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]benzofurano**(18ec)**

$C_{24}H_{21}NO$; sólido blanco; **pf** 118-120 °C; R_F 0.32 (hexano/AcOEt 9:1); $[\alpha]_D^{20} = +6.6$ (c 1.28, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3055, 3025, 2918, 2878, 2848, 1638, 1449, 1302, 1178, 1011, 835, 747, 700, 615 cm^{-1} ; **1H -RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.21 (12H, m, ArH, NH), 7.16-7.07 (1H, m, ArH), 6.98-6.88 (1H, m, ArH), 6.57 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, ArH), 5.07 (1H, br, CH), 3.53-3.40 (1H, m, CH), 3.03-2.85 (2H, m, CH_2), 2.83-2.70 (2H, m, CH_2); **^{13}C -RMN** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 154.6, 153.3, 138.1 (C), 129.2, 128.6, 128.5, 128.1, 126.6 (CH), 126.5 (C), 123.0, 122.2, 119.5, 110.9, 58.4, 56.0 (CH), 42.5, 31.0 (CH_2); **LRMS** (EI) m/z 339 (M^+ , 1%), 334 (22), 249 (19), 248 (100), 246 (11), 221 (11), 220 (41), 191 (11), 91 (13); **HRMS** calculada para $C_{18}H_{16}NO$ ($M^+ - C_6H_5$) 262.1232, encontrada 262.1230.

IV.2.1.8. Síntesis de los compuestos 20

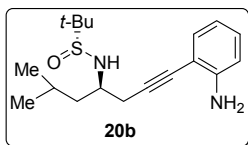
Procedimiento general. A una disolución del alquino **11** (0.3 mmol) en trietilamina seca (3 mL) se le adicionó la yodoanilina **19** (0.3 mmol), yoduro de cobre (2 mol%) y el catalizador Pd(PPh₃)₄ (2 mol%). Se agitó a 60 °C durante 4 horas obteniendo una suspensión que se filtró a través de celite y se lavó varias veces con acetato de etilo. La disolución obtenida se lavó con agua y la fase orgánica se secó con MgSO₄ anhidro. Por último el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por columna cromatográfica (sílice flash, hexano/AcOEt) generando los productos **20**.

(4*R*,*R*_S)-1-(2-Aminofenil)-*N*-(*terc*-butanosulfinil)dodec-1-in-4-amina (**20a**)



C₂₂H₃₆N₂OS; aceite amarillo; *R*_F 0.33 (hexano/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -2.0$ (*c* 0.78, CH₂Cl₂); **IR** (ATR) ν 3330, 3212, 2954, 2924, 2854, 1618, 1493, 1456, 1314, 1050, 745 cm⁻¹; **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (1H, dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, ArH), 7.09 (1H, ddd, *J* = 8.1, 7.3, 1.6 Hz, ArH), 6.73-6.62 (2H, m, ArH), 3.62 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, NH), 3.49-3.38 (1H, m, CH), 2.97 (1H, dd, *J* = 16.8, 5.2 Hz, CHH), 2.70 (1H, dd, *J* = 16.8, 4.9 Hz, CHH), 1.69-1.55 (2H, m, CH₂), 1.47-1.24 (12H, m, 6 × CH₂), 1.23 [9H, s, C(CH₃)₃], 0.92-0.83 (3H, m, CH₃); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 148.0 (C), 132.0, 129.2, 117.8, 114.5 (CH), 108.3, 90.9, 80.5, 56.1 (C), 55.4 (CH), 35.5, 31.8, 29.5, 29.3, 29.2, 27.8, 25.8 (CH₂), 22.7 (CH₃), 22.6 (CH₂), 14.1 (CH₃); **LRMS** (EI) *m/z* 376 (M⁺, 21%), 320 (10), 319 (15), 272 (45), 215 (15), 190 (28), 174 (14), 173 (42), 162 (17), 161 (23), 160 (80), 159 (46), 143 (12), 142 (61), 131 (26), 129 (100), 77 (14), 57 (40); **HRMS** calculada para C₁₈H₂₆N₂OS (M⁺-C₄H₁₀) 318.1766, encontrada 318.1765.

(4*R*,*R*_S)-1-(2-Aminofenil)-*N*-(*terc*-butanosulfinil)-6-metilhept-1-in-4-amina (**20b**)

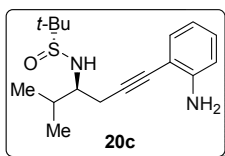


C₁₈H₂₈N₂OS; aceite amarillo; *R*_F 0.26 (hexano/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} = +13.1$ (*c* 0.88, CH₂Cl₂); **IR** (ATR) ν 3341, 3210, 2955, 2928, 2868, 1617, 1492, 1455, 1364, 1314, 1049, 910, 745, 646 cm⁻¹; **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.21

(1H, m, ArH), 7.13-7.05 (1H, m, ArH), 6.73-6.62 (2H, m, ArH), 3.58 (1H, d, $J = 9.4$ Hz, NH), 3.55-3.44 (1H, m, CH), 3.02 (1H, dd, $J = 16.8, 5.1$ Hz, CHH), 2.68 (1H, dd, $J = 16.8, 4.1$ Hz, CHH), 1.82-1.68 (1H, m, CH), 1.67-1.55 (1H, m, CH), 1.46-1.32 (1H, m, CH), 1.23 [9H, s, C(CH₃)₃], 0.93 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, CH₃), 0.91 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CH₃); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 148.1 (C), 132.0, 129.2, 117.7, 114.4 (CH), 108.2, 90.8, 80.6, 56.2 (C), 53.7 (CH), 44.7, 28.3 (CH₂), 24.5 (CH₃), 23.0 (CH), 22.7, 21.8 (CH₃); LRMS (EI) m/z 320 (M⁺, 14%), 162 (10), 161 (17), 160 (100), 159 (30), 134 (18), 131 (13), 130 (53), 86 (21), 77 (12), 57 (26); HRMS calculada para C₁₈H₂₈N₂OS (M⁺) 320.1922, encontrada 320.1921.

(3*S*,*R*_S)-6-(2-Aminofenil)-*N*-(*terc*-butanosulfinil)-2-metilhex-5-in-3-amina

(20c)

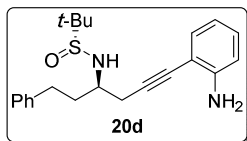


C₁₇H₂₆N₂OS; aceite amarillo; R_F 0.32 (hexano/AcOEt 1:1);

$[\alpha]_D^{20} = -7.2$ (c 1.96, CH₂Cl₂); IR (ATR) ν 3341, 3222, 2959, 2926, 1618, 1493, 1456, 1386, 1314, 1052, 893, 745 cm⁻¹; ¹H-

RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (1H, dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, ArH),

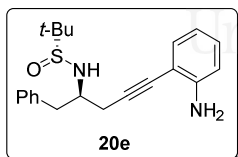
7.08 (1H, ddd, $J = 8.1, 7.3, 1.6$ Hz, ArH), 6.69 (1H, dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, ArH), 6.65 (1H, td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, ArH), 3.60 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, NH), 3.27-3.16 (1H, m, CH), 2.92 (1H, dd, $J = 17.0, 5.2$ Hz, CHH), 2.79 (1H, dd, $J = 17.0, 5.8$ Hz, CHH), 2.04-1.91 (1H, m, CH), 1.24 [9H, s, C(CH₃)₃], 0.98 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH₃), 0.97 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH₃); ¹³C-RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 148.1 (C), 132.0, 129.2, 117.7, 114.5 (CH), 108.2, 90.9, 80.4 (C), 60.9 (CH), 56.3 (C), 32.1 (CH), 24.9 (CH₂), 22.8, 19.0, 18.4 (CH₃); LRMS (EI) m/z 306 (M⁺, 16%), 202 (16), 160 (19), 159 (100), 131 (13), 130 (51), 120 (13), 77 (10), 72 (18), 57 (22); HRMS calculada para C₁₇H₂₆N₂OS (M⁺) 306.1766, encontrada 306.1763.

(3*R*,*R*_S)-6-(2-Aminofenil)-*N*-(*tert*-butanosulfinil)-1-fenilhex-5-in-3-amina**(20d)**C₂₂H₂₈N₂OS; aceite amarillo; **R_F** 0.24 (hexano/AcOEt 1:1);[α]_D²⁰ = -19.3 (*c* 0.45, CH₂Cl₂); **IR** (ATR) ν 3208, 3030, 2924, 2853, 1616, 1492, 1455, 1313, 1157, 1052, 908, 730,699 cm⁻¹; **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.26 (2H, m,ArH), 7.25-7.17 (4H, m, ArH), 7.09 (1H, ddd, *J* = 8.2, 7.3, 1.6 Hz, ArH), 6.71 (1H, dd,*J* = 8.2, 1.1 Hz, ArH), 6.66 (1H, td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, ArH), 3.71 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, NH),3.52-3.43 (1H, m, CH), 3.01 (1H, dd, *J* = 16.9, 5.4 Hz, CHH), 2.84-2.62 (3H, m, CHH,CH₂), 2.03-1.92 (2H, m, CH₂), 1.26 [9H, s, C(CH₃)₃]; **¹³C-RMN** (101 MHz, CDCl₃) δ

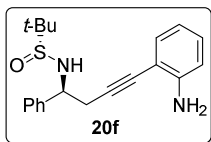
147.8, 141.3 (C), 132.0, 129.3, 128.5, 128.3, 126.0, 117.9, 114.6 (CH), 108.2, 90.6,

80.6, 56.3 (C), 54.9 (CH), 37.3, 32.1, 27.9 (CH₂), 22.7 (CH₃); **LRMS** (EI) *m/z* 368(M⁺, 8%), 311 (11), 161 (16), 160 (100), 159 (18), 134 (21), 131 (11), 130 (43), 117(19), 91 (33), 57 (18); **HRMS** calculada para C₂₂H₂₈N₂OS (M⁺) 368.1922, encontrada

368.1921.

(2*R*,*R*_S)-5-(2-Aminofenil)-*N*-(*tert*-butanosulfinil)-1-fenilpent-4-in-2-amina**(20e)**C₂₁H₂₆N₂OS; aceite amarillo; **R_F** 0.20 (hexano/AcOEt 1:1);[α]_D²⁰ = -11.1 (*c* 0.80, CH₂Cl₂); **IR** (ATR) ν 3203, 3026, 2951, 2908, 2859, 1615, 1493, 1455, 1045, 932, 743, 700 cm⁻¹; **¹H-****RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.19 (6H, m, ArH), 7.12(1H, ddd, *J* = 8.1, 7.4, 1.6 Hz, ArH), 6.83 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, ArH), 6.73 (1H, td, *J* = 7.5,1.1 Hz, ArH), 3.86 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, NH), 3.81-3.65 (1H, m, CH), 3.07-2.82 (3H, m,CH₂, CHH), 2.73 (1H, dd, *J* = 16.9, 5.5 Hz, CHH), 1.13 [9H, s, C(CH₃)₃]; **¹³C-RMN**(101 MHz, CDCl₃) δ 137.7 (C), 132.0, 129.5, 129.3, 128.5, 126.6, 118.6, 115.2 (CH),91.1, 80.6 (C), 57.0 (CH), 56.2 (C), 41.8, 26.9 (CH₂), 22.6 (CH₃); **LRMS** (EI) *m/z* 354(M⁺, 8%), 160 (11), 159 (100), 130 (38), 120 (21), 91 (15), 57 (15); **HRMS** calculadapara C₂₁H₂₆N₂OS (M⁺) 354.1766, encontrada 354.1772.

**(1*S*,*R*_s)-4-(2-Aminofenil)-*N*-(*tert*-butanosulfinil)-1-fenilbut-3-in-1-amina
(20f)**

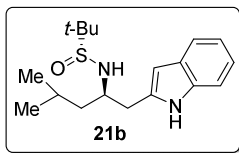


$C_{20}H_{24}N_2OS$; sólido blanco; **pf** 112-114 °C, R_F 0.25 (hexano/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -84.1$ (c 0.63, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3311, 3065, 3035, 2981, 2951, 2922, 2853, 1623, 1494, 1456, 1316, 1030, 868, 746 701 cm^{-1} ; **¹H-RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ

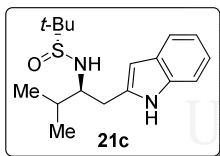
7.43-7.30 (5H, m, ArH), 7.21 (1H, dd, $J=7.7, 1.6$ Hz, ArH), 7.09 (1H, ddd, $J=8.1, 7.3, 1.6$ Hz, ArH), 6.70 (1H, d, $J=8.2$ Hz, ArH), 6.66 (1H, td, $J=7.5, 1.1$ Hz, ArH), 4.73-4.65 (1H, m, CH), 4.20 (1H, d, $J=4.0$ Hz, NH), 3.05 (1H, dd, $J=16.9, 5.4$ Hz, CHH), 2.97 (1H, dd, $J=16.9, 7.8$ Hz, CHH), 1.23 [9H, s, $C(CH_3)_3$]; **¹³C-RMN** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 147.6, 141.0 (C), 132.1, 129.4, 128.6, 128.0, 127.2, 118.1, 114.7 (CH), 108.0, 90.5, 80.8 (C), 57.9 (CH), 55.9 (C), 30.0 (CH_2), 22.6 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 340 (M^+ , 24%), 284 (14), 283 (18), 237 (17), 236 (100), 235 (33), 221 (20), 220 (57), 219 (25), 218 (25), 217 (15), 210 (43), 205 (15), 204 (19), 202 (13), 154 (92), 136 (37), 132 (19), 131 (32), 130 (83), 106 (43), 104 (25), 77 (33), 57 (55), 43 (20); **HRMS** calculada para $C_{16}H_{16}N_2$ ($M^+-C_4H_8OS$) 236.1313, encontrada 236.1311.

IV.2.1.9. Síntesis de 2-(2-aminoalquil)indoles 21

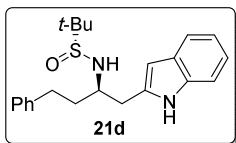
Procedimiento general: A una disolución del compuesto **20** (0.1 mmol) en DMF seca (2 mL) se añadió CuI (0.1 mmol). La mezcla se desgasificó y se calentó a 100 °C durante 7 horas hasta observar la desaparición del reactivo de partida por CCF. La mezcla se hidrolizó con H_2O y se extrajo con acetato de etilo ($3 \times 20mL$). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con $MgSO_4$. Por último el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por columna cromatográfica (sílice flash, hexano/AcOEt) generando los productos **21**.

(2*R*,*R*_s)-2-(2-Amino-4-metilpentil)-*N*-(*terc*-butanosulfinil)indol (21b)

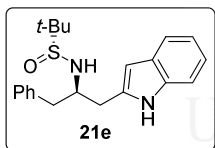
$C_{18}H_{28}N_2OS$; cera amarilla; R_F 0.23 (hexano/AcOEt 4:1); $[\alpha]_D^{20} = +89.3$ (c 0.30, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3257, 2954, 2926, 2864, 1457, 1364, 1289, 1040, 919, 786, 734 cm^{-1} ; **1H -RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.97 (1H, br, NH), 7.60-7.53 (1H, m, ArH), 7.42-7.34 (1H, m, ArH), 7.18-7.01 (2H, m, ArH), 6.25 (1H, s, ArH), 3.71-3.53 (1H, m, CH), 3.46 (1H, dd, $J = 14.3, 5.4$ Hz, CHH), 3.03 (1H, d, $J = 11.4$ Hz, NH), 2.87 (1H, dd, $J = 14.3, 1.9$ Hz, CHH), 1.50-1.35 (1H, m, CH), 1.28-1.23 (2H, m, CH_2), 1.22 [9H, s, $C(CH_3)_3$], 0.90 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, CH_3), 0.87 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CH_3); **^{13}C -RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 136.1, 133.5, 128.4 (C), 121.0, 119.6, 119.3, 110.9, 102.4 (CH), 56.4 (C), 54.6 (CH), 43.4, 35.0 (CH_2), 24.5 (CH), 23.0, 22.5, 21.4 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 320 (M^+ , 21%), 199 (14), 190 (22), 134 (51), 132 (27), 131 (57), 130 (100), 86 (19), 57 (23), 43 (15); **HRMS** calculada para $C_{18}H_{28}N_2OS$ (M^+) 320.1922, encontrada 320.1923.

(2*R*,*R*_s)-2-(2-Amino-3-metilbutil)-*N*-(*terc*-butanesulfinil)indol (21c)

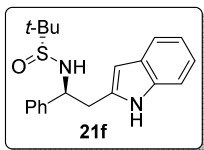
$C_{17}H_{26}N_2OS$; cera amarilla; R_F 0.20 (hexano/AcOEt 4:1); $[\alpha]_D^{20} = -7.3$ (c 1.5, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3247, 2959, 2922, 2873, 1457, 1364, 1289, 1170, 1043, 1004, 885, 786, 734 cm^{-1} ; **1H -RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.93 (1H, br, NH), 7.54 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, ArH), 7.38 (1H, dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, ArH), 7.20-7.00 (2H, m, ArH), 6.28 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, NH), 3.40-3.07 (4H, m, NH, CH, CH_2), 1.72-1.55 (1H, m, CH), 1.23 [9H, s, $C(CH_3)_3$], 1.09 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, CH_3), 0.91 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, CH_3); **^{13}C -RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 136.0, 133.8, 128.4 (C), 121.0, 119.6, 119.3, 110.9, 101.8, 63.1 (CH), 56.6 (C), 32.0 (CH_2), 31.3 (CH), 22.6, 20.2, 19.8 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 306 (M^+ , 22%), 185 (17), 176 (19), 132 (23), 131 (54), 130 (100), 120 (34), 72 (21), 57 (25), 43 (20); **HRMS** calculada para $C_{17}H_{26}N_2OS$ (M^+) 306.1766, encontrada 306.1768.

(2*R*,*R*_s)-2-(2-Amino-4-fenilbutil)-*N*-(*terc*-butanosulfinil)indol (21d)

$C_{22}H_{28}N_2OS$; cera amarilla; R_F 0.14 (hexano/AcOEt 4:1); $[\alpha]_D^{20} = -15.3$ (c 0.8, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3247, 2952, 2922, 2853, 1455, 1363, 1287, 1179, 1030, 788, 734, 699 cm^{-1} ; **1H -RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.89 (1H, br, NH), 7.54 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, ArH), 7.38 (1H, dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, ArH), 7.31-7.26 (2H, m, ArH), 7.22-7.04 (5H, m, ArH), 6.28-6.25 (1H, m, ArH), 3.62-3.51 (1H, m, CH), 3.46 (1H, dd, $J = 14.4, 5.4$ Hz, CHH), 3.15 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, NH), 2.93 (1H, dd, $J = 14.4, 1.9$ Hz, CHH), 2.77-2.61 (2H, m, CH_2), 1.85-1.72 (2H, m, CH_2), 1.25 [9H, s, $C(CH_3)_3$]; **^{13}C -RMN** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 141.3, 136.1, 133.2 (C), 128.5 (CH), 128.4 (C), 128.3, 126.1, 121.1, 119.7, 119.3, 110.9, 102.4 (CH), 56.5 (C), 56.1 (CH), 36.6, 34.9, 32.6 (CH_2), 22.6 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 368 (M^+ , 16%), 247 (11), 238 (32), 164 (24), 156 (12), 134 (32), 132 (27), 131 (53), 130 (100), 117 (41), 91 (33), 57 (20); **HRMS** calculada para $C_{22}H_{28}N_2OS$ (M^+) 368.1922, encontrada 368.1923.

(2*R*,*R*_s)-2-(2-Amino-3-fenilpropanil)-*N*-(*terc*-butanosulfinil)indol (21e)

$C_{21}H_{26}N_2OS$; cera amarilla; R_F 0.13 (hexano/AcOEt 4:1); $[\alpha]_D^{20} = -23.1$ (c 0.7, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3238, 2953, 2922, 2853, 1455, 1289, 1182, 1032, 1012, 789, 738, 700 cm^{-1} ; **1H -RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.94 (1H, br, NH), 7.59 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, ArH), 7.41 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, ArH), 7.32-7.26 (2H, m, ArH), 7.24-7.05 (5H, m, ArH), 6.35 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, ArH), 3.92-3.78 (1H, m, CH), 3.43 (1H, dd, $J = 14.5, 5.5$ Hz, CHH), 3.18 (1H, d, $J = 11.1$ Hz, NH), 3.00 (1H, dd, $J = 14.5, 2.1$ Hz, CHH), 2.84 (1H, dd, $J = 14.0, 6.4$ Hz, CHH), 2.68 (1H, dd, $J = 14.0, 8.7$ Hz, CHH), 1.06 [9H, $C(CH_3)_3$]; **^{13}C -RMN** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 138.3, 136.2, 133.1 (C), 129.2, 128.4, 126.5, 121.1, 119.7, 119.4, 111.0, 102.7, 58.2 (CH), 56.4 (C), 40.8, 34.1 (CH_2), 22.3 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 354 (M^+ , 20%), 298 (12), 233 (18), 224 (23), 168 (31), 132 (21), 131 (54), 130 (100), 120 (39), 91 (15), 57 (24); **HRMS** calculada para $C_{21}H_{26}N_2OS$ (M^+) 354.1766, encontrada 354.1757.

(2*R*,*R*_S)-2-(2-Amino-2-feniletíl)-*N*-(*terc*-butanosulfinil)indol (21f)

$C_{20}H_{24}N_2OS$; cera amarilla; R_F 0.14 (hexano/AcOEt 2:1); $[\alpha]_D^{20}$
 = -78.3 (c 0.15, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3222, 2957, 2918, 2859,
 1456, 1264, 1151, 1027, 734, 699 cm^{-1} ; **1H -RMN** (400 MHz,
 $CDCl_3$) δ 9.10 (1H, br, NH), 7.49 (1H, d, $J=7.7$ Hz, ArH), 7.37-

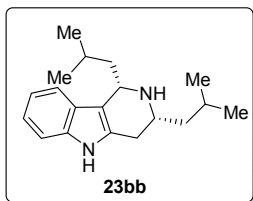
7.29 (4H, m, ArH), 7.26-7.23 (2H, m, ArH), 7.11 (1H, ddd, $J=8.2, 7.1, 1.3$ Hz, ArH),
 7.09-7.00 (1H, m, ArH), 6.11 (1H, s, ArH), 4.86-4.78 (1H, m, CH), 3.83 (1H, d, $J=6.9$
 Hz, NH), 3.49 (1H, dd, $J=14.7, 5.6$ Hz, CHH), 3.30 (1H, dd, $J=14.7, 5.4$ Hz, CHH),
 1.19 [9H, s, $C(CH_3)_3$]; **^{13}C -RMN** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 141.3, 136.5, 133.4 (C), 128.7
 (CH), 128.5 (C), 127.8, 127.0, 121.5, 120.1, 119.6, 111.0, 102.9, 58.7 (CH), 56.3 (C),
 37.4 (CH_2), 22.7 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 340 (M^+ , 8%), 220 (14), 219 (14), 218 (12),
 210 (60), 154 (100), 153 (11), 136 (22), 132 (15), 131 (39), 130 (83), 106 (20), 103 (12),
 77 (13), 57 (31), 43 (26); **HRMS** calculada para $C_{11}H_{16}NOS$ ($M^+-C_9H_8N$) 210.0953,
 encontrada 210.0958.

IV.2.1.10. Síntesis de tetrahidro-1*H*-piridof[4,3-*b*]indoles 23

Procedimiento general: A una disolución del compuesto derivado de indol **21** (0.1 mmol) en 1 mL de metanol seco a 0 °C se adicionó gota a gota una disolución saturada de HCl/dioxano (0.23 mL). La mezcla se dejó agitando a 0 °C durante unas 2 h hasta observar por CCF la desaparición del reactivo de partida. A continuación se eliminó el disolvente a presión reducida obteniendo un sólido blanco. Este residuo se basificó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3 × 15 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con $MgSO_4$. Por último se eliminó el disolvente a presión reducida obteniendo un aceite amarillo correspondiente a la amina libre **22**. Ésta se disolvió en CH_2Cl_2 (0.75 mL) y a la disolución resultante se le añadió el aldehído correspondiente (0.13 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante unas 5 h controlando el progreso de la reacción por cromatografía de gases. Una vez se observó la formación de la imina, se adicionó a la mezcla de reacción 10 mg de $MgSO_4$ y se dejó agitando a temperatura ambiente durante 10 minutos. A

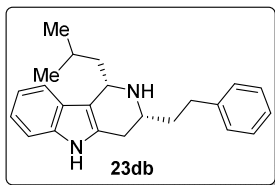
continuación se adicionaron 2 gotas de ácido trifluoroacético y se dejó agitando a temperatura ambiente durante 18 h. A continuación se basificó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio. Ésta se extrajo con acetato de etilo (3 × 15 mL) y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con MgSO₄. Por último se eliminó el disolvente a presión reducida obteniendo un aceite amarillo que se purificó por columna cromatográfica (sílice flash, hexano/AcOEt) obteniendo los compuestos **23**.

(1*S*,3*R*)-1,3-Diisobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol (**23bb**)



C₁₉H₂₈N₂; sólido amarillo; **pf** 88-90 °C; **R_F** 0.28 (hexano/AcOEt 1:2); $[\alpha]_D^{20} = -129.4$ (*c* 0.18, CH₂Cl₂); **IR** (ATR) ν 3400, 2952, 2927, 2868, 1461, 1366, 1316, 1126, 1018, 736 cm⁻¹; **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (1H, s, NH), 7.58-7.53 (1H, m, ArH), 7.31-7.27 (1H, m, ArH), 7.14-7.03 (2H, m, ArH), 4.27 (1H, dd, *J* = 10.5, 2.4 Hz, CH), 3.08-2.94 (1H, m, CH), 2.67 (1H, ddd, *J* = 15.3, 3.7, 1.8 Hz, CHH), 2.56-2.42 (1H, m, CHH), 2.22-2.11 (1H, m), 2.01-1.91 (1H, m), 1.87-1.77 (1H, m), 1.60-1.39 (3H, m), 1.09 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, CH₃), 0.99 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, CH₃), 0.96 (6H, d, *J* = 6.6 Hz, 2 × CH₃); **¹³C-RMN** (101 MHz, CDCl₃) δ 135.9, 133.2, 125.6 (C), 120.8, 119.1, 119.1 (CH), 113.3 (C), 110.7, 51.6, 51.5 (CH), 45.8, 45.2, 31.3 (CH₂), 24.8, 24.5, 24.3, 22.8, 21.4 (CH₃, CH); **LRMS** (EI) *m/z* 284 (M⁺, 2%), 228 (17), 227 (100), 184 (11), 169 (11), 43 (24); **HRMS** calculada para C₁₉H₂₈N₂ (M⁺) 284.2252, encontrada 284.2245.

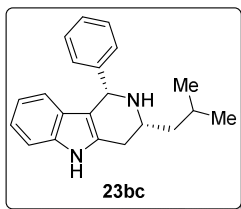
(1*S*,3*S*)-1-Isobutil-3-fenetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol (**23db**)



C₂₃H₂₈N₂; sólido amarillo; **pf** 104-105 °C; **R_F** 0.27 (hexano/AcOEt 1:2); $[\alpha]_D^{20} = -73.6$ (*c* 0.15, CH₂Cl₂); **IR** (ATR) ν 3400, 3056, 3026, 2950, 2924, 2865, 1608, 1453, 1319, 1239, 1128, 1018, 738, 698 cm⁻¹; **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (1H, s, NH), 7.54 (1H, dd, *J* = 7.2, 1.7 Hz, ArH), 7.35-7.16 (6H, m, ArH), 7.14-7.02 (2H, m, ArH), 4.22 (1H, dd, *J* = 10.6, 2.3 Hz, CH), 3.03-2.88 (1H, m, CH), 2.87-2.75 (2H, m, CH₂), 2.75-2.49 (2H, m, CH₂), 2.14 (1H, ddd, *J* = 13.6, 10.7,

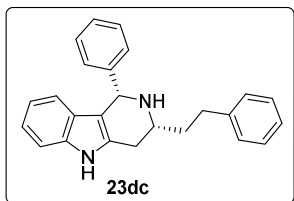
2.6 Hz, *CHH*), 2.02-1.82 (4H, m, CH₂, CH, NH), 1.53 (1H, ddd, *J* = 13.9, 10.6, 3.4 Hz, *CHH*), 1.08 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, CH₃), 0.97 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, CH₃); ¹³C-RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 141.8, 135.9, 132.9 (C), 128.4, 128.3, 125.9 (CH), 125.5 (C), 120.8, 119.1, 119.0 (CH), 113.2 (C), 110.7, 53.2, 51.5 (CH), 45.2, 38.0, 32.6, 31.0 (CH₂), 24.4, 24.3 (CH₃), 21.5 (CH); **LRMS** (EI) *m/z* 332 (M⁺, 2%), 276 (21), 275 (100); **HRMS** calculada para C₂₃H₂₈N₂ (M⁺) 332.2252, encontrada 332.2231.

(1*S*,3*R*)-3-Isobutil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol (23bc)



C₂₁H₂₄N₂; sólido amarillo; **pf** 84-85 °C; **R_F** 0.37 (hexano/AcOEt 1:2); $[\alpha]_D^{20} = -40.2$ (*c* 0.11, CH₂Cl₂); **IR** (ATR) ν 3395, 3060, 2953, 2922, 1455, 1316, 1239, 737, 699 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (1H, s, NH), 7.44-7.23 (6H, m, ArH), 7.03 (1H, ddd, *J* = 8.1, 7.0, 1.2 Hz, ArH), 6.81 (1H, td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, ArH), 6.62 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, ArH), 5.19 (1H, s, CH), 3.34-3.16 (1H, m, CH), 2.81-2.57 (2H, m, CH₂), 1.91-1.75 (1H, m, CH), 1.72 (1H, s, NH), 1.63-1.38 (2H, m, CH₂), 0.97 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, CH₃), 0.95 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, CH₃); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 143.4, 135.8, 134.1 (C), 128.6, 128.5, 127.5 (CH), 125.7 (C), 120.9, 119.2, 119.1 (CH), 112.2 (C), 110.4, 59.4, 52.5 (CH), 45.9, 31.0 (CH₂), 24.6 (CH), 22.9, 22.7 (CH₃); **LRMS** (EI) *m/z* 304 (M⁺, 10%), 220 (18), 219 (95), 218 (100), 217 (23); **HRMS** calculada para C₂₁H₂₄N₂ (M⁺) 304.1939, encontrada 304.1932.

(1*S*,3*R*)-3-Fenetil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol (23dc)



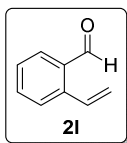
C₂₅H₂₄N₂; sólido amarillo; **pf** 80-82 °C; **R_F** 0.42 (hexano/AcOEt 1:2); $[\alpha]_D^{20} = -45.1$ (*c* 0.3, CH₂Cl₂); **IR** (ATR) ν 3193, 3025, 2927, 2838, 1494, 1453, 1317, 1238, 1028, 858, 839, 739, 698 cm⁻¹; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (1H, m, NH), 7.41-7.15 (11H, m, ArH), 7.04 (1H, ddd, *J* = 8.2, 7.1, 1.2 Hz, ArH), 6.81 (1H, ddd, *J* = 8.1, 7.1, 1.0 Hz, ArH), 6.62 (1H, dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, ArH), 5.19-5.13 (1H, m, CH), 3.24-3.11 (1H, m,

CH), 2.85-2.75 (3H, m, CH₂, CHH), 2.71 (1H, ddd, $J=15.5, 10.3, 2.6$ Hz, CHH), 2.03-1.89 (2H, m, CH₂); ¹³C-RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 143.3, 141.8, 135.7, 133.9 (C), 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 127.6, 125.9 (CH), 125.7 (C), 121.0, 119.2, 119.1 (CH), 112.2 (C), 110.4, 59.2, 54.1 (CH), 38.2, 32.4, 30.7 (CH₂); **LRMS** (EI) m/z 352 (M⁺, 11%), 220 (20), 219 (100), 218 (86), 217 (21); **HRMS** calculada para C₂₅H₂₄N₂ (M⁺) 352.1939, encontrada 352.1943.

IV.2.1.11. Síntesis de 2-vinilbenzaldehído 21

Procedimiento: A una mezcla de *o*-bromoestireno **24** (5 mmol) y THF anhidro (15 mL) bajo atmósfera de argón a -78 °C se añadió gota a gota una disolución 2.5 M de *n*-BuLi en hexano (5.5 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando a esta temperatura durante 1 h y, a continuación, se añadió DMF seca (6.25 mmol) y se dejó agitando durante 20 minutos más. La mezcla obtenida se hidrolizó con NH₄Cl (6 mL) y se extrajo 3 veces con Et₂O. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida obteniendo un aceite amarillo pálido correspondiente al aldehído **21** que se utilizó en la siguiente reacción sin necesidad de ser purificado.

2-Vinilbenzaldehído (21)

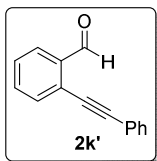


C₉H₈O; aceite amarillo; **R_F** 0.50 (hexano/AcOEt 10:1); **IR** (ATR) ν 2917, 2858, 2750, 1691, 1595, 1565, 1479, 1205, 1186, 922, 861, 770, 741 cm⁻¹; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10.28 (1H, s, COH), 7.82 (1H, dt, $J=7.5, 1.0$ Hz, ArH), 7.59-7.49 (3H, m, ArH), 7.45-7.38 (1H, m, CH=CH₂), 5.70 (1H, dd, $J=17.4, 1.2$ Hz, CH=CHH), 5.51 (1H, dd, $J=11.0, 1.2$ Hz, CH=CHH); ¹³C-RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 192.3 (CH), 140.4 (C), 133.7, 133.3 (CH), 132.8 (C), 131.1, 127.8, 127.4 (CH), 119.3 (CH₂); **LRMS** (EI) m/z 132 (M⁺, 31%), 131 (14), 104 (21), 103 (24), 91 (17), 77 (15), 71 (24), 70 (21), 69 (18), 57 (28), 55 (20), 45 (19), 43 (100).

IV.2.1.12. Síntesis de los aldehídos 2'

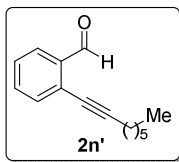
Procedimiento general: A una disolución de *o*-bromobenzaldehído (7 mmol) en Et₃N recién destilada (28 mL) se le añadió sucesivamente el fenil acetileno (8.4 mmol), el CuI (1 mol%) y el Pd(PPh₃)₃ (2 mol%). La mezcla se agitó a 50 °C durante unas 5 h, hasta observar conversión completa por CCF. La suspensión blanca obtenida se filtró a través de celite lavando varias veces con acetato de etilo. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por columna cromatográfica (sílice flash, hexano) obteniendo los correspondientes compuestos 2'.

2-(Feniletinil)benzaldehído (2k')



C₁₅H₁₀O; aceite amarillo; **R_F** 0.47 (hexano/AcOEt 10:1); **IR** (ATR) ν 3060, 2843, 1695, 1591, 1492, 1264, 1192, 817, 753, 688, 637 cm⁻¹; **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 10.65 (1H, d, *J* = 0.8 Hz, COH), 7.94 (1H, ddd, *J* = 7.8, 1.4, 0.6 Hz, ArH), 7.65-7.61 (1H, m, ArH), 7.60-7.52 (3H, m, ArH), 7.47-7.41 (1H, m, ArH), 7.40-7.34 (3H, m, ArH); **¹³C-RMN** (101 MHz, CDCl₃) δ 191.6 (CH), 135.8 (C), 133.7, 133.2, 131.6, 129.0, 128.5, 128.4, 127.2 (CH), 126.8, 122.3, 96.3, 84.8 (C); **LRMS** (EI) *m/z* 206 (M⁺, 60%), 205 (27), 180 (11), 178 (30), 177 (26), 176 (26), 167 (16), 165 (12), 152 (18), 151 (18), 150 (14), 149 (50), 137 (11), 135 (10), 127 (13), 125 (16), 123 (17), 111 (27), 109 (25), 83 (36), 77 (14), 71 (49), 57 (68), 44 (44), 43 (100).

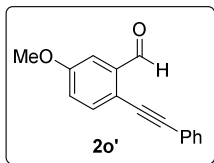
2-(Oct-1-in-1-il)benzaldehído (2n')



C₁₅H₁₈O; aceite incoloro; **R_F** 0.62 (hexano/AcOEt 10:1); **IR** (ATR) ν 2957, 2929, 2856, 1697, 1594, 1192, 823, 761, 726 637 cm⁻¹; **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 10.54 (1H, d, *J* = 0.8 Hz, COH), 7.88 (1H, dt, *J* = 7.9, 1.0 Hz, ArH), 7.55-7.45 (2H, m, ArH), 7.37 (1H, dddd, *J* = 7.8, 5.8, 2.8, 0.9 Hz, ArH), 2.48 (2H, t, *J* = 7.1 Hz, CH₂), 1.71-1.54 (2H, m, CH₂), 1.52-1.38 (2H, m, CH₂), 1.39-1.26 (4H, m, 2 × CH₂), 0.91 (3H, t, *J* = 7.0 Hz, CH₃); **¹³C-RMN** (101 MHz, CDCl₃) δ 192.2 (CH), 135.9 (C), 133.6, 133.2 (CH), 127.9 (C), 127.8, 126.8 (CH), 98.2, 76.3 (C), 31.3, 28.6, 28.5, 22.5, 19.6 (CH₂), 14.0 (CH₃);

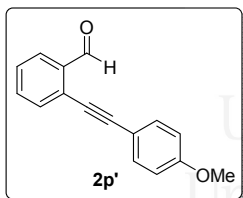
LRMS (EI) m/z 214 (M^+ , 8%), 185 (12), 167 (11), 157 (40), 145 (25), 144 (100), 143 (15), 131 (13), 129 (18), 128 (27), 116 (28), 115 (63).

5-Metoxi-2-(feniletinil)benzaldehído (2o')



$C_{16}H_{12}O_2$; sólido amarillo; **pf** 77-79 °C; R_F 0.38 (hexano/AcOEt 10:1); **IR** (ATR) ν 2848, 1685, 1604, 1594, 1499, 1323, 1226, 1164, 1023, 830, 753, 746, 684, 619 cm^{-1} ; 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.61 (1H, s, COH), 7.58-7.50 (3H, m, ArH), 7.42 (1H, d, $J=2.8$ Hz, ArH), 7.38-7.33 (3H, m, ArH), 7.13 (1H, dd, $J=8.6, 2.8$ Hz, ArH), 3.87 (3H, s, CH_3); ^{13}C -RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 191.5 (CH), 159.7, 137.1 (C), 134.5, 131.4, 128.7, 128.4 (CH), 122.6 (C), 121.7 (CH), 119.6 (C), 109.8 (CH), 94.8, 84.8 (C), 55.6 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 236 (M^+ , 100%), 222 (13), 221 (67), 193 (27), 165 (63), 164 (17), 163 (19), 149 (24), 139 (11), 70 (15), 43 (65).

2-[(4-Metoxifenil)etinil]benzaldehído (2p')



$C_{16}H_{12}O_2$; sólido amarillo; **pf** 44-46 °C; R_F 0.32 (hexano/AcOEt 10:1); **IR** (ATR) ν 2843, 1695, 1603, 1591, 1507, 1248, 1018, 839, 766, 635 cm^{-1} ; 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.64 (1H, d, $J=0.8$ Hz, COH), 7.93 (1H, ddd, $J=7.8, 1.5, 0.6$ Hz, ArH), 7.61 (1H, ddd, $J=7.8, 1.4, 0.6$ Hz, ArH), 7.56 (1H, td, $J=7.5, 1.4$ Hz, ArH), 7.50 (2H, d, $J=8.9$ Hz, ArH), 7.46-7.37 (1H, m, ArH), 6.90 (2H, d, $J=8.8$ Hz, ArH), 3.83 (3H, s, CH_3); ^{13}C -RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 191.8 (CH), 160.2, 135.6 (C), 133.7, 133.2, 133.0, 128.2 (CH), 127.3 (C), 127.2 (CH), 114.3 (C), 114.2 (CH), 96.5, 83.7 (C), 55.3 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 236 (M^+ , 100%), 221 (61), 193 (19), 165 (57), 164 (15), 163 (17).

IV.2.10. Síntesis del aldehído 2q

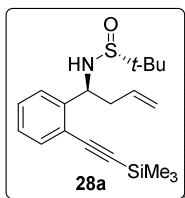
Procedimiento: A una suspensión de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (2 mmol) en THF (4 mL) a -78 °C bajo atmósfera de argón, se añadió una disolución 1M de KHMDS en THF (2 mmol), y se dejó agitando a esta temperatura durante 1 h. A

continuación se añadió una disolución 0.13 M del aldehído **2n'** (1 mmol) en THF. La mezcla se dejó agitando durante 3 h permitiendo que la temperatura de la reacción alcanzara temperatura 0 °C y, a continuación, la mezcla se filtró a través de celite lavando varias veces con hexano. El disolvente se eliminó a presión reducida obteniendo un residuo que se disolvió en THF (1.5 mL) y se le añadió una disolución 3M de HCl (0.25 mL). Esta mezcla se dejó agitando a reflujo de THF durante 18 h, y tras dejar enfriar a temperatura ambiente se adicionó una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida, obteniendo un residuo que se utilizó directamente en la siguiente reacción tras comprobar su pureza por CG.

IV.2.1.13. Síntesis de los compuestos **28**

Procedimiento general: A una disolución de *tert*-butanosulfinamida **1** (1 mmol) y el correspondiente aldehído **2'** (1.1 mmol) en THF anhidro (2.2 mL) bajo argón a temperatura ambiente, se adicionó el Ti(OEt)₄ (2 mmol). La mezcla se agitó durante unas 5 h controlándose por CCF el transcurso de la reacción hasta completa conversión. A continuación se adicionó In (1.25 mmol) y bromuro de alilo **27** y la mezcla se agitó a 60 °C durante toda la noche. La mezcla se hidrolizó con salmuera (3 mL), observándose la aparición de un precipitado blanco. Éste se filtró a través de Celite y se lavó repetidamente con AcOEt. Por último se eliminó el disolvente a presión reducida obteniendo un residuo que fue purificado por columna cromatográfica (sílice flash, hexano/AcOEt) generando los productos **28**.

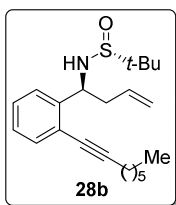
(1*S*,*R*_S)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-1-[2-((trimetilsilil)etnil)fenil]but-3-en-1-amina (**28a**)



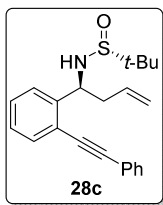
C₁₉H₂₉NOSSi; aceite; *R*_F 0.38 (hexano/AcOEt 2:1); [α]_D²⁰ = -68.0 (*c* 1.10, CH₂Cl₂); IR (ATR) ν 3075, 2958, 2154, 1475, 1447, 1249, 1053, 862, 840, 758, 644 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (1H, ddd, *J* = 7.5, 1.4, 0.6 Hz, ArH), 7.38-7.26 (2H, m, ArH), 7.20 (1H, ddd, *J* = 7.6, 6.9, 2.0 Hz, ArH), 5.87-5.60 (1H, m,

$\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.23-5.11 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.02-4.90 (1H, m, CH), 3.80 (1H, d, $J=3.9$ Hz, NH), 2.84-2.69 (1H, m, CHH), 2.63-2.46 (1H, m, CHH), 1.21 [9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 0.27 [9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$]; ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 144.2 (C), 134.3, 133.0, 128.5, 127.0, 126.8 (CH), 121.8 (C), 119.0 (CH_2), 102.8, 100.2 (C), 55.9 (CH), 41.7 (CH_2), 22.6 (CH_3), -0.08 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 291 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$, 1%), 235 (17), 234 (100), 231 (17), 230 (24), 218 (54), 202 (25), 200 (21), 186 (32), 160 (20), 156 (97), 143 (23), 75 (21), 73 (75), 59 (16).

