



Universidad Autónoma de Madrid

Facultad de Ciencias

Departamento de Química Orgánica

***Síntesis de alquinos a partir de sulfonas acetilénicas y
nuevas reacciones organocatalíticas con alquinales***

Leyre Marzo Puerta

Directores: Prof. José Luis García Ruano

Catedrático (UAM)

Dr. José Alemán Lara

Investigador Ramón y Cajal, UAM

Madrid, 2015

La presente Tesis Doctoral ha sido realizada en el Departamento de Orgánica de la Universidad Autónoma de Madrid, bajo la dirección del Prof. José Luis García Ruano y del Dr. José Alemán Lara. La financiación de este trabajo ha provenído del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte (CTQ-2009-12168, CTQ-2012-12168), de la Comunidad de Madrid (programa AVANCAT CS2009/PPQ-1634) y de una beca FPU del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte (Enero 2011-Diciembre 2014).

La presente Tesis Doctoral consta de dos partes bien diferenciadas.

En la *Parte I* se recogen los resultados obtenidos en la reacción de alquilación con nucleófilos carbonados y nucleófilos heteroatómicos, así como los estudios mecanísticos llevados a cabo de la reacción de alquilación.

En la *Parte II*, se recogen los resultados obtenidos en la funcionalización de alquinales mediante organocatálisis.

Finalmente, con objeto de optar al título de Doctor con Mención Internacional, en cada una de las partes, se encuentra recogido un resumen en inglés de los resultados expuestos previamente.

Abreviaturas y acrónimos

En esta tesis se han empleado las abreviaturas y acrónimos recomendadas en “ Guidelines for Authors” (The Journal of Organic Chemistry Standard Abbreviations and Acronymus). También se han empleado las indicadas a continuación.

Ar	Arilo
Bn	Bencil
Cat.	Catalizador
CAN	Nitrato amónico de cerio
Chx	Ciclohex-1-enil
Conv.	Conversión
Cy	Ciclohexil
DCE	1,2-Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DMAP	Dimetilamino piridina
DME	1,2-Dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
dppbz	1,2-Bis(difenilfosfino)benceno
E ⁺	Electrófilo
<i>e.e.</i>	exceso enantiomérico
EDG	Electron Donating Group
EMAR	Espectrometría de masas de alta resolución
equiv.	Equivalentes
EWG	Electron Withdrawing Group
HMDSL _i	hexametildisilazano de litio
HMDSNa	hexametildisilazano de sodio
LDA	Diisopropilamiduro de litio
Nu ⁻	Nucleófilo
n.r.	No reacción
n.d.	No determinado
Ph	Fenil
PMP	<i>p</i> -Metoxifenil
PCC	Clorocromato de piridinio
<i>r.d.</i>	relación diastereoisomérica
<i>r.e.</i>	relación enantiomérica
Rdto.	Rendimiento
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
t	tiempo
T	Temperatura
t.a.	temperatura ambiente
Tol	<i>p</i> -tolil

tol.	tolueno
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBDMS	<i>t</i> -butil dimetilsilil
TFA	Ácido trifluoro acético
TFAA	Ánhídrido trifluoro acético
THF	Tetrahidrofurano
TIPS	Triisopropilsilil
TMEDA	Tetrametil etilen diamina
TMS	trimetilsilil
Ts	<i>p</i> -tolil sulfonil

Parte I: Sulfonilacetilenos como agentes de alquilación

Índice

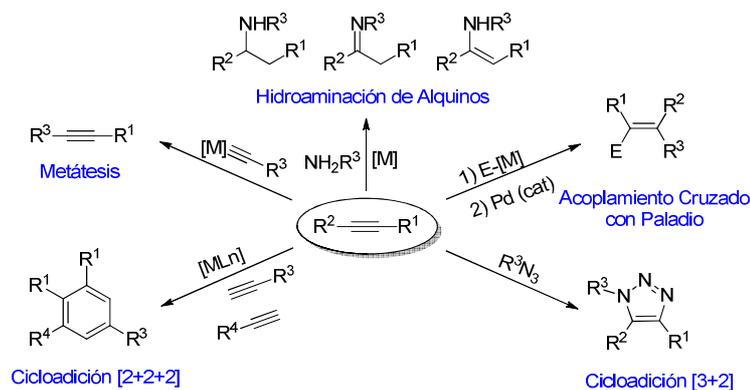
1. Introducción y objetivos	5
1.1 Revisión de los métodos de alquilación	5
1.2 Antecedentes del uso de alquil sulfonas en reacciones <i>anti</i> -Michael	11
1.2.A. Reacciones radicáticas	12
1.2.B. Reacciones aniónicas	18
1.3. Antecedentes del grupo de investigación	20
1.4. Objetivos	23
2. Alquilación de átomos de carbono	26
2.1. Síntesis de los materiales de partida	26
2.1.A. Síntesis de las alquil sulfonas	27
2.1.B. Síntesis de los derivados organolíticos	31
2.2. Formación de enlaces Csp-Csp ³	39
2.2.A. Alquilacetilenos	39
2.2.B. Alquilación estereocontrolada de centros bencílicos proquirales	41
2.2.B.1. Síntesis de bencil acetilenos enantioméricamente enriquecidos	43
2.2.B.2. Isomerización de los bencil acetilenos a los correspondientes alenos	47
2.2.B.3. Propuestas mecanísticas	51
2.3. Formación de enlaces Csp-Csp ²	55
2.3.A. Alquilación de arenos	55
2.3.B. Alquilación de olefinas (eninos)	61
2.3.C. Alquilación de heteroarenos	62
2.3.D. Alquilación de metalocenos	74
2.4. Estudios mecanísticos de la reacción	81
3. Alquilación de heteroátomos: Síntesis de inol éteres	89
3.1. Antecedentes	89
3.2 Objetivo	92
3.3. Optimización de la reacción	94
3.4. Propuesta mecanística	95

3.5. Estudio del alcance de la reacción	96
4. Conclusiones	100
5. Sulfonyl acetylenes as alkynylating reagents (summary)	101
6. Parte experimental	115
6.1 Procedimientos generales	115
6.2. Síntesis de las alquínil sulfonas de partida	116
6.3. Procedimientos generales para la reacción con organolíticos	121
6.3.A. Alquilacetenos	122
6.3.B. Reacciones con <i>orto</i> -sulfinil bencil carbaniones	125
6.3.C. Alquínilación de arenos	135
6.3.D. Alquínilación de olefinas	143
6.3.E. Alquínilación de heteroarenos	145
6.3.F. Alquínilación de metalocenos	153
6.3.G. Síntesis de inol éteres	157

1. Introducción y objetivos

1.1. Revisión de los métodos de alquinilación

El interés de la comunidad científica por la química de los triples enlaces ha experimentado un continuo crecimiento debido a su aplicabilidad en las áreas de materiales y biomedicina.¹ El desarrollo en los últimos años de nuevas metodologías que permiten su funcionalización, tales como la hidroaminación,² las reacciones de acoplamiento cruzado con paladio³ y las de metátesis,⁴ las cicloadiciones [2+2] generadoras de arenos⁵ y otras cicloadiciones del campo de la denominada “click chemistry” (Esquema 1.1)⁶ han encontrado aplicación en campos tan diversos como la síntesis de polímeros y nuevos materiales,⁷ la conexión mediante triples enlaces de fulerenos, nanotubos o porfirinas,⁸ o la síntesis de interesantes compuestos bioactivos.⁹ Por ello, la búsqueda de nuevos métodos de síntesis de triples enlaces ha llegado a ser una cuestión de vital importancia para el desarrollo de áreas científicas como la nano- y la bio-tecnología.



Esquema 1.1

¹ P. J. Stang, F. Diederich, *Modern Acetylene Chemistry*, VCH: Weinheim, 1995.

² N. T. Patil, V. Singh, *J. Organomet. Chem.* **2010**, 696, 419.

³ E. Negishi, G. Wang, H. Rao, Z. Xu, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3151.

⁴ A. M. Lozano-Vila, S. Monsaert, A. Bajek, F. Verpoort, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 4865.

⁵ B. R. Galan, T. Rovis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2830.

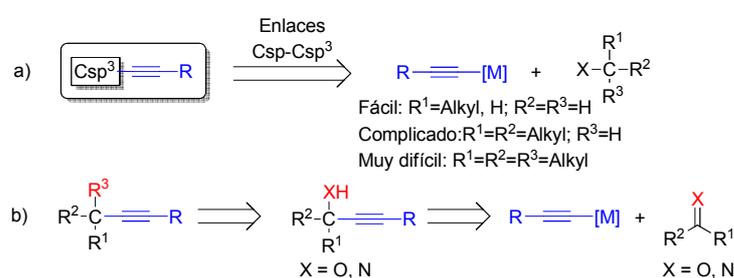
⁶ J. E. Hein, V. V. Fokin, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1302.

⁷ R. K. Iha, K. L. Wooley, A. M. Nystrom, D. J. Burke, M. J. Kade, Matthew, C. J. Hawker *Chem. Rev.* **2009**, 109, 5620.

⁸ Véase, G. De la Torre, G. Bottari, M. Sekita, A. Hausmann, D. M. Guildi, T. Torres, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 8049-8105 y las referencias citadas en él.

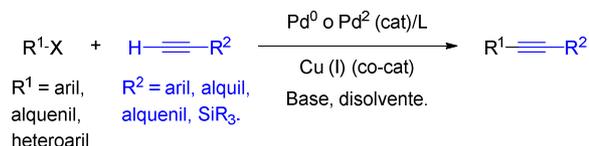
⁹ a) J. C. Jewett, C. R. Bertozzi, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1272; b) G. C. Tron, T. Pirali, R. A. Billington, P. L. Canonico, G. Sorba, A. A. Genazzani, *Med. Res. Rev.* **2008**, 28, 278.

Los distintos métodos descritos hasta el momento se pueden clasificar en dos grandes grupos, atendiendo a la naturaleza del enlace formado: Csp-Csp³ y Csp-Csp². Los principales métodos de preparación de enlaces Csp-Csp³ están basados en la adición de alquinos metálicos a haluros de alquilo (ecuación a, Esquema 1.2).¹⁰ Aunque su eficiencia es muy alta para introducir restos alquílicos primarios,¹¹ no lo es tanto con restos alquílicos secundarios,¹² debido a la competencia de las reacciones de eliminación, y sobre todo terciarios, con los que las metodologías descritas son muy limitadas.¹³ Este vacío sintético suele resolverse mediante un proceso en dos etapas que implica la adición de los acetiluros metálicos a cetonas o cetiminas¹⁴ y la posterior transformación de los enlaces C-O o C-N, de los alcoholes o aminas propargílicas resultantes, en enlaces C-C (ecuación b, Esquema 1.2).



Esquema 1.2

La metodología más empleada para formar enlaces Csp-Csp², es la reacción de *Sonogashira* (Esquema 1.3),¹⁵ donde el acoplamiento de los dos carbonos se produce en la reacción de haluros vinílicos o arílicos con alquinos terminales en presencia de un catalizador de Pd(0) y un co-catalizador de Cu(I) (Esquema 1.3).



Esquema 1.3

¹⁰ L. Brandsma, *Preparative Acetylenic Chemistry*, 2nd ed.; Elsevier: Amsterdam, **1988**.

¹¹ a) M. Buck, J. M. Chong, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *42*, 5825; b) M. Eckhardt, G. C. Fu *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13642.

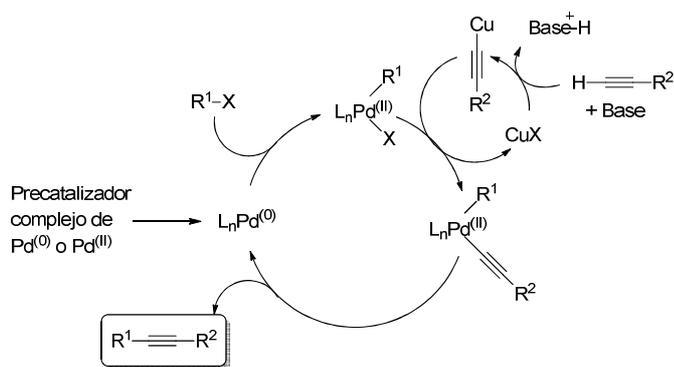
¹² a) J. Caiero, J. Pérez-Sestelo, L. A. Sarandeses *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 741-746; b) G. Attenhoff, S. Würtzb, F. Glorius *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2925.

¹³ a) R. H. Pouwer, C. M. Williams, A. L. Raine, J. B. Harper *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 241; b) T. Ooi, D. Uruguchi, N. Kagoshima, K. Maruoka *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5679.

¹⁴ a) B. M. Trost, A. H. Weiss *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 963; b) L. Lin, R. Wang *Current Org. Chem.* **2009**, *13*, 1565; c) E. Tyrrell *Current Org. Chem.* **2009**, *13*, 1540; d) G. Blay, A. Monléon, J. R. Pedro *Current Org. Chem.* **2009**, *13*, 1498.

¹⁵ a) R. Chichilla, C. Nájera *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874; b) M. M. Heravi, S. Sadjavi *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7761; c) H. Doucet, J.-C. Hierso *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 834; c) R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084.

El mecanismo de la reacción se inicia con la formación de la especie catalítica activa de Pd(0), que da lugar a una etapa de adición oxidante por reacción con el compuesto halogenado. A continuación tiene lugar la transmetalación con el acetiluro de Cu (I), (generado a partir del co-catalizador de Cu(I) y el alquino terminal en presencia de una base), seguida de una última etapa de eliminación reductora que da lugar al nuevo alquino disustituido y regenera el catalizador de Pd(0) en el ciclo (Esquema 1.4).



Esquema 1.4

La reacción ha sido empleada en la alquinilación de sistemas aromáticos para su posterior transformación en moléculas más complejas,¹⁶ en la alquinilación de sistemas heteroaromáticos¹⁷ e incluso en la síntesis de eninos a partir de haluros vinílicos.¹⁸ Sin embargo, aunque la metodología es muy general, presenta ciertas limitaciones, como son el empleo de haluros ricos en electrones¹⁹ (que dificultan la primera etapa de adición oxidante) y de alquinos empobrecidos por grupos atractores²⁰ (para los que la formación del complejo de cobre acetilénico resulta más complicada).

¹⁶ a) S. Prateetongkum, K. M. Driller, R. Jackstell, A. Spaltenberg, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9606; b) C. Corona, B. K. Bryant, J. B. Arterburn, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1883; c) E. Christiansen, M. E. Due-Hansen and T. Ulven, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1301.; c) J. C. Collins, J. M. Burke, P. S. Amith, A. S. Batsanov, J. A. K. Howard, T. B. Marder, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3172; d) P. Hammershøj, T. K. Reenberg, M. Pittelkow, C. B. Nielsen, O. Hammerick, J. B. Christensen, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2786.

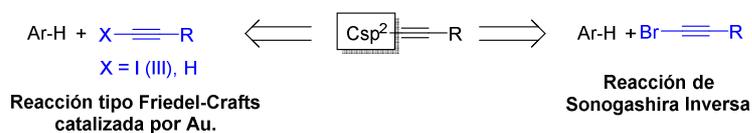
¹⁷ a) M. M. Heravi, S. Sadjadi, *Tetrahedron* **2005**, *65*, 7761; b) Y. Chen, C.-H. Cho, R. C. Larock, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 173; c) R. Sanz, V. Guilarte, N. García, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3860; d) S. Schröter, C. Stock, T. Bach, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2245. e) M. Schnürch, R. Flasiak, A. F. Khan, M. Spina, M. D. Mihovilovic, P. Stanetty, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3283.

¹⁸ a) W. Y. Hao, J. W. Jiang and M. Z. Cai, *Chin. Chem. Lett.* **2007**, *18*, 773; b) A. Schmidt, W. Boland, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1699; c) X. Fang, M. Jiang, R. Hu and M. Cai, *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 4170; d) A. M. Gómez, A. Barrio, A. Pedregosa, C. Uriel, S. Valverde, J. Cristóbal López, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2910; e) N. Kutsumura, K. Niwa, T. Saito, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 3316; f) M. Huang, Y. Feng, Y. Wu, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 376.

¹⁹ S. L. Hegedus, *Organometallics in Synthesis*; Ed. M. Schlosser, Wiley-VCH: New York, **2002**.

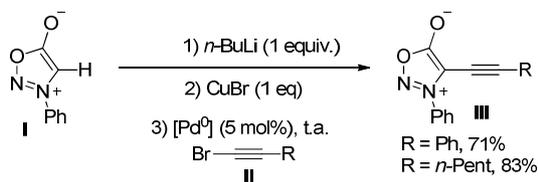
²⁰ a) N. Yoneda, S. Matsuoka, N. Miyaara, T. Fukuhara, A. Suzuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 2124; b) T. Sakamoto, F. Shiga, A. Yasuhara, D. Uchiyama, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Synthesis* **1992**, 746; c) N. G. Kundu, S. K. Dasgupta, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 2657; Para excepciones véase: d) T. Eckert, J. Ipaktschi, *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 327.

Para solucionar estos problemas han aparecido como alternativas las reacciones de *Sonogashira inversa* (derecha, Esquema 1.5) y las de *Friedel-Crafts catalizadas por oro* (izquierda, Esquema 1.5).



Esquema 1.5

Las reacciones de *Sonogashira inversa* parten de bromoalquinos y compuestos aromáticos. El primer ejemplo formal, descrito por Kanilin en 1992,²¹ consistió en la alqunilación de la sidnona I, empleando cantidades estequiométricas de Cu(I) y catalíticas de paladio, con lo que se obtuvieron los productos III con buenos rendimientos (Esquema 1.6).



Esquema 1.6

Tras este primer ejemplo, han de pasar 10 años hasta que Yamaguchi presente la alqunilación de fenoles diferentemente sustituidos, empleando GaCl₃ como catalizador,²² apareciendo posteriormente distintas contribuciones en el área que extienden el alcance de la reacción empleando distintos sistemas catalíticos de Pd,²³ Cu,²⁴ o Ni.²⁵ La mayor parte de estas reacciones solo son aplicables a enlaces C-H fuertemente activados, pertenecientes a heterociclos ricos en electrones. Como ejemplo, mencionaremos el trabajo desarrollado por Miura²⁵ en el que se describe la alqunilación de distintos azoles IV con bromoalquinos II catalizada por Ni(0) (Esquema 1.7). La metodología es aplicable a oxazoles 5-aryl sustituidos con grupos de distinta naturaleza electrónica, así como a benzotiazol, al *N*-benzimidazol o 5-aryltriazol (Esquema 1.7).

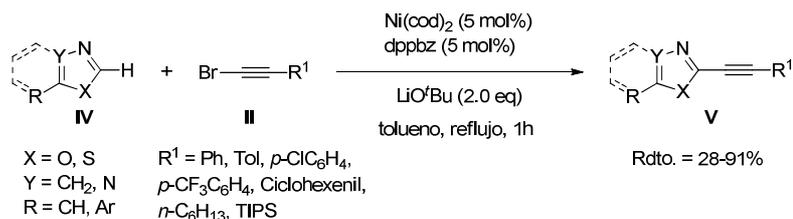
²¹ V. K. Kanilin, D. N. Paschenko, F. M. She, *Mendeleev Commun.* **1992**, 2, 60.

²² K. Kobayashi, M. Arisawa, M. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8528.

²³ a) I. V. Seregin, V. Ryabova, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7742; b) Y. Gu, X. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 763; c) M. Tobisu, Y. Ano, N. Chatani, *Org. Lett.* **2009**, 11, 3250.

²⁴ F. Besselièvre, S. Piguel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9553.

²⁵ N. Matsuyama, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2009**, 11, 4156.

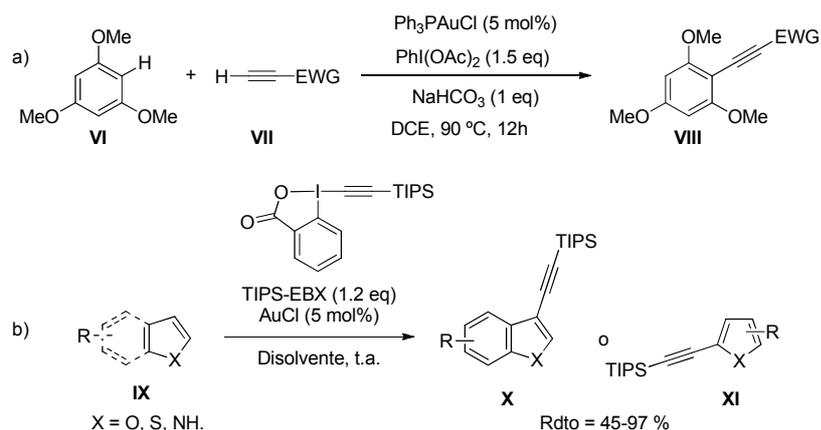


Esquema 1.7

La segunda metodología alternativa a la de Sonogashira, está basada en el uso de reacciones de tipo Friedel-Crafts catalizadas por Au (izquierda, Esquema 1.5) y se aplica a sistemas aromáticos ricos en electrones que reaccionan con triples enlaces terminales o compuestos de iodo hipervalente (Esquema 1.8). Como ejemplo de reacciones con alquinos terminales destacaremos las desarrolladas por el grupo de Nevado,²⁶ que consiguen alquinilar bencenos 1,3,5-alcoxisustituídos **VI** con distintos propiolatos terminales **VII**, empleando un 5 mol% de Ph₃PAuCl(I) como catalizador (ecuación a, Esquema 1.8). Esta metodología sólo funciona bien con triples enlaces electrónicamente empobrecidos, portadores de grupos atractores de electrones (EWG). Adicionalmente, mediante el acoplamiento de sistemas aromáticos ricos en electrones con compuestos de iodo hipervalente, Wasser y col. consiguen alquinilar las posiciones 2 y 3 de distintos heterociclos **IX** con TIPS-EBX ([[triiisopropilsilil]etinitil]-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-ona, compuesto de yodo hipervalente) como fuente de acetileno, empleando un 5 mol% de AuCl(I) como catalizador (ecuación b, Esquema 1.8).²⁷ Posteriormente el mismo grupo ha extendido la metodología a indoles sustituidos,^{27a} tiofenos,^{27b} furanos,^{27c} y benzofuranos,^{27d} obteniéndose los productos de alquinilación con rendimientos que van desde moderados hasta muy buenos (ecuación b, Esquema 1.8). A pesar de que la reacción es satisfactoria para muchos nucleófilos, solo es aplicable a la preparación de alquinos TIPS sustituidos.

²⁶ T. de Haro, C. Nevado, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1512.

²⁷ a) J. P. Brand, J. Charpentier, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9346; b) J. P. Brand, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7304; c) Y. Li, J. P. Brand, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6743; d) Y. Li, J. Wasser, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1763.



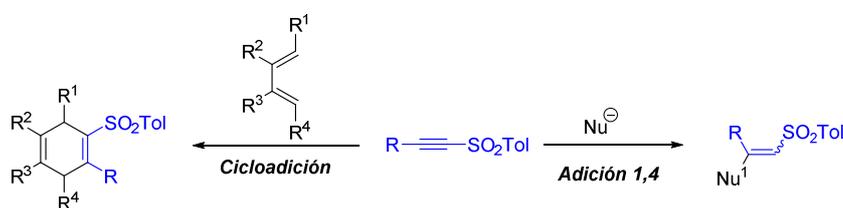
Esquema 1.8

De todo lo anterior se deduce que la formación de enlaces Csp-Csp² es un problema sintético bien resuelto, existiendo distintas metodologías que permiten la alquilación de casi cualquier tipo de Csp² empleando distintos metales de transición como catalizadores. No obstante, la naturaleza de los catalizadores necesarios para llevarlas a cabo constituye una seria limitación a la hora de su aplicación a gran escala en empresas farmacéuticas, debido a su elevado coste y/o a la gran cantidad de residuos generados, que plantean indeseables problemas de purificación de los productos obtenidos. Esta situación quedó claramente reflejada en las conclusiones emanadas de los encuentros iniciados en 2005, entre la American Chemical Society (ACS), el Green Chemistry Institute (GCI), y las empresas farmacéuticas más importantes, que dieron lugar al desarrollo del “ACS GCI Pharmaceutical Roundtable” (ACS GCIPR) con objeto de fomentar la innovación de metodologías basadas en la química verde y ecológica aplicables a procesos industriales. En 2007, publicaron un artículo²⁸ en el que incluyen una relación de reacciones deseables para su aplicación a nivel industrial, siendo una de las más importantes las de activación C-H de arenos, para realizar acoplamientos cruzados, sin emplear metales de transición como catalizadores. Por tanto, la búsqueda de nuevas metodologías que cumplan estos requisitos se convierte en un objetivo sintético prioritario, por su menor impacto medioambiental que las existentes en la actualidad.

²⁸ D. J. C. Constable, P. J. Dunn, J. D. Hayler, G. R. Humphrey, J. L. Jr. Leazer, R. J. Linderman, K. Lorenz, J. Manley, B. A. Pearlman, A. Wells, A. Zaks, T. Y. Zhang *Green Chem.* **2007**, *9*, 411.

1.2. Antecedentes del uso de alquinil sulfonas en reacciones *anti*-Michael²⁹

La elevada y versátil reactividad de las alquinilsulfonas les confiere una gran utilidad sintética. El fuerte carácter electrón-atractor del grupo sulfonilo permite la estabilización de carbaniones en la posición α , lo que confiere una mayor electrofilia a la posición β de sulfonas conjugadas, favoreciendo las reacciones de adición 1,4 o de tipo Michael.³⁰ Dentro de este tipo de reactividad son muchos los ejemplos descritos de adición de alcoholes,³¹ tioles³² y aminas,³³ así como de organocupratos,³⁴ en cuyo caso, el carbanión intermedio generado en el $C\alpha$ es atrapado por un nuevo electrófilo (derecha, Esquema 1.9). Por otra parte, los efectos electrónicos del sulfonilo activan el triple enlace frente a diferentes tipos de reacciones de cicloadición³⁵ (izquierda, Esquema 1.9), tales como las de Diels-Alder,³⁶ las 1,3-dipolares,³⁷ y las cicloadiciones [2+2]³⁸



Esquema 1.9

En todas estas reacciones, las sulfonas acetilénicas presentan la reactividad esperada en función de los efectos que el grupo sulfonilo ejerce sobre el triple enlace (adición 1,4). Sin embargo, las alquinilsulfonas exhiben también un comportamiento inesperado, en presencia de algunos compuestos organometálicos, consistente en que el ataque nucleofílico tiene lugar en la posición α (adición 1,3), según una reacción de tipo

²⁹ J. L. García Ruano, J. Alemán, A. Parra, L. Marzo *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1577.

³⁰ T. G. Back, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 5263.

³¹ a) C. J. M. Stirling, *Chem. Soc.* **1964**, 5863; b) J. Xiang, W. Jiang, J. Gong, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4123.

³² a) W.-M. Dai, K. C. Fong, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5613; b) O. Arjona, F. Iradier, R. Medel, J. Plumet *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6090.

³³ a) S. T. McDowell, C. J. M. Stirling, *Chem. Soc. (B)* **1967**, 351; b) W. E. Truce, D. G. Brady, *J. Org. Chem.* **1996**, 31, 3453; c) W. E. Truce, L. D. Markley, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 3275; d) W. E. Truce, D. W. Onken, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 3200.

³⁴ a) T. G. Back, R. J. Bethell, M. Parvez, D. Wehrli, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7908; b) M. Xie, L. Liu, J. Wang, S. Wang, *J. Organometallic Chem.* **2005**, 690, 4058.

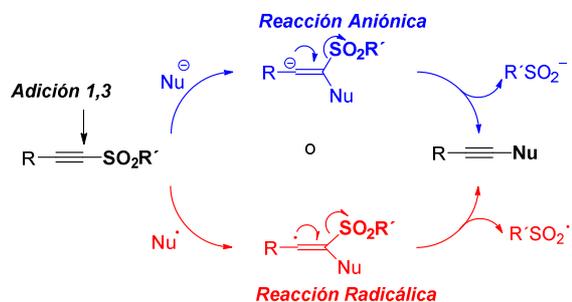
³⁵ T. G. Back, K. N. Clary, D. Gao, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 4498.

³⁶ L. Veniard, J. Benaïm, G. Pourcelot, *C. R. Seances Acad. Sci., Ser. C* **1968**, 266, 1092.

³⁷ a) D. J. Hlasta, J. H. Ackerman, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6184; b) G. Guillermin, A. L'Honoré, L. Veniard, G. Pourcelot, J. Benaïm, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 2739; c) A. Padwa, S. P. Carter, U. Chiacchio, D. N. Kline, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2683; d) P. Dalla Croce, C. La Rosa, G. Zecchi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **1985**, 2621.

³⁸ a) N. Riddell, W. Tam, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1934; b) R. W. Jordan, K. Villeneuve, W. Tam, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5830; c) A. Allen, K. Villeneuve, N. Cockburn, E. Fatila, N. Riddell, W. Tam, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4178; e) G. Himbert, S. Kosack, G. Maas, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 321.

anti-Michael (Esquema 1.10),³⁹ y va seguido de la evolución del anión intermedio hasta el alquino disustituido correspondiente, por eliminación del grupo sulfonilo (arriba, Esquema 1.10). Una reactividad similar es observada en reacciones radicáticas (abajo, Esquema 1.10).

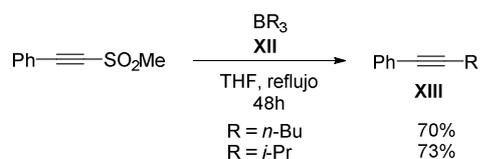


Esquema 1.10

En el siguiente epígrafe se detallarán las reacciones en que las alquínulfonas muestran este comportamiento inesperado, por cuanto constituyen nuevas metodologías de alquínulación que no requieren el empleo de metales de transición.

1.2.A. Reacciones radicáticas

El primer ejemplo de reacción radicalica *anti*-Michael con sulfonas fue descrito por Nozaki en 1974.⁴⁰ En él se describe la síntesis, con buenos rendimientos, de dos aril-alquil acetilenos **XIII** por reacción entre la feniletinil metil sulfona y los alquilboranos **XII** (Esquema 1.11). Los autores sugieren que la primera etapa de la reacción consiste en la ruptura homolítica de los enlaces C-B y C-S, generándose sendos radicales carbonados que se acoplan en una etapa posterior formando los alquinos **XIII**.

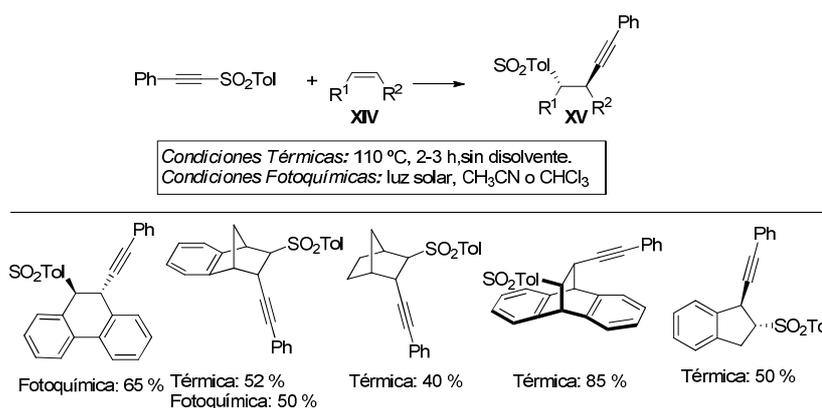


Esquema 1.11

³⁹ E. Lewandowska *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 2107.

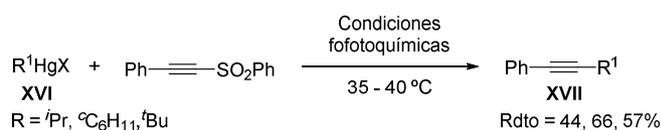
⁴⁰ N. Miyamoto, D. Fukuoka, K. Utimoto, H. Nozaki *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, *47*, 503.

Años más tarde, de Lucchi y colaboradores⁴¹ describieron la reacción entre la feniletinil *p*-tolilsulfona y distintas olefinas **XIV**, con objeto de obtener los cicloaductos [2+2]. Sin embargo, la reacción evoluciona de manera inesperada dando lugar a los productos **XV**, resultantes de la ruptura homolítica del enlace C-S en condiciones térmicas o fotoquímicas y posterior adición de los fragmentos resultantes al doble enlace (Esquema 1.12). Los rendimientos varían entre moderados y buenos y el mecanismo de reacción sugerido por los autores es similar al propuesto por Nozaki (Esquema 1.12). El hecho de que las alquinilsulfonas β -alquil sustituidas no reaccionen, sugiere la necesidad de sustituyentes arílicos en la posición β (capaces de estabilizar el radical formado en la ruptura homolítica del enlace C-S) para que la reacción tenga lugar.



Esquema 1.12

En 1986, Russell describió un proceso de alquinilación radicalico, a partir de haluros de alquilmercurio **XVI** y feniletinil fenil sulfona, para obtener tres alquinos aril-alquil sustituidos **XVII** (Esquema 1.13).⁴²



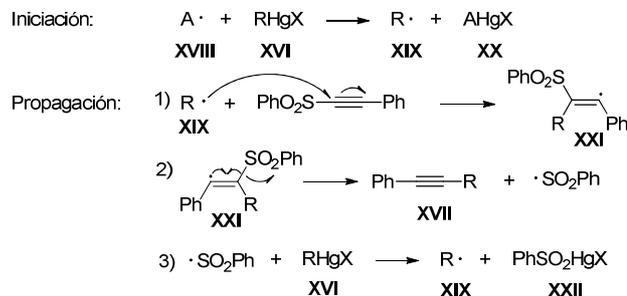
Esquema 1.13

En la fase de iniciación, los haluros de alquilmercurio **XVI** reaccionan con especies radicalicas **XVIII** presentes en el medio, dando lugar a sales de mercurio **XX** y radicales alquílicos **XIX** (Iniciación, Esquema 1.14). Estos inician la fase de propagación que consta de tres etapas. La primera es la adición *anti*-Michael a la feniletinil fenil sulfona, formando un nuevo radical vinílico **XXI** que, posteriormente, se transforma en alquino

⁴¹ O. de Lucchi, G. Licini, L. Pasquato, M. Senta *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1597.

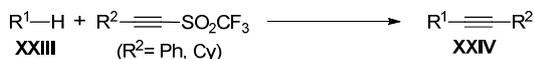
⁴² G. A. Russell, P. Ngoviwatchai, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3479.

XVII por eliminación del radical fenilsulfonilo, el cual reaccionará finalmente con el alquilvercurio de partida cerrando así la etapa de propagación (Esquema 1.14). La reacción es más rápida y proporciona mejores rendimientos con restos alquilo terciarios que con secundarios y primarios.⁴³

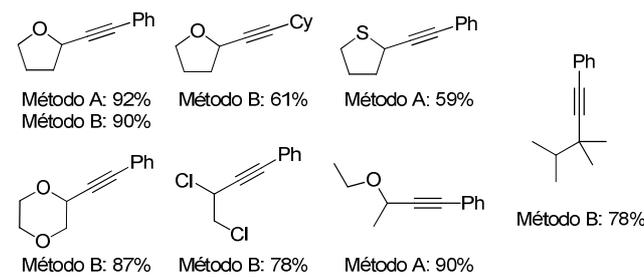


Esquema 1.14

Años más tarde, el grupo de Fuchs describió la alquilación radicalica de carbonos unidos a heteroátomos con alquiltriflonas (Esquema 1.15).⁴⁴ La reacción resultó eficaz cuando se aplicó sobre grupos metileno de éteres y tioéteres simétricos (tanto cíclicos como acíclicos), y de haloderivados (como el 1,2-dicloroetano). Los carbonos terciarios de alcanos, como el 2,3-dimetilbutano, pueden también alquilarse con este método. Los autores proponen un mecanismo radicalico sobre la base de que la reacción se inhibe en atmósfera de argón usando THF libre de peróxidos.



Método A: trazas de peroxidos, t.a.
Método B: 20% AIBN, reflujo

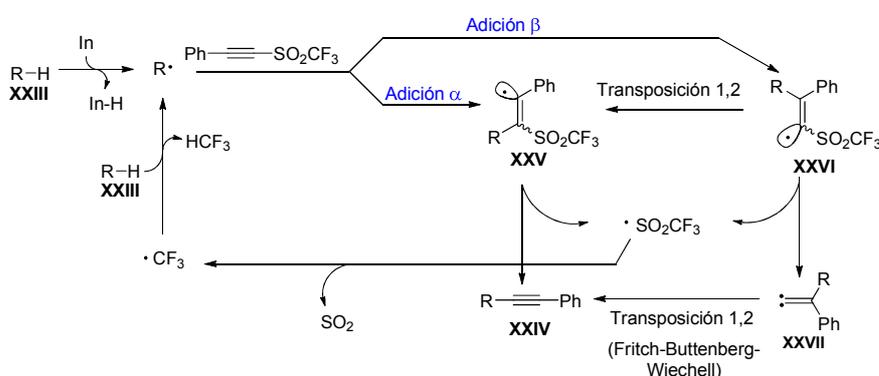


Esquema 1.15

⁴³ a) G. A. Russell, P. Ngoviwatchai, H. I. Tashtoush, A. Pla-Dalmau, R. K. Khanna, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *11*, 3550; b) G. A. Russell, P. Ngoviwatchai, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1836.

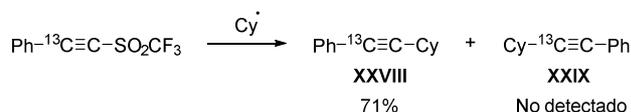
⁴⁴ J. Gong, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4486.

Inicialmente, los autores propusieron las dos rutas mecanísticas indicadas en el Esquema 1.16, que se diferencian en el tipo de adición (α o β) a la triflona del radical R \cdot , generado en la etapa de iniciación por reacción de un iniciador radicalico (In) con el precursor **XXIII**. La adición α (tipo *anti*-Michael) da lugar al intermedio **XXV** que se transforma en el alquino **XXIV** por eliminación del radical trifluorometil sulfonilo. Este último se descompone a su vez en SO₂ y un radical trifluorometilo, que cierra la etapa de propagación al reaccionar con una nueva molécula del precursor **XXIII**. La adición β (tipo Michael) produce el radical **XXVI** que puede transformarse en los intermedios **XXV** (mediante transposición 1,2) o **XXVII** (mediante eliminación del radical trifluorometil sulfonilo). Finalmente, dicho intermedio podría generar el alquino **XXIV** a través de una reacción de transposición de Fritch-Buttenberg-Wiechell (Esquema 1.16).



Esquema 1.16

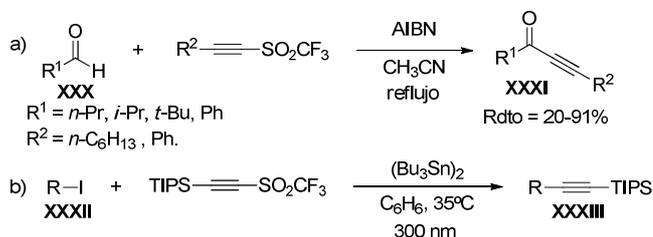
Posteriormente, y con objeto de verificar cuál de estas rutas mecanísticas es más probable, los autores llevaron a cabo un estudio mecanístico más exhaustivo (Esquema 1.17).⁴⁵ Para ello, sintetizaron el fenil trifluorometilsulfonil acetileno (feniletiniltriflona) isotópicamente marcado y repitieron la reacción, obteniendo únicamente el compuesto **XXVIII** con un 71% de rendimiento (Esquema 1.17). La no detección por ¹³C-RMN del regioisómero **XXIX** entre los productos de reacción permitió descartar la ruta que implica la transposición de Fritch-Buttenberg-Wiechell, e inclinarse, como más probable, por el mecanismo que supone adición *anti*-Michael y posterior eliminación.



Esquema 1.17

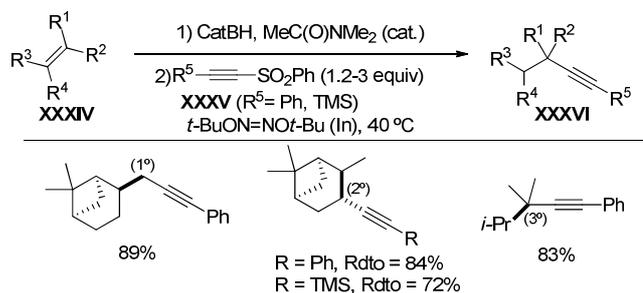
⁴⁵ J. S. Xiang, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5269.

Finalmente, los autores han aplicado esta metodología de alquiniación a los aldehídos **XXX**, que forman las alquiniacetonas sustituidas **XXXI** (ecuación a, Esquema 1.18),⁴⁶ y a los compuestos iodados **XXXII**, que les permitió alquiniar restos alquilo primarios y secundarios (ecuación b, Esquema 1.18).⁴⁷



Esquema 1.18

En 2006, el grupo de Renaud⁴⁸ describió una metodología de alquiniación de alquenos **XXXIV** basada en el uso de alquilatecolboranos (Esquema 1.19).⁴⁹ Estos se adicionan al alqueno, formando un radical carbonado que se adiciona vía *anti*-Michael a las sulfonas **XXXV** para formar los productos **XXXVI** tras eliminación del grupo sulfonilo. El método se aplicó a la alquiniación de carbonos primarios, secundarios y terciarios, con triples enlaces portadores de sustituyentes -Ph y -TMS (Esquema 1.19).



Esquema 1.19

Más recientemente, Landais y colaboradores llevaron a cabo la síntesis de γ -alquini ésteres a través de una reacción tándem-multicomponente de radicales libres entre el xantato **XXXVII**, olefinas ricas en electrones

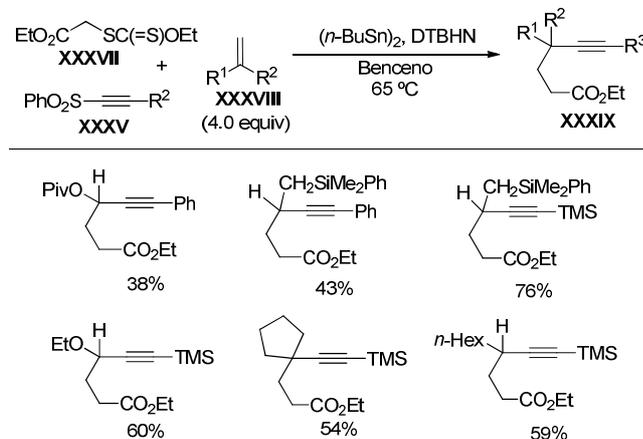
⁴⁶ J. Gong, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 787.

⁴⁷ J. Xiang, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8597.

⁴⁸ A. P. Schaffner, V. Darmency, P. Renaud, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5874.

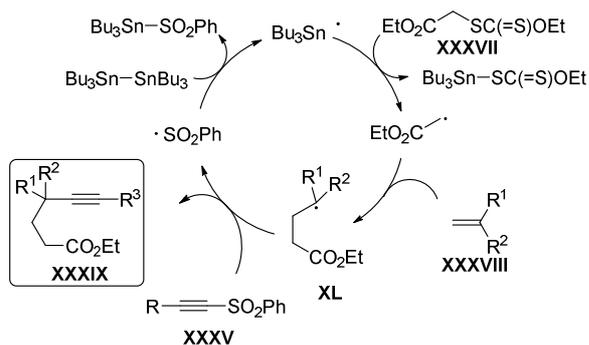
⁴⁹ a) H.C. Brown, M. M. Midland, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, 11, 692.; b) C. Ollivier, P. Renaud, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 3415.

XXXVIII y alquinilsulfonas β -sustituidas **XXXV** (Esquema 1.20).⁵⁰ La reacción transcurre con rendimientos entre moderados y buenos para viniléteres y olefinas dialquilsustituidas, empleando alquinilsulfonas sustituidas con grupos Ph o TMS.



Esquema 1.20

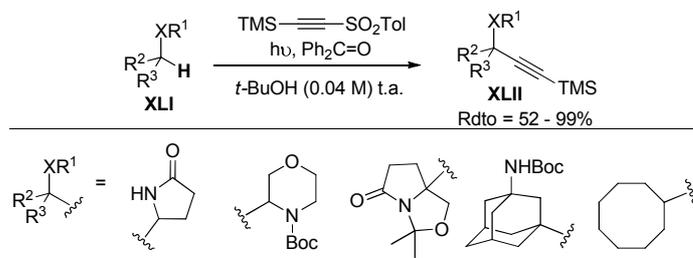
El mecanismo de reacción propuesto por los autores se basa en la formación de un radical de tributilestaño, a partir de $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2$ y di-*tert*-butil hiponitrito (DTBHN), que reacciona con el xantato **XXXVII** generando el radical derivado del acetato de etilo. Este se adiciona a la olefina **XXXVIII** formando el intermedio **XL** que reacciona con la alquinilsulfona **XXXV** presente en el medio, dando lugar a los alquinos **XXXIX** y a un radical fenilsulfenato, encargado de cerrar el ciclo (etapa de propagación) mediante su reacción con una nueva molécula de $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2$ (Esquema 1.21).



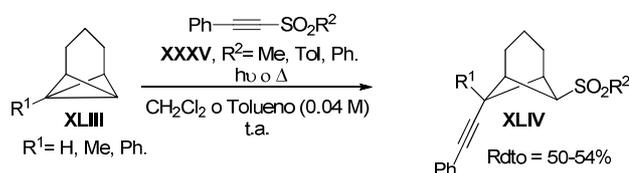
Esquema 1.21

⁵⁰ V. Liautard, F. Robert, Y. Landais, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2658.

Recientemente, el grupo de Inoue ha descrito un método de alquínización radicalico utilizando acetona como fotosensibilizador.⁵¹ El alcance de la reacción es muy amplio, y funciona bien con aminas y amidas, alcoholes e incluso con alcanos desactivados. En este trabajo se observa que la formación del radicales contiguos al nitrógeno es más favorable que la de los α -oxigenados, siendo estos a su vez, más fáciles de formar que los derivados de los alcanos (Esquema 1.22).



Finalmente, Vasin y colaboradores han descrito la reacción de alquínización de tricicloheptanos **XLIII** con feniletinil sulfonas diferentemente sustituidas empleado condiciones térmicas o fotoquímicas (Esquema 1.23).⁵² La utilización de tricicloheptanos no sustituidos ($R^1=H$) da lugar a una mezcla *anti/sin* 5:1 de los dos posibles isómeros. Sin embargo, la introducción de sustituyentes en la estructura ($R^1 \neq H$ en **XLIII**, Esquema 1.23) rinde únicamente el producto de adición *anti* **XLIV**, con rendimientos moderados.



1.2.B. Reacciones aniónicas

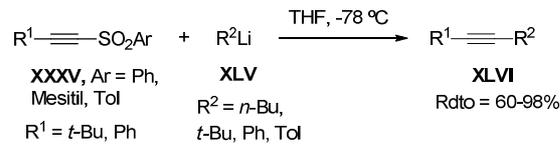
El primer ejemplo de reactividad *anti*-Michael con alquínilsulfonas en condiciones aniónicas fue publicado por Truce en 1979.⁵³ En este trabajo se describe que la reacción de alquínilsulfonas **XXXV** con organolíticos **XLV**

⁵¹ T. Hoshikawa, S. Kamijo, M. Inoue, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 164.

⁵² V. A. Vasin, Y. Y. Masterova, V. V. Razin, N. V. Somov, *Can. J. Chem.* **2013**, *91*, 465.

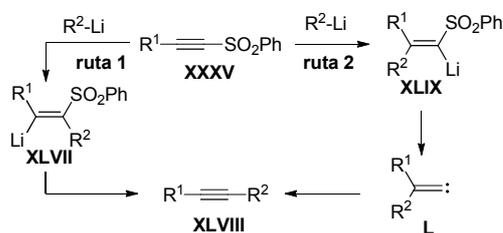
⁵³ R. L. Smorada, W. E. Truce, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3444.

a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ transcurre en menos de 5 minutos y produce los alquinos **XLVI** con buenos rendimientos (Esquema 1.24).



Esquema 1.24

Años más tarde, Eisch lleva a cabo un estudio mecanístico de la reacción y propone dos alternativas iónicas (Esquema 1.25).⁵⁴ La primera ruta implica la adición *anti*-Michael del organometálico a la sulfona para generar el intermedio **XLVII** que, posteriormente, evoluciona al alquino **XLVIII** por eliminación del grupo sulfonilo (izquierda, Esquema 1.25). La segunda se basa en admitir una adición tipo Michael, con formación del intermedio **XLIX**, que, tras sufrir α -eliminación al carbeno **L**, se convierte en el alquino *via* transposición de Fritsch-Buttenberg-Weichell (derecha, Esquema 1.25). Los autores descartan la primera posibilidad basándose en que en las reacciones de los organocupratos de litio conducen exclusivamente a los productos de adición 1,4-. Para descartar la segunda, sintetizan el 2,2-difenil-1-fenilsulfonil acetileno y lo convierten en **XLIX** por reacción con MeLi. Tras 24 horas, este se mantiene inalterado a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, lo que demuestra que la α -eliminación al carbeno no parece un proceso asequible en las condiciones de la reacción empleadas por Truce.

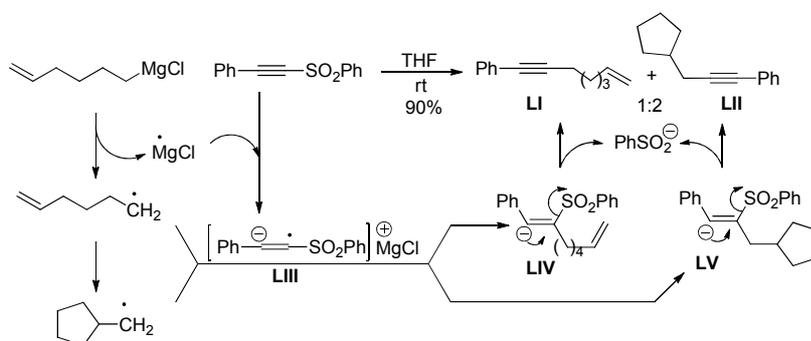


Esquema 1.25

Posteriormente, los mismos autores proponen una tercera vía, de naturaleza radicalica, basándose en que la reacción del cloruro de 5-hexenilmagnesio con la feniletinil fenil sulfona conduce a una mezcla 1:2 de los fenilacetilenos sustituidos con grupos 2-hexenilo **LI** y 2-ciclopentilmetilo **LII** (Esquema 1.26). Según los autores, este resultado se explica admitiendo una ruptura homolítica del enlace C-Mg del organometálico inicial generando el radical 5-hexenilo, fácilmente isomerizable al ciclopentilmetilo, y ClMg^{\cdot} . La reacción de este

⁵⁴ a) J. J. Eisch, M. Behrooz, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4851; b) J. J. Eisch, M. Behrooz, S. K. Dua, *J. Organomet. Chem.* **1985**, 285, 121.

último con el sulfonil acetileno genera el anion radical **LIII** que, por acoplamiento radicalico, se transforma en los aniones **LIV** y **LV**, precursores de los productos finales tras la eliminaci3n del anion sulfinato (Esquema 1.26).



Esquema 1.26

A pesar de su tremendo potencial sintético, la reacción de Truce apenas fue utilizada,⁵⁵ quedando prácticamente olvidada sin que se llegara a desarrollar en profundidad. Fue su redescubrimiento fortuito en nuestro grupo de investigación, tal y como indicaremos en la sección siguiente, el determinante de que nos ocupáramos de su desarrollo, que va a constituir el objetivo fundamental de la primera parte de esta tesis doctoral.

1.3. Antecedentes en el grupo de investigación

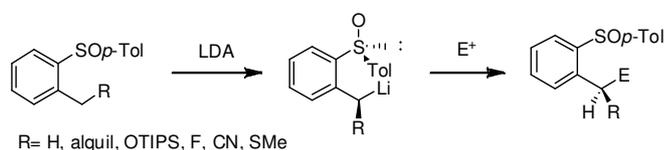
El empleo de auxiliares quirales⁵⁶ en síntesis asimétrica constituye uno de los mejores métodos para la obtención de moléculas enantioméricamente puras. La principal actividad de nuestro grupo de investigación en los últimos 30 años ha estado centrada en el uso del grupo sulfínico como auxiliar quiral de un gran número de transformaciones asimétricas.⁵⁷ En el año 2000 nuestro grupo inició una línea de investigación basada en la estabilización configuracional que proporciona un grupo sulfínico unido a un anillo aromático sobre los

⁵⁵ C.-Y. Cheng, M. Isobe, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9957.

⁵⁶ Para una revisión exhaustiva de auxiliares quirales, véase: F. L. Eliel, *Asymmetric Synthesis*; Ed. J. Morrison; Academia Press, Inc. London **1983**; vol 2, pág. 125.

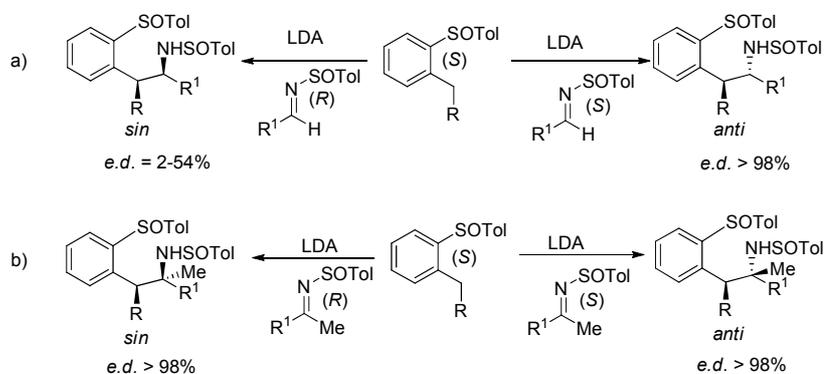
⁵⁷ Para revisiones recientes, véase: a) H. Pellissier, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 5559; b) G. Nenadjenko, A. L. Krasovskiy, E. S. Balenkova, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 12481; c) J. L. García Ruano, J. Alemán, M. B. Cid, M. A. Fernández-Ibanez, M. C. Maestro, M. R. Martín, A. M. Martín Castro, *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis*; Eds. T. Toru, C. Bolm; Wiley-VCH: Weinheim, **2008**; pág. 55; y referencias citadas en este apartado del libro; d) M. C. Carreño, G. Hernández-Torres, M. Ribagorda, A. Urbano, *Chem. Commun.* **2009**, 6129; e) C. Bauder, J. Martínez, X. J. Salom-Roig, *Current Organic Synthesis* **2013**, *6*, 885.

carbaniones bencílicos generados sobre cadenas alquílicas situadas en posición *orto*. Este método permitió la desprotonación de una gran variedad de centros bencílicos (con sustituyentes carbonados y heteroatómicos) con un control total de la configuración, que se pudo aprovechar en reacciones con una gran diversidad de electrófilos (Esquema 1.27).⁵⁸



Esquema 1.27

En los casos en que se creaban simultáneamente dos centros quirales durante la reacción, el control de la estereoselectividad se suele conseguir introduciendo en el electrófilo un segundo inductor quiral, siendo los más utilizados como tales las *N*-sulfonilaldiminas⁵⁹ y *N*-sulfonilcetimas.⁶⁰ Estas reacciones constituyen procesos de doble inducción asimétrica, en los que partiendo del par “*matched*”, constituido por *orto*-sulfonilbencilcarbaniones y *N*-sulfonilaldiminas de la misma configuración en el azufre, se obtienen los diastereoisómeros *anti* con excesos diastereoisoméricos superiores al 98% (ecuación a, Esquema 1.28). A veces, el proceso es estereo-divergente, siendo entonces también posible obtener los isómeros *sin* partiendo de los reactivos de configuración opuesta (ecuación b, Esquema 1.28).⁵⁹



Esquema 1.28

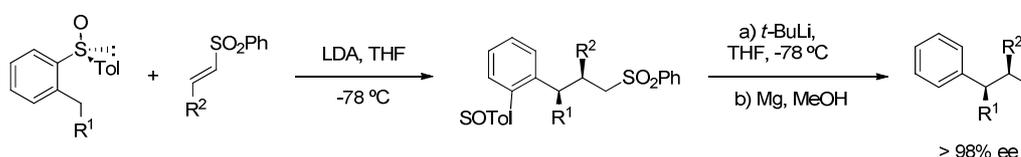
⁵⁸ a) J. L. García Ruano, A. M. Martín Castro, *Heteroatom. Chem.* **2007**, *18*, 537; b) J. L. García Ruano, A. Parra, J. Alemán, *Sulfur-bearing Lithium Compounds in Modern Synthesis, Lithium Compounds in Organic Synthesis*, Eds. V. Capriati, Wiley-VCH, Weinheim, **2014**, pág. 225.

⁵⁹ J. L. García Ruano, J. Alemán, F. Soriano, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 677.

⁶⁰ J. L. García Ruano, J. Alemán, A. Parra, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13048.

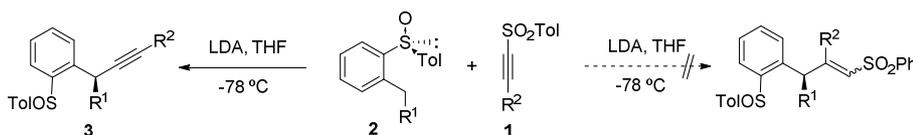
La incorporación de heteroátomos (O ó S) a la posición bencílica de los carbaniones ha permitido la obtención de compuestos bifuncionales con dos centros quirales contiguos soportando heteroátomos diversos.⁶¹

En el curso de esta investigación, nuestro grupo publicó en 2010 la adición conjugada de *orto*-sulfínilbencil carbaniones a vinil sulfonas sustituidas (Esquema 1.29),⁶² para obtener compuestos que poseen dos centros quirales contiguos con un completo control de la estereoselectividad. La peculiaridad de estas reacciones radica en que dichos centros no poseen funciones heteroatómicas y dan acceso a hidrocarburos tras la eliminación de las dos funciones de azufre (Esquema 1.29). Por otra parte, estas reacciones constituyeron el primer ejemplo de alquilación de posiciones bencílicas que resultó ser completamente estereoselectivo, ya que los métodos de alquilación directa de carbaniones bencílicos con haluros de alquilo habían resultado menos satisfactorios.^{61b}



Esquema 1.29

Con estos antecedentes, nos propusimos la introducción de restos alquénilo en posición bencílica por adición conjugada de los *orto*-sulfínilbencil carbaniones (**2**) a alquínilsulfonas sustituidas (**1**) (Esquema 1.30). Para nuestra sorpresa, el producto obtenido fue el alquino **3**, en lugar de la olefina esperada, con lo que habíamos conseguido la alquínilación estereocontrolada de la posición bencílica.



Esquema 1.30

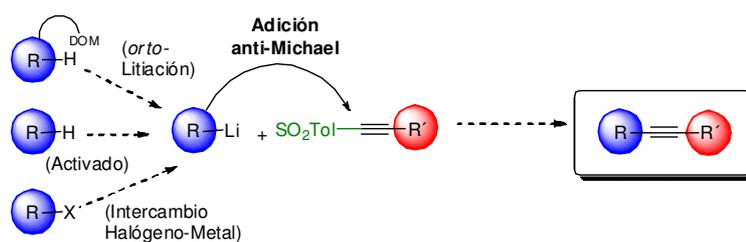
⁶¹ a) J. L. García Ruano, M. T. Aranda, J. M. Aguirre, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5383; b) J. L. García Ruano, M. T. Aranda, M. Puente, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10099; c) J. L. García Ruano, J. Alemán, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4513; d) Y. Arroyo, A. Meana, J. F. Rodríguez, M. Santos, M. A. Sanz-Tejedor, J. L. García Ruano, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3914.

⁶² J. L. García Ruano, C. Schöpping, C. Alvarado, J. Alemán, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8968.

Aparte del interés del método para obtener centros bencil propargílicos quirales, cuya labilidad configuracional les hacía difícilmente asequibles en alto *ee* por otras metodologías, este resultado sugería algo mucho más importante, la posibilidad de que los sulfonilacetilenos fueran capaces de actuar como agentes de alquilación en procesos que no requieran el concurso de metales de transición. Por ello, realizamos una revisión bibliográfica que nos reveló la existencia del trabajo de Truce,⁵³ así como la ausencia de trabajos posteriores que desarrollaran esta metodología (véase apartado 1.2.B).

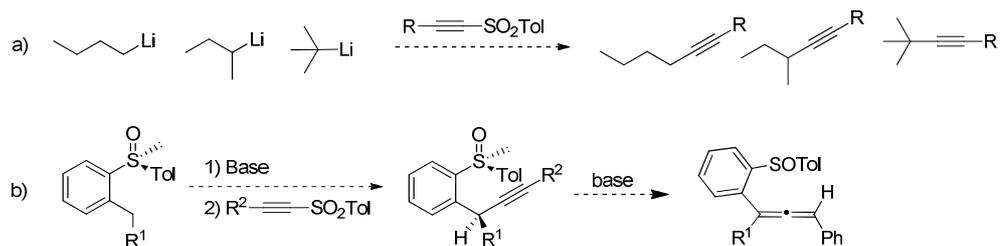
1.4. Objetivos

Como principal objetivo de la primera parte de esta tesis doctoral nos planteamos la **utilización de las alquínulfonas como agentes de alquilación**. Los estudios realizados serán descritos en los apartados 2 y 3 del presente capítulo. Para su presentación, los hemos clasificado en tres apartados. En el primero (2), el más amplio, revisaremos las reacciones de formación de enlaces C-C que implican la alquilación de organolíticos, cualquiera que sea su vía de generación (*orto*-litiación, activación C-H directa, o intercambio halógeno metal, Esquema 1.31).



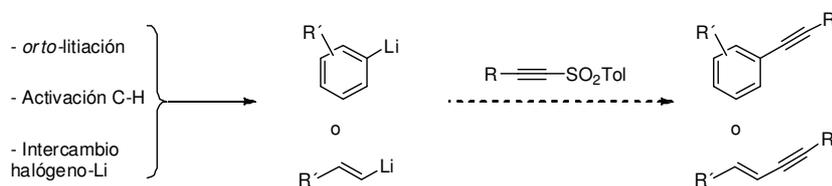
Esquema 1.31

A su vez, estos resultados los hemos organizado dividiéndolos en dos partes, (2.2 y 2.3) dependiendo de la naturaleza del átomo alquilado. En la primera parte de este apartado (2.2) describiremos la alquilación de carbonos Csp^3 para formar enlaces Csp^3-Csp^3 mediante reacciones de distintos alquillitos con los sulfonil acetilenos (ecuación a, Esquema 1.32). Como apartado adicional detallaremos la alquilación de *orto*-sulfonilbencil carbaniones para generar carbonos asimétricos alquilados y su isomerización estereocontrolada a los correspondientes alenos enantio-enriquecidos (ecuación b, Esquema 1.32)



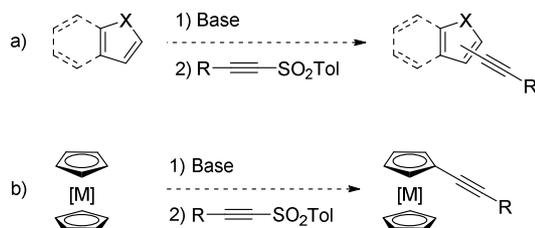
Esquema 1.32

En la segunda parte (2.3) describiremos la alquilación de carbonos Csp^2 para formar enlaces $Csp-Csp^2$ que permiten la obtención de aril acetilenos y eninos por reacción directa de sulfonil acetilenos con arillitios y alquenillitios (Esquema 1.33).



Esquema 1.33

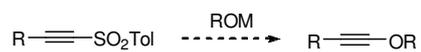
Como aplicación directa de esta estrategia sintética se describirán los resultados de alquilación de distintos heterociclos (ecuación a, Esquema 1.34) y de compuestos metalocénicos (ecuación b, Esquema 1.34) en epígrafes independientes, dado su notable interés.



Esquema 1.34

Finalmente, en la última parte del segundo apartado (2.4), detallaremos nuestra propuesta mecanística para estas reacciones de alquilación, mencionando el soporte experimental y los estudios teóricos realizados en apoyo de la misma.

En el tercer y último apartado (3) llevaremos a cabo un estudio de las posibilidades y limitaciones de los sulfonilacetilenos como agentes de alquilación de heteroátomos (formación de enlaces C(sp)-Y), con el fin de extender la metodología de alquilación a nucleófilos no carbonados. Se describirán principalmente las reacciones de alquiniulfonas con alcóxidos metálicos para la obtención de los correspondientes inol-éteres (Esquema 1.35).



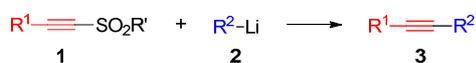
Esquema 1.35

2. Alquilación de átomos de carbono

En este apartado describiremos los resultados obtenidos en las reacciones encaminadas a la creación de enlaces Csp-C mediante reacciones de los sulfonilacetilenos diferentemente sustituidos (**1**) con alquilios (**2**). Tal como indicaremos en el apartado 2.1, la numeración de las sulfonas consta del numeral **1** seguido de una letra minúscula identificativa de la naturaleza del sustituyente unido al triple enlace (Esquema 2.2). Análogamente, los organolitios se designarán con el numeral **2** y otra letra, ahora mayúscula, que indicativa también la naturaleza del sustituyente (Esquema 2.8). En dichos esquemas recopilamos todos los compuestos utilizados en la primera parte de la Tesis Doctoral para facilitar su identificación, aunque en las tablas, esquemas y figuras del texto procuraremos indicar las estructuras de los compuestos intervinientes junto con sus siglas identificativas. Los alquinos resultantes en estas reacciones se identificarán mediante el numeral **3** y dos letras, una mayúscula y otra minúscula, que permitirán reconocer los materiales de partida utilizados en su preparación y, al mismo tiempo, la naturaleza de los sustituyentes que soporta el triple enlace. Así, el compuesto **3Ab** identificaría al alquino resultante de la reacción de la sulfona **1b** con el organolitio **2A**, al tiempo que **A** y **b** estarían asociados a los sustituyentes Ph y *p*-OMe-C₆H₄ respectivamente, según aparecen especificados en los Esquemas 2.2 y 2.8. En los casos en que se emplean dos letras mayúsculas para identificar a los organolitios (p. ej. **2AA**, **2AB**,...) los alquinos resultantes contendrán ambas letras. Así, el compuesto **3ACi** identificaría al acetileno obtenido por reacción de **1i** con **2AC**. Adicionalmente, en el apartado 2.3 se llevará a cabo un estudio exhaustivo del mecanismo de la reacción basándonos tanto en datos experimentales, como en cálculos computacionales que nos permitan afianzar la propuesta mecanística.

2.1. Síntesis de los materiales de partida

La mayor parte de las reacciones presentadas en esta primera parte se producen entre un sulfonil acetileno sustituido **1** (ó alquil sulfona) y un organolítico **2**, con la intención de generar un compuesto **3** en que el grupo sulfonilo ha sido sustituido por el resto organilo (alquilo, alqueno, arilo, heteroarilo, etc) del organometálico, con la consiguiente formación de un enlace σ C(sp)-C(sp² ó sp³) (Esquema 2.1).

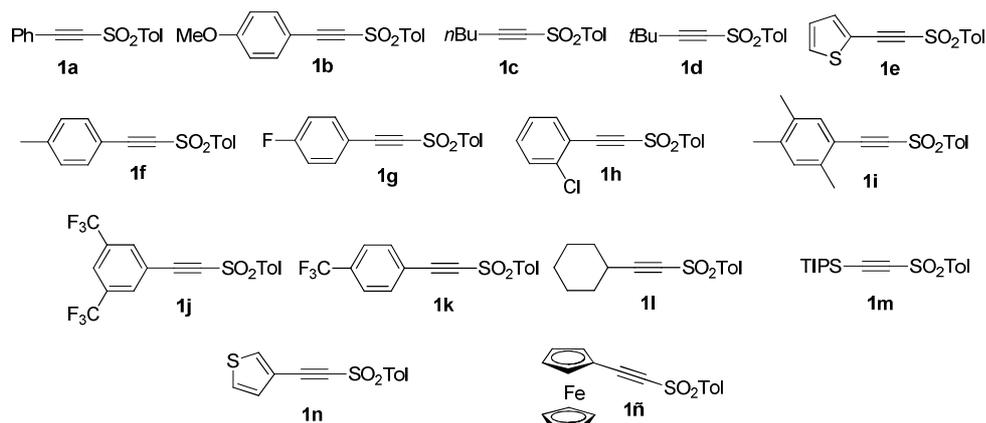


Esquema 2.1

Las características de la reacción y los resultados obtenidos serán detallados en los apartados 2.2 y 2.3, pero a continuación se va a comentar la problemática de la preparación de los materiales de partida, y se a enumerar los materiales de partida, numeración que será utilizada a lo largo de esta primera parte.

2.1.A. Síntesis de las alquil sulfonas

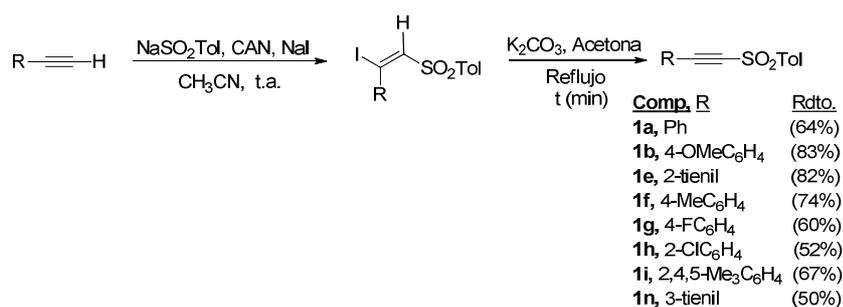
Las alquil sulfonas empleadas se encuentran recogidas en el Esquema 2.2.



Esquema 2.2

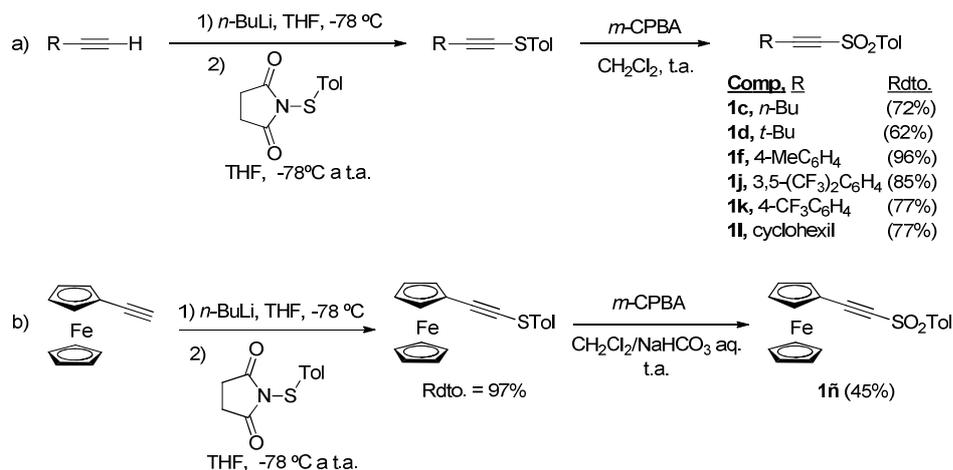
Para su obtención se han utilizado tres metodologías diferentes, que se detallan en los Esquemas 2.3, 2.4 y 2.5. La primera está basada en el método, descrito por Suja y colaboradores,⁶³ que parte de alquinos terminales (Esquema 2.3). Su reacción con arilsulfonato sódico y yoduro sódico, en presencia de CAN (nitrato cérico amónico), da lugar a una vinil sulfona iodada (según un proceso radicalico) que, en una etapa posterior, sufre la eliminación de yodídrico en medio básico (K_2CO_3), regenerándose así el triple enlace. Mediante esta metodología ha sido posible obtener las sulfonas **1a**, **1b**, **1e**, **1f**, **1i**, y **1g** con buenos rendimientos (Esquema 2.3). Su aplicación a la preparación de los compuestos **1h** y **1n** transcurrió con rendimientos algo más bajos (52% y 50%, respectivamente), consecuencia probable de los mayores tiempos de reacción requeridos para su etapa de eliminación, que provocan un mayor grado de descomposición de los sulfonil acetilenos resultantes poco estables en medio básico (Esquema 2.3).

⁶³ V. Nair, A. Augustine, T. D. Suja, *Synthesis* **2002**, 2259.



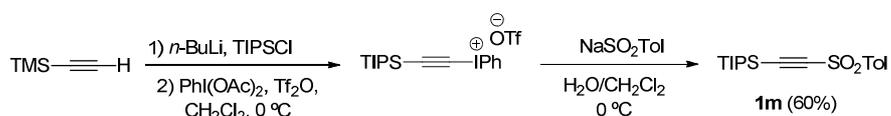
Esquema 2.3

La segunda metodología está basada en la sulfenilación, con *p*-tolilitio succinimida (los disulfuros son menos eficientes), de los alquínil-litio derivados de alquinos terminales (obtenidos por reacción con *n*-BuLi) y la posterior oxidación de los alquínil tioéteres resultantes con *m*-CPBA (ecuación a, Esquema 2.4). Mediante esta metodología se han preparado las sulfonas **1f**, **1j**, **1k**, **1c**, **1l** y **1d** con buenos rendimientos. En general se obtienen mejores rendimientos que con la primera (compararlos en los casos de **1f**, obtenido por las dos metodologías), aunque la primera metodología es más conveniente para preparaciones a gran escala (el uso de cantidades grandes de *m*-CPBA no es aconsejable). La principal limitación de esta segunda metodología deriva de la reactividad que presenta el *m*-CPBA hacia los triples enlaces y los restos aromáticos ricos en electrones. Partiendo del *p*-metoxifenil acetileno no es posible obtener **1b**, siendo especialmente adecuada para preparar aril derivados con grupos atractores y especialmente, alquil acetilenos (ecuación a, Esquema 2.4). En este sentido, un caso interesante es el de la sulfona **1ñ** que, en las condiciones habituales utilizadas en el Esquema 2.4, transcurre con bajo rendimiento, siendo necesario variar ligeramente las condiciones de oxidación para incrementarlo hasta un 45% (ecuación b, Esquema 2.4). Como vemos, la primera etapa (formación del tioéter) tiene lugar con un rendimiento prácticamente cuantitativo. Sin embargo, en la etapa de oxidación se observa una rápida y limpia transformación del tioéter en sulfóxido, mientras la de éste en sulfona es mucho más lenta, comenzando a aparecer productos de descomposición (debidos a la oxidación del ferroceno o al ataque de especies nucleófilas al triple enlace activado por el sulfinilo) por contacto prolongado con el *m*-CPBA. Este problema pudo ser minimizado mediante el empleo de un sistema bifásico DCM/NaHCO₃ aq 1/1 (ecuación b, Esquema 2.4), capaz de retirar del medio orgánico el ácido *p*-cloro benzoico generado a partir del oxidante.



Esquema 2.4

La tercera metodología ha sido exclusivamente aplicada a la síntesis de la alquililsulfona TIPS sustituida **1m**, y había sido previamente publicada.⁶⁴ Consiste en la reacción del trimetilsilil acetileno con *n*-BuLi y cloruro de triisopropilsililo, para formar el acetileno disililado, cuyo tratamiento con diacetoxiiodo benceno y anhídrido trifílico conduce a un intermedio de iodo hipervalente que, finalmente, reacciona con sulfinato sódico para formar **1m** (Esquema 2.5).



Esquema 2.5

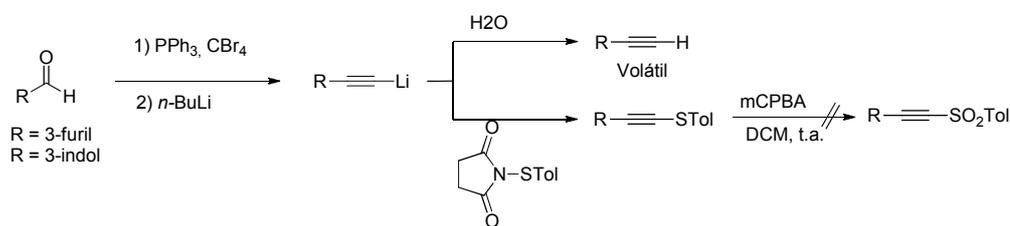
Además de las sulfonas indicadas en los esquemas 2.3, 2.4 y 2.5, intentamos preparar otras con resultados menos satisfactorios. Entre ellas, las heteroariletinil sulfonas portadoras de anillos oxigenados o nitrogenados. Dado que los materiales de partida de las tres metodologías mencionadas son alquinos terminales y que, en el caso de los heteroaril acetilenos, solo los 2-tienil y los 3-tienil derivados (utilizados en la síntesis de **1n** y **1e**, Esquema 2.3) son comerciales, el resto de los alquinos terminales habían de ser preparados mediante la reacción de Corey-Fusch.⁶⁵ Desgraciadamente, nuestros intentos de preparación del 3-etinilfurano y del 3-etinilindol fracasaron porque, tras su purificación en columna cromatográfica, no fue posible su aislamiento en

⁶⁴ a) C. J. Helal, P. A. Magriotis, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10938; b) T. Kitamura, M. Kotani, Y. Fujiwara, *Synthesis* **1998**, 1416; c) R. K. Tykwinski, B. L. Williamson, D. R. Fischer, P. J. Stang, A. M. Arif, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5235.

⁶⁵ B. Sahu, R. Muruganatham, I. N. N. Namboothiri, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2477.

condiciones normales debido a su elevada volatilidad (Esquema 2.6), lo que impedía aplicar la primera metodología (Esquema 2.3) para la obtención de las correspondientes alquínil sulfonas.

Dado que el producto resultante en la reacción de Corey-Fusch⁶⁶ es el acetiluro de litio, cuya protonación final conduce al alquino terminal de difícil aislamiento (Esquema 2.6), probamos la segunda de las metodologías (Esquema 2.4) atrapando el citado acetiluro con la *p*-toliltio succinimida, con lo que conseguimos aislar sin problemas el correspondiente tioéter (Esquema 2.6). Sin embargo, cuando se procedió a su oxidación con *m*-CPBA se hicieron patentes los mismos problemas de descomposición detectados en la síntesis del ferrocenil derivado **1ñ**, aunque desgraciadamente, en estos casos no pudieron ser resueltos utilizando el sistema bifásico antes mencionado. Este fue el motivo por el que solo pudimos preparar las sulfonas derivadas de tiofeno **1n** y **1e**.



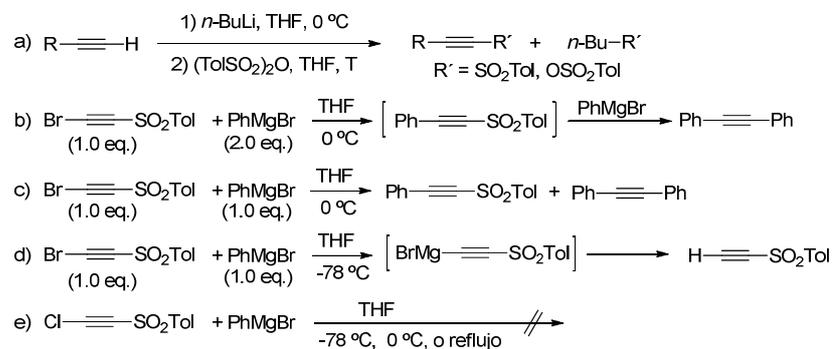
Esquema 2.6

También se han explorado otras dos posibles rutas sintéticas más directas para la obtención de alquínilsulfonas (Esquema 2.7). La primera fue la adición de los alquínil organolíticos al anhídrido *p*-tolilsulfónico (ecuación a, Esquema 2.7), que conduciría directamente al sulfonil acetileno. Desgraciadamente, en la mayor parte de las experiencias realizadas (variando temperaturas de adición y relación de equivalentes de nucleófilo y electrófilo) no se observó reactividad, recuperándose los materiales de partida inalterados. Adicionalmente, cuando la litiación del acetileno terminal no se completa, se observa la formación de la *p*-tolil butil sulfona y del butil *p*-tolilsulfonato procedentes de la reacción de adición del *n*-BuLi al anhídrido sulfónico. Únicamente se observa formación del producto deseado cuando se lleva a cabo la reacción mediante adición inversa (es decir, añadiendo 1.2 eq. del organolítico previamente formado, a una disolución de 1.0 eq. de anhídrido en THF a 0 °C). En estas condiciones, se forma una mezcla de feniletinil *p*-tolilsulfona y feniletinil *p*-tolilsulfonato en baja conversión, cuya separación no fue posible (Esquema 2.7).

La segunda ruta investigada consistió en la adición de bromuro de fenil magnesio a la 2-bromoetil *p*-tolilsulfona con el fin de explorar la posibilidad de que la adición conjugada del magnesiano, seguida de la

⁶⁶ E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3769.

eliminación del Br, diera lugar, en una sola etapa, a la *p*-tolil-etinil fenil sulfona (ecuaciones b-d, Esquema 2.7). Cuando la reacción se lleva a cabo a 0 °C, empleando 2.0 eq. del reactivo de Grignard y 1.0 eq. de la sulfona, se obtiene exclusivamente difenil acetileno con buen rendimiento (ecuación b, Esquema 2.7). Esto indica que la reacción deseada ha tenido lugar, pero que la sulfona resultante ha evolucionado en las condiciones de la reacción, dando lugar al difenil acetileno, al ser atacado por el magnesiano según un proceso *anti*-Michael como el señalado en el Esquema 2.1. Este comportamiento evidencia el interés de esta reacción como método para la preparación de acetilenos simétricos. Desgraciadamente, la reactividad de la feniletinil sulfona es similar (o superior) a la del bromoatetileno de partida, por lo que al repetir la reacción a 0 °C, empleando cantidades equimoleculares de los reactivos, se obtuvo a una mezcla de feniletinil *p*-tolilsulfona y difenilacetileno, recuperándose algo de la bromoetinil sulfona de partida (ecuación c, Esquema 2.7). Cuando se disminuyó la temperatura hasta -78 °C se produce el intercambio halógeno-metal en vez de la adición, obteniéndose así el acetileno terminal (ecuación d, Esquema 2.7). Con objeto de evitar el intercambio se procedió a cambiar el Br por Cl en la sulfona de partida. Cuando la sulfona clorada se hizo reaccionar con el reactivo de Grignard, no se observó transformación alguna a -78 °C ni a 0 °C, ni calentando durante 9h a reflujo de THF (ecuación e, Esquema 2.7). A pesar de los resultados negativos obtenidos en estas experiencias, realizadas durante el último periodo de esta tesis doctoral, es obvio que aún deben investigarse otras posibilidades que serán consideradas en el contexto de otras tesis doctorales.

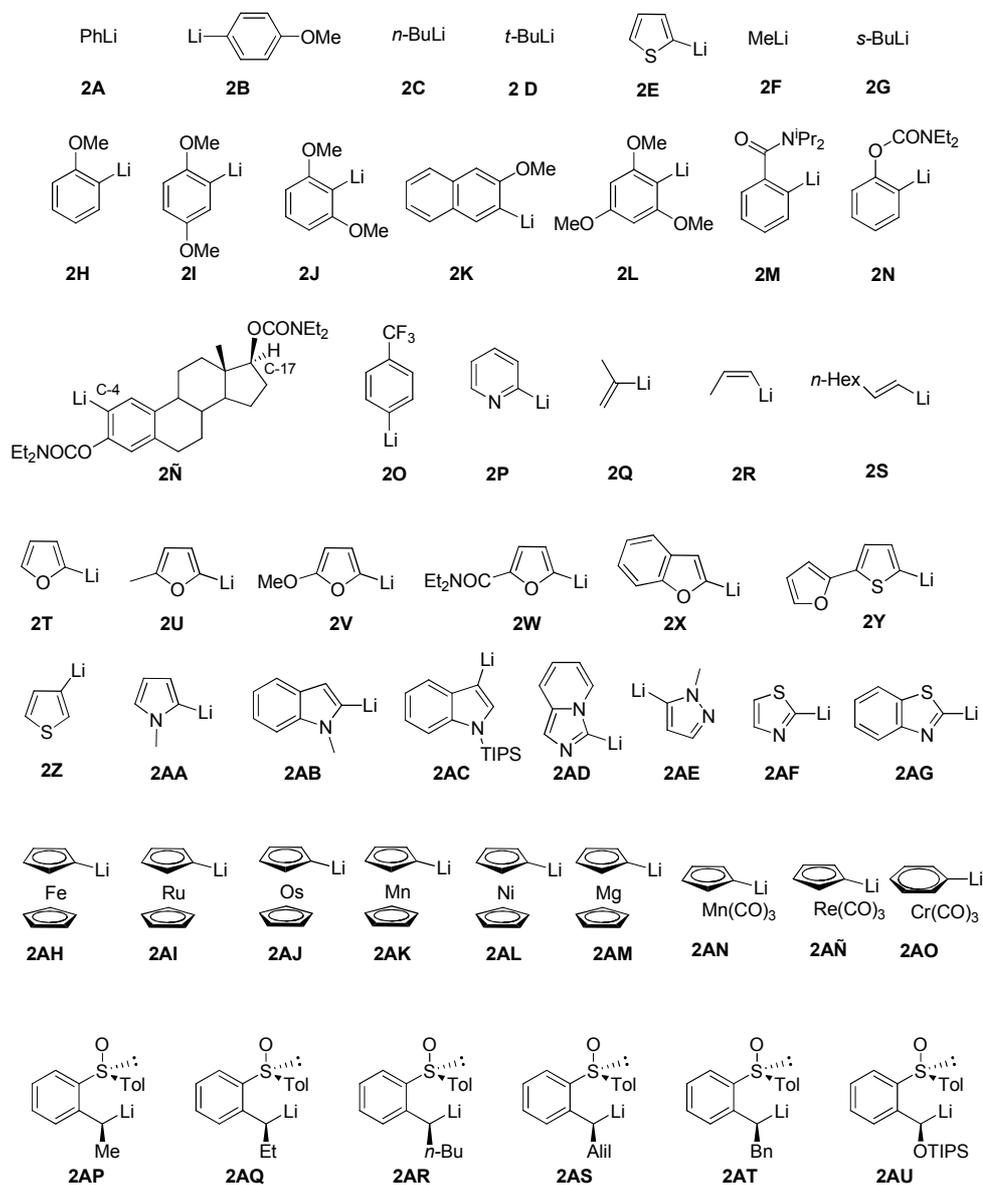


Esquema 2.7

2.1.B. Síntesis de los derivados organolíticos

Los organolíticos empleados en la primera parte de esta tesis doctoral se presentan en el Esquema 2.8, donde se indica la numeración empleada para su designación. La identificación de los organolíticos se realiza mediante el número **2** (en todos los casos) y una letra mayúscula que va asociada a la estructura del resto

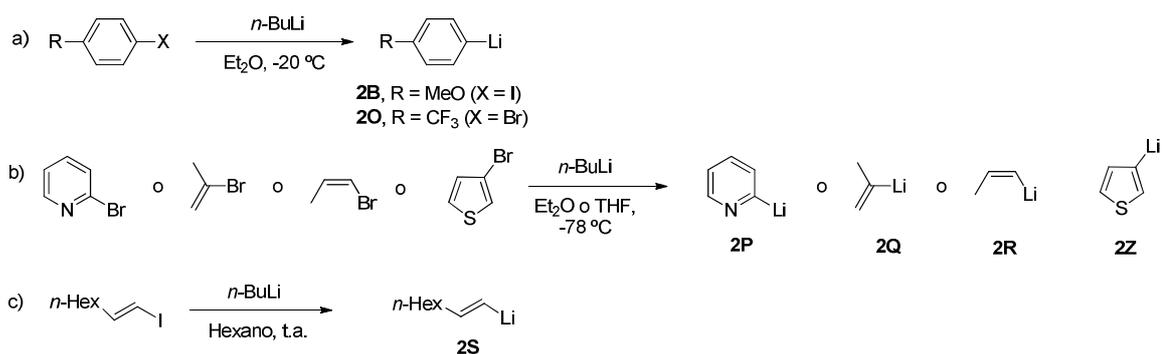
organilo unido al litio. Las letras mayúsculas de los cinco primeros (A-E) se han hecho coincidir con las minúsculas asignadas a las sulfonas que poseen el mismo resto R unido al triple enlace. Dado que el número de organolitios preparados es superior al de letras del alfabeto, después de la Z los compuestos se continúan nombrando mediante dos letras (AA, AB, ...).



Esquema 2.8

Exceptuando el caso de los compuestos comercialmente disponibles, como Ph-Li (**2A**), *n*-BuLi (**2C**), *t*-BuLi (**2D**), MeLi (**2F**) y *s*-BuLi (**2G**), el resto de los organolitios del Esquema 2.8 han sido preparados haciendo uso de distintas metodologías, todas ellas conocidas. A continuación las mencionaremos indicando los compuestos que han sido preparados con cada una de ellas, resaltando únicamente los problemas observados al aplicar las condiciones estándar descritas en la literatura, y la solución que hayamos podido encontrar para solucionarlos.

El intercambio halógeno-metal,⁶⁷ habitualmente realizado con *n*-BuLi empleado bromoderivados como materiales de partida, es uno de los métodos más utilizados para preparar organolitios. Suele llevarse a cabo a temperaturas que varían desde -78 °C hasta temperatura ambiente, dependiendo de la estabilidad del organometálico. Los bromuros y ioduros de arilo, portadores de grupos electrón atractores o donadores, se transforman con facilidad en los derivados litiados correspondientes (**2B** y **2O**) a -20 °C en Et₂O (ecuación a, Esquema 2.9), mientras los bromuros de propenilo, la 2-bromopiridina y el 3-bromotiofeno lo hacen fácilmente en los derivados **2P-2R**, **2Z** a -78 °C en Et₂O o THF, siendo destacable que en estas condiciones se preserva la configuración de los dobles enlaces (ecuación b, Esquema 2.9). Resulta destacable que la retención de la configuración se consigue también en la síntesis del alquenillitio **2S**, trabajando a temperatura ambiente en hexano (ecuación c, Esquema 2.9).

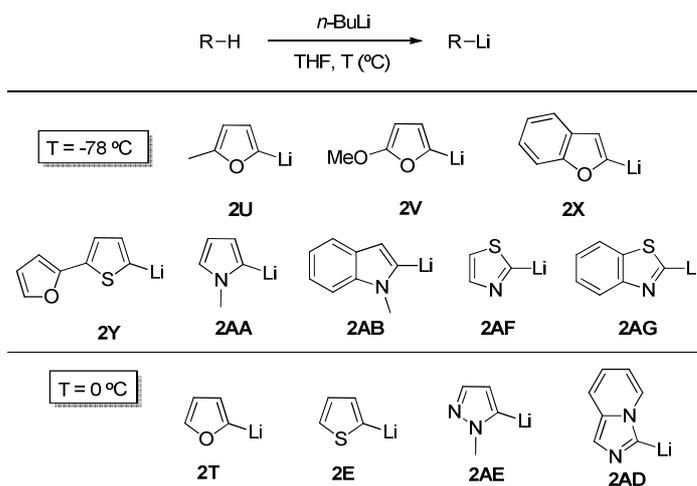


Esquema 2.9

Las reacciones de metalación de arenos con enlaces C-H activados puede conseguirse también con *n*-BuLi usando THF como disolvente.⁶⁷ La temperatura de reacción depende de la naturaleza del sustrato. Así, los organolitios **2U**, **2V**, **2X**, **2Y**, **2AA**, **2AB**, **2AF** y **2AG**, mostrados en el Esquema 2.10, pueden obtenerse a partir de los heterociclos oxigenados, nitrogenados o sulfurados correspondientes trabajando a -78 °C, mientras que los organolitios **2T**, **2E**, **2AD** y **2AE** requieren 0 °C para que la litiación sea completa (Esquema 2.10). Obsérvese

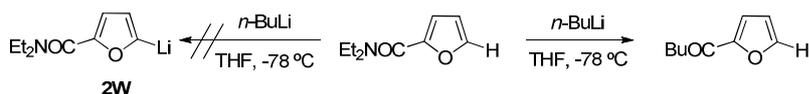
⁶⁷ *Organolithiums: selectivity for synthesis*, Ed. J. Clayden, *Tetrahedron Organic Chemistry Series*; Elsevier Science Ltd. **2002**.

que las litiaciones son completamente regioselectivas, produciéndose únicamente sobre la posición previsiblemente más activada, que es la α en los anillos de furano, tiofeno o pirrol. Resulta destacable que el bisheteroarilo precursor de **2Y** resulta litiado exclusivamente en el C- α del anillo de tiofeno, lo que pone de relieve que el azufre ejerce una activación superior a la del oxígeno. En el caso de **2V**, la activación del oxígeno heterocíclico predomina sobre la posible activación ejercida por el grupo -OMe sobre sus posiciones *orto*.



Esquema 2.10

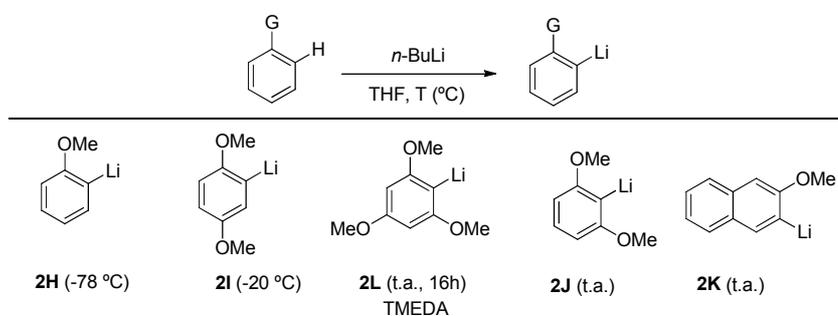
En este contexto hemos de comentar que la litiación a -78 °C de *N,N*-dietil furfurilamida no conduce al compuesto esperado (**2W**), sino a la *n*-butil-2-furfuril cetona, resultante del ataque del *n*-BuLi sobre el carbonilo de la amida, que compite con la litiación de la posición α (Esquema 2.11).



Esquema 2.11

El otro grupo de arenos que presentan C-H activados es el de los bencenos con grupos *orto*-directores, capaces de estabilizar los organólitos formados en sus posiciones *orto* (Esquema 2.12). El primero de los grupos *orto*-directores investigados fue el -OMe, que estabiliza el litio en posición *orto*, a pesar de que con su efecto electrónico (que aumenta la densidad electrónica del anillo) contribuye a disminuir la estabilidad del carbanión. Esta superposición de efectos se descubre a través de las temperaturas necesarias para llevar a cabo la *orto* metalación. El derivado litiado de anisol (**2H**) se puede conseguir a -78 °C, el del 1,4-dimetoxi benceno

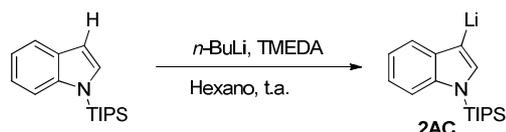
(**2I**) a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y el del 1,3,5-trimetoxi benceno (**2L**) a temperatura ambiente, siendo incluso necesario añadir TMEDA y prolongar la reacción durante 16h para conseguir que se complete la litiación (Esquema 2.12). Un problema interesante que se plantea en algunos sustratos en que las dos posiciones *orto* del grupo director no son equivalentes, es el de la regioselectividad. Así, cuando se parte del 1,3-dimetoxi benceno, se obtiene mayoritariamente el 2-litio derivado **2J** (Esquema 2.12), y un 20% del 4-litio derivado, lo que sugiere que la doble activación presente en la posición C-2 predomina frente a los efectos estéricos, por lo que el control de la regioselectividad es debido principalmente a factores electrónicos. La coordinación del litio del reactivo con los oxígenos de los -OMe, como fase previa a la deprotonación, justificaría este comportamiento. La mayor densidad electrónica de las posiciones α del naftaleno justifica el que la litiación de su 2-metoxi derivado conduzca casi exclusivamente a **2K** (Esquema 2.12), aunque también los efectos estéricos podrían contribuir a la regioselectividad observada.



Esquema 2.12

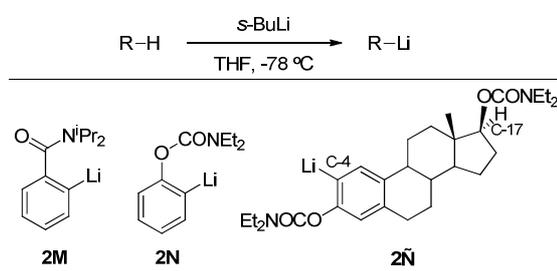
Un ejemplo interesante que ilustra el significativo papel de los efectos estéricos en la litiación de estos sistemas fue observado sobre derivados de indol. Tal y como vimos en el Esquema 2.10, el *N*-metil indol reaccionaba a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ dando **2AB**, con el litio sobre C-2, posición electrónicamente activada (por estar contigua al nitrógeno). Cuando aumentamos el tamaño del sustituyente, como sucede con el *N*-TIPS indol, los productos resultantes en las reacciones con las sulfonas no corresponden a la evolución de **2AB**, sino de **2AC**, con el litio ocupando la posición 3 (Esquema 2.13). Este comportamiento solo puede explicarse admitiendo la significativa contribución de los efectos estéricos, que son capaces de bloquear posiciones activadas por efectos electrónicos.⁶⁸ Evidentemente, la formación de **2AC** (t.a. y adición de TMEDA) requiere condiciones más energéticas que las de **2AB** ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$).

⁶⁸ M. Matsuzono, T. Fukuda, M. Iwao, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7621.



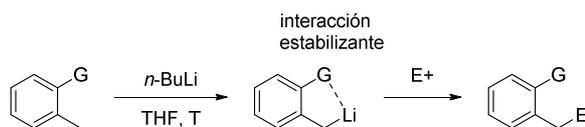
Esquema 2.13

También se han preparado otros litio-derivados sobre posiciones contiguas a grupos *orto* directores diferentes del OMe. Como se observa en el Esquema 2.14, los grupos CONR₂ y OCONR₂ son eficaces para introducir el litio en sus posiciones *orto*, generando así los compuestos **2M** y **2N**. La formación casi exclusiva del regioisómero **2Ñ** a partir de su precursor vuelve a poner de manifiesto el importante control ejercido por los efectos estéricos en estos procesos de litiación dirigida (Esquema 2.14).



Esquema 2.14

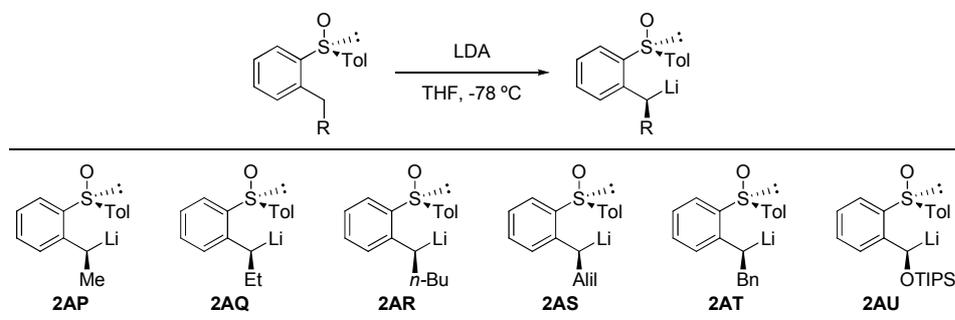
En ocasiones, la litiación es más efectiva sobre posiciones distintas a las *orto*, debido principalmente a la mayor estabilidad de los intermedios generados. Tal es el caso de la litiación lateral,⁶⁹ consistente en la sustitución por litio de un hidrógeno bencílico en compuestos aromáticos que poseen restos alquílicos adyacentes a grupos directores, indicados por G en el Esquema 2.15. Los derivados así generados reaccionan con diferentes electrófilos.



Esquema 2.15

⁶⁹ a) R. D. Clark, A. Jahangir, *Org. Reac.* **1995**, *47*, 1. Para una definición de litiación lateral véase: b) J. Clayden, *Tetrahedron Organic Chemistry Series*; Elsevier Science Ltd., **2002**; pág 73; y referencias citadas en este apartado del libro.

El grupo sulfinilo ha demostrado ser uno de los más eficaces para conseguir la litiación lateral, lo que se refleja en el hecho de requerir bases como LDA, menos básicas que los alquilios, para conseguir metalar las posiciones bencílicas a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Esquema 2.16). De esta manera ha sido posible la formación de los *orto*-sulfinil bencil carbaniones **2AP-2AT**, incluso cuando contienen sustituyentes oxigenados, como es el caso de **2AU**.



Esquema 2.16

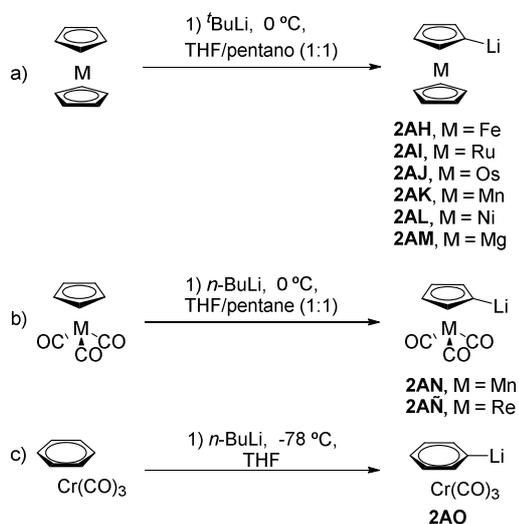
Finalmente, la obtención de los litio-derivados de metalocenos merecen un comentario especial porque para su preparación fue necesario optimizar las condiciones de litiación. Dado que los organolitios no pueden aislarse, la optimización ha de llevarse a cabo a partir de una reacción que incluya su captura con un electrófilo. En la Tabla 2.1 se detalla la optimización de la reacción entre la sulfona **1a** y el ferroceno precursor de **2AH**, en presencia de *t*-BuLi. En THF o pentano a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ la reacción no tiene lugar, recuperándose los materiales de partida inalterados (entradas 1 y 2, Tabla 2.1), lo que sugiere que la litiación no se ha producido. Sin embargo cuando la litiación se lleva a cabo a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una mezcla de THF/pentano (1/1) y posteriormente, se adiciona la sulfona a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se observa una conversión del 37% en el deseado feniletinil ferroceno procedente de **2AH** (entrada 3, Tabla 2.1). Esta conversión llega a ser completa cuando la adición se realiza a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (entrada 4, Tabla 2.1).

Tabla 2.1: Optimización de condiciones en la reacción del ferroceno **2AH** y la sulfona **1a**.^a

Entrada	THF/Pentano	T (1) (°C)	T (2) (°C)	Conversión (%) ^b
1	1/0	0	-78	0
2	0/1	0	-78	0
3	1/1	0	-78	37
4	1/1	0	0	>98

^a Reacciones llevadas a cabo empleando 0.2 mmol de **1a** y 0.4 mmol de **2AH**.^b Conversión medida por ¹H-RMN del crudo de reacción.

Por tanto la litiación de metalocenos tipo sándwich (**2AH-2AM**) se llevó a cabo con *t*-BuLi en una mezcla THF/Pentano (1/1) a 0 °C (ecuación a, Esquema 2.17). Estas condiciones no fueron adecuadas para litar metalocenos tipo mono-sandwich, pero cambiando la base (*t*-BuLi por *n*-BuLi) también pudimos alcanzar la alquilación completa de estos sustratos, por lo que se establecieron como condiciones óptimas para la litiación de **2AN** y **2AÑ**, la adición de *n*-BuLi a una disolución del compuesto en una mezcla THF/Pentano (1/1) a 0 °C (ecuación b, Esquema 2.17). Finalmente, la litiación del metaloceno **2AO** se llevó a cabo con *n*-BuLi en THF a -78 °C, siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía (ecuación c, Esquema 2.17).⁷⁰

**Esquema 2.17**⁷⁰ R. J. Card, W. S. Trahanovsky, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2555.

2.2. Formación de enlaces Csp-Csp³

En primer lugar mencionaremos los resultados obtenidos en las reacciones de formación de enlaces Csp-Csp³, aunque no fueron las primeras en ser estudiadas. Comenzaremos por describir los procedimientos utilizados para alquilar los diferentes tipos de carbonos sp³ (primarios, secundarios y terciarios) haciendo uso de sulfonil acetilenos portadores de sustituyentes arílicos, alquílicos y TIPS, que nos ha permitido la preparación de acetilenos disustituídos. Posteriormente, abordaremos las posibilidades del método en procesos estereocontrolados que permiten la alquilación enantio o diastereoselectiva de carbonos quirales.

2.2.A. Alquilacetilenos

Comenzamos este estudio con las reacciones de la sulfona **1a** con distintos alquillitos comerciales como *n*-BuLi **2C**, *t*-BuLi **2D**, MeLi **2F**, y *s*-BuLi **2G**, llevando a cabo la adición del organolítico sobre una disolución de la alquil sulfona **1a** a -78 °C, condiciones encontradas como óptimas en la alquilación de centros bencílicos que fue el primero de los casos estudiados (ver apartado 2.2.B.1). Así, los productos **3Ca** y **3Fa** se prepararon con rendimientos prácticamente cuantitativos, siendo algo inferiores para **3Ga** (85%) y **3Da** (83%) (Tabla 2.2). Este resultado supone un gran avance sintético, ya que los métodos existentes hasta el momento para la formación directa de enlaces Csp-Csp³ de alquilos secundarios y terciarios son limitados y poco eficientes, siendo generalmente necesario realizar varias etapas sintéticas para conseguir la preparación de este tipo de compuestos.⁷¹

A continuación se estudiaron las reacciones con la sulfona derivada de TIPS **1m**, que permitieron la obtención de los tres tipos de alquilacetilenos sililados (**3Cm**, **3Dm** y **3Gm**) con rendimientos superiores al 90% (Tabla 2.2). Como ya indicamos, el interés de los TIPS derivados radica en que son precursores inmediatos de los alquinos terminales y por tanto abren la puerta a la introducción de otros grupos funcionales.

Posteriormente se abordó la preparación de dialquil acetilenos por reacción de las alquiletinil *p*-tolilsulfonas con los diferentes alquillitos. La reacción de la sulfona **1d**, portadora de un sustituyente *t*-Bu, con

⁷¹ La síntesis de estos compuestos se lleva a cabo mediante reacciones de adición de alquil-litios a cetonas y posterior derivatización. Véanse las referencias 12, 13 y 14.

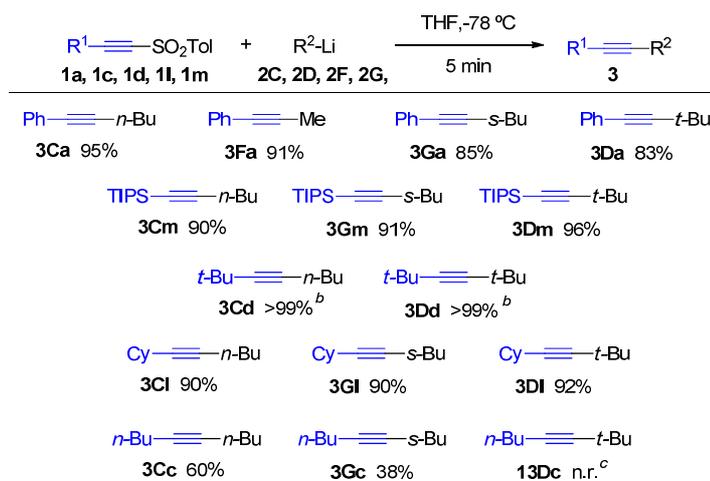
¹² a) J. Caiero, J. Pérez-Sestelo, L. A. Sarandeses *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 741-746; b) G. Attenhoff, S. Würtzb, F. Glorius *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2925.

¹³ a) R. H. Pouwer, C. M. Williams, A. L. Raine, J. B. Harper *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 241; b) T. Ooi, D. Uraguchi, N. Kagoshima, K. Maruoka *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5679.