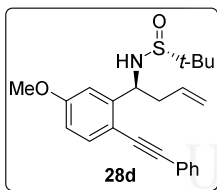
(1*S*,*R*_s)-*N*-(*terc*-Butanosulfinil)-1-[2-(*oct*-1-*in*-*il*)fenil]but-3-en-1-amina (28b)



$\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NOS}$; aceite; R_F 0.43 (hexano/AcOEt 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -59.3$ (c 1.12, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3065, 2955, 2929, 2858, 1638, 1448, 1362, 1055, 910, 757 cm^{-1} ; ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (1H, dd, $J=7.6, 1.5$ Hz, ArH), 7.31 (1H, dd, $J=7.7, 1.7$ Hz, ArH), 7.23 (1H, dd, $J=7.6, 1.6$ Hz, ArH), 7.18 (1H, td, $J=7.3, 1.7$ Hz, ArH), 5.83-5.64 (1H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.23-5.10 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.04-4.94 (1H, m, CH), 3.77 (1H, d, $J=3.9$ Hz, NH), 2.82-2.66 (1H, m, CHH), 2.61-2.47 (1H, m, CHH), 2.45 (2H, t, $J=7.1$ Hz, CH_2), 1.68-1.57 (3H, m, CH_2 , CHH), 1.51-1.42 (1H, m, CHH), 1.38-1.28 (4H, m, $2 \times \text{CH}_2$), 1.20 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.96-0.85 (3H, m, CH_3); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 143.4 (C), 134.3, 132.6, 127.5, 126.9, 126.6 (CH), 122.8 (C), 118.9 (CH_2), 96.1, 55.8 (C), 55.6 (CH), 42.0, 31.3, 28.7, 28.6 (CH_2), 22.6 (CH_3), 22.5, 19.6 (CH_2), 14.1 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 287 ($\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{12}$, 3%), 262 (23), 246 (26), 243 (18), 242 (100), 227 (20), 226 (99), 214 (29), 213 (22), 212 (21), 183 (30), 172 (20), 170 (29), 168 (25), 157 (20), 156 (84), 155 (22), 154 (20), 144 (14), 143 (48), 142 (36), 141 (22), 130 (36), 129 (24), 128 (24).

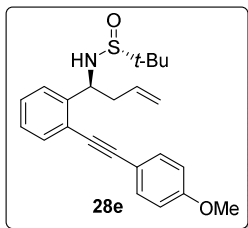
(1*S*,*R*_s)-*N*-(*terc*-Butanosulfinil)-1-[2-(feniletinil)fenil]but-3-en-1-amina (28c)

$C_{22}H_{25}NOS$; aceite; R_F 0.25 (hexano/AcOEt 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -42.9$ (c 1.61, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3214, 3061, 2960, 2922, 2867, 1638, 1492, 1473, 1261, 1053, 912, 755, 689 cm^{-1} ; **1H -RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57-7.51 (3H, m, ArH), 7.41-7.27 (6H, m, ArH), 5.84-5.70 (1H, m, $CH=CH_2$), 5.23-5.13 (2H, m, $CH=CH_2$), 5.12-5.04 (1H, m, CH), 3.80 (1H, d, $J = 3.7$ Hz, NH), 2.81 (1H, dt, $J = 14.1, 5.9$ Hz, CHH), 2.62 (1H, dt, $J = 14.8, 7.9$ Hz, CHH), 1.21 [9H, s, $C(CH_3)_3$]; **^{13}C -RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 143.6 (C), 134.2, 132.6, 131.5, 128.5, 128.4, 128.3, 127.1, 126.9 (CH), 123.0, 122.1 (C), 119.1 (CH_2), 94.7, 87.1, 55.8 (C), 55.7 (CH), 42.0 (CH_2), 22.6 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 247 ($M^+ - C_4H_8SO$, 6%), 237 (15), 236 (17), 235 (24), 234 (100), 219 (18), 218 (22), 207 (23), 205 (57), 204 (69), 203 (19), 202 (23), 176 (18).

(1*S*,*R*_s)-*N*-(*terc*-Butanosulfinil)-1-[5-metoxi-2-(feniletinil)fenil]but-3-en-1-amina (28d)

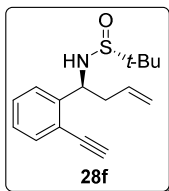
$C_{23}H_{27}NO_2S$; aceite; R_F 0.23 (hexano/AcOEt 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -41.8$ (c 2.08, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3075, 2951, 2834, 1732, 1606, 1595, 1498, 1292, 1233, 1032, 914, 821, 755, 690 cm^{-1} ; **1H -RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54-7.45 (3H, m, ArH), 7.37-7.30 (3H, m, ArH), 6.95 (1H, d, $J = 2.7$ Hz, ArH), 6.79 (1H, dd, $J = 8.5, 2.6$ Hz, ArH), 5.90-5.68 (1H, m, $CH=CH_2$), 5.25-5.13 (2H, m, $CH=CH_2$), 5.08-4.99 (1H, m, CH), 3.82 (3H, s, CH_3), 2.81 (1H, dt, $J = 14.5, 6.0$ Hz, CHH), 2.59 (1H, dt, $J = 14.8, 8.0$ Hz, CHH), 1.22 [9H, s, $C(CH_3)_3$]; **^{13}C -RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.7, 145.5 (C), 134.2, 134.0, 131.3, 128.3, 128.1 (CH), 123.3 (C), 119.1 (CH_2), 114.1 (C), 112.8, 112.6 (CH), 93.4, 87.1 (C), 55.9 (C), 55.7 (CH), 55.3 (CH_3), 42.0 (CH_2), 22.6 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 277 ($M^+ - C_4H_8OS$, 10%), 237 (25), 236 (100), 235 (18), 215 (12), 192 (13), 191 (13), 57 (20).

(1*S*,*R*_S)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-1-[2-((4-metoxifenil)etinin)fenil]but-3-en-1-amina (28e)

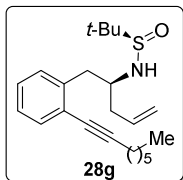


$C_{23}H_{27}NO_2S$; aceite; R_F 0.19 (hexano/AcOEt 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -22.2$ (c 1.38, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3213, 3065, 2976, 2957, 2908, 2209, 1605, 1509, 1459, 1286, 1248, 1174, 1054, 1030, 913, 831, 758 cm^{-1} ; **1H -RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53-7.45 (3H, m, ArH), 7.37 (1H, dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, ArH), 7.30 (1H, td, $J = 7.5, 1.5$ Hz, ArH), 7.26-7.21 (1H, m, ArH), 6.91-6.85 (2H, m, ArH), 5.87-5.69 (1H, m, $CH=CH_2$), 5.24-5.13 (2H, m, $CH=CH_2$), 5.11-5.02 (1H, m, CH), 3.83 (4H, s, CH_3 , NH), 2.84-2.76 (1H, m, CHH), 2.62 (1H, dt, $J = 14.8, 7.9$ Hz, CHH), 1.20 [9H, s, $C(CH_3)_3$]; **^{13}C -RMN** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 159.7, 143.3 (C), 134.3, 133.0, 132.4, 128.0, 127.1, 126.8 (CH), 122.4 (C), 119.0 (CH_2), 115.1 (C), 114.0 (CH), 94.8, 85.8, (C), 55.8 (CH), 55.3 (CH_3), 42.0 (CH_2), 22.7 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 277 ($M^+ - C_4H_8OS$, 24%), 276 (84), 246 (13), 237 (17), 236 (100), 235 (34), 215 (14), 57 (18).

(1*S*,*R*_S)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-1-(2-etinilfenil)but-3-en-1-amina (28f)



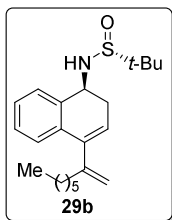
$C_{16}H_{21}NOS$; aceite; R_F 0.22 (hexano/AcOEt 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -94.2$ (c 1.45, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3292, 3203, 2976, 2957, 2868, 1638, 1474, 1446, 1363, 1054, 914, 759 cm^{-1} ; **1H -RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (1H, dd, $J = 7.4, 1.1$ Hz, ArH), 7.39-7.30 (2H, m, ArH), 7.23 (1H, ddd, $J = 7.6, 6.9, 1.9$ Hz, ArH), 5.82-5.68 (1H, m, $CH=CH_2$), 5.22-5.14 (2H, m, $CH=CH_2$), 5.03 (1H, ddd, $J = 8.5, 5.4, 3.4$ Hz, CH), 3.77 (1H, d, $J = 3.5$ Hz, NH), 3.35 (1H, s, CH), 2.78-2.67 (1H, m, CHH), 2.60-2.46 (1H, m, CHH), 1.20 [9H, s, $C(CH_3)_3$]; **^{13}C -RMN** (101 MHz, $CDCl_3$) δ (101 MHz, $CDCl_3$) δ 144.4 (C), 134.1, 133.2, 128.8, 127.1, 126.8 (CH), 121.0 (C), 119.2 (CH_2), 82.6 (C), 81.3 (CH), 55.8 (C), 55.2 (CH), 42.1 (CH_2), 22.6 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 219 ($M^+ - C_4H_8$, 3%), 178 (93), 177 (28), 171 (13), 170 (14), 161 (39), 160 (26), 159 (27), 158 (60), 130 (60), 129 (100), 128 (48), 115 (27), 103 (20), 102 (30), 101 (15), 77 (23).

(2*S*,*R*_s)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-1-[2-(oct-1-in-1-il)fenil]pent-4-en-2-amina**(28g)**

$C_{23}H_{35}NOS$; aceite; R_F 0.41 (hexano/AcOEt 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -12.3$ (c 1.10, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 2954, 2928, 2858, 1638, 1448, 1363, 1051, 914, 756 cm^{-1} ; **1H -RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47-7.31 (1H, m, ArH), 7.23-7.09 (3H, m, ArH), 5.69-5.75 (1H, m, $CH=CH_2$), 5.24-5.16 (2H, m, $CH=CH_2$), 3.77-3.62 (1H, m, CH), 3.37 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, NH), 2.98 (1H, dd, $J = 13.5, 8.4$ Hz, CHH), 2.92 (1H, dd, $J = 13.5, 6.3$ Hz, CHH), 2.45 (2H, t, $J = 7.1$ Hz, CH_2), 1.68-1.58 (4H, m, $2 \times CH_2$), 1.52-1.42 (2H, m, CH_2), 1.37-1.30 (4H, m, $2 \times CH_2$), 1.04 [9H, s, $C(CH_3)_3$], 0.95-0.87 (3H, m, CH_3); **^{13}C -RMN** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 140.4 (C), 134.1, 132.2, 129.9, 127.5, 126.2 (CH), 124.2 (C), 119.3 (CH₂), 94.6, 79.4 (C), 56.8 (CH), 55.8 (C), 40.8, 40.2, 31.4, 28.8, 28.7, 22.6 (CH₂), 22.4 (CH₃), 19.6 (CH₂), 14.1 (CH₃); **LRMS** (EI) m/z 317 ($M^+ - C_4H_8$, 3%), 275 (23), 242 (27), 226 (23), 207 (33), 186 (13), 157 (12), 156 (12), 141 (21), 131 (14), 129 (20), 128 (34), 118 (100), 115 (18), 102 (34).

IV.2.1.14. Síntesis de derivados de 4-vinil-1,2-dihidronaftalen-1-amina 29

Procedimiento general: Bajó atmósfera de argón el enino **28** (0.1 mmol) se disolvió en tolueno anhidro (10 mL), se añadió el catalizador de Grubbs II (10 mol%) y se agitó a 120 °C durante 1h. A continuación se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por columna cromatográfica (sílice flash, hexano/AcOEt) generando los productos **29**.

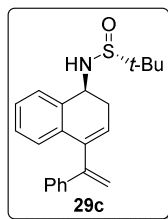
(1*S*,*R*_s)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-4-(oct-1-en-2-il)-1,2-dihidronaftalen-1-amina**(29b)**

$C_{22}H_{33}NOS$; aceite; R_F 0.53 (hexano/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -10.3$ (c 1.12, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3208, 2954, 2926, 2856, 1451, 1362, 1052, 898, 772, 747 cm^{-1} ; **1H -RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.36 (1H, m, ArH), 7.31-7.19 (3H, m, ArH), 5.86 (1H, t, $J = 4.5$ Hz, $C=CH$), 5.09 (1H, dt, $J = 2.5, 1.3$ Hz, $C=CHH$), 5.00 (1H, d, $J = 2.4$

Hz, C=CH), 4.50-4.40 (1H, m, CH), 3.45 (1H, d, $J=8.8$ Hz, NH), 2.74 (1H, ddd, $J=17.0, 5.7, 4.2$ Hz, CHH), 2.58 (1H, ddd, $J=17.0, 7.1, 4.9$ Hz, CHH), 2.23 (2H, t, $J=7.3$ Hz, CH₂), 1.40-1.21 (8H, m, 4 × CH₂), 1.19 [9H, s, C(CH₃)₃], 0.90-0.82 (3H, m, CH₃); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 148.7, 140.8, 136.3, 133.3 (C), 127.9, 127.3, 126.6, 125.7, 122.0 (CH), 114.1 (CH₂), 56.0 (C), 54.7 (CH), 35.8, 32.4, 31.7, 28.9, 28.3 (CH₂), 22.6, 14.0 (CH₃); **LRMS** (EI) m/z 303 (M⁺-C₄H₈, 4%), 240 (25), 239 (100), 238 (38), 169 (14), 168 (19), 167 (27), 155 (36), 154 (13), 153 (20), 152 (11), 142 (10), 141 (67), 129 (13), 57 (31), 43 (11), 41 (13).

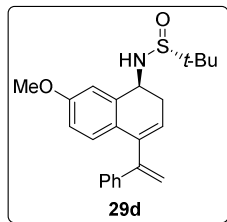
(1*S*,*R*_S)-*N*-(*terc*-Butanosulfinil)-4-(1-fenilvinil)-1,2-dihidronaftalen-1-amina

(29c)



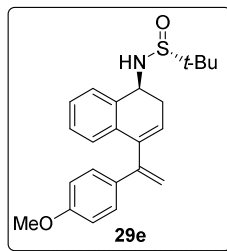
C₂₂H₂₅NOS; aceite; R_F 0.33 (hexano/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -12.5$ (c 1.34, CH₂Cl₂); **IR** (ATR) ν 3198, 2962, 2922, 2864, 1474, 1447, 1262, 1047, 900, 770, 696 cm⁻¹; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.37 (3H, m, ArH), 7.25-7.22 (3H, m, ArH), 7.17 (1H, td, $J=7.4, 1.4$ Hz, ArH), 7.10 (1H, td, $J=7.5, 1.5$ Hz, ArH), 7.00 (1H, dd, $J=7.7, 1.4$ Hz, ArH), 6.09 (1H, t, $J=4.5$ Hz, C=CH), 5.67 (1H, d, $J=1.6$ Hz, C=CHH), 5.35 (1H, d, $J=1.6$ Hz, C=HH), 4.58 (1H, q, $J=7.1$ Hz, CH), 3.49 (1H, d, $J=8.1$ Hz, NH), 2.89 (1H, ddd, $J=17.1, 5.7, 4.1$ Hz, CHH), 2.67 (1H, ddd, $J=17.2, 7.1, 4.8$ Hz, CHH), 1.23 [9H, s, C(CH₃)₃]; ¹³C-RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 147.9, 139.7, 139.6, 135.6, 133.4 (C), 128.3, 128.0, 127.7, 127.3, 126.7, 126.6, 126.3, 125.1 (CH), 115.4 (CH₂), 56.1 (C), 54.3 (CH), 32.6 (CH₂), 22.6 (CH₃); **LRMS** (EI) m/z 295 (M⁺-C₄H₈, 3%), 232 (25), 231 (92), 230 (65), 229 (29), 228 (10), 215 (15), 153 (39), 152 (13), 104 (10), 103 (100), 77 (13), 71 (17), 69 (14), 57 (45), 55 (15), 43 (27), 41 (18).

(1*S*,*R*_s)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-7-metoxi-4-(1-fenilvinil)-1,2-dihidronaftalen-1-amina (29d)



$C_{23}H_{27}NO_2S$; aceite; R_F 0.38 (hexano/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -13.5$ (c 1.34, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3198, 3030, 2951, 2922, 2863, 2834, 1607, 1569, 1492, 1261, 1250, 1039, 897, 735, 696 cm^{-1} ; **1H -RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.37 (2H, m, ArH), 7.25-7.20 (3H, m, ArH), 6.97 (1H, dd, $J = 2.7, 0.8$ Hz, ArH), 6.91 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, ArH), 6.61 (1H, dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, ArH), 5.97 (1H, t, $J = 4.5$ Hz, C=CH), 5.64 (1H, d, $J = 1.7$ Hz, C=CHH), 5.34 (1H, d, $J = 1.7$ Hz, C=CHH), 4.54 (1H, td, $J = 8.2, 5.7$ Hz, CH), 3.76 (3H, s, CH_3), 3.48 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, NH), 2.87 (1H, ddd, $J = 16.9, 5.8, 4.5$ Hz, CHH), 2.62 (1H, ddd, $J = 16.9, 8.0, 4.6$ Hz, CHH), 1.25 [9H, s, $C(CH_3)_3$]; **^{13}C -RMN** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 158.7, 148.0, 139.8, 139.2, 137.7 (C), 128.3, 127.7, 126.6 (CH), 126.5 (C), 122.7 (CH), 115.2 (CH_2), 112.7, 112.3 (CH), 56.1 (C), 55.2 (CH), 54.9 (CH_3), 32.7 (CH_2), 22.7 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 277 ($M^+ - C_4H_8OS$, 4%), 262 (45), 261 (87), 260 (100), 229 (15), 215 (12), 202 (14), 183 (27), 103 (88), 97 (18), 85 (18), 83 (16), 77 (12), 71 (24), 70 (19), 69 (19), 57 (54), 55 (22), 43 (78).

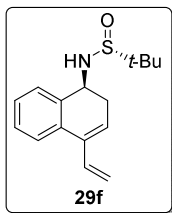
(1*S*,*R*_s)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-4-[1-(4-metoxifenil)vinil]-1,2-dihidronaftalen-1-amina (29e)



$C_{23}H_{27}NO_2S$; aceite; R_F 0.30 (hexano/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -13.1$ (c 1.53, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3213, 2957, 2927, 2859, 1604, 1509, 1458, 1247, 1176, 1031, 897, 835, 755, 737 cm^{-1} ; **1H -RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.37 (1H, m, ArH), 7.33 (2H, d, $J = 8.9$ Hz, ArH), 7.17 (1H, td, $J = 7.4, 1.5$ Hz, ArH), 7.11 (1H, td, $J = 7.5, 1.5$ Hz, ArH), 7.00 (1H, dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz, ArH), 6.77 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, ArH), 6.08 (1H, t, $J = 4.5$ Hz, C=CH), 5.57 (1H, d, $J = 1.7$ Hz, C=CHH), 5.24 (1H, d, $J = 1.7$ Hz, C=CHH), 4.58 (1H, q, $J = 7.2$ Hz, CH), 3.77 (3H, s, CH_3), 3.48 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, NH), 2.88 (1H, ddd, $J = 17.2, 5.8, 4.2$ Hz, CHH), 2.66 (1H, ddd, $J = 17.1, 7.3, 4.8$ Hz, CHH), 1.23 [9H, s, $C(CH_3)_3$]; **^{13}C -RMN**

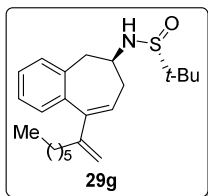
(101 MHz, CDCl₃) δ 159.3, 147.2, 139.8, 135.6, 133.5, 132.2 (C), 127.9, 127.8, 126.6, 126.3, 124.8, 113.6 (CH), 113.5 (CH₂), 56.0 (C), 55.2 (CH), 54.4(CH₃), 32.6 (CH₂), 22.6 (CH₃); **LRMS** (EI) m/z 277 (M⁺-C₄H₈OS, 8%), 263 (15), 261 (56), 260 (47), 259 (26), 153 (16), 135 (14), 133 (100), 70 (13), 57 (35), 43 (57).

(1*S*,*R*_s)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-4-vinil-1,2-dihidronaftalen-1-amina (29f)



C₁₆H₂₁NOS; aceite; R_F 0.33 (hexano/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -9.9$ (*c* 1.57, CH₂Cl₂); **IR** (ATR) ν 3208, 2955, 2864, 1736, 1474, 1450, 1362, 1241, 1046, 911, 747 cm⁻¹; **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.36 (2H, m, ArH), 7.37-7.19 (2H, m, ArH), 6.62 (1H, dd, $J = 17.3, 10.9$ Hz, CH=CH₂), 6.12 (1H, t, $J = 4.8$ Hz, C=CH), 5.55 (1H, dd, $J = 17.3, 1.8$ Hz, CH=CHH), 5.24 (1H, dd, $J = 10.9, 1.7$ Hz, CH=CHH), 4.45 (1H, dt, $J = 8.9, 6.4$ Hz, CH), 3.43 (1H, d, $J = 9.1$ Hz, NH), 2.77 (1H, dt, $J = 17.2, 5.2$ Hz, CHH), 2.63 (1H, dt, $J = 17.2, 6.2$ Hz, CHH), 1.19 [9H, s, C(CH₃)₃]; **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 136.5, 136.1 (C), 134.7 (CH), 133.2 (C), 127.9, 127.5, 126.8, 124.4, 122.6 (CH), 116.1 (CH₂), 56.1 (C), 54.7 (CH), 32.5 (CH₂), 22.6 (CH₃); **LRMS** (EI) m/z 171 (M⁺-C₄H₈OS, 1%), 168 (30), 155 (22), 154 (100), 153 (71), 152 (29), 141 (11), 115 (14).

(6*S*,*R*_s)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-9-(oct-1-en-2-il)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-6-amina (29g)



C₂₃H₃₅NOS; aceite; R_F 0.54 (hexano/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -9.5$ (*c* 1.76, CH₂Cl₂); **IR** (ATR) ν 3208, 2954, 2926, 2858, 1449, 1362, 1055, 900, 752, 730 cm⁻¹; **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.21 (1H, m, ArH), 7.20-7.17 (3H, m, ArH), 6.16 (1H, t, $J = 7.3$ Hz, C=CH), 5.04-4.98 (1H, m, C=CHH), 4.92 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, C=CHH), 4.15-4.05 (1H, m, CH), 3.16 (1H, d, $J = 6.7$ Hz, NH), 2.89 (1H, dd, $J = 13.2, 6.2$ Hz, CHH), 2.60 (1H, dd, $J = 13.2, 5.3$ Hz, CHH), 2.29-2.19 (3H, m, CH₂, CHH), 1.95-1.85 (1H, m, CHH), 1.43-1.34 (2H, m, CH₂), 1.32-1.24 (6H, m, 3 × CH₂), 1.23 [9H, s, C(CH₃)₃], 0.92-0.81 (3H, m, CH₃); **¹³C-RMN** (101 MHz, CDCl₃) δ 148.9,

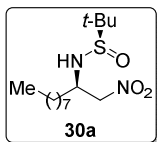
145.0, 139.1, 137.5 (C), 129.2, 129.1, 127.0, 126.2, 123.1 (CH), 114.6 (CH₂), 63.4 (CH), 55.6 (C), 39.9, 34.5, 34.1, 31.7, 28.9, 28.1 (CH₂), 22.6 (CH₃), 22.6 (CH₂), 14.1 (CH₃); **LRMS** (EI) m/z 269 (M⁺-C₄H₈OS, 2%), 267 (16), 252 (29), 251 (38), 182 (32), 181 (49), 179 (13), 168 (26), 167 (100), 166 (18), 165 (33), 156 (16), 155 (26), 154 (16), 153 (28), 152 (19), 141 (36), 128 (24), 115 (21).

IV.2.2. Descripción de las experiencias del Capítulo III

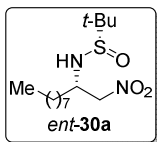
IV.2.2.1. Síntesis de β -nitroaminas **30**, **31** y **34**

Procedimiento general: Una mezcla heterogénea de nitrometano (3 mmol) o nitroetano (3 mmol), NaHCO₃ (2 mmol) y la correspondiente *N-terc*-butanosulfinil imina **3** o **5** (1 mmol) se agitó a 60 °C durante 72 h. La mezcla resultante se hidrolizó con agua (10 mL), se acidificó con ácido clorhídrico 2M y se extrajo con acetato de etilo (3 × 15 mL). La fase orgánica se secó con MgSO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por columna cromatográfica (sílice flash, hexano/AcOEt) obteniendo los compuestos **30**, **31** y **34**.

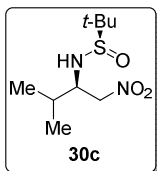
(*R,R*_S)-*N*-(*terc*-Butanosulfinil)-1-nitrodecan-2-amina (**30a**)



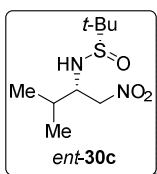
C₁₄H₃₀N₂O₃S; sólido blanco; **pf** 56-57 °C; **R_F** 0.62 (hexano/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -33$ (*c* 1.21, CH₂Cl₂); **IR** (ATR) ν 3136, 2949, 2922, 2854, 1554, 1378, 1364, 1042 cm⁻¹; **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 4.72-4.64 (2H, m, CH₂), 4.12 (1H, d, *J* = 9.3 Hz, NH), 3.82-3.76 (1H, m, CH), 1.69-1.54 (2H, m, CH₂), 1.49-1.24 (12H, m, 6 × CH₂), 1.23 [9H, s, C(CH₃)₃], 0.88 (3H, t, *J* = 6.7 Hz, CH₃); **¹³C-RMN** (101 MHz, CDCl₃) δ 79.6 (CH₂), 56.1 (C), 54.9 (CH), 32.8, 31.5, 29.1, 28.9, 28.2, 25.5 (CH₂), 22.4 (CH₃), 22.2 (CH₂), 13.8 (CH₃); **LRMS** (EI) m/z 187 (M⁺-C₄H₉SON, 40%), 170 (17), 143 (28), 140 (25), 129 (77), 95 (35), 90 (33), 81 (46), 69 (58), 57 (69), 55 (100).; **HRMS** calculada para C₁₄H₃₁N₂O₃S (M⁺+H) 307.2055, encontrada 307.2049.

(*S,S*)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-1-nitrodecan-2-amina (*ent*-30a)

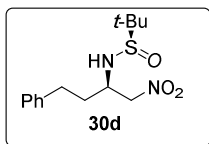
Datos físicos y espectroscópicos iguales a **31a**. $[\alpha]_D^{20} = +31$ (*c* 1.08, CH₂Cl₂)

(*R,R*)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-3-metil-1-nitrobutan-2-amina (30c**)**

C₉H₂₀N₂O₃S; sólido blanco; **pf** 39-40 °C; **R_F** 0.49 (hexano/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -61$ (*c* 1.23, CH₂Cl₂); **IR** (ATR) ν 3157, 2962, 2925, 2871, 1555, 1469, 1379, 1042 cm⁻¹; **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 4.75 (2H, d, *J* = 5.1, CH₂), 4.12 (1H, d, *J* = 8.5, NH), 3.60-3.53 (1H, m, CH), 1.91 (1H, h, *J* = 6.7, CH), 1.25 [9H, s, C(CH₃)₃], 1.00 (3H, d, *J* = 6.7, CH₃), 0.99 (3H, d, *J* = 6.8, CH₃); **¹³C-RMN** (101 MHz, CDCl₃) δ 77.7 (CH₂), 60.6 (CH), 56.3 (C), 30.7 (CH), 22.4, 19.1, 18.2 (CH₃); **LRMS** (EI) *m/z* 220 (M⁺, 1%), 132 (12), 119 (25), 90 (10), 69 (21), 57 (100); **HRMS** calculada para C₉H₂₁N₂O₃S (M⁺+H) 273.1273, encontrada 273.1264.

(*S,S*)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-3-metil-1-nitrobutan-2-amina (*ent*-30c)

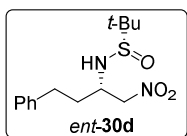
Datos físicos y espectroscópicos iguales a **31c**. $[\alpha]_D^{20} = +59$ (*c* 1.25, CH₂Cl₂)

(*R,R*)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-1-nitro-4-fenilbutan-2-amina (30d**)**

C₁₄H₂₂N₂O₃S; aceite incoloro; **R_F** 0.55 (hexano/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -24$ (*c* 1.14, CH₂Cl₂); **IR** (ATR) ν 3298, 3026, 2955, 2923, 2854, 1550, 1375, 1240, 1045 cm⁻¹; **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.26 (2H, m, ArH), 7.22-7.14 (3H, m, ArH), 4.71 (1H, dd, *J* = 13.0, 4.8, CHH), 4.61 (1H, dd, *J* = 13.0, 5.3, CHH), 4.21 (1H, d, *J* = 9.4, NH), 3.80-3.74 (1H, m, CH), 2.86-2.79 (1H, m, CHH), 2.72-2.65 (1H, m, CHH), 1.97-1.86 (2H, m, CH₂), 1.25 [9H, s, (CH₃)₃C]; **¹³C-RMN** (101 MHz, CDCl₃) δ 140.1 (C),

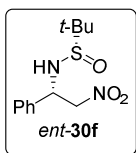
128.5, 128.2, 126.0 (CH), 79.6 (CH₂), 56.3 (C), 54.2 (CH), 34.6, 31.6 (CH₂), 22.4 (CH₃); **LRMS** (EI) m/z 179 (M⁺-C₄H₉SON, 12%), 136 (15), 131 (21), 104 (73), 91 (100), 90 (62), 77 (18), 65 (17); **HRMS** calculada para C₁₄H₂₂N₂O₃S (M⁺+H) 299.1429, encontrada 299.1429.

(S,S_s)-N-(*tert*-Butanosulfinil)-1-nitro-4-fenilbutan-2-amina (*ent*-30d)



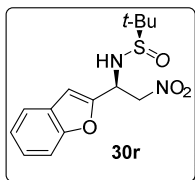
Datos físicos y espectroscópicos iguales a **31d**. $[\alpha]_D^{20} = +25$ (c 1.70, CH₂Cl₂)

(S,S_s)-N-(*tert*-Butanosulfinil)-2-nitro-1-feniletanamina (*ent*-30f)



C₁₂H₁₈N₂O₃S; sólido blanco; **pf** 59-60 °C; **R_F** 0.61 (hexano/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} = +94$ (c 0.44, CH₂Cl₂); **IR** (ATR) ν 3259, 3060, 3025, 2981, 2962, 1551, 1377, 1050 cm⁻¹; **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.33 (5H, m, ArH), 5.20-5.14 (1H, m, CH), 4.78 (1H, dd, $J = 12.7, 9.0$, CHH), 4.67 (1H, dd, $J = 12.7, 5.2$, CHH), 3.90 (1H, d, $J = 7.0$, NH), 1.19 [9H, s, C(CH₃)₃]; **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 137.0 (C), 129.3, 129.0, 126.7 (CH), 79.7 (CH₂), 57.8 (CH), 56.6 (C), 22.4 (CH₃); **LRMS** (EI) m/z 165 (M⁺-C₄H₉SO, 41%), 150 (10), 117 (41), 106 (49), 104 (90), 91 (29), 77 (61), 57 (100), 51 (32); **HRMS** calculada para C₁₂H₁₉N₂O₃S (M⁺+H) 271.1116, encontrada 271.1112.

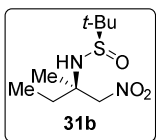
(S,R_s)-N-(*tert*-butanosulfinil)-1-(2-benzofuril)-2-nitroetanamina (30r)



C₁₄H₁₈N₂O₄S; aceite incoloro; **R_F** 0.32 (hexano/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -61.9$ (c 1.66, CH₂Cl₂); **IR** (ATR) ν 3193, 2976, 2957, 2917, 1554, 1454, 1376, 1253, 1051, 812, 750 cm⁻¹; **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.60-7.49 (1H, m, CH), 7.49-7.40 (1H, m, CH), 7.38-7.27 (1H, m, CH), 7.27-7.20 (1H, m, CH), 6.78 (1H, t, $J = 0.9$ Hz, CH), 5.31-5.21 (1H, m, CH), 5.10 (1H, dd, $J = 13.8, 6.0$ Hz, CHH), 4.99 (1H, dd, $J = 13.8, 5.2$ Hz, CHH), 4.50 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, NH), 1.27 [9H, s, C(CH₃)₃]; **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 155.0, 151.9, 127.5, (C), 125.0, 123.8, 121.4, 111.3, 105.9 (CH), 77.2 (CH₂),

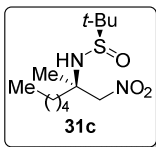
56.7 (C), 52.6 (CH), 22.5 (CH₃); **LRMS** (EI) m/z 206 (M⁺-C₄H₉SO, 12%), 189 (73), 146 (49), 142 (31), 131 (15), 119 (19), 118 (100), 115 (54), 114 (17), 113 (11), 89 (31), 88 (10), 77 (17), 63 (26), 62 (12); **HRMS** calculada para C₁₄H₁₉N₂O₄S (M⁺+H) 311.1066, encontrada 311.1055.

(*R,R*)-*N*-(*tert*-butanosulfinil)-2-metil-1-nitrobutan-2-amina (31b)

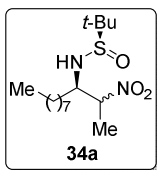


C₉H₂₀N₂O₃S; aceite amarillo; R_F 0.23 (hexano/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -89.0$ (c 1.24, CH₂Cl₂); **IR** (ATR) ν 3208, 2977, 2873, 1547, 1458, 1374, 1248, 1051, 939, 735 cm⁻¹; **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 4.69 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, *CHH*), 4.50 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, *CHH*), 4.23 (1H, s, NH), 1.76-1.62 (2H, m, CH₂), 1.44 (3H, s, CH₃), 1.25 [9H, s, C(CH₃)₃], 0.96 (3H, t, $J = 7.4$ Hz, CH₃); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 83.7 (CH₂), 57.3, 56.1 (C), 31.9 (CH₂), 22.62, 22.54, 7.67 (CH₃); **LRMS** (EI) m/z 180 (M⁺-C₄H₈, 6%), 119 (27), 118 (9), 69 (27), 57 (100), 55 (8); **HRMS** calculada para C₉H₂₁N₂O₃S (M⁺+H) 237.1273, encontrada 237.1262.

(*R,R*)-*N*-(*tert*-butanosulfinil)-2-metil-1-nitroheptan-2-amina (31c)



C₁₂H₂₆N₂O₃S; aceite amarillo; R_F 0.33 (hexano/AcOEt 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -52.3$ (c 1.28, CH₂Cl₂); **IR** (ATR) ν 3218, 2956, 2931, 2869, 1548, 1457, 1374, 1048, 940 cm⁻¹; **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 4.67 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, *CHH*), 4.49 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, *CHH*), 4.22 (1H, s, NH), 1.74-1.55 (2H, m, CH₂), 1.44 (3H, s, CH₃), 1.41-1.26 (6H, m, 3 × CH₂), 1.24 [9H, s, C(CH₃)₃], 0.89 (3H, t, $J = 6.6$ Hz, CH₃); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 83.9 (CH₂), 57.2, 56.1 (C), 39.1, 31.8 (CH₂), 23.2 (CH₃), 22.9 (CH₂), 22.6 (CH₃), 22.4 (CH₂), 13.9 (CH₃); **LRMS** (EI) m/z 222 (M⁺-C₄H₉, 1%), 178 (8), 151 (10), 135 (28), 114 (34), 70 (25), 57 (100), 56 (12), 55 (13); **HRMS** calculada para C₁₂H₂₇N₂O₃S (M⁺+H) 279.1742, encontrada 279.1732.

(2*R,3*R*,*R*_S)-*N*-(*tert*-butanosulfinil)-2-nitroundecan-3-amina (34a)****Mezcla de diastereoisómeros 1:1**

$C_{15}H_{32}N_2O_3S$; cera blanca; R_F 0.36 (hexano/AcOEt 1:1); **IR** (ATR) ν

3215, 2947, 2924, 2855, 1546, 1457, 1390, 1363, 1048 cm^{-1} ; **¹H-**

RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.01 (1H, qd, $J=6.9, 2.9$ Hz, CH), 4.85

(1H, qd, $J=6.8, 4.6$ Hz, CH), 4.23 (1H, d, $J=9.7$ Hz, NH), 3.96 (1H, d, $J=8.7$ Hz,

NH), 3.61-3.49 (1H, m, CH), 3.49-3.40 (1H, m, CH), 1.64 (3H, d, $J=6.9$ Hz, CH_3),

1.56 (3H, d, $J=6.9$ Hz, CH_3), 1.54-1.42 (4H, m, $2 \times CH_2$), 1.39-1.17 [42H, m, $12 \times$

$CH_2, 2 \times (CH_3)_3C$], 0.88 (6H, t, $J=6.7$ Hz, $2 \times CH_3$); **¹³C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ

86.4, 85.6, 60.2, 59.4 (CH), 56.6, 56.5 (C), 32.8, 31.7, 29.7, 29.3, 29.1, 29.0, 28.9 (CH_2),

22.7, 22.7 (CH_3), 22.6 (CH_2), 16.0, 15.2, 14.1 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 216 ($M^+ -$

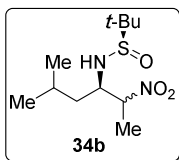
C_4H_9OS , 9%), 187 (25), 170 (17), 168 (10), 143 (32), 142 (81), 140 (17), 111 (10), 110

(11), 104 (19), 103 (44), 97 (28), 96 (17), 95 (19), 84 (18), 83 (32), 82 (16), 81 (23), 71

(49), 70 (21), 69 (59), 68 (13), 67 (23), 64 (15), 58 (12), 57 (95), 56 (97), 55 (100), 54

(16), 53 (12); **HRMS** calculada para $C_{15}H_{33}N_2O_3S$ ($M^+ + H$) 321.2212, encontrada

321.2198.

(2*R,3*R*,*R*_S)-*N*-(*tert*-butanosulfinil)-5-metil-2-nitrohexan-3-amina (34b)****Mezcla de diastereoisómeros 1:1**

$C_{11}H_{24}N_2O_3S$; sólido blanco; **pf** 74-76 °C, R_F 0.28 (hexano/AcOEt

1:1); **IR** (ATR) ν 3229, 2958, 2927, 2870, 1545, 1456, 1388, 1364,

1036, 899 cm^{-1} ; **¹H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.05 (1H, qd, $J=$

6.8, 2.6 Hz, CH), 4.84 (1H, qd, $J=6.8, 4.5$ Hz, CH), 4.29 (1H, d, $J=10.1$ Hz, NH),

3.91 (1H, d, $J=9.6$ Hz, NH), 3.74-3.60 (1H, m, CH), 3.58-3.42 (1H, m, CH), 1.90-1.70

(2H, m, CH_2), 1.64 (3H, d, $J=6.9$ Hz, CH_3), 1.55 (3H, d, $J=6.9$ Hz, CH_3), 1.51-1.41

(2H, m, CH_2), 1.26 [9H, s, $(CH_3)_3C$], 1.25 [9H, s, $(CH_3)_3C$], 0.94 (3H, d, $J=1.2$ Hz,

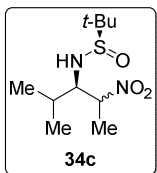
CH_3), 1.02-0.95 (2H, m, $2 \times CH$), 0.92 (3H, d, $J=1.2$ Hz, CH_3), 0.90 (3H, d, $J=2.2$

Hz, CH_3), 0.88 (3H, d, $J=2.2$ Hz, CH_3); **¹³C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 86.6, 85.9,

58.6, 57.5 (CH), 56.7, 56.5 (C), 41.6, 38.5 (CH_2), 24.3, 24.2 (CH), 23.4, 23.2, 22.7,

22.7, 21.2, 21.0, 15.8, 15.3 (CH₃); **LRMS** (EI) m/z 208 (M⁺-C₄H₈, 5%), 160 (7), 133 (44), 97 (15), 57 (100), 56 (11), 55 (15); **HRMS** calculada para C₁₁H₂₅N₂O₃S (M⁺+H) 265.1586, encontrada 265.1584.

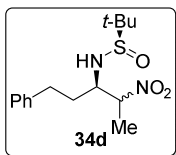
(3*R*,4*R,*R*_S)-*N*-(*tert*-butanosulfinil)-2-metil-4-nitropentan-3-amina (34c)**



Mezcla de diastereoisómeros 1:1

C₁₀H₂₂N₂O₃S; sólido blanco; **pf** 89-90 °C, **R_F** 0.28 (hexano/AcOEt 1:1); **IR** (ATR) ν 3120, 2967, 2902, 2873, 1545, 1454, 1390, 1359, 1008, 864 cm⁻¹; **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.95 (1H, qd, J = 6.9, 4.1 Hz, CH), 4.76 (1H, p, J = 6.8 Hz, CH), 4.43 (1H, d, J = 8.1 Hz, NH), 3.67 (1H, d, J = 9.8 Hz, NH), 3.56-3.46 (1H, m, CH), 3.12 (1H, td, J = 7.9, 4.0 Hz, CH), 1.93-1.82 (1H, m, CH), 1.81-1.72 (1H, m, CH), 1.69 (6H, d, J = 6.8 Hz, 2 \times CH₃), 1.29 [9H, s, (CH₃)₃C], 1.28 [9H, s, C(CH₃)₃], 1.02 (3H, d, J = 6.7 Hz, CH₃), 1.00-0.95 (6H, m, 2 \times CH₃), 0.88 (3H, d, J = 6.7 Hz, CH₃); **¹³C-RMN** (101 MHz, CDCl₃) δ 85.2, 83.7 64.9, 64.8 (CH), 57.1, 56.9 (C), 32.3, 29.5 (CH), 23.0, 22.9, 21.2, 20.2, 18.9, 18.1, 16.5, 16.3 (CH₃); **LRMS** (EI) m/z 194 (M⁺-C₄H₉, 4%), 146 (11), 119 (39), 83 (26), 76 (10), 57 (100), 56 (21), 55 (10); **HRMS** calculada para C₁₀H₂₃N₂O₃S (M⁺+H) 251.1429, encontrada 251.1423.

(3*R*,4*R,*R*_S)-*N*-(*tert*-butanosulfinil)-4-nitro-1-fenilpentan-3-amina (34d)**

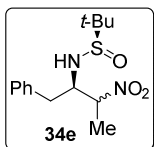


Mezcla de diastereoisómeros 1:1

C₁₅H₂₄N₂O₃S; cera blanca; **R_F** 0.28 (hexano/AcOEt 1:1); **IR** (ATR) ν 3222, 3026, 2976, 2957, 1544, 1455, 1390, 1363, 1048, 699 cm⁻¹; **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.06 (10H, m, ArH), 5.04 (1H, qd, J = 6.9, 2.8 Hz, CH), 4.85 (1H, qd, J = 6.8, 4.9 Hz, CH), 4.40 (1H, d, J = 10.1 Hz, NH), 4.10 (1H, d, J = 10.0 Hz, NH), 3.63-3.51 (1H, m, CH), 3.42 (1H, tt, J = 10.4, 2.8 Hz, CH), 2.94-2.81 (2H, m, CH₂), 2.74-2.53 (2H, m, CH₂), 1.95-1.81 (4H, m, 2 \times CH₂), 1.63 (3H, d, J = 6.9 Hz, CH₃), 1.47 (3H, d, J = 6.9 Hz, CH₃), 1.31 [9H, s, (CH₃)₃C], 1.28 [9H, s, C(CH₃)₃]; **¹³C-RMN** (101 MHz, CDCl₃) δ 140.3 (C), 128.6, 128.6, 128.4, 128.3, 126.4, 126.3, 86.3 85.7, 59.4, 58.6 (CH), 56.7, 56.6 (C), 34.9, 31.9, 31.4 (CH₂),

22.8, 22.7, 16.3, 15.3 (CH₃); **LRMS** (EI) m/z 208 (M⁺-C₄H₈OS, 4%), 206 (11), 145 (19), 144 (11), 133 (15), 132 (26), 117 (14), 115 (10), 105 (26), 104 (57), 103 (15), 91 (100), 77 (18), 65 (17), 57 (13), 56 (14); **HRMS** calculada para C₁₅H₂₅N₂O₃S (M⁺+H) 313.1586, encontrada 313.1584.

(2R,3R*,R_S)-N-(*tert*-butanosulfinil)-3-nitro-1-fenilbutan-2-amina (34e)



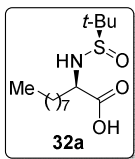
Mezcla de diastereoisómeros 1:1

C₁₄H₂₂N₂O₃S; aceite amarillo; **R_F** 0.23 (hexano/AcOEt 1:1); **IR** (ATR) ν 3227, 3055, 3026, 2981, 2951, 2868, 1545, 1455, 1390, 1241, 1045 746, 700 cm⁻¹; **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.08 (10H, m, ArH), 4.92 (1H, qd, J = 6.9, 3.7 Hz, CH), 4.83 (1H, qd, J = 6.9, 3.9 Hz, CH), 4.11 (2H, d, J = 8.8 Hz, 2 \times NH), 3.94-3.84 (1H, m, CH), 3.84-3.74 (1H, m, CH), 2.95-2.80 (3H, m, CH₂, *CHH*), 2.78-2.65 (1H, m, *CHH*), 1.69 (3H, d, J = 3.5 Hz, CH₃), 1.67 (3H, d, J = 3.5 Hz, CH₃), 1.10 [9H, s, (CH₃)₃C], 1.08 [9H, s, C(CH₃)₃]; **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 136.5, 136.5 (C), 129.4, 129.3, 128.7, 128.6, 127.0, 126.9, 85.8, 84.1, 61.1, 61.0 (CH), 56.5 (C), 39.6, 36.7 (CH₂), 22.4, 22.4, 16.5, 15.2 (CH₃); **LRMS** (EI) m/z 194 (M⁺-C₄H₉OS, 1%), 119 (15), 118 (15), 117 (12), 103 (11), 92 (12), 91 (100), 65 (10); **HRMS** calculada para C₁₄H₂₃N₂O₃S (M⁺+H) 299.1429, encontrada 299.1428.

IV.2.2.2. Síntesis de α -aminoácidos 32 y 33

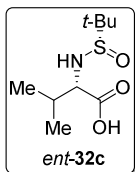
Procedimiento general: A una disolución del compuesto **30** o **31** (0.5 mmol) y ácido acético (2.5 mmol) en una mezcla 7:1 DFM:agua (1.25 mL) se le añadió NaNO₂ (3 mmol) y se agitó a 45 °C durante 12 h. A continuación la mezcla se hidrolizó con una disolución de NaOH 2M y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 \times 15 mL). La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 2M y se extrajo con acetato de etilo (3 \times 15 mL). La fase orgánica se secó con MgSO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida obteniendo los compuestos **32** y **33**.

Ácido (*R,R*)-*N*-(*tert*-butanosulfinil)-2-aminodecanoico (32a)



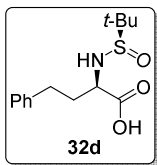
$C_{14}H_{29}NO_3S$; aceite incoloro; R_F 0.75 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -20.2$ (c 2.26, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3143, 2947, 2920, 2852, 1721, 1467, 1213, 1034, 900, 694 cm^{-1} ; 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.89 (1H, br s, CO_2H), 4.48 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, NH), 3.87 (1H, dd, $J = 12.3, 6.8$ Hz, CH), 1.85-1.72 (1H, m, CHH), 1.71-1.58 (1H, m, CHH), 1.29 (12H, s, $12 \times CH_2$), 1.26 [9H, s, $(CH_3)_3C$], 0.88 (3H, t, $J = 6.5$ Hz, CH_3); ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 174.9 (C), 58.7 (CH), 56.6 (C), 34.0, 31.8, 29.3, 29.1, 29.0, 25.1 (CH_2), 22.7 (CH_3), 22.6 (CH_2), 14.0 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 187 ($M^+ - C_4H_8SO$, 1%), 131 (10), 75 (43), 57 (100); **HRMS** calculada para $C_{14}H_{30}NO_3S$ ($M^+ + H$) 292.1946, encontrada 292.1935.

Ácido (*S,S*)-*N*-(*tert*-butanosulfinil)-2-amino-3-metilbutanoico (*ent*-32c)



$C_9H_{19}NO_3S$; sólido blanco; **pf** 125-128 °C; R_F 0.69 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 1:1); $[\alpha]_D^{20} = +84.2$ (c 1.07, $CHCl_3$); **IR** (ATR) ν 3269, 2958, 2929, 2872, 1721, 1384, 1257, 1024, 1014 cm^{-1} ; 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.45 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, NH), 3.72 (1H, dd, $J = 7.8, 5.0$ Hz, CH), 2.16-2.05 (1H, m, CH), 1.31 [9H, s, $C(CH_3)_3$], 0.98 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH_3), 0.90 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH_3); ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.9 (C), 64.0 (CH), 56.9 (C), 32.1 (CH), 22.8, 19.3, 17.2 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 165 ($M^+ - C_4H_8$, 17%), 119 (42), 105 (10), 72 (33), 57 (100), 56 (27).

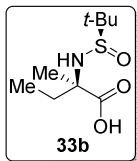
Ácido (*R,R*)-*N*-(*tert*-butanosulfinil)-2-amino-4-fenilbutanoico (32d)



$C_{14}H_{21}NO_3S$; sólido blanco; **pf** 88-90 °C; R_F 0.55 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -19.8$ (c 1.00, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3168, 3021, 2957, 2928, 2864, 1724, 1455, 1245, 1210, 1105, 1036, 901, 759, 700 cm^{-1} ; 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.07 (5H, m, ArH), 6.61 (1H, br s, CO_2H), 4.51 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, NH), 3.97-3.84 (1H, m, CH), 2.81-2.60 (2H, m, CH_2), 2.21-2.05 (1H, m, CHH), 2.04-1.90 (1H, m, CHH), 1.30 [9H, s, $C(CH_3)_3$]; ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 174.3, 140.8 (C), 128.5, 128.4, 126.2, 58.4 (CH), 56.8 (C), 35.8, 31.5 (CH_2), 22.8 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 178 ($M^+ - C_4H_9SO$, 1%), 164 (31), 132 (9),

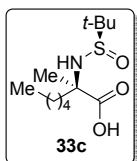
117 (40), 91 (48), 77 (9), 65 (9), 57 (100); **HRMS** calculada para $C_{14}H_{22}NO_3S$ (M^+H) 284.1320, encontrada 284.1307.

Ácido (*R, R_S*)-*N*-(*tert*-butanosulfinil)-2-amino-2-metilbutanoico (**33b**)



$C_9H_{19}NO_3S$; aceite amarillo; R_F 0.71 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -70.1$ (c 0.79, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3055, 2980, 2939, 1726, 1460, 1367, 1265, 1008, 733 cm^{-1} ; **1H -RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (1H, br s, CO_2H), 4.71 (1H, s, NH), 1.91-1.67 (2H, m, CH_2), 1.57 (3H, s, CH_3), 1.27 [9H, s, $C(CH_3)_3$], 0.88 (3H, t, $J = 7.4$ Hz, CH_3); **^{13}C -RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.5, 62.1, 56.4 (C), 33.1 (CH_2), 23.3, 22.8, 8.12 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 161 ($M^+ - C_2H_4O_2$, 1%), 160 (10), 159 (97), 103 (52), 88 (15), 75 (12), 74 (61), 70 (79), 57 (100); **HRMS** calculada para $C_9H_{20}NO_3S$ (M^+H) 222.1164, encontrada 222.1152.

Ácido (*R, R_S*)-*N*-(*tert*-butanosulfinil)-2-amino-2-metilheptanoico (**33c**)



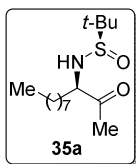
$C_{12}H_{25}NO_3S$; aceite incoloro; R_F 0.76 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -20.6$ (c 1.77, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3046, 2956, 2929, 2871, 1721, 1525, 1460, 1151, 1025, 874, 735 cm^{-1} ; **1H -RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (1H, br s, CO_2H), 4.69 (1H, s, NH), 1.83-1.68 (2H, m, CH_2), 1.58 (3H, s, CH_3), 1.28 [15H, s, $3 \times CH_2$, $C(CH_3)_3$], 0.88 (3H, t, $J = 6.8$ Hz); **^{13}C -RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.7, 61.7, 56.4 (C), 40.3, 31.8 (CH_2), 23.5 (CH_3), 23.3 (CH_2), 22.8 (CH_3), 22.4 (CH_2), 13.9 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 207 ($M^+ - C_4H_8$, 0.5%), 201 (28), 145 (17), 112 (10), 89 (100), 74 (15), 57 (37); **HRMS** calculada para $C_{12}H_{26}N_2O_3S$ (M^+H) 264.1633, encontrada 264.1624.

IV.2.2.3. Síntesis de α -aminocetonas 35

Procedimiento general: A una disolución de la correspondiente β -nitroamina **34** (0.4 mmol) en metanol (2.8 mL) de le añadió gota a gota una disolución recién preparada de KOH (0.4 mmol) en metanol (4 mL) bajo argón a 0 °C. Tras agitar durante 15 min a esta temperatura, se añadió gota a gota una disolución de $KMnO_4$ (0.27 mmol) y $MgSO_4$ (0.3 mmol) en agua (6 mL). A continuación la mezcla de reacción se agitó durante

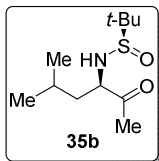
aproximadamente 3 h a 0 °C controlando la formación del producto **35** por CCF. La suspensión marrón obtenida se filtró a través de celite lavando varias veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera y se secó con MgSO₄ anhidro. Finalmente el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por columna cromatográfica (sílice flash, hexano/AcOEt) obteniendo los compuestos **35**.

(*R,R*)-*N*-(*tert*-butanosulfinil)-3-aminoundecan-2-ona (35a**)**

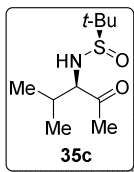


C₁₅H₃₁NO₂S; cera blanca; **R_F** 0.37 (hexano/AcOEt 1:2); $[\alpha]_D^{20} = -146.7$ (*c* 1.07, CH₂Cl₂); **IR** (ATR) ν 3257, 2923, 2855, 1714, 1458, 1362, 1078 cm⁻¹; **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 4.53 (1H, d, *J* = 5.2 Hz, NH), 4.04 (1H, dt, *J* = 6.9, 4.7 Hz, CH), 2.25 (3H, s, CH₃), 1.91-1.71 (1H, m, CHH), 1.73-1.51 (1H, m, CHH), 1.26 [21H, s, 6 × CH₂, (CH₃)₃C], 0.88 (3H, t, *J* = 6.7 Hz, CH₃); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 206.9 (C), 63.0 (CH), 55.8 (C), 32.7, 31.7, 29.3, 29.2, 29.1 (CH₂), 26.9 (CH₃), 24.5 (CH₂), 22.6 (CH₃), 22.5 (CH₂), 14.03 (CH₃); **LRMS** (EI) *m/z* 189 (M⁺-C₄H₉-COCH₃, 32%), 142 (100), 140 (34), 84 (13), 83 (12), 70 (25), 69 (27), 57 (18), 56 (41), 55 (36); **HRMS** calculada para C₁₅H₃₂NO₂S (M⁺+H) 290.2154, encontrada 290.2163.

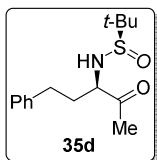
(*R,R*)-*N*-(*tert*-butanosulfinil)-3-amino-5-metilhexan-2-ona (35b**)**



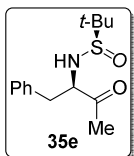
C₁₁H₂₃NO₂S; sólido blanco; **pf** 63-66 °C; **R_F** 0.36 (hexano/AcOEt 1:2); $[\alpha]_D^{20} = -168.5$ (*c* 0.79, CH₂Cl₂); **IR** (ATR) ν 3262, 2958, 2929, 2870, 1707, 1359, 1170, 1040, 887 cm⁻¹; **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 4.50 (1H, d, *J* = 6.9 Hz, NH), 4.07-3.90 (1H, m, CH), 2.26 (3H, s, CH₃), 1.91-1.75 (1H, m CH), 1.57-1.34 (2H, m, CH₂), 1.26 [9H, s, C(CH₃)₃], 0.97 [3H, d, *J* = 6.6 Hz, CH₃], 0.94 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, CH₃); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 207.7 (C), 62.1 (CH), 56.0 (C), 42.2 (CH₂), 27.1 (CH₃), 24.5 (CH), 23.3, 22.7, 21.4 (CH₃); **LRMS** (EI) *m/z* 177 (M⁺-C₄H₈, 24%), 134 (100), 117 (10), 116 (15), 78 (20), 71 (11), 57 (50); **HRMS** calculada para C₇H₁₅NO₂S (M⁺-C₄H₈) 177.0823, encontrada 177.0848.

(*R,R*)-*N*-(*tert*-butanosulfinil)-3-amino-4-metilpentan-2-ona (35c)

$C_{10}H_{21}NO_2S$; aceite amarillo; R_F 0.36 (hexano/AcOEt 1:2); $[\alpha]_D^{20} = -136$ (c 0.23, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3252, 2960, 2924, 2871, 2854, 1714, 1463, 1364, 1287, 1070 cm^{-1} ; **1H -RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.53 (1H, d, $J = 6.3$ Hz, NH), 3.91 (1H, dd, $J = 6.4, 3.4$ Hz, CH), 2.26 (3H, s, CH_3), 2.23-2.14 (1H, m, CH), 1.28 [9H, s, $C(CH_3)_3$], 1.04 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH_3), 0.74 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH_3); **^{13}C -RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 207.0 (C), 68.4 (CH), 56.3 (C), 30.9 (CH_3), 27.6 (CH), 22.9, 20.3, 15.9 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 163 ($M^+ - C_4H_8$, 33%), 145 (13), 120 (100), 112 (15), 103 (16), 102 (16), 85 (12), 72 (20), 62 (24), 57 (100), 56 (16); **HRMS** calculada para $C_{10}H_{22}NO_2S$ ($M^+ + H$) 220.1371, encontrada 220.1362.

(*R,R*)-*N*-(*tert*-butanosulfinil)-3-amino-5-fenilpentan-2-ona (35d)

$C_{15}H_{23}NO_2S$; cera blanca; R_F 0.26 (hexano/AcOEt 1:2); $[\alpha]_D^{20} = -99.2$ (c 1.00, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3262, 2955, 2925, 2859, 1713, 1455, 1361, 1062, 735, 699 cm^{-1} ; **1H -RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.07 (5H, m, ArH), 4.63 (1H, d, $J = 5.4$ Hz, NH), 4.12-4.01 (1H, m, CH), 2.77-2.54 (2H, m, CH_2), 2.22 (3H, s, CH_3), 2.19-2.08 (1H, m, CHH), 2.00-1.85 (1H, m, CHH), 1.31 [9H, s, $C(CH_3)_3$]; **^{13}C -RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 206.6, 140.6 (C), 128.6, 128.4, 126.3, 62.5 (CH), 56.0 (C), 34.6, 30.9 (CH_2), 26.9, 22.7 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 176 ($M^+ - C_4H_9OS$, 12%), 175 (100), 158 (13), 143 (10), 132 (75), 130 (22), 117 (21), 115 (48), 91 (48), 77 (11), 65 (11); **HRMS** calculada para $C_{11}H_{13}NO$ ($M^+ - C_4H_{10}OS$) 175.0997, encontrada 175.1002.

(*R,R*)-*N*-(*tert*-butanosulfinil)-3-amino-4-fenilbutan-2-ona (35e)

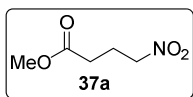
$C_{14}H_{21}NO_2S$; aceite amarillo; R_F 0.27 (hexano/AcOEt 1:2); $[\alpha]_D^{20} = -122.0$ (c 1.04, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3255, 2950, 2924, 2860, 1714, 1456, 1362, 1060, 733, 699 cm^{-1} ; **1H -RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.11 (5H, m, ArH), 4.47 (1H, d, $J = 6.6$ Hz, NH), 4.25 (1H, ddd, $J = 8.5, 6.8, 4.9$ Hz, CH), 3.11 (1H, dd, $J = 14.0, 5.7$ Hz, CHH), 2.87 (1H, dd, $J = 14.0, 7.6$ Hz, CHH), 2.21 (3H, s, CH_3), 1.14 [9H, s, $C(CH_3)_3$]; **^{13}C -RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 207.1,

136.2 (C), 129.3, 128.4, 127.0, 64.6 (CH), 55.9 (C), 39.5 (CH₂), 28.0, 22.5 (CH₃); **LRMS** (EI) m/z 211 (M⁺-C₄H₈, 5%), 120 (100), 91 (18), 57 (49); **HRMS** calculada para C₁₄H₂₂NO₂S (M⁺+H) 268.1371, encontrada 268.1364.

IV.2.2.4. Síntesis de 4-nitrobutanoatos 37

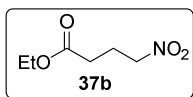
Procedimiento general: A una disolución de NaOH (0.5 mmol) en nitrometano (25 mmol) se le añadió el correspondiente acrilato **36** (5 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h dejando que el sistema alcanzara temperatura ambiente. A continuación la mezcla se hidrolizó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 15 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 × 10 mL), se secó con MgSO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por destilación a vacío obteniendo los compuestos **37**.

4-Nitrobutanoato de metilo (37a)



C₅H₉NO₄; aceite incoloro; **pe** 120-122 °C (2.4 mbar); **R_F** 0.45 (hexano/AcOEt 3:1); **IR** (ATR) ν 2991, 2951, 1731, 1548, 1436, 1372, 1200, 1171 cm⁻¹; **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 4.49 (2H, t, J = 6.6 Hz, CH₂), 3.71 (3H, s, CH₃), 2.48 (2H, t, J = 6.8 Hz, CH₂), 2.40-2.21 (2H, m, CH₂); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 172.3 (C), 74.3 (CH₂), 51.9 (CH₃), 30.2, 22.3 (CH₂); **LRMS** (EI) m/z 116 (M⁺-OCH₃, 35%), 100 (9), 88 (11), 69 (10), 59 (100).

4-Nitrobutanoato de etilo (37b)

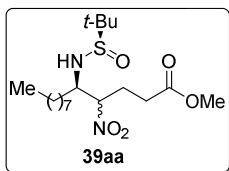


C₆H₁₁NO₄; aceite incoloro; **pe** 123-125 °C (2.4 mbar); **R_F** 0.46 (hexano/AcOEt 3:1); **IR** (ATR) ν 2983, 2946, 2908, 1728, 1550, 1435, 1376, 1177, 1027 cm⁻¹; **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 4.49 (2H, t, J = 6.6 Hz, CH₂), 4.16 (2H, c, J = 7.1 Hz, CH₂), 2.47 (2H, t, J = 6.8 Hz, CH₂), 2.32 (2H, q, J = 6.8 Hz, CH₂), 1.27 (3H, t, J = 7.1 Hz, CH₃); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 171.8 (C), 74.3, 60.9, 30.5, 22.4 (CH₂), 14.1 (CH₃); **LRMS** (EI) m/z 116 (M⁺-OCH₂CH₃, 100%), 88 (32), 87 (81), 73 (24), 69 (16), 60 (12), 55 (10).

IV.2.2.5. Síntesis de β -nitroaminas 39 a partir de nitrobutanoatos 37 e iminas quirales 3

Procedimiento general: Una mezcla del correspondiente nitrocompuesto 37 (6 mmol), NaOH (0.4 mmol) y la correspondiente *N-terc*-butanosulfinil imina 3 (2 mmol) se agitó a 40 °C durante 24 h. La mezcla se hidrolizó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 \times 15 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 \times 10 mL), se secó con MgSO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó columna cromatográfica (sílice flash, hexano/AcOEt) obteniendo los compuestos 39.

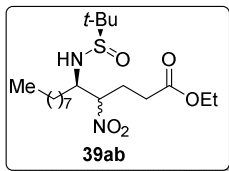
(4*R**,5*R*,*R*_s)-*N*-(*terc*-Butanosulfinil)-5-amino-4-nitrotridecanoato de metilo (39aa)



Mezcla de diastereoisómeros 1:1

C₁₈H₃₆N₂O₅S; aceite amarillo; *R*_F 0.40 (hexano/AcOEt 1:1); IR (ATR) ν 3242, 2953, 2925, 2925, 2855, 1736, 1547, 1056, 733 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.97-4.78 (2H, m, 2 \times CH), 4.23 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, NH), 4.14 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, NH), 3.71 (3H, s, CH₃), 3.71 (3H, s, CH₃), 3.64-3.46 (2H, m, 2 \times CH), 2.61-2.15 (8H, m, 4 \times CH₂), 1.61-1.44 (8H, m, 4 \times CH₂), 1.40-1.14 (38H, m, 10 \times CH₂, 2 \times (CH₃)₃C], 0.89 (6H, t, *J* = 6.6 Hz, 2 \times CH₃); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 172.4 (C), 90.8, 89.7, 59.4, 58.6 (CH), 56.7, 56.6 (C), 52.0, 51.9 (CH₃), 33.8, 31.8, 30.4, 29.7, 29.3, 29.1, 29.0, 26.1, 25.9, 25.8 (CH₂), 22.8, 22.7 (CH₃), 22.6 (CH₂), 14.05 (CH₃); LRMS (EI) *m/z* 317 (M⁺-C₂H₃O₃, 3%), 270 (17), 256 (16), 238 (19), 224 (16), 208 (21), 196 (17), 187 (19), 140 (17), 110 (34), 97 (33), 96 (57), 95 (24), 85 (16), 83 (44), 82 (100), 81 (33), 80 (17), 79 (17), 71 (20), 69 (42), 68 (30), 67 (42), 64 (46), 59 (35), 57 (55), 56 (44), 55 (82), 54 (67), 53 (25); HRMS calculada para C₁₈H₃₇N₂O₅S (M⁺+H) 393.2423, encontrada 393.2418.

(4*R,5*R*,*R*_S)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-5-amino-4-nitrotridecanoato de etilo (39ab)**



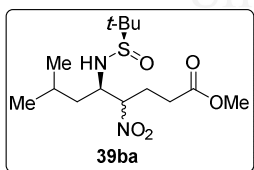
Mezcla de diastereoisómeros 1:1

C₁₉H₃₈N₂O₅S; aceite incoloro; **R_F** 0.40 (hexano/AcOEt 1:1);

IR (ATR) ν 2957, 2925, 2856, 1734, 1547, 1365, 1181, 1053 cm⁻¹; **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 4.97-4.78 (2H, m, CH),

4.27-4.02 (6H, m, 2 × NH, 2 × CH₂), 3.61-3.46 (2H, m, 2 × CH), 2.59-2.18 (10H, m, 5 × CH₂), 1.64-1.41 (6H, m, 3 × CH₂), 1.38-1.13 [44H, 10 × CH₂, 2 × CH₃, 2 × (CH₃)₃C], 0.88 (6H, t, *J* = 6.7 Hz, 2 × CH₃); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ (75 MHz, CDCl₃) δ 171.9 (C), 90.8, 89.6 (CH), 60.9, 60.8 (CH₂), 59.3, 58.5 (CH), 56.6, 56.5 (C), 33.7, 31.7, 29.8, 29.3, 29.2, 29.1, 29.0, 28.9, 26.1, 25.8, 25.7, 25.0 (CH₂), 23.0, 22.7, 22.6 (CH₃), 22.5 (CH₂), 14.1, 14.0 (CH₃); **LRMS** (EI) *m/z* 335 (M⁺ - C₄H₈ - CH₃, 1%), 187 (18), 170 (11), 143 (20), 140 (20), 129 (50), 113 (19), 110 (24), 100 (49), 97 (30), 96 (43), 95 (31), 90 (24), 83 (35), 82 (42), 81 (42), 71 (22), 70 (14), 69 (55), 68 (17), 67 (39), 64 (36), 63 (18), 57 (63), 56 (37), 55 (100), 54 (27), 53 (16); **HRMS** calculada para C₁₉H₃₉N₂O₅S (M⁺+H) 407.2580, encontrada 407.2573.

(4*R,5*R*,*R*_S)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-5-amino-7-metil-4-nitrooctanoato de metilo (39ba)**



Mezcla de diastereoisómeros 1:1

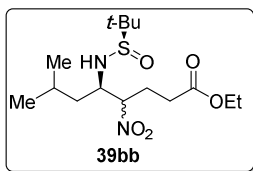
C₁₄H₂₈N₂O₅S; aceite incoloro; **R_F** 0.31 (hexano/AcOEt 1:1);

IR (ATR) ν 3193, 2957, 2929, 2870, 1736, 1548, 1438, 1173, 1028 cm⁻¹; **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.99-4.90

(1H, m, CH), 4.86-4.77 (1H, m, CH), 4.19 (1H, d, *J* = 9.1 Hz, NH), 4.15 (1H, d, *J* = 9.9 Hz, NH), 3.71 (3H, s, CH₃), 3.70 (3H, s, CH₃), 3.67-3.56 (2H, m, CH), 2.60-2.34 (6H, m, 3 × CH₂), 2.33-2.20 (1H, m, CHH), 2.20-2.09 (1H, m, CHH), 1.88-1.70 (2H, m, CH₂), 1.55-1.42 (2H, m, CH₂), 1.34-1.28 (2H, m, 2 × CH), 1.26 [9H, s, (CH₃)₃C], 1.25 [9H, s, (CH₃)₃C], 0.93 (3H, d, *J* = 0.9 Hz, CH₃), 0.92 (3H, d, *J* = 0.9 Hz, CH₃), 0.90 (3H, d, *J* = 1.9 Hz, CH₃), 0.89 (3H, d, *J* = 1.9 Hz, CH₃); **¹³C-RMN** (101 MHz, CDCl₃) δ 172.4, 172.3 (C), 91.1, 90.0, 57.8 (CH), 56.8 (C), 56.7 (CH), 56.6 (C), 52.0, 51.9

(CH₃), 42.6, 39.3, 30.5, 29.7, 26.0, 25.0 (CH₂), 24.3, 24.2 (CH), 23.4, 23.0, 22.8, 22.7, 21.3, 21.0 (CH₃); **LRMS** (EI) m/z 280 (M⁺-C₄H₈, 0.14%), 153 (29), 143 (15), 138 (11), 111 (100), 97 (83), 84 (13), 83 (19), 82 (19), 69 (18), 55 (27); **HRMS** calculada para C₁₄H₂₉N₂O₅S (M⁺+H) 337.1797, encontrada 337.1790.

(4*R,5*R*,*R*_s)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-5-amino-7-metil-4-nitrooctanoato de etilo (39bb)**



Mezcla de diastereoisómeros 1:1

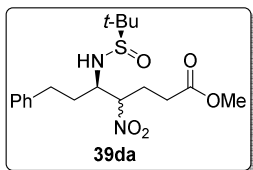
C₁₅H₃₀N₂O₅S; aceite incoloro; **R_F** 0.31 (hexano/AcOEt 1:1);

IR (ATR) ν 3218, 2958, 2870, 1732, 1546, 1365, 1181, 1051

cm⁻¹; **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 5.00-4.90 (1H, m,

CH), 4.88-4.78 (1H, m, CH), 4.25-4.78 (6H, m, 2 × NH, 2 × CH₂), 3.71-3.55 (2H, m, 2 × CH), 2.62-2.18 (10H, m, 5 × CH₂), 1.87-1.72 (2H, m, 2 × CH), 1.56-1.38 (2H, m, CH₂), 1.35-1.16 [24H, m, 2 × C(CH₃)₃, 2 × CH₃], 1.01-0.84 (12H, m, 4 × CH₃); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 172.0, 171.9 (C), 91.1, 89.9 (CH), 60.9, 60.8 (CH₂), 57.7 (CH), 56.7 (C), 56.6 (CH), 56.5 (C), 42.5, 39.3, 30.6, 29.9, 26.0, 25.0 (CH₂), 24.2, 24.1 (CH), 23.3, 23.0, 22.7, 22.6, 21.2, 21.0, 14.1 (CH₃); **LRMS** (EI) m/z 335 (M⁺-CH₃, 1%), 216 (38), 185 (10), 170 (56), 169 (71), 157 (20), 141 (100), 124 (13), 123 (94), 113 (47), 111 (29), 99 (44), 95 (40), 71 (67), 67 (37), 60 (16), 55 (53); **HRMS** calculada para C₁₅H₃₁N₂O₅S (M⁺+H) 351.1954, encontrada 351.1950.

(4*R,5*R*,*R*_s)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-5-amino-4-nitro-7-fenilheptanoato de metilo (39da)**



Mezcla de diastereoisómeros 1:1

C₁₈H₂₈N₂O₅S; aceite amarillo; **R_F** 0.31 (hexano/AcOEt 1:1);

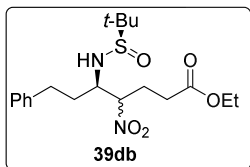
IR (ATR) ν 2947, 2927, 2868, 1734, 1546, 1454, 1437,

1364, 1174, 1052, 749, 700 cm⁻¹; **¹H-RMN** (300 MHz,

CDCl₃) δ 7.35-7.10 (10H, m, ArH), 5.00-4.91 (1H, m, CH), 4.90-4.82 (1H, m, CH), 4.32 (1H, d, J = 8.6 Hz, NH), 4.27 (1H, d, J = 9.5 Hz, NH), 3.69 (3H, s, CH₃), 3.68 (3H, s, CH₃), 3.64-3.46 (2H, m, CH₂), 2.97-2.77 (2H, m, CH₂), 2.77-2.56 (2H, m, CH₂), 2.54-

2.19 (8H, m, 4 × CH₂), 1.95-1.78 (4H, m, 2 × CH₂), 1.31 [9H, s, C(CH₃)₃], 1.28 [9H, s, C(CH₃)₃]; ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 172.3, 140.2 (C), 128.6, 128.4, 128.3, 126.3, 90.6, 89.6, 58.5, 57.8 (CH), 56.8, 56.7 (C), 51.9 (CH₃), 35.6, 32.4, 32.0, 31.8, 30.2, 29.6, 26.1, 25.0 (CH₂), 22.8, 22.7 (CH₃); **LRMS** (EI) *m/z* 265 (M⁺ - C₈H₉-CH₃, 4%), 264 (33), 232 (11), 231 (16), 218 (25), 217 (58), 207 (12), 185 (27), 183 (19), 158 (15), 143 (37), 141 (16), 139 (28), 133 (21), 132 (29), 129 (22), 128 (20), 115 (26), 91 (100), 77 (20), 65 (16), 55 (21); **HRMS** calculada para C₁₈H₂₉N₂O₅S (M⁺+H) 385.1797, encontrada 385.1791.

(4*R,5*R*,*R*_S)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-5-amino-4-nitro-7-fenilheptanoato de etilo (39db)**



Mezcla de diastereoisómeros 1:1

C₁₉H₃₀N₂O₅S; aceite amarillo; **R_F** 0.28 (hexano/AcOEt 1:1);

IR (ATR) ν 2981, 2958, 2918, 1731, 1547, 1455, 1368,

1241, 1182, 1047, 700 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃)

δ 7.36-7.07 (10H, m, ArH), 4.93 (1H, ddd, *J* = 9.0, 6.2, 2.5 Hz, CH), 4.87 (1H, dt, *J* = 6.9, 4.2 Hz, CH), 4.31 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, NH), 4.24 (1H, d, *J* = 9.5 Hz, NH), 4.13 (2H, c, *J* = 7.1 Hz, CH₂), 4.12 (2H, c, *J* = 7.1 Hz, CH₂), 3.66-3.43 (2H, m, 2 × CH), 2.95-2.74 (2H, m, CH₂), 2.76-2.53 (2H, m, CH₂), 2.52-2.15 (7H, m, 3 × CH₂, CHH), 2.14-1.97 (1H, m, CHH), 1.95-1.77 (3H, m, CH₂, CHH), 1.73-1.58 (1H, m, CHH), 1.30 [9H, s, C(CH₃)₃], 1.27 [9H, s, C(CH₃)₃], 1.24 (6H, t, *J* = 7.2 Hz, 2 × CH₃); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 171.9, 140.3 (C), 128.6, 128.4, 128.3, 126.3, 90.6, 89.6 (CH), 60.9, 60.8 (CH₂), 58.5, 57.8 (CH), 56.8, 56.6 (C), 35.7, 32.4, 32.0, 31.8, 30.4, 29.7, 26.1, 25.0 (CH₂), 22.8, 22.7, 14.1 (CH₃); **LRMS** (EI) *m/z* 313 (M⁺ - C₄H₈-C₂H₅, 4%), 182 (47), 157 (20), 144 (14), 143 (100), 141 (25), 129 (32), 128 (28), 115 (20), 111 (13), 91 (67); **HRMS** calculada para C₁₉H₃₁N₂O₅S (M⁺+H) 399.1954, encontrada 399.1941.

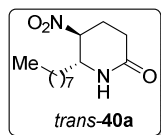
IV.2.2.6. Síntesis de β -nitroaminas 39 a partir de nitrometano, acrilatos 36 e iminas quirales 3

Procedimiento general: Una mezcla de NaOH (0.15 mol), nitrometano (0.9 mmol) y la imina quiral **3d** (0.3 mmol) se agitó a 40 °C durante 24 h. A continuación se eliminó el exceso de nitrometano a presión reducida. Al residuo obtenido se le adicionó el correspondiente acrilato **36** (1.2 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 24 h más. La mezcla se hidrolizó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 15 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 × 10 mL), se secó con MgSO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó columna cromatográfica (sílice flash, hexano/AcOEt) obteniendo los compuestos **39da** y **39db**.

IV.2.2.7. Síntesis de 6-alkil-5-nitropiperidin-2-onas 40

Procedimiento general: A una disolución de la correspondiente β -nitroamina **39** (0.5 mmol) en THF (0.5 mL) se le añadió gota a gota una disolución 6M de HCl (1.5 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura 4h; a continuación se basificó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y se dejó agitando durante 20 min a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 15 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 × 10 mL), se secó con MgSO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó columna cromatográfica (sílice flash, hexano/AcOEt) obteniendo los compuestos **40**.

trans-(5*S*,6*R*)-5-Nitro-6-octilpiperidin-2-ona (*trans*-40a)

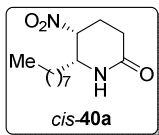


C₁₃H₂₄N₂O₃; sólido blanco; **pf** 96-99 °C; **R_F** 0.38 (hexano/AcOEt 1:3); $[\alpha]_D^{20} = +44$ (*c* 0.93, CH₂Cl₂); **IR** (ATR) ν 3203, 2919, 2848, 1656, 1556, 1405, 1352, 793, 626 cm⁻¹; **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃)

δ 6.49 (1H, s, NH), 4.56 (1H, dt, *J* = 11.1, 5.5 Hz, CH), 4.06 (1H, td, *J* = 7.6, 1.8 Hz, CH), 2.63-2.40 (3H, m, CH₂, *CHH*), 2.39-2.28 (1H, m, *CHH*), 1.61-1.56 (2H, m, CH₂), 1.48-1.44 (1H, m, *CHH*), 1.37-1.27 (11H, m, *CHH*, 5 × CH₂), 0.88 (3H, t, *J* = 6.9 Hz, CH₃); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.0, 82.8, 54.5 (CH), 34.5, 31.7, 29.2, 29.1,

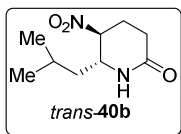
29.05, 27.6, 24.8, 23.8, 22.6 (CH₂), 14.0 (CH₃); **LRMS** (EI) *m/z* 210 (M⁺-NO₂, 7%), 143 (13), 124 (37), 111 (100), 97 (52), 83 (13), 82 (13), 56 (22); **HRMS** calculada para C₁₃H₂₅N₂O₃ (M⁺+H) 257.1865, encontrada 257.1853.

***cis*-(5*R*,6*R*)-5-Nitro-6-octilpiperidin-2-ona (*cis*-40a)**

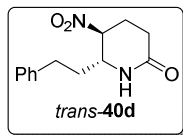


C₁₃H₂₄N₂O₃; sólido blanco; **pf** 99-103 °C; **R_F** 0.23 (hexano/AcOEt 1:3); $[\alpha]_D^{20} = +84$ (*c* 0.44, CH₂Cl₂); **IR** (ATR) ν 3198, 2918, 2850, 1660, 1537, 1411, 1346, 807 cm⁻¹; **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 6.35 (1H, s, NH), 4.98-4.80 (1H, m, CH), 3.88-3.70 (1H, m, CH), 2.85-2.61 (1H, m, CHH), 2.57-2.40 (2H, m, CH₂), 2.28 (1H, ddd, *J* = 15.6, 9.7, 7.4 Hz, CHH), 1.64-1.48 (2H, m, CH₂), 1.46-1.14 (12H, m, CHH, 6 × CH₂), 0.88 (3H, t, *J* = 6.9 Hz, CH₃); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.6, 80.7, 54.1 (CH), 31.7, 31.6, 29.2, 29.1, 29.05, 27.2, 25.5, 23.0, 22.6 (CH₂), 14.05 (CH₃); **LRMS** (EI) *m/z* 210 (M⁺-NO₂, 23%), 208 (15), 143 (51), 112 (13), 98 (15), 97 (100), 96 (14), 69 (17), 56 (17), 55 (34); **HRMS** calculada para C₁₃H₂₅N₂O₃ (M⁺+H) 257.1865, encontrada 257.1857.

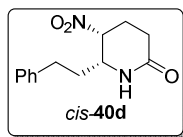
***trans*-(5*S*,6*R*)-6-Isobutil-5-nitropiperidin-2-ona (*trans*-40b)**



C₉H₁₆N₂O₃; sólido blanco; **pf** 127-129 °C; **R_F** 0.21 (hexano/AcOEt 1:3); $[\alpha]_D^{20} = +49$ (*c* 0.78, CH₂Cl₂); **IR** (ATR) ν 3193, 3074, 2957, 2927, 2868, 1657, 1555, 1406, 1375, 1353, 779 cm⁻¹; **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 6.48 (1H, s, NH), 4.51 (1H, dt, *J* = 6.8, 4.8 Hz, CH), 4.13 (1H, ddd, *J* = 9.8, 6.2, 2.0 Hz, CH), 2.63-2.50 (3H, m, CH₂, CHH), 2.50-2.41 (1H, m, CHH), 2.39-2.28 (1H, m, CHH), 1.83-1.63 (1H, m, CH), 1.54 (1H, ddd, *J* = 14.5, 9.3, 5.3 Hz, CHH), 1.37 (1H, m, *J* = 13.7, 9.2, 4.4 Hz, CHH), 0.98 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, CH₃), 0.95 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, CH₃); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.0 (C), 83.3, 52.5 (CH), 43.8, 27.6 (CH₂), 24.2 (CH), 23.6 (CH₂), 23.1, 21.3 (CH₃); **LRMS** (EI) *m/z* 157 (M⁺-C₃H₇, 1%), 153 (44), 138 (16), 112 (13), 111 (100), 97 (96), 83 (15), 82 (15), 69 (13), 55 (16); **HRMS** calculada para C₉H₁₇N₂O₃ (M⁺+H) 201.1239, encontrada 201.1229.

trans-(5*S*,6*R*)-5-Nitro-6-(2-feniletil)piperidin-2-ona (trans-40d)

$C_{13}H_{16}N_2O_3$; sólido blanco; **pf** 110-112 °C; **R_F** 0.25 (hexano/AcOEt 1:2); $[\alpha]_D^{20} = +71$ (*c* 0.79, CH₂Cl₂); **IR** (ATR) ν 3182, 3025, 2918, 2858, 1656, 1555, 1348, 1349, 802, 747, 698 cm⁻¹; **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.08 (5H, m, ArH), 6.30 (1H, s, NH), 4.71-4.47 (1H, m, CH), 4.25-3.97 (1H, m, CH), 2.91-2.75 (1H, m, *CHH*), 2.76-2.63 (1H, m, *CHH*), 2.63-2.41 (3H, m, CH₂, *CHH*), 2.41-2.25 (1H, m, *CHH*), 2.00-1.82 (2H, m, CH₂); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 169.7, 139.4 (C), 128.9, 128.2, 126.7, 82.7, 54.0 (CH), 36.3, 31.2, 27.7, 23.8 (CH₂); **LRMS** (EI) *m/z* 248 (M⁺, 0.5%), 202 (22), 201 (100), 143 (13), 105 (13), 97 (59), 92 (16), 91 (96), 69 (11), 65 (11), 55 (14); **HRMS** calculada para C₁₃H₁₇N₂O₃ (M⁺+H) 249.1239, encontrada 249.1227.

cis-(5*R*,6*R*)-5-Nitro-6-(2-feniletil)piperidin-2-ona (cis-40d)

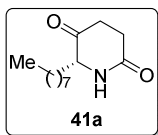
$C_{13}H_{16}N_2O_3$; sólido blanco; **pf** 108-113 °C; **R_F** 0.12 (hexano/AcOEt 1:2); $[\alpha]_D^{20} = +85$ (*c* 1.04, CH₂Cl₂); **IR** (ATR) ν 3187, 3070, 2941, 2922, 1655, 1540, 1405, 747, 704 cm⁻¹; **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.14 (5H, m, ArH), 6.84 (1H, s, NH), 4.87 (1H, dd, *J* = 9.7, 4.5 Hz, CH), 3.86-3.68 (1H, m, CH), 2.94-2.60 (3H, m, CH₂, *CHH*), 2.60-2.38 (2H, m, CH₂), 2.30-2.14 (1H, m, *CHH*), 1.89 (2H, dd, *J* = 14.8, 7.6 Hz, CH₂); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.7, 139.5 (C), 128.7, 128.3, 126.6, 80.8, 53.0 (CH), 33.2, 31.4, 27.2, 22.9 (CH₂); **LRMS** (EI) *m/z* 248 (M⁺, 1%), 202 (24), 201 (100), 143 (16), 105 (11), 97 (63), 92 (14), 91 (93), 69 (14), 55 (17); **HRMS** calculada para C₁₃H₁₇N₂O₃ (M⁺+H) 249.1239, encontrada 249.1229.

IV.2.2.8. Síntesis de 6-alquilpiperidina-2,5-dionas 41

Procedimiento general: A una disolución de la correspondiente nitropiperidinona **40** (0.2 mmol) en metanol (0.5 mL) se añadió gota a gota una disolución 1M NaOMe/MeOH (0.3 mL, 0.3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 2 h y, a continuación se enfrió a -50 °C. A la resultante

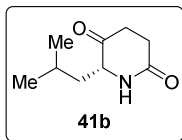
mezcla de reacción se le añadió en primer lugar una disolución 1M de H₂SO₄ en metanol (0.6 mL, 0.6 mmol) y, tras 10 min se adicionó agua (1 mL). A continuación, a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se basificó con disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3 × 15 mL). La fase orgánica se secó con MgSO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo obtenido se le adicionó agua y una disolución 1M de H₂SO₄ en agua (0.02 mmol). Esta mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. Pasado este tiempo, a temperatura ambiente, la mezcla se basificó con disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3 × 15 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 × 10 mL), se secó con MgSO₄ y se evaporó el disolvente a presión reducida. El sólido blanco obtenido se purificó por columna cromatográfica (sílice flash, hexano/AcOEt) obteniendo los compuestos **41**.

(*R*)-6-Octilpiperidina-2,5-diona (**41a**)



C₁₃H₂₃NO₂; sólido blanco; **pf** 82-87 °C; **R_F** 0.30 (hexano/AcOEt 1:3); $[\alpha]_D^{20} = +47.5$ (*c* 0.6, CH₂Cl₂); **IR** (ATR) ν 3222, 2917, 2849, 1717, 1669, 1420, 1328, 724 cm⁻¹; **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 6.26 (1H, s, NH), 3.89-3.74 (1H, m, CH), 2.76-2.61 (4H, m, 2 × CH₂), 1.89-1.64 (2H, m, CH₂), 1.26 (12H, s, 6 × CH₂), 0.88 (3H, t, *J* = 6.9 Hz, CH₃); **¹³C-RMN** (101 MHz, CDCl₃) δ 206.2, 172.0 (C), 60.9 (CH), 35.3, 32.9, 31.8, 29.3, 29.2, 29.1, 29.0, 25.0, 22.6 (CH₂), 14.1, (CH₃); **LRMS** (EI) *m/z* 225 (M⁺, 1%), 142 (13), 84 (100), 56 (10); **HRMS** calculada para C₁₃H₂₄NO₂ (M⁺+H) 226.1807, encontrada 226.1798.