¹⁴ a) B. M. Trost, A. H. Weiss *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 963; b) L. Lin, R. Wang *Current Org. Chem.* **2009**, *13*, 1565; c) E. Tyrrell *Current Org. Chem.* **2009**, *13*, 1540; d) G. Blay, A. Monléon, J. R. Pedro *Current Org. Chem.* **2009**, *13*, 1498.

los organolíticos **2C** (primario) y **2D** (terciario) transcurrió con una conversión completa en los productos esperados **3Cd** y **3Dd**, sin que se detectara la formación de otros compuestos. Sin embargo, los rendimientos con que se aislaron los alquinos no fueron buenos debido a su elevada volatilidad (Tabla 2.2). Este resultado demuestra que la presencia de sustituyentes voluminosos en la alquiniilsulfonas de partida apenas afecta a su reactividad, con lo que se abre una nueva ruta sintética para la obtención de triples enlaces disustituídos no simétricos con grupos voluminosos, alternativa a las anteriormente existentes y con mejores rendimientos.⁷² Los sulfonil acetilenos portadores de sustituyentes alquílicos secundarios, tales como el ciclohexilo (**1I**), evolucionaron también satisfactoriamente con alquillitios primarios, secundarios y terciarios, dando lugar a los productos **3CI**, **3GI** y **3DI** con rendimientos superiores al 90% (Tabla 2.2). Finalmente, el sulfonilacetileno **1c**, portador de un sustituyente *n*-Bu, reacciona también satisfactoriamente con los alquillitios primarios y secundarios, dando lugar a los productos **3Cc** y **3Gc** cuantitativamente según se comprueba por estudios de ¹H-RMN del crudo de reacción. No obstante, de forma análoga a lo que sucedía con el *t*-butil sulfonilacetileno **1d**, los rendimientos aislados de **3Cc** (60%) y **3Gc** (38%) fueron moderados o bajos, probablemente debido a su elevada volatilidad (Tabla 2.2). El único fallo encontrado en estas reacciones se produjo cuando se trató la sulfona **1c** con *t*-BuLi **2D**. En este caso se obtuvo el producto de adición Michael en vez del alquino esperado **3Dc** (Tabla 2.2). Sin embargo, cabe destacar que, si bien no es posible obtener **3Dc** por esta vía, si había sido posible obtener **3Cd** (idéntico a **3Dc**, ver Tabla 2.2) por reacción de *n*-BuLi **2C** con la sulfona **1d** (Tabla 2.2).

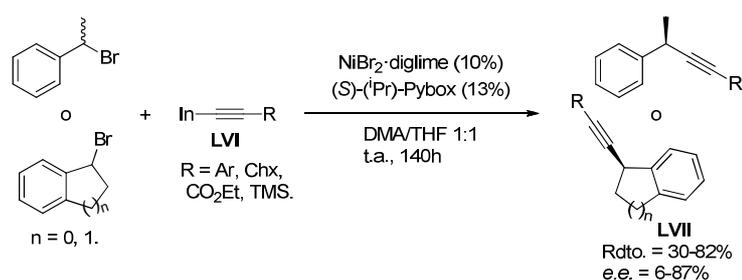
⁷² a) J. Wang, Y. Gurevich, M. Botoshansky, M. S. Eisen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9350; b) J. Terao, N. Kambe, N. Sonoda, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5511; c) G. Maas, K. Schneider, W. Ando, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 72.

Tabla 2.2: Estudio de la reacción de las sulfonas **1a**, **1c**, **1d**, **1l** y **1m** con distintos alquillitos.^a

^a Las reacciones se llevaron a cabo a -78 °C empleando 0.2 mmol de sulfona **1** y 0.4 mmol de **2**. ^b Rendimientos medidos por ¹H-RMN en el crudo de reacción, debido a la elevada volatilidad de los productos finales. ^c En este caso se obtiene únicamente el producto de adición Michael.

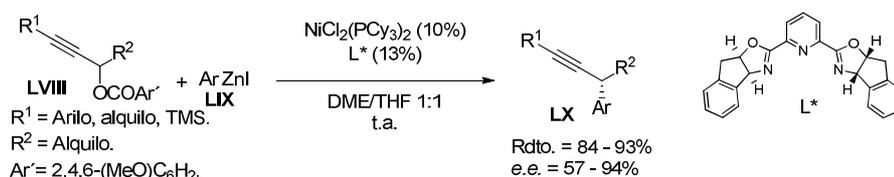
2.2.B. Alquilación diastereocontrolada de centros bencílicos proquirales

La preparación de centros bencil propargílicos homoquirales es una tarea difícil, dada la facilidad de racemización que imponen los dos sistemas π flanqueantes. En la bibliografía se encuentra descrita una metodología que permite su obtención a partir de haluros de bencilo y alquilindio derivados **LVI**, empleando un catalizador de Ni(II) (Esquema 2.18).⁷³ Aunque la variedad de electrófilos utilizada es bastante amplia, los excesos enantioméricos obtenidos son moderados en la mayoría de los casos.

**Esquema 2.18**

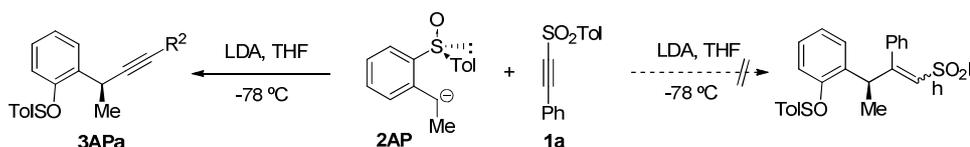
⁷³ J. Caeiro, J. Perez Sestelo, L. A. Sarandeses, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 741.

Simultáneamente a la publicación de nuestros resultados, que serán expuestos a continuación, el grupo de Fu publicó una nueva síntesis asimétrica de centros bencil propargílicos a partir de carbonatos propargílicos racémicos **LVIII**, empleando arilzinc derivados **LIX** como nucleófilos y Ni(II) como catalizador (Esquema 2.19).^{74a} Para conseguir buenos rendimientos es necesaria la presencia de sustituyentes arilo ricos en electrones sobre el carbonato, variando los excesos enantioméricos entre moderados y buenos.



Esquema 2.19

Con estos antecedentes, surgen nuestros resultados, ya comentados en la introducción, relativos a la inesperada adición *anti*-Michael del *orto*-sulfinilbencil carbanión **2AP** a la alquínil sulfona **1a** para formar el compuesto **3APa** con elevado exceso diastereomérico (Esquema 2.20), sin que se detectara el esperado producto de adición 1,4 (Michael).



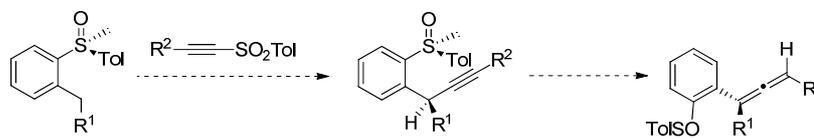
Esquema 2.20

A la vista de este resultado preliminar, nos planteamos como objetivo la síntesis estereocontrolada de centros bencil propargílicos quirales mediante la adición de *orto*-sulfinilbencil carbaniones diferentemente sustituidos a alquínil sulfonas (Esquema 2.21). Por otro lado, y dados los escasos precedentes acerca de isomerizaciones asimétricas de triples enlaces a alenos,⁷⁵ nos planteamos como segundo objetivo examinar

⁷⁴ a) W. Sean, S. Fu, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12645; b) A. J. Oelke, J. Sun, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2966.

⁷⁵ Para reacciones enantioselectivas de $\text{S}_{\text{N}}2'$ entre derivados propargílicos con organocupratos véase: a) C. J. Elsevier, P. Vermeer, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3726; b) O. W. Gooding, C. C. Beard, D. Y. Jackson, D. L. Wren, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1083; c) N. Krause, M. Purpura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4355; d) M. Laux, N. Krause, U. Koop, *Synlett.* **1996**, 87; Para referencias recientes, véase: e) J. Li, W. Kong, C. Fu, S. Ma, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5104; f) Z. Ma, R. Zeng, Y. Yu, S. Ma, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6472. g) M. R. Uehling, S. T. Marionni, G. Lalic, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 362. Para reacciones con paladio véase: g) C. J. Elsevier, P. M. Stehouver, H. Westmijze, P. Vermeer, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1103. h) P. H. Dixneuf, T.

este proceso sobre los alquinos obtenidos, con el fin de estudiar la eficacia con que la quiralidad central se transfiere a la quiralidad axial.



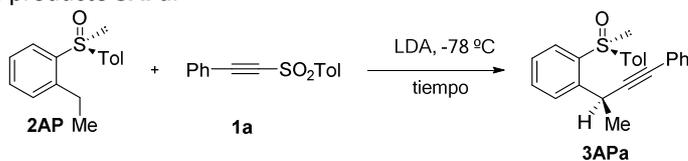
Esquema 2.21

2.2.B.1. Síntesis de bencil acetilenos enantioméricamente enriquecidos:

La optimización de la reacción se llevó a cabo con la sulfona **1a** y el bencilcarbanion **2AP**, generado empleando las condiciones de litiación típicas para los *orto*-sulfonilbencil carbaniones (LDA a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$). La adición de la sulfona sobre el bencilitio a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ dio lugar, tras 5 minutos de reacción, a **3APa** como único diastereoisómero, aunque la conversión fue sólo del 74% (entrada 1, Tabla 2.3). Cuando, tras adicionar la sulfona a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente, la conversión fue menor (48%) y se observó la aparición de una serie de subproductos no identificables (entrada 2, Tabla 2.3). La conversión completa se observa en las condiciones iniciales tras 40 minutos de reacción (entrada 3, Tabla 2.3), pero si se prolonga el tiempo (180 minutos) comienzan a aparecer otros subproductos (entrada 4, Tabla 2.3). En ningún caso se resintió la estereoselectividad, obteniéndose un único diastereoisómero en todos los casos, aunque su purificación ofreció algunas dificultades, dada su inestabilidad en gel de sílice estándar. Así, en las condiciones de la entrada 3 se obtuvo solo un 45% de rendimiento. Usando otro tipo de gel de sílice más neutra, como la neutralizada con Et_3N , no fue posible separar el producto final de la sulfona de partida usada en ligero exceso (entrada 5, Tabla 2.3), pero la utilización de Iatrobeads[®],⁷⁶ permitió la purificación de **3APa**, que se obtuvo con un 64% de rendimiento (entrada 6, Tabla 2.3).

Guyot, M. D. Ness, S. M. Roberts, *Chem. Commun.* **1997**, 2083; i) T. Konno, M. Tanikawa, T. Ishihara, H. Yamanaka, *Chem. Lett.* **2000**, 1360.

⁷⁶ La sílica Iatrobeads[®] es una sílica ligeramente menos ácida que la de Merk (que es la que habitualmente usamos en nuestro laboratorio) que posee un tamaño de partícula de 60 micras, un volumen de microporo 0.85 mL/g, un diámetro de poro de 80 Å, y un área superficial de 420 m²/g.

Tabla 2.3: Optimización de las condiciones de reacción y aislamiento del producto **3APa**.^a

Entrada	Tiempo (min)	Conversión (%) ^b	<i>r.d.</i> ^f
1	5	74	>98:2
2	1 min-hasta t.a.	48	>98:2
3	40	>95 (45) ^c	>98:2
4	180	>95	>98:2
5	40	>95 (--) ^d	>98:2
6	40	>95 (64)^e	>98:2

^aLas reacciones se llevaron a cabo empleando 0.2 mmol de sulfóxido **2AP** y 0.3 mmol de sulfona **1a** en 2 mL de THF. ^b La conversión fue determinada por ¹H-RMN del crudo de reacción. ^c Rendimiento obtenido tras purificación en columna cromatografía con sílica gel estándar. ^d No se pudo separar el producto final tras purificación en columna cromatografía con sílica gel estándar neutralizada con Et₃N. ^e Rendimiento obtenido tras purificación en columna cromatografía con Iatrobeads®. ^f Relación diastereoisomérica medida por ¹H-RMN del crudo de reacción.

Por tanto, se establecieron como condiciones óptimas para conseguir el máximo rendimiento (64%) y una completa estereoselectividad, la temperatura de -78 °C y un tiempo de reacción de 40 minutos, seguido de purificación en sílica Iatrobeads® (entrada 6, Tabla 2.3).

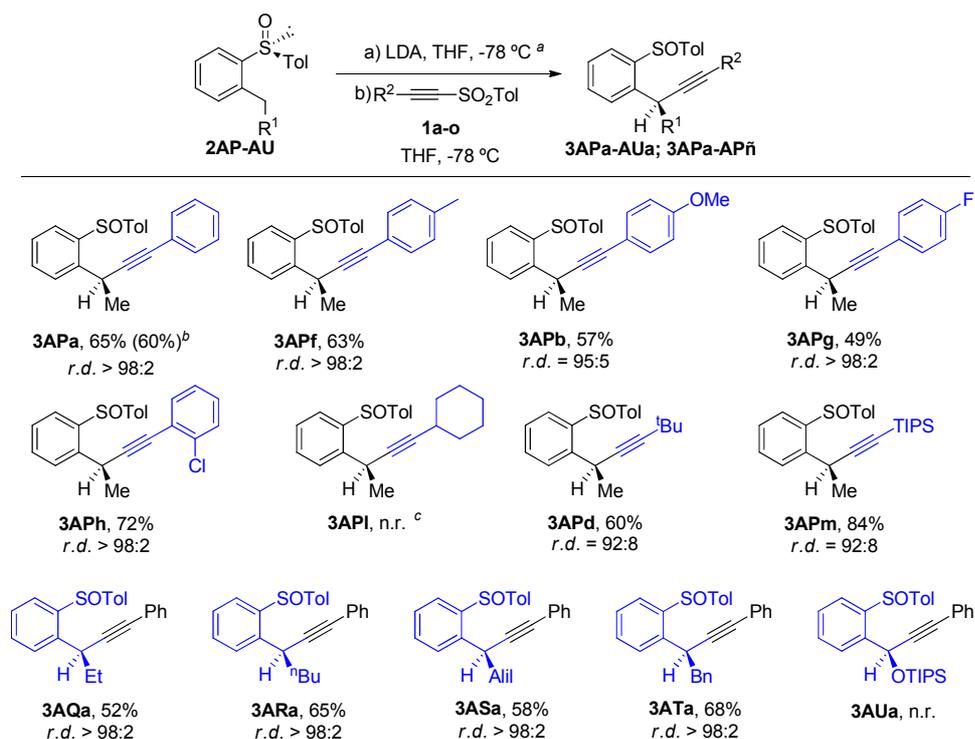
A continuación, se procedió a estudiar la reacción con distintos carbaniones y electrófilos (Tabla 2.4). La presencia de grupos donadores o atractores de electrones en el anillo de los aril acetilenos, no modifican significativamente la reactividad, incluso cuando ocupan las posiciones *orto* (los productos **3APa**, **3APf**, **3APb**, **3APg**, y **3APh** se obtienen con rendimientos que oscilan entre el 50% y el 70%) ni la estereoselectividad (relaciones diastereoméricas mayores del 98:2 excepto para **3APb**, que es solo del 95:5), según se recoge en la Tabla 2.4. Los alquil acetilenos con protones propargílicos ácidos (**1i**) no dieron la reacción, ya que experimentaron la desprotonación más rápidamente que el ataque nucleófilo del organolitio, conduciendo a la alenil sulfona proveniente de la isomerización del anión propargílico. Sin embargo, con el alquil acetileno **1d**, carente de hidrógenos ácidos, se obtuvo el producto deseado anti-Michael **3APd** con buen rendimiento, aunque con una ligera disminución de la diastereoselectividad (*r.d.* = 92:8, Tabla 2.4). Finalmente, la sulfona **1m**, portadora de un sustituyente TIPS, evolucionó hasta **3APm** con un excelente rendimiento, aunque también

en este caso, con una disminución de la diastereoselectividad (*r.d.* = 92:8, Tabla 2.4), lo que sugiere que ésta se encuentra condicionada por los efectos estéricos.

A continuación se estudió el efecto de distintos sustituyentes en el carbanión bencílico. Los restos alquílicos (**2AQ** y **2AR**) no alteran el buen rendimiento ni la estereoselectividad, obteniéndose solo un diastereoisómero (**3AQa**, **3ARa**, Tabla 2.4). La reacción tampoco se ve afectada por la presencia de sustituyentes alílicos o bencílicos, obteniéndose los productos **3ASa** y **3ATa** con buenos rendimientos y excelentes diastereoselectividades (Tabla 2.4). Sin embargo la presencia de sustituyentes heteroatómicos en la posición bencílica (**2AU**) impide la reacción, recuperándose inalterados los materiales de partida (Tabla 2.4), lo que podría deberse a la fuerte estabilización del carbanión que lo hace menos reactivo.

Finalmente, se procedió a escalar la reacción de **2AP** con **1a**, encontrándose que utilizando 2.0 mmol del primero se obtiene el producto **3APa** sin pérdida de diastereoselectividad y con un rendimiento del 60% (dato entre paréntesis **3APa**, Tabla 2.4).

Tabla 2.4: Estudio del alcance de la reacción de alquinilación.^a



^a Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando 0.2 mmol de sulfóxido y 0.3 mmol de sulfona. ^b Reacción escalada a 2.0 mmol. ^c Se obtiene la alenilsulfona procedente de la desprotonación en la posición propargílica e isomerización de la sulfona **1i**, y el sulfóxido **2AP**.

La determinación de la configuración absoluta del compuesto **3APa** se pudo establecer de forma inequívoca como (*SS*, *2R*), mediante difracción de rayos X de un cristal, cuyo ORTEP se encuentra representado en la Figura 2.1.⁷⁷ Dado que es previsible el mismo curso estereoquímico para todas las reacciones de los *orto*-sulfinilbencilcarbaniones **2AP-2AT** con la sulfonas **1a-o**, y que los productos **3** resultantes poseen características similares en RMN, podemos asumir que todos poseen la misma configuración absoluta.

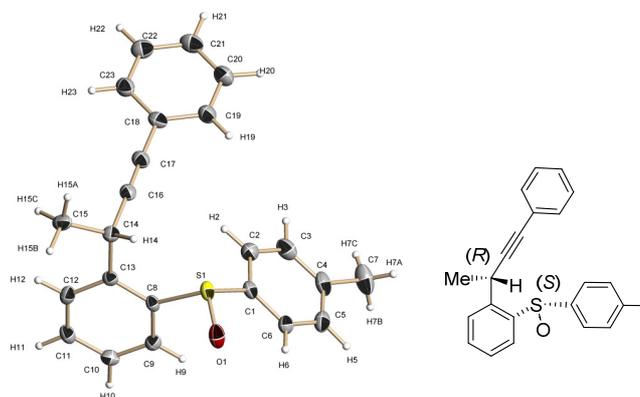
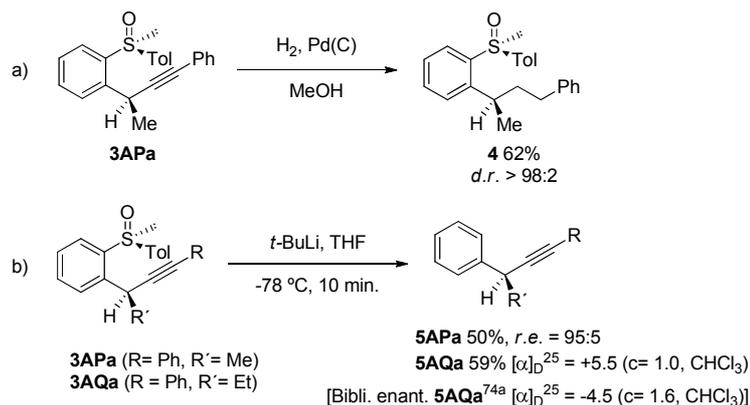


Figura 2.1

Los bencilacetilenos obtenidos fueron utilizados como sustratos de interesantes transformaciones. La hidrogenación catalítica con Pd(C) (5 mol%) del compuesto **3APa** dio lugar al compuesto **4** con un rendimiento del 62% y un exceso diastereomérico mayor del 98% (ecuación a, Esquema 2.22), lo que resulta de gran interés como método indirecto de alquilación estereoselectiva de posiciones bencílicas ya que la alquilación directa de los aniones bencílicos con bromuros y ioduros de alquilo se produce con una moderada diastereoselectividad.^{61b} También ha sido posible la desulfonilación de los compuestos **3APa** y **3AQa** con *t*BuLi a -78 °C, obteniéndose los productos **5APa** y **5AQa** enantioméricamente puros (determinado por HPLC) con rendimientos moderados (ecuación b, Esquema 2.22). Como vemos, esta metodología permite la preparación de centros aril propargílicos con un elevado control de la configuración.

⁷⁷ Las coordenadas atómicas para la estructura de difracción de rayos-X de **15Ba** fueron depositadas en el centro cristalográfico de Cambridge (número de depósito CCDC 790355)



Esquema 2.22

2.2.B.2. Isomerización de los bencil acetilenos a los correspondientes alenos

Los alenos son compuestos que pueden presentar quiralidad axial⁷⁸ y se encuentran presentes en un gran número de productos naturales y bioactivos de interés.⁷⁹ Uno de los métodos más utilizados para su preparación en versión racémica consiste en la isomerización de centros propargílicos.⁸⁰ Sin embargo, en el momento en que sintetizamos los compuestos indicados en la Tabla 2.5, no se había descrito ningún procedimiento que permitiera su isomerización enantioselectiva de manera eficaz. El empleo de auxiliares quirales había permitido la síntesis de alenoles ópticamente enriquecidos, aunque las diastereoselectividades obtenidas no son muy elevadas.⁸¹ Tampoco había sido posible obtener buenos excesos enantioméricos empleando la organocatálisis.⁸² En 2011, el grupo de Yoshida describió uno de los mejores procedimientos para

⁷⁸ a) B. S. Burton, H. V. Pechman, *Chem. Ber.* **1887**, *20*, 145; b) *The Chemistry of Ketenes, allenes and related compounds*, Ed. I. Patai, Wiley, New York, **1980**; c) *The chemistry of allenes*, Ed. S. R. Landor, Academic Press, London, **1984**; d) A. Hoffman-Röder, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1196; e) S. Ma, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2829; f) Special Volumen in *Cumulenes and Allenes*, Ed: N. Krause, Houben-Weyl-Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, **2008**, Vol. 44; g) S. Yu, S. Ma *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3074.

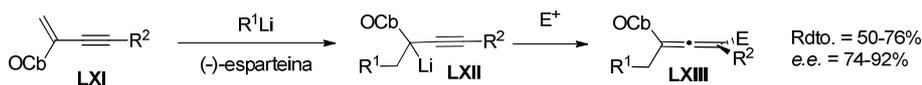
⁷⁹ a) N. Krause, A. Hoffmann-Röder, Allenic Natural Product and Pharmaceuticals, "Modern Allene Chemistry", Eds. N. Krause, A. S. K. Hashmi; Wiley-VCH. **2004** Capítulo 18, Volúmen 2, pág. 997; b) K. M. Brummond, H. Chen. Allenes in Natural Product Synthesis, "Modern Allene Chemistry", Eds. N. Krause, A. S. K. Hashmi; Wiley-VCH. **2004**, Volúmen 2, Capítulo 19, pág. 1041.

⁸⁰ A. Stephen K. Hashmi, Synthesis of allenes by Isomerization Reactions, "Modern Allene Chemistry", Eds. N. Krause, A. S. K. Hashmi; Wiley-VCH. **2004**, Capítulo 1, Volúmen 1, pág. 3.

⁸¹ Para el uso de carbohidratos como auxiliares quirales véase: a) A. Hausherr, B. Orschel, S. Scherer, H. U. Reissig, *Synthesis* **2001**, 1377; Para derivados del canfor como auxiliares quirales véase: b) P. E. Harrington, T. Murai, C. Chu, M. A. Tius, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10091.

⁸² a) T. L. Jacobs, D. Dankner, *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1424 (con brucina y quinina combinadas con Al₂O₃); b) U. Modlhammer, H. Hopf, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1957**, *14*, 501 (con mentolato sódico estequiométrico); c) M. Oku, S. Arai, K. Katayama, T. Shioiri, *Synlett* **2000**, 493 (con catálisis de transferencia de fase).

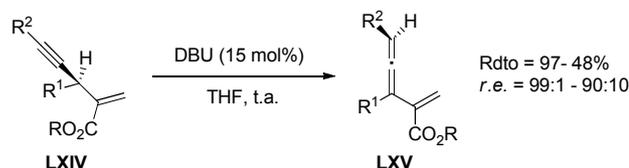
la síntesis de alenoles basándose en la metodología descrita previamente por Hoppe (Esquema 2.23).⁸³ La estrategia consiste en la carbolitiación de 2-CbO-eninos conjugados en presencia de cantidades estequiométricas de (-)-esparteína, seguida de la isomerización a los correspondientes alenoles carbaniónicos, que finalmente son atrapados por un electrófilo presente en el medio (Esquema 2.23). El origen de la enantioselectividad parece estar en la coordinación del Li de la posición propargílica con el oxígeno del OCb y la (-)-esparteína, lo que confiere estabilidad química y configuracional al intermedio.



Esquema 2.23

Estos resultados sugieren que el principal problema para obtener alenos enantiopuros mediante isomerización de centros propargílicos, radica en la estabilización configuracional del carbanión propargílico intermedio. Como se ha mencionado anteriormente, los litio derivados de los *orto*-sulfinilbencil carbaniones están estabilizados por coordinación del Li con el oxígeno sulfinílico, por lo que cabría esperar que fueran capaces de isomerizarse de una forma estereoselectiva a sus alenos respectivos. Por ello, decidimos estudiar la isomerización de los compuestos indicados en la Tabla 2.5.

Con posterioridad al desarrollo de este proyecto, Hoveyda y colaboradores describieron una síntesis enantioselectiva de alenos por isomerización, con una base de Brønsted no quiral (DBU), de centros vinil propargílicos quirales (Esquema 2.24),⁸⁴ obtenidos mediante reacciones de sustitución S_N2' en presencia de carbenos de Cu.



Esquema 2.24

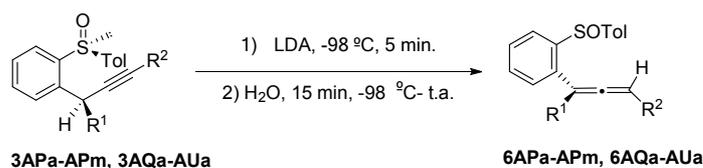
En la búsqueda de las condiciones óptimas de isomerización del compuesto **3APa** al aleno **6APa** se probaron distintas bases (HMDSL_i, HMDSNa, LDA), disolventes (THF, Et₂O, DCM, Tolueno) y temperaturas

⁸³ a) Y. Tomida, A. Nagaki, J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3744; La misma estrategia fue empleada previamente por Hoppe para la síntesis de alenoles enantioméricamente enriquecidos, véase: b) M. Dreller, D. Dyrbusch, D. Hoppe, *D., Synlett*, **1991**, 397; c) C. Schultz-Fademrecht, B. Wibbeling, D. Fröhlich, D. Hoppe, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 1221.

⁸⁴ J. A. Dabrowski, F. Haeffner, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7694.

(desde -98 °C a t.a.), consiguiéndose un 71% de rendimiento y una *r.d.* (relación diastereoisomérica) de 95:5 con LDA, en THF a -98 °C durante un minuto, y posterior adición de H₂O a dicha temperatura, dejándola subir después durante 15 minutos hasta temperatura ambiente (entrada 1, Tabla 2.5). El proceso pudo ser reproducido realizando la reacción a una escala de 1.15 mmol del sulfinilalquino **3APa** (comparar entradas 1 y 2, Tabla 2.5).

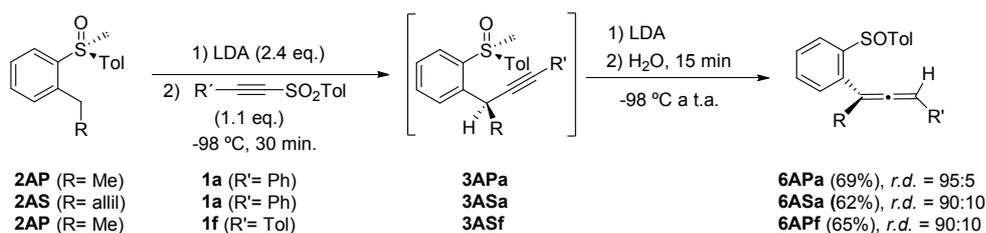
Procedimos después a evaluar la influencia de distintos sustituyentes en el anillo aromático del fenil acetileno (R²) (entradas 3-8, Tabla 2.5). Los grupos fuertemente electrón-donadores (R² = OMe, entrada 4, Tabla 2.5) producen una ligera disminución de la *r.d.* con respecto a la obtenida con **1a**, (entrada 1, Tabla 2.5) manteniéndose el rendimiento, mientras los débilmente donadores (R² = Me) o atractores (R² = F), no afectan ni a la selectividad ni al rendimiento de forma significativa (entradas 3 y 5, Tabla 2.5), sucediendo lo mismo con la sustitución en la posición *orto* en el anillo aromático (entrada 6, Tabla 2.5). La utilización de sustituyentes alquílicos voluminosos (R² = *t*-Bu) dio lugar a una disminución sustancial tanto de la diastereoselectividad (**6APd**, *r.d.* = 75:25) como del rendimiento (entrada 7, Tabla 2.5), mientras que la incorporación de TIPS impide la reacción, recuperándose los materiales de partida inalterados (entrada 8, Tabla 2.5). Finalmente, estudiamos el efecto de los sustituyentes en posición bencílica (R¹) sobre el curso de la reacción (véase entradas 9-12, Tabla 2.5). Tanto la introducción de cadenas alquílicas (R¹ = Et, *n*-Bu), como alílicas o bencílicas dieron lugar a los productos **6AQa**, **6ARa**, **6ASa** y **6ATa** con buenas diastereoselectividades y rendimientos que varían entre el 58% y el 88% (entradas 9-12, Tabla 2.5).

Tabla 2.5: Síntesis de alenos **6** por isomerización de centros propargílicos.^a

Entrada	R ¹	R ²	Alquino (<i>r.d.</i>) ^b	<i>r.d.</i> ^c	Producto Rdto. (%) ^d
1	Me	C ₆ H ₅	3APa (>98:2)	95:5	6APa-71
2	Me	C ₆ H ₅	3APa (>98:2)	95:5	6APa-67 ^e
3	Me	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	3APf (>98:2)	90:10	6APf-75
4	Me	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	3APb (95:5)	81:19	6APb-70
5	Me	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	3APg (>98:2)	93:7	6APg-83
6	Me	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	3APh (>98:2)	95:5	6APh-75
7	Me	^t Bu	3APd (92:8)	75:25	6APd-45 ^f
8	Me	TIPS	3APm (92:8)	-	n.r. ^g
9	Et	C ₆ H ₅	3AQa (>98:2)	91:9	6AQa-88
10	<i>n</i> -Bu	C ₆ H ₅	3ARa (>98:2)	95:5	6ARa-58
11	Alil	C ₆ H ₅	3ASa (>98:2)	90:10	6ASa-69
12	Bencil	C ₆ H ₅	3ATa (>98:2)	95:5	6ATa-77

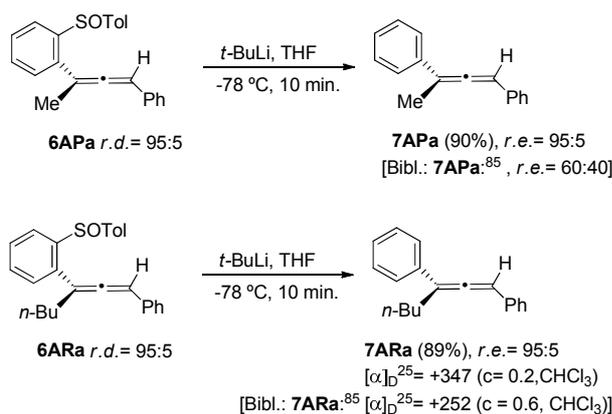
^a Todas las reacciones se llevaron a cabo con 0.12 mmol de sulfinilalquino **3** y 0.14 mmol de LDA en 1 ml de THF. ^b Los alquinos de partida se utilizaron como mezcla de diastereoisómeros en la proporción indicada en la tabla. ^c Relación diastereomérica determinada por ¹H-RMN. ^d Rendimiento global del producto purificado. ^e Esta reacción se realizó en una escala 1.15 mmol. ^f Conversión medidas por ¹H-RMN al resultar inestable en columna cromatográfica. ^g No reacción.

La obtención de los alenos fue también posible utilizando un procedimiento tipo “one-pot”. Así, la reacción de los sulfinil carbaniones **2AP** y **2AS** con las sulfonas **1a** y **1f**, en presencia de 2 equivalentes de base, seguida de la protonación con H₂O a -98 °C, condujo a los productos **6APa**, **6ASa** y **6APf** con buenos rendimientos y sin pérdida en la diastereoselectividad del proceso (Esquema 2.25).



Esquema 2.25

Para determinar la configuración absoluta en torno al eje quiral de los sulfonilalenos sintetizados se llevó a cabo una correlación química de los β -sulfonilalenos **6APa** y **6ARa** con los alenos **7APa** y **7ARa** cuya configuración había sido inequívocamente establecida como *aS*.⁸⁵ Los compuestos **6APa** y **6ARa** fueron desulfonilados por tratamiento con *t*-BuLi a -78 °C, dando lugar a los alenos **7APa** y **7ARa** con buenos rendimientos (Esquema 2.26). Estos alenos desulfonilados poseían idénticas propiedades espectroscópicas (¹H-RMN y ¹³C-RMN) y poder rotatorio de valor similar e idéntico signo que los descritos previamente en la bibliografía,⁸⁵ por lo que podemos afirmar que poseen idéntica configuración absoluta (*aS*, Esquema 2.26).⁸⁶



Esquema 2.26

⁸⁵ A. Jansen, N. Krause, *Inorg. Chim. Acta* **2006**, 359, 176.

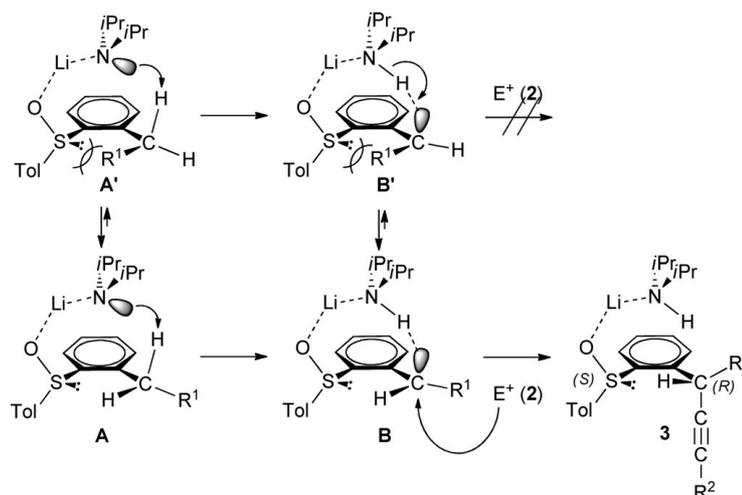
⁸⁶ Para las notaciones estereoquímicas de los alenos ver: E. L. Eliel, en *Asymmetric Synthesis*; Ed. J. Morrison; Academia Press, Inc. London **1983**; vol 2, p. 125-155

2.2.B.3. Propuestas mecanísticas

Las reacciones de alquilación de posiciones bencílicas constituyen un caso particular de dos tipos de reacciones más generales. Por una parte, se trata de la adición *anti*-Michael de un nucleófilo determinado (el bencil carbanión) a un sulfonilacetileno. Por otra, se trata de la reacción de un electrófilo determinado (el sulfonil acetileno) a los bencilcarbaniones estabilizados por un grupo sulfinilo en posición *orto*. Existe poca información en la bibliografía en relación con las primeras, por lo que pospondremos la exposición de nuestras propuestas mecanísticas hasta haber presentado todos los datos disponibles, lo que se realizará en los siguientes apartados. En cuanto a las reacciones de los *orto*-sulfinilbencil carbaniones litiados con distintos electrófilos, existe abundante bibliografía que nos permite elaborar, con los datos aquí presentados, una propuesta razonable que justifica el curso estereoquímico de las reacciones descritas anteriormente.

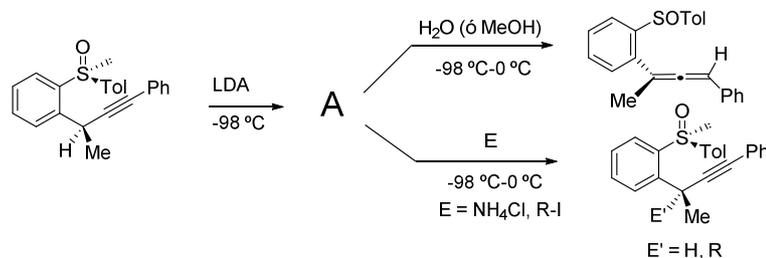
Según estudios previos realizados en nuestro grupo (cálculos computacionales de DFT para la reacción de *orto*-sulfinilbencilcarbaniones con *N*-arilbencilideniminas),⁸⁷ la formación de los carbaniones bencílicos *orto*-sulfinilados se produce por abstracción intramolecular de uno de los protones bencílicos por la base (LDA), previa asociación del litio con el oxígeno sulfinílico. Según esto, la deprotonación es estereoselectiva debido a las interacciones del azufre con el sustituyente bencílico coplanar (mayores en **A'** que en **A**, Esquema 2.27). La estabilización del carbanión resultante se produce por asociación del hidrógeno abstraído con el carbono carbaniónico, tal como se indica en **B** (Esquema 2.27), provocando una deslocalización de la carga negativa gracias a la coplanaridad del par no compartido con el sistema π -aromático. La evolución favorecida de **B** en presencia de cualquier electrófilo (en particular el grupo alquínico) será la que corresponda a su aproximación por la cara inferior (la superior estará bloqueada por la base), obteniéndose por tanto los compuestos **3** de configuración (*SS*, *2R*), en concordancia con los resultados experimentalmente obtenidos. En caso de que la deprotonación no hubiera sido estereoselectiva, la equilibración entre los carbaniones **B** y **B'** (más inestable) explicaría igualmente los resultados obtenidos (Esquema 2.27).

⁸⁷ J. L. García Ruano, J. Alemán, I. Alonso, A. Parra, V. Marcos, J. Aguirre, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6179.



Esquema 2.27

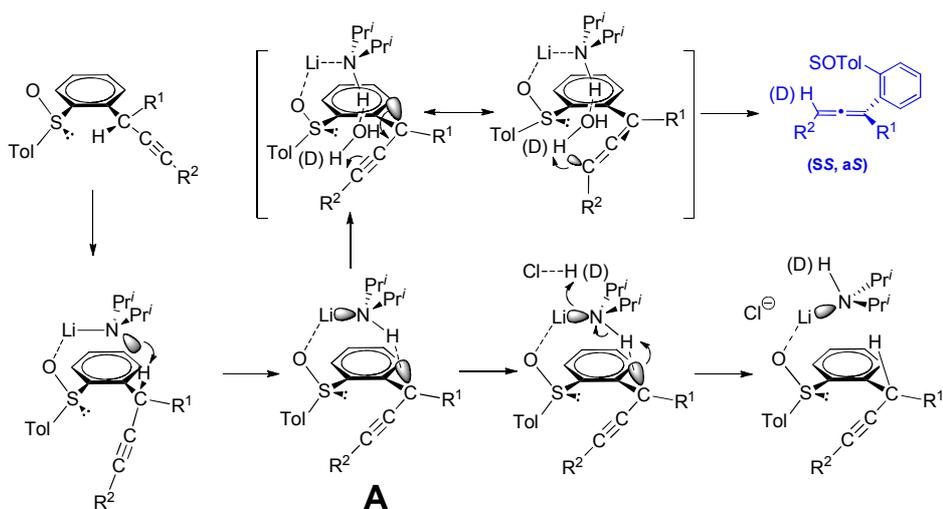
Para poder explicar el mecanismo de reacción que conduce a la formación de los alenos, es necesario en primer lugar, tener en cuenta las condiciones de protonación que conducen a los alquinos y a los alenos respectivamente (Esquema 2.28). Como vemos, cuando se tratan los sulfonilalquinos con LDA y, posteriormente se añade agua (o metanol) a $-98\text{ }^\circ\text{C}$ se obtienen los alenos con un control de la quiralidad axial muy eficaz. Cuando, en las mismas condiciones, se utiliza cloruro amónico o HCl como agentes de protonación, se recupera el material de partida, lo que significa que la entrada del protón se vuelve a producir sobre la posición bencílica, con retención de la configuración (Esquema 2.28). Como datos de relevancia, cuando la protonación se realiza con DCl, el producto recuperado carece de deuterio, mientras la adición de D_2O da lugar al aleno deuterado.



Esquema 2.28

Nuestra propuesta mecanística está basada en admitir que la estructura correspondiente al intermedio **A** es la del carbanión, estabilizado por enlaces de hidrógeno, resultante en la desprotonación estereoselectiva del material de partida, según se detalla en el Esquema 2.29. El hecho de que la protonación del centro bencílico con HCl (ó NH_4Cl) se produzca con retención de la configuración, sugiere que el ácido protona al nitrógeno y

éste transfiere el protón implicado en el enlace de hidrógeno del intermedio. Se trata pues de un proceso de protonación intramolecular concertado, en que el protón bencílico no es aportado por el electrófilo añadido. Esto justifica el que no se observe deuteración cuando se utiliza DCl y que la reprotonación tenga lugar con retención de la configuración. Cuando se utilizan agua o metanol como electrófilos, el oxígeno se asocia al protón implicado en el enlace de hidrógeno original, desplazando al carbono bencílico (estabilizado por resonancia con su forma alénica) que captura el protón del agua. Según podemos apreciar en el Esquema 2.29, la transferencia se produce también desde la cara superior al carbanión alénico (es probable que pudiera tratarse de un proceso concertado), dando como resultado los sulfinilalenos de configuración (SS, aS).



Esquema 2.29

2.3. Formación de enlaces Csp-Csp²

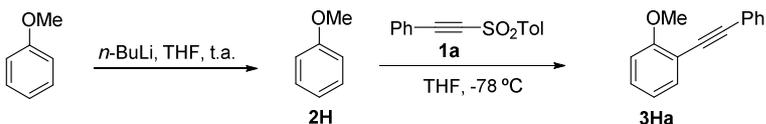
Comenzaremos por describir los procedimientos utilizados para alquilar los carbonos sp² de los arenos, para después ocuparnos de la síntesis de eninos. Finalmente describiremos los resultados obtenidos en la alquilación de heterociclos pentagonales y metallocenos, dada la importancia de los productos resultantes en distintas ramas de la química.

2.3.A. Alquilación de arenos

La alquilación de anillos aromáticos constituyó el primer grupo de reacciones que abordamos (tras descubrir el comportamiento de los bencil carbaniones) para comprobar la utilidad de los sulfinil acetilenos como agentes de alquilación de carbonos sp². Como precursores de los nucleófilos elegimos arenos portadores de grupos activantes de la *orto*-litiación, evitando así la necesidad de partir de compuestos halogenados, los cuales habían sido también señalados como poco deseables por las empresas farmacéuticas (ver introducción).²⁸

La optimización de la reacción se llevó a cabo con el organolítico **2H**, derivado del anisol, y la sulfona **1a**. La reacción del anisol con *n*-BuLi a -78 °C, seguida de la adición de **1a** a dicha temperatura, proporcionó el deseado producto de alquilación **3Ha**. Los resultados indicados en la Tabla 2.6 muestran la influencia de variar el número de equivalentes de nucleófilo y electrófilo en las condiciones indicadas. El uso de un exceso de sulfona (2 equiv.) dio lugar a una baja conversión (22%), medida por ¹H-RMN en el crudo de reacción (entrada 1, Tabla 2.6). Esta se pudo incrementar empleando cantidades equimoleculares de electrófilo y nucleófilo (50%, entrada 2, Tabla 2.6) y llegó a ser total empleando exceso de **2H** (2 equiv., entrada 3, Tabla 2.6). En estas últimas condiciones fue posible aislar **3Ha** con un rendimiento del 81%.

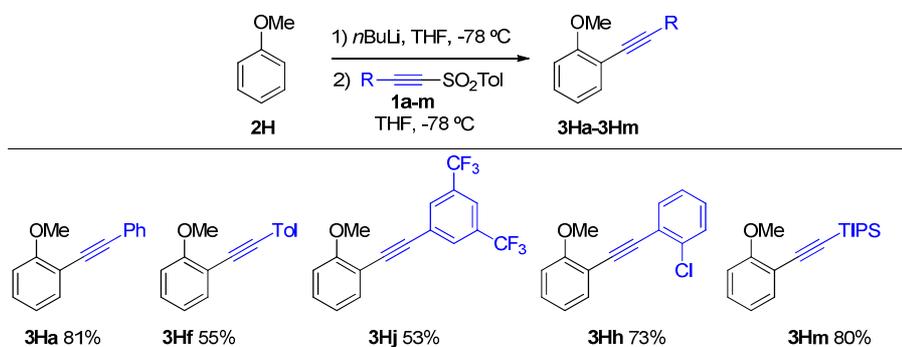
²⁸ D. J. C. Constable, P. J. Dunn, J. D. Hayler, G. R. Humphrey, J. L. Jr. Leazer, R. J. Linderman, K. Lorenz, J. Manley, B. A. Pearlman, A. Wells, A. Zaks, T. Y. Zhang *Green Chem.* **2007**, *9*, 411.

Tabla 2.6: Optimización de la reacción de **2H** (derivado de anisol) con la sulfona **1a**.^a


Entrada	2H (equiv)	1a (equiv)	Conversión (%) ^b	Rendimiento (%)
1	1	2	22	n.d. ^b
2	1	1	50	n.d. ^b
3	2	1	>98	81%

^a Las conversiones fueron medidas en el espectro de ¹H-RMN de los crudos de reacción. ^b No determinado.

Una vez fijadas las condiciones de la entrada 3 como las óptimas para la reacción, se estudió la influencia que ejercen los sustituyentes sobre el triple enlace de la sulfona (Tabla 2.7). Tal y como podemos observar, las reacciones funcionan satisfactoriamente con aril acetilenos portadores de grupos atractores y donadores de electrones en posiciones *orto*, *meta* y *para*, habiéndose sintetizado y caracterizado los compuestos **3Ha** (81 %), **3Hf** (55 %), **3Hj** (53 %) y **3Hh** (73 %) (Tabla 2.7). Las diferencias de rendimiento parecen ser más propias de las condiciones de aislamiento (muy delicadas en todos los alquinos) que al efecto de los sustituyentes. Especialmente interesante resultó la reacción con la sulfona **1m**, por proporcionar alquinos portadores del grupo TIPS en el triple enlace, cuya desililación proporciona alquinos terminales que hacen posible la introducción de diversos electrófilos. La reacción dio lugar al producto **3Hm** con un 80% de rendimiento (Tabla 2.7).

Tabla 2.7: Estudio de la reacción de **2H** con diferentes sulfonas **1**.^a

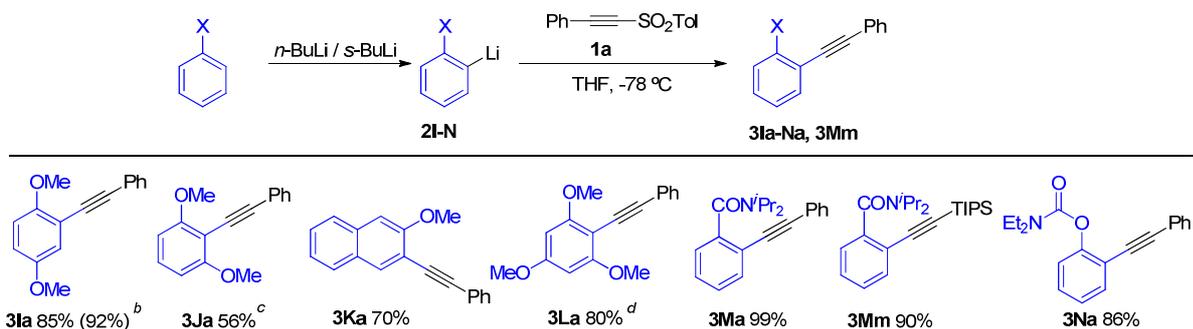
^a Las reacciones se llevaron a cabo a -78 °C, empleando 0.4 mmol de anisol **2H** y 0.2 mmol de sulfona **1**.

A continuación se estudió la reacción de la sulfona **1a** con el organolítico derivado del 1,4-dimetoxibenceno **2i**, que dio lugar al producto **3ia** con un rendimiento del 85%, que se pudo aumentar hasta

un 92% cuando se escaló la reacción desde 0,2 mmol hasta 4,0 mmol, debido probablemente a las mayores facilidades de aislamiento (Tabla 2.8).

El interés de esta reacción se incrementó gracias a la regioselectividad de la litiación (ver sección 2.1.B), que hace posible la introducción de restos alquínico en las posiciones favorecidas. Así, el 1,3-dimetoxibenceno **2J** conduce a una mezcla 80:20 de los 2- y 4-alquínico derivados (**3Ja** y **3J'a**), separables por columna cromatográfica, que permite aislar **3Ja** con un 56% de rendimiento (Tabla 2.8). Este resultado es claramente indicativo de un predominio notable del litio derivado **2J** (cuya reactividad debe ser inferior a la de **2J'** por efectos estéricos), debido probablemente a la doble activación ejercida por los grupos metoxilo sobre la posición 2. La alquilación del 2-metoxinaftaleno **2K** dio lugar a una mezcla 5:95 de dos productos (presumiblemente los regioisómeros alquilados en las posiciones C-1 y C-3), pudiéndose aislar por cromatografía en columna el mayoritario con un 70% de rendimiento (**3Ka**, Tabla 2.8). En este caso, el impedimento estérico de C-1 ejercido por el hidrógeno sobre C-9, debe ser un factor determinante de la formación mayoritaria del producto de alquilación en C-3. Finalmente, la reacción del 1,3,5-trimetoxibenceno **2L** con **1a** en las condiciones habituales transcurre con baja conversión (20%), siendo necesario adicionar **1a** a temperatura ambiente, utilizar tiempos de reacción más largos (16 h) y añadir TMEDA para obtener **3La** en un 80% de rendimiento (Tabla 2.8). Este comportamiento revela las dificultades asociadas a la generación de **2L** (ver sección 2.1.B).

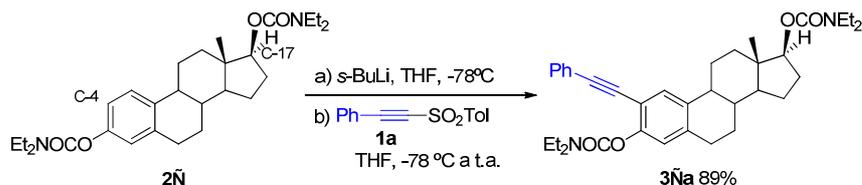
Finalmente, el empleo de otros grupos directores como la *N,N*-diisopropilcarboxamida **2M** o el *N,N*-dietilcarbamato **2N** proporcionó también excelentes resultados. La alquilación de sus posiciones *orto*, tanto con la sulfona **1a** como con la TIPS sustituida **1m**, dio lugar a los productos **3Ma**, **3Na** y **3Nm** con rendimientos del 86%, 99% y 90% respectivamente (Tabla 2.8).

Tabla 2.8: Estudio de distintos grupos *orto*-directores en la reacción con **1a**.^a

^a La reacción se llevó a cabo a -78 °C, empleando 0.4 mmol de **2I-N** y 0.2 mmol de sulfona **1a**. ^b Rendimiento a empleando 4,0 mmol de material de partida. ^c Se obtuvo una mezcla 80:20 de los productos de alquilación en C-2 y C-4. ^d Litiación llevada a cabo a temperatura ambiente durante 16 h en presencia de TMEDA.

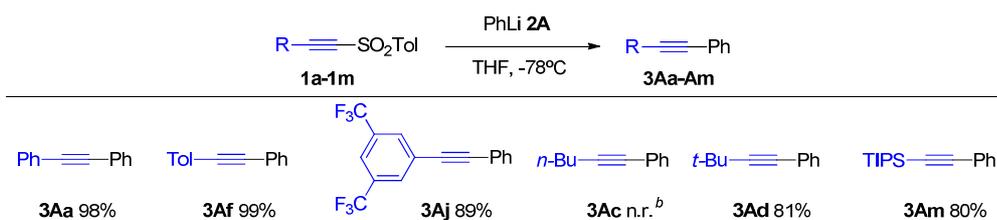
A continuación se decidió aplicar el proceso de alquilación a la preparación de estructuras con interés biológico. Los esteroides han sido empleados como “*drug deliveries*” para vehicular determinados fármacos (a los que se une mediante fragmentos acetilénicos) hasta sus dianas farmacéuticas.⁸⁸ En la mayor parte de los casos, la unión del esteroide con el fármaco se produce a través de la posición C-17 del estradiol, lo que se consigue mediante reacción del carbonilo con el acetiluro metálico apropiado. Dado el potencial interés de compuestos con una unión fármaco-esteroide diferente, decidimos estudiar la reacción de alquilación del compuesto **2Ñ**, obtenido mayoritariamente en la litiación del derivado de estradiol que presenta un grupo carboxamida en el anillo aromático, con objeto de obtener otro tipo de “*drug delivery*”. La litiación se realizó con *s*-BuLi a -78 °C y la reacción con la sulfona **1a** se inició a la misma temperatura, dejándola subir hasta temperatura ambiente. Después de 12h se obtuvo casi exclusivamente el producto **3Ña**, resultante de la alquilación en posición C-4, con un 89% de rendimiento (Esquema 2.30). La regioselectividad observada se puede explicar de forma análoga a la de **2K**, con dos posiciones *orto* activadas pero estéricamente diferenciadas.

⁸⁸ Véase por ejemplo: a) P. A. Donets, G. V. Latyshev, N. V. Lukashev, I. P. Beletskaya, *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2007**, *56*, 504; b) M. Huxley, C. Sanchez-Cano, M. J. Browning, C. Navarro-Ranninger, A. G. Quiroga, A. Rodger, M. J. Hannon, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 11353.