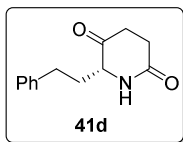
(*R*)-6-Isobutilpiperidina-2,5-diona (**41b**)



C₉H₁₅NO₂; sólido blanco; **pf** 135-140 °C; **R_F** 0.20 (hexano/AcOEt 1:3); $[\alpha]_D^{20} = +22.8$ (*c* 0.23, CH₂Cl₂); **IR** (ATR) ν 3203, 2957, 2927, 2868, 1719, 1659, 1426, 1314 cm⁻¹; **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 6.37 (1H, s, NH), 3.95-3.76 (1H, m, CH), 2.69 (4H, s, 2 × CH₂), 1.88-1.65 (2H, m, CH₂), 1.65-1.45 (1H, m, CH), 0.97 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, CH₃), 0.94 (3H, d, *J* = 5.9 Hz, CH₃); **¹³C-RMN** (101 MHz, CDCl₃) δ 206.5, 172.0 (C), 59.2 (CH),

41.5, 35.0, 29.1 (CH₂), 24.3 (CH), 23.1, 21.2 (CH₃); **LRMS** (EI) *m/z* 141 (M⁺-CO, 6%), 126 (6), 112 (9), 86 (26), 84 (100), 57 (9); **HRMS** calculada para C₉H₁₆NO₂ (M⁺+H) 170.1181, encontrada 170.1173.

(*R*)-6-(2-Feniletil)piperidina-2,5-diona (**41d**)

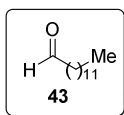


C₁₃H₁₅NO₂; sólido blanco; **pf** 99-102 °C; **R_F** 0.20 (hexano/AcOEt 1:3); $[\alpha]_D^{20} = +29.1$ (*c* 1.02, CH₂Cl₂); **IR** (ATR) ν 3193, 2957, 2927, 1717, 1663, 1417, 1318, 749, 703 cm⁻¹; **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.25 (2H, m, ArH), 7.24-7.15 (3H, m, ArH), 6.76 (1H, s, NH), 3.90-3.74 (1H, m, CH), 2.79-2.69 (2H, m, CH₂), 2.69-2.62 (4H, m, 2 × CH₂), 2.25-2.12 (1H, m, CHH), 2.10-1.98 (1H, m, CHH); **¹³C-RMN** (101 MHz, CDCl₃) δ 206.1, 172.2, 139.9 (C), 128.7, 128.4, 126.5, 60.1 (CH), 35.3, 34.2, 31.1, 29.0 (CH₂); **LRMS** (EI) *m/z* 217 (M⁺, 100 %), 134 (12), 132 (27), 117 (21), 113 (66), 98 (15), 91 (78), 84 (56); **HRMS** calculada para C₁₃H₁₆NO₂ (M⁺+H) 218.1181, encontrada 218.1172.

IV.2.2.9. Síntesis del aldehído **43** por oxidación del alcohol tridecanol **42**

Procedimiento: A una suspensión de PCC (30 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (20 mL) se añadió el alcohol **42** (20 mmol). La mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 1.5 h. A continuación la mezcla de reacción se filtró a través de fluorisil arrastrando varias veces con acetato de etilo. A continuación se eliminó el disolvente a presión reducida obteniendo un aceite amarillo correspondiente al aldehído **43** que se utilizó inmediatamente y sin purificar en el siguiente paso de reacción.

Tridecanal (**43**)



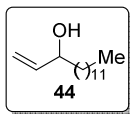
C₁₃H₂₆O; aceite amarillo; **R_F** 0.49 (hexano/AcOEt 10:1); **IR** (ATR) ν 2953, 2922, 2852, 1728, 1465, 1028, 950, 721 cm⁻¹; **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 9.77 (1H, t, *J* = 1.9 Hz, COH), 2.42 (2H, td, *J* = 7.4, 1.9 Hz, CH₂), 1.72-1.52 (2H, m, CH₂), 1.26 (18H, s, 9 × CH₂), 0.88 (3H, t, *J* = 6.6 Hz, CH₃); **¹³C-RMN** (101 MHz, CDCl₃) δ 203.0 (CH), 43.9, 31.9, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3,

29.3, 29.2, 22.7, 22.1 (CH₂), 14.1 (CH₃); **LRMS** (EI) *m/z* 198 (M⁺, 1%), 154 (19), 152 (11), 124 (17), 123 (14), 111 (16), 110 (22), 109 (21), 97 (32), 96 (58), 95 (44), 85 (22), 84 (21), 83 (47), 82 (93), 81 (49), 71 (43), 70 (37), 69 (52), 68 (55), 67 (50), 57 (100), 56 (35), 55 (74).

IV.2.2.10. Síntesis del alcohol alílico 44

Procedimiento: Una disolución del aldehído 43 (16 mmol) en THF anhidro (38 mL) bajo argón se enfrió a -78 °C. A continuación se adicionó gota a gota el cloruro de vinil magnesio (24 mmol). La mezcla se dejó agitando permitiendo que la temperatura alcanzara temperatura ambiente durante 1.5 h y, pasado este tiempo, se hidrolizó con una disolución saturada de NH₄Cl y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida obteniendo un aceite amarillo que se purificó por columna cromatográfica (sílice flash, hexano/AcOEt) obteniendo el alcohol 44.

Pentadec-1-en-3-ol (44)



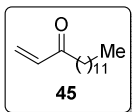
C₁₅H₃₀O; cera blanca; **R_F** 0.35 (hexano/AcOEt 10:1); **IR** (ATR) ν 3350, 2954, 2922, 2852, 1466, 1383, 1264, 1021, 989, 919, 801, 721 cm⁻¹; **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.87 (1H, ddd, *J* = 17.2, 10.4, 6.2 Hz, CH=CH₂), 5.22 (1H, dt, *J* = 17.2, 1.4 Hz, CH=CHH), 5.15-5.03 (1H, m, CH=C_HH), 4.10 (1H, qt, *J* = 6.3, 1.3 Hz, CH), 1.67 (1H, br, OH), 1.58-1.48 (2H, m, CH₂), 1.26 (20H, s, 10 × CH₂), 0.88 (3H, t, *J* = 6.7 Hz, CH₃); **¹³C-RMN** (101 MHz, CDCl₃) δ 141.3 (CH), 114.5 (CH₂), 73.3 (CH), 37.1, 31.9, 29.7, 29.6, 29.6, 29.5, 29.3, 25.3, 22.7 (CH₂), 14.1 (CH₃); **LRMS** (EI) *m/z* 211 (M⁺-CH₃, 1%), 167 (20), 149 (41), 125 (20), 111 (30), 97 (39), 85 (50), 71 (60), 57 (100), 43 (99)

IV.2.2.11. Síntesis del compuesto α,β -insaturado 45

Procedimiento: A una disolución del alcohol 44 (10 mmol) en acetona (80 mL) se adicionó a 0 °C el reactivo de Jones (3.8 mL) y se dejó agitando a esta temperatura durante 30 minutos. A continuación se añadió 2-propanol (25 mL) y agua (64 mL). La

mezcla se concentró a presión reducida y la fase acuosa se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y agua y se secó con MgSO_4 anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida obteniendo un aceite amarillo que se purificó por columna cromatográfica (sílice flash, hexano/ AcOEt) obteniendo el compuesto α,β -insaturado **45**.

Pentadec-1-en-3-ona (**45**)

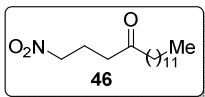


$\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}$; cera blanca; R_F 0.62 (hexano/ AcOEt 10:1); **IR** (ATR) ν 2954, 2923, 2852, 1706, 1685, 1465, 1403, 993, 982, 719 cm^{-1} ; **$^1\text{H-RMN}$** (300 MHz, CDCl_3) δ 6.36 (1H, dd, $J = 17.6, 10.3$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.21 (1H, dd, $J = 17.1, 1.5$ Hz, $\text{CH}=\text{CHH}$), 5.81 (1H, dd, $J = 10.1, 1.5$ Hz, $\text{CH}=\text{CHH}$), 2.58 (2H, t, $J = 7.2$ Hz, CH_2), 1.69-1.54 (2H, m, CH_2), 1.36-1.19 (18H, m, $9 \times \text{CH}_2$), 0.88 (3H, t, $J = 6.2$ Hz, CH_3); **$^{13}\text{C-RMN}$** (75 MHz, CDCl_3) δ 201.2 (C), 136.6 (CH), 127.8 (CH_2), 39.7, 31.9, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 24.0, 22.7 (CH_2), 14.1 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 224 (M^+ , 1%), 215 (33), 197 (40), 149 (42), 111 (20), 97 (33), 85 (37), 71 (70), 57 (90), 43 (100).

IV.2.2.12. Síntesis del nitrocompuesto **46**

Procedimiento: A una mezcla de nitrometano (12.5 mmol) y NaOH (0.25 mmol) a 0°C se añadió el compuesto α,β -insaturado **45** (2.5 mmol) y se dejó agitando a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se hidrolizó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por columna cromatográfica (sílice flash, hexano/ AcOEt) obteniendo el nitrocompuesto **46**.

1-Nitropentadecan-3-ona (**46**)



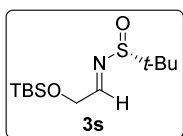
$\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{NO}_3$; sólido blanco; **pf** $33\text{-}34^\circ\text{C}$; R_F 0.27 (hexano/ AcOEt 10:1); **IR** (ATR) ν 2954, 2916, 2848, 1702, 1577, 1550, 1471, 1378, 1106, 718 cm^{-1} ; **$^1\text{H-RMN}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 4.43 (2H, t, $J = 6.6$ Hz, CH_2), 2.57 (2H, t, $J = 6.8$ Hz, CH_2), 2.41 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, CH_2), 2.25

(2H, p, $J = 6.7$ Hz, CH₂), 1.62-1.49 (2H, m, CH₂), 1.33-1.18 (18H, m, $9 \times$ CH₂), 0.88 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, CH₃); ¹³C-RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 209.0 (C), 74.6, 42.9, 38.2, 31.9, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.3, 29.1, 23.8, 22.6, 21.1 (CH₂), 14.1 (CH₃); **LRMS** (EI) m/z 256 (M⁺-C₂H₅, 1%), 253 (10), 251 (14), 250 (10), 249 (29), 197 (60), 123 (12), 111 (17), 109 (24), 99 (11), 98 (12), 97 (40), 96 (15), 95 (42), 85 (38), 84 (12), 83 (34), 81 (28), 71 (62), 70 (29), 69 (32), 67 (15), 57 (82), 56 (10), 55 (52), 43 (100), 41 (27).

IV.2.2.13. Síntesis de la N-terc-butanosulfinil imina **3s**

Procedimiento: A una disolución de glicerol **47** (400 mmol), imidazol (60 mmol) y DMF (24.2 mL) en CH₂Cl₂ se le adicionó gota a gota, a -18 °C, una disolución de TBSCl (20 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación se hidrolizó con agua (100 mL); la fase acuosa se extrajo 3 veces con CH₂Cl₂ y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida obteniendo un aceite incoloro procedente a TBS-glicerol. Este crudo de reacción se disolvió en CH₂Cl₂ (36 mL) y se le adicionó en una porción una disolución de NaIO₄ en agua (36 mL). Tras 3 h agitando a temperatura ambiente se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida obteniendo un aceite incoloro procedente a al aldehído **48** (13 mmol). Éste se adicionó a una suspensión de CuSO₄ anhidro (32.5 mmol) y (*R*)-terc-butanosulfinamida en CH₂Cl₂ anhidro (26 mL) y se dejó agitando a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se filtró a través de celite lavando varias veces con acetato de etilo. El disolvente se eliminó a presión reducida obteniendo un aceite incoloro que se purificó por columna cromatográfica (sílice flash, hexano/AcOEt) obteniendo la (*R*)-*N*-terc-butanosulfinil imina **3s**.

(*R*_s,*E*)-*N*-(terc-Butanosulfinil)-2-(terc-butildimetilsililoxi)etilidenamina (**3s**)



C₁₂H₂₇NO₂Si; aceite incoloro; R_F 0.20 (hexano/AcOEt 10:1); $[\alpha]_D^{20} = -180.4$ (c 1.10, CH₂Cl₂), **IR** (ATR) ν 2954, 2929, 2898, 2859, 1628, 1472, 1363, 1254, 1121, 1086, 835, 777 cm⁻¹; ¹H-

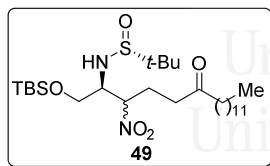
RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (1H, t, $J = 3.0$ Hz, CNH), 4.55 (2H, d, $J = 30.0$ Hz,

CH₂), 1.21 [9H, s, C(CH₃)₃], 0.92 [9H, s, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃], 0.10 [6H, s, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃]; ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 168.7 (CH), 65.5 (CH₂), 56.8 (C), 25.7, 22.3 (CH₃), 18.3 (C), -5.31, -5.34 (CH₃); LRMS (EI) *m/z* 221 (M⁺-C₆H₈, 6%), 174 (16), 164 (25), 149 (26), 111 (15), 97 (20), 71 (24), 71 (57), 43 (100).

IV.2.2.14. Síntesis del nitrocompuesto 49

Procedimiento: A una suspensión de la *N-terc*-butanosulfinil imina **3s** (1 mmol) y el nitrocompuesto **46** (2 mmol) se le adicionó una disolución de MeONa/MeOH 2M (0.2 mmol, 100 μL) y agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de hidrolizó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida obteniendo un residuo que se purificó por columna cromatográfica (silice flash, hexano/AcOEt) obteniendo el nitrocompuesto **49**.

(2*S*,3*R**,*R*_S)-2-Amino-*N*-(*terc*-butanosulfinil)-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3-nitrooctadecan-6-ona (**49**)



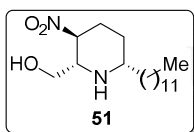
Mezcla de diastereoisómeros 1:0.6

C₂₈H₅₈N₂O₅SSi; cera amarilla; *R_F* 0.38 (hexano/AcOEt 2:1); IR (ATR) ν 2954, 2925, 2855, 1716, 1551, 1466, 1362, 1253, 1110, 1076, 835, 779 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.94 (1H, dt, *J* = 9.4, 4.5 Hz), 4.76 (0.6H, ddd, *J* = 10.8, 7.1, 2.3 Hz), 4.36 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 4.17 (0.6H, d, *J* = 8.6 Hz), 3.83-3.57 (4H, m), 3.60-3.45 (1.3H, m), 2.60-2.15 (11.5H, m), 1.63-1.48 (4H, m), 1.30-1.21 (60H, m), 0.9-0.84 (27H, m), 0.08-0.04 (10H, m); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 209.0, 208.8 (C), 87.7, 86.7 (CH), 63.7, 63.1 (CH₂), 59.1, 59.0 (CH), 56.5, 56.4 (C), 43.0, 42.9, 38.3, 37.8, 31.9, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.4, 29.3, 29.2, 29.1, 29.0, 28.9 (CH₂), 25.8, 25.7 (CH₃), 25.0, 24.4, 23.8, 22.7 (CH₂), 22.6, 22.5 (CH₃), 18.1, 18.0 (C), 14.1 (CH₃), -5.7, -5.8 (CH₃); LRMS (EI) *m/z* 506 (M⁺-C₄H₈, 1%), 488 (11), 440 (10), 220 (14), 197 (25), 173 (19), 164 (36), 116 (24), 97 (13), 89 (40), 83 (15), 75 (37), 73 (44), 71 (17), 57 (100), 55 (20), 43 (27).

IV.2.2.15. Síntesis de la nitropiperidina 51

Procedimiento: A una disolución del nitrocompuesto **49** (0.26 mmol) en metanol anhidro (2.6 mL) se le añadió a 0 °C una disolución saturada de HCl/dioxano (0.6 mL). Tras 1.5 h agitando a esta temperatura controlando la desaparición del reactivo de partida **49** por CCF, la mezcla se basificó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida obteniendo un residuo procedente a la imina cíclica **50**. Ésta se disolvió en THF (0.35 mL) y a esta disolución se añadió una disolución tampón citrato-fosfato a pH = 5 (0.35 mL). A continuación a 0 °C se adicionó el NaCNBH₃ (0.27 mmol) y se dejó agitando a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se hidrolizó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida obteniendo un residuo que se purificó por columna cromatográfica (sílice flash, hexano/AcOEt) obteniendo el nitrocompuesto cíclico **51**.

[(2*S*,3*S*,6*S*)-6-Dodecil-2-hidroxi-3-nitropiperidina (51)



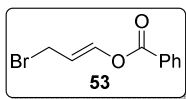
C₁₈H₃₆N₂O₃; sólido blanco; **pf** 40-42 °C; **R_F** 0.37 (hexano/AcOEt 2:1); $[\alpha]_D^{20} = +14.9$ (*c* 0.32, CH₂Cl₂); **IR** (ATR) ν 2952, 2920, 2848, 1544, 1465, 1369, 1122, 1051, 873, 855, 766, 723 cm⁻¹; **¹H-**

RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.48 (1H, ddd, *J* = 12.1, 9.9, 4.3 Hz, CH), 3.71 (1H, dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, CHH), 3.58 (1H, dd, *J* = 11.3, 5.3 Hz, CHH), 3.21 (1H, ddd, *J* = 10.0, 5.2, 2.9 Hz, CH), 2.65 (1H, ddd, *J* = 11.3, 6.5, 2.8 Hz, CH), 2.38 (1H, dq, *J* = 11.3, 3.8 Hz, CHH), 2.24 (3H, m, CHH, NH, OH), 2.06 (1H, qd, *J* = 12.5, 4.2 Hz, CHH), 1.89 (1H, ddt, *J* = 13.6, 4.2, 2.9 Hz, CHH), 1.26 (22H, s, 11 × CH₂), 0.88 (3H, t, *J* = 6.9 Hz, CH₃); **¹³C-RMN** (101 MHz, CDCl₃) δ 84.3 (CH), 62.4 (CH₂), 59.7, 55.4 (CH), 36.2, 31.9, 30.6, 30.2, 29.7, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.3, 25.9, 22.7 (CH₂), 14.1 (CH₃); **LRMS** (EI) *m/z* 328 (M⁺, 1%), 297 (15), 252 (11), 251 (53), 159 (100), 82 (26), 43 (21).

IV.2.2.16. Síntesis del compuesto 53

Procedimiento: A una disolución de acroleína recién destilada (20 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (20 mL) se adicionó a 0 °C bromuro de benzoílo (20 mmol) y se agitó durante 72 h a temperatura ambiente. La mezcla se hidrolizó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua, se secó con MgSO_4 anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida obteniendo un sólido gris que se recristalizó en pentano obteniendo cristales blancos correspondientes al compuesto **53**.

Benzoato de (*E*)-3-bromoprop-1-en-1-ilo (**53**)

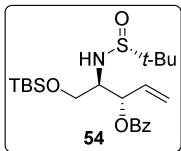


$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrO}_2$; sólido blanco; **pf** 53-55 °C (pentano); **R_F** 0.60 (hexano/AcOEt 10:1); **IR** (ATR) ν 1730, 1662, 1598, 1451, 1261, 1131, 1062, 935, 703 cm^{-1} ; **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.14-8.05 (2H, m, ArH), 7.67 (1H, dt, $J = 12.3, 1.1$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.62 (1H, ddt, $J = 8.7, 7.0, 1.3$ Hz, ArH), 7.56-7.42 (2H, ArH), 5.90 (1H, dt, $J = 12.3, 8.4$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.07 (2H, dd, $J = 8.4, 1.1$ Hz, CH_2); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ 163.1 (C), 139.4, 133.9, 130.0, 128.6, 111.8 (CH), 28.5 (CH_2); **LRMS** (EI) m/z 149 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{Br}$, 23%), 105 (20), 85 (10), 70 (22), 57 (20), 43 (100)

IV.2.2.17. Síntesis del compuesto benzoilado 54

Procedimiento: En un schlenk bajo argón se adiciona Zn previamente activado (0.2 mmol), una porción del compuesto **53** (0.07 mmol), la imina **3s** (0.1 mmol) y THF anhidro (2 mL). Tras media hora agitando a temperatura ambiente se añadió una segunda porción del compuesto **53** (0.07 mmol), y tras otra media hora la última porción de dicho compuesto **53** (0.07 mmol). Tras la última adición se dejó agitando a temperatura ambiente 2 h más controlando por CCF la formación del producto **54**. La mezcla se hidrolizó con salmuera y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con MgSO_4 anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida obteniendo un residuo que se purificó por columna cromatográfica (sílice flash, hexano/AcOEt) obteniendo el compuesto **54**.

(3*S*,4*R*)-*N*-(*tert*-Butanosulfinil)-3-benzoiloxi-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)pent-4-en-2-amina (54)

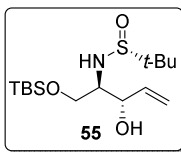


$C_{22}H_{37}NO_4SSi$; aceite amarillo; R_F 0.32 (hexano/AcOEt 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -71.5$ (c 0.17, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 2955, 2927, 2856, 1720, 1471, 1361, 1266, 1106, 1068, 937, 834, 777, 711 cm^{-1} ; **1H -RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (1H, dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, ArH), 7.63-7.51 (1H, m, ArH), 7.50-7.42 (2H, m, ArH), 6.03 (1H, ddd, $J = 17.3, 10.6, 5.9$ Hz, $CH=CH_2$), 5.83-5.74 (1H, m, CH), 5.48 (1H, dt, $J = 17.3, 1.4$ Hz, $CH=CHH$), 5.39 (1H, dt, $J = 10.7, 1.3$ Hz, $CH=CHH$), 3.82-3.76 (1H, m, NH), 3.72-3.61 (3H, m, CH_2, CH), 1.22 [9H, s, $C(CH_3)_3$], 0.90 [9H, s, $SiC(CH_3)_3(CH_3)_2$], 0.05 [3H, s, $SiC(CH_3)_3(CH_3)(CH_3)$], 0.04 [3H, s, $SiC(CH_3)_3(CH_3)(CH_3)$]; **^{13}C -RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.4 (C), 133.1, 132.3 (CH), 130.0 (C), 129.9, 128.4 (CH), 119.5 (CH_2), 74.5 (CH), 63.1 (CH_2), 59.6 (CH), 56.2 (C), 25.8 (CH_3), 22.5 (CH_3), 18.2 (C), -5.53, -5.60 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 383 ($M^+ - C_4H_8$, 5%), 261 (10), 213 (19), 204 (34), 179 (13), 142 (15), 141 (100), 116 (17), 105 (74), 89 (32), 77 (20), 75 (25), 73 (35), 67 (12), 57 (30).

IV.2.2.18. Síntesis del compuesto 55

Procedimiento: Al compuesto benzoilado **54** (0.38 mmol) se le añadió una disolución de NaOH/MeOH (1%) (2.2 mL). Tras 1 h agitando a temperatura ambiente el disolvente se eliminó a presión reducida y al residuo obtenido se le adicionó agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con $MgSO_4$ anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida obteniendo un residuo que se purificó por columna cromatográfica (sílice flash, hexano/AcOEt) obteniendo el compuesto **55**.

(3*S*,4*R*)-4-Amino-*N*-(*tert*-butanosulfinil)-5-(*tert*-butildimetilsililoxi)pent-1-en-3-ol (55)



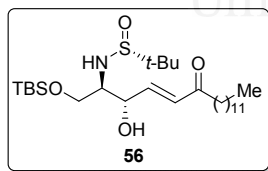
$C_{15}H_{33}NO_3SSi$; sólido amarillo; **pf** 34-36 °C; R_F 0.20 (hexano/AcOEt 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -15.3$ (c 1.99, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 3316, 2954, 2929, 2857, 1471, 1362, 1253, 1098, 1044, 925, 835, 775, 732 cm^{-1} ; **1H -RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.93 (1H, ddd, $J =$

17.3, 10.7, 4.4 Hz, $CH=CH_2$), 5.42 (1H, dt, $J=17.4, 1.8$ Hz, $CH=CHH$), 5.33 (1H, dt, $J=10.7, 1.7$ Hz, $CH=CHH$), 4.50 (1H, br, CH), 3.80-3.72 (2H, m, NH, CHH), 3.58 (1H, dd, $J=10.3, 6.5$ Hz, CHH), 3.52-3.44 (1H, m, CH), 1.24 [9H, s, $C(CH_3)_3$], 0.89 [9H, s, $SiC(CH_3)_3(CH_3)_2$], 0.07 [3H, s, $SiC(CH_3)_3(CH_3)(CH_3)$], 0.06 [3H, s, $SiC(CH_3)_3(CH_3)(CH_3)$]; ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 136.3 (CH), 117.4 (CH_2), 72.5 (CH), 64.2 (CH_2), 62.3 (CH), 56.0 (C), 25.7, 22.7 (CH_3), 18.1 (C), -5.5, -5.6 (CH_3); **LRMS** (EI) m/z 279 ($M^+-C_4H_8$, 10%), 149 (19), 141 (38), 116 (31), 115 (12), 89 (19), 85 (13), 83 (10), 75 (31), 73 (38), 71 (19), 70 (23), 69 (13), 61 (17), 57 (55), 55 (16), 45 (21), 43 (100).

IV.2.2.19. Síntesis del compuesto 56

Procedimiento: A una mezcla del compuesto **55** (0.29 mmol) y el compuesto α,β -insaturado **45** (0.87 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro se adicionó, en una porción, el catalizador de Hoveyda-Grubbs II (5 mol%). Esta mezcla se dejó agitando a 40 °C durante 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica (sílice flash, hexano/AcOEt) obteniendo el compuesto **56**.

(2R,3S,E)-2-Amino-N-(*terc*-butanosulfinil)-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3-hidroxi-octadec-4-en-6-ona (**56**)



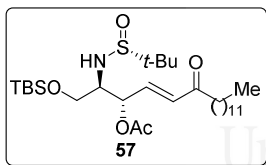
$C_{28}H_{57}NO_4SSi$; aceite amarillo; R_F 0.22 (hexano/AcOEt 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -11.6$ (c 0.85, CH_2Cl_2); **IR** (ATR) ν 2955, 2924, 2854, 1672, 1632, 1464, 1362, 1253, 1107, 1046, 835, 777, 732 cm^{-1} ; 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.92 (1H, dd, $J=15.7, 3.7$ Hz, $CH=CH$), 6.51 (1H, dd, $J=15.8, 1.8$ Hz, $CH=CH$), 4.67 (1H, br, OH), 3.94-3.83 (1H, m, CH), 3.82-3.61 (3H, m, CH_2 , NH), 3.60-3.50 (1H, m, CH), 2.53 (2H, t, $J=7.4$ Hz, CH_2), 1.67-1.56 (2H, m, CH_2), 1.26 [18H, s, $9 \times CH_2$], 1.24 [9H, s, $C(CH_3)_3$], 0.90 [12H, s, $SiC(CH_3)_3(CH_3)_2$, CH_3], 0.08 [3H, s, $SiC(CH_3)_3(CH_3)(CH_3)$], 0.07 [3H, s, $SiC(CH_3)_3(CH_3)(CH_3)$]; ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 199.9 (C), 143.4, 130.4 (CH), 72.1 (CH), 64.2 (CH_2), 62.6 (CH), 56.1 (C), 42.0, 31.9, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.3, 29.2 (CH_2), 25.7 (CH_3), 24.1, 22.6 (CH_2), 22.6 (CH_3), 18.1 (C), 14.1, -

5.5, -5.6 (CH₃); **LRMS** (EI) m/z 475 (M⁺-C₄H₈, 1%), 393 (15), 368 (12), 279 (12), 278 (51), 254 (53), 221 (35), 204 (18), 174 (34), 173 (100), 172 (17), 134 (12), 133 (13), 116 (36), 115 (14), 89 (15), 75 (31), 73 (42), 57 (52), 43 (15).

IV.2.2.20. Síntesis del compuesto 57

Procedimiento: A una disolución del alcohol **56** (0.1 mmol) en AcOEt (6 mL) se le añadió anhídrido acético recién destilado (3 mmol), K₂CO₃ (3 mmol) y DMAP (10 mol%). Tras 24 h la reacción se hidrolizó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con MgSO₄ anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por columna cromatográfica (sílice flash, hexano/AcOEt) obteniendo el compuesto **57**.

(2*R*,3*S*,*E*)-3-Acetoiloxi-2-amino-*N*-(*terc*-butanosulfinil)-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-octadec-4-en-6-ona (**57**)



C₃₀H₅₉NO₅SSi; aceite amarillo; R_F 0.27 (hexano/AcOEt 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -24.7$ (c 0.68, CH₂Cl₂); **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 6.91 (1H, dd, $J = 16.0, 5.1$ Hz, CH=CH), 6.30 (1H, dd, $J = 16.0, 1.5$ Hz, CH=CH), 5.70-5.62 (1H, m, CH),

3.84-3.74 (1H, m, CH), 3.70-3.55 (3H, m, CH₂, NH), 2.58 (2H, t, $J = 7.4$ Hz, CH₂), 2.16 (3H, s, CH₃), 1.65-1.54 (2H, m, CH₂), 1.27 (18H, s, 9 × CH₂), 1.20 [9H, s, C(CH₃)₃], 0.90 [12H, s, SiC(CH₃)₃(CH₃)₂, CH₃], 0.07 [6H, s, SiC(CH₃)₃(CH₃)₂]; **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 200.0, 169.6 (C), 139.3, 131.3, 72.7 (CH), 62.8 (CH₂), 59.4 (CH), 56.3 (C), 40.7, 31.9, 29.6, 29.5, 29.4, 29.4, 29.3, 29.2 (CH₂), 25.7 (CH₃), 24.0, 22.6 (CH₂), 22.4 (CH₃), 20.9 (CH₃), 18.1 (C), 14.1, -5.5, -5.6 (CH₃); **LRMS** (EI) m/z 517 (M⁺-C₄H₈, 2%), 499 (21), 393 (11), 354 (17), 337 (13), 306 (30), 296 (10), 278 (17), 254 (25), 250 (11), 249 (52), 221 (24), 174 (29), 173 (100), 164 (15), 117 (18), 116 (36), 115 (15), 89 (42), 75 (35), 73 (55), 57 (58), 55 (11), 43 (35), 41 (17).



V. REFERENCIAS

Universitat d'Alacant

Universidad de Alicante

1. *Chiral Amines Synthesis: Methods, Developments and Applications*; Nugent, T. C. (Ed.); Wiley-VCH: Weinheim, 2010.
2. Revisiões: a) Yamada, K.; Tomioka, K. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2874; b) Kobayashi, S.; Mori, Y.; Fossey, J. S.; Salter, M. M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2626.
3. a) Adachi, S.; Moorthy, R.; Sibi, M. P. in *Copper-Catalyzed Asymmetric Synthesis* (Eds.: Alexakis, A.; Krauser, N.; Woodward, S.), Wiley-VCH, Weinheim, **2014**, pp. 283-324; b) Takemoto, Y.; Miyabe, H. in *Catalytic Asymmetric Synthesis 3rd Ed.* (Ed.: I. Ojima), John Wiley & Sons, Hoboken, **2010**, pp. 227-267; c) Moberg, C.; Wingstrand, E. *Synlett* **2010**, 355; d) Shibasaki, M.; Matsunaga, S.; Kumagai, N. in *Acid Catalysis in Modern Organic Synthesis* (Eds.: Yamamoto, H.; Ishihara, K.), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, pp. 635-720.
4. a) Nakajima, M. in *Comprehensive Chirality, Vol. 4* (Eds.: Carreira, E. M.; Yamamoto, H.), Elsevier E. V., Amsterdam, **2013**, pp. 198-209; b) Denmark, S. E.; Fujimori, S. in *Modern Aldol Reactions* (Ed.: Mahrwald, R.), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, pp. 229-326.
5. Paull, D. H.; Abraham, C. J.; Scerba, M. T.; Alden-Danforth, E.; Lectka, T. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 655.
6. Revisiões: a) Shaw, A. K. *J. Ind. Chem. Soc.* **2013**, *90*, 1557; b) Gademann, K. in *Asymmetric Synthesis II* (Eds.: M. Christmann, S. Bräse), Wiley-VCH, Weinheim, **2012**, pp. 317-322; c) Yus, M.; González-Gómez, J. C.; Foubelo, F. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5595; d) Hiersemann, M.; Jaschinski, T. in *Comprehensive Chirality, Vol. 2* (Eds.: Carreira, E. M.; Yamamoto, H.), Elsevier E. V., Amsterdam, **2012**, pp. 625-647.
7. (a) Ferreira, F.; Botuha, C.; Chemla, F.; Pérez-Luna, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1162. (b) Robak, M. T.; Herbage, M. A.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3600.
8. Davis, F. A.; Friedman, A. J.; Kluger, E. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 5000.
9. (a) Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1982**, 339. (b) Davis, F. A.; Reddy, R. E.; Szweczyk, J. M.; Portonovo, P. S. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 6229. (c) Davis, F. A.; Reddy, R. E.; Szweczyk, J. M.; Reddy, G. V.; Portonovo, P. S.; Zhang, H.; Fanelli, D.; Reddy, R. T.; Zhou, P.; Carroll, P. J. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 2555.
10. (a) Davis, F. A.; Portonovo, P. S.; Reddy, R. E.; Chiu, Y.-H. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 440. (b) Davis, F. A.; Reddy, R. E.; Szweczyk, J. M. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 7037. (c) Davis, F. A.; Zhou, P.; Reddy, G. V. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 3243.
11. García Ruano, J. L.; Fernández, I.; Catalina, M. del Prado; Cruz, A. A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 3407.

12. Liu, G.; Cogan, D. A.; Ellman, J. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913.
13. (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.
14. Collados, J. F.; Toledano, E.; Guijarro, D.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5744.
15. a) Higashibayashi, S.; Tohmiya, H.; Mori, T.; Hashimoto, K.; Nakata, M. *Synlett* **2004**, 457; b) Huang, Z.; Zhang, M.; Wang, Y.; Qin, Y. *Synlett* **2005**, 1334; c) Jiang, Z.-Y.; Chan, W. H.; Lee, A. W. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1081; d) Ardej-Jakubisiak, M.; Kawecki, R.; Swietlinska, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2507; e) Fan, R.; Pu, D.; Wen, F.; Ye, Y.; Wang, X. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3623; f) Visco, M. D.; Reeves, J. T.; Marsini, M. A.; Volchkov, I.; Busacca, C. A.; Mattson, A. E.; Senanayake, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1903.
16. Morales, S.; Guijarro, F. G.; García Ruano, J. L.; Cid, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1082.
17. (a) Zhong, Y.-W. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11956; (b) Evans, J. W.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9948; (c) Tang, T. P. et al. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3707; (d) Barrow, J. C. et al. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2051.
18. (a) Kochi, T. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11276; (b) Kochi, T. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6518.
19. (a) Avenoza, A. et al. *Synthesis* **2005**, 575; (b) Naskar, D. et al. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8865; (c) Jacobsen, M. F.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7122; (d) Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7819; (e) Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 12.
20. (a) Lu, B. Z. et al. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2599; (b) Kochi, T.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15652; (c) Higashibayashi, S. et al. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3707.
21. Kato, T. et al. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3693.
22. (a) Schenkel, L. B.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1800; (b) Schenkel, L. B.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 545; (c) Owens, T. D. et al. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3.
23. Khiar, N.; Fernández, I.; Alcudia, F. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 5719.
24. Cogan, D. A.; Liu, G.; Kim, K.; Backes, B. J.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8011.

25. (a) Weix, D. J.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1317. (b) Weix, D. J.; Ellman, J. A.; Wang, X.; Curran, D. P. *Org. Synth.* **2005**, *82*, 157.
26. Wakayama, M.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2646.
27. Yus, M.; González-Gómez, J. C.; Foubelo, F. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7774.
28. Para revisiones, ver: (a) Chemler, S. R. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3009. (b) Averina, E. B.; Kuznetsova, T. S.; Zefirov, N. S. *Synlett* **2009**, 1543. (c) Nolan, S. P. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 91.
29. Vieira, E. M.; Haeffner, F.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6618.
30. Botuha, C.; Chemla, F.; Ferreira, F.; Pérez-Luna, A.; Roy, B. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 1552.
31. Chemla, F.; Ferreira, F. *Synlett* **2004**, 983.
32. Botuha, C.; Chemla, F.; Ferreira, F.; Louvel, J.; Pérez-Luna, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1147.
33. Chemla, F.; Ferreira, F. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8244.
34. Ferreira, F.; Audouin, M.; Chemla, F. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5269.
35. Chemla, F.; Ferreira, F. *Synlett* **2006**, 2613.
36. Louvel, J.; Chemla, F.; Demont, E.; Ferreira, F.; Pérez-Luna, A.; Voituriez, A. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2137.
37. Cyklinsky, M.; Botuha, C.; Chemla, F.; Ferreira, F.; Pérez-Luna, A. *Synlett* **2011**, 2681.
38. Jin, S.-S.; Xu, M.-H. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3136.
39. (a) Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3823. (b) González-Gómez, J. C.; Foubelo, F.; Yus, M. *Synlett* **2008**, 2777. (c) Medjahdi, M.; González-Gómez, J. C.; Foubelo, F.; Yus, M. *Heterocycles* **2008**, *76*, 569. (d) Medjahdi, M.; González-Gómez, J. C.; Foubelo, F.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7859. (e) Dema, H. K.; Foubelo, F.; Yus, M. *Heterocycles* **2010**, *80*, 125. (f) González-Gómez, J. C.; Medjahdi, M.; Foubelo, F.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6308. (g) Dema, H. K.; Foubelo, F.; Yus, M. *Heterocycles* **2011**, *82*, 1411. (h) Medjahdi, M.; González-Gómez, J. C.; Foubelo, F.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2230. (i) Dema, H. K.;

- Foubelo, F.; Yus, M. *J. Chem.* **2011**, *6*, 247. (j) Bosque, I.; González-Gómez, J. C.; Foubelo, F.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 780.
40. Sirvent, J. A.; Foubelo, F.; Yus, M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2543.
41. Capps, S. M.; Lloyd-Jones, G. C.; Murray, M.; Peakman, T. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2853.
42. Robinson, T. *The Biochemistry of Alkaloids*; Springer: Berlin, 1968.
43. Blough, B. E.; Landavazo, A.; Partilla, J. S.; Decker, A. M.; Page, Kevin M.; Baumann, M. H.; Rothman, R. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 4754.
44. Jahaniani, F.; Ebrahimi, S. A.; Rahbar-Roshandel, N.; Mahmoudian, M. *Phytochemistry* **2005**, *66*, 1581.
45. Sharma, R. K. *Conscice Textbook of Forensic Medicine and Toxicology*; Elsevier: New Delhi, 2008.
46. Kutney, J. P.; Fuji, K.; Treasurywala, A. M.; Fayos, J.; Clardy, J.; Scott, A. I.; Wei, C. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5407.
47. Yoneda, F.; Moto, T.; Sakae, M.; Ohde, H.; Knoll, B.; Miklya, I.; Knoll, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 1197.
48. Sun, M.; Zhao, C.; Gfesser, G. A.; Thiffault, C.; Miller, T. R.; Marsh, K.; Wetter, J.; Curtis, M.; Faghih, R.; Esbenshade, T. A.; Hancock, A. A.; Cowart, M. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6482.
49. Gavai, A. V.; Vaz, R. J.; Mikkilineni, A. B.; Roberge, J. Y.; Liu, Y.; Lawrence, R. M.; Corte, J. R.; Yang, W.; Bednarz, M.; Dickson, J. K. Jr.; Ma, Z.; Seethala, R.; Feyen, J. H. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 5478.
50. Kato, M.; Nishino, S.; Iro, K.; Yamakuni, H.; Takasugi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 2556.
51. Yasushi Nishihara, Y.; Eiji Inoue, E.; Daisuke Ogawa, D.; Yoshiaki Okada, Y.; Shintaro Noyori, S.; Kentaro Takagi, K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4643.
52. Kabalka, G. W.; Wang, L.; Pagni, R. M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8017.
53. Para otras transformaciones de este tipo catalizadas por paladio, ver: (a) Wang, R.; Mo, S.; Lu, Y.; Shen, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 713. (b) Zhou, R.; Wang, W.; Jiang, Z.-J.; Wang, K.; Zheng, X.-L.; Fu, H.-Y.; Chen, H.; Li, R.-X. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6023.

54. Para recientes ejemplos de cicloisomerización de 2-alquinilanilinas a indoles, ver: (a) Perea-Buceta, J. E.; Wirtanen, T.; Laukkanen, O.-V.; Mäkelä, M. K.; Nieger, M.; Melchionna, M.; Huittinen, N.; Lopez-Sanchez, J. A.; Helaja, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11835. (b) Rubio-Marqués, P.; Rivera-Crespo, M. A.; Leyva-Pérez, A.; Corma, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11832. (c) Michalska, M.; Grell, K. *Synlett* **2016**, *27*, 599.
55. (a) Katz, T. J.; Sivavec, T. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 737; (b) Sivavec, T. M.; Katz, T. J. *Organometallics*, **1989**, *8*, 1620.
56. Hoveyda, A. H.; Gillingham, D. G.; Van Veldhuizen, J. J.; Kataoka, O.; Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Harrity, J. P. A. *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, *2*, 8.
57. Bauer, R. A.; DiBlasi, C. M.; Tan, D. S. *Org. Lett.*, **2012**, *12*, 2048.
58. Rodríguez, E.; Grayson, M. N.; Asensio, A.; Barrio, P.; Houk, K. N.; Fustero, S. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 2506.
59. Füger, B.; Bolm, C. *Synlett* **2009**, 1601
60. Noble, A.; Anderson, J. C. *Chem. Rev.* **2003**, *113*, 2887.
61. Westermann, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 151.
62. Ono, N. *The Nitro Group in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons: New York, 2001.
63. (a) Tsuritani, N.; Yamada, K.-I.; Yoshikawa, N.; Shibasaki, M. *Chem. Lett.* **2002**, 276. (b) Xu, X.; Furukawa, T.; Okino, T.; Miyabe, H.; Takemoto, Y. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 466. (c) Hynes, P. S.; Stupple, P. A.; Dixon, D. J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1389. (d) Jensen, K. L.; Poulsen, P. H.; Donslund, B. S.; Morana, F.; Jørgensen, K. A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1516. (e) Jakubec, P.; Cockfield, D. M.; Dixon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16632. (f) Shen, B.; Johnston, J. N. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4397.
64. Baer, H. H.; Urbas, L. *The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups, Part 2*. [ed] S. Patai. New York: Interscience, 1970. P. 117.
65. Adams, H.; Anderson, J. C.; Peace, S.; Pennel, A. M. K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9932.
66. Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; Alvaredo, N.; Soengas, R. G. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1736.