Para llevar a cabo un estudio detallado de la influencia del sustituyente sobre el triple enlace (aril, alquilo y TIPS) del sulfonil acetileno sobre el curso de la reacción, elegimos las reacciones con el fenillitio **comercial 2A** (Tabla 2.9). Las sulfonas aromáticas **1a**, **1f**, y **1j** dieron lugar a excelentes rendimientos que, como en el caso de la Tabla 2.6, no dependían de la naturaleza electrónica del sustituyente (**3Aa**, **3Af**, **3Aj**, Tabla 2.9). Sin embargo, la utilización de alquini sulfonas con restos alquílicos, como **1c** (R = *n*-Bu), condujo casi exclusivamente al producto de adición tipo Michael en vez del deseado producto de alquinilación (**3Ac**, Tabla 2.9), lo que puede ser justificado asumiendo que el efecto inductivo +I del grupo alquilo desestabiliza el carbanión intermedio de la adición *anti*-Michael, favoreciendo la adición Michael. Un comportamiento similar se esperó para la reacción con la sulfona **1d** (R = *t*-Bu). Sin embargo, a pesar del mayor efecto +I del grupo *t*-Bu, se observó únicamente la formación del producto de alquinilación **3Ad** (81%, Tabla 2.9), por lo que factores estéricos deben tener una mayor importancia en este caso (en el apartado 2.4. se expondrán con más detalle los factores que rigen esta regioselectividad). Finalmente, la facilidad con que la sulfona **1m** evoluciona hasta el producto de alquinilación **3Am**, que se obtiene con un 80% de rendimiento (Tabla 2.9), podría ser una consecuencia del efecto estabilizador del grupo TIPS sobre los aniones intermedios de las reacciones *anti*-Michael. Sobre estos aspectos se discutirá más adelante, en el apartado del mecanismo de la reacción.

Tabla 2.9: Reacciones de PhLi (**2A**) con distintas sulfonas **1**.^a

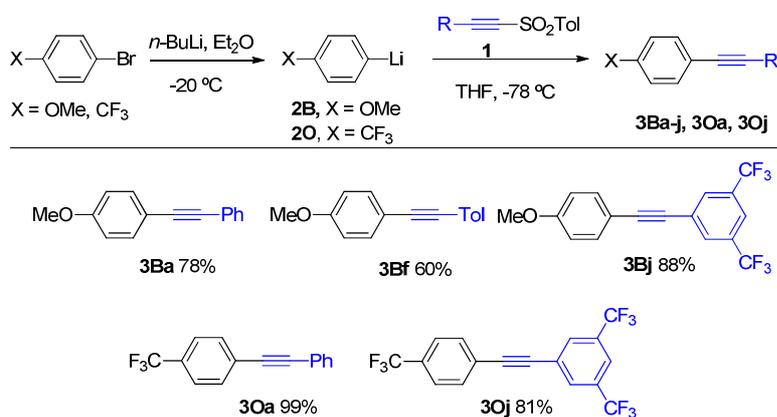


^a Las reacciones se llevaron a cabo a 78 °C empleando 0.2 mmol de sulfona **1** y 0.4 mmol de PhLi. ^b Se obtiene el producto de adición tipo Michael.

Finalmente, se decidió estudiar el proceso de alquinilación de arillitios obtenidos mediante reacciones de **intercambio halógeno-metal**, ya que abre la posibilidad de introducir triples enlaces en cualquier posición del

anillo aromático que haya sido previamente halogenada, ampliando considerablemente el alcance de la metodología. Los resultados se recogen en la Tabla 2.10. Para evaluar el comportamiento de arillitios portadores de sustituyentes electrón-donadores se estudiaron las reacciones de **2B** (derivado del *p*-metoxi bromobenceno) con los sulfonil acetilenos **1a**, **1f** y **1j**, obteniéndose buenos rendimientos cualquiera que sea la naturaleza electrónica del sustituyente arílico de la sulfona (**3Ba**, **3Bf**, **3Bj**, Tabla 2.10). También fueron evaluadas las reacciones de **2O** (derivado del *p*-trifluorometil bromobenceno), como representante de arillitios con sustituyentes electrón-atradores, frente a las sulfonas **1a** y **1j** (con distinta riqueza electrónica en el triple enlace), obteniéndose también buenos rendimientos en ambos casos (**3Oa**, **3Oj**, Tabla 2.10). Podemos pues decir que las reacciones de alquiniación con sulfonil acetilenos no presentan la dependencia de la naturaleza electrónica relativa de los reactivos observada en la reacción de Sonogashira (veasé sección 1.1), lo que demuestra la gran versatilidad de nuestro método.

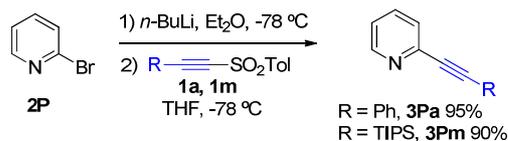
Tabla 2.10: Reacción de alquiniación de **2B** y **2O** con distintas sulfonas **1**.^a



^a Las reacciones se llevaron a cabo a -78 °C empleando 0.2 mmol de sulfona **1** y 0.4 mmol de **2B** o **2O**.

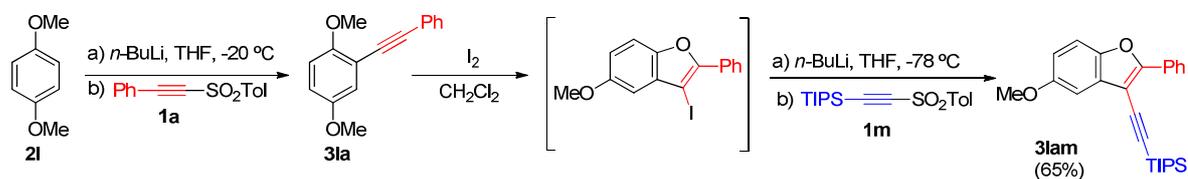
En este contexto, estudiamos también la posibilidad de incorporar grupos alquino a las posiciones α del anillo de piridina (cuya activación directa con *n*-BuLi no es posible debido a su elevada electrofilia),⁸⁹ partiendo de sus α -litio derivados (**2P**), fácilmente generados a partir de la 2-bromopiridina. Su reacción con *n*-BuLi a -78 °C, seguida de la adición de las sulfonas **1a** o **1m**, dio lugar a los productos **3Pa** y **3Pm** respectivamente, con rendimientos superiores al 90% (Esquema 2.31).

⁸⁹ M. G. el Din, E. E. Knaus, *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 1821



Esquema 2.31

Un ejemplo interesante, que ilustra la robustez del método, lo constituye la síntesis de benzofuranos 3-alquinilados (**3lam**) ilustrada en el Esquema 2.32. Tras obtener el compuesto **3la** por alquinilación del 1,4-dimetoxibenceno, se llevó a cabo su ciclación en presencia de yodo,⁹⁰ dando lugar a un intermedio iodado que se trata con $n\text{-BuLi}$, y seguidamente con la sulfona **1m**, para formar el compuesto **3lam** con un 65% de rendimiento global. Este producto es el resultado de dos reacciones de alquinilación separadas por una etapa de ciclación, que pueden llevarse a cabo sin aislar ninguno de los intermedios implicados (Esquema 2.32).



Esquema 2.32

2.3.B. Alquinilación de olefinas (eninos)

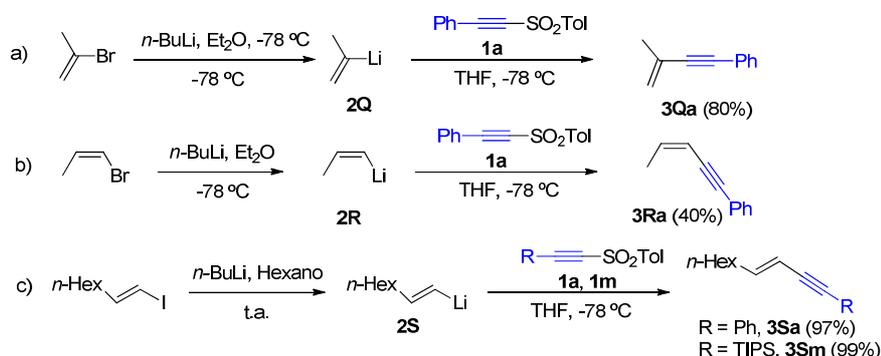
Los buenos resultados obtenidos en la alquinilación de los carbonos sp^2 de los compuestos aromáticos, nos animó a explorar la de los carbonos olefínicos como método de síntesis de eninos, cuya estructura está presente en numerosos productos naturales de interés.⁹¹ La eficacia del proceso se demostró con el 2-bromopropeno, fácilmente transformable en **2Q** por intercambio halógeno-metal, que reacciona con **1a** dando el enino **3Qa** con un rendimiento del 80% (ecuación a, Esquema 2.33). Lo más interesante de estas reacciones es que mantienen la estereoquímica del doble enlace lo que permite la síntesis diastereoselectiva de eninos *Z* o *E*. Así, partiendo del (*Z*)-1-bromopropeno se obtiene **3Ra**, de configuración *Z* en el doble enlace (ecuación b, Esquema 2.33),⁹² mientras las reacciones del (*E*)-1-iodoocteno con $n\text{-BuLi}$ y posterior adición de las sulfonas **1a**

⁹⁰ D. Yue, T. Yao, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10292.

⁹¹ Para una revisión sobre eninos en productos naturales véase: a) A. L. K. Shin shun, R. R. Tykwinski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1034; Para diversos ejemplos véase: b) M. N. Hopkinson, J. E. Ross, G. T. Giuffredi, A. D. Gee, V. Gouverneur *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4904; c) K. Gueogjian, F. V. Singh, J. M. Pena, Z. J. Amaral, H. Stefani, *Synlett*, **2010**, 427; d) N. Sakai, R. Komatsu, N. Uchida, R. Ikeda, T. A. Konokahara, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1300.

⁹² El intercambio halógeno metal no se produce con una conversión completa (el bromoalqueno es observado en el espectro de $^1\text{H-RMN}$ del crudo de reacción), pudiendo ser ésta la causa del menor rendimiento observado en este caso.

y **1m** transcurren con rendimientos prácticamente cuantitativos, dando exclusivamente los productos **3Sa** y **3Sm** que retienen la configuración *E* de la olefina de partida (ecuación c, Esquema 2.33).



Esquema 2.33

2.3.C. Alquínulación de heteroareños

Los alquínulos heteroareños (ó heteroaril acetilenos) son estructuras presentes en un gran número de compuestos con interés biológico y farmacológico, y que además han sido ampliamente empleadas en el área de materiales (Esquema 2.34).⁹³ Así por ejemplo, el **Ponatinib** es empleado contra la leucemia,⁹⁴ el compuesto **LXVI**, que es un receptor de dopamina empleado contra la esquizofrenia,⁹⁵ el **Tazaroten** es un tratamiento muy eficaz contra el acné,⁹⁶ y el compuesto **LXVII** se emplea para obtención de nuevos polímeros conductores en medio acuoso aprovechando las interacciones hidrofóbicas e hidrofílicas de la molécula (Esquema 2.34).⁹⁷ También resultan de interés los compuestos que presentan dos anillos heteroarílicos conectados por un triple enlace. Así, por ejemplo podemos encontrar compuestos empleados para el tratamiento del FXS, que es una de la principales causas del autismo heredado (**CTEP**, Esquema 2.34),⁹⁸ compuestos antitumorales (**LXVIII**, Esquema 2.34),⁹⁹ receptores del m-Glu5 (**LXIX**, Esquema 2.34), o inhibidores de triptasa empleados para el

⁹³ *Acetylene Chemistry: Chemistry, Biology and Material Science*, Eds.: F.Diederich, P.J. Stang, R. R. Tykwinski, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.

⁹⁴ S. M. Hoy, *Drugs* **2014**, *74*, 793.

⁹⁵ Haubmann, H. Hübner and P. Gmeiner *J. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 3143.

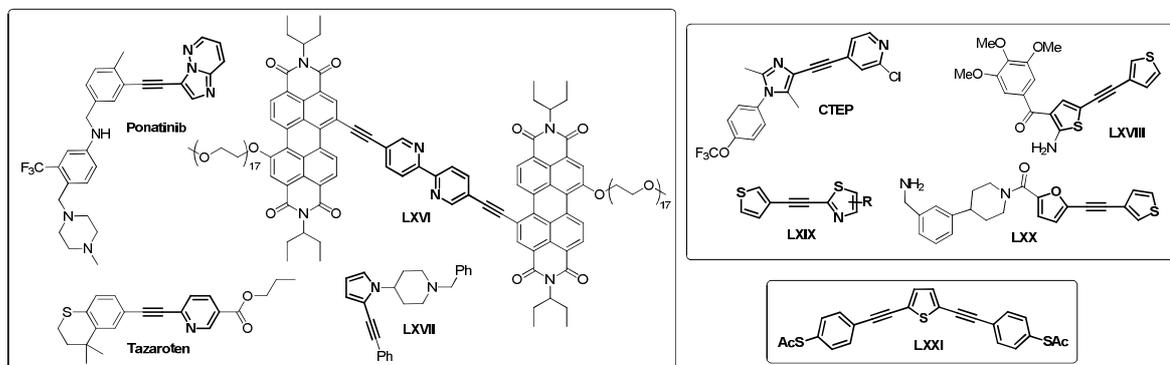
⁹⁶ S. Gregoriou, E. Kritsotaki, A. Katoulis, D. Rigopoulos, *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* **2014**, *7*, 165.

⁹⁷ E. Krieg, B. Rybtchinski, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9016.

⁹⁸ M. Sourial, C. Cheng, L. C Doering, *J. Exp. Pharm.* **2013**, *5*, 45.

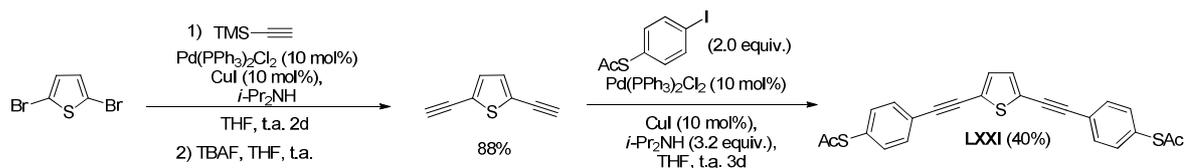
⁹⁹ D. Bonafoux, S. Bonar, L. Christine, M. Clare, A. Donnelly, J. Guzova, N. Kishore, P. Lennon, A. Libby, S. Mathialagan, W. McGhee, S. Rouw, C. Sommers, M. Tollefson, C. Tripp, R. Weier, S. Wolfson, Y. Min *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2870.

tratamiento de alergias y desórdenes inflamatorios (**LXX**, Esquema 2.34).¹⁰⁰ Finalmente, los compuestos heteroaril dialquinilados resultan de gran interés en la química de materiales debido a sus propiedades conductoras (**LXXI**, Esquema 2.34).¹⁰¹



Esquema 2.34

El método más común descrito en la bibliografía para la preparación de estos compuestos utiliza la reacción de Sonogashira,¹⁵ partiendo de alquinos terminales y los haluros de heteroarilo adecuados y empleando Pd como catalizador de la reacción. Un ejemplo muy directo es la síntesis del compuesto **LXXI**, mencionado previamente por sus propiedades conductoras. Como se muestra en el Esquema 2.35, si bien la primera reacción de Sonogashira para introducir el resto TMS-acetilénico en el anillo da buenos rendimientos, requiere de tiempos largos de reacción (2 días), mientras que la segunda, además de requerir de 3 días de reacción, da lugar al producto deseado con bajo rendimiento, debido al empleo de un ioduro de arilo rico en electrones que dificulta la etapa de adición oxidante de la reacción (Esquema 2.35).



Esquema 2.35

¹⁰⁰ M. J. Costanzo, S. C. Yabut, H.-C. Zhang, K. B. White, L. de Garavilla, Y. Wang, L. K. Minor, B. A. Tounge, A. N. Barnakov, F. Lewandowski, C. Milligan, J. C. Spurlino, W. M. Abraham, V. Boswell-Smith, C. P. Pagec, B. E. Maryanoff *J. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2114.

¹⁰¹ A. Seidler, J. Svoboda, V. Dekoj, J. V. Chocholoušová, J. Vacek, I. G. Stará, I. Sary, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2795.

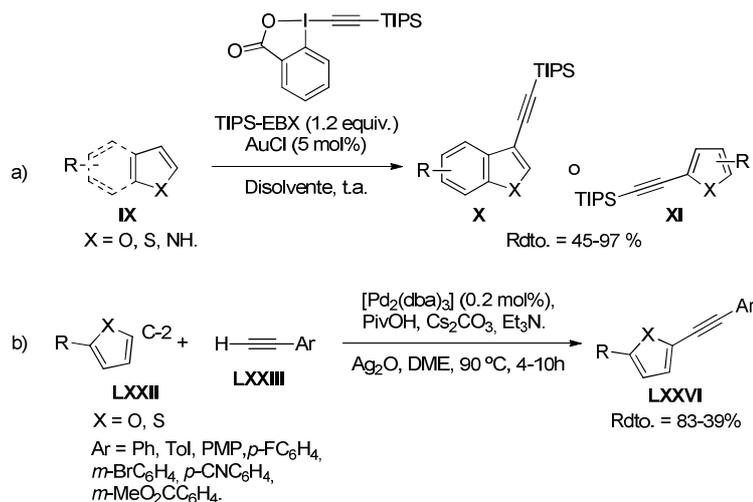
Alternativamente, existe la reacción de Sonogashira inversa, pero únicamente permite la alquiniación de heterociclos muy activados (ej: tiazol).¹⁰² Como alternativa a este método han aparecido más recientemente dos nuevas metodologías que emplean la activación C-H en vez de partir de los correspondientes compuestos halogenados. Como ya se comentó en la introducción (véase sección 1.1), el grupo de Wasser ha desarrollado una metodología que permite la alquiniación de distintos heterociclos **IX**,²⁷ en las posiciones 2 y 3, empleando un 5 mol% de AuCl como catalizador y TIPS-EBX como fuente de acetileno (ecuación a, Esquema 2.36). Como se comentó en la introducción, han extendido la metodología para indoles diferentemente sustituidos,^{27a} tiofenos,^{27b} furanos,^{27c} y benzofuranos^{27d} obteniéndose los productos de alquiniación con rendimientos entre moderados y muy buenos (ecuación a, Esquema 2.36). Sin embargo, a pesar de que la reacción es aplicable a un gran número de nucleófilos, el alcance de la misma por el lado del electrófilo está limitado exclusivamente a la introducción de alquinos TIPS sustituidos. Más recientemente, el grupo de Su ha descrito una metodología que le permite alquinar la posición C2 de distintos tiofenos C-2' sustituidos **LXXII** mediante una reacción de acoplamiento cruzado en presencia de Pd (0) y Ag (I), exclusivamente con arilalquinos terminales **LXXIII**, obteniendo los productos **LXXIV** con rendimientos que varían entre moderados y buenos (ecuación b, Esquema 2.36).¹⁰³ Esta metodología también permite la alquiniación de pirroles y furanos pero con rendimientos moderados. Sin embargo, ambos métodos permiten únicamente la funcionalización de las posiciones más activadas, además de precisar del empleo de metales de transición como catalizadores de la reacción.

¹⁰² S. H. Kim, S. Chang, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1868, y las referencias citadas en él.

¹⁵ a) R. Chichilla, C. Nájera *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874; b) M. M. Heravi, S. Sadjavi *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7761; c) H. Doucet, J.-C. Hierso *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 834. c) R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084.

²⁷ a) J.P. Brand, J. Charpentier, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9346; b) J. P. Brand, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7304; c) Y. Li, J. P. Brand, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6743; d) Y. Li, J. Wasser, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1763.

¹⁰³ X. Jie, Y. Shang, P. Hu, W. Su, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 3718.



Esquema 2.36

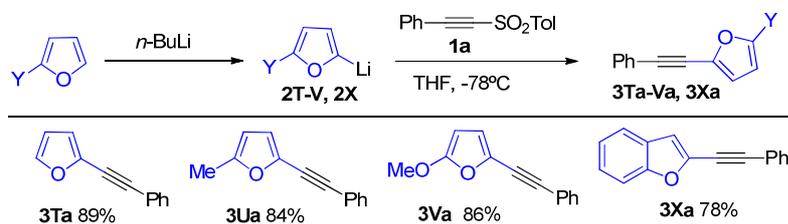
Estos antecedentes revelan que no existe ninguna alternativa a la reacción de Sonogashira que pueda considerarse de aplicación general en la síntesis de heteroaril acetilenos. Por ello, nos planteamos como objetivo específico comprobar si nuestra metodología, basada en el uso de los sulfonil acetilenos como agentes de alquinilación, podía cumplir dicha función. Para ello habríamos de comprobar su aplicabilidad para introducir restos alquinilo en cualquier posición de los diferentes tipos de heterociclos y, dado el interés en la química farmacéutica y en la de materiales, evaluar sus posibilidades para la obtención regioselectiva de heterociclos dialquinilados y comprobar si permite la conexión de distintos heteroareños mediante un fragmento acetilénico.

Además de no utilizar metales de transición, otra de las ventajas de este estudio radica en que la alquinilación puede realizarse sobre el propio heteroareño, debido a la existencia de enlaces C-H activados, fácilmente convertibles en carbaniones litiados por reacción con bases adecuadas.

Se comenzó por estudiar la reacción de monoalquinilación de los heterociclos más sencillos, comenzando por el furano y sus derivados, que poseen sus enlaces C(α)-H activados por el fuerte efecto inductivo del oxígeno. El tratamiento del furano **2T** con *n*-BuLi a 0 °C durante 30 minutos y su posterior reacción a -78 °C con la sulfona **1a**, condujo al alquinilfurano **3Ta**, que pudo aislarse con un 89% de rendimiento (Tabla 2.11). La presencia de grupos electrón donadores en una de las posiciones α del furano no afecta a la reactividad, produciéndose la alquinilación en similares condiciones sobre la otra posición α libre. Así, el 2-metilfurano **2U** conduce a **3Ua** (84%) y el 2-metoxifurano **2V** se transforma en **3Va** (86%) (Tabla 2.11). Obsérvese que el efecto del oxígeno heterocíclico activando las posiciones α prevalece sobre el efecto *orto*-orientador del grupo

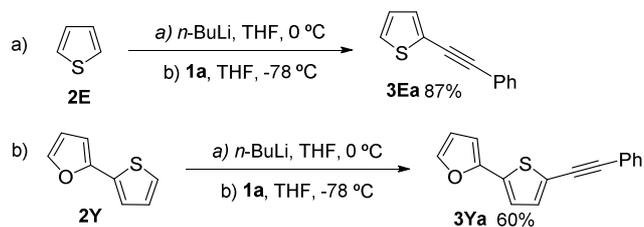
metoxilo, que favorecería el ataque sobre C-3 (una posición β). Finalmente, el benzofurano **2X** condujo al alquino **3Xa** con un rendimiento del 78% (Tabla 2.11).

Tabla 2.11: Estudio de la reacción con distintos furanos.^a



^a Las reacciones se realizaron empleando 0.2 mmol de **1a** y 0.4 mmol de **6A-E**.

A continuación, estudiamos el comportamiento del tiofeno **2E**, que se comportó como los furanos y, en similares condiciones, se transformó en su 2-alquil derivado **3Ea** con un rendimiento del 87% (ecuación a, Esquema 2.37). El estudio del comportamiento del 2-(tiofen-2-il)furano **2Y** resultaba interesante porque nos permitiría establecer cuál de los dos anillos, furano o tiofeno, ejercía un efecto de activación mayor sobre sus posiciones α . La reacción se produjo con una completa regioselectividad, dando exclusivamente el producto alquilado sobre el anillo de tiofeno **3Ya**, con un 60% de rendimiento (ecuación b, Esquema 2.37).



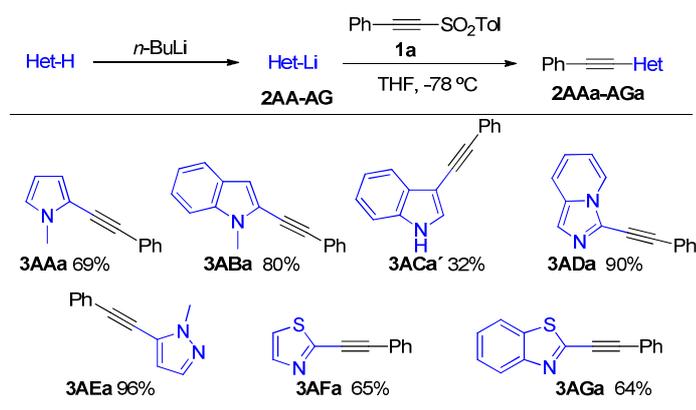
Esquema 2.37

Finalmente, llevamos a cabo la alquilación de distintos heterociclos nitrogenados (Tabla 2.12). Las reacciones con el *N*-metil pirrol **2AA** transcurre satisfactoriamente sobre la posición activada, dando lugar a su α -alquil derivado **3AAa** (69%). De forma análoga, la alquilación del *N*-metil indol **2AB**, se produce sobre C-2, formándose **3ABa** (80%), en concordancia con lo descrito en la literatura para la litiación del indol.¹⁰⁴ No obstante, en estudios posteriores se indica que partiendo del *N*-triisopropilsilil indol **2AC** se obtiene el producto funcionalizado en la posición C3, debido al gran tamaño del grupo TIPS que protege a C-2 del ataque de

¹⁰⁴ G. W. Rewcastle, A. R. Katrizky, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1993**, *56*, 172.

bases.¹⁰⁵ Por ello, estudiamos el comportamiento de **2AC** en las condiciones de alquinilación con **1a** y conseguimos la formación del 3-alquinilindol **3ACa**, cuyo aislamiento solo fue posible tras su desililación, obteniéndose el producto **3ACa'** en bajo rendimiento (32%). Sin embargo si se obtuvo un elevado rendimiento en la alquinilación de la imidazopiridina **2AD** para dar **3ADa** (90%, Tabla 2.12). La mayor acidez del C-H del *N*-metil pirazol **2AE** tuvo su reflejo en el rendimiento, prácticamente cuantitativo, con que se obtuvo su producto alquinilado **3AEa** (96%). Obsérvese que la reacción es completamente regioselectiva sobre el C- α del nitrógeno de tipo pirrol. Finalmente, partiendo del tiazol **2AF** y el benzotiazol **2AG** los rendimientos resultaron ser ligeramente inferiores en **3AFa** (65%) y **3AGa** (64%) (Tabla 2.12).

Tabla 2.12: Estudio de la reacción con distintos heterociclos nitrogenados.



^a Las reacciones se realizaron partiendo de 0.2 mmol de **1a** y 0.4 mmol de **2AA-AG**.

Con objeto de mostrar las ventajas que presenta nuestra metodología, en el Esquema 2.38 se muestra una comparativa de los métodos sintéticos descritos recientemente en la bibliografía para varios de los compuestos mostrados en las tablas anteriores. Para preparar el α -feniletinil furano se lleva a cabo el acoplamiento entre el 1,1-dibromoestireno y el tributil(furan-2-il)estannano, empleando Pd como catalizador.¹⁰⁶ Sin embargo, el producto se obtiene con un 61% de rendimiento tras 10 h de reacción, mientras que nuestra metodología permitió la obtención de dicho compuesto en 15 min a -78 °C con un rendimiento del 89% (ecuación a, Esquema 2.38). Otro claro ejemplo es la síntesis del 2-feniletinil-*N*-metilpirrol que requiere de dos etapas de reacción. En la primera etapa se lleva a cabo la síntesis del 2-etinil-*N*-metilpirrol mediante una reacción de acoplamiento a partir del pirrol iodado¹⁰⁷ (que también requiere de una etapa previa de síntesis¹⁰⁸),

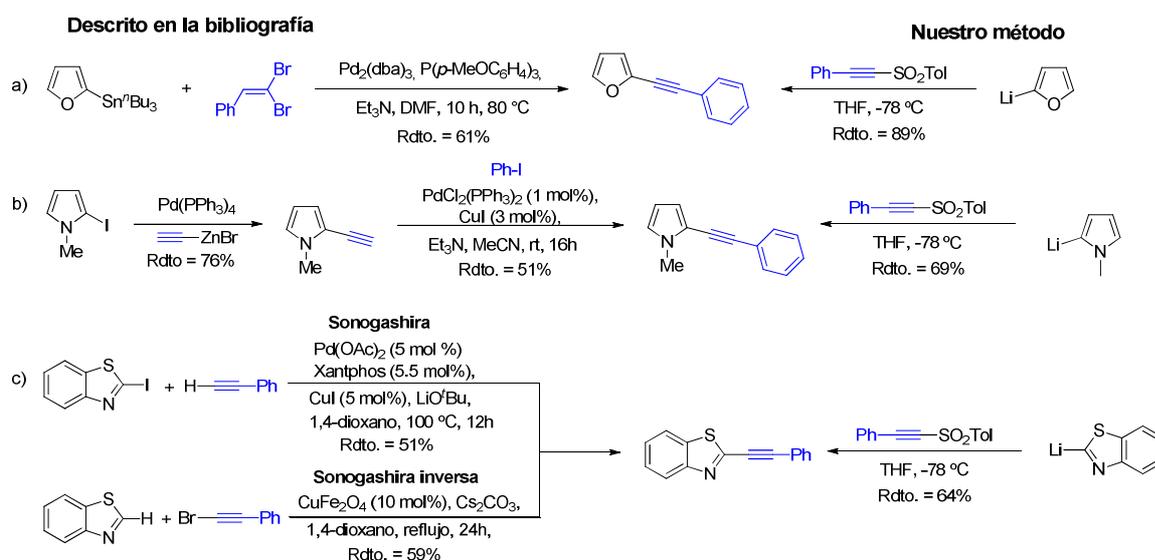
¹⁰⁵ M. Matsuzono, T. Fukuda, M. Iwao, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7621.

¹⁰⁶ B. E. Moulton, A. C. Whitwood, A. K. Duhme-Klair, J. M. Lynam, I. J. S. Fairlamb, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5320.

¹⁰⁷ E. Negishi, C. Xu, Z. Tan, M. Kotora, *Heterocycles* **1997**, 46, 209.

¹⁰⁸ H. W. Gschwend, H. R. Rodríguez, *Org. React.* **2005**, 1, 26

que servirá de material de partida para la reacción de Sonogashira que dará lugar al producto deseado con un 51% de rendimiento tras 16 h de reacción.¹⁰⁶ De nuevo nuestra metodología resultó más directa (solo una etapa sin necesidad de funcionalizar los materiales de partida) y más efectiva, ya que permitió obtener el producto con un rendimiento superior del 69% (ecuación b, Esquema 2.38). Un último ejemplo sumamente ilustrativo es la alquilación del benzotiazol, que en la bibliografía está descrita mediante dos procedimientos sintéticos diferentes (ecuación c, Esquema 2.38). Por un lado, empleando las condiciones típicas de Sonogashira,¹⁰⁹ a partir del benzotiazol iodado y el alquino terminal, con Pd como catalizador se obtiene el producto con un rendimiento del 51% en 12 horas. Por otro lado, empleando las condiciones de Sonogashira inversa¹¹⁰ a partir del benzotiazol, el 1-bromo-2-fenilacetileno y una fuente de Cu como catalizador, se obtiene el producto con un 59% de rendimiento tras 24 horas a reflujo de dioxano. Sin embargo, de nuevo, nuestro método permitió obtener el producto alquilado con un 64% de rendimiento en 15 min sin emplear derivados halogenados ni metales de transición en el proceso (ecuación c, Esquema 2.38), lo que demuestra las ventajas del mismo respecto a las condiciones de reacción, los rendimientos obtenidos y los tiempos de reacción.



Esquema 2.38

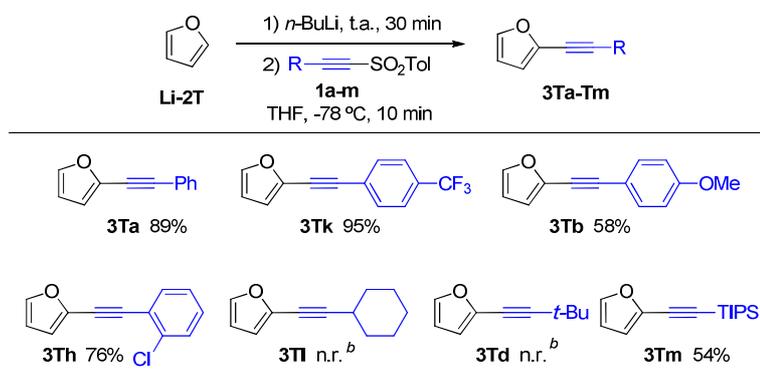
Una vez comprobado que heterociclos muy diversos se alquilan con facilidad, procedimos a comprobar la influencia de la estructura del sulfonilacetileno sobre la reacción. Para ello se prepararon distintas

¹⁰⁹ N. Panda, A. K. Jena, S. Mohapatra, *Chem. Lett.* **2011**, 40, 956.

¹¹⁰ S. H. Kim, S. Chang, *Org. Lett.* **2010**, 12, 1868.

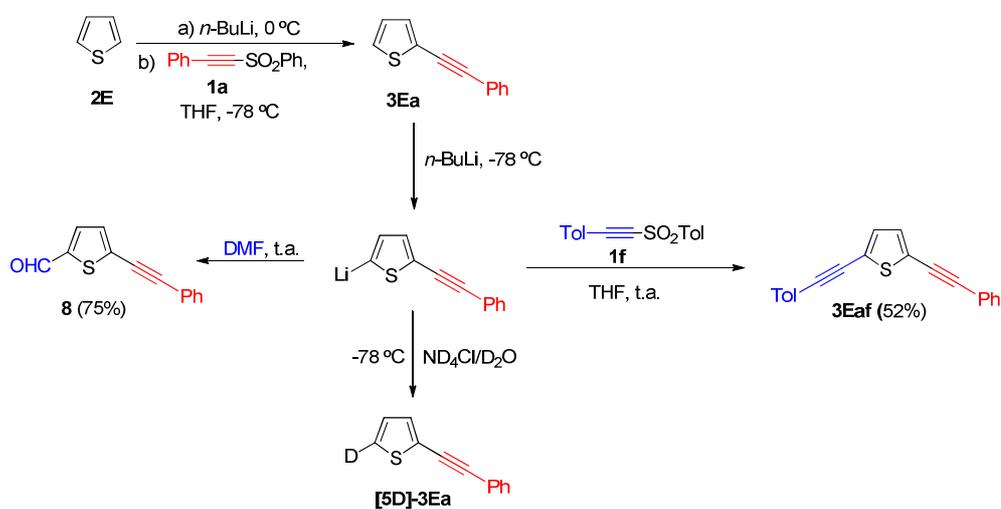
alquinilsulfonas (con sustituyentes aromáticos y alifáticos) y se hicieron reaccionar con el furano **2T** (Tabla 2.13). Usando como referencia la reacción de obtención de **3Ta** con un 89% de rendimiento (Tabla 2.11), de los resultados obtenidos podemos concluir que, la introducción de sustituyentes atractores de electrones en el anillo aromático produce una mejora significativa del rendimiento. Así, **1k** se transforma casi cuantitativamente en **3Tk** (95%, Tabla 2.13). Por el contrario, los sustituyentes donadores de electrones parecen afectar negativamente a la reacción, produciendo una disminución en los rendimientos de los productos alquinilados, tal y como sucede con la sulfona **1b** que se transforma en **3Tb** con solo un 58% de rendimiento (Tabla 2.13). Este comportamiento está de acuerdo con lo esperado para un proceso de ataque nucleófilo al triple enlace, cuya densidad electrónica es mayor (por tanto menor reactividad) cuando están unidos a anillos ricos en electrones. Los sustituyentes en posición *orto* no plantean restricciones estéricas significativas y así, el producto **3Th** se obtiene con un 76% de rendimiento a partir de la sulfona **1h** (Tabla 2.13). Los alquil sulfonilacetilenos **1l** y **1d**, portadores de sustituyentes alquílicos secundarios o terciarios, presentan una reactividad diferente pues conducen a los productos de adición β (tipo Michael), en vez de a los alquinos **3Ti** y **3Td**, resultantes de una adición α . Este cambio de reactividad, que será discutido con detalle en el apartado correspondiente al mecanismo de la reacción (véase apartado 2.4), está relacionado con factores electrónicos (de desestabilización de los carbaniones resultantes en el ataque α). En este sentido, los resultados obtenidos con la sulfona **1m** resultan muy ilustrativos. El silicio del grupo TIPS es capaz de estabilizar los carbaniones sobre carbonos contiguos (resultantes en el ataque α), lo que justifica la formación del producto **3Tm** con un 54% de rendimiento (Tabla 2.13).

Tabla 2.13: Estudio de la reacción del furano **2T** con distintas sulfonas **1**.



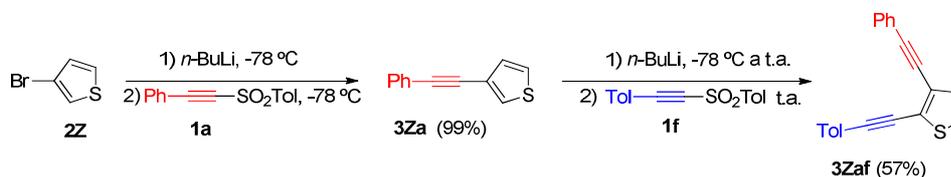
^a Las reacciones se realizaron empleando 0.2 mmol de sulfona **1** y 0.4 mmol de **2T**. ^b Se obtuvo únicamente el producto de adición Michael.

Un aspecto interesante de las reacciones de monoalquilación es el hecho de no observarse en ningún caso la formación de productos dialquilados, lo que sugería una menor reactividad de los productos monoalquilados respecto de la de los heterociclos sin alquilarse, e indicaba que para introducir un segundo grupo alquínico en el anillo habrían de emplearse condiciones más enérgicas. Para comprobar este punto, elegimos los derivados de tiofeno y buscamos las condiciones que permitiesen llevar a cabo la funcionalización (previsiblemente de la posición C-5) del compuesto monoalquilado **3Ea**. Tras realizar distintas experiencias se observó que la litiación se podía conseguir con *n*-BuLi a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, (comprobado mediante deuteración a dicha temperatura del litio derivado así generado Esquema 2.39), mientras que la del tiofeno requiere una temperatura de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Esto demuestra que el sustituyente acetilénico estabiliza el carbanión formado (facilitando su formación) mediante la retirada de electrones del anillo de tiofeno por efecto -M. En esta reacción se obtuvo exclusivamente el 5-deutero-2-feniletiniltiofeno [**5D**]-**3Ea**, lo que indicaba que el anión se formaba exclusivamente sobre C-5 (abajo, Esquema 2.39). Cuando se intentaron las reacciones del litio derivado con otros electrófilos a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ no obtuvimos ningún resultado, debiéndose calentar hasta t.a. para que las reacciones tuvieran lugar. De esta forma fue posible obtener con buen rendimiento el compuesto **8**, con un grupo formilo en posición 5, por reacción con DMF (ecuación izquierda, Esquema 2.39). Similarmente, la adición de la sulfona **1f** a temperatura ambiente rindió el compuesto dialquilado **3Eaf** (52%) con dos grupos alquínico diferentes sobre las posiciones activadas (2 y 5) del anillo de tiofeno (ecuación derecha, Esquema 2.39).



Esquema 2.39

Dado que hasta el momento solamente se habían abordado procesos de alquinilación en las posiciones activadas de los anillos heteroaromáticos (C-2 o C-5), nos planteamos la posibilidad de introducir restos acetilénicos en las posiciones desactivadas (C-3 o C-4), para lo cual deberíamos partir de los derivados halogenados pertinentes y generar los litio derivados por intercambio halógeno-metal. Adicionalmente, los productos obtenidos en esta reacción nos servirían como materiales de partida para la funcionalización de sus posiciones con C-H activados (C-2 o C-5). Partiendo del 3-bromotiofeno **2Z**, el intercambio halógeno-metal fue posible realizando la litiación con *n*-BuLi a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Este proceso es más rápido que la abstracción de los protones de las posiciones activadas, con lo que la adición inmediata (a los 5 minutos) de la sulfona **1a** a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ permitió obtener el compuesto **3Za** de forma exclusiva (Esquema 2.40). Cuando se demora más la adición de la sulfona, se empieza a observar la formación de mezclas, indicativa de la equilibración entre los carbaniones de litio. Esto pone de manifiesto que la abstracción de los protones de las posiciones activadas tiene lugar también a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, aunque de forma más lenta que el intercambio halógeno metal. Una vez obtenido el producto de alquinilación en C-3, nos planteamos la introducción de un segundo resto alquínico por activación de la posición C-2 o C-5. Para ello se procedió a la litiación de **3Za** a $78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y después se añadió la sulfona **1f** a temperatura ambiente. Para nuestra sorpresa, de los dos posibles productos dialquinilados (2,3- y 2,5-) solo se obtuvo de manera completamente regioselectiva **3Zaf** en un 57% de rendimiento (Esquema 2.40). Resulta interesante destacar que los tiofenos 2,3 dialquinilados son importantes dentro del área de materiales¹¹¹ y forman parte de la estructura de productos con interés biológico.⁹³



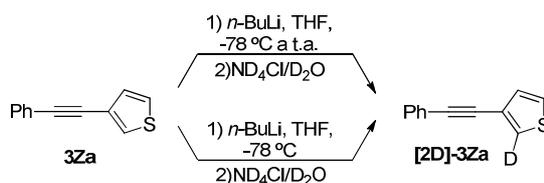
Esquema 2.40

La regioselectividad observada podría deberse a la formación exclusiva del carbanión en C-2, o a su mayor reactividad (en caso de haberse formado una mezcla de los carbaniones en C-5 y en C-2). Para conocer su

¹¹¹ Para conocer la importancia dentro del área de materiales véase: a) P.-L. T. Boudreault, J. W. Hennek, S. Loser, R. Ponce Ortiz, B. J. Eckstein, A. Facchetti, T. J. Marks, *Chem. Mater.* **2012**, *24*, 2929; b) M. J. O'Connor, R. B. Yelle, L. N. Zakharov, M. M. Haley, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4424. Para síntesis organica véase: c) S. Naoe, Y. Suzuki, K. Hirano, Y. Inaba, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4907; d) M. M. Hansmann, M. Rudolph, F. Rominger, A. Stephen K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2593.

⁹³ *Acetylene Chemistry: Chemistry, Biology and Material Science*, Eds.: F.Diederich, P.J. Stang, R. R. Tykwinski, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.

origen se llevaron a cabo dos pruebas de deuteración (Esquema 2.41). En la primera, se formó el carbanión a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente antes de proceder a su hidrólisis con $\text{ND}_4\text{Cl}/\text{D}_2\text{O}$. En la segunda, la hidrólisis del carbanión se realizó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Esquema 2.41). En ambos casos se observó únicamente el producto de deuteración en posición C-2, demostrando que no existe equilibración y que únicamente se forma el carbanión en dicha posición. Esto se puede explicar asumiendo para el sustituyente alquinilo un efecto $-I$ (además del $-M$ previamente comentado) que le permite estabilizar el carbanión (facilitando así su formación) y disminuir su reactividad. También se justifica que la posición 2 esté más estabilizada que la 5 (el efecto inductivo se debilita con la distancia) y explica la necesidad de llevar a cabo la adición de electrófilos a temperatura ambiente.



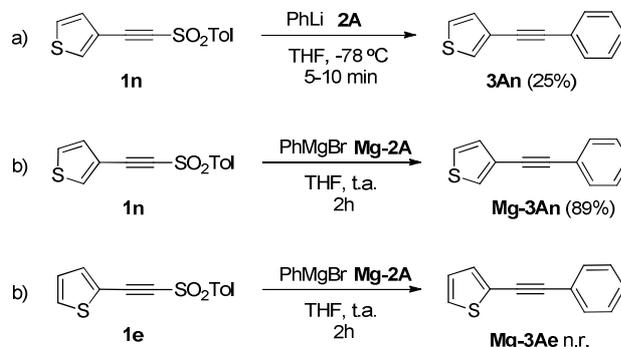
Esquema 2.41

Como última parte de este proyecto, se abordó la síntesis de compuestos diheteroaril acetilénicos. Para ello, resultaba necesaria la preparación de sulfonilacetilenos portadores de sustituyentes heteroarílicos, para hacerlos reaccionar con heteroarillitios. La problemática relativa a la preparación de estos compuestos fue comentada en el apartado 2.1.A, dónde quedaron expuestas las razones para elegir **1n** y **1e** como sustratos modelos de estos estudios.

Antes de estudiar las reacciones de la sulfona **1n** con los heteroarillitios fue necesario explorar su reactividad con otros derivados litiados más sencillos. La reacción con PhLi (**2A**) transcurre con desaparición completa de la sulfona y la formación de solo un 25% del acetileno deseado **3An** junto con otros productos no identificables (ecuación a, Esquema 2.42). La elevada reactividad de los derivados organolíticos podría ser la causa responsable de este resultado. En la bibliografía es conocido que los reactivos de Grignard son menos reactivos y, en algunos casos, más selectivos que los organolíticos,¹¹² por lo que nos planteamos estudiar la reacción con PhMgBr (**Mg-2A**). En este sentido, es necesario reseñar que Truce, en su publicación relativa a las reacciones de RLi con sulfonilacetilenos,⁵³ describe que estas reacciones son también posibles con derivados de Grignard. La reacción de **Mg-2A** con **1n** tiene lugar a temperatura ambiente y requiere tiempos de reacción más largos (2h), aislando el compuesto **Mg-2An** (idéntico al **2An**) en un 89% de rendimiento (ecuación b,

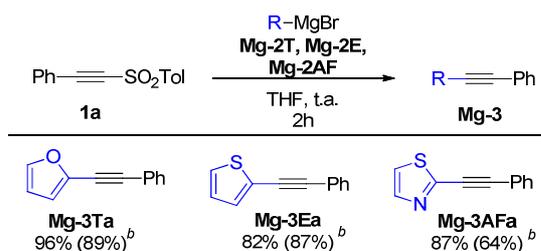
¹¹² Para revisiones véase: a) P. Knochel, W. Dohle, N. Gommermann, F. F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis, V. A. Vu, *Angew. Chem. Int. Ed* **2003**, *42*, 4302; b) H. Ila, O. Baron, A. J. Wagner, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2006**, 583.

Esquema 2.42). Posteriormente se llevó a cabo la reacción con la sulfona **1e** en las mismas condiciones pero únicamente se obtuvo el producto de adición Michael (ecuación c, Esquema 2.42), presumiblemente favorecido por la coordinación entre el azufre del tiofeno y el Mg del nucleófilo (véase apartado 2.4).



Esquema 2.42

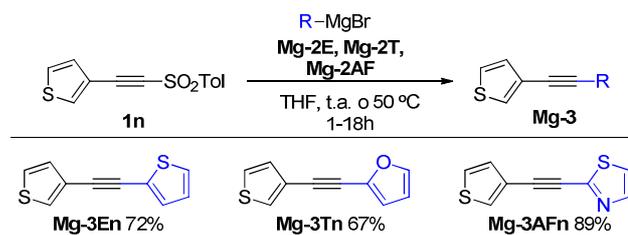
Posteriormente se estudiaron las reacciones de otros heteroaril magnesianos **Mg-3** con la sulfona **1a** con objeto de conocer su reactividad y poder hacer una comparación con las reacciones llevadas a cabo con sus correspondientes organolíticos (Tabla 2.14). Como en el caso anterior, fueron necesarios mayores tiempos de reacción y temperatura ambiente para aislar los productos **Mg-3Ta**, **Mg-3Ea** y **Mg-3AFa** con rendimientos similares o superiores a los obtenidos previamente usando organolitios (rendimientos entre paréntesis, Tabla 2.14), demostrando así que también es posible alquilar heteroaril derivados empleando organomagnesianos como reactivos.

Tabla 2.14: Reacciones de la sulfona **1a** con reactivos de Grignard.^a

^a Las reacciones se realizaron a t.a. empleando 0.2 mmol de **1a** y 0.6 mmol de **Mg-2**. ^b Rendimiento del mismo compuesto obtenido mediante reacción con organolíticos.

Estudiada la reactividad con la sulfona **1a**, se procedió a la síntesis de los diheteroaril acetilenos utilizando sulfona **1n** (Tabla 2.15). Para los magnesianos **Mg-2E** y **Mg-2T**, fueron necesarias 18 horas de reacción a temperatura ambiente para conseguir la completa desaparición de la sulfona de partida **1n**, y los productos **Mg-3Ea** y **Mg-3Ta** fueron aislados con rendimientos del 72% y 67% respectivamente (Tabla 2.15). Sin embargo con el magnesiano **Mg-2AF**, tras 18 horas de reacción a temperatura ambiente no hubo conversión alguna, obteniéndose los materiales de partida inalterados. Un aumento en la temperatura de reacción a 50 °C condujo al producto deseado **Mg-3AFa** en un 89% de rendimiento en 1 hora de reacción (Tabla 2.15).

Tabla 2.15: Síntesis de di-heteroaril acetilenos a partir de reactivos de Grignard.^a



^a Las reacciones se realizaron a t.a. o 50 °C, empleando 0.2 mmol de sulfona **1n** y 0.6 mmol de **Mg-2**.

Podemos afirmar que la alquiniación de heterociclos con sulfonil acetilenos constituye una metodología de carácter general, alternativa a la reacción de Sonogashira, sobre la que presenta ciertas ventajas como son la mayor suavidad de condiciones (tiempos más cortos y temperaturas inferiores), mejores rendimientos y, sobre todo, no utilizar metales de transición ni, en algunos casos, requerir haloderivados como materiales de partida.

2.3.D. Alquiniación de metallocenos

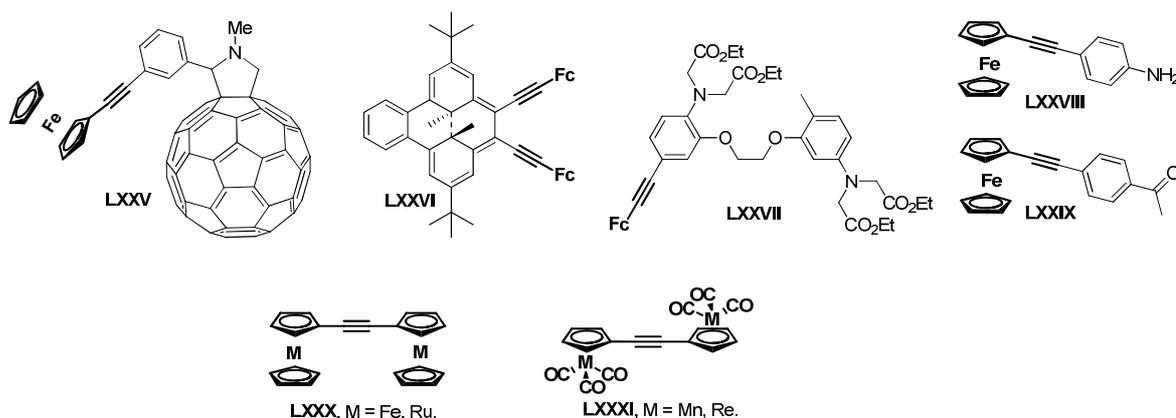
Los alquiniometalocenos son fragmentos estructurales frecuentemente empleadas en el área de materiales¹¹³ por sus excelentes propiedades redox que permiten aumentar su efectividad. Así por ejemplo, el fullereno derivado **LXXV** se comporta como un polímero redox cuya la oxidación-reducción va acompañada del transporte de electrolitos,¹¹⁴ mientras que **LXXVI** es un interruptor molecular controlado por fuentes de luz (Esquema 2.43).¹¹⁵ También es posible encontrar interesantes compuestos metalocénicos con interés dentro

¹¹³ a) M. S. Inkpen, T. Albrecht, N. J. Long, *Organometallics* **2013**, *32*, 6053; b) T. Kitagawa, H. Matsubara, K. Komatsu, K. Hirai, T. Okazaki, T. Hase, *Langmuir* **2013**, *29*, 4275.

¹¹⁴ M. Wysocka-Zołopa, K Winkler, R. Caballero, F. Langa, *Electrochimica Acta*, **2011**, *56*, 5566.

¹¹⁵ S. Muratsugu, M. Kishida, R. Sakamoto, H. Nishihara, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17314.

del área de la biomedicina y la analítica, como son el derivado de BAPTA **LXXVII**, que es un agente quelante selectivo del iones Ca^{2+} que permite su seguimiento dentro de las células,¹¹⁶ y los compuestos **LXXVIII** y **LXXIX**, empleados para determinar la concentración de compuestos bioactivos¹¹⁷ (como los ácidos *L*-cisteico^{117a} y ascórbico,^{117b} el triptófano,^{117c} la *D*-penicilamina,^{117d} o la dopamina^{117e}) en muestras farmacológicas o biológicas (Esquema 2.43). Adicionalmente, las estructuras que presentan dos centros metálicos, como **LXXX** y **LXXXI**, resultan de gran interés para la obtención de sistemas planos “push-pull” cromóforos, mientras que los compuestos con tres centros metálicos¹¹⁸ han sido utilizados en la obtención de nuevos materiales (Esquema 2.43).¹¹⁸



Esquema 2.43

La principal metodología empleada en la síntesis de ariletinil metalocenos es la reacción de Sonogashira (Esquema 2.44),¹¹⁹ que implica la formilación inicial del metaloceno y la transformación del formilo resultante

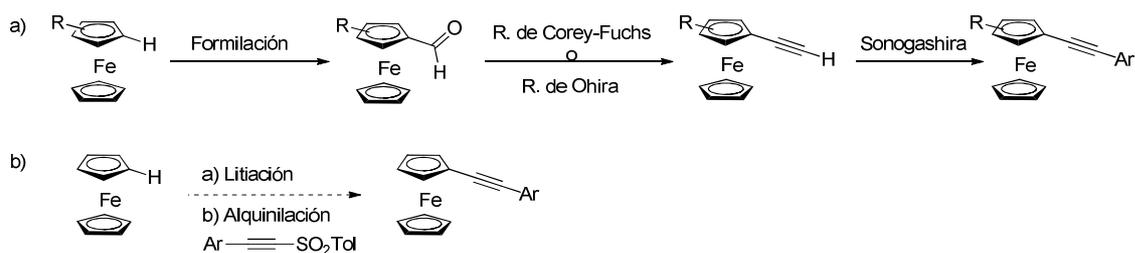
¹¹⁶ K. X. Bhattacharyya, L. Boubekeur-Lecaque, I. Tapsoba, E. Maisonhaute, B. Schöllhorn, C. Amatore, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 5199.

¹¹⁷ a) J.-B. Raoof, R. Ojani, H. Karimi-Maleh *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* **2008**, 22, 173; b) J.-B. Raoof, R. Ojani, R. Hosseinzadeh, V. Ghasemi, *Analytical Sciences*, **2003**, 19, 1251; c) J.-B. Raoof, R. Ojani, Hn Karimi-Maleh, *Electroanalysis*, **2008**, 11, 1259; d) J.-B. Raoof, R. Ojani, F. Chekin, R. Hossienzadeh, *Int. J. Electrochem. Sci.*, **2007**, 2, 848; e) M. Liu, L. Wang, J. Deng, Q. Chen, Y. Li, Y. Zhang, H. Li, S. Yao, *Analyst*, **2012**, 137, 4577; f) M. Liu, L. Wang, Y. Meng, Q. Chen, H. Li, Y. Zhang, S. Yao, *Electrochimica Acta*, **2014**, 116, 504.

¹¹⁸ Para compuestos de Fe y Ru véase: a) S. Kato, M. Kivala, W. B. Schweizer, C. Boudon, J.-P. Gisselbrecht, F. Diederich, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 8687; b) M. Sato, Y. Kubota, Y. Kawata, T. Fujihara, K. Unoura, A. Oyama, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 2282; c) A. Korotvicka, I. Cisarova, J. Roithova, M. Kotora, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 4200; d) Y. Masuda, C. Shimizu, *J. Phys. Chem.* **2006**, 110, 7019; e) K. Kaleta, F. Strehler, A. Hildebrandt, T. Beweries, P. Arndt, T. Ruffer, A. Spannenberg, H. Lang, U. Rosenthal, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 12672; f) L. Becker, F. Strehler, M. Korb, P. Arndt, A. Spannenberg, W. Baumann, H. Lang, U. Rosenthal, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 3061; Para compuestos de Re y Mn véase: g) A. S. Romanov, J. M. Mulroy, M. Y. Antipina, T. V. Timofeeva, *Acta Cryst.* **2009**, C65, m431.

¹¹⁹ a) M. Laskoski, W. Steffen, M. D. Smith, U. H. F. Bunz *Chem. Commun.* **2001**, 691; b) J. C. Torres, R. A. Plli, M. D. Vargas, F. A. Violante, S. J. Garden, A. C. Pinto, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 4487; c) M. Laskoski, W. Steffen, J. G. M. Morton, M. D. Smith, U. H. F. Bunz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2378; d) M. Laskoski, W. Steffen, J. G. M. Morton, M. D. Smith, U. H. F. Bunz,

en el triple enlace terminal (mediante una reacción de Corey-Fuchs o de Ohira). La reacción de estos alquinos con haluros de arilo en condiciones de Sonogashira da lugar a los alquínil metalocenos deseados (ecuación a, Esquema 2.44). Como vemos, la aplicación de esta metodología requiere de tres etapas sintéticas para obtener los alquínil metalocenos,¹²⁰ por lo que resulta deseable disponer de alternativas más directas que permitan su preparación. Por ello, nos propusimos investigar las posibilidades de nuestras alquínil sulfonas como agentes de alquínilación directos de metalocenos litiados (ecuación b, Esquema 2.44), así como su posible aplicación para preparar dimetaloceno acetilenos, dado su interés en el área de materiales.



Esquema 2.44

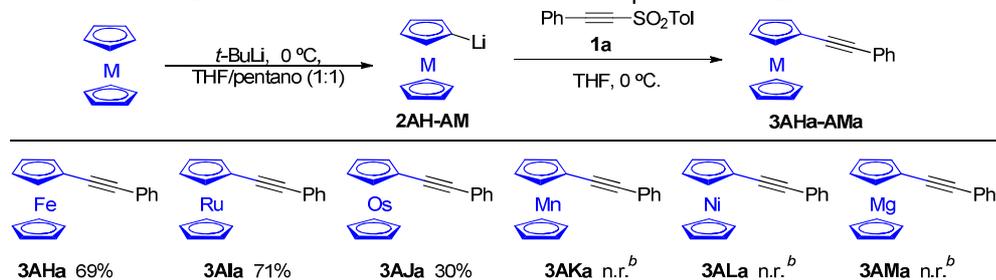
En primer lugar se llevó a cabo un estudio de las condiciones óptimas de reacción empleando para ello la reacción entre el ferroceno **2AH** y la sulfona **1a** (véase apartado 2.1.B). Los mejores resultados se obtuvieron cuando el ferroceno se trata con con *t*-BuLi en una mezcla THF/Pentano (1/1) a 0 °C y se adiciona después la sulfona a la misma temperatura. En estas condiciones se estudió del alcance de la reacción partiendo de distintos metalocenos de tipo sándwich (Tabla 2.16). Con el ferroceno **2AH**, en las condiciones óptimas, se consiguió aislar **3AHa** con un 69% de rendimiento. Aplicando las mismas condiciones a la reacción del rutenoceno **2AI** con la sulfona **1a** se obtuvo **3AIa** con un 71% de rendimiento, mientras que con el osmoceno **2AJ** solo se consiguió un rendimiento moderado (30%) de su derivado alquínilado **3AJa** (Tabla 2.16). Desafortunadamente, las reacciones con el mangancoceno **2AK**, el niqueloceno **2AL** y el derivado de magnesio

J. Organomet. Chem. **2003**, *673*, 25; e) U. Siemeling, J. V. der Brüggem, U. Vorfeld, B. Neumann, A. Stammer, H.-G. Stammer, A. Brockhinke, R. Plessow, P. Zanello, F. Laschi, F. Fabrizi de Biani, M. Fontani, S. Steenzen, M. Stapper, G. Gurzadyan, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2819.

¹²⁰ Para alquínilación del triple enlace véase: a) K. K. Baldrige, B. T. Donovan-Merkert, J. M. O'Connor, L. I. Lee, A. Closson, D. Fandrick, T. Tran, K. D. Bunker, M. Fouzi, P. Gantzel, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 763; Para alquínilación del triple enlace ver: b) U. H. F. Bunz, G. Roidl, M. Altmann, V. Enkelmann, K. D. Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10719; c) M. Laskoski, W. Steffen, J. G. M. Morton, M. D. Smith, U. H. F. Bunz, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13814; d) S. Shotwell, H. L. Ricks, J. G. M. Morton, M. Laskoski, J. Fiscus, M. D. Smith, K. D. Shimizu, H.-C. zur Loye, U. H.F. Bunz *J. Organometallic Chem.* **2003**, *671*, 43; Para un ejemplo de coordinación del areno funcionalizado al metal véase: e) L. Chen, G. Kehr, R. Fröhlich, G. Erker, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 73.

2AM, no tuvieron lugar satisfactoriamente, obteniéndose únicamente productos de descomposición de la sulfona y del metaloceno de partida (Tabla 2.16).

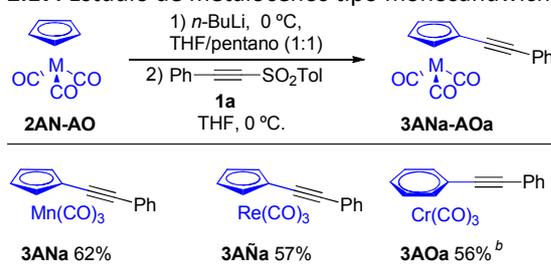
Tabla 2.16: Estudio de distintos metalocenos tipo sándwich **2AH-AM**.^a



^a Las reacciones se llevaron a cabo a 0 °C empleando 0.2 mmol de sulfona **1a** y 0.4 mmol de **2**. ^b La litiación no tiene lugar y se obtienen productos de descomposición.

Posteriormente se estudió el comportamiento de metalocenos de tipo mono-sandwich, que se litaron mejor con *n*-BuLi a 0 °C (véase apartado 2.1.B), y se hicieron reaccionar con la sulfona **1a** a la misma temperatura (Tabla 2.17). Con este método ha sido posible alquinilar tanto **2AN** como **2AÑ** con buenos rendimientos (**3ANa** y **3AÑa**, Tabla 2.17). La alquinilación de **2AO** fue también posible llevando a cabo su litiación en THF a -78 °C y adicionando la sulfona **1a** a la misma temperatura, con lo que obtuvimos **3AOa** en un 56% de rendimiento (Tabla 2.17).

Tabla 2.17: Estudio de metalocenos tipo monosandwich **10G-I**.^a

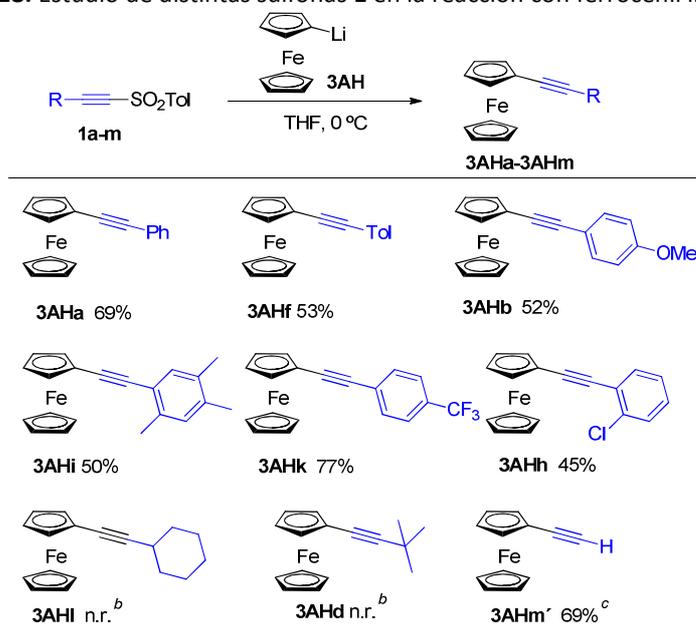


^a Las reacciones se realizaron empleando 0.2 mmol de sulfona **1a** y 0.4 mmol de **2**. ^b Las dos etapas fueron realizadas a -78 °C empleando THF como disolvente.

A continuación se estudió la influencia del sustituyente de las alquinil sulfonas **1** sobre la eficacia de la sulfonilación del ferrocenil litio **2AH** (Tabla 2.18). Todas las arilalquinil sulfonas estudiadas evolucionaron satisfactoriamente hasta los alquinil metalocenos correspondientes. La presencia de sustituyentes donadores de electrones en el anillo (**1b**, **1f** y **1i**) produjo una ligera disminución del rendimiento, en comparación con el

resultado obtenido con **1a** (**3AHb**, **3AHf** y **3AHi**, Tabla 2.18), mientras los grupos electrón-atractivos en *para*, como **1k**, mejoraron dicho rendimiento (**3AHk**, Tabla 2.18). La sulfona **1h**, portadora de un sustituyente atractor en posición *orto*, condujo a **3AHh** en un 45% de rendimiento, probablemente debido a factores estéricos. Por el contrario, las alquilalquínil sulfonas **1l** y **1d** no dieron lugar a los esperados alquínilferrocenos **3AHl**, **3AHd**, sino a los productos de adición Michael correspondientes (Tabla 2.18). Finalmente, el sililalquínil acetileno **1m** evolucionó satisfactoriamente hasta su producto de alquínilación **3AHm** (no indicado en la Tabla 2.18), cuya purificación cromatográfica resultó ser muy difícil. Por ello, se procedió a su desililación *in situ* con TBAF en THF, obteniéndose **3AHm'** con un rendimiento del 69% tras cromatografía en columna (Tabla 2.18). Este producto resulta de gran interés por cuanto puede utilizarse como material de partida para funcionalizar el triple enlace vía acetiluros metálicos.

Tabla 2.18: Estudio de distintas sulfonas **1** en la reacción con ferrocenil litio **2AH**.^a



^a Las reacciones se llevaron a cabo a 78 °C empleando 0.2 mmol de sulfona **1a-j** y 0.4 mmol de **10A**. ^b En este caso se obtiene únicamente el producto de adición Michael. ^c **11Ae'** se obtiene por desililación *in situ* de **11Ae**, obtenido por reacción de la sulfona **1e** (ver texto).

Con objeto de mostrar las ventajas del método, en el Esquema 2.45 se muestra una comparativa entre los rendimientos obtenidos en la síntesis de varios metalocenos alquínilados mediante metodologías descritas en la literatura y mediante nuestro método.

Una de las metodologías más empleadas es la reacción de Sonogashira a partir del etinilmetaloceno terminal y un haluro de arilo. Concretamente, la obtención de ariletinil ferrocenos a partir de ferroceno, requiere de una primera etapa de formilación por reacción con tricloruro de aluminio y trietilortoformiato que transcurre con buen rendimiento,¹²¹ seguida de la reacción de Corey-Fusch¹²² para dar lugar al etinilferroceno en buen rendimiento, y finalmente, una reacción de Sonogashira con ioduros de arilo, obteniéndose los productos deseados con rendimientos que varían entre moderados y buenos (ecuación a, Esquema 2.45).¹²³ Sin embargo, a pesar de los buenos rendimientos obtenidos en cada etapa, la síntesis en tres etapas da lugar a un rendimiento global bajo, y un proceso sintético muy largo en comparación con nuestra metodología, que permite obtener los sustratos deseados a partir del ferroceno (comercial y barato) en una sola etapa de reacción con buen rendimiento, lo que pone de relieve las ventajas del mismo.

Otra metodología existente que permite la obtención de etinilferrocenos aril-sustituídos es la reacción de metátesis entre el metiletinilferroceno y alquinos metil-aril sustituidos empleando Mo(0) como catalizador de la reacción (ecuación b, Esquema 2.45).¹²⁴ De nuevo se plantea la problemática de la síntesis del material de partida, que en este caso requiere de tres etapas sintéticas. Por tanto, aunque la reacción da lugar a buenos rendimientos, la síntesis de los materiales de partida vuelve a plantear una seria desventaja frente a nuestro método, que da lugar a buenos rendimientos en una sola etapa de reacción (ecuación b, Esquema 2.45).

Adicionalmente, la alquinilación de metalocenos de tipo mono-sandwich como el derivado de manganeso se lleva a cabo mediante la reacción de acoplamiento entre un alquínil cuprato y el correspondiente compuesto halogenado.¹²⁵ Sin embargo únicamente se obtiene el producto alquinilado en un 30% de rendimiento, mientras que nuestra metodología permite su obtención con un 62% de rendimiento a partir del metaloceno sin funcionalizar (ecuación c, Esquema 2.44), lo que demuestra las ventajas del método.

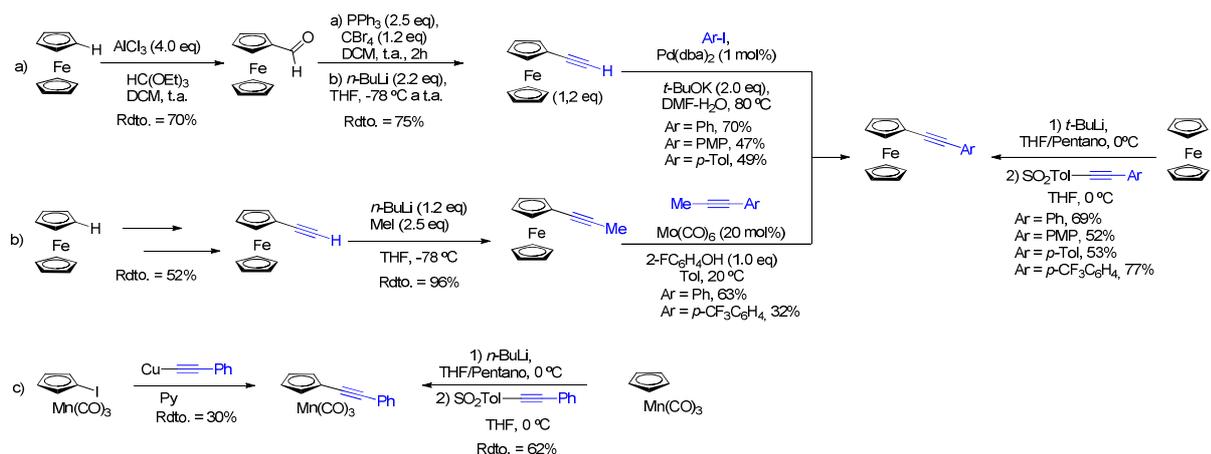
¹²¹ U. Isika, M. Aydemira, N. Meric, F. Durapa, C. Kayana, H. Temelb, A. Baysala, *J. Mol. Catal. A: Chemical*, **2013**, 379, 225.

¹²² D. Courtney, C. J. McAdam, A. R. Manning, H. Müller-Bunz, Y. Ortin, J. Simpson, *J. Organometallic Chem.* **2012**, 705, 7.

¹²³ C. Li, C. Zhang, W. Zhang, Q. Zhu, H. Cheng, B. Chen, *Catal. Commun.* **2009**, 10, 1006.

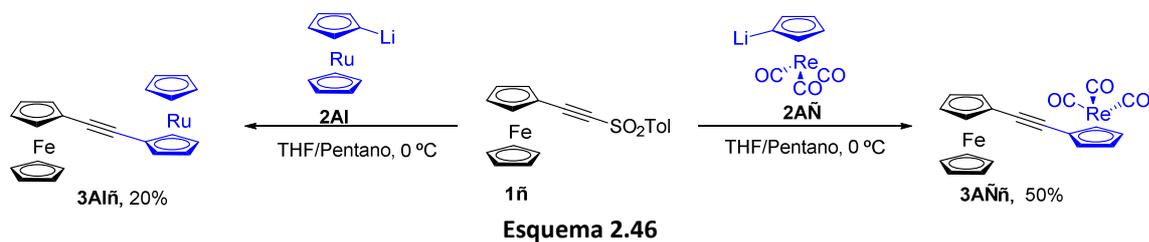
¹²⁴ T. Bobula, J. Hudlický, P. Novák, R. Gyepes, I. Císarová, P. Stepnicka, M. Kotora, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 3911.

¹²⁵ L. Asatiani, V. Rtskhyladze, *Seriya Khimicheskaya*, **1996**, 22, 59.



Esquema 2.45

Finalmente nos planteamos comprobar la validez de la metodología para la obtención de dimetaloceno acetilenos asimétricos, por su potencial interés para preparar nuevos materiales.¹¹⁸ Para ello, necesitábamos preparar sulfonas acetilénicas conteniendo restos ferrocénico. El compuesto **1ñ**, preparado mediante un procedimiento descrito en la bibliografía (véase apartado 2.1.A), se hizo reaccionar con los metalocenos **2AI** y **2AÑ** en las condiciones optimizadas previamente con la sulfona **1a**, obteniéndose los productos **3AIñ** y **3AÑñ** con rendimientos de 20% y 50% respectivamente (Esquema 2.46).



Esquema 2.46

En conclusión, ha sido posible aplicar la metodología a la alquilación de diversos metalocenos, pudiéndose introducir restos arilo de distinta naturaleza electrónica lo que plantea una metodología muy competitiva respecto de las existentes hasta el momento, y además, se ha demostrado que la síntesis de alquinos sustituidos con dos restos metalocénicos es posible mediante este método.

2.4. Estudios mecanísticos de la reacción

A la vista de los resultados obtenidos y de los mecanismos propuestos previamente para este tipo de transformaciones, existen tres hipótesis mecanísticas viables que permitirían justificar las reacciones de alquinilación con sulfonil acetilenos (Esquema 2.47). La primera implica que, tras la adición conjugada tipo Michael del organolítico, se produzca una α -eliminación que genere un intermedio carbénico **D**, capaz de transformarse en el alquino final **E** mediante una transposición de Fritch-Buttenberg-Wiechell (ecuación a, Esquema 2.47). En este tipo de transposiciones, la velocidad de reacción depende de la capacidad migratoria del sustituyente presente en el carbeno intermedio. La escasa diferencia de velocidad de reacción observada en los distintos casos estudiados por nosotros (en la mayor parte de ellos las reacciones son casi instantáneas a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) sugieren que la evolución *vía* carbeno sea poco probable. Estudios más reveladores en este sentido fueron los llevados a cabo en los grupos de Fuchs (con especies isotópicamente marcadas),⁴⁵ y Eisch,⁵⁴ que demostraron que la α -eliminación que conduce al carbeno no se producía fácilmente en las condiciones de reacción utilizadas (véase apartado 1.2.). Sus conclusiones permitían descartar definitivamente esta ruta evolutiva.

Una segunda alternativa mecanística implicaba una reacción de *ipso*-sustitución directa del grupo sulfonilo por el derivado organolítico, atacando éste al C- α (ecuación b, Esquema 2.47). Para comprobar la viabilidad de esta propuesta se realizaron cálculos computacionales empleando "Gaussian 09 code"¹²⁶ y el funcional B3LYP de DFT (Density Functional Theory).^{127, 128} Sin embargo, todos los intentos realizados para obtener un curso de reacción razonable a través de un estado de transición(ET) adecuado resultaron infructuosos, por lo que, en principio, esta vía de evolución fue también descartada.

La tercera alternativa consiste en admitir una adición tipo *anti*-Michael del organolítico al sulfonil acetileno para formar el intermedio **G**, que seguida de la eliminación del grupo sulfonilo, daría lugar al alquino **E** (ecuación c, Esquema 2.47).

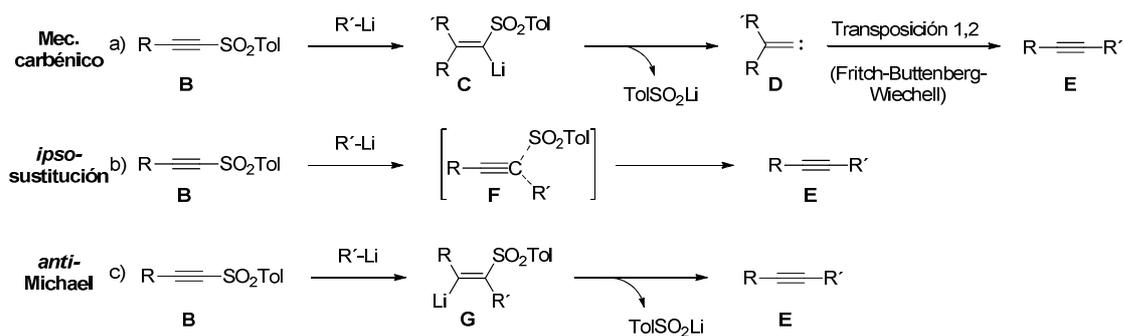
¹²⁶ Gaussian 09 (Revision B.01), M. J. Frisch *et al.*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2010.

¹²⁷ A. D. Becke *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372.

¹²⁸ C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1998**, *37*, 785.

⁴⁵ J. S. Xiang, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5269.

⁵⁴ a) J. J. Eisch, M. Behrooz, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4851; b) J. J. Eisch, M. Behrooz, S. K. Dua, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *285*, 121.



Esquema 2.47

La operatividad de la reacción *anti*-Michael, que supone un ataque nucleófilo sobre la posición α de sulfonas acetilénicas, resulta sorprendente dada la tendencia de estos compuestos a sufrir dicho ataque sobre la posición β (adición Michael), con formación del intermedio **C**, que se transformaría mediante protonación en la olefina **H** (Tabla 2.19). La competencia entre ambos tipos de adición se refleja en los resultados experimentales ya comentados, que se resumen en la Tabla 2.19.

Inicialmente, se evaluaron factores estéricos y electrostáticos de los sustituyentes para entender los resultados experimentales. Según puede apreciarse en la Tabla 2.19, los arilacetileno y los TIPS derivados evolucionan de manera uniforme hacia los productos *anti*-Michael, cualquiera que sea la naturaleza del organolítico atacante. La fuerte estabilización de **G** producida cuando R^1 es un anillo aromático o un grupo TIPS facilitaría las adiciones *anti*-Michael, lo que es compatible con el comportamiento observado.¹²⁹ Además, el notable tamaño de los sustituyentes (iguales o mayores que el grupo sulfonilo), también favorece el ataque en la posición α . Aunque estas consideraciones resultan razonables, sigue sin estar clara la razón del predominio neto de los productos tipo *anti*-Michael.

La *t*-butiletinil sulfona muestra una evolución similar excepto cuando se usa el 2-furillitio como nucleófilo. En este caso, donde los efectos electrónicos de *t*-Bu (+) desestabilizan el intermedio **G** formado en el ataque sobre $C\alpha$, solo puede invocarse a las fuertes repulsiones estéricas que produce el grupo *t*-Bu sobre la aproximación de los nucleófilos a la posición β (mayores que las ejercidas por el grupo sulfonilo en el ataque a $C\alpha$), como responsables de la formación exclusiva de los productos *anti*-Michael. No obstante, esta descripción

¹²⁹ La única duda que plantea esta justificación se centra en si los anillos aromáticos portadores de grupos fuertemente donadores de electrones y los heterociclos pentagonales, tendrían dificultades para evolucionar de la misma forma, ya que dichos anillos no contribuirían a la estabilización de **G**. Los datos experimentales indican que los acetileno con anillos bencénicos ricos en electrones evolucionan hasta los productos *anti*-Michael, mientras los derivados de tiofeno (no recogidos en la tabla 2.15) también lo hacen cuando el resto alquinilo ocupa la posición 3, mientras la 2-tienilalquinil sulfona evoluciona hasta los productos Michael (véase página 75).

no explicaría la formación de los productos Michael en las reacciones con 2-furillitio, lo que sugiere la existencia de factores adicionales a los estéricos y electrónicos que no están siendo considerados.

Finalmente, el comportamiento de las alquiletinil sulfonas con grupos *n*-Bu y ciclohexilo portadoras de hidrógenos propargílicos ácidos, pone de relieve otra ruta evolutiva posible, no observada en los casos anteriores, consistente en la actuación como bases de los reactivos organolíticos. Según podemos observar, la reacción con *n*-BuLi conduce al producto *anti*-Michael, mientras que los organolitios con restos arilo, heteroarilo y *t*-Bu dan lugar exclusivamente a los de tipo Michael. En las reacciones con estos organolitios ha predominado su comportamiento como nucleófilo sobre su expresión como base. Por el contrario, en los *orto*-sulfonil bencillitios no se observa la formación de los productos Michael ni *anti*-Michael, sino la formación de la alenil sulfona correspondiente procedente de la abstracción del hidrógeno propargílico. La mayor estabilidad de los bencillitios (debida a su asociación intramolecular), justificaría su menor nucleofilia y explicaría de alguna forma su comportamiento. En ausencia de hidrógenos propargílicos en el sustrato, la evolución a los productos tipo *anti*-Michael estaría claramente desfavorecida por efectos electrónicos (el efecto +I de R¹ desestabilizaría **G**) y estéricos (el mayor tamaño del grupo sulfonilo respecto de R¹ determinaría una preferencia por la aproximación a Cβ), por lo que sería de esperar que todas las reacciones con las alquinitil sulfonas de *n*-Bu y ciclohexilo dieran lugar a los productos tipo Michael. Sin embargo, sobre esta base, la obtención del producto *anti*-Michael en las reacciones con *n*-BuLi resulta difícil de explicar, lo que vuelve a sugerir la existencia de algún factor adicional que condiciona decisivamente la evolución de estos procesos y que sería el responsable de la gran facilidad con que se produce el ataque nucleófilo al carbono α de las sulfonas acetilénicas (adición *anti*-Michael) a pesar de ser presuntamente menos electrófilo que el β.

Tabla 2.19: Resultados obtenidos en las distintas reacciones de alquinilación

RLi	R ¹ -C≡C-SO ₂ Tol R ¹ = <i>n</i> -Bu, Cy	<i>t</i> -Bu-C≡C-SO ₂ Tol	Ar-C≡C-SO ₂ Tol	TIPS-C≡C-SO ₂ Tol
<i>n</i> -BuLi	Anti-Michael	Anti-Michael	Anti-Michael	Anti-Michael
<i>t</i> -BuLi	Michael	Anti-Michael	Anti-Michael	Anti-Michael
	base	Anti-Michael	Anti-Michael	Anti-Michael
PhLi	Michael	Anti-Michael	Anti-Michael	Anti-Michael
2-Furilli	Michael	Michael	Anti-Michael	Anti-Michael

Con el fin de aportar información que arroje alguna luz sobre el problema, el Dr. Sergio Díaz Tendero llevó a cabo cálculos computacionales empleando “Gaussian 09 code”,¹²⁶ y el funcional B3LYP de DFT (Density Functional Theory).^{127, 128} En primer lugar se optimizó la estructura de la feniletinil fenilsulfona **1A** en el nivel B3LYP/6-31+G(d,p) (Figura 2.2). Una vez optimizada la estructura se calculó la densidad de carga de cada átomo empleando la teoría NBO (Natural Bonding Orbital theory), y se llevó a cabo un análisis de los orbitales moleculares frontera (HOMO y LUMO) de la misma (Figura 2.2). Siguiendo el descriptor dual,¹³⁰ el sitio más susceptible de ataque nucleófilo en una molécula será aquel que presente la mayor diferencia de densidad electrónica entre los orbitales LUMO y HOMO [$\rho^{\text{LUMO}} - \rho^{\text{HOMO}}$] (Figura 2.2, b). Tanto el análisis NBO como el de orbitales frontera revelaron que la posición β es la más electrófila y, por tanto, la más favorable para ser atacada por nucleófilos, prediciendo así la formación de los productos de tipo Michael. Sin embargo, puesto que en la mayor parte de los casos se ha observado un ataque sobre la posición α , menos electrófila, debíamos encontrar algún factor adicional que determine esta reactividad.

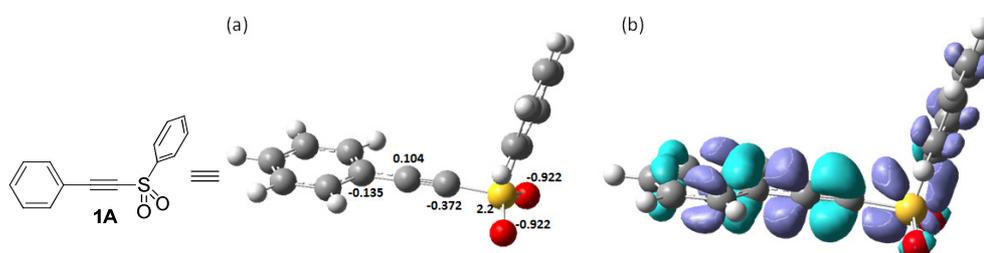


Figura 2.2

Por ello, se llevaron a cabo cálculos computacionales con objeto de evaluar la energía de los estados de transición (ET) de las reacciones entre los nucleófilos PhLi (representante de los arillitios) y MeLi (representante de los alquillitios) con la sulfona **1A** (Figura 2.3). Al aproximar dichos reactivos, los cálculos indicaron la formación de una especie con un mínimo de energía (**B**, Figura 2.3) en la cual los dos reactivos se encuentran asociados mediante la coordinación del Li con un oxígeno sulfonílico, produciéndose desde esta especie la evolución a los dos posibles ET. Esta observación es muy importante, porque esta asociación previa podría ser el factor adicional que estamos buscando para justificar la inesperada evolución de las sulfonas acetilénicas hasta los productos *anti*-Michael.

¹²⁶ Gaussian 09 (Revision B.01), M. J. Frisch *et al.*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2010**.

¹²⁷ A. D. Becke *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372.

¹²⁸ C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1998**, *37*, 785.

¹³⁰ C. Morell, A. Grand, A. Toro-Labbé, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 205.

Para comprobar experimentalmente la posible influencia de esta coordinación sobre el curso de estos procesos, se llevó a cabo la reacción entre la sulfona **1a** y MeLi **2F** en presencia de éter 12-corona-4, que actúa como un eficaz secuestrador del Li (Esquema 2.48). En estas condiciones no se observó la formación del producto **3Fa**, lo que sugiere que la mencionada coordinación podría ser un requisito necesario para las reacciones de alquinilación.

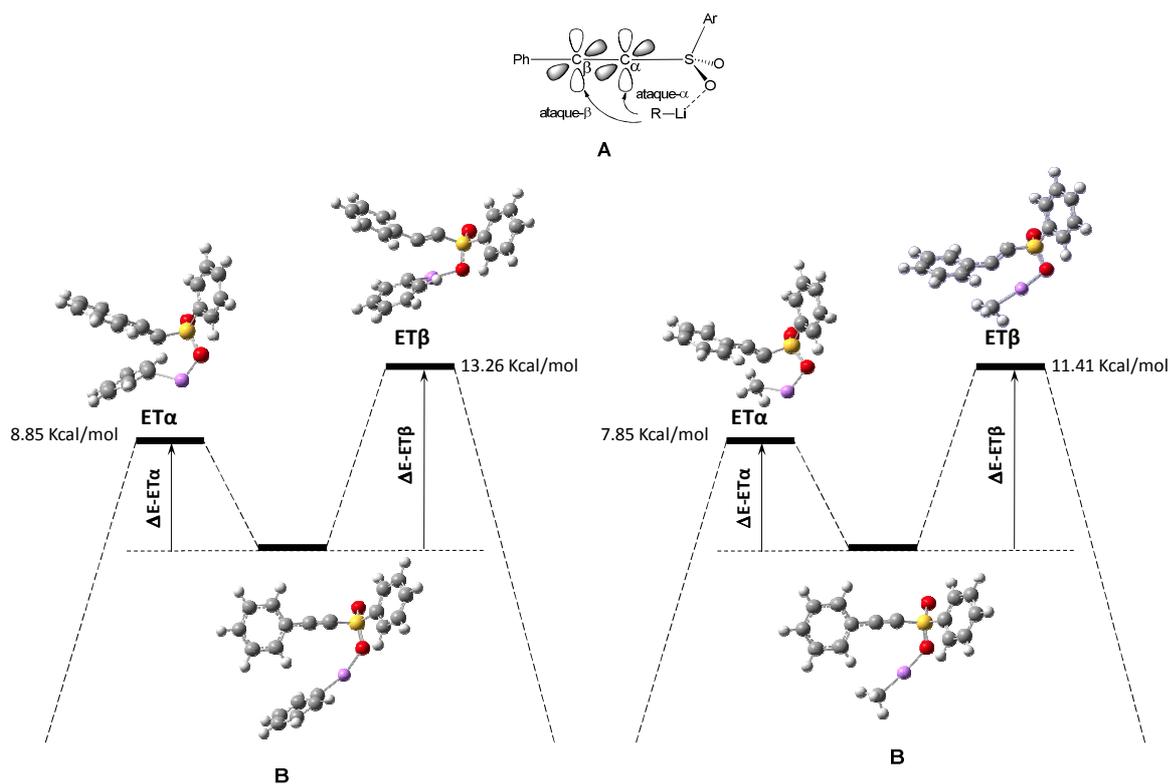


Esquema 2.48

En este sentido, la existencia de grupos coordinantes en el resto R^1 de la sulfona, compitiendo con los oxígenos sulfonílicos en su asociación al litio, debe también dificultar la formación de los productos *anti*-Michael, lo que explicaría la inesperada anomalía encontrada en la evolución de la sulfona derivada del 2-alquiniltiofeno (véase pág. 75). Así mismo, cuando existen elementos coordinantes en la estructura del propio organolitio que compitan y, por tanto, hagan menos fácil la asociación con el oxígeno sulfonílico, se dificultará relativamente la formación de los productos *anti*-Michael. Esta podría ser la razón por la que el 2-furillitio (que formaría dímeros con facilidad) prefiera evolucionar a los productos Michael en sus reacciones con la *t*-butilalquinil sulfona (cuya reacción *anti*-Michael está menos favorecida debido al efecto +I del *t*-Bu, que en las ariletinil sulfonas). Similarmente, la estabilización intramolecular del 2-sulfinil bencillitio también dificultaría la asociación con el oxígeno sulfonílico y por tanto su evolución hasta los productos *anti*-Michael, tal y como se observa en la Tabla 2.19.

A partir del intermedio coordinado **B** son posibles dos aproximaciones. El ataque en $C\alpha$ conduce a los productos *anti*-Michael a través de **ET α** , mientras el ataque en $C\beta$ produce los aductos Michael a través de **ET β** (Figura 2.3). Cuando los cálculos se realizan teniendo en cuenta el disolvente utilizado (THF),¹³¹ se obtiene una menor energía para **ET α** que para **ET β** , siendo su diferencia de 4.40 kcal/mol cuando el nucleófilo es PhLi y 3.56 kcal/mol cuando es MeLi (figura 2.3), ambas suficientes como para justificar la completa regioselectividad experimentalmente observada en estas reacciones.

¹³¹ Cuando no se tiene en cuenta el disolvente, los cálculos indican que el ataque sobre los carbonos β (adición Michael) está más favorecido. La estructura tetraédrica adoptada por el litio, con dos moléculas de THF coordinadas al metal, resulta crucial para favorecer las adiciones al $C\alpha$. En ausencia del disolvente, la estructura lineal de la especie asociada es mucho más propensa a producir ataques sobre el $C\beta$.

Figura 2.3¹³²

Con el fin de comprobar si el cálculo era capaz de proporcionar información acerca de los factores que controlan la competencia *anti*-Michael vs. Michael y predecir el comportamiento de reacciones que conducen exclusivamente a los productos Michael, se llevó a cabo un estudio teórico de la reacción de PhLi con diversas sulfonas (**1A-1E**), cuyos resultados se indican en la Tabla 2.20. Estas sulfonas poseen grupos alquilo primarios, secundarios y terciarios unidos al triple enlace, así como restos arílicos y sililados, con lo que las entradas 1-5 constituyen un muestreo adecuado de todas las situaciones experimentalmente estudiadas. También se ha analizado de forma específica la reacción de *n*-BuLi con la sulfona **1A** (entrada 6), para su comparación con la de PhLi con la sulfona **1B** (entrada 1), ya que los resultados experimentales son completamente opuestos (la primera evolucionando hasta los productos *anti*-Michael y la segunda a los Michael).

Según se observa en la Tabla 2.19, el PhLi daba productos *anti*-Michael con todo tipo de sulfonas excepto con las que poseen restos alquilo primarios y/o secundarios. Para nuestra satisfacción este resultado es

¹³² Las energías relativas finales se calcularon empleando la base: B3LYP/6-311+G(3df,2p), incluyendo la corrección del punto cero (ZPE), y los efectos del disolvente (THF), empleando PCM (Polarizable Continuum Model) véase: J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999.

predicho satisfactoriamente por los cálculos. Los valores de energías relativas para el ataque en C- α (**ET α**) apenas varían con el aumento de tamaño de los grupos alquilo de las sulfonas **1B-D** (entradas 1-3, Tabla 2.20), mientras las del ataque en C- β sufren un notable incremento como corresponde a la fuerte variación de las interacciones estéricas (Ph/*n*-Bu < Ph/*s*-Bu << Ph/*t*-Bu) que inestabilizan los **ET β** . Teniendo en cuenta que el efecto +I de los restos alquilo desestabiliza los intermedios **G**, resultantes del ataque a C α , mientras el grupo sulfonilo (-I y -M) estabiliza los aniones **C** obtenidos en la aproximación a C β , la formación de los productos tipo Michael estará claramente favorecida desde el punto de vista electrónico. Esta situación solo se podrá alterar cuando las interacciones estéricas que dificultan el ataque a C β , inviertan la tendencia impuesta por los efectos electrónicos. Esto es lo que sucede en la entrada 3 para la *t*-butiletinil sulfona.

La situación cambia considerablemente en el caso de las sulfonas **1E** y **1A** (entradas 4 y 5). La energía de **ET α** disminuye considerablemente respecto de las alquílicas, dado que tanto el Ph como el grupo TMS son muy eficaces en la estabilización de los aniones **G** correspondientes (entradas 4 y 5, Tabla 2.20). La energía asociada al **TS β** para las sulfonas **1E** y **1A** es menor que la de **1D** y mayor que la de **1C** lo que se correlaciona bien con el tamaño relativo de los restos implicados (*s*-Bu < Ph \approx TMS < *t*-Bu). Como resultado de ambas tendencias, las predicciones teóricas para las sulfonas **1E** y **1A** indican la formación preferente de los productos *anti*-Michael, lo que concuerda con los resultados experimentales.¹³³

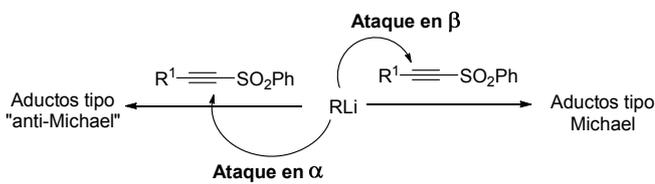
Adicionalmente, se calculó la energía de los ET para la reacción entre la sulfona **1A** y *n*-BuLi (entrada 6, Tabla 2.20). Comparando estos resultados con los indicados en la entrada 5, se observa una disminución de energía tanto para el **ET β** como para el **ET α** , de manera que el balance continúa siendo favorable a la formación preferente del producto *anti*-Michael. La diferencia energética entre los **ET β** de las entradas 5 y 6 ($\Delta E = 4.97$ Kcal/mol) sería una consecuencia de las menores interacciones estéricas en el ET y mayor nucleofilia del *n*-BuLi respecto del PhLi, por lo que la diferencia entre las interacciones estéricas (Ph/Ph – Ph/*n*-Bu) podemos cifrarla en 3.40 Kcal/mol (4.97-1.57), mientras que la diferencia de energía de los **ET α** (2.34 Kcal/mol) ha de ser consecuencia de la diferente nucleofilia y capacidad de coordinación de los organolitios utilizados en cada caso (*n*-Bu > Ph).

Por otro lado, comparando las energías asociadas a los **ET β** de las entradas 1 y 6 se observa una diferencia de energía de 1.57 Kcal/mol, y dado que ambos casos presentan similares interacciones estéricas (Ph/*n*-Bu), es

¹³³ También se ha realizado el cálculo de la reacción de la *p*-dimetilaminofeniletinil sulfona (no estudiada experimentalmente) con PhLi. Se trataba de comprobar si la presencia de grupos fuertemente donadores en el anillo aromático (que desestabilizarían el intermedio **G** y, por tanto el **ET α**) podría llegar a cambiar esta tendencia, favoreciendo la formación de los productos Michael. Sin embargo, aunque el grupo NMe₂ aumenta sustancialmente la energía del **ET α** (13.29 kcal/mol, menos estable que el de las alquilsulfonas **1B-1D**), también produce una fuerte desestabilización del **ET β** (15.59 kcal/mol), con lo que los productos *anti*-Michael continúan siendo claramente favorecidos.

posible achacar esta diferencia energética a la distinta nucleofilia de los organolitios ($n\text{-BuLi} > \text{PhLi}$),¹³⁴ mientras que la disminución observada en el $\text{ET}\alpha$ al comparar las entradas 1 y 5 ($\Delta E = 3.39 \text{ Kcal/mol}$) se debe exclusivamente a que la estabilización del carbanión intermedio que proporciona el Ph es mayor que la del $n\text{-Bu}$.

Tabla 2.20: Energías de los estados de transición de los ataques en $\text{C}\alpha$ y $\text{C}\beta$ calculadas para distintas alquiniulfonas y organolitios.^a



Entrada	RLi	Sustrato (R^1)	$\text{ET}\alpha$ (Kcal/mol)	$\text{ET}\beta$ (Kcal/mol)
1	Ph	(1B) $n\text{-Bu}$	12.24	10.46
2	Ph	(1C) $s\text{-Bu}$	12.13	11.35
3	Ph	(1D) $t\text{-Bu}$	11.76	15.60
4	Ph	(1E) TMS	9.78	13.35
5	Ph	(1A) Ph	8.85	13.26
6	$n\text{-Bu}$	(1A) Ph	6.51	8.89

^a Las energías relativas se calcularon empleando la base: B3LYP/6-311+G(3df,2p).

En resumen, los procesos de adición a $\text{C}\alpha$ ($\text{ET}\alpha$) están controlados principalmente por la habilidad del sustituyente R^1 para estabilizar el carbanión intermedio, aunque también la capacidad de coordinación y la nucleofilia del organolitio deben ser factores a considerar. En cuanto a la adición tipo Michael ($\text{ET}\beta$), las interacciones estéricas entre el sustituyente unido al alquino (R^1) y el nucleófilo (R), dependientes de sus tamaños respectivos, juegan un papel principal, con el menor impedimento estérico favoreciendo la adición Michael.

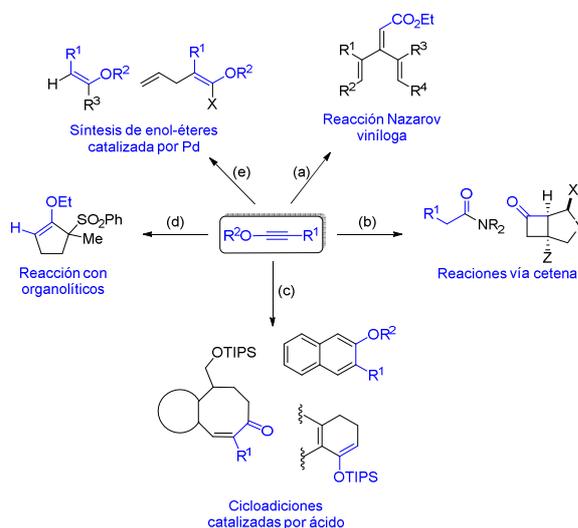
A partir de estas conclusiones pueden explicarse otros resultados que no han sido incluidos en la Tabla 2.19, tales como la formación de los productos de adición Michael en las reacciones del ferroceno **2AH** con las sulfonas **1l** ($\text{R} = \text{Cy}$) y **1d** ($\text{R} = t\text{-Bu}$). Este resultado se podría achacar a la incapacidad de estos sustituyentes para estabilizar el carbanión en β y al gran volumen estérico de los nucleófilos, ambos factores favoreciendo la adición Michael.

¹³⁴ La diferente electrofiliidad de los sustratos (**1A**>**1B**) podría acentuar dicha diferencia energética.

3. Alquinilación de heteroátomos (síntesis de inol éteres)

3.1. Antecedentes

Los inol-éteres son compuestos con gran interés sintético debido al gran número de reacciones a que pueden dar lugar, algunas de las cuales han sido detalladas en el Esquema 3.1. Así, se han empleado en reacciones de Nazarov vinílogas¹³⁵ para la obtención de ésteres α,β -insaturados (ecuación a, Esquema 3.1), en reacciones *vía* cetena que permiten la obtención de biclos carboxilados¹³⁶ y amidas¹³⁷ (ecuación b, Esquema 3.1), en reacciones de cicloadición catalizadas por ácidos¹³⁸ (ecuación c, Esquema 3.1) y en reacciones intramoleculares con organolíticos¹³⁹ (ecuación d, Esquema 3.1). También se han empleado en la síntesis de enol-éteres polisustituídos mediante procesos de halo-alilación¹⁴⁰ y reacciones de acoplamiento cruzado empleando ácidos borónicos¹⁴¹ o haluros de arilo y alquilo,¹⁴² (ecuación e, Esquema 3.1) todas ellas catalizadas por Pd.



Esquema 3.1

¹³⁵ C. J. Reider, K. J. Winberg, F. G. West, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7504.

¹³⁶ V. Tran, T. G. Minehan, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6588.

¹³⁷ a) X. Y. Mak, R. P. Ciccolini, J. M. Robinson, J. W. Tester, R. L. Danheiser, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9381; b) D. I. MaGee, M. Ramaseshan, *Synlett*, **1994**, 743; c) D. I. MaGee, M. Ramaseshan, J. D. Leach, *Can. J. Chem.* **1995**, 2111.

¹³⁸ a) Y. E. Türkmen, T. J. Montavon, S. A. Kozmin, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9062; b) W. Zhao, Z. Wang, J. Sun, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6209; c) L. Zhang, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10204.

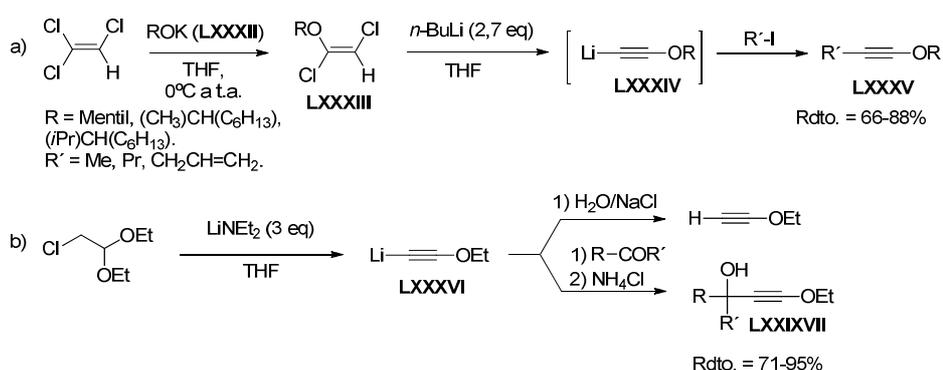
¹³⁹ R. L. Funk, G. L. Bolton, K. M. Brummond, K. E. Ellestad, J. B. Stallman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 7023.

¹⁴⁰ H. Cai, Z. Yuan, G. Zhu, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8682.

¹⁴¹ Y. Bai, J. Yin, W. Kong, M. Maa, G. Zhu, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7650.

¹⁴² W. Cui, J. Yin, R. Zheng, C. Cheng, Y. Bai, G. Zhu, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3487.

Sin embargo, a pesar del interés que despiertan como materiales de partida, su síntesis está básicamente circunscrita a dos aproximaciones (Esquema 3.2).¹⁴³ La primera de ellas parte del 1,1,2-tricloroetano, compuesto tóxico y pirofórico, que se convierte en el enol éter **LXXXIII** al ser tratado con un alcóxido metálico **LXXXII**. La evolución del intermedio **LXXXIII** hasta los productos finales **LXXXV**, que se obtienen con rendimientos moderados o buenos, se produce por tratamiento del enol-éter **LXXXIII** con *n*-BuLi para generar el inol-éter litiado **LXXXIV**, seguida de adición de un ioduro de alquilo (ecuación a, Esquema 3.2).^{143a} La segunda metodología utiliza como material de partida el 2-cloro-1,1-dietoxietano, que por tratamiento con una base, se transforma en el inol éter litiado **LXXXVI**. Este se hidroliza con agua al inol-éter terminal, o reacciona con aldehídos o cetonas para formar alcoholes propargílicos **LXXXVII** (ecuación b, Esquema 3.2).^{143b} Ambas metodologías utilizan acetiluros de litio como intermedios clave, que solo dan reacciones satisfactorias con haluros de alquilo primarios o grupos carbonilo, no siendo posible la introducción de restos arílicos ni alquílicos secundarios o terciarios.^{12, 13} Además estas reacciones no pueden usarse con compuestos portadores de grupos funcionales sensibles a los organolíticos.



Esquema 3.2

Más recientemente se ha descrito la obtención de inol éteres, empleando diazocetonas **LXXXVIII** como materiales de partida (Esquema 3.3).¹⁴⁴ Estos compuestos reaccionan con distintos alcoholes para formar alcoxicetonas **LXXXIX** que se transforman en sus triflatos de enol **XC** antes de convertirse en los inol éteres

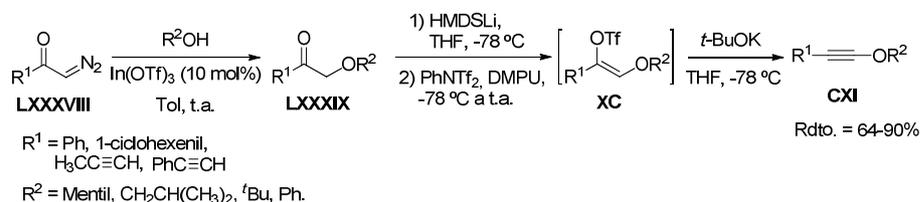
¹⁴³ a) A. Moyano, F. Charbonnier, A. E. Green, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2919; b) S. Raucher, B. L. Ray, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2332.

¹² a) J. Caiero, J. Pérez-Sestelo, L. A. Sarandeses *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 741; b) G. Attenhoff, S. Würtzb, F. Glorius *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2925.

¹³ a) R. H. Pouwer, C. M. Williams, A. L. Raine, J. B. Harper *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 241; b) T. Ooi, D. Uraguchi, N. Kagoshima, K. Maruoka *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5679.

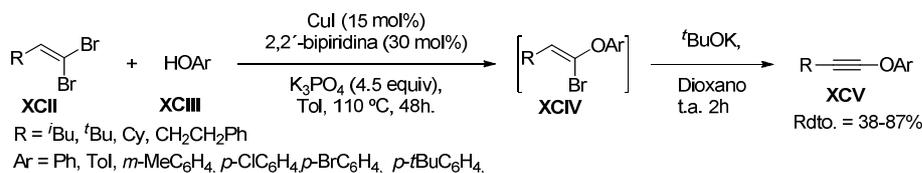
¹⁴⁴ J. R. Sosa, A. A. Tudjarian, T. G. Minehan, *Org. Lett.* **2008**, 10, 5091.

deseados **XCI** por reacción con *t*-BuOK. Esta metodología permite la obtención de una mayor variedad de ino-éteres, portadores de sustituyentes arílicos o alquílicos tanto en el triple enlace como en el oxígeno alquinílico. Su principal desventaja radica en la naturaleza potencialmente explosiva de los diazocompuestos de partida y en el relativamente elevado número de etapas requerido para la síntesis de ino-éteres finales.



Esquema 3.3

En 2012, Evano desarrolló un método que parte de 1,1-dibromo-1-alcenos **XCII** y fenoles **XCIII**, utilizando Cu(I) como catalizador.¹⁴⁵ Consta de una primera etapa de acoplamiento Csp²-O, seguida de una eliminación de HBr con *t*-BuOK (Esquema 3.4). Los ino-éteres **XCIV** se obtienen con rendimientos moderados o buenos, siendo su principal limitación que solo permite compuestos con sustituyentes arílicos en el O, y alquílicos en el triple enlace.



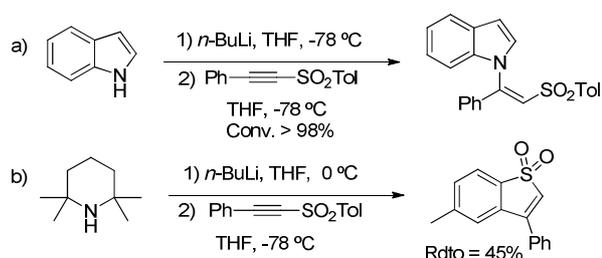
Esquema 3.4

Dado que los métodos hasta ahora descritos poseen un alcance estructural limitado y requieren un elevado número de etapas o el empleo de materiales de partida potencialmente tóxicos o explosivos, sería deseable disponer de métodos de síntesis de ino-éteres más directos (una sola etapa) que utilicen reactivos seguros y no tóxicos y presenten pocas limitaciones estructurales.