67. (a) Ruano, J. L. G.; Topp, M.; López-Cantarero, J.; Alemán, J.; Remuínán, M. J.; Cid, M. B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4407. (b) Ruano, J. L. G.; López-Cantarero, J.; Haro, T. D.; Alemán, J.; Cid, M. B. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 12197.
68. Zhang, F.; Liu, Z.-J.; Liu, J.-T. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3625.
69. Yamada, K.-I.; Harwood, S. J.; Gröger, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3504.
70. Palomo, C.; Oiarbide, M.; Halder, R.; Laso, A.; López, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 117.
71. Okino, T.; Nakamura, S.; Furukawa, T.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 625.
72. Robak, M. T.; Trincado, M.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15110.
73. Dema, H. K.; Foubelo, F.; Yus, M. *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 1790.
74. Matt, C.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 234.
75. Steliou, K.; Poupart, M.-A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4971.
76. Reddy, L. R.; Gupta, A. P.; Liu, Y. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3409.
77. Schneider, M. *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Vol. 10; Pelletier, S. J., Ed.; Pergamon: Oxford, 1996, 55–299.
78. Wijdeven, M. A.; van Delft, F. L.; Rutjes, F. P. J. T. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 5623.
79. Enders, D.; Nolte, B.; Runsink, J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, *13*, 587.
80. Koepeli, J. B.; Mead, J. F.; Brockman, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, *69*, 1837.
81. Desideri, N.; Galli, A.; Sestili, J.; Stein, M. L. *Arch. Pharm.*, **1992**, *325*, 29.
82. (a) Ratle, G.; Monseur, X.; Das, B. C.; Yassi, J.; Khuong-Huu, Q.; Goutarel, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1966**, 2945. (b) Khuong-Huu, Q.; Ratle, G.; Monseur, X.; Goutarel, R. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1972**, *81*, 425. (c) Khuong-Huu, Q.; Ratle, G.; Monseur, X.; Goutarel, R. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1972**, *81*, 443.
83. (a) Löfstedt, J.; Pettersson-Fasth, H.; Bäckvall, J.-E. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 2225; (b) Botman, P. N. M.; Dommerholt, F. J.; de Gelder, R.; Broxterman, Q. B.; Schoemaker, H. E.;

- Rutjes, F. P. J. T.; Blaauw, R. H. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 4941; (c) Jung, J.-C.; Avery, M. A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 2479.
84. Moody, C. J.; Lightfoot, A. P.; Gallagher, P. T. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 746.
85. Sakagami, H.; Kamikubo, T.; Ogasawara, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1996**, 1433.
86. (a) Strunz, G. M.; Findlay, J. A. In *The Alkaloids*, Brossi, A., Ed.; Academic: New York, 1985; Vol. 26, pp 89–183; (b) Astudillo, S. L.; Jurgens, S. K.; SchmedaHirschmann, G.; Griffith, G. A.; Holt, D. H.; Jenkins, P. R. *Planta Med.* **1999**, *65*, 161; (c) Aguinaldo, A. M.; Read, R. W. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 2309.
87. (a) Asano, N. *Glycobiology* **2003**, *13*, 93R; (b) Junge, B.; Matzke, M.; Stoltefuss, J. In *Handbook of Experimental Pharmacology*, Kuhlmann, J.; Puls, W., Eds.; Springer: Berlin, Heidelberg, New York, 1996; Vol. 119, pp 411– 482; (c) Winchester, B.; Fleet, G. W. J. *Glycobiology* **1992**, *2*, 199.
88. Kolter, T.; Sandhoff, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1532.
89. (a) Tzanetou, E. N.; Kasiotis, K. M.; Magiatis, P.; Haroutounian, S. A. *Molecules* **2007**, *12*, 735. (b) Dransfield, P. J.; Gore, P. M.; Proke Shipman, M.; Slawin, A. M. Z. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2723. (c) Dransfield, P. J.; Gore, P. M.; Shipman, M.; Slawin, A. M. Z. *Chem. Commun.* **2002**, 150. (d) Herdeis, C.; Telser, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1407. (e) Takao, K.; Nigawara, Y.; Nishino, E.; Takagi, I.; Maeda, K.; Tadano, K.; Ogawa, S. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5681.
90. (a) Fuhshuku, K.; Mori, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2104. (b) Andrés J. M.; Pedrosa, R.; Pérez-Encabo, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1803; (c) Jourdan, A.; Zhu, J. *Heterocycles* **2004**, *64*, 249; (d) Datta, A.; Kumar, J. S. R.; Roy, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1169; (e) Jourdan, A.; Zhu, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3431; (f) Ojima, I.; Vidal, E. S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7999; (g) Kadota, I.; Kawada, M.; Muramatsu, Y.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3887; (h) Saitoh, Y.; Moriyama, Y.; Takahashi, T.; Khuoung-Huu, Q. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 75.
91. (a) Kim, I. S.; Ryu, C. B.; Li, Q. R.; Zee, O. P.; Jung, Y. H. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6258; (b) Chavan, S. P.; Praveen, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 421; (c) Ma, N.; Ma, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1403; (d) Yang, C.-F.; Xu, Y.-M.; Liao, L.-X.; Zhou, W.-S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9227.
92. García Ruano, J. L.; de Haro, T.; Singh, R.; Cid, M. B. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 1150.
93. Lombardo, M.; Morganti S.; Trombini, C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 997.

94. Liu, M.; Sun, X.-W.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10217.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



VI. ABREVIACIONES

Universitat d'Alacant

Universidad de Alicante

acac	Acetilacetato
Ac	Acetilo
AL	Ácido de Lewis
Ar	Aromático
ATR	<i>Attenuated Total Reflectance</i>
BL	Base de Lewis
br s	Singlete ancho
Bz	Benzoílo
CCF	Cromatografía de capa fina
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CG	Cromatografía de gases
d	Doblete
DCM	Diclorometano
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
ee	Exceso enantiomérico
EI	Impacto electrónico
<i>ent</i>	Enantiómero
equiv	Equivalente(s)
h	Hora(s)
Hal	Halógeno
HMPA	Hexametilfosforamida
HRMS	Espectrometría de alta resolución
Hz	Hercios
IR	Infrarrojo
KHMDS	Hexametildisilazano de potasio
LHMDS	Hexametildisilazano de litio
LRMS	Espectrometría de masas de baja resolución
m	Multiplete
Met	Metal
MOMO	Metoximetil éter
MS	Tamices moleculares
MW	Microondas
Nu	Nucleófilo
<i>m/z</i>	Relación masa-carga
PCC	Clorocromato de piridinio
Pe	Punto de ebullición
pf	Punto de fusión
PPTS	<i>para</i> -Toluensulfonato de piridinio
q	Cuartete
rd	Relación diastereomérica
R _F	Factor de retardo

RMN	Resonancia magnética nuclear
rt	Temperatura ambiente
s	Singlete
t	Triplete
TBAF	Fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
<i>t</i> BS	<i>tert</i> -Butanosulfinilo
TBS	<i>tert</i> -Butildimetilsililo
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametiletilendiamina
TOF	Tiempo de vuelo
TS	Estado de transición
δ	Desplazamiento químico



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



VII. PUBLICACIONES

Universitat d'Alicant

Universidad de Alicante

VII. 1. Indium-promoted Diastereo- and Regioselective Propargilation of Chiral Sulfinylimines

García-Muñoz, M. J.; Zacconi, F.; Foubelo, F.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1287

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Indium-Promoted Diastereo- and Regioselective Propargylation of Chiral Sulfinylimines

M. Jesús García-Muñoz,^[a] Flavia Zacconi,^[a] Francisco Foubelo,^{*[a]} and Miguel Yus^{*[a]}

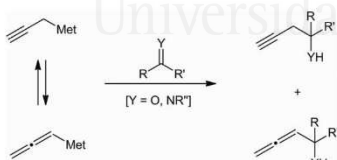
Keywords: Synthetic methods / Indium / Alkynes / Regioselectivity / Diastereoselectivity / Propargylation / Sulfinylimines

The reaction of different chiral imines **3** derived from aldehydes or ketones with the silylated propargyl bromide **4b** under sonication in the presence of indium metal led mainly or exclusively to the formation of protected homopropargylamines **5** in a diastereoselective manner. Of special interest

are the ketimine derivatives because the new stereocenter has a quaternary configuration. The selective deprotection of the two protecting groups, the silicon and sulfinyl moieties, was easily achieved by conventional methodologies.

Introduction

The addition of organometallic reagents to carbonyl compounds and their imines is one of the most useful and versatile methodologies for creating both a new carbon-carbon bond and also a new functionality, an alcohol or amine, respectively.^[1] The enantio- and/or diastereoselective version of this process is of additional interest because at least one new stereogenic center is generated.^[2] Moreover, when an allyl or propargyl organometallic reagent is used,^[3] the process offers the possibility of further transformation of the unsaturation to form more carbon-carbon or carbon-heteroatom bonds.^[4] However, in the case of propargylation, α - or γ -substitution (regioselectivity) also involves chemoselectivity because a propargyl or allenyl moiety can be alternatively produced, respectively (Scheme 1).^[5] Continuing our studies of the diastereoselective Barbier-type addition of allyl halides to chiral sulfinylimines promoted



Scheme 1. Regio- and chemoselectivity in the addition of propargyl/allenyl metals to carbonyl compounds and imines.

[a] Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias and Instituto de Síntesis Orgánica (ISO), Universidad de Alicante, Apdo. 99, 03080 Alicante, Spain

Fax: +34-965903549

E-mail: foubelo@ua.es, yus@ua.es

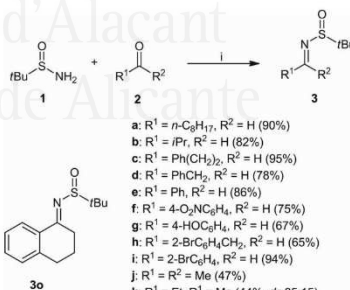
Homepage: <http://iso.ua.es/es/personal/director-iso.html>

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201201410>.

by indium metal,^[6] we report herein the regioselective propargylation of the same starting imines to give the expected chiral *N*-protected homopropargylic amines.^[7,8]

Results and Discussion

The starting sulfinylimines^[9] **3** were prepared according to the standard procedure described in the literature^[10] by reaction of commercially available (*R*-) or (*S*-)*tert*-butanesulfinamide (**1**) with aldehydes or ketones **2** in the presence of titanium tetrathoxide in THF (Scheme 2).



Scheme 2. Synthesis of starting sulfinylimines. Reagents and conditions: i) Ti(OEt)₄ (2 equiv.), THF, 23 °C, 12 h (for aldehydes) or 66 °C, 5 h (for ketones).

FULL PAPER

M. J. García-Muñoz, F. Zacconi, F. Foubelo, M. Yus

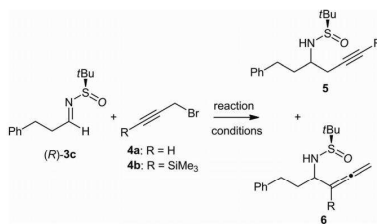
To optimize the reaction, we studied the propargylation of imine (*R*)-**3c** with propargyl bromides **4a** and **4b** under different reaction conditions. Thus, by using a slight excess of the imine in THF at 100 °C, the conversion was good, but a mixture of the corresponding compounds **5** and **6** was obtained (Table 1, entry 1). The addition of sodium iodide under aqueous conditions did not improve either the conversion or the selectivity (Table 1, entry 2). The use of a mixture of DMF/Et₂O as solvent gave good conversion but low selectivity (Table 1, entry 3). Better conversion but again low selectivity was obtained by using sonication with or without THF (Table 1, entries 4 and 5, respectively). We then studied the same reaction but with the bromide **4b**: In this case we found that sonication in THF gave quantitative conversion and selectivity, as well as high diastereoselectivity (Table 1, entry 6 and footnote [d]). Without sonication, and even under forcing conditions, the reaction did not proceed (Table 1, entry 7). Finally, and just for comparison, we carried out two experiments with bromide **4b** in which indium was replaced by zinc with or without sonication; low or complete conversion was obtained, but with low diastereomeric excess in the second case (Table 1, entries 8 and 9, and footnote [e]).

Having obtained the best conditions (Table 1, entry 6), we carried out the reactions of aldimines **3a–i** with the silylated compound **4b**, obtaining in general good diastereoselectivities and isolated yields. Purification by column chromatography afforded the major diastereomer in pure form, which in all cases present the stereochemistry shown in Table 2. Only for compounds **5a** and **5h** were small amounts of the corresponding enantiomers detected by ¹H NMR spectroscopy (Table 2, entries 1 and 8, respectively). The use of the enantiomer (*S*)-**3h** led to the formation of compound **5h** with the expected reversed configuration at both stereocenters (Table 2, entry 8). Finally, it is worthy noting that compound (*R*)-**3f** containing an electron-deficient aromatic ring was not reactive at all in the same process under similar reaction conditions (Table 2, entry 6).

In the second part of this study we considered the propargylation of ketimines **3j–o** under the same optimized reaction conditions shown in Tables 1 and 2. Ketimines **3k–m** were obtained as *E/Z* mixtures of diastereomers (see Scheme 2) and used in the reactions without further purification. This process is of additional synthetic interest because the newly created stereocenter is quaternary, these types of chiral compounds not being so readily accessible by conventional methodologies.^[11] As expected, the diastereoselectivity was modest for the cyclohexenone derivative **5m**, and surprisingly poor for the acetophenone derivative **5n** (Table 3, entries 4 and 5, respectively). In the other cases, including the butanone derivative **5k**, the diastereoselectivity was excellent (Table 3, entries 2, 3, and 6). Finally, as was commented upon for compound **5h**, the opposite configuration at the new stereocenter was also observed in the case of imine (*S*)-**3n** (Table 3, entry 5).

From a mechanistic point of view, the formation of the propargylic product **5** is determined by the nature of the organoindium intermediate. Thus, the reaction of the start-

Table 1. Optimization of the reaction conditions;))) = sonication.



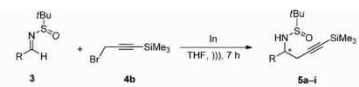
Entry	4 (amount, equiv.)	Reaction conditions	Conv. [%] ^[a]	Products 5/6 [%] ^[b]
1	4a (1.2)	In (1.1 equiv.), THF, 100 °C, 20 h	82	48:34
2	4a (6)	In (6 equiv.), NaI (4 equiv.), THF/H ₂ O, 23 °C, 20 h	49	23:26
3	4a (2.5)	In (3.5 equiv.), DMF-Et ₂ O (1:1), 60 °C, 20 h	97 (68) ^[c]	49:48
4	4a (3.3)	In (3.3 equiv.), THF,))) , 4.5 h	100	50:50
5	4a (3.3)	In (3.3 equiv.),))) , 6 h	100	69:31
6	4b (3.3)	In (3.3 equiv.), THF,))) , 7 h	100	100 (80) ^[c,d] /–
7	4b (3.3)	In (3.3 equiv.), THF, 60 °C, 7 h	<5	–
8	4b (3.3)	Zn (3.3 equiv.), THF,))) , 7 h	25	25:–
9	4b (3.3)	Zn (3.3 equiv.), THF, 90 °C, 7 h	100	100 ^[e] /–

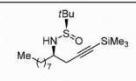
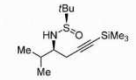
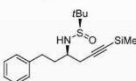
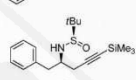
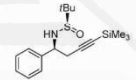
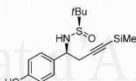
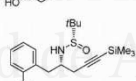
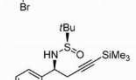
[a] Based on the consumption of the starting material **3**. [b] Based on the ¹H NMR spectra of the crude products. [c] Isolated yield after column chromatography. [d] *dr* = 88:12 by ¹H NMR analysis of the reaction crude. [e] *dr* = 53:47 by ¹H NMR analysis of the reaction crude.

ing bromide **4b** with indium metal initially gives the corresponding propargylic intermediate **I**, which, by metallo-tropic rearrangement, is in equilibrium with the allenylindium **II**. Owing to the well-known stabilization effect of the silicon atom on α -carbanions (d orbital interaction^[12]), the most stable species is **II**, and considering that in allenylindium intermediates γ addition is preferred over α addition,^[13] transition state **IV** is preferred to **III**, so the final product **5** is mainly or exclusively obtained (Scheme 3).

Concerning the diastereoselectivity of the new stereocenter, the structure of compound **5** was assigned by comparing the ¹H NMR spectra of compounds (*R*)-**5b** and (*R*)-**5e** with those reported in the literature by Chemla and Ferreira^[8b] with allenylzinc intermediates: We found that in our case the configuration of the new stereocenter is opposite to that previously described. Thus, we concluded that nucleophilic attack takes place in our case at the *Si* face for imines with the *R_S* configuration and at the *Re* face for imines with the *S_S* configuration. This conclusion shows that both methodologies (indium- or zinc-promoted propargylation) are complementary. In the case of the reaction

Table 2. Propargylation of aldimines 3.



Entry	Imines		Products			
	3	R	5	Structure ^[d]	Yield [%] ^[d]	
1	(<i>R</i>)-3a	Me(CH ₂) ₇	5a ^[d]		>98:2	57
2	(<i>R</i>)-3b	<i>i</i> Pr	5b		90:10	58
3	(<i>R</i>)-3c	Ph(CH ₂) ₂	5c		88:12	80
4	(<i>R</i>)-3d	PhCH ₂	5d		>98:2	73
5	(<i>R</i>)-3e	Ph	5e		88:12	69
6	(<i>R</i>)-3f	4-NO ₂ C ₆ H ₄	5f	–	–	–
7	(<i>R</i>)-3g	4-HOC ₆ H ₄	5g		79:21	51
8	(<i>S</i>)-3h	2-BrC ₆ H ₄ CH ₂	5h ^[d]		95:5	63
9	(<i>R</i>)-3i	2-BrC ₆ H ₄	5i		97:3	71

[a] Major diastereomer. [b] Diastereomeric ratio determined by ¹H NMR analysis of the reaction crude. [c] Isolated yield after column chromatography. [d] A 93:7 ratio of compound 5a and the corresponding allene 6a was revealed by ¹H NMR analysis of the reaction crude. [e] A 82:18 ratio of compound 5h and the corresponding allene 6h was revealed by ¹H NMR analysis of the reaction crude.

with zinc, transition state V has been proposed in which the zinc atom coordinates to only the nitrogen atom of the imine to form a six-membered ring in which the imine adopts the most stable *s-cis* conformation.^[8a] In our case, we propose transition state VI, also involving a six-membered ring, but with the simultaneous coordination of the indium

atom to both the nitrogen and oxygen atoms of the imine, so fixing a conformation in which nucleophilic attack takes place at the less hindered *Si* face for imines with the *R_S* configuration (Figure 1). However, and taking into account the diastereoselectivity found for ethyl methyl ketone and acetophenone derivatives 3k and 3n (Table 3, entries 2 and

FULL PAPER

M. J. García-Muñoz, F. Zacconi, F. Foubelo, M. Yus

Table 3. Propargylation of ketimines **3**.

Entry	Imines		Products		
	3	R ¹ , R ²	5	Structure ^[c]	di ^[b] Yield [%] ^[d]
1	(<i>R</i>)- 3j	Me, Me	5j		– 47
2	(<i>R</i>)- 3k	Et, Me	5k		>98:2 52
3	(<i>R</i>)- 3l	Me(CH ₂) ₆ , Me	5l		>98:2 63
4	(<i>S</i>)- 3m	(CH ₂) ₂ CH=CH	5m		75:25 67
5	(<i>R</i>)- 3n	Ph, Me	5n		60:40 54
6	(<i>R</i>)- 3o	– ^[d]	5o		>98:2 10

[a] Major diastereomer. [b] Diastereomeric ratio determined by ¹H NMR analysis of the reaction crude. [c] Isolated yield after column chromatography. [d] See Scheme 2.

5, respectively), in addition to steric interactions, a competing mechanism involving electronic effects could not be ruled out. It is worth noting that the diastereoselectivities obtained for homopropargylic amine derivatives **5k–m** (Table 3, entries 2–4) greatly exceed the *Z/E* isomeric ratio

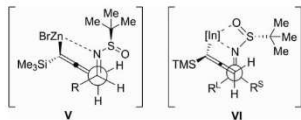
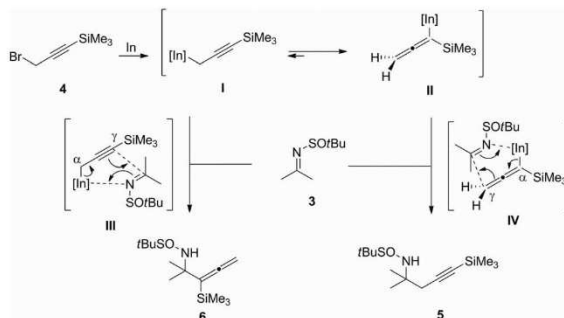
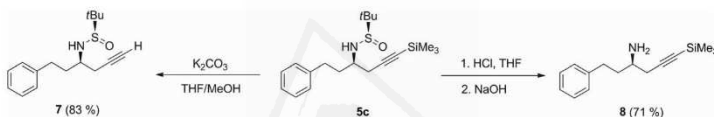


Figure 1. Transition states V and VI.

of the starting ketimines **3k–m** (Scheme 2). It seems that at the reaction temperature, one of the imine isomers preferentially undergoes propargylation concomitant with rapid imine isomer equilibration, leading to a dynamic kinetic resolution. Similar enhanced diastereoselectivities compared with the *E/Z* isomer ratios of the starting substrate have previously been observed for nucleophilic addition to *N-tert*-butanesulfonyl ketimines.^[6,10]

In the final part of this work we studied the orthogonal deprotection of the two protecting groups, the silicon and sulfonyl moieties. Thus, treatment of compound **5c** with potassium carbonate in THF/methanol gave exclusive desilylation to afford compound **7** in 83% yield. When the same starting material was treated successively with hydrogen

Scheme 3. Proposed mechanism for the propargylation of imines **4**.Scheme 4. Selective deprotection of compound **5c**.

chloride and sodium hydroxide, desulfinylation occurred to give amine **8** as the only reaction product (Scheme 4).

Conclusions

From the results obtained in this study we can conclude that the indium-promoted propargylation of chiral aldimines and ketimines **3** with the silylated bromoalkyne **4b** is a versatile and useful methodology for preparing fully protected chiral homopropargylic amines in an enantiopure form. Selective deprotection of these compounds by conventional procedures allowed the preparation of the corresponding monoprotected compounds.

Experimental Section

General: All reactions requiring anhydrous conditions were performed in oven-dried glassware under argon. Unless otherwise indicated, all commercially available chemicals were purchased from Acros or Aldrich and used without purification. *N-tert*-Butanesulfinimides (**S₃** and **R₃**) were a gift of Medalschemy (>99% *ee* by chiral HPLC on a Chiralcel AS column, 90:10 *n*-hexane/*i*PrOH, 1.2 mL/min, $\lambda = 222$ nm). TLC was performed on Merck silica gel 60 F₂₅₄ using aluminium plates and visualized with phosphomolybdic acid (PMA) stain. Chromatographic purification was performed by flash chromatography using Merck silica gel 60 (0.040–0.063 mm) and *n*-hexane/EtOAc as eluent. IR spectra were mea-

sured (film) with a Nicolet Impact 510 P-FT spectrometer. Melting points were recorded with an OptiMelt (Stanford Research Systems) apparatus using open-glass capillaries. Gas chromatographic analyses (GLC) were determined with a Hewlett–Packard HP-5890 instrument equipped with a flame ionization detector (FID) and a 12 m capillary column (0.2 mm diam., 0.33 μ m film thickness) using nitrogen (2 mL/min) as carrier gas, $T_{\text{injector}} = 275$ °C, $T_{\text{detector}} = 300$ °C, $T_{\text{column}} = 60$ °C (3 min) and 60–270 °C (15 °C/min), $P = 40$ kPa as routine working conditions. ¹H NMR spectra were recorded with a Bruker AC-300 spectrometer using CDCl₃ as the solvent and TMS as internal standard. The data is reported as [s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet or unresolved, br. s = broad signal, coupling constant(s) in Hz, integration]. ¹³C NMR spectra were recorded with ¹H-decoupling with a Bruker 75 MHz spectrometer and DEPT-135 experiments were performed to assign CH, CH₂, and CH₃. Optical rotations were measured with a Perkin–Elmer 341 polarimeter (concentration is given in g/100 mL, solvent). HRMS (EI) spectra were recorded with a Finnigan MAT 95S spectrometer.

General Procedure for the Synthesis of *N-tert*-Butanesulfinylimines **3:** Titanium tetrachloride (2.2281 g, 2.095 mL, 10 mmol) was slowly added to a solution of *tert*-butanesulfinamide (**1**; 0.605 g, 5 mmol) and the corresponding carbonyl compound **2** (5.5 mmol) in dry THF (20 mL) under argon at 23 °C. The reaction mixture was stirred for 12 h at the same temperature for aldehydes **2a–f** and at 66 °C for 5 h for ketones **2j–o**. The resulting mixture was hydrolyzed with brine (30 mL), extracted with ethyl acetate (3 × 15 mL), dried with anhydrous MgSO₄, and the solvent evaporated (15 Torr). The residue was purified by column chromatography (sil-

FULL PAPER

M. J. García-Muñoz, F. Zaccaroni, F. Foubelo, M. Yus

ica gel, hexane/ethyl acetate) to yield pure compounds **3**. Yields are given in Scheme 2. Imines **3a**,^[14] **3b**,^[15] **3c**,^[16] **3d**,^[15] **3e**,^[15] **3f**,^[17] **3g**,^[18] **3h**,^[20] **3m**,^[21] **3n**,^[15] and **3o**^[22] were characterized by comparison of their physical and spectroscopic data with those reported in the literature. The corresponding physical, spectroscopic, and analytical data for imines **3f**, **3g**, and **3l** follow.

(R)-N-(tert-Butylsulfanyl)-N-(p-nitrobenzylidene)amine [(R)-3f]: White solid; m.p. 112–113 °C (hexane/CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{25} = -47$ ($c = 1.0$, CH₂Cl₂), $R_f = 0.34$ (hexane/EtOAc, 3:1). IR (KBr): $\nu = 3113$, 3025, 2948, 2914, 2360, 2341, 1584, 1529, 1343, 1087 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.71$ (s, 1 H), 8.35 (dt, $J = 8.8$, 2.1 Hz, 2 H), 8.08 (dt, $J = 8.8$, 2.1 Hz, 2 H), 1.32 (s, 9 H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 160.4$ (CH), 149.4, 138.5, 129.7, 123.8 (ArC), 58.1 (C), 22.3 (CH₃) ppm. MS (EI): m/z (%) = 148 (100) [M - *t*BuSOH]⁺, 118 (16), 102 (100), 90 (27), 76 (22), 75 (40), 51 (25). HRMS (EI): calcd. for C₇H₄N₂O₂ [M - *t*BuSOH]⁺ 148.0273; found 148.0280.

(R)-N-(tert-Butylsulfanyl)-N-(p-hydroxybenzylidene)amine [(R)-3g]: White solid; decomposition >208 °C. $[\alpha]_D^{25} = +15$ ($c = 1.36$, CH₂Cl₂), $R_f = 0.14$ (hexane/EtOAc, 3:1). IR (KBr): $\nu = 3230$ –3126, 2981, 2360, 2341, 1589, 1576, 1514, 1437, 1280, 1160, 1035 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.49$ (s, 1 H), 7.77 (dt, $J = 8.7$, 2.4 Hz, 2 H), 6.94 (dt, $J = 8.7$, 2.4 Hz, 2 H), 6.14 (br. s, 1 H), 1.27 (s, 9 H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 161.8$ (CH), 159.7, 131.6, 126.8, 115.9 (ArC), 57.7 (C), 22.5 (CH₃) ppm. MS (EI): m/z (%) = 119 (100) [M - *t*BuSOH]⁺, 91 (17), 64 (22). HRMS (EI): calcd. for C₇H₉NO [M - *t*BuSOH]⁺ 119.0371; found 119.0382.

(R₂E)-N-(tert-Butylsulfanyl)heptan-2-imine [(R)-3l]: Yellow oil. $[\alpha]_D^{25} = +144$ ($c = 1.07$, CH₂Cl₂), $R_f = 0.59$ (hexane/EtOAc, 1:1). IR (film): $\nu = 2955$, 2928, 2862, 1622, 1457, 1362, 1187, 1074, 669 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.35$ –2.44 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 1.53–1.69 (m, 2 H), 1.26–1.38 (m, 4 H), 1.24 (s, 9 H), 0.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 185.6$ (C), 56.2 (C), 43.4, 31.3, 25.2 (CH₂), 23.0 (CH₃), 22.4 (CH₂), 22.1, 13.9 (CH₃) ppm. MS (EI): m/z (%) = 161 (58) [M - C₄H₉]⁺, 112 (15), 105 (56), 97 (26), 96 (20), 89 (43), 82 (10), 70 (17), 64 (60), 58 (11), 57 (100), 56 (71), 55 (54), 54 (12), 53 (15), 50 (11). HRMS (EI): calcd. for C₇H₁₅NO [M - C₄H₉]⁺ 161.0874; found 161.0886.

General Procedure for the Propargylation of *N*-tert-Butanesulfonilimines **3. Synthesis of Homopropargylamine Derivatives **5****: A mixture of *N*-tert-butanesulfonilimine **3** (0.5 mmol), 3-bromo-1-trimethylsilylpropyne (**4b**; 313 mg, 0.275 mL, 1.65 mmol), and indium (189 mg, 1.65 mmol) was sonicated in dry THF (2 mL) for 7 h. Then the resulting mixture was hydrolyzed with H₂O (5 mL) and extracted with EtOAc (3 × 15 mL). The organic phase was washed with brine (3 × 10 mL), dried with anhydrous MgSO₄, and the solvent evaporated (15 Torr). The residue was purified by column chromatography (silica gel, hexane/EtOAc) to yield products **5**. The yields are given in Table 2 and Table 3, the physical and spectroscopic data follow.

(4R, R₂)-N-(tert-Butylsulfanyl)-1-(trimethylsilyl)dodec-1-yn-4-amine (5a**)**: Colorless oil. $[\alpha]_D^{25} = -11.4$ ($c = 1.16$, CH₂Cl₂), $R_f = 0.65$ (hexane/EtOAc, 1:1). IR (film): $\nu = 3203$, 2956, 2924, 2855, 2173, 1466, 1363, 1249, 1052, 840, 759, 648 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.58$ (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 3.38–3.27 (m, 1 H), 2.65 (dd, $J = 16.8$, 5.7 Hz, 1 H), 2.48 (dd, $J = 16.8$, 5.0 Hz, 1 H), 1.65–1.50 (m, 2 H), 1.39–1.24 (m, 12 H), 1.23 (s, 9 H), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 0.15 (s, 9 H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 102.8$, 88.2, 55.9 (C), 54.4 (CH), 34.7, 31.8, 29.4, 29.3, 29.2, 27.9, 25.6 (CH₂), 22.7, 14.1, 0.04 (CH₃) ppm. MS (EI): m/z (%) = 301 (7) [M - C₄H₉]⁺, 253 (29), 189 (26), 142 (12), 140 (25), 84 (13), 77 (11), 75

(16), 74 (10), 73 (100), 70 (24), 69 (13). HRMS (EI): calcd. for C₁₃H₃₁NOSSi [M - C₄H₉]⁺ 301.1896; found 301.1940.

(3S, R₂)-N-(tert-Butylsulfanyl)-2-methyl-6-(trimethylsilyl)hex-5-yn-3-amine (5b**)**: White solid; m.p. 40–43 °C (hexane/CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{25} = -8.3$ ($c = 1.01$, CH₂Cl₂), $R_f = 0.60$ (hexane/EtOAc, 1:1). IR (KBr): $\nu = 3449$, 3263, 3123, 2959, 2929, 2898, 2870, 2174, 1473, 1466, 1429, 1366, 1248, 1008, 838, 758, 698, 646 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.61$ (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 3.17–3.06 (m, 1 H), 2.65 (dd, $J = 17.0$, 5.8 Hz, 1 H), 2.56 (dd, $J = 17.0$, 5.1 Hz, 1 H), 2.06–1.94 (m, 1 H), 1.24 (s, 9 H), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 0.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 0.15 (s, 9 H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 102.9$, 88.2 (C), 59.8 (CH), 56.1 (C), 31.2 (CH), 25.0 (CH₂), 22.8, 18.8, 18.4, 0.03 (CH₃) ppm. MS (EI): m/z (%) = 231 (7) [M - C₄H₉]⁺, 188 (10), 184 (16), 183 (100), 140 (33), 120 (23), 119 (65), 102 (17), 83 (10), 75 (23), 73 (85), 72 (19), 59 (11), 57 (67), 56 (33), 55 (10). HRMS (EI): calcd. for C₁₄H₂₁NOSSi [M - C₄H₉]⁺ 231.1113; found 231.1124.

(3R, R₂)-N-(tert-Butylsulfanyl)-1-phenyl-6-(trimethylsilyl)hex-5-yn-3-amine (5c**)**: White solid; m.p. 51–52 °C (hexane/CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{25} = -16.1$ ($c = 1.01$, CH₂Cl₂), $R_f = 0.50$ (hexane/EtOAc, 1:1). IR (KBr): $\nu = 3271$, 2959, 2928, 2175, 1250, 1032, 838, 759, 697 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.33$ –7.14 (m, 5 H), 3.65 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 3.45–3.31 (m, 1 H), 2.79–2.62 (m, 2 H), 2.71 (dd, $J = 16.9$, 5.9 Hz, 1 H), 2.53 (dd, $J = 16.8$, 4.6 Hz, 1 H), 2.01–1.87 (m, 2 H), 1.26 (s, 9 H), 0.16 (s, 9 H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 141.4$ (C), 128.5, 128.3, 126.0 (CH), 102.4, 88.4, 56.0 (C), 53.9 (CH), 36.6, 31.8, 28.0 (CH₂), 22.7, 0.04 (CH₃) ppm. MS (EI): m/z (%) = 293 (5) [M - 56]⁺, 246 (13), 245 (58), 140 (13), 91 (99), 75 (16), 73 (100).

(2R, R₂)-N-(tert-Butylsulfanyl)-1-phenyl-5-(trimethylsilyl)pent-4-yn-2-amine (5d**)**: Yellow oil. $[\alpha]_D^{25} = -21.1$ ($c = 1.06$, CH₂Cl₂), $R_f = 0.53$ (hexane/EtOAc, 1:1). IR (film): $\nu = 3444$, 3118, 3020, 2959, 2177, 1473, 1456, 1426, 1364, 1249, 1081, 1052, 1026, 1003, 839, 743, 698 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.36$ –7.14 (m, 5 H), 3.70–3.57 (m, 2 H), 2.99 (dd, $J = 13.6$, 6.1 Hz, 1 H), 2.86 (dd, $J = 13.6$, 6.7 Hz, 1 H), 2.58 (dd, $J = 16.9$, 5.7 Hz, 1 H), 2.48 (dd, $J = 16.9$, 4.6 Hz, 1 H), 1.15 (s, 9 H), 0.19 (s, 9 H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 137.6$ (C), 129.5, 128.4, 126.6 (CH), 102.6, 88.7, 56.0 (C), 55.9 (CH), 40.9, 26.9 (CH₂), 22.5, 0.04 (CH₃) ppm. MS (EI): m/z (%) = 279 (1) [M - C₄H₉]⁺, 231 (13), 188 (19), 167 (14), 140 (19), 104 (37), 98 (27), 91 (52), 75 (73), 70 (10), 71 (13). HRMS (EI): calcd. for C₁₄H₂₁NOSSi [M - C₄H₉]⁺ 279.1113; found 279.1161.

(1S, R₂)-N-(tert-Butylsulfanyl)-1-phenyl-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-1-amine (5e**)**: White solid; m.p. 80–82 °C (hexane/CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{25} = -133.1$ ($c = 1.00$, CH₂Cl₂), $R_f = 0.52$ (hexane/EtOAc, 1:1). IR (KBr): $\nu = 3231$, 3209, 2955, 2932, 2899, 2178, 1249, 1046, 1024, 837, 757, 697 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.40$ –7.28 (m, 5 H), 4.56 (m, 1 H), 4.15 (br. s, 1 H), 2.74 (dd, $J = 16.9$, 5.1 Hz, 1 H), 2.64 (dd, $J = 16.8$, 8.3 Hz, 1 H), 1.24 (s, 9 H), 0.16 (s, 9 H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 140.4$ (C), 128.5, 128.0, 127.5 (CH), 102.2, 89.1 (C), 56.5 (CH), 55.7 (C), 30.3 (CH₂), 22.6, 0.1 (CH₃) ppm. MS (EI): m/z (%) = 217 (22) [M - C₄H₉]⁺, 202 (14), 153 (74), 144 (10), 136 (20), 129 (20), 128 (20), 77 (14), 75 (16), 74 (10), 73 (100).

(1S, R₂)-N-(tert-Butylsulfanyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-1-amine (5g**)**: Colorless oil. $[\alpha]_D^{25} = -120.1$ ($c = 1.03$, CH₂Cl₂), $R_f = 0.31$ (hexane/EtOAc, 1:1). IR (film): $\nu = 3206$, 3114, 2958, 2899, 2179, 1616, 1600, 1517, 1458, 1248, 1170, 1021, 1006, 834, 763, 642 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.43$ (s, 1 H), 7.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 6.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 4.53–4.41 (m, 1 H), 4.29 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 2.68–2.59 (m, 1 H), 1.25 (s, 9 H),

0.16 (s, 9 H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 156.5, 130.6 (C), 128.8, 115.7 (CH), 102.5, 88.9 (C), 56.1 (CH), 55.8 (C), 30.1 (CH_2), 22.6, 0.07 (CH_3) ppm. MS (EI): m/z (%) = 281 (8) [$\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5$] $^+$, 263 (10), 233 (11), 207 (16), 169 (52), 145 (16), 127 (13), 122 (11), 121 (56), 120 (31), 75 (14), 74 (100). HRMS (EI): calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NOSSi}$ [$\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5 - \text{H}_2\text{O}$] $^+$ 263.0795; found 263.0806.

(2R,S₂)-N-(*tert*-Butylsulfinyl)-1-(2-bromophenyl)-5-(trimethylsilyl)pent-4-yn-2-amine (5b): White solid; m.p. 104–105 °C (hexane/ CH_2Cl_2). $[\alpha]_D^{25}$ = -14.6 (c = 1.00, CH_2Cl_2); R_f = 0.48 (hexane/EtOAc, 1:1). IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3214, 2980, 2959, 2924, 2848, 2179, 1472, 1438, 1419, 1249, 1169, 1090, 1032, 1017, 837, 752, 659, 645 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.53 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.25–7.22 (m, 2 H), 7.12–6.93 (m, 1 H), 3.80–3.64 (m, 2 H), 3.14 (dd, J = 13.7, 7.1 Hz, 1 H), 3.01 (dd, J = 13.7, 5.9 Hz, 1 H), 2.73 (dd, J = 16.9, 5.5 Hz, 1 H), 2.58 (dd, J = 16.9, 3.8 Hz, 1 H), 1.09 (s, 9 H), 0.19 (s, 9 H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 137.8 (C), 132.8, 131.7, 128.3, 127.4 (CH), 125.2, 102.3, 89.0, 56.0 (C), 55.4 (CH), 41.2, 27.8 (CH₂), 22.4, 0.07 (CH_3) ppm. MS (EI): m/z (%) = 311 (15) [$\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{SO}$] $^+$, 309 (16), 207 (11), 188 (16), 172 (12), 171 (12), 169 (12), 140 (19), 98 (22), 91 (13), 90 (11), 75 (14), 73 (100), 71 (11). HRMS (EI): calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NSi}^{79}\text{Br}$ [$\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{SO}$] $^+$ 309.0548; found 309.0522.

(1S,R₂)-N-(*tert*-Butylsulfinyl)-1-(2-bromophenyl)-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-1-amine (5f): Colorless oil. $[\alpha]_D^{25}$ = -11.7 (c = 1.06, CH_2Cl_2); R_f = 0.49 (hexane/EtOAc, 1:1). IR (film): $\bar{\nu}$ = 3208, 2958, 2897, 2868, 2179, 1471, 1438, 1362, 1249, 1059, 1023, 840, 755, 643 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.54 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1 H), 7.42 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.33–7.27 (m, 1 H), 7.15 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1 H), 5.04 (dt, J = 6.9, 4.8 Hz, 1 H), 4.23 (d, J = 4.2 Hz, 1 H), 2.90 (dd, J = 16.9, 5.1 Hz, 1 H), 2.66 (dd, J = 16.9, 6.9 Hz, 1 H), 1.25 (s, 9 H), 0.14 (s, 9 H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 139.6 (C), 133.0, 129.2, 129.2, 127.2 (CH), 123.3, 101.4, 89.6, 56.0 (C), 55.3 (CH), 28.6 (CH_2), 22.6, 0.10 (CH_3) ppm. MS (EI): m/z (%) = 297 (15) [$\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{SO}$] $^+$, 295 (15), 233 (18), 231 (18), 184 (11), 152 (52), 128 (27), 77 (10), 75 (17), 74 (10), 73 (100). HRMS (EI): calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NSi}^{79}\text{Br}$ [$\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{SO}$] $^+$ 295.0392; found 295.0392.

(R₂)-N-(*tert*-Butylsulfinyl)-2-methyl-5-(trimethylsilyl)pent-4-yn-2-amine (5f): White solid; m.p. 44–47 °C (hexane/ CH_2Cl_2). $[\alpha]_D^{25}$ = -59.1 (c = 1.06, CH_2Cl_2); R_f = 0.23 (hexane/EtOAc, 1:1). IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3262, 2976, 2958, 2931, 2173, 1458, 1407, 1361, 1249, 1167, 1047, 933, 837, 758 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.52 (s, 1 H), 2.42 (s, 2 H), 1.41 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.21 (s, 9 H), 0.15 (s, 9 H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 103.1, 88.1, 55.6, 54.6 (C), 35.6 (CH_2), 28.5, 28.1, 22.6, 0.03 (CH_3) ppm. MS (EI): m/z (%) = 217 (7) [$\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5$] $^+$, 170 (11), 169 (72), 162 (16), 154 (33), 153 (13), 137 (20), 106 (39), 105 (86), 97 (18), 96 (12), 88 (22), 83 (12), 75 (20), 74 (12), 73 (100), 58 (15), 57 (70). HRMS (EI): calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NOSSi}$ [$\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5$] $^+$ 217.0957; found 217.0950.

(3R,R₂)-N-(*tert*-Butylsulfinyl)-3-methyl-6-(trimethylsilyl)hex-5-yn-3-amine (5k): Yellow oil. $[\alpha]_D^{25}$ = -46.2 (c = 1.00, CH_2Cl_2); R_f = 0.43 (hexane/EtOAc, 1:1). IR (film): $\bar{\nu}$ = 3218, 2961, 2901, 2881, 2173, 1457, 1406, 1379, 1362, 1249, 1161, 1053, 945, 923, 839, 759, 649 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.56 (s, 1 H), 2.46 (s, 2 H), 1.69 (q, J = 7.4 Hz, 2 H), 1.35 (s, 3 H), 1.22 (s, 9 H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 0.15 (s, 9 H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 103.2, 88.2, 57.1, 55.8 (C), 33.3, 33.1 (CH_2), 25.2, 22.7, 8.0, 0.0 (CH_3) ppm. MS (EI): m/z (%) = 231 (6) [$\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5$] $^+$, 183 (55), 176 (11), 168 (19), 154 (13), 120 (56), 119 (75), 102 (13), 97 (11), 75

(17), 74 (16), 73 (100), 71 (27), 57 (29). HRMS (EI): calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NOSSi}$ [$\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5$] $^+$ 231.1113; found 231.1121.

(4R,R₂)-N-(*tert*-Butylsulfinyl)-4-methyl-1-(trimethylsilyl)non-1-yn-4-amine (5l): Colorless oil. $[\alpha]_D^{25}$ = -42.5 (c = 1.02, CH_2Cl_2); R_f = 0.55 (hexane/EtOAc, 1:1). IR (film): $\bar{\nu}$ = 3183, 2956, 2933, 2863, 2173, 1458, 1376, 1362, 1249, 1039, 934, 839, 759, 697, 654 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.55 (s, 1 H), 2.45 (d, J = 1.3 Hz, 2 H), 1.63 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.36 (s, 3 H), 1.33–1.24 (m, 6 H), 1.22 (s, 9 H), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.15 (s, 9 H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 103.2, 88.2, 57.0, 55.8 (C), 40.4, 33.6, 32.1 (CH_2), 25.8 (CH_2), 23.1 (CH_2), 22.7 (CH_2), 22.5 (CH_2), 14.0, 0.0 (CH_3) ppm. MS (EI): m/z (%) = 273 (5) [$\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5$] $^+$, 225 (26), 162 (58), 154 (12), 137 (11), 112 (15), 105 (19), 97 (16), 75 (14), 74 (15), 73 (100), 57 (12), 55 (13). HRMS (EI): calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{NOSSi}$ [$\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5$] $^+$ 273.1583; found 273.1576.