¹⁴⁵ a) K. Jouvin, A. Bayle, F. Legrand, G. Evano, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1652; b) K. Jouvin, A. Coste, A. Bayle, F. Legrand, G. Karthikeyan, K. Tadiparthi, G. Evano, *Organometallics* **2012**, *31*, 7933.

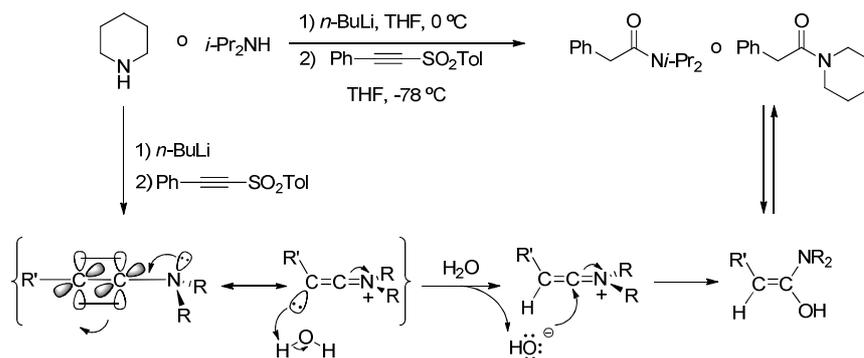
3.2. Objetivo

Basándonos en nuestros resultados de alquilación de organolíticos con sulfonil acetilenos nos planteamos la posibilidad de llevar a cabo la reacción de alquilación con nucleófilos heteroatómicos. Durante la estancia post-doctoral del Dr. Ricardo Alfaro en nuestro grupo de investigación, se llevó a cabo un estudio de la reacción entre distintas aminas litiadas y la sulfona de fenilo **1a** (véanse Esquemas 3.5 y 3.6). La reacción con aminas aromáticas como el indol *N*-litiado, obtenido por reacción con *n*-BuLi a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, dio lugar únicamente al producto de adición Michael con una conversión completa (ecuación a, Esquema 3.5). La reacción con aminas fuertemente impedidas como la 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, previamente litiada por reacción con *n*-BuLi a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, seguida de la adición de la sulfona **1a** a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, dio lugar al producto de *orto*-litiación del sustituyente *p*-tolil de la sulfona, seguida de la adición intramolecular al triple enlace, con un 45% de rendimiento (ecuación b, Esquema 3.5). Dados estos resultados tan poco satisfactorios se decidió llevar a cabo la reacción con aminas secundarias poco impedidas.



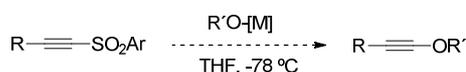
Esquema 3.5

La reacción con aminas menos impedidas como la piperidina o la *i*-Pr₂NH dio lugar a la reacción deseada, pero únicamente fue posible aislar las amidas procedentes del producto de hidrólisis de las inaminas correspondientes (Esquema 3.6). La formación de dichas amidas tiene lugar de acuerdo con el mecanismo mostrado en el Esquema 3.6. El ataque *anti*-Michael de las aminas litiadas da lugar a la inamina, que se protona en presencia de agua para dar la cetanimina intermedia. Finalmente, la cetanimina es atacada por el ión hidroxilo dando lugar al enolato, que se tautomeriza a la amida correspondiente (Esquema 3.6).



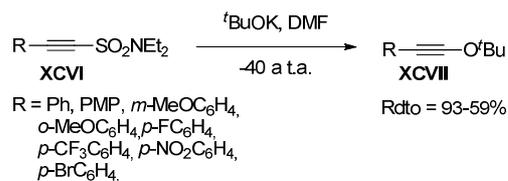
Esquema 3.6

Con estos antecedentes nos planteamos llevar a cabo la síntesis de inol éteres empleando alcóxidos metálicos como nucleófilos de la reacción (Esquema 3.7).



Esquema 3.7

Simultáneamente al desarrollo de nuestro trabajo, el grupo de Wilden publicó una metodología que permite la obtención de *t*-butil inol éteres aril sustituidos **XCVII** a partir de alquínidosulfonamidas β sustituidas **XCVI** y *t*BuOK (Esquema 3.8).¹⁴⁶ La reacción se lleva a cabo empleando DMF seca como disolvente y procede satisfactoriamente sólo con acetilenos aril sustituidos (Esquema 3.8). La principal diferencia entre el trabajo presentado por Wilden y el nuestro estriba en la utilización de alquínido sulfonamidas en vez de alquínido sulfonas como agentes de alquinilación.



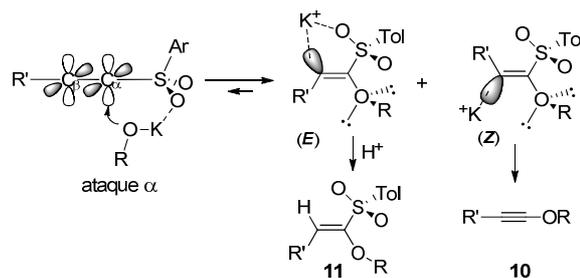
Esquema 3.8

¹⁴⁶ a) V. J. Gray, B. Slater, J. D. Wilden, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 15582; b) V. J. Gray, J. Cuthbertson, J. D. Wilden, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5869.

3.3. Optimización de la reacción

Para la optimización de las condiciones de reacción, se estudió la reacción entre la sulfona **1a** (0.2 mmol) y el *t*-BuOLi **9A-Li** (0.4 mmol) (entrada 1, Tabla 3.1). La reacción se llevó a cabo a -78 °C, dejando subir la temperatura hasta t.a. y manteniéndola así durante 18 horas. Se observó así conversión completa y una mezcla 51:19:30 de **10Aa** (producto de adición *anti*-Michael, seguida de eliminación), **11Aa** (producto de adición *anti*-Michael sin eliminación) y **12Aa** (producto de adición Michael) (entrada 1, Tabla 3.1).

Con objeto de mejorar la proporción del inol éter deseado **10Aa**, realizamos distintas experiencias variando la temperatura de reacción, el catión utilizado (Li, Na, K) y el número de equivalentes de alcóxido metálico. Un aumento de la temperatura hasta t.a. disminuye el tiempo para que la conversión sea completa (3 h) y determina una disminución del producto de adición Michael, mejorándose la proporción **10Aa:11Aa** (entrada 2, Tabla 3.1). El uso de *t*-BuONa no dio lugar a la reacción esperada (entrada 3, Tabla 3.1), mientras que con *t*-BuOK la reacción se acelera considerablemente, observándose conversión completa después de 15 minutos a -78 °C (entrada 4, Tabla 3.1) y tan solo un 8% del producto Michael **12Aa**, que desaparece totalmente al aumentar hasta 3 h el tiempo de reacción (entrada 5, Tabla 3.1). Cuando la reacción se llevó a cabo a -43 °C, se observa conversión completa a los productos derivados de la adición *anti*-Michael (**10Aa** y **11Aa**) en sólo 10 minutos (entrada 6, Tabla 3.1). En estas condiciones, un aumento del número de equivalentes de base produjo sólo una pequeña mejora en la proporción de **10Aa** (entradas 7 y 8, Tabla 3.1). Afortunadamente al llevar a cabo la reacción a -43 °C durante 10 minutos y dejándola subir a temperatura ambiente durante 2h fue posible obtener únicamente el producto de alquilación deseado **10Aa** (entrada 9, Tabla 3.1). Finalmente, cuando la reacción se llevó a cabo en presencia de éter 18-corona-6, no se obtuvo conversión alguna (entrada 10, Tabla 3.1), lo que revela que es necesaria la presencia del metal libre para que la reacción tenga lugar.



Esquema 3.9

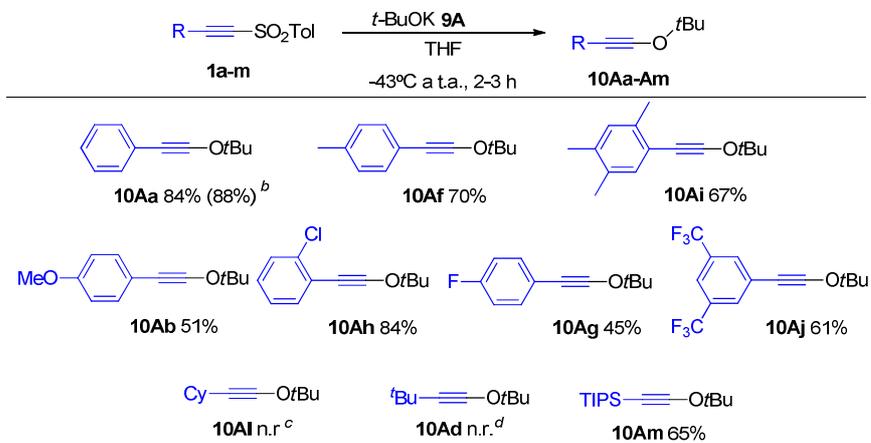
3.5. Estudio del alcance de la reacción

Encontradas las condiciones óptimas de la reacción (entrada 10, Tabla 3.1) se procedió a comprobar sus posibilidades como método general para la síntesis de inol éteres. En primer lugar se estudió el efecto de la sustitución del sulfonilacetileno en el carbono del triple enlace (Tabla 3.2). Los arilacetilenos se comportan bien en estas reacciones. Así, la reacción con la sulfona **1a** condujo al compuesto **10Aa** con un 84% de rendimiento, sin que este se viera afectado al aumentar 20 veces la escala de la reacción (4.0 mmol, dato entre paréntesis Tabla 3.2). La presencia de sustituyentes electrón-donadores (**10Af**, **10Ai** y **10Ab**, Tabla 3.2) y electrón-atractores (**1g** y **1j**) en el anillo aromático no afecta significativamente al rendimiento de los productos (**10Ag** y **10Aj**, Tabla 3.2), incluso cuando ocupan posiciones *orto* (**10Ah**, Tabla 3.2). Por el contrario, la sulfona **1i**, con un resto ciclohexilo sobre el triple enlace, no evolucionó satisfactoriamente hasta el producto deseado **10Ai**, obteniéndose la alenil sulfona procedente de la reacción de desprotonación de la posición propargílica e isomerización, mientras que al llevar a cabo la reacción con la sulfona **1d** ($R = t\text{-Bu}$), carente de hidrógenos ácidos, únicamente se obtuvo producto de adición Michael en muy baja conversión (**10Ad**, Tabla 3.2). Como se vio previamente en el apartado 2.4 (mecanismo de la reacción con nucleófilos carbonados), los procesos de adición a $C\alpha$ están controlados por la habilidad del sustituyente de la sulfona para estabilizar el carbanión intermedio generado, y por la capacidad de coordinación y nucleofilia del nucleófilo de la reacción. Por tanto, teniendo en cuenta que las sulfonas con sustituyentes alquílicos desestabilizan por efecto +I el carbanión generado tras el ataque *anti*-Michael, y que además, los alcóxidos de potasio son capaces de formar agregados, disminuyendo su capacidad de coordinación (y su reactividad), y favoreciendo las reacciones tipo Michael o un comportamiento como bases, es fácilmente justificable que con las sulfonas **1i** y **1d** no se observe la reactividad esperada.

Para corroborar esta interpretación se estudió la reacción con la sulfona **1m**, portadora de un sustituyente TIPS y por tanto capaz de estabilizar el carbanión en $C\beta$ (por deslocalización de la carga en los orbitales d del

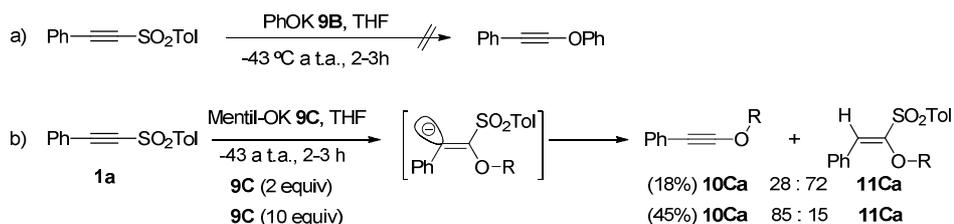
silicio), generado en la adición *anti*-Michael. En este caso fue posible aislar el producto **10Am** en un 65% de rendimiento (Tabla 3.2).

Tabla 3.2: Comportamiento de distintas sulfonas **1** en su reacción con *t*-BuOK **9A**.^a



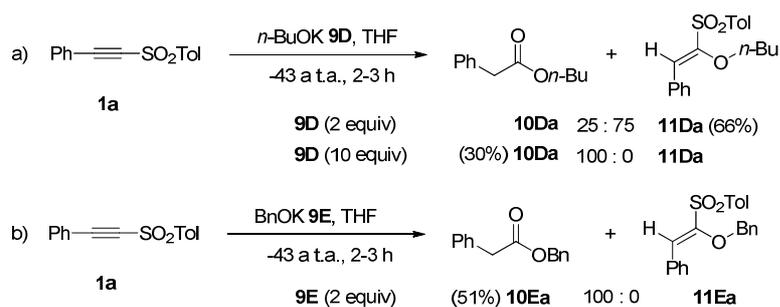
^a Todas las reacciones se llevaron a cabo en una escala de 0.2 mmol de sulfona **1** y 0.4 mmol de alcóxido **9A**. ^b Reacción llevada a cabo en escala 4.0 mmol de sulfona **1a**. ^c Se obtiene la alenil sulfona. ^d Se observa la formación de un 50% del producto de adición Michael junto con material de partida por ¹H RMN del crudo de reacción.

Posteriormente evaluamos el efecto de la estructura del alcóxido metálico. El empleo del fenóxido potásico **9B** en las condiciones óptimas de reacción, no dio lugar a reacción (ecuación a, Esquema 3.10), mientras que el empleo de alcóxidos alquílicos secundarios como el mentóxido potásico **9C**, condujo inicialmente a una mezcla 28:72 de los productos **10Ca** (inol eter) y **11Ca** (adición *anti*-Michael, sin eliminar) (ecuación b, Esquema 3.10). Este hecho puede ser explicado asumiendo que la repulsión estérica generada por un alcóxido terciario como **9A** (*t*-BuOK), es mayor que la de uno secundario como el mentol, siendo mayor la inestabilidad del carbanión intermedio generado en el primer caso, lo que favorece la eliminación. Con objeto de aumentar la proporción de inol éter, se realizaron modificaciones en la temperatura de reacción (con escaso éxito) y en la cantidad de equivalentes de base. Los mejores resultados se obtuvieron empleando 10 equivalentes de nucleófilo, con lo que se obtuvo una mezcla 85:15 de **10Ca** y **11Ca**, de la que fue posible aislar **10Ca** con un 45% de rendimiento (ecuación b, Esquema 3.10).



Esquema 3.10

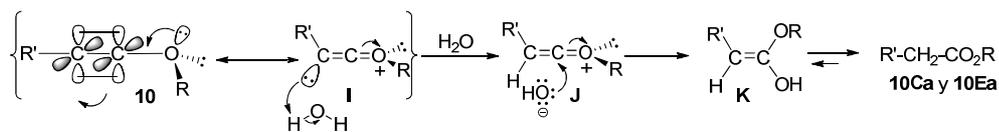
Por último, llevamos a cabo el estudio de la reacción con alcóxidos derivados de alcoholes primarios. En la reacción con *n*-BuOK (**9D**) no pudimos aislar el inol éter deseado, obteniéndose una mezcla 25:75 del fenil acetato de *n*-butilo (**10Da**) y la olefina **11Da**, que fue aislada en un 66% de rendimiento (ecuación a, Esquema 3.11). El empleo de 10 equivalentes del alcóxido en la transformación anterior permitió obtener únicamente el éster **10Da**, aunque solo pudo aislarse con un 30% de rendimiento (ecuación a, Esquema 3.11). También estudiamos la reacción de **1a** con el alcóxido **9E**, derivado del alcohol bencílico, obteniéndose únicamente el éster **10Ea** con un rendimiento del 51% (ecuación b, Esquema 3.11).



Esquema 3.11

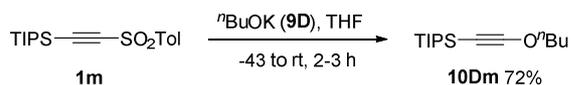
Cómo ya se vio previamente en las reacciones con aminas secundarias poco impedidas, la formación de los ésteres **10Da** y **10Ea** es el resultado de la hidrólisis de los correspondientes inol éteres, cuyo mecanismo de formación es el mismo que el mostrado anteriormente para las inaminas. De nuevo la adición de agua al inol éter (transcurre por protonación seguida de ataque nucleófilo del OH) da lugar a un enol que se tautomeriza a los ésteres **10Da** ó **10Ea** (Esquema 3.12).

Al aumentar el tamaño de los sustituyentes R y R', disminuye la estabilidad del enol, y por tanto, se dificulta la protonación del inol éter. Esto podría justificar la menor estabilidad y mayor reactividad frente a la hidrólisis de los inol éteres obtenidos con alcoholes primarios y determinar la mayor facilidad de aislamiento de los resultantes de alcoholes secundarios, y sobre todo terciarios.



Esquema 3.12

Con objeto de demostrar que el tamaño de R' opera en el mismo sentido decidimos estudiar el comportamiento la sulfona **1m** ($R' = \text{TIPS}$) con $n\text{-BuOK}$. Previsiblemente, el tamaño del grupo sililado es tan grande que las interacciones R'/OR dificultarían la protonación del inol éter, incluso para restos R pequeños, como los derivados de alcoholes primarios. La reacción da lugar al producto deseado **10Dm** con un 72% de rendimiento (Esquema 3.13). Adicionalmente, los orbitales d del silicio permiten estabilizar la carga generada en el intermedio **I**, lo que constituye un factor adicional que contribuye a disminuir su facilidad de protonación y facilitar el aislamiento del inol éter **10Dm**.



Esquema 3.13

4. Conclusiones:

- 1.- La metodología de alquilación explorada permite la obtención de enlaces Csp-Csp³ con restos alquílicos primarios, secundarios y terciarios, abriendo de esta forma una nueva ruta sintética para la formación de este tipo de enlaces.
- 2.- Ha sido posible llevar a cabo la reacción en versión asimétrica, empleando los *orto*-sulfinilbencil carbaniones para la obtención de centros bencílicos propargílicos quirales. Así mismo, se ha llevado a cabo su isomerización a los correspondientes alenos con un elevado control de la estereoselectividad.
- 3.- Se ha llevado a cabo un estudio sistemático de la reacción de alquilación con distintos organolíticos arílicos, obteniéndose excelentes resultados de rendimiento y regioselectividad (en los casos en los que el material de partida presentó varias posiciones activadas). La reacción es independiente de la naturaleza electrónica del organolítico y del sustituyente de la alquilsulfona, pudiéndose incluso obtener arilacetilenos alquilsustituídos con excelentes resultados. Así mismo, ha sido posible alquilar compuestos con interés biológico como el estradiol, o llevar a cabo la síntesis de 3-alquilbenzofuranos mediante una reacción en tres etapas.
- 4.- Ha sido posible alquilar compuestos heteroaromáticos de forma regioselectiva en las posiciones activadas del anillo, y en las posiciones no activadas, mediante el empleo de los correspondientes compuestos halogenados. Así mismo, se ha llevado a cabo la síntesis de compuestos dialquilados, y la obtención de diheteroaril acetilenos mediante el empleo de organomagnesianos.
- 5.- Se ha llevado a cabo la alquilación de diversos metalocenos, pudiéndose obtener varios dimetalocen acetilenos, mediante el empleo de dicha metodología.
- 6.- Un estudio exhaustivo de la reacción mediante cálculos computacionales demostró que el mecanismo más viable para la reacción de alquilación consiste en una primera etapa de adición tipo *anti*-Michael (adición 1,3) del organolítico a la alquilsulfona, favorecida por la coordinación del Li al oxígeno sulfonílico, seguida de una segunda etapa de eliminación del grupo sulfonilo, para generar los correspondientes alquinos disustituídos. Así mismo, el estudio mostró los factores que rigen la adición en la posición α o β .
- 7.- Se ha llevado a cabo la síntesis de inol éteres mediante reacción de las alquil sulfonas y alcóxidos metálicos.

5. Sulfonylacetylenes as alkynylating reagents

Acetylene chemistry has become an increasingly attractive topic for chemists due to its importance in the synthesis of bioactive natural products and new materials as well as in biochemistry.¹¹ This chemistry is connected with a large number of synthetic fields such as alkyne hydroamination,² Pd-Catalyzed Cross-Coupling,³ olefin metathesis,⁴ [2+2+2] cycloaddition arene formation,⁵ and click chemistry.⁶ In particular, 1,3-dipolar cycloadditions have been applied as ligation tool in polymer and material sciences,⁷ in biology for bioconjugates, and in medicinal chemistry. In the new materials field, the triple bond has played a central role in the conjunction of different nano-scale molecules, such as furrelenes, nano-tubes or porphyrins, mainly due to the excellent conjugation existing in nano-molecules joined by a triple bond. Therefore, the development of new methodologies for the synthesis of alkynes is crucial for the progress of all these fields.

The main alkynylation methods currently used in the formation of the Csp-Csp³ and Csp-Csp² bonds are collected in Scheme 5.1. Reactions of *metal-acetylides with alkyl halides*²¹⁰ (**a**-methods, Scheme 5.1) are typically used for the Csp-Csp³ bond formation, but they only work satisfactorily with primary alkyl halides,¹¹ mainly due to their competition with elimination reactions.^{12, 13} Thus, indirect methods usually requiring long synthetic sequences are necessary for preparing *sec*-alkyl- and *tert*-alkyl-alkynes,¹⁴ determining that the formation of Csp-Csp³ bonds under more satisfactory conditions remains currently as a challenge. The **b**-methods (Scheme 5.1) illustrate the three approaches used for creating the Csp-Csp² bonds of aryl-alkynes and conjugated enynes. The most general and widely used is the well-known *Sonogashira cross-coupling reaction* (**b.1**, Scheme 5.1).¹⁵ It starts from aryl or alkenyl halides and terminal alkynes and requires the presence of a palladium (0) catalyst and a copper source (co-catalyst). Although the scope of this reaction is quite general,

¹ P. J. Stang, F. Diederich, *Modern Acetylene Chemistry*, VCH: Weinheim, **1995**.

² N. T. Patil, V. Singh, *J. Organomet. Chem.* **2010**, *696*, 419.

³ E. Negishi, G. Wang, H. Rao, Z. Xu, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3151.

⁴ A. M. Lozano-Vila, S. Monsaert, A. Bajek, F. Verpoort, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4865.

⁵ B. R. Galan, T. Rovis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2830.

⁶ J. E. Hein, V. V. Fokin, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1302.

⁷ R. K. Iha, K. L. Wooley, A. M. Nystrom, D. J. Burke, M. J. Kade, Matthew, C. J. Hawker *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5620.

¹⁰ L. Brandsma, *Preparative Acetylenic Chemistry*, 2nd ed.; Elsevier: Amsterdam, **1988**.

¹¹ a) M. Buck, J. M. Chong, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *42*, 5825; b) M. Eckhardt, G. C. Fu *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13642.

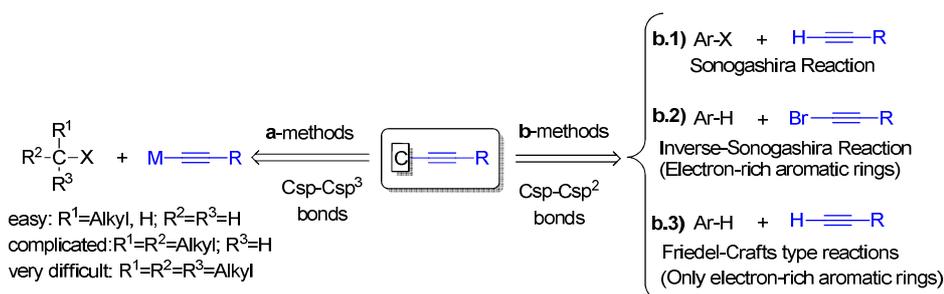
¹² a) J. Caiero, J. Pérez-Sestelo, L. A. Sarandeses *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 741-746; b) G. Attenhoff, S. Würtzb, F. Glorius *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2925.

¹³ a) R. H. Pouwer, C. M. Williams, A. L. Raine, J. B. Harper *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 241; b) T. Ooi, D. Uruguchi, N. Kagoshima, K. Maruoka *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5679.

¹⁴ a) B. M. Trost, A. H. Weiss *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 963; b) L. Lin, R. Wang *Current Org. Chem.* **2009**, *13*, 1565; c) E. Tyrrell *Current Org. Chem.* **2009**, *13*, 1540; d) G. Blay, A. Monléon, J. R. Pedro *Current Org. Chem.* **2009**, *13*, 1498.

¹⁵ a) R. Chichilla, C. Nájera *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874; b) M. M. Heravi, S. Sadjavi *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7761; c) H. Doucet, J.-C. Hierso *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 834; c) R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084.

special conditions are often required for the coupling of electron-rich Csp^2 components³¹⁹ (which interfere with the oxidative addition step) or electron-poor alkynes²⁰ (which does not form the copper acetylide intermediates). A more recent strategy for preparing aryl-alkynes is the *inverse-Sonogashira type reaction* (**b.2**, Scheme 5.1),⁽⁴²¹⁻²⁵⁾ in which the alkyne source is typically a bromo-alkyne which only react with strongly activated C-H bonds of aromatic rings under palladium, nickel, or copper catalysis. Finally, a third approach, based on a *gold-catalyzed Friedel-Crafts type addition*, has been reported (**b.3**, Scheme 5.1).^{526, 27} It is only successful for highly electron-rich aromatic rings (e.g., 2,4,6-trimethoxyphenyl groups, thiophenes or indols) and electron-poor terminal alkynes or TIPS substituted alkynyl-iodonium salts derivatives (**b.3**, Scheme 5.1).



Scheme 5.1

As it can be deduced from these precedents, the creation of Csp-Csp^2 bonds is a well solved problem from a synthetic point of view. However, all these methods have some limitations derived from the price of the catalytic systems and, mainly, from the waste generated in reactions catalyzed by Pd, which seriously limits their use by the pharmaceutical industry. In 2007, the most important pharmaceutical companies, along with the ACS Green Chemistry Institute, reported a list of the most important aspirational reactions²⁸ (defined as

¹⁹ S. L. Hegedus, *Organometallics in Synthesis*; Ed. M. Schlosser, Wiley-VCH: New York, **2002**.

²⁰ a) N. Yoneda, S. Matsuoka, N. Miyaura, T. Fukuhara, A. Suzuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 2124; b) T. Sakamoto, F. Shiga, A. Yasuhara, D. Uchiyama, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Synthesis* **1992**, 746; c) N. G. Kundu, S. K. Dasgupta, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 2657; Para excepciones véase: d) T. Eckert, J. Ipaktschi, *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 327.

²¹ V. K. Kanilin, D. N. Paschenko, F. M. She, *Mendeleev Commun.* **1992**, *2*, 60.

²² K. Kobayashi, M. Arisawa, M. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8528.

²³ a) I. V. Seregin, V. Ryabova, V. Gevorgyan, *J. Am Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7742; b) Y. Gu, X. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 763; c) M. Tobisu, Y. Ano, N. Chatani, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3250.

²⁴ F. Besselièvre, S. Piguel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9553.

²⁵ N. Matsuyama, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4156.

²⁶ T. de Haro, C. Nevado, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1512.

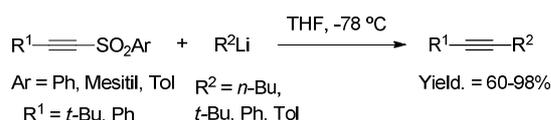
²⁷ a) J.P. Brand, J. Charpentier, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9346; b) J. P. Brand, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7304; c) Y. Li, J. P. Brand, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6743; d) Y. Li, J. Waser, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1763.

²⁸ D. J. C. Constable, P. J. Dunn, J. D. Hayler, G. R. Humphrey, J. L. Jr. Leazer, R. J. Linderman, K. Lorenz, J. Manley, B. A. Pearlman, A. Wells, A. Zaks, T. Y. Zhang *Green Chem.* **2007**, *9*, 411.

"those that companies would like to use, if they were available, as they offer potentially cleaner synthetic approaches to the current art"). One of the first in the ranking was the direct C-H activation of arenes for performing coupling reactions avoiding the use of transition metals as catalysts and aryl halides as starting materials. It means that the search of new methods fulfilling these requirements also remains currently as a challenge.

The synthesis of alkynes by reaction of radical or nucleophilic species with arylsulfonylacetylenes is a useful method that solves some of the problems above indicated for preparing alkynes, thus constituting a valuable alternative to the so far applied methods.²⁹ But, although they were reported many years ago, its synthetic usefulness was not exploded until the last few years.

The first example of synthesis of alkynes based on the "anti-Michael" nucleophilic addition of organometallics to sulfonyl acetylenes, was reported by Truce *et al.* in 1979.⁵³ In this note, the reactions of RLi and RMgX (R = alkyl and aryl) with phenyl and *t*-butyl arylsulfonylacetylenes to afford the corresponding acetylenes under very smooth conditions (-78 °C, THF) were reported (Scheme 5.2).



Scheme 5.2

Despite the tremendous synthetic potential of this reaction, it was barely used,⁵⁵ being almost forgotten without leading to further develop. It was our accidental rediscovery, working with the *ortho*-sulfinyl benzyl carbanions, what determined us to achieve its development.

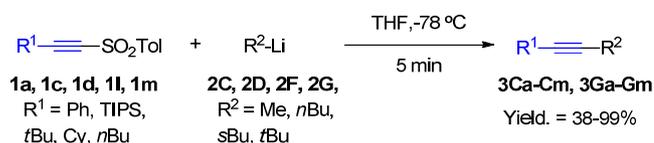
First we studied the Csp-Csp³ bond formation in the reaction between alkyl-organolithium compounds (Li-Csp³) and sulfonyl acetylenes. This strategy would provide an interesting alternative to the methods based on reactions of metal acetylides with alkyl halides for preparing alkyl acetylenes. The reaction of **1a** (R¹ = Ph) with *n*-BuLi **2C** in THF afforded, in less than 5 minutes at -78 °C, **3Ca** in excellent yield (Scheme 5.3). The Michael addition product was not detected. Smaller (MeLi **2F**) and bulkier (*s*-BuLi **2G** and *t*-BuLi **2D**) reagents gave the corresponding alkyl phenyl acetylenes in very high yields, indicating a rather low influence of the size of the organolithium on the reaction course and demonstrating that the method can be applied to the synthesis of

²⁹ J. L. García Ruano, J. Alemán, A. Parra, L. Marzo *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1577.

⁵³ R. L. Smorada, W. E. Truce, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3444.

⁵⁵ C.-Y. Cheng, M. Isobe, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9957.

any aryl alkyl alkynes, regardless the nature (primary, secondary or tertiary) of the alkyl residue (Scheme 5.3). Terminal alkyl acetylenes can be prepared by reaction of **1m** ($R^1 = \text{TIPS}$) with the desired alkyllithium and further desilylation. Like in the previous case, yields were almost quantitative regardless the nature (primary, secondary or tertiary) of the carbon joined to metal (Scheme 5.3). The method was also used for obtaining 1,2-dialkyl acetylenes by reaction of alkyl 2-*p*-tolylsulfonylacetylenes with tertiary, secondary, and primary alkyllithiums. Reactions of **1d** ($R^1 = t\text{-Bu}$) also occurred in almost quantitative yields, as well as reactions of **1l** ($R^1 = \text{Cy}$) with **2C**, **2G** and **2D** (Scheme 5.3). Starting from **1c** ($R^1 = n\text{-Bu}$), the yields were lower despite total conversion was observed by NMR. The reaction fails with *t*-BuLi **2D**, affording only the Michael adduct. Although the product cannot be afforded by this reaction, it has been obtained in almost quantitative yield by reaction of *n*-BuLi **2C** with *t*-butyl *p*-tolylsulfonylacetylene **1d**, which suggests that the method can be applied to the synthesis of any kind of dialkylacetylene under very mild conditions.



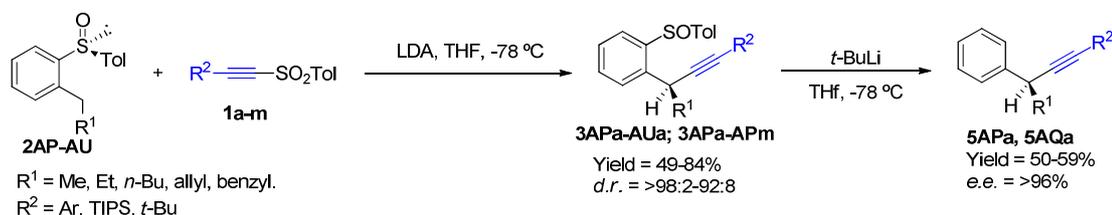
Scheme 5.3

Taking advantage of the efficiency of the *ortho*-sulfinyl groups in the stabilization of benzyl carbanions,⁶⁵⁶ and taking into account our previous experience in asymmetrically functionalizing these structures,⁵⁷ we then explored an asymmetric version of the alkylation reaction with the *ortho*-sulfinyl benzylcarbanions, for creating enantioenriched propargylic centers lacking of heteroatoms (Scheme 5.4). Under the standard conditions (THF, -78 °C), the benzyl lithium generated by reaction of LDA with **2AP** reacted with aryl substituted sulfonyl acetylenes (**1a-1h**) for 20-30 minutes and the reaction mixtures were further protonated with NH_4Cl at -78 °C, affording good yields of the alkynyl derivatives with an almost complete stereoselectivity in all the cases (Scheme 5.4). A similar behavior was observed in reactions with **1d** and **1m** ($R^2 = t\text{-Bu}$, TIPS), whereas **1l** ($R^2 = \text{Cy}$), bearing propargylic protons gave the allenic sulfone (obtained from deprotonation **1l**), with the acidity

⁵⁶ For a review in chiral auxiliaries, see: F. L. Eliel, *Asymmetric Synthesis*; Ed. J. Morrison; Academia Press, Inc. London **1983**; vol 2, pág. 125.

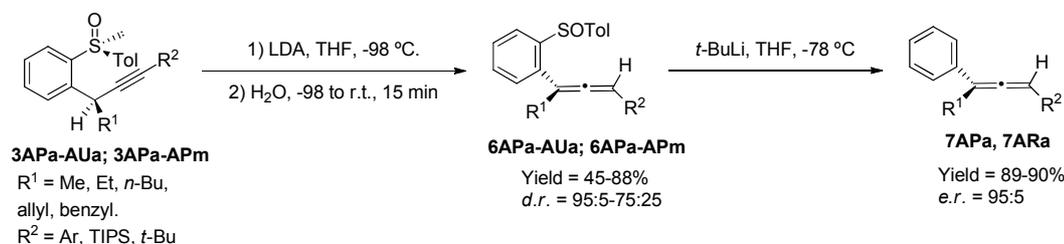
⁵⁷ For recent reviews, see: a) H. Pellissier, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 5559; b) G. Nenadjenko, A. L. Krasovskiy, E. S. Balenkova, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 12481; c) J. L. García Ruano, J. Alemán, M. B. Cid, M. A. Fernandez-Ibanez, M. C. Maestro, M. R. Martín, A. M. Martín Castro, *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis*; Eds. T. Toru, C. Bolm; Wiley-VCH: Weinheim, **2008**; pág. 55; y referencias citadas en este apartado del libro; d) M. C. Carreño, G. Hernández-Torres, M. Ribagorda, A. Urbano, *Chem. Commun.* **2009**, 6129; e) C. Bauder, J. Martínez, X. J. Salom-Roig, *Current Organic Synthesis* **2013**, 6, 885.

of such protons and the moderated reactivity of the stabilized benzyl carbanions as the possible responsables of this failure. The obtained results starting from benzyl carbanions bearing other alkyl groups at the benzylic position were similar. After removal of the sulfinyl group with *t*-BuLi, these reactions allow the creation of chiral aryl-propargyl centers in high enantiomeric purity.



Scheme 5.4

The isomerization of the previously synthesized propargylic centers to their corresponding allenes by treatment of sulfoxides **3** with LDA at $-98\text{ }^\circ\text{C}$, and further addition of H_2O from $-98\text{ }^\circ\text{C}$ to r.t., gave the desired allenes in good yields and excellent diastereoselectivity in every cases, except when $R^2 = p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ or *t*-Bu (Scheme 5.5). It was also possible to carry out the reaction in one pot from the corresponding sulfoxide **2** and sulfone **1**, by using 2.5 equivalent of LDA at $-98\text{ }^\circ\text{C}$, and quenching the reaction mixture with H_2O , without erosion in the diastereoselectivity. Finally, removal of the sulfinyl group of compounds **6APa** and **6ARa** can be easily performed by reaction of these substrates with *t*-BuLi, without erosion in the optical purity of the resulting allenes (Scheme 5.5).

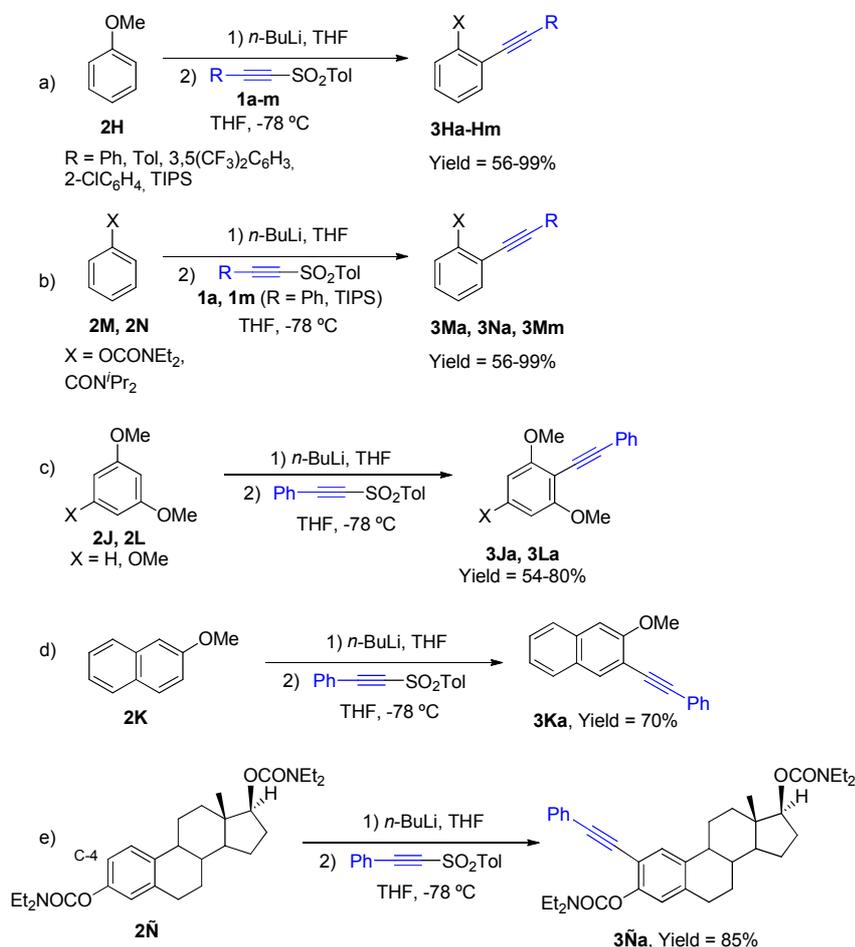


Scheme 5.5

Later we studied the Csp-Csp^2 bond formation in the reaction between sulfonyl acetylenes and aryl-organolithium compounds, obtained through *ortho*-lithiation, halogen lithium exchange or C-H activation processes.

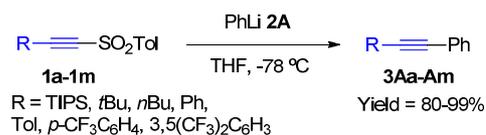
Organolithiums resulting in the *ortho*-lithiation processes (thus avoiding the use of haloderivatives as starting materials), have been successfully used in reactions with sulfonyl acetylenes (Scheme 5.6). Thus,

anisole reacted with *n*-BuLi and different sulfonylated arylacetylenes (regardless the electronic density of the aryl ring) and TIPS derivatives forming *ortho*-alkynyl anisoles in good yields (eq. a, Scheme 5.6). Other *ortho* directing groups, like diethylcarbamate **2M** and *N,N*-diisopropyl carboxamide **2N**, also provided good results under smooth conditions (eq. b, Scheme 5.6). It was remarkable the 80% yield obtained in the alkylation at r.t. of the electron-rich 1,3,5-trimethoxybenzene ring **2L** despite the lower acidity of its protons (**3La**, eq. c, Scheme 5.6). These alkylation reactions were sensitive to electronic and steric factors, resulting in highly regioselective processes. Thus, 1,3-dimethoxybenzene **2J** mainly yielded the alkynyl derivative at C-2 **3Ja** (doubly activated by the two methoxy groups, eq. c, Scheme 5.6), whereas the 2-methoxynaphthalene **2K**, almost exclusively afforded the 3-alkynyl derivative **3Ka** (C-3 less hindered than C-1, eq. d, Scheme 5.6). A similar effect was observed for the estradiol derivative **2Ñ**, which only evolved into the alkynyl derivative at C-4 **3Ña** (eq. e, Scheme 5.6).



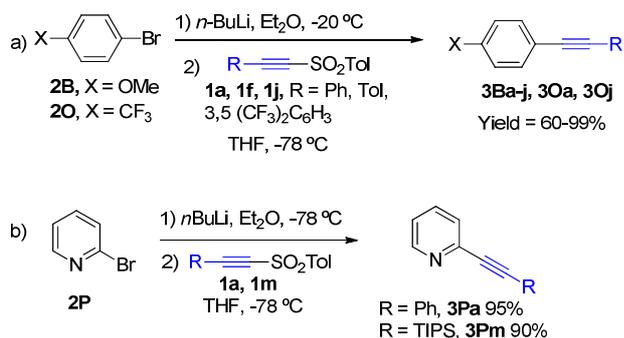
Scheme 5.6

Then, the reaction between the commercially available PhLi **2A**, with different sulfones (**1a-1m**) was studied. Diarylalkynes were afforded in high yields under mild conditions, no matter the electronic character of the aromatic substituent of the sulfone (Scheme 5.7). The reaction gave also good results with sulfones **1d** and **1m** (R = *t*-Bu and TIPS), whereas sulfonyl acetylenes bearing acidic protons such as **1c** (R = *n*-Bu), gave only the Michael addition product (Scheme 5.7).



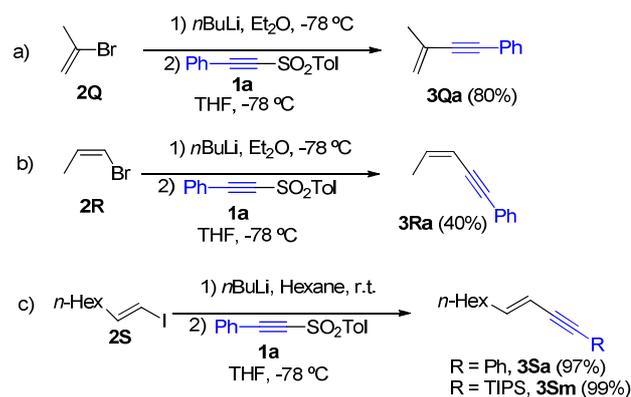
Scheme 5.7

The halogen-lithium exchange gave us access to the alkylation of the non-activated positions. Thus, the lithiation and alkylation of **2B** and **2O**, showed us that the increase of the electronic density of the aryl moiety at the nucleophile did not have any consequence on the reactivity or the yield of these reactions (eq. a, Scheme 5.8). Analogously, the alkylation of the 2-bromopyridine **2P** was also successful (eq. b, Scheme 5.8).



Scheme 5.8

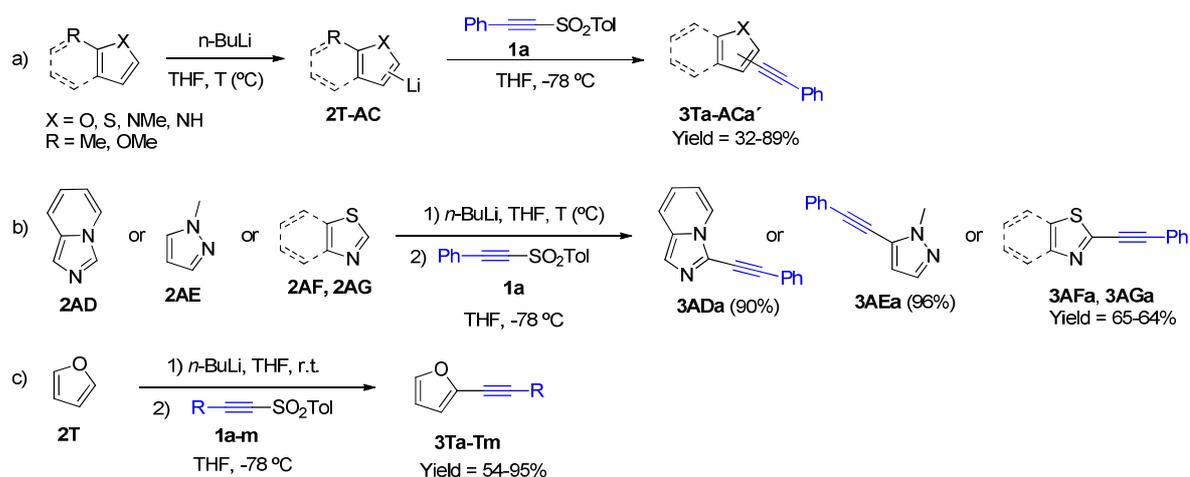
The same methodology was useful for preparing enynes, by reaction of sulfonyl acetylenes with alkenyllithium **2Q**, **2R** and **2S** (Scheme 5.9). Interestingly, configuration of the double bond at the reagent was preserved during the reaction.



Scheme 5.9

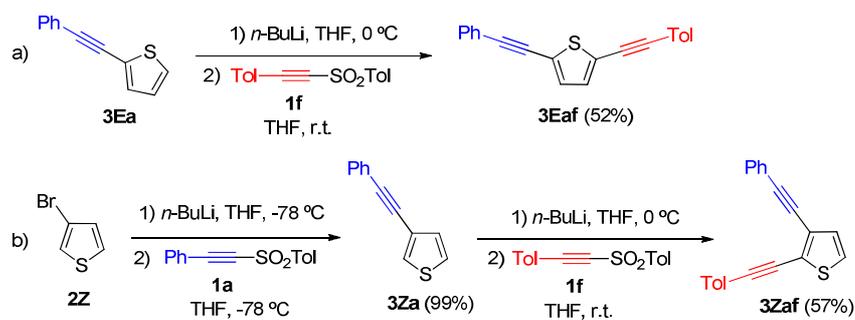
The easy activation of different heterocyclic C-H bonds with lithium salts provided a very simple and direct method for their alkynylation (Scheme 5.10). Thus, furane derivatives (**2T-2X**), thiophene derivatives (**2E, 2Y**), *N*-methylpyrrole **2AA** and *N*-methylindol **2AB**, were efficiently alkynylated in its α -position (eq. a, Scheme 5.10). Interestingly, *N*-methylindole was alkynylated at C-2, whereas the regioselectivity changes starting from the bulkier TIPS derivative **2AC**, which was alkynylated at C-3. Moreover, imidazopyridine **2AD**, *N*-methylpirazole **2AE**, and the benzothiazole derivatives (**2AF, 2AG**) also reacted under the standard mild conditions, which contrast with the usually harsh conditions and long synthetic sequences usually required for the preparation of these alkynylated heterocycles (eq. b, Scheme 5.10) by using other procedures.¹¹⁰ Several sulfonyl acetylenes were studied in their reaction with furane **2T** under the standard conditions (eq. c, Scheme 5.10). Electron donating groups decreased the reactivity (58% yield of **3Tb**), whereas electron-withdrawing groups increased it (95% yield of **3Tk**), which was not unexpected taking into account the effect of these groups on the electrophilic character of the triple bond. The reaction was also compatible with the presence of *ortho*-substituents (**1h**), but alkyl substituents (**1d, 1l**) yielded the corresponding Michael adducts. A negative influence of the steric effects of these substituents must be less relevant because the even larger TIPS group, present at **1m**, was not a handicap in its reaction (**3Tm** is formed in 54% yield). Compound **3Tm** was important because it can be deprotected and functionalized, thus making possible the preparation of alkyl acetylenes that cannot be obtained by direct reaction.

¹¹⁰ S. H. Kim, S. Chang, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1868.



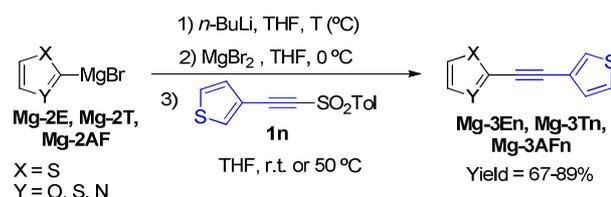
Scheme 5.10

The absence of 2,5-dialkynylheterocycles in the reaction mixtures obtained from unsubstituted heterocycles **2** (Scheme 5.10) suggested the lower reactivity of their monoalkynyl derivatives **3** and allowed their use as starting materials in subsequent functionalization processes based on the C-H activation of the other α -position (C-5). In this sense, starting from **3Ea**, we were able to prepare 2,5-dialkynylthiophene **3Eaf**, bearing two different acetylenic moieties at the activated positions (eq. a, Scheme 5.11), which was not easily obtained with other methodologies. Moreover, starting from the 3-bromothiophene **2Z** we were able to obtain **3Za**, with an acetylenic moiety in C-3, and prepare **3Zaf** in a subsequent reaction, in a high regioselective manner (eq. b, Scheme 5.11).



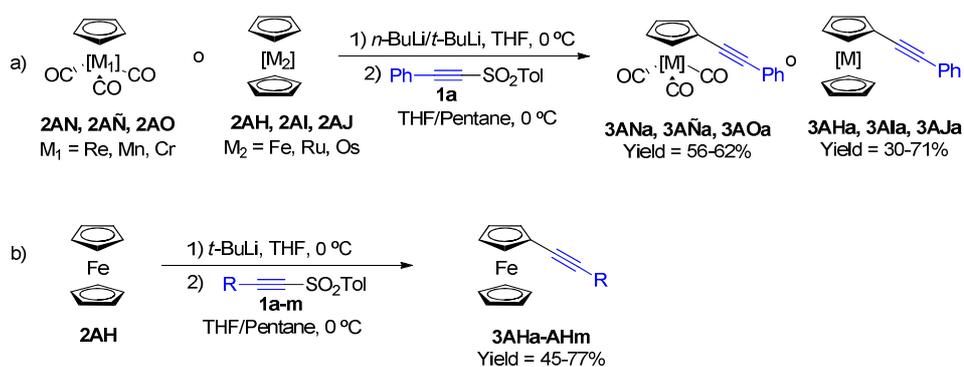
Scheme 5.11

Then we explored the reactivity of different heteroaryl magnesium reagents, revealing that the Grignard reagents, working at rt, were as efficient as the organolithiums at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in their *anti*-Michael reactions with alkynyl sulfones. Thus, the reaction of Grignard compounds **Mg-2E**, **Mg-2T**, and **Mg-2AF** reacted with sulfone **1n** providing the corresponding diheteroaryl acetylenes **Mg-3En**, **Mg-3Tn**, and **Mg-3AFn** in good yields, which confirmed the potential of our methodology for preparing diheteroaryl acetylenes (Scheme 5.12).



Scheme 5.12

The importance of alkynyl metallocenes as precursors of new materials confers a special interest to the search of new alkynylation processes of these structures.¹¹³ After optimization of the lithiation conditions, metallocenes **2AH-2AO** were alkynylated in moderate to good yields (eq. a, Scheme 5.13). Taking into account that the methodologies described before involved large synthetic routes, here we present an excellent alternative for their synthesis. Then, we studied the reaction of ferrocene **2AH** with different acetylenic sulfones (eq. b, Scheme 5.13). Aryl sulfonyl acetylenes gave good results (despite the electronic nature of the substituents presents, **1a-1k**), as well as **1m** (R = TIPS), but when alkyl substituents were present in the acetylene (**1l**, **1d**), only the Michael adducts were obtained.



Scheme 5.13

¹¹³ a) M. S. Inkpen, T. Albrecht, N. J. Long, *Organometallics* **2013**, 32, 6053; b) T. Kitagawa, H. Matsubara, K. Komatsu, K. Hirai, T. Okazaki, T. Hase, *Langmuir* **2013**, 29, 4275.