(1S,S₂)-N-(*tert*-Butylsulfinyl)-1-[3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl]cyclohex-2-en-1-amine (5m): Yellow oil. $[\alpha]_D^{25}$ = +69.8 (c = 1.00, CH_2Cl_2); R_f = 0.43 (hexane/EtOAc, 1:1). IR (film): $\bar{\nu}$ = 3203, 3022, 2955, 2908, 2868, 2834, 2173, 1456, 1418, 1376, 1362, 1249, 1053, 839, 759, 731, 696, 646 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 5.96 (dt, J = 10.0, 3.6 Hz, 1 H), 5.78 (dd, J = 10.1, 0.8 Hz, 1 H), 3.82 (s, 1 H), 2.63 (d, J = 16.7 Hz, 1 H), 2.48 (d, J = 16.7 Hz, 1 H), 2.09–1.92 (m, 3 H), 1.78–1.56 (m, 3 H), 1.23 (s, 9 H), 0.15 (s, 9 H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 131.8, 129.9 (CH), 102.7, 88.3, 55.8, 55.3 (C), 35.5, 34.2, 25.1 (CH_2), 22.7 (CH_2), 18.4 (CH_2), 0.0 (CH_3) ppm. MS (EI): m/z (%) = 255 (2) [$\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5$] $^+$, 207 (17), 206 (13), 191 (25), 143 (94), 134 (19), 95 (30), 94 (17), 91 (15), 79 (17), 73 (100), 67 (25). HRMS (EI): calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NOSSi}$ [$\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5$] $^+$ 255.1113; found 255.1123.

(2S,R₂)-N-(*tert*-Butylsulfinyl)-2-phenyl-5-(trimethylsilyl)pent-4-yn-2-amine (5n): Yellow oil. $[\alpha]_D^{25}$ = -64.7 (c = 1.91, CH_2Cl_2); R_f = 0.54 (hexane/EtOAc, 1:1). IR (film): $\bar{\nu}$ = 3203, 3035, 2957, 2926, 2868, 2173, 1473, 1447, 1249, 1054, 839, 760, 697 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.54–7.42 (m, 2 H), 7.39–7.23 (m, 3 H), 4.16 (s, 1 H), 2.88 (d, J = 16.7 Hz, 1 H), 2.65 (d, J = 16.7 Hz, 1 H), 1.88 (s, 3 H), 1.24 (s, 9 H), 0.12 (s, 9 H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 144.1 (C), 128.2, 127.4, 126.6 (CH), 102.7, 89.2, 59.6, 56.3 (C), 37.0 (CH_2), 27.1, 22.7, 0.09 (CH_3) ppm. MS (EI): m/z (%) = 279 (6) [$\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5$] $^+$, 231 (13), 230 (15), 216 (12), 167 (82), 158 (19), 157 (12), 150 (23), 143 (13), 128 (28), 119 (36), 104 (40), 77 (17), 75 (14), 74 (12), 73 (100). HRMS (EI): calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NOSSi}$ [$\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5$] $^+$ 279.1127; found 279.1127.

(1S,R₂)-N-(*tert*-Butylsulfinyl)-1-[3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-amine (5o): Orange oil. $[\alpha]_D^{25}$ = -5.27 (c = 0.64, CH_2Cl_2); R_f = 0.31 (hexane/EtOAc, 1:1). IR (film): $\bar{\nu}$ = 3208, 2954, 2868, 2174, 1451, 1362, 1249, 1050, 839, 758, 731, 654 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.64–7.59 (m, 1 H), 7.20 (dt, J = 4.8, 3.6 Hz, 2 H), 7.12–7.07 (m, 1 H), 3.93 (s, 1 H), 2.99 (d, J = 16.9 Hz, 1 H), 2.90–2.68 (m, 2 H), 2.78 (d, J = 16.9 Hz, 1 H), 2.30–2.13 (m, 2 H), 2.02–1.91 (m, 1 H), 1.90–1.78 (m, 1 H), 1.23 (s, 9 H), 0.10 (s, 9 H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 138.2, 137.6 (C), 129.1, 128.2, 127.7, 125.9 (CH), 103.2, 88.7, 58.4, 56.3 (C), 37.2, 34.4, 29.7 (CH_2), 22.8 (CH_2), 19.3 (CH_2), 0.1 (CH_3) ppm. MS (EI): m/z (%) = 305 (2) [$\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5$] $^+$, 257 (13), 256 (12), 241 (14), 193 (72), 184 (10), 167 (12), 146 (10), 145 (35), 144 (19), 141 (12), 130 (11), 117 (38), 116 (12), 115 (12), 75 (14), 74 (12), 73 (100). HRMS (EI): calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NOSSi}$ [$\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5$] $^+$ 305.1270; found 305.1302.

Desilylation of Compound 5c. Synthesis of (3R,R₂)-N-(*tert*-Butylsulfinyl)-1-phenylhex-5-yn-3-amine (7): A suspension of K_2CO_3 (5 mg, 0.036 mmol) in methanol (4 mL) was added dropwise to a solution of compound 5c (175 mg, 0.5 mmol) in THF (4 mL). The

FULL PAPER

M. J. García-Muñoz, F. Zacconi, F. Foubelo, M. Yus

reaction mixture was stirred for 12 h at room temperature and then it was hydrolyzed with a 1 M NH_4Cl aqueous solution (8 mL) and extracted with methyl *tert*-butyl ether (3 \times 15 mL). The organic phase was dried with anhydrous MgSO_4 and the solvent evaporated (15 Torr). The residue was purified by column chromatography (silica gel, hexane/EtOAc, 2:1) to yield compound 7 as a yellow oil (139 mg, 0.41 mmol, 83% yield). $[\alpha]_D^{25} = -23.5$ ($c = 0.83$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.20$ (hexane/EtOAc, 1:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 3219, 3061, 3025, 2978, 2948, 2864, 2111, 1602, 1495, 1455, 1363, 1175, 1054, 699 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.33\text{--}7.25$ (m, 2 H), 7.24–7.14 (m, 3 H), 3.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 3.47–3.32 (m, 1 H), 2.82–2.61 (m, 3 H, CH_2), 2.56–2.44 (m, 1 H), 2.07 (t, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 2.03–1.88 (m, 2 H), 1.26 (s, 9 H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 141.3$ (C), 128.5, 128.3, 126.6 (CH), 79.9, 71.7, 56.1 (C), 54.3 (CH), 36.7, 32.0, 26.7 (CH₃), 22.6 (CH₃) ppm. MS (EI): m/z (%) = 221 (1) [$\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5$] $^+$, 157 (11), 132 (53), 117 (51), 116 (28), 101 (16), 98 (16), 92 (10), 91 (100), 77 (16), 68 (32), 67 (28), 65 (19). HRMS (EI): calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NOS}$ [$\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5$] $^+$ 221.0874; found 221.0877.

Desulfinylation of Compound 5c. Synthesis of (3*R*)-1-Phenyl-6-(trimethylsilyl)hex-5-yn-3-amine (8): A 6 M HCl aqueous solution (0.100 mL, 0.6 mmol) was added to a solution of compound 5c (70 mg, 0.2 mmol) in THF (0.2 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C until monitoring by TLC indicated that all the starting material had disappeared (1.5 h). The resulting mixture was then basified with a 1 M NaOH aqueous solution. The reaction mixture was extracted with EtOAc (2 \times 10 mL), the organic layer was washed first with a 1 M NaOH aqueous solution (5 mL) and then with H₂O (5 mL), dried with anhydrous MgSO_4 , and finally the solvent was evaporated (15 Torr) to yield compound 8 as a yellow oil (35 mg, 0.14 mmol, 71% yield). $[\alpha]_D^{25} = +0.2$ ($c = 1.12$, CH_2Cl_2); $R_f = 0.32$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 1:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 3030, 2957, 2853, 2171, 1495, 1454, 1249, 1030, 838, 759, 698, 646 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.33\text{--}7.24$ (m, 2 H), 7.22–7.14 (m, 3 H), 2.98–2.85 (m, 1 H), 2.80–2.61 (m, 2 H), 2.41 (dd, $J = 16.8, 4.9$ Hz, 1 H), 2.27 (dd, $J = 16.8, 7.0$ Hz, 1 H), 1.90–1.63 (m, 4 H), 0.16 (s, 9 H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 141.8$ (C), 128.4, 128.3, 125.8 (CH), 104.1, 87.0 (C), 49.7 (CH), 38.4, 32.5, 29.3 (CH₂), 0.09 (CH₃) ppm. MS (EI): m/z (%) = 135 (11) [$\text{M} - (\text{CH}_3)_3\text{SiC}=\text{CCH}_2$] $^+$, 134 (100), 117 (21), 91 (57). HRMS (EI): calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NSi}$ [M] $^+$ 245.160; found 245.1593.

Supporting Information (see footnote on the first page of this article): Spectroscopic data for imines 3a–c, 3b–k, and 3m–o. ^1H and ^{13}C NMR spectra of imines 3, homopropargylic amine derivatives 5, and compounds 7 and 8.

Acknowledgments

The authors thank the Spanish Ministerio de Ciencia e Innovación (MICINN) (grant numbers CTQ2007-65218, Consolider Ingenio 2010-CSD-2007-00006 and CTQ2011-24165), the Generalitat Valenciana (PROMETEO/2009/039), the Fondos Europeos para el Desarrollo Regional (FEDER) and the University of Alicante for financial support.

- [1] M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 6th ed., John Wiley & Sons, New York, 2007, chapter 16.
- [2] D. J. Ramón, M. Yus, *Sci. Synthesis Stereoselective Synthesis* 2011, 2, 349–400.
- [3] For a recent review, see: M. Yus, J. C. González-Gómez, F. Foubelo, *Chem. Rev.* 2011, 111, 7774–7854.
- [4] See, for example: a) S. R. Chemler, *Org. Biomol. Chem.* 2009, 7, 3009–3019; b) E. B. Averina, T. S. Kuznetsova, N. S. Zefirov,

Synlett 2009, 1543–1557; c) S. P. Nolan, *Acc. Chem. Res.* 2011, 44, 91–100.

- [5] For related papers, see: a) B. Alcaide, P. Almendros, R. Rodríguez-Acobes, *J. Org. Chem.* 2005, 70, 3198–3204; b) M. Banerjee, S. Roy, *Org. Lett.* 2004, 6, 2137–2140; c) Y. Masuyama, A. Watabe, Y. Kurusu, *Synlett* 2003, 17113–17115; d) B. Alcaide, P. Almendros, R. Rodríguez-Acobes, *J. Org. Chem.* 2001, 66, 5208–5216; for reviews, see: e) S. E. Denmark, *J. Fu. Chem. Rev.* 2003, 103, 2763–2793; f) see ref³.
- [6] a) F. Foubelo, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry* 2004, 15, 3823–3825; b) J. C. González-Gómez, F. Foubelo, M. Yus, *Synlett* 2008, 2777–2780; c) M. Medjahdi, J. C. González-Gómez, F. Foubelo, M. Yus, *Heterocycles* 2008, 76, 569–581; d) M. Medjahdi, J. C. González-Gómez, F. Foubelo, M. Yus, *Chem. Commun.* 2009, 74, 7859–7865; e) H. K. Dema, F. Foubelo, M. Yus, *Heterocycles* 2010, 80, 125–131; f) J. C. González-Gómez, M. Medjahdi, F. Foubelo, M. Yus, *J. Org. Chem.* 2010, 75, 6308–6311; g) H. K. Dema, F. Foubelo, M. Yus, *Heterocycles* 2011, 82, 1411–1421; h) M. Medjahdi, J. C. González-Gómez, F. Foubelo, M. Yus, *Eur. J. Org. Chem.* 2011, 2230–2234; i) H. K. Dema, F. Foubelo, M. Yus, *J. Chem. Phys.* 2011, 6, 247–255; j) J. C. González-Gómez, F. Foubelo, M. Yus, *Org. Synth.* 2012, 89, 88–97; k) I. Bosque, J. C. González-Gómez, F. Foubelo, M. Yus, *J. Org. Chem.* 2012, 77, 780–784; l) J. A. Sirvent, F. Foubelo, M. Yus, *Chem. Commun.* 2012, 48, 2543–2545.
- [7] For the enantioselective propargylation of carbonyl compounds using metals, see, for example, for In: a) T.-P. Loh, M.-J. Lin, K.-L. Tan, *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 507–509; b) L. C. Hirayama, K. K. Dunham, B. Singaram, *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 5173–5176; c) K.-C. Lee, M.-J. Lin, T.-P. Loh, *Chem. Commun.* 2004, 2456–2457; for Mg/B: d) C. Lai, J. A. Soderquist, *Org. Lett.* 2005, 7, 799–802; e) E. Hernández, C. H. Burgos, E. Alcega, J. A. Soderquist, *Org. Lett.* 2006, 8, 4089–4091; for Sn/B: f) P. B. D. Ranslow, L. S. Hegedus, C. del los Rios, *J. Org. Chem.* 2004, 69, 105–111; g) J. A. Marshall, M. M. Yanik, *J. Org. Chem.* 2001, 66, 1373–1379; h) for a review, see: J. A. Marshall, *Chem. Rev.* 1996, 96, 31–48; for Sn/Ti: i) H. Hanawa, D. Uruguchi, S. Konishi, T. Hashimoto, K. Maruoka, *Chem. Eur. J.* 2003, 9, 4405–4413; for Mn/Cr: j) M. Naodovic, G. Xia, H. Yamamoto, *Org. Lett.* 2008, 10, 4053–4055; k) M. Inoue, M. Nakada, *Org. Lett.* 2004, 6, 2977–2980; l) S. Liu, J. T. Kim, C. G. Dong, Y. Kishi, *Org. Lett.* 2009, 11, 4520–4523; for Mn/Ti: m) J. Justicia, I. Sancho-Sanz, E. Álvarez-Manzaneda, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Adv. Synth. Catal.* 2009, 351, 2295–2300; for B/Cu: n) D. R. Fandrick, K. R. Fandrick, J. T. Reeves, Z. Tan, W. Tang, A. G. Capacci, S. Rodriguez, J. J. Song, H. Lee, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 7600–7601; o) U. Schneider, M. Ueno, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 13824–13825; 5i) p) R. A. Brawn, J. S. Panek, *Org. Lett.* 2009, 11, 4362–4365.
- [8] For the enantioselective propargylation of imines using allenyl-zinc reagents, see: a) C. Botuha, F. Chempla, F. Ferreira, A. Pérez-Luna, B. Roy, *New J. Chem.* 2007, 31, 1552–1567; b) F. Chempla, F. Ferreira, *Synlett* 2004, 983–986; c) C. Botuha, F. Chempla, F. Ferreira, J. Louvel, A. Pérez-Luna, *Tetrahedron: Asymmetry* 2010, 21, 1147–1153; d) F. Chempla, F. Ferreira, M. Andouin, F. Chempla, *Chem. Eur. J.* 2005, 11, 5269–5278; e) M. Cylkynski, C. Botuha, F. Chempla, F. Ferreira, A. Pérez-Luna, *Synlett* 2011, 2681–2684.
- [9] a) F. Ferreira, C. Botuha, F. Chempla, A. Pérez-Luna, *Chem. Soc. Rev.* 2009, 38, 1162–1186; b) M. T. Robak, M. A. Herbage, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* 2010, 110, 3600–3740.
- [10] D. A. Cogan, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 268–269.
- [11] For recent reviews, see: a) M. Yus, D. J. Ramón, *Recent Res. Dev. Org. Chem.* 2002, 6, 297–378; b) J. Christoffers, A. Baro, *Angew. Chem.* 2003, 115, 1726–1728; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 1688–1690; c) D. J. Ramón, M. Yus, *Angew. Chem.* 2004, 116, 286–289; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 284–287; d) D. J. Ramón, M. Yus, *Curr. Org. Chem.* 2004, 8, 149–183;

Indium-Promoted Propargylation of Chiral Sulfinylimines



- e) D. J. Ramón, M. Yus in *Quaternary Stereocenters* (Eds.: J. Christoffers, A. Baro), Wiley-VCH, Weinheim, 2005, pp. 207–241.
- [12] D. M. Wetzel, J. I. Brauman, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8333–8336.
- [13] S. M. Capps, G. C. Lloyd-Jones, M. Murray, T. M. Peakman, K. E. Walsh, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2853–2856.
- [14] R. Almansa, D. Guijarro, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2484–2491.
- [15] G. Liu, D. A. Cogan, T. D. Owens, T. P. Tang, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1278–1284.
- [16] L. B. Schenkel, J. A. Ellman, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3621–3624.
- [17] G. S. Lemen, J. P. Wolfe, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3218–3221.
- [18] L. Cheng, L. Liu, Y. Sui, D. Wang, Y.-J. Chen, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1833–1843.
- [19] J. C. Lanter, H. Chen, X. Zhang, Z. Sui, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5905–5907.
- [20] F. A. Davis, S. Lee, H. Zhang, D. L. Fanelli, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8704–8708.
- [21] J. P. McMahon, J. A. Ellman, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5393–5396.
- [22] J. T. Colyer, N. G. Andersen, J. S. Tedrow, T. S. Soukup, M. M. Faul, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6859–6862.

Received: October 23, 2012
Published Online: January 24, 2013



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

VII. 2. Base-promoted diastereoselective addition of nitromethane and nitroethane to *N*-*tert*-butylsulfinyl imines: synthesis of N-protected α -amino acids and amino ketones

García-Muñoz, M. J.; Dema, H. K.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 362

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Contents lists available at ScienceDirect

Tetrahedron: Asymmetry

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



Base-promoted diastereoselective addition of nitromethane and nitroethane to *N*-*tert*-butylsulfinyl imines: synthesis of *N*-protected α -amino acids and amino ketones



M. Jesús García-Muñoz, Haythem K. Dema, Francisco Foubelo*, Miguel Yus*

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias and Instituto de Síntesis Orgánica (ISO), Universidad de Alicante, Apdo. 99, 03080 Alicante, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 16 December 2013

Accepted 10 January 2014

Dedicated to Professor Max Malacria on the occasion of his 65th birthday.

ABSTRACT

The reaction of *N*-*tert*-butylsulfinyl imines with nitromethane or nitroethane in the presence of NaHCO₃ under solvent-free reaction conditions gave β -nitro amine derivatives with reasonable levels of diastereoselectivity. Enantioenriched *N*-*tert*-butylsulfinyl protected α -amino acids or α -amino ketones are accessible upon oxidation of the adducts derived from nitromethane or nitroethane, respectively.

© 2014 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

The addition of an organometallic compound¹ or an active C–H nucleophile to an imine is of great synthetic interest because in this reaction together with a new functionality (the amino group), a C–C bond is formed. Thus, if the additions are carried out in a stereoselective fashion, enantioenriched amines, or amine derivatives, would be produced. These compounds are valuable targets for synthetic organic chemists because of their importance in agrochemicals, fine chemicals, and pharmaceuticals. Among the reactions of imines with active C–H nucleophiles, the nitro–Mannich (also known as aza–Henry) reaction,² in which a nitronate anion is involved, has received much attention over the last decade, and as a consequence of this, new methodologies are constantly emerging. The resulting β -nitroamine compounds, known as nitro–Mannich adducts, bearing vicinal nitrogen-containing functionalities in different oxidation states, are versatile intermediates that can be easily transformed into a wide range of interesting multifunctionalized molecules, such as 1,2-diamines³ and α -aminocarbonyl compounds, via reduction of the nitro group or performing a Nef-type oxidation reaction, respectively.⁴ Importantly, enantiomerically pure β -nitroamine compounds have been accessed through both metal-based and organic catalysis.⁵ Other strategies to reach these compounds involve the use of chiral imines, such as *N*-*tert*-butylsulfinyl derivatives,⁶ which have found high applicability in synthesis as electrophiles because both enantiomers are accessible via large-scale processes⁷ and because the chiral auxiliary can be easily removed under acidic conditions. In addition, practical processes for recycling the *tert*-butylsulfinyl group upon deprotection of *N*-*tert*-butanesulfinyl amines have also

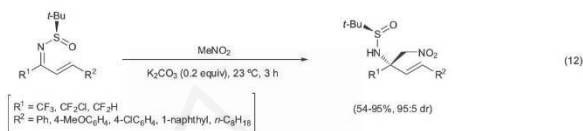
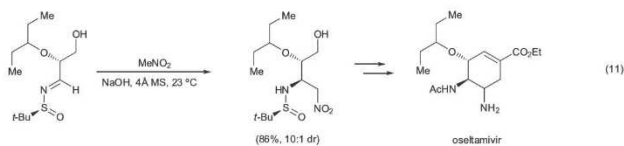
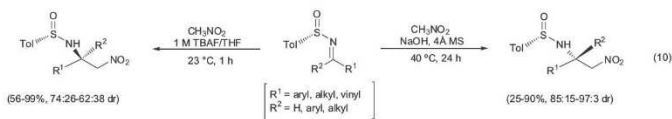
been reported.⁸ In this context, we described the diastereoselective coupling of dimethyl malonate with *N*-(*tert*-butyl)sulfinyl imines under solvent-free conditions and using NaHCO₃ as a base promoter. The resulting dimethyl 2-(1-aminoalkyl)malonates were easily transformed successively to β -amino esters and the corresponding β -lactams with high enantiomeric purity.⁹ Continuing our interest in this topic, we herein report our first approach to the base-mediated coupling of nitroalkanes and chiral *N*-(*tert*-butyl)sulfinyl imines under mild reaction conditions. Considering the nitro–Mannich reaction using sulfinyl imines as electrophiles, in 2005, García Ruano, Cid et al. reported the asymmetric reaction of *N*-*p*-toluene sulfinyl aldimines and ketimines with nitromethane and nitroethane. They found opposite facial selectivity depending on the reaction conditions (Scheme 1).¹⁰ However, to the best of our knowledge, there is only one report involving the nitro–Mannich reaction of an *N*-*tert*-butylsulfinyl aldimine, which Lu et al. used in one step of their synthesis of the antiviral oseltamivir (Scheme 1).¹¹ More recently, Liu reported on the nitro–Mannich reaction of chiral fluoroalkyl α,β -unsaturated *N*-*tert*-butylsulfinyl ketimines and nitroethane in the presence of 0.2 equiv of anhydrous potassium carbonate (Scheme 1).¹²

2. Results and discussion

In order to determine the best reaction conditions for the coupling of nitromethane **2a** and chiral *N*-*tert*-butanesulfinyl imines **1**, we took imine (*R*)-**1c** (derived from 3-phenylpropanal) as the model compound. Sodium iodide has recently been successfully used as a promoter of the condensation of bromonitromethane with imines,¹³ and also in the reaction of dimethyl malonate with chiral imines.¹³ Unfortunately, no reaction occurred when 2 equiv of nitromethane **2a** and imine (*R*)-**1c** were treated with 1 equiv of sodium iodide in THF at room temperature for 72 h (Table 1, entry

* Corresponding authors. Tel.: +34 965903548; fax: +34 965 903549.

E-mail addresses: foubelo@ua.es (F. Foubelo), yus@ua.es (M. Yus).



Scheme 1.

Table 1
 Optimization of the reaction conditions with nitromethane **2a**

Entry	Reaction conditions ^a	Conversion ^b (%)	dr ^c
1	CH ₃ NO ₂ (2 equiv), NaI (1.1 equiv), THF (1 mL), 23 °C, 72 h	0	–
2	CH ₃ NO ₂ (3 equiv), NaI (1.1 equiv), 23 °C, 72 h	0	–
3	CH ₃ NO ₂ (3 equiv), NaI (1.1 equiv), 60 °C, 72 h	0	–
4	CH ₃ NO ₂ (3 equiv), NaHCO ₃ (2 equiv), 23 °C, 72 h	28	90:10
5	CH ₃ NO ₂ (3 equiv), NaHCO ₃ (2 equiv), 60 °C, 72 h	95	92:8
6	CH ₃ NO ₂ (2 equiv), NaHCO ₃ (2 equiv), THF (1 mL), 60 °C, 72 h	70	93:7
7	CH ₃ NO ₂ (2 equiv), 2 M NaOH/H ₂ O (1.1 equiv), THF (1 mL), 23 °C, 72 h	0	–
8	CH ₃ NO ₂ (280 equiv, 3 mL), NaOH (5 equiv), 4 Å MS (40 mg), 40 °C, 24 h	84	93:7
9	CH ₃ NO ₂ (145 equiv, 1 mL), 1 M TBAF/THF (0.2 equiv), 23 °C, 1 h	100	30:70

^a All reactions were carried out using 0.2 mmol of aldimine (*R*)-**1c**.

^b Conversion is given based on the disappearance of the starting (*R*)-**1c** by ¹H NMR.

^c The diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR.

1). The same result was obtained under solvent free reaction conditions but using 3 equiv of nitromethane **2a** and 1 equivalent of sodium iodide for 3 days at both room temperature and 60 °C (Table 1, entries 2 and 3). Switching from sodium iodide to sodium bicarbonate as a base under solvent free conditions led to a low conversion (28%) and relatively high diastereoselectivity (90:10, Table 1, entry 4) of the expected β-nitroamine derivative **3c**. The conversion was dramatically improved upon when the sodium bicarbonate mediated coupling was performed at 60 °C instead of room temperature (from 28 to 95%); furthermore, a slightly higher diastereomeric ratio was also achieved (Table 1, entry 5). Conversely, a lower conversion and diastereoselectivity were obtained when the reaction was performed in THF solution at 60 °C (Table 1,

entry 6). The reaction did not take place in THF at room temperature when a stronger base, such as a 2 M aqueous solution of sodium hydroxide, was used (Table 1, entry 7). At this point, we decided to apply to chiral *N*-*tert*-butylsulfinyl imine (*R*)-**1c**, the same reaction conditions that García Ruano reported in the highly effective asymmetric nitro-Mannich reaction of nitromethane **2a** with *N*-*p*-toluenesulfinyl imines.¹⁰ Thus, the reaction of (*R*)-**1c** in a large excess of nitromethane **2a** (reagent and solvent) with 5 equiv of sodium hydroxide in the presence of 4 Å molecular sieves at 40 °C for 24 h led to 84% conversion and a 93:7 diastereomeric ratio (Table 1, entry 8). Complete conversion and a significantly lower and reversed diastereoselectivity were obtained when a 1 M THF solution of tetrabutylammonium fluoride (TBAF) was used

364

M. J. García-Muñoz et al. / Tetrahedron: Asymmetry 25 (2014) 362–372

at room temperature for 1 h, instead of the combination of sodium hydroxide in the presence of 4 Å molecular sieves (Table 1, entry 9).

In order to broaden the scope of the sodium bicarbonate promoted nitro-Mannich reaction we applied the optimized conditions depicted in Table 1, entry 5, to different *N*-tert-butylsulfinyl aldimines **1**. When chiral alkyl aldimines **1** were used, β-nitroamine derivatives **3** were obtained in moderate to good yields and with high diastereomeric ratios (Table 2, entries 1–6). Enantiomeric nitroamine derivatives **3** were accessed through this meth-

odology, depending exclusively on the configuration of the sulfur atom of the starting aldimine (Table 2, compare entries 1 and 4, 2 and 5, and 3 and 6). However, in the case of aromatic aldimine (*S*)-**1d** derived from benzaldehyde, the expected reaction product *ent*-**3d** was isolated in 28% yield and lower diastereoselectivity when compared with the other aldimines (Table 2, entry 7). A possible explanation for the low yield could be that a retro nitro-Mannich reaction could occur to a significant extent for this aldimine under basic conditions. Taking into account the aforementioned results, heteroaromatic aldimine (*S*)-**1e** produced the expected

Table 2
Preparation of β-nitroamine derivatives **3**

Entry	Aldimine 1		β-Nitroamine derivative 3 ^a			
	No.	R	No.	Structure	Yield ^b (%)	dr ^c
1	(<i>R</i>)- 1a	CH ₃ (CH ₂) ₂	3a		63	93:7
2	(<i>R</i>)- 1b	<i>i</i> -Pr	3b		75	90:10
3	(<i>R</i>)- 1c	Ph(CH ₂) ₂	3c		78	92:8
4	(<i>S</i>)- 1a	CH ₃ (CH ₂) ₂	<i>ent</i> - 3a		67	92:8
5	(<i>S</i>)- 1b	<i>i</i> -Pr	<i>ent</i> - 3b		72	90:10
6	(<i>S</i>)- 1c	Ph(CH ₂) ₂	<i>ent</i> - 3c		82	91:9
7	(<i>S</i>)- 1d	Ph	<i>ent</i> - 3d		28	61:39
8	(<i>R</i>)- 1e	2-Benzofuryl	3e		66	72:28

^a All products were >95% pure (GLC and/or 300 MHz ¹H NMR).

^b Isolated yield after column chromatography of the major diastereoisomer (silica gel, hexane/EtOAc) based on the starting aldimine **1**.

^c The diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR.

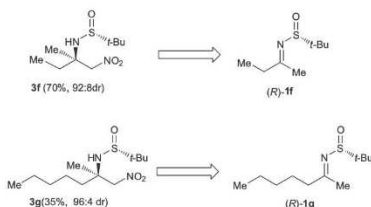


Figure 1.

reaction product in high yield, although with moderate diastereoselectivity (Table 2, entry 8).

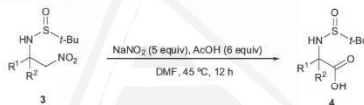
The *N*-*tert*-butylsulfinyl ketimines also reacted with nitromethane **2a** under the optimized reaction conditions. Thus, ketimines derived from butanone (*R*)-**1f** (obtained as an 85:15 *E:Z* isomeric mixture) and 2-heptanone (*R*)-**1g** (obtained as an 83:17 *E:Z* isomeric mixture) were converted into the β -nitroamine derivatives

3f and **3g**, respectively, in a reasonable yield for **3f** and a modest isolated yield in the case of **3g** [starting ketimine (*R*)-**1g** was the major component of the resulting reaction mixture]. However, both reaction products were obtained with excellent diastereoselectivities (Fig. 1). The diastereomeric ratios exceeded the *E:Z* isomeric ratios of the starting ketimines. We have previously observed that the indium-mediated allylation¹⁴ and propargylation¹⁵ of *N*-*tert*-butylsulfinyl methyl alkyl ketimines proceeded in an almost diastereoselective fashion.

In order to show the potential synthetic usefulness of these β -nitroamine derivatives **3**, some of them were transformed into *N*-*tert*-butylsulfinyl protected α -amino acids **4** upon treatment with sodium nitrite and acetic acid in dimethylformamide (DMF) at 45 °C for 12 h (Table 3).¹⁶ After base-acid extraction, pure compounds **4** were obtained in reasonable yields (no column chromatography purification was needed). Remarkably, this methodology allowed the synthesis of α -amino acid derivatives **4** with the nitrogen bonded to a quaternary stereocenter, as in the case of β -nitroamines **3f**g derived from ketimines (*R*)-**1g** and (*R*)-**1f**, respectively (Table 3, entries, 4 and 5). It is noteworthy that this variant of the Nef oxidation of primary nitroalkanes proceeds under mild acidic conditions which are compatible with the *N*-*tert*-butanesulfinamide acid sensitive functionality.

Table 3

Preparation of *N*-*tert*-butylsulfinyl protected α -amino acids **4**



Entry	β -Nitroamine derivative 3				α -Amino acid derivative 4 ^a	
	No.	R ¹	R ²	No.	Structure	Yield ^b (%)
1	3a	CH ₃ (CH ₂) ₇	H	4a		50
2	<i>ent</i> - 3b	<i>i</i> -Pr	H	<i>ent</i> - 4b		68
3	3c	Ph(CH ₂) ₂	H	4c		56
4	3f	CH ₃ (CH ₂) ₄	Me	4f		40
5	3g	Et	Me	4g		46

^a All products were >95% pure (GLC and/or 300 MHz ¹H NMR).

^b Isolated yield after acid–base extraction based on the starting β -nitroamine derivative **3**.

In addition, the nitro group could be reduced to an amino group by using sodium borohydride in the presence of nickel dichloride hexahydrate.¹⁷ This transformation was exemplified by transforming compound *ent*-**3b** into *ent*-**5b**, which after subsequent protection of the free amino group with benzyloxycarbonyl chloride (CbzCl) under basic conditions produced 1,2-diamino derivative *ent*-**6b** in 52% overall yield, based on the starting nitro compound *ent*-**3b** (Scheme 2). Vicinal diamine derivative *ent*-**6b** could be transformed with complete chemoselectivity involving the amino functionalities because the protecting groups could be removed under different reaction conditions: an acid medium for the *tert*-butylsulfinyl unit and a catalytic hydrogenation for the benzyloxycarbonyl group.

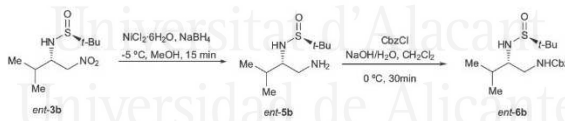
We also studied the more challenging reaction of these chiral *N*-*tert*-butylsulfinyl imines **1** with nitroethane **2b**, due to the formation of two stereogenic centers. We found that what we considered the optimal reaction conditions for the addition of nitroethane **2a** to our model ketimine (*R*)-**1c** worked equally as well with nitroethane **2b**. Thus, the reaction of (*R*)-**1c** with 3 equiv of nitroethane **2b** in the presence of 2 equiv of sodium bicarbonate at 60 °C for 72 h led to a conversion of 93% (83% isolated yield after column chromatography) with good facial diastereoselectivity (90:10). On the other hand, the reaction of (*R*)-**1c** in a large excess of nitroethane **2b** with 5 equiv of sodium hydroxide in the presence of 4 Å molecular sieves at 45 °C for 24 h led in this case to a low conversion (23%) although with high facial diastereoselectivity (95:5 dr) (Table 4, entry 2). Conversion was greatly improved upon when working at a higher temperature for longer reaction time, but in this case the diastereoselectivity diminished significantly (Table 4, entry 3). A lower and reverse facial selectivity was also observed when the reaction was carried out in a large excess of nitroethane **2b** in the presence of a substoichiometric amount of a 1 M THF solution of TBAF (Table 4, entry 4). Considering the stereogenic center bearing the nitro group, an almost 1:1 mixture of epimers was obtained in all cases.

The addition of nitroethane **2b** to aldimines **1** proceeded well under the reaction conditions shown in Table 4, entry 1. Unfortu-

nately, the reaction did not take place under the optimized reaction conditions with ketimines. In these reactions, two stereogenic centers are generated, and the diastereomeric ratios shown in Table 5 refer to the facial selectivity. With regard to the second stereogenic center, an almost 1:1 mixture of epimers was always obtained, probably due to the reaction conditions (prolonged reaction times in the presence of a base), considering that an acidic proton remains in **7**, so epimerization could take place rapidly. The sterically congested aldimine (*R*)-**1b** derived from isobutyraldehyde along with aromatic aldimine (*R*)-**1d** derived from benzaldehyde performed poorly to produce the expected reaction products **7b** and **7d** in only 26% and 27% yield, respectively, although with excellent diastereoselectivity in the case of the aliphatic imine (Table 5, entries 2 and 4). Compared to (*R*)-**1d**, the yield obtained was much higher for the aromatic aldimine (*R*)-**1j**, derived from *o*-bromobenzaldehyde, while both performed similarly regarding the diastereoselectivity (Table 5, entry 7). Unfortunately, it was not possible to separate, after column chromatography the two pair of epimers for aromatic derivatives **7d** and **7j** (Table 5, entries 4 and 7).

In order to establish the utility of the obtained β -nitroamine derivatives **7**, some of them were transformed from an epimeric mixture into a single isomer upon oxidation by treatment with potassium hydroxide in methanol, followed by the addition of potassium permanganate and magnesium sulfate at 0 °C (Table 6).¹⁸ In this way, the *N*-*tert*-butylsulfinyl protected α -amino ketones **8** were obtained in moderate yields. It is worth mentioning that these mild reaction conditions prevent epimerization at the stereogenic center adjacent to the carbonyl group.

The configuration of the newly created stereogenic center in β -nitroamine derivatives **3** and **7** was determined by comparing the specific rotation of *ent*-**4b** (configuration (*S*,*S*), mp 125–128 °C, $[\alpha]_D^{25} = +84.2$ (c 1.07, CHCl₃)), with that provided in the literature for its enantiomer (*R*,*S*)-*N*-*tert*-butylsulfinyl-2-amino-3-methylbutanoic acid (*D*-*N*-*tert*-butylsulfinylvaline) (configuration (*R*,*S*), mp 124–126 °C, $[\alpha]_D^{25} = -98.2$ (c 1.12, CHCl₃)).¹⁹ They exhibited identical ¹H and ¹³C NMR spectra, and specific rotations with oppo-



Scheme 2.

Table 4
Optimization of the reaction conditions with nitroethane **2b**

Entry	Reaction conditions ^a	Conversion ^b (%)	dr ^c
1	EtNO ₂ (3 equiv), NaHCO ₃ (2 equiv), 60 °C, 72 h	93 (83)	90:10
2	EtNO ₂ (280 equiv, 3 mL), NaOH (5 equiv), 4 Å MS (40 mg), 45 °C, 24 h	23	95:5
3	EtNO ₂ (280 equiv, 3 mL), NaOH (5 equiv), 4 Å MS (40 mg), 60 °C, 96 h	93	82:18
4	EtNO ₂ (145 equiv, 1 mL), 1 M TBAF/THF (0.2 equiv), 23 °C, 1.5 h	98	36:64

^a All reactions were carried out using 0.2 mmol of aldimine (*R*)-**1c**.

^b Conversion is given based on the disappearance of the starting (*R*)-**1c** by ¹H NMR.

^c The diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR and refers to the facial selectivity.

Table 5
Preparation of β -nitroamine derivatives **7**

Entry	Aldimine 1		β -Nitroamine derivative 3^a			
	No.	R	No.	Structure	Yield ^b (%)	dr ^c
1	(R)- 1a	CH ₂ (CH ₂) ₇	7a		66	80:20
2	(R)- 1b	<i>i</i> -Pr	7b		26	>98:2
3	(R)- 1c	Ph(CH ₂) ₂	7c		83	90:10
4	(R)- 1d	Ph	7d		27 ^d	42:22:20:16 ^e
5	(R)- 1h	<i>i</i> -Bu	7h		57	89:11
6	(R)- 1i	Bn	7i		59	90:10
7	(R)- 1j	2-BrC ₆ H ₄	7j		51 ^d	31:28:24:17 ^e

^a All products were >95% pure (GLC and/or 300 MHz ¹H NMR).

^b Isolated yield after column chromatography of the major pair of epimers (silica gel, hexane/EtOAc) based on the starting aldimine **1**.

^c Diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR and refers exclusively to face selectivity.

^d Isolated yield after column chromatography of the four diastereoisomers (silica gel, hexane/EtOAc) based on the starting aldimine **1**.

^e Diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR and refers to the four possible diastereoisomers.

site sign. In order to explain the stereochemical pathway of the nucleophilic addition of the proposed sodium nitronate intermediates to chiral *N-tert*-butanesulfinyl imines **1**, a six-membered ring model **I**, with a four-membered metallacycle, in which sodium is chelated both by the oxygen and the nitrogen atoms of the imine moiety, is proposed (Fig. 2). Here, we assume that the nucleophilic attack for both nitromethane and nitroethane occurs to the *Si*-face of the imine unit for (*R*_S)-isomers (Table 2, entries 1–3 and 8; Fig. 1

and Table 5) and to the *Re*-face in the case of (*S*_S)-derivatives (Table 2, entries 4–7).

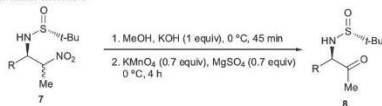
3. Conclusion

We have reported that a direct nitro-Mannich-type reaction of nitromethane **2a** or nitroethane **2b** and *N-tert*-butylsulfinyl imines **1** could be performed under solvent-free conditions in the pres-

368

M. J. García-Muñoz et al. / Tetrahedron: Asymmetry 25 (2014) 362–372

Table 6
Preparation of *N*-*tert*-butylsulfinyl protected α -amino ketones **8**



Entry ^a	β -Nitroamine derivative 7		α -Amino ketone derivatives 8		
	No.	R	No.	Structure	
1	7a	CH ₂ (CH ₂) ₇	8a		44
2	7b	<i>i</i> -Pr	8b		10
3	7c	Ph(CH ₂) ₂	8c		52
4	7h	<i>i</i> -Bu	8h		39
5	7i	PhCH ₂	8i		40

^a All products were >95% pure (GLC and/or 300 MHz ¹H NMR).

^b Isolated yield after column chromatography (silica gel, hexane/EtOAc) based on the starting β -nitroamine derivative **7**.

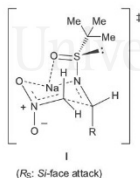


Figure 2.

ence of NaHCO₃. Aldimines and ketimines reacted in a highly diastereoselective fashion with nitromethane **2a**, while nitroethane **2b** reacted exclusively with aldimines to produce an almost 1:1 mixture of epimers of β -nitroamine derivatives **7**. The configuration of the newly created stereogenic center at the carbon atom of the imine group was determined by the configuration of the sulfur atom of the starting chiral imine. Enantiomerically pure α -amino acids and α -amino ketones can be easily obtained from these nitro-Mannich products.

4. Experimental

4.1. General

(R_S)-*tert*-Butanesulfinamide and its enantiomer were a gift from Medialchemy (>99% ee by chiral HPLC on a Chiralcel AS column, 90:10 *n*-hexane/*i*-PrOH, 1.2 mL/min, λ = 222 nm). TLC was performed on silica gel 60 F₂₅₄, using aluminum plates and visualized with phosphomolybdic acid (PMA) stain. Flash chromatography was carried out on handpacked columns of silica gel 60 (230–400 mesh). Melting points are uncorrected. Optical rotations were measured using a polarimeter with a thermally jacketted 5 cm cell at approximately 20 °C and concentrations (c) are given in g/100 mL. Infrared analyses were performed with a spectrophotometer equipped with an ATR component; wavenumbers are given in cm⁻¹. Low-resolution mass spectra (EI) were obtained at 70 eV; and fragment ions in *m/z* with relative intensities (%) in parentheses. High-resolution mass spectra (HRMS) were also carried out in the electron impact mode (EI) at 70 eV and on an apparatus equipped with a time of flight (TOF) analyzer and the samples were ionized by ESI techniques and introduced through an ultra-high pressure liquid chromatographer (UPLC) model. ¹H NMR spectra were recorded at 300 or 400 MHz for ¹H NMR and 75 or

100 MHz for ^{13}C NMR, using CDCl_3 as the solvent and TMS as internal standard (0.00 ppm). The data are being reported as: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, p = pentet, h = heptet, m = multiplet or unresolved, br s = broad signal, coupling constant(s) in Hz, integration. ^{13}C NMR spectra were recorded with ^1H -decoupling at 100 MHz and referenced to CDCl_3 at 77.16 ppm. DEPT-135 experiments were performed to assign CH , CH_2 , and CH_3 .

4.2. General procedure for the synthesis of *N*-*tert*-butylsulfinyl imines 1

To a solution of (*R*-) or (*S*-)*tert*-butanesulfinamide (0.605 g, 5 mmol) and the corresponding carbonyl compound (4.5 mmol) in dry THF (20 mL) under argon at 23 °C was slowly added titanium tetrathoxide (2.005 g, 1.885 mL, 9 mmol). The reaction mixture was then stirred for 12 h at the same temperature for the aldehydes and at 76 °C for the ketones. The resulting mixture was hydrolyzed with brine (30 mL), extracted with ethyl acetate (3 × 15 mL), dried over anhydrous MgSO_4 and evaporated (15 Torr). The residue was purified by column chromatography (silica gel, hexane/ethyl acetate) to yield pure compounds 1. Imines **1a**, **20**, **1b**, **21**, **1c**, **22**, **1d**, **23**, **1f**, **14**, **1g**, **14**, **1h**, **26**, **1i**, **25** and **1j**, **25** were characterized by comparison of their physical and spectroscopic data with those reported in the literature. The physical, spectroscopic, and analytical data for imine **1e** follow.

4.2.1. (*R*₂)-*N*-(*tert*-Butylsulfinyl)benzofuran-2-ylmethanimine **1e**

White solid; mp 125–127 °C (hexane/ CH_2Cl_2); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 3.9$ (c 1.03, CH_2Cl_2); R_f 0.55 (hexane/EtOAc: 1/1); IR v (KBr) 2971, 2962, 2922, 1599, 1292, 1127, 1081, 953, 834, 764, 691 cm^{-1} ; δ_{H} 8.57 (s, 1H), 7.72–7.67 (m, 1H), 7.60 (dd, $J = 8.4$, 0.8 Hz, 1H), 7.48–7.42 (m, 1H), 7.34–7.28 (m, 2H), 1.30 (s, 9H); δ_{C} 156.2, 151.5 (C), 150.9, 127.9 (CH), 127.5 (C), 123.8, 122.7, 115.3, 112.2 (CH), 58.3 (C), 22.6 (CH_2); LRMS (EI) m/z 193 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$, 32%), 145 (62), 144 (31), 143 (100), 131 (74), 118 (19), 115 (36), 114 (17), 106 (13), 90 (13), 89 (27), 88 (18), 77 (16), 63 (25), 62 (15), 57 (26), 56 (11), 51 (13); HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{S}$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) 250.0902, found 250.0891.