Employing this methodology we were also able to synthesize dimetalocene acetylenes with two different metallocenic residues, like **3Alñ** and **3Aññ**, in moderate to good yield (Scheme 5.14). These compounds present a large interest in the new materials field.⁷¹¹⁸¹¹⁸



Scheme 5.14

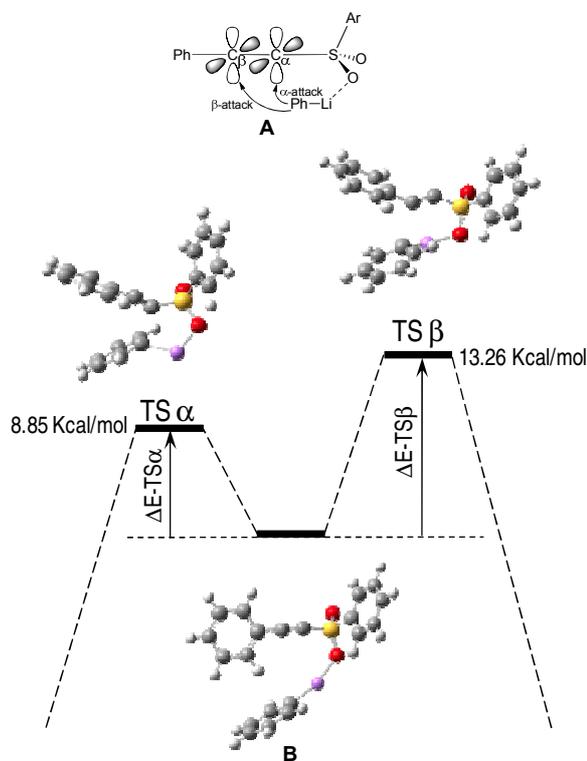
Our mechanistic proposal for explaining these reactions consist on an *anti*-Michael addition of the organolithium to the sulfone, followed by an elimination step of the sulfonyl group. To justify this unexpected behavior of sulfonyl acetylenes, we performed quantum chemistry calculations using the Gaussian 09 code,¹²⁶ with DFT theory, using the B3LYP functional.^{127, 128} The NBO study and the molecular orbital analysis of the optimized geometry of the phenylethynyl phenylsulfone **1A** (using level B3LYP/6-31+G(d,p)) suggested that the nucleophilic attack should take place through the most typical Michael approach. Then, we carried out further DFT calculations (using level B3LYP/6-311+G(3df,2p), including ZPE (zero point energy) corrections and solvent effects (THF) using PCM (polarizable continuum model)), to study the reaction of **1A** with PhLi. Beginning from non-associated starting materials, the calculations indicate the formation of a complex, with the nucleophile coordinated to the electrophile by association of the lithium to one of the sulfonyl oxygens (**B**, Scheme 5.15), which corresponds to a minimum in the potential energy surface. From this point, two transition states are possible, the first one corresponding to the α -attack (**TS α**), and the β -attack (**TS β**). The first one, when THF is included in the simulation, is favored by 4.4 Kcal/mol with respect to that of the β -attack, which would explain the complete selectivity observed in these reactions (Scheme 5.15). These calculations were also able to predict that this tendency is maintained for the different studied substrates, except for the reaction of PhLi

¹¹⁸ For Fe and Ru compounds, see: a) S. Kato, M. Kivala, W. B. Schweizer, C. Boudon, J.-P. Gisselbrecht, F. Diederich, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8687; b) M. Sato, Y. Kubota, Y. Kawata, T. Fujihara, K. Unoura, A. Oyama, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2282; c) A. Korotvicka, I. Cisarova, J. Roithova, M. Kotora, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4200; d) Y. Masuda, C. Shimizu, *J. Phys. Chem.* **2006**, *110*, 7019; e) K. Kaleta, F. Strehler, A. Hildebrandt, T. Beweries, P. Arndt, T. Ruffer, A. Spannenberg, H. Lang, U. Rosenthal, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12672; f) L. Becker, F. Strehler, M. Korb, P. Arndt, A. Spannenberg, W. Baumann, H. Lang, U. Rosenthal, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 3061; For Re and Mn compounds, see: g) A. S. Romanov, J. M. Mulroy, M. Y. Antipina, T. V. Timofeeva, *Acta Cryst.* **2009**, *C65*, m431.

¹²⁷ A. D. Becke *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372.

¹²⁸ C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1998**, *37*, 785.

with *n*-butyl 2-phenylsulfonylacetylene **1B**, where the **TS β** is the most stable, explaining why in this case the Michael adduct was obtained.



Finally, a new synthetic approach for the synthesis of ynol-ethers has been described. Ynol ethers are well-known structures in organic synthesis, whose interest has increased in recent years.⁽¹³⁵⁻¹⁴²⁾ Many of the reported methods for preparing ynol ethers have a limited scope⁸¹⁴³ and others, more general, require several

¹³⁵ C. J. Reider, K. J. Winberg, F. G. West, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7504.

¹³⁶ V. Tran, T. G. Minehan, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6588.

¹³⁷ a) X. Y. Mak, R. P. Ciccolini, J. M. Robinson, J. W. Tester, R. L. Danheiser, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9381; b) D. I. MaGee, M. Ramaseshan, *Synlett*, **1994**, 743; c) D. I. MaGee, M. Ramaseshan, J. D. Leach, *Can. J. Chem.* **1995**, 2111.

¹³⁸ a) Y. E. Türkmen, T. J. Montavon, S. A. Kozmin, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9062; b) W. Zhao, Z. Wang, J. Sun, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6209; c) L. Zhang, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10204.

¹³⁹ R. L. Funk, G. L. Bolton, K. M. Brummond, K. E. Ellestad, J. B. Stallman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 7023.

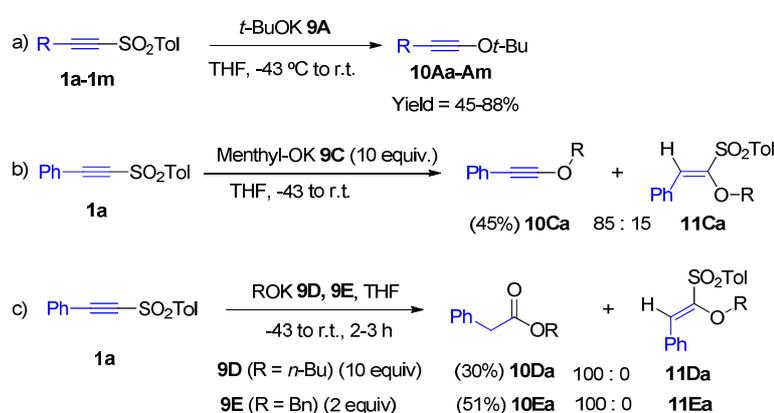
¹⁴⁰ H. Cai, Z. Yuan, G. Zhu, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8682.

¹⁴¹ Y. Bai, J. Yin, W. Kong, M. Maoa, G. Zhu, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7650.

¹⁴² W. Cui, J. Yin, R. Zheng, C. Cheng, Y. Bai, G. Zhu, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3487.

¹⁴³ a) A. Moyano, F. Charbonnier, A. E. Green, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2919; b) S. Raucher, B. L. Ray, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2332.

steps and the manipulation of potentially explosive diazo compounds.^{144, 145} After optimization of the reaction conditions (0.2 mmol **1**, 0.4 mmol **9**, THF, -43 °C to r.t.), the reaction of *t*-BuOK **9A** afforded good to excellent yields with aryl acetylenic sulfones (**1a-1i**), as well as with **1m** (R = TIPS). Sulfone **1l**, that has acidic protons, gave the sulfonyl allene derived from deprotonation of the propargylic position and isomerization, whereas **1d** gave only the Michael adduct (eq. a, Scheme 5.16). Reactions with alkoxides derived from secondary alcohols (**9C**) were less satisfactory, because mixtures of the olefin and the acetylene were always obtained. In this case, the use of an excess of the alkoxide yielded the ynol ether as the major product (eq. b, Scheme 5.16). A similar behavior was observed with primary alkoxides, but the low stability of the resulting ynol ether determined their immediate hydrolysis into the corresponding ester (eq. c, Scheme 5.16).



Scheme 5.16

Conclusions:

- 1.- This methodology allows the formation in good yields of any kind of Csp-Csp³ bonds, regardless the primary, secondary or tertiary nature of the alkyl substituent.
- 2.- An asymmetric version of the alkylation reaction has been developed with *ortho*-sulfinyl benzyl carbanions. Their asymmetric isomerization into their corresponding optically pure allenes can be achieved under appropriated conditions.

¹⁴⁴ J. R. Sosa, A. A. Tudjarian, T. G. Minehan, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5091.

¹⁴⁵ a) K. Jouvin, A. Bayle, F. Legrand, G. Evano, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1652; b) K. Jouvin, A. Coste, A. Bayle, F. Legrand, G. Karthikeyan, K. Tadiparthi, G. Evano, *Organometallics* **2012**, *31*, 7933.

3.- For the formation of Csp-Csp² bonds, a systematic study of the alkynylation reaction with aryl organolithium compounds has been carried out, achieving excellent results (yields and regioselectivity), and demonstrating that the reaction was not dependant on the electronic character of the organolithium or the substituent of the sulfonyl acetylene. Moreover, non-activated positions of the aryl rings can also be alkynylated starting from their corresponding haloderivatives.

4.- The methodology has been applied to the alkynylation of heteroaromatic and metallocenic compounds, being also possible to obtain dialkynyl thiophenes, or carry out the reaction with Grignard reagents at higher temperature with good results. Also diheteroaryl and dimetallocene acetylenes were synthesized in good yields.

5.- An exhaustive theoretical study of the reaction mechanism showed up that the “*anti*-Michael” approach is the most favorable one, with the coordination between the Li and the oxygen from the sulfone being the key intermediate.

6.- A new methodology to synthesize ynol ethers from sulfonyl acetylenes and potassium alcoxides has been described.

6. Parte experimental

6.1. Procedimientos generales

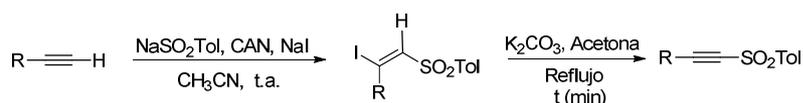
Todas las reacciones se realizaron en un matraz bajo agitación magnética y los disolventes utilizados en cada caso se emplearon sin purificación previa. La evaporación de los disolventes se realizó a presión reducida en un rotavapor. Para las cromatografías en placa fina analíticas se emplearon cromatofolios F254 de gel de sílice 60 Merck (Art. 5554) y se revelaron con luz ultravioleta y/o permanganato potásico y/o ácido fosfomolibdico. Las cromatografías en columna (flash) se realizaron empleando, como fase estacionara, gel de sílice 60 Merck (230-400 mesh ASTM). El eluyente empleado se indica en cada caso. Las proporciones de disolventes indicadas son siempre volumen-volumen.

Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro *Perkin-Elmer 241 MC*. En cada caso se indican tanto el disolvente utilizado como la concentración c (g/100 ml). Los espectros de masas (EM) se registraron en un espectrómetro *Hewlett-Packard 5985* utilizando condiciones de electroespray. Los datos obtenidos están expresados en unidades de masa (m/z) y los valores entre paréntesis corresponden a las intensidades relativas respecto del pico base (100%). Los espectros de masas de alta resolución (EMAR) se registraron trabajando en electroespray a 70 eV. Los espectros de resonancia magnética nuclear se registraron sobre disoluciones de cloroformo deuterado (a menos que se especifique otro disolvente) en espectrómetros *Bruker AC-300*, utilizando la técnica FT (a 300.1 MHz para ^1H -RMN y a 75.0 MHz para ^{13}C -RMN). Los valores de los desplazamientos químicos δ se dan en unidades ppm, utilizando como referencia interna la señal del cloroformo deuterado a 7.26 ppm (^1H -RMN) o 77.0 ppm (^{13}C -RMN). Las multiplicidades aparecen dadas como s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuartete), quint (quintuplete), sext (sextuplete), hept (heptuplete), m (multiplete) y sa (singlete ancho). Todos los compuestos preparados mostraron una pureza superior al 96% en sus espectros de ^1H -RMN. Las proporciones diastereoisoméricas se establecieron por integración de señales bien separadas en los espectros de ^1H -RMN de las mezclas correspondientes o por HPLC cuyas condiciones de tipo de columna, flujo y proporción de disolventes se indican en cada caso.

6.2. Síntesis de las alquínil sulfonas de partida

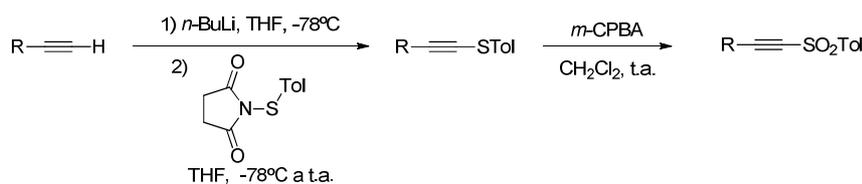
Cómo se comentó en el apartado 2.1, las alquínil sulfonas se prepararon mediante dos metodologías principales que se detallan a continuación.

Procedimiento general radicalico para la síntesis de alquínil sulfonas, método A:⁶³



Sobre un matraz que contiene las sales de NaI (1.2 mmol) y NaSO₂Tol (1.2 mmol), se añade una disolución del alquino correspondiente (1.0 mmol) en CH₃CN seco (5 mL) a t.a. A continuación se añade una disolución de nitrato cérico amónico (CAN, 2.5 mmol) en CH₃CN (10 mL) y se agita la mezcla a t.a. hasta que se observa desaparición del alquino terminal (seguido por TLC). Se filtra la mezcla sobre celita lavando con diclorometano (2x10 mL) para eliminar las sales, y se lava la fase orgánica con agua (2x20 mL) y con salmuera (2x20 mL). Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el producto mediante columna cromatográfica (6:1, Hexano/AcOEt). La olefina obtenida se disuelve en acetona (5 mL) y se añade K₂CO₃ (2.0 mmol), agitando la mezcla a reflujo hasta desaparición de la olefina de partida. Finalmente se purifica el producto por columna cromatográfica empleando el disolvente indicado en cada caso (o por recristalización en diclorometano para las reacciones a gran escala).

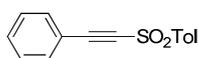
Procedimiento general aniónico para la síntesis de alquínil sulfonas, método B:



En un matraz bajo argón se añade una disolución del alquino terminal (2.0 mmol) en THF seco (5 mL) y se enfría la disolución a 0 °C. Sobre dicha disolución se añade *n*-BuLi (2.1 mmol, 2.5 M en hexano) y se agita mezcla 30 min, tras los cuales se deja subir la mezcla a t.a. durante 5 min y se enfría a -78 °C. A continuación se añade una disolución de *p*-toliltiosuccinimida (1.9 mmol) en THF seco (5 mL) y se agita la mezcla hasta

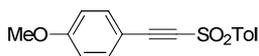
⁶³ V. Nair, A. Augustine, T. D. Suja, *Synthesis* **2002**, 2259.

desaparición de la *p*-toliltiosuccinimida (seguida por TLC). Se añade una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (5 mL). Se extrae con Et_2O (2x10 mL), y las fases orgánicas se lavan con salmuera (2x10 mL), se secan con MgSO_4 , y se evapora el disolvente a presión reducida. El tioéter obtenido se disuelve en diclorometano (5 mL) y se añade a t.a. mediante un embudo de adición una disolución de *m*-CPBA en diclorometano (previamente secada con MgSO_4). Se agita la mezcla hasta desaparición del tioéter de partida y del sulfóxido intermedio (seguida por TLC) y se añade una disolución de NaHSO_3 (1 mL) seguida de una disolución de NaHCO_3 (10 mL). La fase acuosa se extrae con diclorometano (10 mL) y las fases orgánicas se lavan con NaHCO_3 (10 mL), agua (10 mL) y salmuera (10 mL) consecutivamente. Se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el producto final mediante columna cromatográfica empleando el eluyente indicado en cada caso.



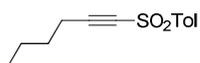
1-*p*-Tolilsulfonil-2-feniletino (1a): El producto se obtuvo siguiendo el método A. Tras purificación en columna cromatográfica (6:1, Hexano:AcOEt), o mediante recristalización

con diclorometano, se obtuvo el producto como un sólido amarillo con un rendimiento del 64%. Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.⁶³ $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.94 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.50-7.42 (m, 3H), 7.39-7.32 (m, 4H), 2.46 (s, 3H).



1-*p*-Tolilsulfonil-2-(*p*-metoxifenil)etino (1b): El producto se obtuvo siguiendo el método A. Tras purificación en columna cromatográfica (6:1, Hexano:AcOEt), se

obtuvo el producto como un sólido amarillo con un rendimiento del 83%. Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.⁶³ $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.44 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 162.1, 145.2, 139.2, 134.7, 129.9, 127.4, 114.5, 109.6, 94.2, 84.9, 55.5, 21.7.

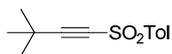


1-*p*-Tolilsulfonil-2-butiletino (1c): El producto se obtuvo siguiendo el método B. Tras purificación en columna cromatográfica (6:1, Hexano:AcOEt), se obtuvo el producto como

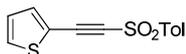
un sólido amarillo con un rendimiento del 72%. Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.¹⁴⁷ $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.35 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.49-1.56 (m, 2H), 1.33-1.39 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

¹⁴⁷ N. Riddell, W. Tam, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1934.

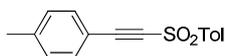
⁶³ V. Nair, A. Augustine, T. D. Suja, *Synthesis* **2002**, 2259.



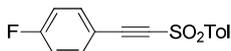
1-*p*-Tolilsulfonil-2-(*t*-butil)etino (1d): El producto se obtuvo siguiendo el método B. Tras purificación en columna cromatográfica (6:1, Hexano:AcOEt), se obtuvo el producto como un sólido blanco con un rendimiento del 62%. Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.^{64c} **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 0.99 (s, 9H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃):** δ = 144.9, 139.3, 129.8, 127.1, 103.6, 77.1, 29.7, 27.9, 21.6. **EMAR: [M]⁺** calculada para C₁₃H₁₆O₂S: 236.0871; encontrada: 236.0865.



1-*p*-Tolilsulfonil-2-(2'-tienil)etino (1e): El producto se obtuvo siguiendo el método A. Tras purificación en columna cromatográfica (6:1, Hexano:AcOEt), se obtuvo el producto como un sólido marrón con un rendimiento del 82%. **P.f.** = 55-57 °C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.89 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.85-7.82 (m, 3H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃):** δ = 145.7, 143.1, 136.8, 135.7, 135.5, 130.0, 128.9, 128.5, 64.5, 60.6, 21.8.

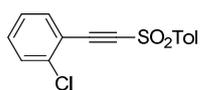


1-*p*-Tolilsulfonil-2-(*p*-tolil)etino (1f): El producto se obtuvo siguiendo ambos métodos. Tras purificación en columna cromatográfica (6:1, Hexano:AcOEt), se obtuvo el producto como un sólido amarillo con un rendimiento del 74% con el método A y un 96% con el método B. Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.⁶³ **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃):** δ = 145.2, 142.3, 139.1, 132.7, 130.0, 129.4, 127.4, 114.9, 93.7, 85.2, 21.8, 21.7.

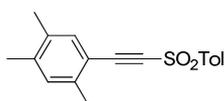


1-*p*-Tolilsulfonil-2-(*p*-fluorofenil)etino (1g): El producto se obtuvo siguiendo el método A. Tras purificación en columna cromatográfica (6:1, Hexano:AcOEt), se obtuvo el producto como un sólido amarillo con un rendimiento del 60%. **P.f.** = 75-77 °C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.95 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.39 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃):** δ = 164.3 (d, J_{C-F} = 253.5 Hz), 145.3, 138.8, 135.0 (d, J_{C-F} = 9.0 Hz), 129.9, 127.4, 116.2 (d, J_{C-F} = 21.7 Hz), 114.1 (d, J_{C-F} = 3.7 Hz), 91.7, 85.6, 21.7. **EMAR: [M]⁺** calculada para C₁₅H₁₁FO₂S: 274.0464; encontrada: 274.0466.

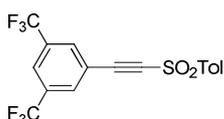
⁶⁴ c) R. K. Tykwinski, B. L. Williamson, D. R. Fischer, P. J. Stang, A. M. Arif, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5235.



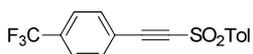
1-*p*-Tolilsulfonil-2-(2-clorofenil)etino (1h): El producto se obtuvo siguiendo el método A. Tras purificación en columna cromatográfica (6:1, Hexano:AcOEt), se obtuvo el producto como un sólido marrón con un rendimiento del 52%. **P.f.** = 80-82 °C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 8.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.44-7.40 (m, 3H), 7.32-7.27 (m, 1H), 2.50 (s, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃):** δ = 145.6, 138.8, 137.5, 134.3, 132.5, 130.0, 129.7, 127.5, 126.8, 118.5, 89.8, 89.5, 21.8. **EMAR: [M]⁺** calculada para C₁₅H₁₁O₂SCl: 290.0168; encontrada: 290.0160.



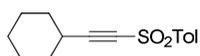
1-*p*-Tolilsulfonil-2-(2,4,5-trimetilfenil)etino (1i): El producto se obtuvo siguiendo el método A. Tras purificación en columna cromatográfica (6:1, Hexano:AcOEt), se obtuvo el producto como un sólido amarillo con un rendimiento del 67%. **P.f.** = 119-121 °C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.95 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃):** δ = 145.0, 141.0, 139.7, 139.5, 134.3, 133.7, 131.2, 129.8, 127.2, 114.8, 93.7, 88.5, 21.6, 19.9, 19.7, 18.9. **EMAR: [M]⁺** calculada para C₁₈H₁₈O₂S: 298.1028; encontrada: 298.1015.



1-*p*-Tolilsulfonil-2-(2,4,5-tris(trifluorometil)fenil)etino (1j): El producto se obtuvo siguiendo el método B. Tras purificación en columna cromatográfica (6:1, Hexano:AcOEt), se obtuvo el producto como un sólido blanco con un rendimiento del 85%. **P.f.** = 93-95 °C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.97-7.95 (m, 5H), 7.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃):** δ = 146.2, 137.9, 132.6 (c, *J*_{C-F} = 20.4 Hz), 132.5 (c, *J*_{C-F} = 2.4 Hz), 130.3, 127.9, 124.6 (c, *J*_{C-F} = 3.6 Hz), 122.4 (c, *J*_{C-F} = 162.8 Hz), 120.7, 88.2, 87.8, 21.8. **EMAR: [M]⁺** calculada para C₁₇H₁₀F₆O₂S: 392.0306; encontrada: 392.0310.



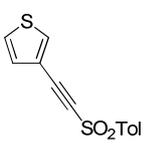
1-*p*-Tolilsulfonil-2-(2,4,5-trimetilfenil)etino (1k): El producto se obtuvo siguiendo el método B. Tras purificación en columna cromatográfica (6:1, Hexano:AcOEt), se obtuvo el producto como un sólido amarillo con un rendimiento del 77%. **P.f.** = 112-114 °C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.95 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.63 (s, 4H), 7.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃):** δ = 145.8, 138.6, 133.04, 132.9 (c, *J*_{C-F} = 19.5 Hz), 130.1, 127.7, 125.6 (c, *J*_{C-F} = 2.2 Hz), 123.3 (c, *J*_{C-F} = 162.7 Hz), 121.8, 90.3, 87.3, 21.8. **EMAR: [M]⁺** calculada para C₁₆H₁₁F₃O₂S: 324.0432; encontrada: 324.0439.

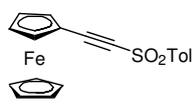


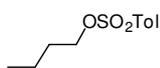
1-*p*-Tolilsulfonil-2-(ciclohexil)etino (1l): El producto se obtuvo siguiendo el método B. Tras purificación en columna cromatográfica (6:1, Hexano:AcOEt), se obtuvo el producto como

un sólido amarillo con un rendimiento del 77%. **P.f.** = 80-82 °C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.56-2.44 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.78-1.74 (m, 2H), 1.64-1.61 (m, 2H), 1.51-1.42 (m, 3H), 1.30-1.25 (m, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃):** δ = 144.9, 139.4, 129.8, 127.1, 100.4, 78.4, 30.8, 28.9, 25.3, 24.4, 21.6. **EMAR: [M]⁺** calculada para C₁₅H₁₈O₂S: 262.1028; encontrada: 262.1028.

TIPS—SO₂Tol **1-*p*-Tolilsulfonyl-2-(triisopropylsilyl)etino (1m):** El producto se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía.⁶⁴ Tras purificación en columna cromatográfica (6:1, Hexano:AcOEt), se obtuvo el producto como un sólido blanco con un rendimiento del 60%. Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.^{64c} **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.11-0.95 (m, 3H), 1.01 (d, *J* = 5.2 Hz, 18H).

 **3-(*p*-Tolyletín)tiofeno (1n):** El producto se obtuvo siguiendo el método A. Tras purificación en columna cromatográfica (6:1, Hexano:AcOEt) se obtuvo el producto como un sólido marrón con un rendimiento del 50%. **P.f.** = 96-98 °C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (dd, *J* = 3.0, 5.1 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃):** δ = 145.4, 138.9, 134.5, 130.0, 129.7, 127.5, 126.5, 117.2, 88.6, 85.6, 21.7. **EMAR: [M]⁺** calculada para C₁₃H₁₀S₂O₂: 262.0122; encontrada 262.0135.

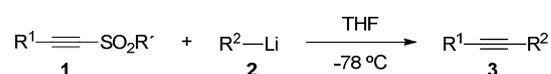
 **(*p*-Tolilsulfonyl)ferroceno (1ñ):** El producto se obtuvo siguiendo el método B, y llevando a cabo la etapa de oxidación en una mezcla de disolventes diclorometano /NaHCO₃ (aq) (1/1). Tras purificación en columna cromatográfica (6:1, Hexano:AcOEt) se obtuvo el producto como un sólido marrón con un rendimiento del 45%. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.55 (t, *J* = 1.8 Hz, 2H), 4.35 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 4.19 (s, 5H), 2.45 (s, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃):** δ 144.9, 139.6, 129.9, 127.1, 96.7, 82.2, 72.8, 70.8, 70.4, 57.9, 21.7. **EMAR: [M+H]⁺** calculada para C₁₉H₁₇FeO₂S: 365.0293; encontrada: 365.0289.

 ***n*-Butil *p*-tolilsulfonato:** Sobre una disolución de anhídrido sulfónico (0.2 mmol) en THF (0.5 mL) a 0 °C, se añade *n*-BuLi (0.2 mmol, 2.5 M en hexano) y la mezcla se agita dicha temperatura durante 30 min. Se hidroliza la mezcla con una disolución de NH₄Cl sat (1 mL), y se extrae el producto con Et₂O (2x1 mL). Tras purificación en columna cromatográfica (9:1, Hexano:AcOEt) se obtiene una mezcla inseparable 57/33 del sulfonato y la sulfona con un rendimiento del 80%. ***n*-Butil *p*-tolilsulfonato: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.33 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H),

1.72-1.52 (m, 4H), 0.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 145.7, 134.9, 129.7, 129.6, 83.6, 27.6, 21.7, 21.5, 13.5$. *n*-Butil *p*-tolilsulfona: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.82$ (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.08-3.03 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.13-2.07 (m, 2H), 1.41-1.32 (m, 2H), 0.88 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 144.5, 136.3, 129.8, 128.0, 56.2, 29.7, 24.7, 21.5, 13.4$. EMAR: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$: 212.0871; encontrada: 212.0868.

6.3. Procedimientos generales para la reacción con organolíticos

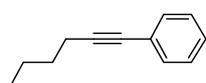
A continuación se detallan los dos procedimientos generales empleados en las reacciones de alquinilación con los distintos organolíticos. Los productos se han organizado en función del orden de aparición a lo largo de la primera parte de la Tesis Doctoral.



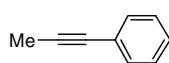
Procedimiento general de alquinilación con organolíticos, método C: Sobre una disolución bajo argón de la alquinil sulfona **1** (0.2 mmol) en THF (1 mL) a -78 °C, se añade una disolución de organolítico (0.4 mmol). Tras 15 minutos se hidroliza la reacción con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (1 mL). Se extrae con Et_2O (3 mL), y las fases orgánicas se lavan con salmuera, se secan con MgSO_4 , y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica el producto por columna cromatográfica empleando el eluyente indicado en cada caso.

Procedimiento general de alquinilación con organolíticos, método D: Sobre una disolución bajo argón de organolítico (0.4 mmol, recién preparado mediante el procedimiento indicado en cada caso) en THF o Et_2O (1 mL) a -78 °C, se añade una disolución de alquinil sulfona (0.2 mmol) en THF (1 mL). Tras 15 minutos se hidroliza la reacción con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (1 mL). Se extrae con Et_2O (3 mL), y las fases orgánicas se lavan con salmuera, se secan con MgSO_4 , y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica el producto por columna cromatográfica empleando el eluyente indicado en cada caso.

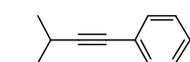
6.3.A. Alquilacetilenos:



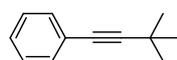
Hex-1-inilbenceno (3Ca). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1a** (0.2 mmol) y *n*-BuLi **2C** (0.4 mmol, 2.5 M en hexano) siguiendo el método C, en THF. Tras purificación en columna cromatográfica (10:1, Hexano:AcOEt) se obtuvo el producto como un aceite amarillo con un rendimiento del 95%. Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.¹⁴⁸ **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.41-7.38 (m, 2H), 7.27 (dd, *J* = 4.9, 1.7 Hz, 3H), 2.41 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.64-1.44 (m, 4H), 0.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).



Prop-1-inilbenceno (3Fa). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1a** (0.2 mmol) y MeLi **2F** (0.4 mmol, 2.5 M en hexano) siguiendo el método C, en THF. Tras purificación en columna cromatográfica (pentano) se obtuvo el producto como un aceite incoloro con un rendimiento del 91%. Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.¹⁴⁹ **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.35 (m, 2H), 7.33-7.22 (m, 3H), 2.05 (s, 3H).



(3-Metilpent-1-inil)benceno (3Ga). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1a** (0.2 mmol) y *s*-BuLi **2G** (0.4 mmol, 1.7 M en pentano) siguiendo el método C, en THF. Tras purificación en columna cromatográfica (pentano) se obtuvo el producto como un aceite incoloro con un rendimiento del 85%. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.44-7.36 (m, 2H), 7.32-7.23 (m, 3H), 2.59 (sext, *J* = 6.90 Hz, 1H), 1.62-1.49 (m, 2H), 1.25 (d, *J* = 6.90 Hz, 3H), 1.05 (t, *J* = 7.40 Hz, 3H); **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃):** δ = 131.6, 128.1, 127.4, 124.1, 94.6, 80.8, 30.0, 28.1, 20.7, 11.8; **EMAR: [M]⁺** calculada para C₁₂H₁₄, 158.1096; encontrada, 158.1044.

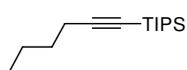


(3,3-dimetilbut-1-inil)benceno (3Da y 3Ad). El producto **3Da** se obtuvo por reacción entre la sulfona **1a** (0.2 mmol) y *t*-BuLi **2D** (0.4 mmol, 1.8 M en dibutiléter) siguiendo el método C, en THF. El producto **13Ad** se obtuvo por reacción de la sulfona **1d** (0.2 mmol) y PhLi **2A** (0.4 mmol, 1.7 M en pentano) siguiendo el procedimiento general A, en THF. Tras purificación en columna cromatográfica (pentano) se obtuvo el producto como un aceite amarillo con un rendimiento del 83% y 81% respectivamente. Los datos

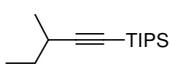
¹⁴⁸ a) G. Cahiez, O. Gager, J. Buendia, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1278; b) X. Nie, S. Liu, Y. Zong, P. Sun, J. Bao, *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 1570.

¹⁴⁹ R. Umeda, T. Yuasa, R. Anahara, Y. Nishiyama, *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 1916.

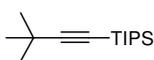
espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.¹⁵⁰ **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.36-7.26 (m, 2H), 7.24-7.13 (m, 3H), 1.24 (s, 9H).



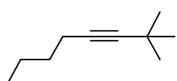
Hex-1-iniltriisopropilsilano (3Cm): El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1m** (0.2 mmol) y *n*-BuLi **2C** (0.4 mmol, 2.5 M en hexano) siguiendo el método C, en THF. Tras purificación en columna cromatográfica (pentano) se obtuvo el producto como un aceite incoloro con un rendimiento del 90%. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 2.25 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.59-1.37 (m, 4H), 1.11-1.01 (m, 21H), 0.92 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃):** δ = 102.3, 79.9, 31.0, 22.0, 19.5, 18.6, 13.5, 11.3; **EMAR:** **[M]⁺** calculada para C₁₅H₃₀OSi, 238.2100; encontrada, 238.2164.



Triisopropil(3-Metilpent-1-inil)silano (3Gm). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1m** (0.2 mmol) y *s*-BuLi **2G** (0.4 mmol, 1.7 M en pentano) siguiendo el método C, en THF. Tras purificación en columna cromatográfica (pentano) se obtuvo el producto como un aceite incoloro con un rendimiento del 91%. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 2.40 (sext, *J* = 6.90 Hz, 1H), 1.58-1.34 (m, 2H), 1.18 (d, *J* = 6.90 Hz, 3H), 1.08-1.04 (m, 21H), 1.01 (t, *J* = 7.30 Hz, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃):** δ = 113.9, 79.6, 30.0, 28.6, 20.9, 18.6, 11.6, 11.3. **EMAR:** **[M]⁺** calculada para C₁₅H₃₀Si, 238.2100; encontrada, 238.2109.



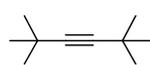
Triisopropil(3,3-dimetilbut-1-inil)silano (3Dm). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1m** (0.2 mmol) y *t*-BuLi **2D** (0.4 mmol, 1.7 M en pentano) siguiendo el método C, en THF. Tras purificación en columna cromatográfica (pentano) se obtuvo el producto como un aceite incoloro con un rendimiento del 96%. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 1.23 (s, 9H), 1.12-0.94 (m, 21H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃):** δ = 118.2, 77.3, 31.1, 28.2, 18.6, 11.3.



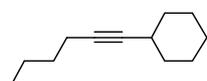
2,2 Dimetilooct-3-ino (3Cd): El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1d** (0.2 mmol) y *n*-BuLi **2C** (0.4 mmol, 2.5 M en hexano) siguiendo el método C, en THF. (Producto incoloro, conversión >99%). Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.¹⁵¹ **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 2.13 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.49-1.34 (m, 4H), 1.18 (s, 9H), 0.90 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹⁵⁰ G. Cahiez, O. Gager, J. Buendia, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 1278.

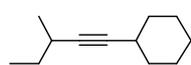
¹⁵¹ E. C. McLaughlin, M. P. Doyle, M. P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4317.



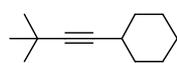
2,2,5,5-Tetrametilhex-3-ino (3Dd): El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1d** (0.2 mmol) y *t*-BuLi **2D** (0.4 mmol, 1.7 M en pentano) siguiendo el método C, en THF. (Producto incoloro, conversión >99%). Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.¹⁵² **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** $\delta = 1.33$ (s, 18H).



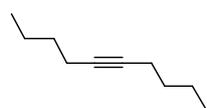
Hex-1-inilciclohexano (3Cl): El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1I** (0.2 mmol) y *n*-BuLi **2C** (0.4 mmol, 2.5 M en hexano) siguiendo el método C, en THF. Tras purificación en columna cromatográfica (10:1, hexano:AcOEt) se obtuvo el producto como un aceite amarillo con un rendimiento del 90%. Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.¹⁵³ **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** $\delta = 2.31$ (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.15 (td, $J = 6.7, 1.8$ Hz, 2H), 1.79-1.68 (m, 4H), 1.51-1.26 (m, 10H), 0.90 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).



(3-Metilpent-1-inil)ciclohexano (3GI): El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1I** (0.2 mmol) y *s*-BuLi **3G** (0.4 mmol, 1.7 M en pentano) siguiendo el método C, en THF. Tras purificación en columna cromatográfica (10:1, hexano:AcOEt) se obtuvo el producto como un aceite amarillo con un rendimiento del 90%. Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.¹⁵⁴ **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** $\delta = 2.35$ -2.29 (m, 2H), 1.78-1.65 (m, 4H), 1.42-1.26 (m, 8H), 1.11 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).



(3,3-Dimetilbut-1-inil)ciclohexano (3DI): El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1I** (0.2 mmol) y *t*-BuLi **2D** (0.4 mmol, 1.7 M en pentano) siguiendo el método C, en THF. Tras purificación en columna cromatográfica (pentano) se obtuvo el producto como un aceite incoloro con un rendimiento del 92%. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** $\delta = 2.38$ -2.24 (m, 1H), 1.80-1.59 (m, 4H), 1.56-1.22 (m, 6H), 1.19 (s, 9H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃):** $\delta = 89.0, 82.8, 33.2, 31.5, 28.9, 27.3, 26.0, 24.8$. **EMAR: [M]⁺** calculada para C₁₁H₂₀, 164.1565; encontrada, 164.1573.



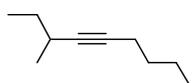
Dec-5-ino (3Cc): El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1c** (0.2 mmol) y *n*-BuLi **2C** (0.4 mmol, 2.5 M en hexano) siguiendo el método C, en THF. Tras purificación en columna cromatográfica (pentano) se obtuvo el producto como un aceite incoloro con un rendimiento del 60%. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** $\delta = 2.14$ (t, $J = 6.84$ Hz, 4H), 1.56-1.30 (m, 8H), 0.90 (t, $J = 7.08$

¹⁵² H. Poleschner, K. Seppelt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6461.

¹⁵³ B. Lu, C. Li, L. Zhang, *J. Org. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14070.

¹⁵⁴ C. A. Brown, M. C. Desai, P. K. Jadhav, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 162.

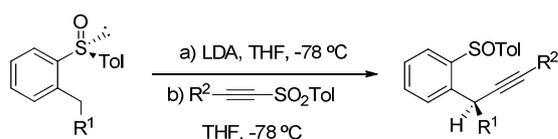
Hz, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 80.1, 31.3, 21.9, 18.4, 13.6. EMAR: $[\text{M}]^+$ calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{18}$, 138.1400; encontrada, 138.1414.



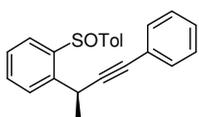
3-metilnon-4-ino (3Gc). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1c** (0.2 mmol) y *s*-BuLi **2G** (0.4 mmol, 1.7 M en pentano) siguiendo el método C, en THF. Tras purificación en columna cromatográfica (pentano) se obtuvo el producto como un aceite incoloro con un rendimiento del 38%. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.40-2.23 (m, 1H), 2.16 (dt, J = 6.81, 2.04 Hz, 2H), 1.52-1.35 (m, 4H), 1.35-1.16 (m, 2H), 1.12 (d, J = 6.87 Hz, 3H), 0.97 (t, J = 7.35 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 7.20 Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 84.7, 80.4, 31.4, 30.3, 27.6, 21.9, 21.1, 18.4, 13.6, 11.7. EMAR: $[\text{M}]^+$ calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{18}$, 138.1400; encontrada, 138.1404.

6.3.B. Reacciones con *orto*-sulfinil bencil carbaniones:

Procedimiento general para síntesis de γ -sulfinil alquinos, método E:

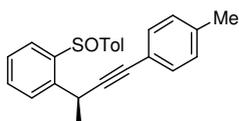


Sobre una disolución de *i*-Pr₂NH (0.69 mmol) en THF (3 mL) a 0 °C se añade *n*-BuLi (0.5 mmol, 2.5 M en hexano). Tras agitar durante 15 min se enfría la mezcla a -78 °C y se añade una disolución del correspondiente sulfóxido **2** (0.41 mmol) en THF (1 mL). Tras agitar durante 15 min se añade una disolución de sulfona **1** (0.57 mmol) en THF (1 mL) (la adición debe ser rápida y agitando a la vez el matraz manualmente), y se agita la mezcla hasta que se observa desaparición del material de partida (20-30 min, seguida por TLC). Se hidroliza la mezcla con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (1 mL), se extrae con Et_2O , y las fases orgánicas se lavan con salmuera, se secan con MgSO_4 y se evapora el disolvente a presión reducida. Los compuestos se purifican mediante columna cromatográfica con sílica gel o latrobeads empleando el eluyente indicado en cada caso.



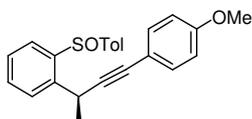
1-(2-[(S)-4-Fenilbut-3-in-2-il][(S)-*p*-tolilsulfinil]-4-metilbenceno (3APa): El producto se obtuvo diastereoisoméricamente puro, a partir de la sulfona **1a** y el sulfóxido **2AP**, siguiendo el método E como un sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica (50:1, CH_2Cl_2 :AcOEt) con un rendimiento del 65%. P.f. = 80-82 °C. El *ee* se determinó mediante HPLC quiral

empleando la columna quiral IA [hexano/*i*PrOH (90:10)]; flujo 1.0 mL/min; $t_{\text{mayor}} = 11.8$ min, $t_{\text{minor}} = 13.5$ min (*r.e.* = 97:3). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -39.4$ ($c = 1.0$ en CH_2Cl_2). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.92$ (dd, $J = 1.4, 7.5$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 1.4, 7.7$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.49-7.37 (m, 3H), 7.31-7.19 (m, 6H), 4.52 (c, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.63 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 142.3, 141.9, 141.6, 141.5, 131.7, 131.6, 130.1, 128.4, 128.2, 128.0, 127.8, 125.6, 125.1, 123.2, 91.4, 82.4, 28.2, 23.8, 21.4$. EMAR: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{SO}$: 345.1235; encontrado: 345.1320. Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{SO}$: C, 80.19; H, 5.85; S, 9.31. Encontrado: C, 80.27; H, 6.07; S, 9.12.



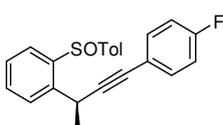
1-[(S)-3-(2-[(S)-*p*-Tolilsulfinil]fenil)but-1-inil]-4-metilbenceno (3APf): El producto se obtuvo diastereoisoméricamente puro, a partir de la sulfona **1f** y el sulfóxido **2AP**, siguiendo el método E como un aceite amarillo tras purificación en columna

cromatográfica (50:1, CH_2Cl_2 :AcOEt) con un rendimiento del 63%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -35.3$ ($c = 1.0$ en CH_2Cl_2). $^1\text{H RMN}$ (300MHz, CDCl_3): $\delta = 7.94$ (dd, $J = 1.4, 7.6$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 1.4, 7.6$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.55-7.43 (m, 2H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.60 (c, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.70 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 142.3, 142.0, 141.7, 141.4, 138.0, 131.7, 131.5, 130.0, 129.0, 128.3, 127.8, 125.5, 125.1, 120.2, 90.7, 82.5, 29.7, 28.3, 23.9, 21.4$. EMAR: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{SO}$: 359.1391; encontrado: 359.1473. Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{SO}$: C, 80.41; H, 6.19; S, 8.94. Encontrado: C, 80.41; H, 6.55; S, 8.39.



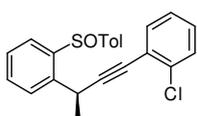
1-[(S)-*p*-Tolilsulfinil]-2-[(S)-4-(4-metoxifenil)but-3-in-2-il]benceno (3APb): El producto se obtuvo como una mezcla 95:5 de diastereoisómeros inseparables, a partir de la sulfona **1b** y el sulfóxido **2AP**, siguiendo el método E como un aceite

amarillo tras purificación en columna cromatográfica (60:1 CH_2Cl_2 :AcOEt) con un rendimiento del 57%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -87.8$ ($c = 1.0$ en CH_2Cl_2). $^1\text{H RMN}$ (300MHz, CDCl_3): $\delta = 7.88$ (dd, $J = 1.5, 7.6$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 1.5, 7.6$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.51-7.39 (m, 2H), 7.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.54 (c, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.65 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.4, 142.3, 141.9, 141.8, 141.4, 132.9, 131.7, 130.0, 128.3, 127.8, 125.5, 125.1, 115.4, 113.8, 89.9, 82.2, 55.3, 28.3, 23.9, 21.4$. EMAR: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{SO}_2$: 375.1341; encontrado: 375.1417.



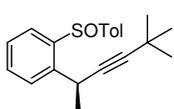
1-[(S)-3-[2-((S)-*p*-Tolilsulfinil)fenil]but-1-inil]-4-fluorobenceno (3APg): El producto se obtuvo diastereoisoméricamente puro, a partir de la sulfona **1g** y el sulfóxido **2AP**, siguiendo el método E como un aceite amarillo tras purificación en columna

cromatográfica (50:1 CH₂Cl₂:AcOEt) con un rendimiento del 49%. $[\alpha]_D^{20} = -29.9$ ($c = 1.0$ en CH₂Cl₂). **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** $\delta = 7.87$ (dd, $J = 1.4, 7.5$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 1.4, 7.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.51-7.40 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.52 (c, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.63 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃):** $\delta = 162.3$ (d, $J_{C-F} = 247.0$ Hz), 142.3, 141.9, 141.5, 133.4 (d, $J_{C-F} = 8.2$ Hz), 131.8, 130.0, 128.4, 127.8, 125.5, 125.3, 119.3, 119.3, 115.4 (d, $J_{C-F} = 21.9$ Hz), 91.1, 81.3, 28.1, 23.7, 21.3. **EMAR: [M+H]⁺** calculado para C₂₃H₂₀SO: 363.1237; encontrado: 363.1218.



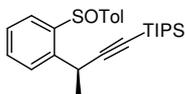
1-((S)-3-[2-((S)-p-Tolilsulfinil)fenil]but-1-inil)-2-clorobenceno (3APh): El producto se obtuvo diastereoisoméricamente puro, a partir de la sulfona **1h** y el sulfóxido **2AP**, siguiendo el método E como un aceite amarillo tras purificación en columna

cromatográfica (50:1 CH₂Cl₂:AcOEt) con un rendimiento del 72%. $[\alpha]_D^{20} = -38.5$ ($c = 1.0$ en CH₂Cl₂). **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** $\delta = 7.87$ (dd, $J = 1.2, 7.6$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.49-7.39 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.19-7.12 (m, 2H), 4.60 (c, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.70 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃):** $\delta = 142.2, 141.8, 141.5, 141.3, 136.0, 133.2, 131.8, 130.1, 129.2, 129.0, 128.4, 128.1, 126.3, 125.4, 125.1, 123.1, 96.9, 79.3, 28.5, 24.0, 21.3$. **EMAR: [M+H]⁺** calculado para C₂₃H₂₀SOCl: 379.0927; encontrado: 379.0923. **Análisis elemental:** calculado para C₂₃H₁₉SOCl: C, 72.9; H, 5.05; S, 8.46. Encontrado: C, 72.23; H, 5.34; S, 8.15.



1-[2-((S)-5,5-Dimetilhex-3-in-2-il)fenil((S)-sulfinil)]-4-metilbenceno (3APd): El producto se obtuvo como una mezcla 92:8 de diastereoisómeros inseparables, a partir de la sulfona **1d** y el sulfóxido **2AP**, siguiendo el método E como un aceite amarillo tras purificación en columna

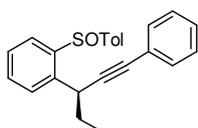
cromatográfica (50:1 CH₂Cl₂:AcOEt) con un rendimiento del 60%. $[\alpha]_D^{20} = -42.9$ ($c = 0.3, CH_2Cl_2$). **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** $\delta = 7.81$ (dd, $J = 1.8, 7.1$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 1.7, 8.7$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.93 (c, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.86 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃):** $\delta = 143.0, 142.2, 141.8, 141.5, 131.5, 130.0, 128.2, 127.9, 126.4, 125.0, 90.8, 80.8, 31.1, 27.4, 27.3, 24.4, 21.4$. **EMAR: [M+H]⁺** calculado para C₂₁H₂₅SO: 325.1636; encontrado: 325.1620.



Triisopropil((3R)-3-(2-((S)-p-tolilsulfinil)fenil)but-1-inil)silano (3APm): El producto se obtuvo como una mezcla 92:8 de diastereoisómeros inseparables, a partir de la sulfona **1m** y el sulfóxido **2AP**, siguiendo el método E como un aceite amarillo tras purificación en columna

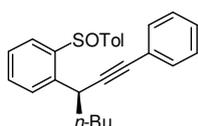
cromatográfica (6:1, hexano:AcOEt) con un rendimiento del 84%. $[\alpha]_D^{20} = -65.7$ ($c = 0.5, CH_2Cl_2$). **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** $\delta = 7.95$ (dd, $J = 1.8, 7.1$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 1.7, 8.7$ Hz, 1H), 7.61 (m, 4H), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H),

4.15 (c, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.61 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.32-0.98 (m, 21H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 142.0, 142.0, 141.8, 141.5, 131.6, 130.1, 128.2, 127.9, 125.2, 124.8, 110.1, 82.4, 28.8, 24.7, 21.4, 18.6$ (6C), 11.2 (3C). MS (TOF ES⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{SO}$: 425.2336; encontrado: 425.2333.



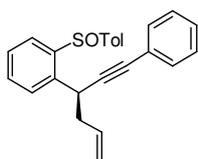
1-((S)-3-[2-((S)-p-Tolilsulfinil)fenil]pent-1-inil)benceno (3AQa): El producto se obtuvo diastereoisoméricamente puro, a partir de la sulfona **1a** y el sulfóxido **2AQ**, siguiendo el método E como un aceite amarillo tras purificación en columna cromatográfica (60:1,

CH_2Cl_2 :AcOEt) con un rendimiento del 52%. $[\alpha]_D^{20} = -57.7$ ($c = 1.0$ en CH_2Cl_2). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.87$ (dd, $J = 1.5, 7.3$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 1.7, 7.6$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.48-7.37 (m, 3H), 7.33-7.23 (m, 4H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.95 (c, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.10 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 142.7, 142.0, 141.4, 141.3, 131.6, 131.5, 130.1, 128.3, 128.3, 128.2, 127.0, 125.5, 125.0, 123.3, 90.3, 83.2, 35.5, 31.2, 21.3, 12.1$. EMAR: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{SONa}$ 381.1298; encontrado: 381.1289.



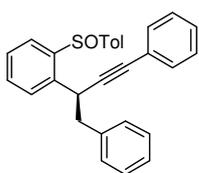
1-((S)-3-[2-((S)-p-Tolilsulfinil)fenil]hept-1-inil)benceno (3ARa): El producto se obtuvo diastereoisoméricamente puro, a partir de la sulfona **1a** y el sulfóxido **2AR**, siguiendo el método E como un aceite amarillo tras purificación en columna cromatográfica (6:1,

hexano:AcOEt) con un rendimiento del 65%. $[\alpha]_D^{20} = -58.6$ ($c = 0.6$ en CH_2Cl_2). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.98$ (dd, $J = 1.5, 7.3$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 1.7, 7.6$ Hz, 1H), 7.62-7.23 (m, 11H), 4.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.02-1.88 (m, 2H), 1.70-1.32 (m, 4H), 0.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 142.5, 142.0, 141.6, 140.6, 131.6, 130.1, 129.6, 128.3, 128.2, 127.9, 126.1, 125.5, 124.9, 123.3, 90.5, 82.9, 37.8, 33.9, 29.8, 22.4, 21.4, 14.0$. EMAR $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{SO}$ 387.1777; encontrado: 387.1786.

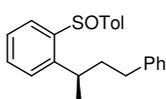


1-((S)-3-[2-((S)-p-Tolilsulfinil)fenil]hex-5-en-1-inil)benceno (3ASa): El producto se obtuvo diastereoisoméricamente puro, a partir de la sulfona **1a** y el sulfóxido **2AS**, siguiendo el método E como un aceite amarillo tras purificación en columna cromatográfica (60:1,

CH_2Cl_2 :AcOEt) con un rendimiento del 58%. $[\alpha]_D^{20} = -15.2$ ($c = 1.0$ en CH_2Cl_2). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.89$ (dd, $J = 2.0, 7.2$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 1.9, 7.7$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.48-7.37 (m, 3H), 7.32-7.19 (m, 6H), 5.90 (ddt, $J = 7.8, 10.2, 17.1$ Hz, 1H), 5.15-5.08 (m, 2H), 4.44 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.66 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.29 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 142.6, 141.9, 141.5, 139.6, 134.6, 131.6, 131.6, 130.1, 128.5$ (2C), 128.2, 128.1, 125.5, 125.0, 123.2, 117.0, 89.7, 83.6, 42.0, 34.0, 21.3. EMAR $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{SO}$ 371.1481; encontrado: 371.1469.

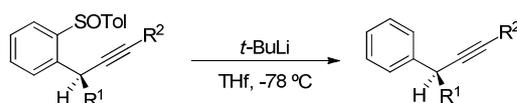


1-((S)-2-[2-((S)-*p*-Tolilsulfinil)fenil]-4-fenilbut-3-inil)benceno (3ATa): El producto se obtuvo diastereoisoméricamente puro, a partir de la sulfona **1a** y el sulfóxido **2AT**, siguiendo el método E como un aceite amarillo tras purificación en columna cromatográfica (mezcla 60/1 CH₂Cl₂/AcOEt) con un rendimiento del 68%. $[\alpha]_D^{20} = -140.9$ ($c = 1.0$, CH₂Cl₂). **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** $\delta = 7.87$ (dd, $J = 1.8, 6.4$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 2.2, 7.5$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.48-7.38 (m, 3H), 7.28-7.21 (m, 11H), 4.60 (dd, $J = 5.4, 8.9$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J = 5.4, 13.2$ Hz, 1H), 3.12 (dd, $J = 8.9, 13.2$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃):** $\delta = 142.5, 141.9, 141.6, 139.6, 138.2, 131.5, 131.5, 130.1, 129.5, 128.6, 128.6, 128.3, 128.2, 128.1, 126.9, 125.5, 124.9, 123.2, 89.6, 84.4, 44.3, 36.4, 21.4$. **EMAR [M+Na]⁺** calculado para C₂₉H₂₄SONa: 443.1443; encontrado: 443.1445.

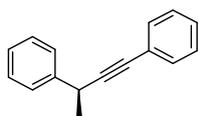


1-(2-((R)-4-Fenilbutan-2-il)fenil((S)-sulfinil)-4-metilbenceno (4): En un matraz bajo atmósfera de hidrógeno se introducen 0.1 mmol del compuesto **3APa**, con 0.005 mmol (5 mol %) de Pd(C) en MeOH (1 mL). Tras 16 horas de reacción se comprueba por ¹H-RMN que la reacción ha terminado. Se filtra sobre celita lavando con acetato y tras purificación en columna cromatográfica (50:1, CH₂Cl₂:AcOEt) se obtuvo el compuesto **4** como un sólido blanco con un rendimiento del 63%. $[\alpha]_D^{20} = -37.5$ ($c = 1.0$ en CH₂Cl₂). **P.f.** = 68-70 °C. **¹H RMN (300MHz, CDCl₃):** $\delta = 7.99$ (dd, $J = 2.2, 7.0$ Hz, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.31 (dd, $J = 2.1, 8.9$ Hz, 1H), 7.23-7.20 (m, 4H), 7.15 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.22 (sex, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.22-2.11 (m, 1H), 1.77-1.65 (m, 1H), 1.58-1.46 (m, 1H), 1.31 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃):** $\delta = 145.7, 142.3, 142.1, 142.0, 141.8, 131.4, 130.0, 128.3, 128.1, 127.2, 126.5, 126.3, 125.8, 124.9, 38.8, 34.2, 33.7, 22.1, 21.4$. **EMAR [M+H]⁺** calculado para C₂₄H₂₅SO 349.1625; encontrado: 349.1625.