4.3. General procedure for the synthesis of β -nitroamine derivatives 3 and 7

A heterogeneous mixture of nitromethane **2a** (186 mg, 0.165 mL, 3.0 mmol) or nitroethane **2b** (225 mg, 0.213 mL, 3.0 mmol), NaHCO_3 (118 mg, 2.0 mmol), and the corresponding *N*-*tert*-butylsulfinyl imine **3** (1.0 mmol) was stirred at 60 °C for 72 h. The resulting mixture was hydrolyzed with water (10 mL), acidified with 2 M hydrochloric acid (3 mL), extracted with EtOAc (3 × 15 mL), dried over anhydrous MgSO_4 and evaporated (15 Torr). The residue was purified by column chromatography (silica gel, hexane/ethyl acetate) to yield pure compounds **3** and **7**. Yields for compounds **3** are given in Table 2 and Figure 1, and for compounds **7** in Table 5. Physical and spectroscopic data follow.

4.3.1. (*R,R*)-*N*-(*tert*-Butylsulfinyl)-1-nitrodecan-2-amine **3a**

White solid; mp 56–57 °C (hexane/ CH_2Cl_2); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -33$ (c 1.21, CH_2Cl_2); R_f 0.62 (hexane/EtOAc: 1/1); IR v (KBr) 3136, 2949, 2922, 2854, 1554, 1378, 1364, 1042 cm^{-1} ; δ_{H} 4.72–4.64 (m, 2H), 4.12 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.82–3.76 (m, 1H), 1.69–1.54 (m, 2H), 1.49–1.24 (m, 12H), 1.23 (s, 9H), 0.88 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H); δ_{C} 79.6 (CH_2), 56.1 (C), 54.9 (CH), 32.8, 31.5, 29.1, 28.9, 28.2, 25.5 (CH_2), 22.4 (CH_2), 22.2 (CH_2), 13.8 (CH_3); LRMS (EI) m/z 187 ($\text{M}^+ - \text{t-BuSO}$, 40%), 170 (17), 143 (28), 140 (25), 129 (77), 95 (35), 90 (33), 81 (46), 69 (58), 57 (69), 55 (100); HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) 307.2055, found 307.2049.

4.3.2. (*R,R*)-*N*-(*tert*-Butylsulfinyl)-3-methyl-1-nitrobutan-2-amine **3b**

White solid; mp 39–40 °C (hexane/ CH_2Cl_2); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -61$ (c 1.23, CH_2Cl_2); R_f 0.49 (hexane/EtOAc: 1/1); IR v (KBr) 3157, 2962, 2925, 2871, 1555, 1469, 1379, 1042 cm^{-1} ; δ_{H} 4.75 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 4.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.60–3.53 (m, 1H), 1.91 (h, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.25 (s, 9H), 1.00 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.99 (3H, d, $J = 6.8$, CH_3); δ_{C} 77.7 (CH_2), 60.6 (CH), 56.3 (C), 30.7 (CH), 22.4, 19.1, 18.2 (CH_3); LRMS (EI) m/z 220 (M^+ , 1%), 132 (12), 119 (25), 90 (10), 69 (21), 57 (100); HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) 237.1273, found 237.1264.

4.3.3. (*R,R*)-*N*-(*tert*-Butylsulfinyl)-1-nitro-4-phenylbutan-2-amine **3c**

Colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -24$ (c 1.14, CH_2Cl_2); R_f 0.55 (hexane/EtOAc: 1/1); IR v (film) 3298, 3026, 2955, 2923, 2854, 1550, 1375, 1240, 1045 cm^{-1} ; δ_{H} 7.31–7.26 (m, 2H), 7.22–7.14 (m, 3H), 4.71 (dd, $J = 13.0$, 4.8 Hz, 1H), 4.61 (dd, $J = 13.0$, 5.3 Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.80–3.74 (m, 1H), 2.86–2.79 (m, 1H), 2.72–2.65 (m, 1H), 1.97–1.86 (m, 2H), 1.25 (s, 9H); δ_{C} 140.1 (C), 128.5, 128.2, 126.0 (CH), 79.6 (CH_2), 56.3 (C), 54.2 (CH), 34.6, 31.6 (CH_2), 22.4 (CH_2); LRMS (EI) m/z 179 ($\text{M}^+ - \text{t-BuSO}$, 12%), 136 (15), 131 (21), 104 (73), 91 (100), 90 (62), 77 (18), 65 (17); HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) 299.1429, found 299.1429.

4.3.4. (*S,S*)-*N*-(*tert*-Butylsulfinyl)-1-nitrodecan-2-amine *ent*-**3a**

Physical and spectroscopic data were found to be same as for **3a**. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +31$ (c 1.08, CH_2Cl_2).

4.3.5. (*S,S*)-*N*-(*tert*-Butylsulfinyl)-3-methyl-1-nitrobutan-2-amine *ent*-**3b**

Physical and spectroscopic data were found to be same as for **3b**. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +59$ (c 1.25, CH_2Cl_2).

4.3.6. (*S,S*)-*N*-(*tert*-Butylsulfinyl)-1-nitro-4-phenylbutan-2-amine *ent*-**3c**

Physical and spectroscopic data were found to be same as for **3c**. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +25$ (c 1.70, CH_2Cl_2).

4.3.7. (*S,S*)-*N*-(*tert*-Butylsulfinyl)-2-nitro-1-phenylethanamine *ent*-**3d**

Yellow oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +94$ (c 0.44, CH_2Cl_2); R_f 0.56 (hexane/EtOAc: 1/1); IR v (KBr) 3201, 3060, 3025, 2978, 2960, 2924, 1551, 1455, 1376, 1243, 1046 cm^{-1} ; δ_{H} 7.42–7.33 (m, 5H), 5.10–5.06 (m, 1H), 4.85 (dd, $J = 13.4$, 7.3 Hz, 1H), 4.78 (dd, $J = 13.4$, 4.6 Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 1.25 (s, 9H); δ_{C} 136.1 (C), 129.1, 129.0, 127.3 (CH), 80.0 (CH_2), 56.8 (CH), 56.2 (C), 22.5 (CH_3); LRMS (EI) m/z 165 ($\text{M}^+ - \text{t-BuSO}$, 41%), 150 (10), 117 (41), 106 (49), 104 (90), 91 (29), 77 (61), 57 (100), 51 (32); HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) 271.1116, found 271.1112.

4.3.8. (*S,R*)-*N*-(*tert*-Butylsulfinyl)-1-(2-benzofuryl)-2-nitroethanamine **3e**

Yellow oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -61.9$ (c 1.66, CH_2Cl_2); R_f 0.32 (hexane/EtOAc: 1/1); IR v (KBr) 3193, 2976, 2957, 2919, 2749, 1454, 1376, 1253, 1051, 812, 750 cm^{-1} ; δ_{H} 7.60–7.49 (m, 1H), 7.49–7.40 (m, 1H), 7.38–7.27 (m, 1H), 7.27–7.20 (m, 1H), 6.78 (t, $J = 0.9$ Hz, 1H), 5.31–5.21 (m, 1H), 5.10 (dd, $J = 13.8$, 6.0 Hz, 1H), 4.99 (dd, $J = 13.8$, 5.2 Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 1.27 (s, 9H); δ_{C} 155.0, 151.9, 127.5 (C), 125.0, 123.8, 121.4, 111.3, 105.9 (CH), 77.2 (CH_2), 56.7 (C), 52.6 (CH), 22.5 (CH_3); LRMS (EI) m/z 206 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8\text{SO}$, 0.5%), 189 (73), 146 (49), 142 (31), 131 (15), 119 (19), 118 (100), 115 (54), 114 (17), 113 (11), 89 (31), 88 (10), 77 (17), 63 (26), 62 (12); HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) 311.1066, found 311.1055.

370

M. J. García-Muñoz et al. / Tetrahedron: Asymmetry 25 (2014) 362–372

4.3.9. (R,R₃)-N-(tert-Butylsulfinyl)-2-methyl-1-nitrobutan-2-amine 3f

Yellow oil; $[\alpha]_D^{23} = -89.0$ (c 1.24, CH₂Cl₂); *R_f* 0.23 (hexane/EtOAc: 1/1); IR ν (KBr) 3208, 2977, 2873, 1547, 1458, 1374, 1248, 1051, 939, 735 cm⁻¹; δ_H 4.69 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 1.76–1.62 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.25 (s, 9H), 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); δ_C 83.7 (CH₂), 57.3, 56.1 (C), 31.9 (CH₂), 22.62, 22.54, 7.67 (CH₃); LRMS (EI) *m/z* 180 (M⁺-C₄H₈S, 6%), 119 (27), 118 (9), 69 (27), 57 (100), 55 (8); HRMS (ESI): Calculated for C₈H₁₇N₂O₂S (M⁺H) 237.1273, found 237.1262.

4.3.10. (R,R₃)-N-(tert-Butylsulfinyl)-2-methyl-1-nitroheptan-2-amine 3g

Yellow oil; $[\alpha]_D^{23} = -52.3$ (c 1.28, CH₂Cl₂); *R_f* 0.33 (hexane/EtOAc: 1/1); IR ν (KBr) 3218, 2956, 2931, 2869, 1548, 1457, 1374, 1048, 940 cm⁻¹; δ_H 4.67 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 1.74–1.55 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.41–1.26 (m, 6H), 1.24 (s, 9H), 0.89 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H); δ_C 83.9 (CH₂), 57.2, 56.1 (C), 39.1, 31.8 (CH₂), 23.2 (CH₂), 22.9 (CH₂), 22.6 (CH₂), 22.4 (CH₂), 13.9 (CH₂); LRMS (EI) *m/z* 222 (M⁺-C₄H₈S, 1%), 178 (8), 151 (10), 135 (28), 114 (34), 70 (25), 57 (100), 56 (12), 55 (13); HRMS (ESI): Calculated for C₁₂H₂₇N₂O₂S (M⁺H) 279.1742, found 279.1732.

4.3.11. (2R,3R,R₃)-N-(tert-Butylsulfinyl)-2-nitroundecan-3-amine 7a

Diastereomeric mixture (1:1); colorless wax; *R_f* 0.36 (hexane/EtOAc: 1/1); IR ν (KBr) 3215, 2947, 2924, 2855, 1546, 1457, 1390, 1363, 1048 cm⁻¹; δ_H 5.01 (qd, *J* = 6.9, 2.9 Hz, 1H), 4.85 (qd, *J* = 6.8, 4.6 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.61–3.49 (m, 1H), 3.49–3.40 (m, 1H), 1.64 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.54–1.42 (m, 4H), 1.39–1.17 (m, 42H), 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 6H); δ_C 86.4, 85.6, 60.2, 59.4 (CH), 56.6, 56.5 (C), 32.8, 31.7, 29.7, 29.3, 29.1, 29.0, 28.9 (CH₂), 22.7, 22.7 (CH₂), 22.6 (CH₂), 16.0, 15.2, 14.1 (CH₃); LRMS (EI) *m/z* 216 (M⁺-C₄H₈SO, 9%), 187 (25), 170 (17), 168 (10), 143 (32), 142 (81), 140 (17), 111 (10), 110 (11), 104 (19), 103 (44), 97 (28), 96 (17), 95 (19), 84 (18), 83 (32), 82 (16), 81 (23), 71 (49), 70 (21), 69 (59), 68 (13), 67 (23), 64 (15), 58 (12), 57 (95), 56 (97), 55 (100), 54 (16), 53 (12); HRMS (ESI): Calculated for C₁₅H₃₃N₂O₂S (M⁺H) 321.2212, found 321.2198.

4.3.12. (3R,4R^{*},R₃)-N-(tert-Butylsulfinyl)-2-methyl-4-nitropentan-3-amine 7b

Diastereomeric mixture (1:1); white solid, mp 88–91 °C (hexane/CH₂Cl₂); *R_f* 0.28 (hexane/EtOAc: 1/1); IR ν (KBr) 3120, 2967, 2902, 2873, 1545, 1454, 1390, 1359, 1008, 864 cm⁻¹; δ_H 4.95 (qd, *J* = 6.9, 4.1 Hz, 1H), 4.76 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.67 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.56–3.46 (m, 1H), 3.12 (td, *J* = 7.9, 4.0 Hz, 1H), 1.93–1.82 (m, 1H), 1.81–1.72 (m, 1H), 1.69 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.29 (s, 9H), 1.28 (s, 9H), 1.02 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.00–0.95 (m, 6H), 0.88 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); δ_C 85.2, 83.7, 64.9, 64.8 (CH), 57.1, 56.9 (C), 32.3, 29.5 (CH), 23.0, 22.9, 21.2, 20.2, 18.9, 18.1, 16.5, 16.3 (CH₂); LRMS (EI) *m/z* 194 (M⁺-C₄H₈, 4%), 146 (11), 119 (39), 83 (26), 76 (10), 57 (100), 56 (21), 55 (10); HRMS (ESI): Calculated for C₁₀H₂₃N₂O₂S (M⁺H) 251.1429, found 251.1423.

4.3.13. (3R,4R^{*},R₃)-N-(tert-Butylsulfinyl)-4-nitro-1-phenylpentan-3-amine 7c

Diastereomeric mixture (1:1); white wax; *R_f* 0.28 (hexane/EtOAc: 1/1); IR ν (KBr) 3222, 3026, 2976, 2957, 1544, 1455, 1390, 1363, 1048, 699 cm⁻¹; δ_H 7.37–7.06 (m, 10H), 5.04 (qd, *J* = 6.9, 2.8 Hz, 1H), 4.85 (qd, *J* = 6.8, 4.9 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.63–3.51 (m, 1H), 3.42 (tt, *J* = 10.4, 2.8 Hz, 1H), 2.94–2.81 (m, 2H), 2.74–2.53 (m, 2H), 1.95–1.81 (m,

4H), 1.63 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.47 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.31 (s, 9H), 1.28 (s, 9H); δ_C 140.3 (C), 128.6, 128.6, 128.4, 128.3, 126.4, 126.3, 86.3, 85.7, 59.4, 58.6 (CH), 56.7, 56.6 (C), 34.9, 31.9, 31.4 (CH₂), 22.8, 22.7, 16.3, 15.3 (CH₃); LRMS (EI) *m/z* 208 (M⁺-C₄H₈SO, 0.6%), 206 (11), 145 (19), 144 (11), 133 (15), 132 (26), 117 (14), 115 (10), 105 (26), 104 (57), 103 (15), 91 (100), 77 (18), 65 (17), 57 (13), 56 (14); HRMS (ESI): Calculated for C₁₅H₂₅N₂O₂S (M⁺H) 313.1586, found 313.1584.

4.3.14. (2R^{*},3R,R₃)-N-(tert-Butylsulfinyl)-5-methyl-2-nitrohexan-3-amine 7h

Diastereomeric mixture (1:1); white solid, mp 74–76 °C (hexane/CH₂Cl₂); *R_f* 0.27 and 0.29 (hexane/EtOAc: 1/1); IR ν (KBr) 3229, 2958, 2927, 2870, 1545, 1456, 1388, 1364, 1036, 899 cm⁻¹; δ_H 5.05 (qd, *J* = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 4.84 (qd, *J* = 6.8, 4.5 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.74–3.60 (m, 1H), 3.58–3.42 (m, 1H), 1.90–1.70 (m, 2H), 1.64 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.55 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.51–1.41 (m, 2H), 1.26 (s, 9H), 1.25 (s, 9H), 0.94 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.02–0.95 (m, 2H), 0.92 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H); δ_C 86.6, 85.9, 58.6, 57.5 (CH), 56.7, 56.5 (C), 41.6, 38.5 (CH₂), 24.3, 24.2 (CH), 23.4, 23.2, 22.7, 22.7, 21.2, 21.0, 15.8, 15.3 (CH₃); LRMS (EI) *m/z* 208 (M⁺-C₄H₈, 5%), 160 (7), 133 (44), 97 (15), 57 (100), 56 (11), 55 (15); HRMS (ESI): Calculated for C₁₁H₂₅N₂O₂S (M⁺H) 265.1586, found 265.1584.

4.3.15. (2R,3R^{*},R₃)-N-(tert-Butylsulfinyl)-3-nitro-1-phenylbutan-2-amine 7i

Diastereomeric mixture (1:1); yellow oil; *R_f* 0.23 (hexane/EtOAc: 1/1); IR ν (KBr) 3227, 3055, 3026, 2981, 2951, 2868, 1545, 1455, 1390, 1241, 1045, 746, 700 cm⁻¹; δ_H 7.45–7.08 (m, 10H), 4.92 (qd, *J* = 6.9, 3.7 Hz, 1H), 4.83 (qd, *J* = 6.9, 3.9 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.94–3.84 (m, 1H), 3.84–3.74 (m, 1H), 2.95–2.80 (m, 3H), 2.78–2.65 (m, 3H), 1.69 (d, *J* = 3.5 Hz, 3H), 1.67 (d, *J* = 3.5 Hz, 3H), 1.10 (s, 9H), 1.08 (s, 9H); δ_C 136.5, 136.5 (C), 129.4, 129.3, 128.7, 128.6, 127.0, 126.9, 85.8, 84.1, 61.1, 61.0 (CH), 56.5 (C), 39.6, 36.7 (CH₂), 22.4, 22.4, 16.5, 15.2 (CH₃); LRMS (EI) *m/z* 194 (M⁺-C₄H₈SO, 0.8%), 119 (15), 118 (15), 117 (12), 103 (11), 92 (12), 91 (100), 65 (10); HRMS (EI): Calculated for C₁₄H₂₃N₂O₂S (M⁺H) 299.1429, found 299.1428.

4.4. General procedure for the synthesis of α-amino acid derivatives 4

Solid NaNO₂ (207 mg, 3.0 mmol) was added to a stirred solution of compound 3 or 7 (0.50 mmol) and AcOH (150 mg, 0.143 mL, 2.50 mmol) in a 7:1 mixture of DMF and water (1.25 mL) at 23 °C. The reaction was heated at 45 °C for 12 h, after which it was quenched with a 2 M NaOH water solution (10 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (2 × 15 mL). The aqueous layer was acidified with 2 M hydrochloric acid (12 mL) and extracted with EtOAc (3 × 15 mL), dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated (15 Torr) to give pure compounds 4. Yields are given in Table 3. Physical and spectroscopic data follow.

4.4.1. (R,R₃)-N-(tert-Butylsulfinyl)-2-aminodecanoic acid 4a

Colorless oil; $[\alpha]_D^{23} = -20.2$ (c 2.26, CHCl₃); *R_f* 0.75 (MeOH/CH₂Cl₂: 2/1); IR ν (KBr) 3143, 2947, 2920, 2852, 1721, 1467, 1213, 1034, 900, 694 cm⁻¹; δ_H 9.89 (br s, 1H), 4.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 12.3, 6.8 Hz, 1H), 1.85–1.72 (m, 1H), 1.71–1.58 (m, 1H), 1.24–1.29 (m, 12H), 1.26 (s, 9H), 0.88 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H); δ_C 174.9 (C), 58.7 (CH), 56.6 (C), 34.0, 31.8, 29.3, 29.1, 29.0, 25.1 (CH₂), 22.7 (CH₃), 22.6 (CH₂), 14.0 (CH₃); LRMS (EI) *m/z* 187 (M⁺-C₄H₈SO, 0.4%), 131 (10), 75 (43), 57 (100); HRMS (ESI): Calculated for C₁₄H₃₃NO₂S (M⁺H) 292.1946, found 292.1935.

4.4.2. (S,S₂)-N-(tert-Butylsulfinyl)-2-amino-3-methylbutanoic acid **ent-4b**

White solid; mp 125–128 °C (hexane/CH₂Cl₂); [α]_D²³ = +84.2 (c 1.07, CHCl₃); *R*_f 0.69 (MeOH/CH₂Cl₂: 1/1); IR ν (KBr) 3269, 2958, 2929, 2872, 1721, 1384, 1257, 1024, 1014 cm⁻¹; δ_H 4.45 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 7.8, 5.0 Hz, 1H), 2.16–2.05 (m, 1H), 1.31 (s, 9H), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); δ_C 173.9 (C), 64.0 (CH), 56.9 (C), 32.1 (CH), 22.85, 19.3, 17.2 (CH₃); LRMS (EI) *m/z* 165 (M⁺-C₄H₈, 17%), 119 (42), 105 (10), 72 (33), 57 (100), 56 (27).

4.4.3. (R,R₂)-N-(tert-Butylsulfinyl)-2-amino-4-phenylbutanoic acid **4c**

White solid; mp 88–90 °C (hexane/CH₂Cl₂); [α]_D²³ = -19.8 (c 1.00, CHCl₃); *R*_f 0.55 (MeOH/CH₂Cl₂: 1/1); IR ν (KBr) 3168, 3021, 2957, 2928, 2864, 1724, 1455, 1245, 1210, 1105, 1036, 901, 759, 700 cm⁻¹; δ_H 7.36–7.07 (m, 5H), 6.61 (br s, 1H), 4.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.97–3.84 (m, 1H), 2.81–2.60 (m, 2H), 2.21–2.05 (m, 1H), 2.04–1.90 (m, 1H), 1.30 (s, 9H); δ_C 174.3, 140.8 (C), 128.5, 128.4, 126.2, 58.4 (CH), 56.8 (C), 35.8, 31.5 (CH₂), 22.8 (CH₃); LRMS (EI) *m/z* 178 (M⁺-C₄H₈O, 0.6%), 164 (31), 132 (9), 117 (40), 91 (48), 77 (9), 65 (9), 57 (100); HRMS (ESI): Calculated for C₁₄H₂₂NO₃ (M⁺H) 284.1320, found 284.1307.

4.4.4. (R,R₂)-N-(tert-Butylsulfinyl)-2-amino-2-methylbutanoic acid **4f**

Yellow oil; [α]_D²³ = -70.1 (c 0.79, CH₂Cl₂); *R*_f 0.71 (MeOH/CH₂Cl₂: 1/2); IR ν (KBr) 3180, 3055, 2980, 2939, 1726, 1460, 1367, 1265, 1008, 733 cm⁻¹; δ_H 9.26 (br, 1H), 4.71 (s, 1H), 1.91–1.67 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.27 (s, 9H), 0.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); δ_C 176.5, 62.1, 56.4 (C), 33.1 (CH₂), 23.3, 22.8, 8.12 (CH₃); LRMS (EI) *m/z* 161 (M⁺-C₃H₆O, 0.5%), 160 (10), 159 (97), 103 (52), 88 (15), 75 (12), 74 (61), 70 (79), 57 (100); HRMS (ESI): Calculated for C₉H₂₀NO₃ (M⁺H) 222.1164, found 222.1152.

4.4.5. (R,R₂)-N-(tert-Butylsulfinyl)-2-amino-2-methylheptanoic acid **4g**

Colorless oil; [α]_D²³ = -20.6 (c 1.77, CH₂Cl₂); *R*_f 0.76 (MeOH/CH₂Cl₂: 1/2); IR ν (KBr) 3173, 3046, 2956, 2929, 2871, 1721, 1525, 1460, 1151, 1025, 874, 735 cm⁻¹; δ_H 8.21 (br s, 1H), 4.69 (s, 1H), 1.83–1.68 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.24–1.32 (m, 15H), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H); δ_C 176.7, 61.7, 56.4 (C), 40.3, 31.8 (CH₂), 23.5 (CH₃), 23.3 (CH₂), 22.8 (CH₃), 22.4 (CH₂), 13.9 (CH₃); LRMS (EI) *m/z* 207 (M⁺-C₄H₈, 0.5%), 201 (28), 145 (17), 112 (10), 89 (100), 74 (15), 57 (37); HRMS (ESI): Calculated for C₁₂H₂₀NO₃ (M⁺H) 264.1633, found 264.1624.

4.5. (S,S₂)-N¹-(Benzyloxycarbonyl)-N²-(tert-butylsulfinyl)-3-methylbutane-1,2-diamine **ent-6b**

To a solution of compound **ent-3b** (160 mg, 0.68 mmol) and NiCl₂·6H₂O (161.4 mg, 0.68 mmol) in dry MeOH (5 mL) under argon at -5 °C was slowly added NaBH₄ (128.8 mg, 2.31 mmol). The mixture was stirred at the same temperature for 25 min, quenched with a saturated NaHCO₃ aqueous solution (5 mL), and filtered through Celite. The filtrate was concentrated under vacuum (15 Torr), and extracted with EtOAc (3 × 15 mL), dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated (15 Torr) to give 103.5 mg of crude diamine derivative **ent-5b** as a brown oil (0.5 mmol, 74% yield). Next, a solution of **ent-5b** (103 mg, 0.50 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) was added to a 2 M NaOH aqueous solution (1.25 mL) at 0 °C. Next, CbzCl (0.128 mg, 0.106 mL, 0.75 mmol) was added slowly to the reaction mixture and the system was allowed to reach 23 °C over 1 h. The reaction was quenched with brine (10 mL), extracted with EtOAc (3 × 15 mL),

dried over anhydrous MgSO₄, and evaporated (15 Torr) to give 88 mg (0.26 mmol, 52% overall yield) of compound **ent-6b**. Colorless oil; [α]_D²³ = +56 (c 1.04, CH₂Cl₂); *R*_f 0.41 (hexane/EtOAc: 1/1); IR ν (KBr) 3290–3245, 3057, 3035, 2960, 2928, 2872, 1705, 1535, 1264, 1042, 1027 cm⁻¹; δ_H 7.38–7.25 (m, 5H), 6.32 (br s, 1H), 5.15–5.06 (m, 2H), 3.55–3.48 (m, 1H), 3.40 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.13–3.06 (m, 2H), 1.81–1.73 (m, 1H), 1.24 (s, 9H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.91 (3H, d, *J* = 6.8, CH₃); δ_C 157.2 (C), 136.7 (C), 128.3, 127.8, 127.7 (CH), 66.5 (CH₂), 63.7 (CH), 56.25 (C), 44.35 (CH₂), 31.8 (CH), 22.8, 19.5, 17.6 (CH₃); LRMS (EI) *m/z* 205 (M⁺-BnOCO, 7%), 176 (11), 91 (100), 72 (44), 65 (13), 55 (10); HRMS (ESI): Calculated for C₁₇H₂₉N₂O₂S (M⁺H) 431.1899, found 341.1885.

4.6. General procedure for the synthesis of α-amino ketone derivatives **8**

To a solution of the corresponding β-nitroamine derivative **7** (0.4 mmol) in MeOH (2.8 mL) was added dropwise a freshly prepared solution of KOH (26.4 mg, 0.4 mmol) in MeOH (4 mL) under argon at 0 °C. After stirring for an additional 15 min, a solution of KMnO₄ (42.4 mg, 0.27 mmol) and MgSO₄ (35.4 mg, 0.30 mmol) in water (6 mL) was added dropwise. Next, the reaction mixture was stirred for approximately 3 h at 0 °C and then filtered over a layer of Celite using EtOAc (25 mL). The organic layer was washed with brine (2 × 15 mL), dried with anhydrous MgSO₄, and evaporated (15 Torr) to give pure compounds **8**. Yields are given in Table 6. Physical and spectroscopic data follow.

4.6.1. (R,R₂)-N-(tert-Butylsulfinyl)-3-aminoundecan-2-one **8a**

White wax; [α]_D²³ = -146.7 (c 1.07, CH₂Cl₂); *R*_f 0.37 (hexane/EtOAc: 1/2); IR ν (KBr) 3257, 2923, 2855, 1714, 1458, 1362, 1078 cm⁻¹; δ_H 4.53 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.04 (dt, *J* = 6.9, 4.7 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.91–1.71 (m, 1H), 1.73–1.51 (m, 1H), 1.23–1.29 (m, 21H), 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H); δ_C 206.9 (C), 63.0 (CH), 55.8 (C), 32.7, 31.7, 29.3, 29.2, 29.1 (CH₂), 26.9 (CH₃), 24.5 (CH₂), 22.6 (CH₃), 22.5 (CH₂), 14.03 (CH₃); LRMS (EI) *m/z* 189 (M⁺-C₄H₈-COCH₃, 32%), 142 (100), 140 (34), 84 (13), 83 (12), 70 (25), 69 (27), 57 (18), 56 (41), 55 (36); HRMS (ESI): Calculated for C₁₅H₃₂NO₂S (M⁺H) 290.2154, found 290.2163.

4.6.2. (R,R₂)-N-(tert-Butylsulfinyl)-3-amino-4-methylpentan-2-one **8b**

Yellow oil; [α]_D²³ = -136.0 (c 0.23, CH₂Cl₂); *R*_f 0.36 (hexane/EtOAc: 1/2); IR ν (KBr) 3252, 2960, 2924, 2871, 2854, 1714, 1463, 1364, 1287, 1070 cm⁻¹; δ_H 4.53 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 6.4, 3.4 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.23–2.14 (m, 1H), 1.28 (s, 9H), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.74 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); δ_C 207.0 (C), 68.4 (CH), 56.3 (C), 30.9 (CH₃), 27.6 (CH), 22.9, 20.3, 15.9 (CH₃); LRMS (EI) *m/z* 163 (M⁺-C₄H₈, 33%), 145 (13), 120 (100), 112 (15), 103 (16), 102 (16), 85 (12), 72 (20), 62 (24), 57 (100), 56 (16); HRMS (ESI): Calculated for C₁₀H₂₀NO₂S (M⁺H) 220.1371, found 220.1362.

4.6.3. (R,R₂)-N-(tert-Butylsulfinyl)-3-amino-5-phenylpentan-2-one **8c**

White wax; [α]_D²³ = -99.2 (c 1.00, CH₂Cl₂); *R*_f 0.26 (hexane/EtOAc: 1/2); IR ν (KBr) 3262, 2955, 2925, 2859, 1713, 1455, 1361, 1062, 735, 699 cm⁻¹; δ_H 7.38–7.07 (m, 5H), 4.63 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.12–4.01 (m, 1H), 2.77–2.54 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.19–2.08 (m, 1H), 2.00–1.85 (m, 1H), 1.31 (s, 9H); δ_C 206.6, 140.6 (C), 128.6, 128.4, 126.3, 62.5 (CH), 56.0 (C), 34.6, 30.9 (CH₂), 26.9, 22.7 (CH₃); LRMS (EI) *m/z* 176 (M⁺-C₄H₈O, 12%), 175 (100), 158 (13), 143 (10), 132 (75), 130 (22), 117 (21), 115 (48), 91 (48), 77 (11), 65 (11); HRMS (ESI): Calculated for C₁₁H₁₃NO (M⁺-C₄H₈O) 175.0997, found 175.1002.

372

M. J. García-Muñoz et al. / Tetrahedron: Asymmetry 25 (2014) 362–372

4.6.4. (*R,R*)-*N*-(*tert*-Butylsulfinyl)-3-amino-5-methylhexan-2-one 8h

White solid, mp 63–66 (hexane/CH₂Cl₂); $[\alpha]_D^{23} = -168.5$ (c 0.79, CH₂Cl₂); *R*_f 0.36 (hexane/EtOAc: 1/2); IR ν (KBr) 3262, 2958, 2929, 2870, 1707, 1359, 1170, 1040, 887 cm⁻¹; δ_H 4.50 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.07–3.90 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.91–1.75 (m, 1H), 1.57–1.34 (m, 2H), 1.26 (s, 9H), 0.97 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); δ_C 207.7 (C), 62.1 (CH), 56.0 (C), 42.2 (CH₂), 27.1 (CH₃), 24.5 (CH), 23.3, 22.7, 21.4 (CH₃); LRMS (EI) *m/z* 177 (M⁺–C₄H₈, 24%), 134 (100), 117 (10), 116 (15), 78 (20), 71 (11), 57 (50); HRMS (EI): Calculated for C₇H₁₅NO₂S (M⁺–C₄H₈) 177.0823, found 177.0848.

4.6.5. (*R,R*)-*N*-(*tert*-Butylsulfinyl)-3-amino-4-phenylbutan-2-one 8i

Yellow oil; $[\alpha]_D^{23} = -122.0$ (c 1.04, CH₂Cl₂); *R*_f 0.27 (hexane/EtOAc: 1/2); IR ν (KBr) 3255, 2950, 2924, 2860, 1714, 1456, 1362, 1060, 733, 699 cm⁻¹; δ_H 7.36–7.11 (m, 5H), 4.47 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.25 (ddd, *J* = 8.5, 6.8, 4.9 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 14.0, 5.7 Hz, 1H), 2.87 (dd, *J* = 14.0, 7.6 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.14 (s, 9H); LRMS (EI) *m/z* 211 (M⁺–C₄H₈, 5%), 120 (100), 91 (18), 57 (49); HRMS (ESI): Calculated for C₁₄H₂₂NO₂S (M⁺+) 268.1371, found 268.1364.

Acknowledgements

We thank the Spanish Ministerio de Ciencia e Innovación (Grant No. CTQ2007-65218, Consolider Ingenio 2010-CSD-2007-0006 and CTQ2011-24165), the Generalitat Valenciana (Grant No. PROMETEO/2009/039 and FEDER) and the University of Alicante for generous and continuous financial support.

References

- For reviews, see: (a) Friestad, G. K.; Mathies, A. K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2541–2569; (b) Vilaivan, T.; Bhanthumnavin, W.; Sritana-Anant, Y. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1315–1392; (c) Petriani, M.; Toregiani, E. *Synthesis* **2007**, 159–186.
- For a review, see: Noble, A.; Anderson, J. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 2887–2939.
- Westermann, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 151–153.
- Ono, N. *The Nitro Group in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: New York, 2001.
- Marqués-López, E.; Merino, P.; Tejero, T.; Herrera, R. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2401–2420.
- For recent reviews, see: (a) Lin, G.-Q.; Xu, M.-H.; Zhong, Y.-W.; Sun, X.-W. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 831–840; (b) Ferreira, F.; Botuha, C.; Chemla, F.; Pérez-Luna, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1162–1186; (c) Robak, M. A. T.; Herbage, M. A.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3600–3740.
- (s) Weiss, D. J.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1317–1320; (b) Weiss, D. A.; Ellman, J. A. *Org. Synth.* **2005**, *82*, 157–165.
- (a) Wakayama, M.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2646–2650; (b) Aggarwal, V. K.; Barbero, N.; McGarrigle, E. M.; Mickle, G.; Navas, R.; Suárez, J. R.; Untchank, M. G.; Yar, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3482–3484.
- Dema, H. K.; Foubelo, F.; Yus, M. *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 1790–1798.
- (a) García Ruano, J. L.; Topp, M.; López-Cantarero, J.; Alemán, J.; Remulán, M. J.; Cid, M. B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4407–4410; (b) García Ruano, J. L.; López-Cantarero, J.; De Haro, T.; Alemán, J.; Cid, M. B. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 12197–12203.
- Weng, J.; Li, Y.-R.; Wang, R.-B.; Li, F.-Q.; Liu, C.; Chan, A. S. C.; Lu, G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3125–3128.
- Zhang, F.; Liu, Z.-J.; Liu, J.-T. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3625–3628.
- Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; Alvarado, N.; Soengas, R. G. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1736–1744.
- Sirvent, J. A.; Foubelo, F.; Yus, M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2543–2545.
- García-Muñoz, M. J.; Zacconi, F.; Foubelo, F.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1287–1295.
- Matt, C.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 234–235.
- Nose, A.; Kudo, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 1159–1161.
- Steliou, K.; Poupart, M.-A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4971–4973.
- Reddy, L. R.; Gupta, A. P.; Liu, Y. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3409–3425.
- Almansa, R.; Gujjarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2484–2491.
- (a) Mukade, T.; Dragoli, D. R.; Ellman, J. A. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 590–596; (b) Tanuwidjaja, J.; Peltier, H. M.; Lewis, J. C.; Schenkel, L. B.; Ellman, J. A. *Synthesis* **2007**, 3385–3391.
- Schenkel, L. B.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3621–3624.
- Liu, C.; Cogan, D. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1278–1284.
- Nielsen, L.; Lindsay, K. B.; Faber, J.; Nielsen, N. C.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10035–10044.
- Sirvent, J. A.; Foubelo, F.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2461–2471.

VII. 3. Stereoselective Aza-Henry Reaction of Chiral *tert*-Butanesulfinyl Imines with Methyl or Ethyl 4-Nitrobutanoate: Easy access to Enantioenriched 6-Substituted Piperidine-2,5-diones

García-Muñoz, M. J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Heterocycles* **2015**, *90*, 1419

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

HETEROCYCLES, Vol. 90, No. 2, 2015, pp. 1419 - 1432, © 2015 The Japan Institute of Heterocyclic Chemistry
Received, 5th August, 2014, Accepted, 2nd October, 2014, Published online, 14th October, 2014
DOI: 10.3987/COM-14-S(K)103

**STEREOSELECTIVE AZA-HENRY REACTION OF CHIRAL
tert-BUTANESULFINYL IMINES WITH METHYL OR ETHYL
4-NITROBUTANOATE: EASY ACCESS TO ENANTIOENRICHED
6-SUBSTITUTED PIPERIDINE-2,5-DIONES**

M. Jesús García-Muñoz, Francisco Foubelo,* and Miguel Yus*

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias, Instituto de Síntesis Orgánica (ISO), and Centro de Innovación en Química Avanzada (ORFEO-CINQA), Universidad de Alicante, Apdo. 99, 03080 Alicante, Spain

Abstract – The base-catalyzed addition of 4-nitrobutanoates **6** to *N-tert*-butanesulfinyl imines **8** under solvent-free reaction conditions proceeded with high face diastereoselectivity. The resulting β -nitroamine derivatives **9** were easily transformed into 6-substituted piperidine-2,5-diones **11** upon removal of the sulfinyl group with concomitant δ -lactam formation and functional group transformation under Nef reaction conditions.

Substituted piperidine-2,5-diones are versatile building blocks in organic synthesis because they can be transformed very easily into substituted piperidin-3-ols with high control of the stereochemistry. It is known that the piperidine ring is widely represented in many natural products and can exhibit broad range of biological activities.¹ Particularly, systems with the piperidin-2-ol skeleton having substituents at 2-position² and 6-position³ are of great pharmacological interest. For instance, (+)-febrifugine (**1**) is a natural product isolated from *Dichroa febrifuga*,⁴ a plant used in traditional Chinese medicine to treat malaria (Figure 1). A synthetic propanoic acid derivative **2**, with a 3-hydroxyl-2-piperidinyl unit, showed a potent in vitro activity as a GABA receptor binder, similar to that displayed by baclofen.⁵ Several 2,6-disubstituted piperidin-3-ols have been isolated from the African savanna plant, *Prosopis africana*. Among them, (+)-prosopphylline (**3**) displays antibiotic and anesthetic properties (Figure 1).⁶

This paper is dedicated to Professor Isao Kuwajima on occasion of his 77th birthday.

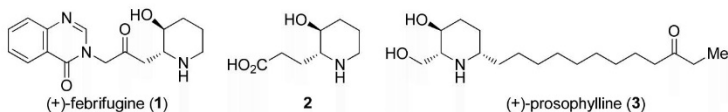
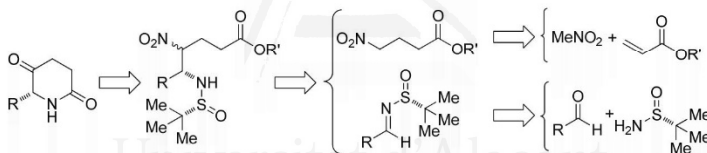


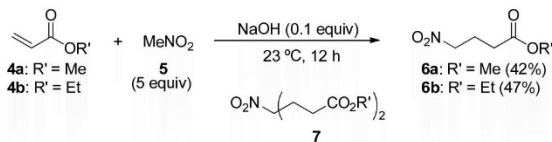
Figure 1

Most of the enantioselective syntheses of substituted piperidin-3-ols reported until today are based on the chiral pool synthesis using amino acid and sugar derivatives as starting materials.⁷ Other stereoselective syntheses included as key steps nucleophilic additions of organomagnesium compounds to chiral oximes⁸ and enzymatic resolution of racemic compounds.^{2,9} Continuing our interest in the use of *N*-*tert*-butanesulfinyl imines¹⁰ as electrophiles, we envisioned a straightforward synthesis of 6-substituted piperidin-2,5-diones, based on the diastereoselective aza-Henry reaction of methyl or ethyl 4-nitrobutanoate and these chiral imines.¹¹ Our retrosynthetic analysis for the preparation of target 6-substituted piperidin-2,5-diones is depicted on Scheme 1.



Scheme 1

Methyl and ethyl 4-nitrobutanoate (**6a** and **6b**, respectively) were prepared in reasonable yields (42 and 47%, respectively) from the corresponding acrylate **4** and an excess of nitromethane (**5**) in the presence of 0.1 equivalents of sodium hydroxide at 0 to 23 °C for 12 h. The reaction is performed without an additional solvent. In spite of working with an excess of nitromethane (**5**), compounds resulting from double conjugate addition **7** were also isolated as undesirable side reaction products (Scheme 2).



Scheme 2

As depicted in Scheme 1, our approach to the synthesis of target 6-substituted piperidine-2,5-diones commenced with the diastereoselective aza-Henry reaction of methyl or ethyl 4-nitrobutanoate (**6a** or **6b**, respectively) with *N*-*tert*-butanesulfinyl imines **8**. These chiral imines **8** were easily accessible from (*R*)-*tert*-butanesulfinamide and the corresponding aldehyde.¹² First, imine **8a** (derived from 3-phenylpropanal) was taken as the model compound in order to determine the optimal reaction conditions to carry out the coupling of nitro compounds **6** with chiral imines **8**. Sodium bicarbonate has recently been used successfully in our group as a promoter of the condensation of nitromethane (**5**) and nitroethane with sulfinyl imines **8**.^{10c} The reaction of 3 equivalents of methyl 4-nitrobutanoate (**6a**) with **8a** in the presence of 2 equivalents of sodium bicarbonate at 60 °C for 3 days led to the expected aza-Henry product **9aa** in relatively low yield (Table 1, entry 1). Ethyl 4-nitrobutanoate (**6b**), under the same reaction conditions, produced **9ab** even in lower yield (Table 1, entry 2). Very low yield was also obtained when the reaction was performed under sonication for 7 h, using the same reaction mixture of **6a**, **8a** and sodium bicarbonate (Table 1, entry 3). Interestingly, yield was significantly improved (from 37 to 80%) when the coupling of **6a** and **8a** was performed in the presence of 0.2 equivalents of sodium hydroxide as a base at 40 °C for 24 h (Table 1, entry 4). Fortunately, the sodium hydroxide promoted reaction of imine **8a** with ethyl 4-nitrobutanoate (**6b**) led to expected adduct **9ab** in a satisfactory 76% isolated yield (Table 1, entry 5). In order to broaden the scope of the sodium hydroxide promoted aza-Henry reaction, we applied the optimized conditions depicted in Table 1, entries 4 and 5, to *N*-*tert*-butanesulfinyl imines **8b** and **8c**. Thus, the reaction of imine **8b** derived from isovaleraldehyde with methyl and ethyl 4-nitrobutanoate (**6**) gave compounds **9ba** and **9bb** in 69 and 50% yield, respectively (Table 1, entries 6 and 7). Meanwhile, the reactions of nitro compounds **6** with chiral imine **8c** derived from nonanal produced the expected adducts **9ca** and **9cb** in near 50% yield (Table 1, entries 8 and 9). In these reactions, two stereogenic centers are generated, and diastereomeric ratios shown on Table 1 refer to the face selectivity. Regarding the second stereogenic center, an almost 1:1 mixture of epimers were always obtained, due probably to the reaction conditions (prolonged reaction times in the presence of a base), considering that an acidic proton remains in **9**, so epimerization could take place rapidly. Nucleophilic additions of nitro compounds **6** to chiral imines **8** takes place with relatively high diastereoselectivity, diastereomeric ratios ranging in all cases from 87:13 (Table 1, entry 5) to 98:2 (Table 1, entry 6). The stereochemical pathway of these nucleophilic additions to chiral sulfinyl imines was previously studied in depth by us^{10c} and others.¹³ It was always found that in the case of chiral imines **8** with *R* configuration at the sulphur atom, the attack of the nucleophile occurs predominantly to the *Si*-face of the imine, so the configuration assigned to the newly created stereogenic center bonded to the nitrogen atom in compounds **9** is based in this assumption.

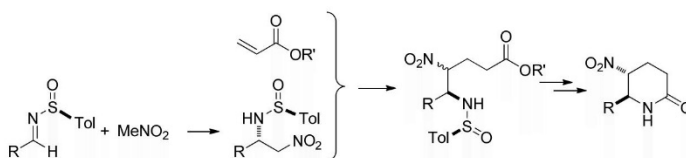
Table 1. Aza-Henry reaction of chiral imines **8** with alkyl 4-nitrobutanoates **6**^a

6a: R' = Me
6b: R' = Et
8a: R = Ph(CH₂)₂
8b: R = *i*-PrCH₂
8c: R = Me(CH₂)₇

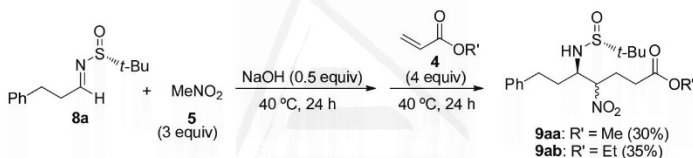
Entry	Reaction Conditions	Compound 9		
		R	R'	No. (Yield) ^b dr ^c
1	8a, 6a (3 equiv), NaHCO ₃ (2 equiv), 60 °C, 3 d	Ph(CH ₂) ₂	Me	9aa (37%) ND
2	8a, 6b (3 equiv), NaHCO ₃ (2 equiv), 60 °C, 3 d	Ph(CH ₂) ₂	Me	9ab (<10%) ND
3	8a, 6a (3 equiv, NaHCO ₃ (2 equiv,))), 7 h	Ph(CH ₂) ₂	Me	9aa (<10%) ND
4	8a, 6a (3 equiv), NaOH (0.2 equiv), 40 °C, 24 h	Ph(CH ₂) ₂	Me	9aa (80%) 95:5
5	8a, 6b (3 equiv), NaOH (0.2 equiv), 40 °C, 24 h	Ph(CH ₂) ₂	Et	9ab (76%) 87:13
6	8b, 6a (3 equiv), NaOH (0.2 equiv), 40 °C, 24 h	<i>i</i> -PrCH ₂	Me	9ba (69%) 98:2
7	8b, 6b (3 equiv), NaOH (0.2 equiv), 40 °C, 24 h	<i>i</i> -PrCH ₂	Et	9bb (50%) 95:5
8	8c, 6a (3 equiv), NaOH (0.2 equiv), 40 °C, 24 h	Me(CH ₂) ₇	Me	9ca (45%) 92:8
9	8c, 6b (3 equiv), NaOH (0.2 equiv), 40 °C, 24 h	Me(CH ₂) ₇	Et	9cb (49%) 90:10

^a All the reactions were carried out with 0.2 mmol of aldimine **8**. ^b Yield was determined for isolated compound after column chromatography. ^c The diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR of the crude reaction mixture and refers to the facial selectivity.

Compounds of type **9** were previously prepared by García Ruano, Cid and co-workers, following a slightly different strategy. They performed first the nucleophilic addition of nitromethane (**5**) to a chiral *N-p*-toluenesulfinyl imine, and subsequently, the DBU-promoted Michael addition of the resulting β-nitroamino derivative to the corresponding acrylate. These compounds were later transformed into the 6-substituted 5-nitropiperidin-2-ones as shown in Scheme 3.¹⁴

**Scheme 3**

We found also of interest, to reach compounds **9** through a one-pot multicomponent assembling of nitromethane (**5**), chiral imines **8** and acrylates **4**. Benefits of the multicomponent processes use to include decreased operational costs associated with time and labor. For that reason we studied first this reaction with chiral aldimine **8a** as a model imine. Different reaction conditions were applied (stoichiometry, temperature, reaction time, base, reagents addition order, solvent) and the highest yield of the expected adducts **9aa** and **9ab** were obtained when the imine **8a** reacted first with 3 equivalents of nitromethane (**5**) in the presence of 0.5 equivalents of sodium hydroxide at 40 °C for 24 h, and after that, 4 equivalents of the corresponding acrylate **4** were added maintaining the reaction mixture at the same temperature for 24 additional hours. The methyl ester derivative **9aa** was obtained in 30% yield and the ethyl derivative **9ab** in 35% yield (Scheme 4). The here described one-pot methodology does not seem to be superior to the multistep strategy previously commented.



Scheme 4

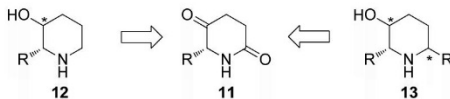
Removal of the *tert*-butanesulfinyl group in compounds **9** was achieved under acidic conditions. Further treatment of the initially formed ammonium chloride salt with an aqueous saturated solution of sodium bicarbonate produced the free amine, which underwent rapid intramolecular cyclization to give 6-substituted 5-nitropiperidin-2-one **10** as a mixture of diastereoisomers in an almost 3:1 ratio, *trans*-isomer being the major component of the mixture. Pure diastereoisomers were obtained after column chromatography purification. In general, yields were slightly higher in the case of the methyl ester derivatives (Table 2). Finally, compounds **10**, as a diastereomeric mixture, were transformed into piperidine-2,5-diones **11** under typical Nef reaction conditions. First treatment with sodium methoxide in methanol to generate the corresponding nitronate at room temperature, followed by addition of a methanolic solution of sulfuric acid and final hydrolysis at low temperature. After that, the expected dione **11** was formed along with the corresponding dimethyl acetal, since the protonation of the nitronate was performed in a mixture of methanol and water. A second hydrolysis at 100 °C in water under acidic conditions of the residue resulting after removing of volatile solvents gave the expected piperidine-2,5-dione **11** as a single isomer (Table 2).

Table 2. Synthesis of 6-substituted piperidine-2,5-diones **11** from compounds **9**

Entry	Starting Compound 9			Compound 10		Compound 11	
	R	R'	No.	R	No. (Yield) ^a	R	No. (Yield) ^b
1	Ph(CH ₂) ₂	Me	9aa	Ph(CH ₂) ₂	10a (40%)	Ph(CH ₂) ₂	11a (66%)
2	Ph(CH ₂) ₂	Et	9ab	Ph(CH ₂) ₂	10a (23%)	Ph(CH ₂) ₂	11a (66%)
3	<i>i</i> -PrCH ₂	Me	9ba	<i>i</i> -PrCH ₂	10b (43%)	<i>i</i> -PrCH ₂	11b (55%)
4	<i>i</i> -PrCH ₂	Et	9bb	<i>i</i> -PrCH ₂	10b (47%)	<i>i</i> -PrCH ₂	11b (55%)
5	Me(CH ₂) ₇	Me	9ca	Me(CH ₂) ₇	10c (60%)	Me(CH ₂) ₇	11c (50%)
6	Me(CH ₂) ₇	Et	9cb	Me(CH ₂) ₇	10c (50%)	Me(CH ₂) ₇	11c (50%)

^a Combined yield was determined for the mixture of diastereoisomers after column chromatography purification. ^b Yield was determined for isolated compounds after column chromatography.

In summary, enantioenriched 6-substituted piperidine-2,5-diones **11** were prepared in few synthetic operations from commercially available starting materials. The methodology presented here comprised as key steps a diastereoselective addition of a 4-nitrobutanoate to a chiral sulfanyl imine, and a Nef reaction for the transformation of the nitro group into ketone. Studies are currently in progress trying to find reaction conditions for the stereoselective transformation of 6-substituted piperidine-2,5-diones **11** into 2-substituted piperidin-3-ols **12** and 2,6-disubstituted piperidin-3-ols **13** (Scheme 5), compounds of potential biological activity.

**Scheme 5****EXPERIMENTAL**

All chemicals were commercially available (Acros, Aldrich). TLC was performed on Merck silica gel 60 F₂₅₄, using aluminum plates and visualized with phosphomolybdic acid (PMA) stain. Chromatographic purification was performed by flash chromatography using Merck silica gel 60 (0.040-0.063 mm) and

hexane/EtOAc as eluent. Low-resolution electron impact (EI) mass spectra were obtained at 70eV on Agilent GC/MS-5973N apparatus equipped with a HP-5MS column (Agilent technologies, 30 m \times 0.25 mm) and high resolution mass spectra (HRMS-ESI) were obtained on a Waters LCT Premier XE apparatus equipped with a time of flight (TOF) analyzer and the samples were ionized by ESI techniques and introduced through an ultra-high pressure liquid chromatograph (UPLC) model Waters ACQUITY H CLASS. IR spectra were measured (film) with a Nicolet Impact 510 P-FT Spectrometer. NMR spectra were recorded with a Bruker AC-300 using CDCl₃ as the solvent and TMS as internal standard. Optical rotations were measured on a Perkin Elmer 341 polarimeter. Starting aldimines **8a**,¹⁵ **8b**¹⁶ and **8c**¹⁷ were prepared according to the procedures reported in the literature from (*R*)-*tert*-butanesulfinamide and the corresponding aldehyde.

Preparation of 4-nitrobutanoates **6**. General procedure.

To a solution of NaOH (20 g, 0.5 mmol) in nitromethane (1.525 g, 1.3 mL, 25 mmol) was added the corresponding acrylate **4** (5 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 12 h and the system was allowed to reach room temperature. Then, the resulting mixture was hydrolyzed with H₂O (20 mL) and extracted with EtOAc (3 \times 15 mL). The organic layer was washed with brine (2 \times 10 mL), dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated (15 Torr). The resulting residue was purified by distillation under vacuum to give pure products **6**. Yields are given in Scheme 2. Physical and spectroscopic data follow.

Methyl 4-nitrobutanoate (6a).¹⁸ Colourless oil; bp 120-122 °C (2,4 mbar); *R*_f 0.45 (hexane/EtOAc: 3/1); IR ν (film) 2991, 2951, 1731, 1548, 1436, 1372, 1200, 1171 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.49 (2H, t, *J* = 6.6 Hz, CH₂), 3.71 (3H, s, Me), 2.48 (2H, t, *J* = 6.8 Hz, CH₂), 2.40-2.21 (2H, m, CH₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 172.3 (C), 74.3 (CH₂), 51.9 (Me), 30.2, 22.3 (CH₂); LRMS (EI) *m/z* 116 (M⁺-MeO, 35%), 100 (9), 88 (11), 69 (10), 59 (100).

Ethyl 4-nitrobutanoate (6b).¹⁹ Colourless oil; bp 123-125 °C (2,4 mbar); *R*_f 0.46 (hexane/EtOAc: 3/1); IR ν (film) 2983, 2946, 2908, 1728, 1550, 1435, 1376, 1177, 1027 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.49 (2H, t, *J* = 6.6 Hz, CH₂), 4.16 (2H, q, *J* = 7.1 Hz, CH₂), 2.47 (2H, t, *J* = 6.8 Hz, CH₂), 2.32 (2H, quint, *J* = 6.8 Hz, CH₂), 1.27 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, Me); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.8 (C), 74.3, 60.9, 30.5, 22.4 (CH₂), 14.1 (Me); LRMS (EI) *m/z* 116 (M⁺-MeO, 35%), 100 (9), 88 (11), 69 (10), 59 (100).

Preparation of β -nitroamine derivatives **9** from nitrobutanoates **6** and chiral imines **8**. General procedure.

A mixture of the corresponding nitrocompound **6** (6.0 mmol), NaOH (16 mg, 0.4 mmol), and the corresponding *N-tert*-butanesulfinyl imine **8** (2.0 mmol) was stirred at 40 °C for 24 h. The resulting

mixture was hydrolyzed with H₂O (15 mL) and extracted with EtOAc (3 × 15 mL). The organic layer was washed with brine (2 × 10 mL), dried over anhydrous MgSO₄, and evaporated (15 Torr). The residue was purified by column chromatography (silica gel) to yield pure compounds **9**. Yields are given in Table 1. Physical and spectroscopic data follow.

(4R*,5R,R_S)-Methyl *N*-(*tert*-butanesulfinyl)-5-amino-4-nitro-7-phenylheptanoate (9aa). Mixture of diastereoisomers (1:1); yellow oil; *R_f* 0.31 (hexane/EtOAc: 1/1); IR ν (film) 2947, 2927, 2868, 1734, 1546, 1454, 1437, 1364, 1174, 1052, 749, 700 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.10 (10H, m, ArH), 5.00-4.91 (1H, m, CH), 4.90-4.82 (1H, m, CH), 4.32 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, NH), 4.27 (1H, d, *J* = 9.5 Hz, NH), 3.69 (3H, s, Me), 3.68 (3H, s, Me), 3.64-3.46 (2H, m, CH₂), 2.97-2.77 (2H, m, CH₂), 2.77-2.56 (2H, m, CH₂), 2.54-2.19 (8H, m, 4 × CH₂), 1.95-1.78 (4H, m, 2 × CH₂), 1.31 [9H, s, Me₃C], 1.28 [9H, s, Me₃C]; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 172.3, 140.2 (C), 128.6, 128.4, 128.3, 126.3, 90.6, 89.6, 58.5, 57.8 (CH), 56.8, 56.7 (C), 51.9 (Me), 35.6, 32.4, 32.0, 31.8, 30.2, 29.6, 26.1, 25.0 (CH₂), 22.8, 22.7 (Me); LRMS (EI) *m/z* 264 [M⁺-Ph(CH₂)₂-Me, 33%], 232 (11), 231 (16), 218 (25), 217 (58), 207 (12), 185 (27), 183 (19), 158 (15), 143 (37), 141 (16), 139 (28), 133 (21), 132 (29), 129 (22), 128 (20), 115 (26), 91 (100), 77 (20), 65 (16), 55 (21); HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₂₉N₂O₅S (M+H) 385.1797, found 385.1791.

(4R*,5R,R_S)-Ethyl *N*-(*tert*-butanesulfinyl)-5-amino-4-nitro-7-phenylheptanoate (9ab). Mixture of diastereoisomers (1:1); yellow oil; *R_f* 0.28 (hexane/EtOAc: 1/1); IR ν (film) 2981, 2958, 2918, 1731, 1547, 1455, 1368, 1241, 1182, 1047, 700 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.07 (10H, m, ArH), 4.93 (1H, ddd, *J* = 9.0, 6.2, 2.5 Hz, CH), 4.87 (1H, dt, *J* = 6.9, 4.2 Hz, CH), 4.31 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, NH), 4.24 (1H, d, *J* = 9.5 Hz, NH), 4.13 (2H, q, *J* = 7.1 Hz, CH₂), 4.12 (2H, q, *J* = 7.1 Hz, CH₂), 3.66-3.43 (2H, m, 2 × CH), 2.95-2.74 (2H, m, CH₂), 2.76-2.53 (2H, m, CH₂), 2.52-2.15 (7H, m, 3 × CH₂, *CHH*), 2.14-1.97 (1H, m, *CHH*), 1.95-1.77 (3H, m, CH₂, *CHH*), 1.73-1.58 (1H, m, *CHH*), 1.30 [9H, s, Me₃C], 1.27 [9H, s, Me₃C], 1.24 (6H, t, *J* = 7.2 Hz, 2 × Me); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.9, 140.3 (C), 128.6, 128.4, 128.3, 126.3, 90.6, 89.6 (CH), 60.9, 60.8 (CH₂), 58.5, 57.8 (CH), 56.8, 56.6 (C), 35.7, 32.4, 32.0, 31.8, 30.4, 29.7, 26.1, 25.0 (CH₂), 22.8, 22.7, 14.1 (Me); LRMS (EI) *m/z* 313 [M⁺-Me₂C=CH₂-Et, 1%], 182 (47), 157 (20), 144 (14), 143 (100), 141 (25), 129 (32), 128 (28), 115 (20), 111 (13), 91 (67); HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₃₁N₂O₅S (M+H) 399.1954, found 399.1941.

(4R*,5R,R_S)-Methyl *N*-(*tert*-butanesulfinyl)-5-amino-7-methyl-4-nitrooctanoate (9ba). Mixture of diastereoisomers (1:1); yellow oil; *R_f* 0.30 (hexane/EtOAc: 1/1); IR ν (film) 3193, 2957, 2929, 2870, 1736, 1548, 1438, 1173, 1028 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.99-4.90 (1H, m, CH), 4.86-4.77 (1H, m, CH), 4.19 (1H, d, *J* = 9.1 Hz, NH), 4.15 (1H, d, *J* = 9.9 Hz, NH), 3.71 (3H, s, Me), 3.70 (3H, s, Me), 3.67-3.56 (2H, m, CH), 2.60-2.34 (6H, m, 3 × CH₂), 2.33-2.20 (1H, m, *CHH*), 2.20-2.09 (1H, m, *CHH*), 1.88-1.70 (2H, m, CH₂), 1.55-1.42 (2H, m, CH₂), 1.34-1.28 (2H, m, 2 × CH), 1.26 [9H, s, Me₃C], 1.25 [9H,

s, Me₃C], 0.93 (3H, d, $J = 0.9$ Hz, Me), 0.92 (3H, d, $J = 0.9$ Hz, Me), 0.90 (3H, d, $J = 1.9$ Hz, Me), 0.89 (3H, d, $J = 1.9$ Hz, Me); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 172.4, 172.3 (C), 91.1, 90.0, 57.8 (CH), 56.8 (C), 56.7 (CH), 56.6 (C), 52.0, 51.9 (Me), 42.6, 39.3, 30.5, 29.7, 26.0, 25.0 (CH₂), 24.3, 24.2 (CH), 23.4, 23.0, 22.8, 22.7, 21.3, 21.0 (Me); LRMS (EI) m/z 280 (M⁺-C₄H₈, 1%), 153 (29), 143 (15), 138 (11), 111 (100), 97 (83), 84 (13), 83 (19), 82 (19), 69 (18), 55 (27); HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₂₉N₂O₅S (M+H) 337.1797, found 337.1790.

(4R*,5R,R_s)-Ethyl *N*-(*tert*-butanesulfinyl)-5-amino-7-methyl-4-nitrooctanoate (9bb). Mixture of diastereoisomers (1:1); yellow oil; R_f 0.31 (hexane/EtOAc: 1/1); IR ν (film) 3218, 2958, 2870, 1732, 1546, 1365, 1181, 1051 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.00-4.90 (1H, m, CH), 4.88-4.78 (1H, m, CH), 4.25-4.78 (6H, m, 2 × NH, 2 × CH₂), 3.71-3.55 (2H, m, 2 × CH), 2.62-2.18 (10H, m, 5 × CH₂), 1.87-1.72 (2H, m, 2 × CH), 1.56-1.38 (2H, m, CH₂), 1.35-1.16 [24H, m, 2 × Me₃C, 2 × Me] 1.01-0.84 (12H, 4 × Me); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 172.0, 171.9 (C), 91.1, 89.9 (CH), 60.9, 60.8 (CH₂), 57.7 (CH), 56.7 (C), 56.6 (CH), 56.5 (C), 42.5, 39.3, 30.6, 29.9, 26.0, 25.0 (CH₂), 24.2, 24.1 (CH), 23.3, 23.0, 22.7, 22.6, 21.2, 21.0, 14.1 (Me); LRMS (EI) m/z 335 (M⁺-Me, 1%), 216 (38), 185 (10), 170 (56), 169 (71), 157 (20), 141 (100), 124 (13), 123 (94), 113 (47), 111 (29), 99 (44), 95 (40), 71 (67), 67 (37), 60 (16), 55 (53); HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₃₁N₂O₅S (M+H) 351.1954, found 351.1950.

(4R*,5R,R_s)-Methyl *N*-(*tert*-butanesulfinyl)-5-amino-4-nitrotridecanoate (9ca). Mixture of diastereoisomers (1:1); pale yellow oil; R_f 0.40 (hexane/EtOAc: 1/1); IR ν (film) 3242, 2953, 2925, 2925, 2855, 1736, 1547, 1056, 733 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.97-4.78 (2H, m, 2 × CH), 4.23 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, NH), 4.14 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, NH), 3.71 (3H, s, Me), 3.71 (3H, s, Me), 3.64-3.46 (2H, m, 2 × CH), 2.61-2.15 (8H, m, 4 × CH₂), 1.61-1.44 (8H, m, 4 × CH₂), 1.40-1.14 [38H, m, 10 × CH₂, 2 × Me₃C], 0.89 (6H, t, $J = 6.6$ Hz, 2 × Me); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 172.4 (C), 90.8, 89.7, 59.4, 58.6 (CH), 56.7, 56.6 (C), 52.0, 51.9 (Me), 33.8, 31.8, 30.4, 29.7, 29.3, 29.1, 29.0, 26.1, 25.9, 25.8 (CH₂), 22.8, 22.7 (Me), 22.6 (CH₂), 14.05 (Me); LRMS (EI) m/z 317 (M⁺-C₂H₃O₃, 3%), 270 (17), 256 (16), 238 (19), 224 (16), 208 (21), 196 (17), 187 (19), 140 (17), 110 (34), 97 (33), 96 (57), 95 (24), 85 (16), 83 (44), 82 (100), 81 (33), 80 (17), 79 (17), 71 (20), 69 (42), 68 (30), 67 (42), 64 (46), 59 (35), 57 (55), 56 (44), 55 (82), 54 (67), 53 (25); HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₃₇N₂O₅S (M+H) 393.2423, found 393.2418.

(4R*,5R,R_s)-Ethyl *N*-(*tert*-butanesulfinyl)-5-amino-4-nitrotridecanoate (9cb). Mixture of diastereoisomers (1:1); colourless oil; R_f 0.41 (hexane/EtOAc: 1/1); IR ν (film) 2957, 2925, 2856, 1734, 1547, 1365, 1181, 1053 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.97-4.78 (2H, m, CH), 4.27-4.02 (6H, m, 2 × NH, 2 × CH₂), 3.61-3.46 (2H, m, 2 × CH), 2.59-2.18 (10H, m, 5 × CH₂), 1.64-1.41 (6H, m, 3 × CH₂), 1.38-1.13 [44H, 10 × CH₂, 2 × Me, 2 × Me₃C], 0.88 (6H, t, $J = 6.7$ Hz, 2 × Me); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.9 (C), 90.8, 89.6 (CH), 60.9, 60.8 (CH₂), 59.3, 58.5 (CH), 56.6, 56.5 (C), 33.7, 31.7, 29.8,

29.3, 29.2, 29.1, 29.0, 28.9, 26.1, 25.8, 25.7, 25.0 (CH₂), 23.0, 22.7, 22.6 (Me), 22.5 (CH₂), 14.1, 14.0 (Me); LRMS (EI) *m/z* 335 (M⁺-C₄H₈-Me, 1%), 187 (18), 170 (11), 143 (20), 140 (20), 129 (50), 113 (19), 110 (24), 100 (49), 97 (30), 96 (43), 95 (31), 90 (24), 83 (35), 82 (42), 81 (42), 71 (22), 70 (14), 69 (55), 68 (17), 67 (39), 64 (36), 63 (18), 57 (63), 56 (37), 55 (100), 54 (27), 53 (16); HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₃₉N₂O₅S (M+H) 407.2580, found 407.2573.

Preparation of β -nitroamine derivatives 9aa and 9ab from nitromethane 5, acrylates 4 and chiral imine 8a. General procedure.

A mixture of NaOH (6 mg, 0.15 mmol), nitromethane (55 mg, 0.049 mL, 0.9 mmol) and the chiral imine **8a** (71 mg, 0.3 mmol) was stirred at 40 °C for 24 h. After that, the excess of nitromethane (**5**) is removed under vacuum (15 Torr). To the resulting residue the corresponding acrylate **4** (1.2 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 40 °C for additional 24 h. Then, the resulting mixture was hydrolyzed with H₂O (10 mL) and extracted with EtOAc (3 \times 10 mL). The organic layer was washed with brine (2 \times 10 mL), dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated (15 Torr). The residue was purified by column chromatography (silica gel, hexane/EtOAc) to yield pure compounds **9aa** and **9ab**. Yields are given in Scheme 4. Physical and spectroscopic data are given above.

Preparation of 6-substituted-5-nitropiperidin-2-ones 10. General procedure.

To a solution of the corresponding β -nitroamino derivative **9** (0.5 mmol) in THF (0.5 mL) was added dropwise a 6M solution of HCl (0.25 mL, 1.5 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at this temperature for 4 h and after that basified with saturated aqueous solution of NaHCO₃. Then stirring was continued at room temperature for 20 min. Then, the resulting mixture was extracted with EtOAc (3 \times 10 mL). The organic layer was washed with brine (2 \times 10 mL), dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated (15 Torr). The residue was purified by column chromatography (silica gel, hexane/EtOAc) to yield pure compounds **10**. Yields are given in Table 2. Physical and spectroscopic data follow.

(5S,6R)-5-Nitro-6-(2-phenylethyl)piperidin-2-one trans-(10a). White solid; mp 110-112 °C (hexane/CH₂Cl₂); [α]_D²⁰ +71 (*c* 0.79, CH₂Cl₂); *R*_f 0.25 (hexane/EtOAc: 1/2); IR ν (KBr) 3182, 3025, 2918, 2858, 1656, 1555, 1348, 1349, 802, 747, 698 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.08 (5H, m, ArH), 6.30 (1H, s, NH), 4.71-4.47 (1H, m, CH), 4.25-3.97 (1H, m, CH), 2.91-2.75 (1H, m, CHH), 2.76-2.63 (1H, m, CHH), 2.63-2.41 (3H, m, CH₂, CHH), 2.41-2.25 (1H, m, CHH), 2.00-1.82 (2H, m, CH₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.7, 139.4 (C), 128.9, 128.2, 126.7, 82.7, 54.0 (CH), 36.3, 31.2, 27.7, 23.8 (CH₂); LRMS (EI) *m/z* 248 (M⁺, 0.5%), 202 (22), 201 (100), 143 (13), 105 (13), 97 (59), 92 (16), 91 (96), 69 (11), 65 (11), 55 (14); HRMS (ESI) calcd for C₁₃H₁₇N₂O₃ (M+H) 249.1239, found

249.1227.

(5R,6R)-5-Nitro-6-(2-phenylethyl)piperidin-2-one cis-(10a). White solid; mp 108-113 °C (hexane/CH₂Cl₂); [α]_D²⁰ +85 (*c* 1.04, CH₂Cl₂); *R*_f 0.12 (hexane/EtOAc: 1/2); IR ν (KBr) 3187, 3070, 2941, 2922, 1655, 1540, 1405, 747, 704 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.14 (5H, m, ArH), 6.84 (1H, s, NH), 4.87 (1H, dd, *J* = 9.7, 4.5 Hz, CH), 3.86-3.68 (1H, m, CH), 2.94-2.60 (3H, m, CH₂, CHH), 2.60-2.38 (2H, m, CH₂), 2.30-2.14 (1H, m, CHH), 1.89 (2H, dd, *J* = 14.8, 7.6 Hz, CH₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.7, 139.5 (C), 128.7, 128.3, 126.6, 80.8, 53.0 (CH), 33.2, 31.4, 27.2, 22.9 (CH₂); LRMS (EI) *m/z* 248 (M⁺, 1%), 202 (24), 201 (100), 143 (16), 105 (11), 97 (63), 92 (14), 91 (93), 69 (14), 55 (17); HRMS (ESI) calcd for C₁₃H₁₇N₂O₃ (M+H) 249.1239, found 249.1229.

(5S,6R)-6-Isobutyl-5-nitropiperidin-2-one trans-(10b). White solid; mp 127-129 °C (hexane/CH₂Cl₂); [α]_D²⁰ +49 (*c* 0.78, CH₂Cl₂); *R*_f 0.21 (hexane/EtOAc: 1/3); IR ν (KBr) 3193, 3074, 2957, 2927, 2868, 1657, 1555, 1406, 1375, 1353, 779 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.48 (1H, s, NH), 4.51 (1H, dt, *J* = 6.8, 4.8 Hz, CH), 4.13 (1H, ddd, *J* = 9.8, 6.2, 2.0 Hz, CH), 2.63-2.50 (3H, m, CH₂, CHH), 2.50-2.41 (1H, m, CHH), 2.39-2.28 (1H, m, CHH), 1.83-1.63 (1H, m, CH), 1.54 (1H, ddd, *J* = 14.5, 9.3, 5.3 Hz, CHH), 1.37 (1H, m, *J* = 13.7, 9.2, 4.4 Hz, CHH), 0.98 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, Me), 0.95 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, Me); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.0 (C), 83.3, 52.5 (CH), 43.8, 27.6 (CH₂), 24.2 (CH), 23.6 (CH₂), 23.1, 21.3 (Me); LRMS (EI) *m/z* 157 (M⁺-C₃H₇, 1%), 153 (44), 138 (16), 112 (13), 111 (100), 97 (96), 83 (15), 82 (15), 69 (13), 55 (16); HRMS (ESI) calcd for C₉H₁₇N₂O₃ (M+H) 201.1239, found 201.1229.

(5S,6R)-5-Nitro-6-octylpiperidin-2-one trans-(10c). White solid; mp 96-99 °C (hexane/CH₂Cl₂); [α]_D²⁰ +44 (*c* 0.93, CH₂Cl₂); *R*_f 0.38 (hexane/EtOAc: 1/3); IR ν (KBr) 3203, 2919, 2848, 1656, 1556, 1405, 1352, 793, 626 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.49 (1H, s, NH), 4.56 (1H, dt, *J* = 11.1, 5.5 Hz, CH), 4.06 (1H, td, *J* = 7.6, 1.8 Hz, CH), 2.63-2.40 (3H, m, CH₂, CHH), 2.39-2.28 (1H, m, CHH), 1.61-1.56 (2H, m, CH₂), 1.48-1.44 (1H, m, CHH), 1.37-1.27 (11H, m, CHH, 5 \times CH₂), 0.88 (3H, t, *J* = 6.9 Hz, Me); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.0, 82.8, 54.5 (CH), 34.5, 31.7, 29.2, 29.1, 29.05, 27.6, 24.8, 23.8, 22.6 (CH₂), 14.0 (Me); LRMS (EI) *m/z* 210 (M⁺-NO₂, 7%), 143 (13), 124 (37), 111 (100), 97 (52), 83 (13), 82 (13), 56 (22); HRMS (ESI) calcd for C₁₃H₂₅N₂O₃ (M+H) 257.1865, found 257.1853.

(5R,6R)-5-Nitro-6-octylpiperidin-2-one cis-(10c). White solid; mp 99-103 °C (hexane/CH₂Cl₂); [α]_D²⁰ +84 (*c* 0.44, CH₂Cl₂); *R*_f 0.23 (hexane/EtOAc: 1/3); IR ν (KBr) 3198, 2918, 2850, 1660, 1537, 1411, 1346, 807 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.35 (1H, s, NH), 4.98-4.80 (1H, m, CH), 3.88-3.70 (1H, m, CH), 2.85-2.61 (1H, m, CHH), 2.57-2.40 (2H, m, CH₂), 2.28 (1H, ddd, *J* = 15.6, 9.7, 7.4 Hz, CHH), 1.64-1.48 (2H, m, CH₂), 1.46-1.14 (12H, m, CHH, 6 \times CH₂), 0.88 (3H, t, *J* = 6.9 Hz, Me); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.6, 80.7, 54.1 (CH), 31.7, 31.6, 29.2, 29.1, 29.05, 27.2, 25.5, 23.0, 22.6 (CH₂), 14.05 (Me); LRMS (EI) *m/z* 210 (M⁺-NO₂, 23%), 208 (15), 143 (51), 112 (13), 98 (15), 97 (100), 96 (14), 69

(17), 56 (17), 55 (34); HRMS (ESI) calcd for $C_{13}H_{25}N_2O_3$ (M+H) 257.1865, found 257.1857.

Preparation of 6-substituted piperidine-2,5-diones **11**. General procedure.

To a solution of the corresponding nitropiperidinone **10** (0.2 mmol) in MeOH (0.5 mL) was added dropwise a 1M solution of NaOMe in MeOH (0.3 mL, 0.3 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at this temperature for 2 h and after that, it was cooled down to -50 °C. To the resulting reaction mixture was added first a 1M solution of H_2SO_4 in MeOH (0.6 mL, 0.6 mmol) and after 10 min, H_2O (1.0 mL). The reaction mixture was allowed to reach room temperature, basified with saturated aqueous solution of $NaHCO_3$, extracted with EtOAc (3×10 mL), dried over anhydrous $MgSO_4$ and evaporated (15 Torr). The resulting residue was suspended in H_2O and then a 1M solution of H_2SO_4 in H_2O (0.02 mL, 0.02 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 100 °C for 3 h and after that it was cooled down to room temperature, basified with saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and extracted with EtOAc (3×10 mL). The organic layer was washed with brine (2×10 mL), dried over anhydrous $MgSO_4$ and evaporated (15 Torr). The resulting white solid was purified by column chromatography (silica gel, hexane/EtOAc) to yield pure compounds **11**. Yields are given in Table 2. Physical and spectroscopic data follow.

(S)-6-(2-Phenylethyl)piperidine-2,5-dione (11a). White solid; mp $99-102$ °C (hexane/ CH_2Cl_2); $[\alpha]_D^{20} +29$ (c 1.02, CH_2Cl_2); R_f 0.24 (hexane/EtOAc: 1/3); IR ν (KBr) 3193, 2957, 2927, 1717, 1663, 1417, 1318, 749, 703 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.25 (2H, m, ArH), 7.24-7.15 (3H, m, ArH), 6.76 (1H, s, NH), 3.90-3.74 (1H, m, CH), 2.79-2.69 (2H, m, CH_2), 2.69-2.62 (4H, m, $2 \times CH_2$), 2.25-2.12 (1H, m, *CHH*), 2.10-1.98 (1H, m, *CHH*); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 206.1, 172.2, 139.9 (C), 128.7, 128.4, 126.5, 60.1 (CH), 35.3, 34.2, 31.1, 29.0 (CH_2); LRMS (EI) m/z 217 (M^+ , 100%), 134 (12), 132 (27), 117 (21), 113 (66), 98 (15), 91 (78), 84 (56); HRMS (ESI) calcd for $C_{13}H_{16}NO_2$ (M+H) 218.1181, found 218.1172.

(S)-6-Isobutylpiperidine-2,5-dione (11b). White solid; mp $136-139$ °C (hexane/ CH_2Cl_2); $[\alpha]_D^{20} +23$ (c 0.23, CH_2Cl_2); R_f 0.21 (hexane/EtOAc: 1/3); IR ν (KBr) 3203, 2957, 2927, 2868, 1719, 1659, 1426, 1314 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.37 (1H, s, NH), 3.95-3.76 (1H, m, CH), 2.70-2.66 (4H, m, $2 \times CH_2$), 1.88-1.65 (2H, m, CH_2), 1.65-1.45 (1H, m, CH), 0.97 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, Me), 0.94 (3H, d, $J = 5.9$ Hz, Me); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 206.5, 172.0 (C), 59.2 (CH), 41.5, 35.0, 29.1 (CH_2), 24.3 (CH), 23.1, 21.2 (Me); LRMS (EI) m/z 141 ($M^+ - CO$, 6%), 126 (6), 112 (9), 86 (26), 84 (100), 57 (9); HRMS (ESI) calcd for $C_9H_{16}NO_2$ (M+H) 170.1181, found 170.1173.

(R)-6-Octylpiperidine-2,5-dione (11c). White solid; mp $83-85$ °C (hexane/ CH_2Cl_2); $[\alpha]_D^{20} +47$ (c 0.60, CH_2Cl_2); R_f 0.31 (hexane/EtOAc: 1/3); IR ν (KBr) 3222, 2917, 2849, 1717, 1669, 1420, 1328, 724 cm^{-1} ;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.26 (1H, s, NH), 3.89-3.74 (1H, m, CH), 2.76-2.61 (4H, m, 2 × CH₂), 1.89-1.64 (2H, m, CH₂), 1.30-1.23 (12H, m, 6 × CH₂), 0.88 (3H, t, *J* = 6.9 Hz, Me); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 206.2, 172.0 (C), 60.9 (CH), 35.3, 32.9, 31.8, 29.3, 29.2, 29.1, 29.0, 25.0, 22.6 (CH₂), 14.1, (Me); LRMS (EI) *m/z* 225 (M⁺, 1%), 142 (13), 84 (100), 56 (10); HRMS (ESI) calcd for C₁₃H₂₄N₂ (M+H) 226.1807, found 226.1798.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was generously supported by the Spanish Ministerio de Ciencia e Innovación (Grant Nos. CTQ2011-24165, and Consolider Ingenio 2010-CSD-2007-00006), the Generalitat Valenciana (Grant No. PROMETEO/2009/039 and FEDER) and the University of Alicante. M.J.G.M. thanks the University of Alicante for a predoctoral fellowship. We also thank MEDALCHEMISTRY S.L. for a gift of chemicals.

REFERENCES

1. M. Schneider, *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Vol. 10, ed. by S. W. Pelletier, Pergamon: Oxford, 1996, pp. 55–299.
2. M. A. Wijdeven, F. L. van Delft, and F. P. J. T. Rutjes, *Tetrahedron*, 2010, **66**, 5623.
3. D. Enders, B. Nolte, and J. Runsink, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2002, **13**, 587.
4. J. B. Koepeli, J. F. Mead, and J. Brockman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1947, **69**, 1837.
5. N. Desideri, A. Galli, J. Sestili, and M. L. Stein, *Arch. Pharm.*, 1992, **325**, 29.
6. (a) G. Ratle, X. Monseur, B. C. Das, J. Yassi, Q. Khuong-Huu, and R. Goutarel, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1966, 2945; (b) Q. Khuong-Huu, G. Ratle, X. Monseur, and R. Goutarel, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1972, **81**, 425; (c) Q. Khuong-Huu, G. Ratle, X. Monseur, and R. Goutarel, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1972, **81**, 443.
7. (a) J. Löfstedt, H. Pettersson-Fasth, and J.-E. Bäckvall, *Tetrahedron*, 2000, **56**, 2225; (b) P. N. M. Botman, F. J. Dommerholt, R. de Gelder, Q. B. Broxterman, H. E. Schoemaker, F. P. J. T. Rutjes, and R. H. Blaauw, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 4941; (c) J.-C. Jung and M. A. Avery, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, **17**, 2479.
8. C. J. Moody, A. P. Lightfoot, and P. T. Gallagher, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 746.
9. H. Sakagami, T. Kamikubo, and K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1996, 1433.
10. (a) F. Foubelo and M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2004, **15**, 3823; (b) J. C. González-Gómez, F. Foubelo, and M. Yus, *Synlett*, 2008, 2777; (c) M. Medjahdi, J. C. González-Gómez, F. Foubelo, and M. Yus, *Heterocycles*, 2008, **76**, 569; (d) M. Medjahdi, J. C. González-Gómez, F. Foubelo, and M. Yus, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 7859; (e) H. K. Dema, F. Foubelo, and M. Yus, *Heterocycles*, 2010, **80**, 125; (f) J. C. González-Gómez, M. Medjahdi, F. Foubelo, and M. Yus, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**,

- 6308; (g) H. K. Dema, F. Foubelo, and M. Yus, *Heterocycles*, 2011, **82**, 1411; (h) M. Medjahdi, J. C. González-Gómez, F. Foubelo, and M. Yus, *Eur. J. Org. Chem.*, 2011, 2230; (i) H. K. Dema, F. Foubelo, and M. Yus, *Jordan J. Chem.*, 2011, **6**, 247; (j) J. C. González-Gómez, F. Foubelo, and M. Yus, *Org. Synth.*, 2012, **89**, 88; (k) I. Bosque, J. C. González-Gómez, F. Foubelo, and M. Yus, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 780 (correction: I. Bosque, J. C. González-Gómez, F. Foubelo, and M. Yus, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 4190); (l) I. Bosque, J. C. González-Gómez, A. Guijarro, F. Foubelo, and M. Yus, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 10340; (m) J. A. Sirvent, F. Foubelo, and M. Yus, *Chem. Commun.*, 2012, **48**, 2543; (n) H. K. Dema, F. Foubelo, and M. Yus, *Helv. Chim. Acta*, 2012, **95**, 1790; (o) M. Medjahdi, J. C. González-Gómez, F. Foubelo, and M. Yus, *Heterocycles*, 2012, **86**, 727; (p) M. J. García-Muñoz, F. Zacconi, F. Foubelo, and M. Yus, *Eur. J. Org. Chem.*, 2013, 1287; (q) J. A. Sirvent, F. Foubelo, and M. Yus, *Eur. J. Org. Chem.*, 2013, 2461; (r) J. A. Sirvent, F. Foubelo, and M. Yus, *Heterocycles*, 2018, **88**, 1163; (s) J. A. Sirvent, F. Foubelo, and M. Yus, *J. Org. Chem.*, 2014, **79**, 1356; (t) M. J. García-Muñoz, H. K. Dema, F. Foubelo, and M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2014, **25**, 362; (u) O. S. R. Barros, J. A. Sirvent, F. Foubelo, and M. Yus, *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 6898.
11. For reviews, see: (a) G.-Q. Lin, M.-H. Xu, Y.-W. Zhong, and X.-W. Sun, *Acc. Chem. Res.*, 2008, **41**, 831; (b) F. Ferreira, C. Botuha, F. Chemla, and A. Pérez-Luna, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **38**, 1162; (c) M. A. T. Robak, M. A. Herbage, and J. A. Ellman, *Chem. Rev.*, 2010, **110**, 3600; (d) F. Foubelo and M. Yus, *Eur. J. Org. Chem.*, 2014, 485.
12. T. P. Tang and J. A. Ellman, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 12.
13. (a) J. L. García Ruano, M. Topp, J. López-Cantarero, J. Alemán, M. J. Remuiñán, and M. B. Cid, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 4407; (b) J. L. García Ruano, J. López-Cantarero, T. De Haro, J. Alemán, and M. B. Cid, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 12197.
14. J. L. García Ruano, T. de Haro, R. Singh, and M. B. Cid, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 1150.
15. L. B. Schenkel and J. A. Ellman, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 3621.
16. L. Nielsen, K. B. Lindsay, J. Faber, N. C. Nielsen, and T. Skrydstrup, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 10035.
17. R. Almansa, D. Guijarro, and M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2008, **19**, 2484.
18. J. Escalante and F. D. Díaz-Coutiño, *Molecules*, 2009, **14**, 1595.
19. B. M. Choudary, M. Lakshmi Kantam, B. Kavita, C. Venkat Reddya, and F. Figueras, *Tetrahedron*, 2000, **56**, 9357.



BIOGRAFÍA

Universitat d'Alacant

Universidad de Alicante

Nací el 9 de agosto de 1988 en Villajoyosa (Alicante).

A los 3 años empecé en el bello arte de la danza que compatibilicé con mis estudios durante 20 años y que me ha permitido vivir experiencias únicas.

Realicé mis estudios de educación primaria en el colegio público Hispanidad en Villajoyosa y mis estudios de educación secundaria en el IES Marcos Zaragoza en la misma ciudad.

Desde 2002 a 2010 tuve la oportunidad de formar parte del ballet del programa de televisión Veo Veo de la Fundación Teresa Rabal.

En 2006 empecé mis estudios de Química en la Universidad de Alicante y, finalicé en junio de 2011 con Mención Honorífica al Rendimiento Académico.

En el mismo año me incorporé en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alicante disfrutando de una beca de colaboración concedida por el Ministerio de Educación y, posteriormente, disfrutando de otras becas como la Beca de Iniciación a la Investigación concedida por la Universidad de Alicante y Beca para el Apoyo a la Formación de Personal Investigador (BAF) concedida por la Generalitat Valenciana.

En el curso 2011-2012 realicé el Máster en Química Médica obteniendo en el trabajo final de máster la máxima calificación de 10.

En 2012 me matriculé en el doctorado de Síntesis Orgánica y en junio de 2013 me concedieron la beca de Formación de Profesorado Universitario por la Universidad de Alicante (FPU-UA). Desde entonces he estado realizando los trabajos de investigación que se recogen en esta Memoria.