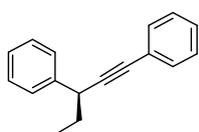
Procedimiento general para la desulfonilación de alquinos **3**, método F:



Sobre una disolución de *t*-BuLi (0.11 mmol, 1.7M en pentano) en THF (1.5 mL), a -78 °C y bajo argón, se añade una disolución del correspondiente sulfóxido **3** (0.11 mmol) en THF (0.5 mL). Tras 5 min de agitación, se hidroliza la reacción añadiendo una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (1 mL), se extrae con Et₂O, y las fases orgánicas se lavan con salmuera, se secan con MgSO₄ y se evapora el disolvente a presión reducida. Los compuestos se purifican mediante columna cromatográfica empleando el eluyente indicado en cada caso.

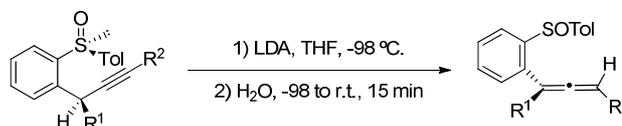


1,1'-(3S)-But-1-ino-1,3-diindibenceno (5APa): El producto se siguió el método F como un aceite incoloro tras purificación en columna cromatográfica (hexano) con un rendimiento del 50%, a partir del sulfóxido **3APa**. Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.⁷³ El *ee* se determinó mediante HPLC quiral empleando la columna quiral IA [hexano]; flujo 0.5 mL/min; $t_{\text{mayor}} = 18.1$ min, $t_{\text{minor}} = 25.3$ min (*r.e.* = 95:5). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 12.7$ ($c = 0.07$ en CH_2Cl_2). $^1\text{H RMN (300 MHz, CDCl}_3\text{)}$: $\delta = 7.45\text{--}7.23$ (m, 10 H), 3.97 (c, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.57 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).



(S)-Pent-1-ino-1,3-diindibenceno (5AQa): El producto se siguió el método F como un aceite incoloro tras purificación en columna cromatográfica (hexano) con un rendimiento del 59%, a partir del sulfóxido **3AQa**. Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.^{74a} La configuración absoluta y pureza enantiomérica del compuesto se determinaron por comparación de valor de rotación óptica con el descrito en la bibliografía.^{74a} $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +5.5$ ($c = 1.0$ en CHCl_3). Bibli.^{74a} enant-**5AQa** $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4.5$ ($c = 1.6$ en CHCl_3). $^1\text{H RMN (300 MHz, CDCl}_3\text{)}$: $\delta = 7.48\text{--}7.42$ (m, 5H), 7.38-7.23 (m, 5H), 3.80 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.88 (quint, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.07 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

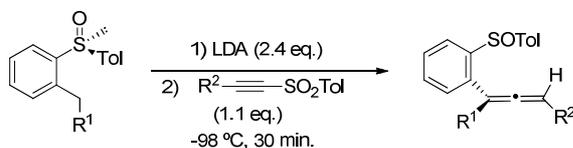
Procedimiento general para la isomerización de sulfóxidos **3** a alenos **6**, Método G:



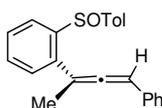
Se prepara una disolución de LDA a partir de *n*-BuLi (0.14 mmol, 2.5 M en hexano) y $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (0.21 mmol) en THF (2 mL) a 0 °C. Tras 15 min, se enfría a -98 °C y se añade una disolución del sulfóxido **3** (0.12 mmol) en THF (1 mL). Después de 15 minutos, la mezcla se hidroliza a -98 °C con 1 mL de H_2O y se deja a temperatura ambiente 15 minutos. Posteriormente se extrae con Et_2O (3x10 mL) y la fase orgánica se lava con salmuera (2x10 mL), y finalmente se seca con MgSO_4 anhidro y el disolvente orgánico se elimina bajo presión reducida. El producto se purifica mediante columna cromatográfica (eluyente indicado en cada caso).

Procedimiento general para la isomerización en "one pot" de sulfóxidos **2** y alquini sulfonas **1** a alenos **6**,

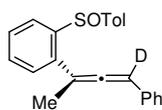
Método H:



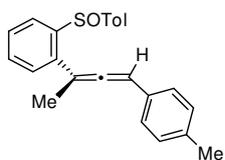
Se prepara una disolución de LDA a partir de *n*-BuLi (0.24 mmol, 2.5 M en hexano) y ⁱPr₂NH (0.42 mmol) en THF (2 mL) a 0 °C. Tras 15 min, se enfría a -98 °C y se añade una disolución del sulfóxido **2** (0.12 mmol) en THF (1 mL). Después de 15 min. se añade el correspondiente sulfonilacetileno **1** (0.21 mmol) en THF (1 mL) a -98 °C. Cuando la reacción se completa (controlada por TLC), la mezcla se hidroliza con H₂O (1 mL), se extrae (3x10 mL Et₂O), se lava con salmuera (2x10 mL), se seca con MgSO₄ anhidro y el disolvente orgánico se elimina bajo presión reducida. El producto se purifica mediante columna cromatográfica (eluyente indicado en cada caso), dando lugar al producto puro.



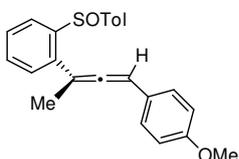
(SS,aR)-1-[(4-Fenilbuta-2,3-dien-2-yl)-2-*p*-tolilsulfinil]benzene (6APa): El producto se obtuvo como un aceite amarillo constituido por una mezcla 95:5 de diastereoisómeros inseparables, siguiendo el método G (a partir del sulfóxido **3APa**) o H (a partir de **2AP** y **1a**) tras purificación en columna cromatográfica (4/1 hexano/AcOEt). con un rendimiento del 71% y 69% respectivamente. $[\alpha]_D^{20} = +52.2$ ($c = 0,2$, en CH₂Cl₂). **Diastereoisómero mayoritario:** ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.96-7.93$ (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 6H), 7.33-7.20 (m, 6H), 6.04 (c, $J = 2.9$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.27 (d, $J = 2.9$ Hz, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 206.8, 143.6, 142.7, 140.9, 137.6, 133.9, 131.2, 129.7, 128.7, 128.6, 127.8, 127.2, 127.1, 126.4, 125.8, 102.1, 96.1, 21.3, 20.1$. **EMAR:** $[M+H]^+$ calculado para C₂₃H₂₁SO: 345.1307; encontrado: 345.1299.



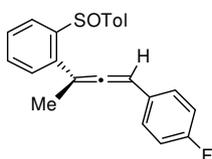
(SS,aR)-1-[(4,4-Deuterio-fenilbuta-2,3-dien-2-yl)-2-*p*-tolilsulfinil]benzene (6APa-D): El producto se obtuvo como un aceite amarillo constituido por una mezcla 95:5 de diastereoisómeros inseparables, siguiendo el método G a partir del sulfóxido **3APa** empleando D₂O, tras purificación en columna cromatográfica (4/1 hexano/AcOEt) con un rendimiento del 71%. $[\alpha]_D^{20} = +98.2$ ($c = 0,2$, CH₂Cl₂). **Diastereoisómero mayoritario:** ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): $\delta 7.97-7.95$ (m, 1H), 7.54-7.42 (m, 6H), 7.35-7.16 (m, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). ¹³C RMN(75 MHz, CDCl₃): $\delta = 207.0, 143.7, 142.7, 141.0, 137.8, 133.9, 131.4, 129.8, 128.9, 128.2, 127.4, 127.2, 126.2, 126.0, 125.8, 102.5, 96.1, 21.4, 20.7$. **EMAR** $[M+H]^+$: calculado para C₂₃H₂₀DOS: 346.1360; encontrado: 346.1378.



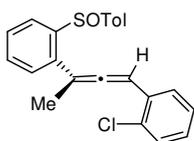
(SS,aR)-1-[4-(p-Tolilbuta-2,3-dien-2-il)-2-(p-tolilsulfinil)]benceno (6APf): El producto se obtuvo como un aceite amarillo constituido por una mezcla 90:10 de diastereoisómeros inseparables, siguiendo el método G a partir del sulfóxido **3APf**, tras purificación en columna cromatográfica (4/1 hexano/AcOEt) con un rendimiento del 75%. $[\alpha]_D^{20} = +35.3$ ($c = 1.0$, en CH_2Cl_2). **Diastereoisómero mayoritario:** $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.89\text{-}7.79$ (m, 1H), $7.48\text{-}7.30$ (m, 8H), $7.29\text{-}7.24$ (m, 3H), 6.18 (c, $J = 2.9$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.15 (d, $J = 2.9$ Hz, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 206.8, 143.6, 142.7, 140.8, 137.9, 131.1, 130.8, 129.6, 129.3, 128.6, 128.0, 127.3, 126.9, 125.9, 125.8, 101.9, 95.9, 21.3, 21.2, 20.6$. **EMAR $[\text{M}+\text{H}]^+$:** calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{OS}$: 359.1464; encontrado: 359.1473.



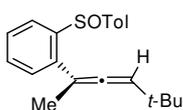
(SS,aR)-1-[(4-Metoxifenil)buta-2,3-dien-2-il)-2-(p-tolilsulfinil)]benceno (6APb): El producto se obtuvo como un aceite amarillo constituido por una mezcla 81:19 de diastereoisómeros inseparables, siguiendo el método G a partir del sulfóxido **3APb**, tras purificación en columna cromatográfica (4/1 hexano/AcOEt), con un rendimiento del 70%. $[\alpha]_D^{20} = +127.3$ ($c = 0.3$, en CH_2Cl_2). **Diastereoisómero mayoritario:** $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.94\text{-}7.89$ (m, 1H), $7.47\text{-}7.38$ (m, 5H), $7.28\text{-}7.14$ (m, 4H), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.02 (c, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.26 (d, $J = 2.8$ Hz, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 206.6, 159.1, 143.6, 142.7, 141.1, 140.8, 132.9, 131.1, 129.6, 128.6, 128.2, 127.9, 126.2, 125.8, 114.1, 101.9, 95.7, 55.3, 21.3, 20.6$. **EMAR $[\text{M}+\text{Na}]^+$:** calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{SO}_2\text{Na}$: 397.1232; encontrado: 397.1213.



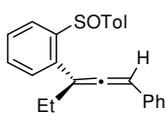
(SS,aR)-1-[4-(4-Fluorofenil)buta-2,3-dien-2-il)-2-p-tolilsulfinil]benceno (6APg): El producto se obtuvo como un aceite amarillo constituido por una mezcla 93:7 de diastereoisómeros inseparables, siguiendo el método G a partir del sulfóxido **3APg**, tras purificación en columna cromatográfica (4/1 hexano/AcOEt), con un rendimiento del 83%. $[\alpha]_D^{20} = +77.4$ ($c = 0.2$, en CH_2Cl_2). **Diastereoisómero mayoritario:** $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.87\text{-}7.79$ (m, 1H), $7.49\text{-}7.36$ (m, 5H), $7.16\text{-}7.10$ (m, 4H), 6.96 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.98 (c, $J = 2.9$ Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.15 (d, $J = 2.9$ Hz, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 206.6, 160.4, 143.0$ (d, $J_{\text{C-F}} = 279.0$ Hz), $140.9, 137.5, 131.2, 129.9, 128.7, 128.6, 128.5$ (d, $J_{\text{C-F}} = 32.0$ Hz), $127.9, 127.2, 125.8, 123.9, 115.5$ (d, $J_{\text{C-F}} = 86.9$ Hz), $102.7, 95.3, 21.2, 20.5$. **EMAR $[\text{M}+\text{H}]^+$:** calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{SOF}$: 363.1213; encontrado: 363.1213.



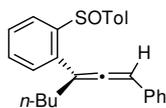
(SS,aR)-1-[Cloro-2-[-3-(2-(*p*-tolilsulfinil)fenil)buta-1,2-dienil]]benceno (6APh): El producto se obtuvo como un aceite amarillo constituido por una mezcla 85:15 de diastereoisómeros inseparables, siguiendo el método G a partir del sulfóxido **3APh**. El producto se aisló por columna cromatográfica (4/1 hexano/AcOEt) con un rendimiento del 75%. $[\alpha]_D^{20} = 85.6$ ($c = 0.2$, en CH_2Cl_2). **Diastereoisómero mayoritario:** $^1\text{H RMN (300 MHz, CDCl}_3)$: $\delta = 7.80$ -7.77 (m, 1H), 7.35-6.98 (m, 11H), 6.14 (c, $J = 2.9$ Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.04 (d, $J = 2.9$ Hz, 3H). $^{13}\text{C RMN (75 MHz, CDCl}_3)$: $\delta = 207.1$, 143.2, 142.5, 141.2, 137.1, 132.3, 131.6, 131.2, 129.7, 128.8, 128.2, 126.7, 126.1, 125.9, 127.9, 127.2, 125.8, 102.2, 92.2, 21.3, 20.6. **EMAR [M+H]⁺**: calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClOS}$: 378.0913; encontrado: 378.0920.



(SS,aR)-1-[2-[-5,5-Dimetilhex-3-in-2-il]fenil(sulfinil)]-4-metilbenceno (6APd): El producto se obtuvo como una mezcla 75:25 de diastereoisómeros inseparables, siguiendo el método G a partir del sulfóxido **3APd**. El producto resultó inestable en columna cromatográfica, midiéndose una conversión del 45% por $^1\text{H-RMN}$ del crudo de reacción. **Diastereoisómero mayoritario:** $^1\text{H RMN (300 MHz, CDCl}_3)$: $\delta = 7.97$ -7.10 (m, 8H), 4.84 (c, $J = 3.0$ Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.03 (d, $J = 2.9$ Hz, 3H), 1.01 (s, 9H).

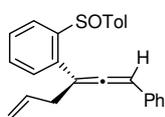


(SS,aR)-1-[1-Fenilpenta-1,2-dien-3-il]-2-(*p*-tolilsulfinil)]benceno (6AQa): El producto se obtuvo como un aceite amarillo constituido por una mezcla 91:9 de diastereoisómeros inseparables, siguiendo el método G a partir del sulfóxido **3AQa**, tras purificación en columna cromatográfica (4/1 hexano/AcOEt), con un rendimiento del 88%. $[\alpha]_D^{20} = +38.8$ ($c = 0.3$ en CH_2Cl_2). **Diastereoisómero mayoritario:** $^1\text{H RMN (300 MHz, CDCl}_3)$: $\delta = 7.85$ -7.82 (m, 1H), 7.45-7.07 (m, $J = 7.6$ y 1.7 Hz, 12H), 5.96 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H), 2.70-2.52 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.07 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). $^{13}\text{C RMN (75 MHz, CDCl}_3)$: $\delta = 205.5$, 143.7, 140.9, 137.3, 134.1, 131.1, 129.7, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 127.2, 127.1, 126.8, 125.8, 108.8, 97.6, 27.4, 21.3, 12.4. **EMAR [M+H]⁺**: calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{SONa}$: 381.1283; Encontrado: 381.1278.



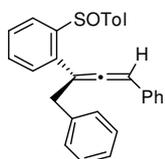
(SS,aR)-1-[1-Fenilhepta-1,2-dien-3-il]-2-((*S*)-*p*-tolilsulfinil)]benceno (6ARa): El producto se obtuvo como un aceite amarillo constituido por una mezcla 95:5 de diastereoisómeros inseparables, siguiendo el método G a partir del sulfóxido **3ARa**, tras purificación en columna cromatográfica (4/1 hexano/AcOEt) con un rendimiento del 58%. $[\alpha]_D^{20} = +47.8$ ($c = 0.3$, en CH_2Cl_2). $^1\text{H RMN (300 MHz, CDCl}_3)$: $\delta = 7.91$ -7.75 (m, 1H), 7.44-7.04 (m, 12H), 5.90 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.62-1.07 (m, 6H), 0.80 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H). $^{13}\text{C RMN (75 MHz, CDCl}_3)$: $\delta = 205.7$, 143.7, 140.9, 137.4, 131.1, 130.7, 129.7,

128.7, 127.2, 126.9, 126.5, 126.3, 126.1, 125.9, 125.5, 107.8, 96.9, 33.9, 29.7, 22.4, 21.2, 13.8. **EMAR [M+H]⁺**: calculado para C₂₆H₂₇OS: 387,1777; Encontrado: 387.1766.



(+)-(SS,aR)-[1-Fenilhexa-1,2,5-trien-3-il]-2-p-tolilsulfinil (6ASa): El producto se obtuvo como un aceite amarillo constituido por una mezcla 90:10 de diastereoisómeros inseparables, siguiendo el método G (a partir del sulfóxido **3ASa**) y H (a partir del sulfóxido

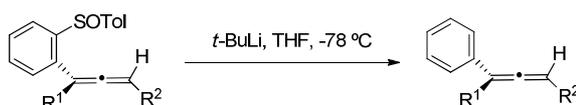
2AS) tras purificación en columna cromatográfica (3/1 hexano/AcOEt), con un rendimiento del 69% y 62% respectivamente. $[\alpha]_D^{20} = +73.2$ ($c = 0.3$, en CH₂Cl₂). **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)**: $\delta = 7.97-7.93$ (m, 1H), 7.44-7.43 (m, 6H), 7.33-7.16 (m, 6H), 6.05 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.98-5.87 (m, 1H), 5.21-5.02 (m, 2H), 3.34-3.27 (m, 2H), 2.3 (s, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)**: $\delta = 206.4, 143.7, 142.6, 141.0, 136.6, 134.4, 133.7, 131.1, 129.7, 129.6, 128.8, 128.1, 127.3, 126.9, 126.3, 125.9, 117.1, 105.7, 97.4, 38.7, 21.3$. **EMAR [M+Na]⁺**: calculado para C₂₅H₂₂SONa: 393.1283; Encontrado: 393.1271.



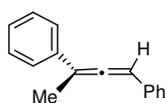
(SS,aR)-3-2-[p-Tolilsulfinil]fenilbuta-1,2-diene-1,4-di-il (6ATa): El producto se obtuvo como un aceite amarillo constituido por una mezcla 95:5 de diastereoisómeros inseparables, siguiendo el método G a partir del sulfóxido **3ATa**, tras purificación en columna cromatográfica (3/1 hexano/AcOEt) con un rendimiento del 77%. $[\alpha]_D^{20} = +40.6$ ($c = 0.3$, CH₂Cl₂).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.83$ (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.38-7.29 (m, 4H), 7.20-6.93 (m, 13H), 5.85 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.76 (sa, 2H), 2.24 (s, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)**: $\delta = 206.7, 143.6, 142.6, 141.1, 138.1, 136.4, 133.6, 131.0, 129.7, 129.2, 128.9, 128.8, 128.6, 128.4, 127.3, 126.9, 126.6, 126.0, 125.9, 106.8, 96.9, 41.3, 21.3$. **EMAR [M+Na]⁺**: calculado para C₂₉H₂₄SONa: 443.1440; Encontrado: 443.1436.

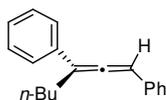
Procedimiento general para la desulfinilación de alenos **6**, método I:



Sobre una disolución del sulfóxido **6** (0.020 mmol) en THF (1 mL) a -78 °C se adiciona *t*-BuLi (0.044 mmol, 1.7 M en pentano). Tras 10 min, la mezcla se hidroliza con una disolución saturada de NH₄Cl (2 mL), se extrae con Et₂O (3x5 mL) y se elimina el disolvente bajo presión reducida. Finalmente el crudo se purifica mediante columna cromatográfica (eluyente indicado en cada caso).

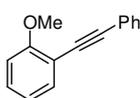


(aS)-Buta-1,2-dien-1,3-diildibenceno (7APa): El producto se obtuvo como un aceite incoloro siguiendo el método I a partir del aleno **6APa**, tras purificación en columna cromatográfica (2/1 hexano/AcOEt) con un rendimiento del 90%. El exceso enantiomérico se determinó por HPLC usando una columna Chiralpak IB [hexano/*i*PrOH (98:2)]; flujo 1.0 mL/min; $t_{\text{mayor}} = 42.2$ min, $t_{\text{minor}} = 49.2$ min (90% *ee*). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +152.2$ (c 0.4, en CH_2Cl_2). Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía. 155 **$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3):** $\delta = 7.38\text{-}7.31$ (m, 5H) 7.19-7.03 (m, 5H), 5.93 (c, $J = 2.9$ Hz, 1H), 2.16 (d, $J = 2.9$ Hz, 3H).



(aS)-Buta-1,2-dien-1,3-diildibenceno (7ARa): El producto se obtuvo como un aceite incoloro siguiendo el método I a partir del aleno **6ARa**, tras purificación en columna cromatográfica (2/1 hexano/AcOEt) con un rendimiento del 89%. El exceso enantiomérico se determinó por HPLC usando una columna Chiralpak AD [hexano/*i*PrOH (99:1)]; flujo 1.0 mL/min; $t_{\text{mayor}} = 11.1$ min, $t_{\text{minor}} = 13.6$ min (90% *ee*). Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía. 156 La configuración absoluta y pureza enantiomérica del compuesto se determinaron por comparación de valor de rotación óptica con el descrito en la bibliografía. 85 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +347.0$ ($c = 0.5$ en CH_2Cl_2). Bibli. 85 **7ARa** $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +252.0$ ($c = 10.5$ en CH_2Cl_2). **$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3):** $\delta = 7.41\text{-}7.31$ (m, 5H), 7.25-7.17 (m, 5H), 6.45 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H), 1.49-0.76 (m, 9H).

6.3.C. Alquinilación de arenos:

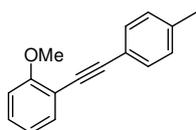


1-Metoxi-2-(feniletinil)benceno (3Ha). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1a** y anisol siguiendo el método B, en THF. El organolítico se preparó por adición de *n*-BuLi (0.4 mmol, 2.5 M en Hexano) a una disolución de anisol (0.4 mmol) en THF (1 mL) a temperatura ambiente. Tras purificación en columna cromatográfica (eluyente 40:1, Hexano:AcOEt) se obtuvo el producto como un aceite amarillo con un rendimiento del 81%. Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía. 157 **$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3):** $\delta = 7.63\text{-}7.54$ (m, 2H), 7.51 (dd, $J = 7.53, 1.50$ Hz, 1H), 7.40-7.29 (m, 4H), 6.96 (d, $J = 7.56$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.04$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H).

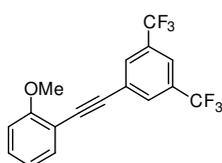
155 A. Jansen, N. Krause, *Inorg. Chim. Acta* **2006**, 359, 176.

156 H. Shimada, S. Kikuchi, S. Okuda, K. Haraguchi, H. Tanaka, *Tetrahedron* **2009**, 65, 6008.

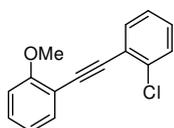
157 R. Severin, J. Reimer, S. Doye, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3518.



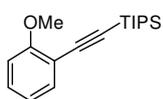
1-Metoxi-2-(*p*-toliletilnil)benzeno (3Hf). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1f** y anisol siguiendo el método B, en THF. El organolítico se preparó por adición de *n*-BuLi (0.4 mmol, 2.5 M en Hexano) a una disolución de anisol (0.4 mmol) en THF (1 mL) a temperatura ambiente. Tras purificación en columna cromatográfica (eluyente 6:1, Hexano:AcOEt) se obtuvo el producto como un aceite incoloro con un rendimiento del 55%. Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.¹⁵⁸ **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.50 (dd, J = 7.53, 1.71 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.95 (dd, J = 5.9, 1.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).



1-Metoxi-2-((3,5-bis(trifluorometil)fenil)etnil)benzeno (3Hj). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1j** y anisol siguiendo el método B, en THF. El organolítico se preparó por adición de *n*-BuLi (0.4 mmol, 2.5 M en Hexano) a una disolución de anisol (0.4 mmol) en THF (1 mL) a temperatura ambiente. Tras purificación en columna cromatográfica (eluyente 6:1, Hexano:AcOEt) se obtuvo el producto como un aceite incoloro con un rendimiento del 53%. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.97 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 7.53, 1.53 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.43 Hz, 1H), 6.99-6.92 (m, 2H), 3.93 (s, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃):** δ = 160.3, 133.7, 132.3 (c, J_{C-F} = 35.4 Hz), 131.5 (c, J_{C-F} = 1.5 Hz), 130.8, 125.9, 123.0 (c, J_{C-F} = 271.0 Hz), 121.3 (c, J_{C-F} = 4.3 Hz), 120.6, 111.1, 110.7, 90.2, 89.4, 55.8. **EMAR: [M+H]⁺** calculada para C₁₇H₁₁F₆O: 344.0636. Encontrada: 344.0631.



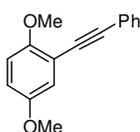
1-Metoxi-2-((2-clorofenil)etnil)benzeno (3Hh). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1h** y anisol siguiendo el método B, en THF. El organolítico se preparó por adición de *n*-BuLi (0.4 mmol, 2.5 M en Hexano) a una disolución de anisol (0.4 mmol) en THF (1 mL) a temperatura ambiente. Tras purificación en columna cromatográfica (eluyente 6:1, Hexano:AcOEt) se obtuvo el producto como un aceite incoloro con un rendimiento del 73%. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.53-7.51 (m, 1H), 7.46 (dd, J = 7.6 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.25 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17-7.14 (m, 2H), 6.90-6.82 (m, 2H), 3.85 (3H, m). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃):** δ = 160.1, 135.8, 133.7, 133.3, 130.2, 129.2, 129.1, 126.4, 123.6, 120.5, 112.2, 110.8, 91.1, 90.2, 56.0. **EMAR: [M+H]⁺** calculada para C₁₄H₁₀ClO: 229.0420. Encontrada: 229.0430.



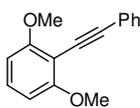
Triisopropil((2-metoxifenil)etnil)silano (3Hm). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1m** y anisol siguiendo el método B, en THF. El organolítico se preparó por adición de

¹⁵⁸ H. J. Chen, Z.-Y. Lin, M.-Y. Li, R.-J. Lian, Q.-W. Xue, J.-L. Chung, S.-C. Chen, Y.-J. Chen, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 7755.

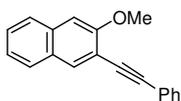
n-BuLi (0.4 mmol, 2.5 M en Hexano) a una disolución de anisol (0.4 mmol) en THF (1 mL) a temperatura ambiente. Tras purificación en columna cromatográfica (eluyente 15:1, Hexano:AcOEt) se obtuvo el producto como un aceite amarillo con un rendimiento del 80%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.26 (dd, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 6.70 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 0.98-0.94 (m, 21H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 160.7, 133.8, 129.6, 120.2, 113.0, 110.9, 103.2, 94.9, 55.8, 18.7, 11.4. EMAR: $[\text{M}]^+$ calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{OSi}$: 288.1909. Encontrada: 288.1921.



1,4-Dimetoxi-2-(feniletinil)benceno (3la). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1a** y 1,4-dimetoxibenceno siguiendo el método B, en THF. El organolítico se preparó por adición de *n*-BuLi (0.4 mmol, 2.5 M en Hexano) a una disolución de 1,4-dimetoxibenceno (0.4 mmol) en THF (1 mL) a -20 °C. Tras purificación en columna cromatográfica (eluyente 30:1, Hexano:AcOEt) se obtuvo el producto como un aceite incoloro con un rendimiento del 85%. Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.¹⁵⁹ $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.56-7.54 (m, 2H), 7.32 (m, 3H), 7.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.83-6.85 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).



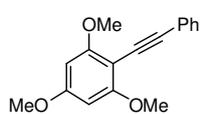
2,6-Dimetoxi-1-(2-feniletinil)benceno (3Ja). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1a** y 1,3-dimetoxibenceno siguiendo el método B, en THF. El organolítico se preparó por adición de *n*-BuLi (0.4 mmol, 2.5 M en Hexano) a una disolución de 1,3-dimetoxibenceno (0.4 mmol) en THF (1 mL) a temperatura ambiente. Tras purificación en columna cromatográfica (eluyente 30:1, Hexano:AcOEt) se obtuvo el producto como un aceite incoloro con un rendimiento del 56%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.31-7.26 (m, 3H), 7.22-7.16 (m, 1H), 6.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.86 (s, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 161.4, 131.7, 129.7, 128.1, 127.9, 124.0, 103.6, 101.7, 97.9, 81.9, 56.2. EMAR: $[\text{M}]^+$ calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2$: 238.0994. Encontrada: 238.0999.



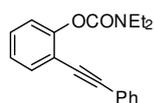
2-Metoxi-3-(feniletinil)naftaleno (3Ka). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1a** y 2-metoxinaftaleno siguiendo el método B, en THF. El organolítico se preparó por adición de *n*-BuLi (0.38 mmol, 2.5 M en Hexano) a una disolución de 2-metoxinaftaleno (0.4 mmol) en THF (1 mL) a temperatura ambiente. Tras purificación en columna cromatográfica (eluyente 50:1-20:1, Hexano:AcOEt) se obtuvo el producto como un sólido blanco con un rendimiento del 70%. P.f. = 96-98 °C. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.03 (s, 1H), 7.74 (t, J = 7.20 Hz, 2H), 7.66-7.56 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.50 Hz, 1H), 7.42-7.29 (m, 4H), 7.14 (s, 1H), 4.02 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 156.9, 134.3, 133.8, 131.8, 128.4,

¹⁵⁹ D. Yue, T. Yao, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10292.

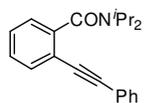
128.3 (2C), 127.5, 127.1, 126.6, 124.2, 123.5, 114.2, 105.4, 93.5, 85.9, 55.9. **EMAR:** $[M]^+$ calculada para $C_{19}H_{14}O$: 258.1000. Encontrada: 258.1046.



2,4,6-Trimetoxi-2-(2-feniletinil)benceno (3La). A una disolución de 1,3,5-trimetoxibenceno (1.2 mmol) y tetrametilendiamina (1.2 mmol) en Et_2O (4 mL) a temperatura ambiente, se añade *n*-BuLi (1.18 mmol, 2.5 M en Hexano). Se agita la mezcla durante 16 horas, tras lo cual se añade una disolución de la sulfona **1a** (0.15 mmol) en Et_2O (1 mL). Tras 3 h se observa la desaparición del material de partida por TLC y se añade una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (2 mL). Se extrae con Et_2O (3 mL), y las fases orgánicas se lavan con salmuera, se secan con $MgSO_4$, y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica el crudo de reacción en columna cromatográfica (eluyente 9:1, Hexano:AcOEt) obteniéndose el compuesto **3La** (0.12 mmol) en un 80% de rendimiento, y el 1,3,5-trimetoxibenceno que no reacciona (0.81 mmol). Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.²⁶ 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.56-7.54 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 3H), 6.11 (m, 2H), 3.87 (s, 6H), 3.78 (s, 3H).

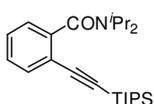


2-(Feniletinil)fenil dietilcarbamato (3Na). A una disolución de fenil dietilcarbamato (0.4 mmol) en THF (1 mL), bajo argón y a -78 °C, se añade *s*-BuLi (0.4 mmol, 1.4 M en pentano). Tras 10 min se añade una disolución de la sulfona **1a** (0.2 mmol) en THF (1 mL). Se deja subir la temperatura hasta temperatura ambiente y se agita la mezcla durante 12 horas. Se añade una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (2 mL). Se extrae con Et_2O (3 mL), y las fases orgánicas se lavan con salmuera, se secan con $MgSO_4$, y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica el crudo de reacción en columna cromatográfica (eluyente 3:1, Hexano:AcOEt) obteniéndose el compuesto **3Na** como un aceite amarillo con un rendimiento del 86%. P.f. = 96-98 °C. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.90 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.85-7.66 (m, 4H), 7.59-7.46 (m, 3H), 3.88-3.73 (m, 4H), 1.66-1.50 (m, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 154.3, 153.7, 152.3, 151.6, 133.0, 131.5, 129.3, 129.2, 128.4, 128.3, 125.2, 125.1, 123.3, 122.8, 121.8, 117.5, 93.7, 85.0, 42.4, 42.1, 14.2, 13.4. **EMAR:** $[M]^+$ calculada para $C_{19}H_{20}NO_2$: 294.1489. Encontrada: 294.1484.

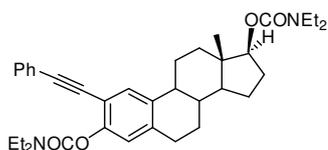


***N,N*-Diisopropil-2-(2-feniletinil)benzamida (3Ma).** El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1a** y *N,N*-diisopropilbenzamida **2M** siguiendo el método B, en THF. El organolítico se preparó por adición de *s*-BuLi (0.38 mmol, 1.4 M en pentano) a una disolución de *N,N*-diisopropilbenzamida (0.4 mmol) en THF (1 mL) a -78 °C. La mezcla se agita 1 h a -78 °C antes de adicionar la sulfona. Tras purificación en columna cromatográfica (eluyente 9:1, Hexano:AcOEt) se obtuvo el producto

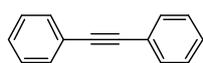
como un sólido amarillo con un rendimiento del 99%. **P.f.** = 88-94 °C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.60-7.51 (m, 4H), 7.41-7.25 (m, 14H), 3.74 (hept, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.56 (hept, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 12H), 1.25 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.10 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃):** δ = 169.2, 141.4, 138.9, 132.3, 131.5, 128.5, 128.4, 128.3, 127.8, 125.5, 125.0, 123.0, 119.4, 92.3, 87.1, 51.1, 45.8, 21.0, 20.8, 20.7, 20.4. **EMAR:** **[M+H]⁺** calculada para C₂₁H₂₄NO: 306.1858. Encontrada: 306.1865.



***N,N*-Diisopropil-2-(2-(triisopropilsilil)etnil)benzamida (3Mm).** El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1m** y *N,N*-diisopropilbenzamida siguiendo el método B, en THF. El organolítico se preparó por adición de *s*-BuLi (0.38 mmol, 1.4 M en pentano) a una disolución de *N,N*-diisopropilbenzamida (0.4 mmol) en THF (1 mL) a -78 °C. La mezcla se agita 1 h a -78 °C antes de adicionar la sulfona. Tras purificación en columna cromatográfica (eluyente 9:1, Hexano:AcOEt) se obtuvo el producto como un sólido blanco con un rendimiento del 90%. **P.f.** = 93-94 °C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.57-7.53 (m, 1H), 7.37-7.27 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 1H), 3.69 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.51 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.25 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.17-1.14 (m, 21H), 1.10 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃):** δ = 168.9, 141.1, 133.9, 128.4, 127.6, 125.0, 119.8, 104.6, 94.2, 50.9, 45.7, 20.9 (2C), 20.6 (2C), 18.6 (6C), 11.4 (3C). **EMAR:** **[M+H]⁺** calculada para C₂₄H₃₉NOSi: 385.2801. Encontrada: 385.2798.

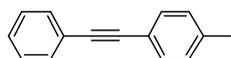


(13S,17S)-13-Metil-2-(feniletinil)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta-[a]fenantren-3,17-diil bis(dietilcarbamato) (3Ña). A una disolución del carbamato **2Ñ** (0.1 mmol) en THF (0.5 mL) bajo argón a -78 °C, se añade *s*-BuLi (0.1 mmol). Tras 10 min, se añade una disolución de sulfona **1a** (0.13 mmol) en THF (0.5 mL). Se deja subir la temperatura hasta temperatura ambiente y se agita la mezcla durante 12 horas. Se añade una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (2 mL). Se extrae con Et₂O (3 mL), y las fases orgánicas se lavan con salmuera, se secan con MgSO₄, y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica el crudo de reacción en columna cromatográfica (eluyente 5:1, Hexano:AcOEt) obteniéndose el producto como un sólido blanco con un rendimiento del 89%. **P.f.** = 144-145 °C. **[α]²⁰_D** = 85.3 (*c* = 0.01, en CHCl₃). **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.48-7.44 (m, 3H), 7.33-7.29 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 4.62 (dd, *J* = 9.0, 7.7 Hz, 1H), 3.56-3.45 (m, 2H), 3.45-3.34 (m, 2H), 3.34-3.20 (m, 4H), 2.89-2.85 (m, 2H), 2.35-2.19 (m, 3H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.79-1.66 (m, 1H), 1.62-1.10 (m, 20H), 0.85 (s, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃):** δ = 156.0, 153.9, 149.8, 138.8, 137.5, 131.4 (2 C), 129.9, 128.2 (2 C), 128.0, 123.6, 122.6, 114.2, 92.4, 85.6, 83.1, 49.7, 43.8, 42.8, 42.3 (2 C), 42.0 (2 C), 38.2, 36.9, 29.5, 28.0, 26.9, 26.6, 23.3, 14.2, 13.4, 12.3. **EMAR:** **[M+H]⁺** calculada para C₃₆H₄₇N₂O₄: 571.3536. Encontrada: 571.3543.



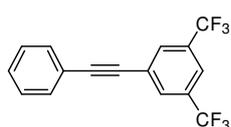
1,2-Difeniletino (3Aa). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1a** (0.2 mmol) y PhLi **2A** (0.4 mmol, 1.8 M en dibutiléter) siguiendo el método A, en THF. Tras

purificación en columna cromatográfica (eluyente 40:1, Hexano:AcOEt) se obtuvo el producto como un aceite amarillo con un rendimiento del 98%. Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.¹⁶⁰ $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.55\text{-}7.52$ (m, 4H), $7.35\text{-}7.33$ (m, 6H).



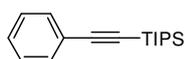
1-Metil-4-(2-feniletinil)benceno (3Af). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1f** (0.2 mmol) y PhLi **2A** (0.4 mmol, 1.8 M en dibutiléter) siguiendo el método A,

en THF. El producto se obtuvo como un aceite incoloro con un rendimiento del 99% sin necesidad de purificación. Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.¹⁶⁰ $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.55\text{-}7.52$ (m, 2H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), $7.35\text{-}7.33$ (m, 3H), 7.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H).



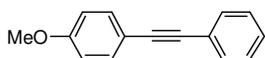
1-(Feniletinil)-3,5-bis(trifluorometil)benceno (3Aj). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1j** (0.2 mmol) y PhLi **2A** (0.4 mmol, 1.8 M en dibutiléter) siguiendo el

método A, en THF. Tras purificación en columna cromatográfica (Hexano) se obtuvo el producto como un sólido blanco con un rendimiento del 89%. Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.¹⁶¹ $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.96$ (s, 2H), 7.82 (s, 1H), $7.61\text{-}7.50$ (m, 2H), $7.44\text{-}7.34$ (m, 3H).



Triisopropil(feniletinil)silano (3Am). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1m** (0.2 mmol) y PhLi **2A** (0.4 mmol, 1.8 M en dibutiléter) siguiendo el método A, en THF.

Tras purificación en columna cromatográfica (40:1, hexano:AcOEt) se obtuvo el producto como un aceite amarillo con un rendimiento del 80%. Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.¹⁶² $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.46\text{-}7.33$ (m, 2H), $7.28\text{-}7.18$ (m, 3H), $1.14\text{-}1.08$ (m, 21H).



1-Metoxi-4-(feniletinil)benceno (3Ba). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1a** (0.26 mmol) y 4-iodoanisol (0.2 mmol) siguiendo el método B, en THF. El

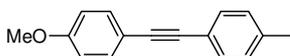
organolítico se preparó mediante adición de *n*-BuLi (0.2 mmol, 2.5 M en hexano) a una disolución a -20 °C de 4-

¹⁶⁰ P. Li, L. Wang, M. Wang, Y. Feng, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5946.

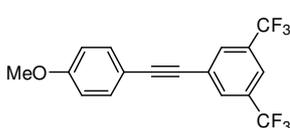
¹⁶¹ D. Zhao, C. Gao, X. Su, Y. He, J. You, Y. Xue, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 9049.

¹⁶² D. Castagnolo, M. Botta, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3224.

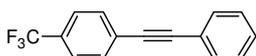
iodoanisol en Et₂O (1 mL) Tras purificación en columna cromatográfica (10:1, hexano:AcOEt) se obtuvo el producto como un aceite amarillo con un rendimiento del 78%. Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.¹⁶⁰ ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.52 (dd, *J* = 7.9, 2.5 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.34-7.32 (m, 3H), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H).



1-Metoxi-4-(*p*-toliletinil)benzeno (3Bf). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1f** (0.08 mmol) y 4-iodoanisol (0.16 mmol) siguiendo el método B, en THF. El organolítico se preparó mediante adición de *n*-BuLi (0.16 mmol, 2.5 M en hexano) a una disolución a -20 °C de 4-iodoanisol en Et₂O (1 mL) Tras purificación en columna cromatográfica (9:1, hexano:AcOEt) se obtuvo el producto como un aceite incoloro con un rendimiento del 60%. Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.¹⁶³ ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).



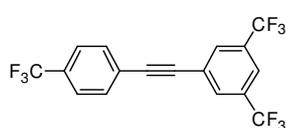
1-[(4-Metoxifenil)etininl]-3,5-bis(trifluorometil)benzeno (3Bj). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1j** (0.26 mmol) y 4-iodoanisol (0.2 mmol) siguiendo el método B, en THF. El organolítico se preparó mediante adición de *n*-BuLi (0.2 mmol, 2.5 M en hexano) a una disolución a -20 °C de 4-iodoanisol en Et₂O (1 mL) Tras purificación en columna cromatográfica (9:1, hexano:AcOEt) se obtuvo el producto como un sólido blanco con un rendimiento del 88%. P.f. = 60-61 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.93 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 160.74, 133.74, 132.2 (c, *J*_{C-F} = 33.60 Hz), 131.6 (c, *J*_{C-F} = 3.40 Hz), 126.4, 123.4 (c, *J*_{C-F} = 273 Hz), 121.5 (c, *J*_{C-F} = 3.63 Hz), 114.6, 114.2, 93.4, 85.7, 55.7. EMAR: [M]⁺ calculada para C₁₇H₁₀F₆O: 344.0636. Encontrada: 344.0651.



1-(Feniletininl)-4-(trifluorometil)benzeno (3Oa). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1a** (0.2 mmol) y 1-bromo-4-(trifluorometil)benzeno (0.4 mmol) siguiendo el método B. El organolítico se preparó mediante adición de *n*-BuLi (0.4 mmol, 2.5 M en hexano) a una disolución a -20 °C de bromo-4-(trifluorometil)benzeno en Et₂O (1 mL)., se obtuvo el producto como un aceite amarillo con un rendimiento del 99% sin posterior purificación. Los datos espectroscópicos del producto

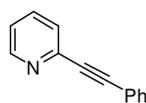
¹⁶³ R. Severin, J. Reimer, S. Doye, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3518.

conducen con los descritos en la bibliografía.¹⁶⁴ **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.62 (d, J = 1.2 Hz, 4H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.38-7.36 (m, 3H).



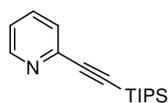
1,3-Bis(trifluorometil)-5-[(4-trifluorometilfenil)etnil]benzeno (30j). El producto

se obtuvo por reacción entre la sulfona **1j** (0.2 mmol) y 1-bromo-4-(trifluorometil)benzeno (0.4 mmol) siguiendo el método B. El organolítico se preparó mediante adición de *n*-BuLi (0.4 mmol, 2.5 M en hexano) a una disolución a -20 °C de 4-(trifluorometil)benzeno en Et₂O (1 mL). Tras purificación en columna cromatográfica (hexano) se obtuvo el producto como un sólido blanco con un rendimiento del 81%. **P.f.** = 120-122 °C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.98 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.66 (s, 4H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃):** δ = 132.4 (c, J_{C-F} = 33.5 Hz, 2C), 132.4, 131.9 (c, J_{C-F} = 3.8 Hz), 131.3 (c, J_{C-F} = 32.8 Hz), 125.9 (c, J_{C-F} = 3.9 Hz), 125.3, 123.2 (c, J_{C-F} = 270.0 Hz, 2C), 122.5 (c, J_{C-F} = 3.9 Hz), 122.3, 91.4, 88.7. **EMAR: [M]⁺** calculada para C₁₇H₇F₉: 382.0404. Encontrada: 382.0422.



2-(2-Feniletinil)piridina (3Pa). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1a** (0.2

mmol) y 2-bromo-piridina (0.4 mmol) siguiendo el método B. El organolítico se preparó mediante adición de *n*-BuLi (0.38 mmol, 2.5 M en hexano) a una disolución a -78 °C de 2-bromo-piridina en Et₂O (1 mL). Tras purificación en columna cromatográfica (9:1-3:1, hexano:AcOEt) se obtuvo el producto como un sólido blanco con un rendimiento del 95%. Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.¹⁶⁵ **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 8.61 (ddd, J = 4.9, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.66 (ddd, J = 7.8, 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.51 (ddd, J = 7.8, 1.2, 1.0 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 3H), 7.23 (ddd, J = 7.6, 4.9, 1.2 Hz, 1H).



2-(2-(Triisopropilsilil)etnil)piridina (3Pm). El producto se obtuvo por reacción entre la

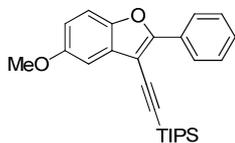
sulfona **1m** (0.2 mmol) y 2-bromo-piridina (0.4 mmol) siguiendo el método B. El organolítico se preparó mediante adición de *n*-BuLi (0.38 mmol, 2.5 M en hexano) a una disolución a -78 °C de 2-bromo-piridina en Et₂O (1 mL). Tras purificación en columna cromatográfica (20:1, hexano:AcOEt) se obtuvo el producto como un aceite incoloro con un rendimiento del 95%. Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.¹⁶⁶ **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 8.57 (ddd, J = 4.9,

¹⁶⁴ C. A. Busacca, E. Farber, J. DeYoung, S. Campbell, N. C. Gonnella, N. Grinberg, N. Haddad, H. Lee, S. Ma, D. Reeves, S. Shen, C.H. Senanayake, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5594.

¹⁶⁵ L. Ackermann, H. K. Potukuchi, A. Althammer, R. Born, P. Mayer, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1004.

¹⁶⁶ B. Tuesuwan, S. M. Kerwin, *Biochemistry* **2006**, *45*, 7265.

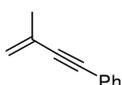
1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.61 (ddd, $J = 7.8, 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.45 (ddd, $J = 7.8, 1.2, 1.0$ Hz, 1H), 7.20 (ddd, $J = 7.6, 4.9, 1.3$ Hz, 1H), 1.14-1.13 (m, 21H).



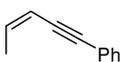
Triisopropil[(5-metoxi-2-fenilbenzofuran-3-il)etnil]silano (3Iam).

A una disolución de **3Ia** (0.2 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL), se añade gota a gota una disolución de yodo (0.4 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL). Se pasa argón por la mezcla de reacción, y se agita durante 12 h. Se elimina el exceso de I_2 lavando con una disolución acuosa saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se extrae la fase acuosa con Et_2O (2 x 10 mL). Las fases orgánicas se secan con Na_2SO_4 seco, se filtra y se elimina el disolvente a vacío, obteniéndose el compuesto iodado que se emplea en la siguiente etapa sin purificar. El compuesto **3Iam** se obtiene a partir de la sulfona **1m** y el compuesto iodado siguiendo el procedimiento general B en THF. El organolítico se preparó mediante adición de *n*-BuLi (0.4 mmol, 2.5 M en hexano) a una disolución a -78 °C del compuesto iodado en THF (1 mL). Tras purificación en columna cromatográfica (20:1, hexano:AcOEt) se obtuvo el producto como un sólido amarillo con un rendimiento en dos etapas del 65%. P.f. = 68-72 °C. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.37$ (d, $J = 8.52$ Hz, 2H), 7.48-7.36 (m, 4H), 7.12 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 8.9, 2.6$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.27-1.17 (m, 21H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 157.4, 156.5, 148.3, 131.0, 130.2, 129.2, 128.5, 125.9, 113.9, 111.7, 102.6, 99.7, 99.6, 98.4, 55.8, 18.7, 11.3$; EMAR: $[\text{M}]^+$ calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}$: 404.2172. Encontrada: 404.2188.

6.3.D. Alquinilación de olefinas:



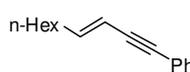
1-(4-Metilpent-4-en-1-inil)benzeno (3Qa). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1a** y 2-bromoprop-1-eno siguiendo el método B en Et_2O . El organolítico se preparó mediante adición de *t*-BuLi (0.38 mmol, 1.7 M en pentano) a una disolución a -78 °C de 2-bromoprop-1-eno en Et_2O (1 mL). La disolución se agita 2 horas a -78 °C antes de adicionar la sulfona. Tras purificación en columna cromatográfica (20:1, hexano:AcOEt) se obtuvo el producto como un aceite incoloro con un rendimiento del 80%. Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.¹⁶⁷ $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.47$ -7.43 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 3H), 5.41-5.39 (m, 1H), 5.32-5.30 (m, 1H), 2.00 (dd, $J = 1.6, 1.2$ Hz, 3H).



1-[(Z)-Pent-3-en-1-inil]benzeno (3Ra). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1a** y (Z)-1-bromoprop-1-eno siguiendo el método B en Et_2O . El organolítico se preparó mediante

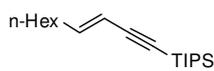
¹⁶⁷ T. Hatakeyama, Y. Yoshimoto, T. Gabriel, M. Nakamura, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5341.

adición de *t*-BuLi (0.38 mmol, 1.7 M en pentano) a una disolución a -78 °C de (*Z*)-1-bromoprop-1-eno en Et₂O (1 mL). La disolución se agita 2 horas a -78 °C antes de adicionar la sulfona. Tras purificación en columna cromatográfica (20:1, hexano:AcOEt) se obtuvo el producto como un aceite incoloro con un rendimiento del 40%. Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.¹⁶⁸ **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.47-7.44 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 3H), 6.05 (dc, *J* = 10.7, 6.8 Hz, 1H), 5.71 (dc, *J* = 10.7, 1.7 Hz, 1H), 1.97 (dd, *J* = 6.8, 1.7 Hz, 3H).



1[(*E*)-Dec-3-en-1-ynil]benceno (3Sa). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona

1a (0.1 mmol) y 1-(*E*)-1-iodo-1-octeno (0.2 mmol) siguiendo el método B en hexano. El organolítico se preparó mediante adición de *n*-BuLi (0.4 mmol, 2.5 M en hexano) a una disolución a temperatura ambiente de 1-(*E*)-1-iodo-1-octeno en hexano (1 mL). Tras purificación en columna cromatográfica (20:1, hexano:AcOEt) se obtuvo el producto como un aceite amarillo con un rendimiento del 97%. Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.¹⁶⁹ **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.43-7.40 (m, 2H), 7.30-7.28 (m, 3H), 6.23 (dt, *J* = 15.9, 7.1 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 2.19-2.13 (m, 2H), 1.81 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.59-1.29 (m, 8H), 0.89 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H).



1[(*E*)-Dec-3-en-1-ynil]triisopropilsilano (3Sm). El producto se obtuvo por reacción entre

la sulfona **1m** (0.1 mmol) y 1-(*E*)-1-iodo-1-octeno (0.2 mmol) siguiendo el procedimiento general B en hexano. El organolítico se preparó mediante adición de *n*-BuLi (0.4 mmol, 2.5 M en hexano) a una disolución a temperatura ambiente de 1-(*E*)-1-iodo-1-octeno en hexano (1 mL). Tras purificación en columna cromatográfica (20:1, hexano:AcOEt) se obtuvo el producto como un aceite amarillo con un rendimiento del 99%. Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.¹⁷⁰ **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 6.19 (dt, *J* = 15.9, 7.0 Hz, 1H), 5.51 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.53-0.97 (m, 29H), 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹⁶⁸ C. P. Burke, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4093.

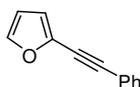
¹⁶⁹ M. Hoshi, H. Nakayabu, K. Shirakawa, *Synthesis* **2005**, *12*, 1991.

¹⁷⁰ K. Ogata, O. Oka, A. Toyota, N. Suzuki, S. Fukuzawa, *Synlett* **2008**, *17*, 2663.

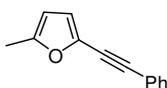
6.3.E. Alquiniación de heteroarenos:

La alquiniación de heteroarilos ha sido llevada a cabo tanto con organolíticos como con reactivos de Grignard. La metodología empleada para la alquiniación con organolíticos es el **procedimiento general de alquiniación con organolíticos, método B** descrito al principio del apartado 5.3. La metodología de alquiniación con organomagnesianos se describe a continuación, y en cada caso se indicará el procedimiento empleado.

Procedimiento general de alquiniación con reactivos de Grignard, método J: Una disolución de 1,2-dibromoetano (0.9 mmol) en THF (1 mL) se añade sobre Mg (0.9 mmol) (contenido en un matraz bajo Ar). La disolución se agita hasta que cesa la aparición de burbujas y la disolución se torna blaquescina (por la formación del $MgBr_2$). A continuación se enfría la mezcla a 0 °C, y sobre ella se añade una disolución del organolítico (0.3 mmol, previamente formado mediante metalación directa con *n*-BuLi, cuyas condiciones se indicarán en cada caso) en THF (3 mL). Se deja subir la mezcla a t.a. durante 10 min, se añade una disolución de la correspondiente alquini sulfona **1** (0.1 mmol) en THF (1 mL) y se agita la mezcla hasta desaparición de la sulfona (seguida por TLC). Se hidroliza la mezcla con disolución acuosa saturada de NH_4Cl (1 mL), se extrae con Et_2O (3 mL), y las fases orgánicas se lavan con salmuera, se secan con $MgSO_4$, y se evapora el disolvente a presión reducida. El producto se purifica por columna cromatográfica empleando las condiciones indicadas en cada caso.



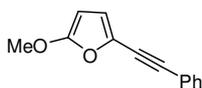
2-(2-Feniletinil)furano (3Ta). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1a** (0.2 mmol) y furano (0.4 mmol) siguiendo el método B y a partir del organomagnesiano **Mg-2T** siguiendo el método J. El organolítico se preparó mediante adición de *n*-BuLi (0.38 mmol, 2.5 M en hexano) a una disolución a 0 °C de furano en THF (1 mL). Tras purificación en columna cromatográfica (15:1, hexano:AcOEt) se obtuvo el producto como un aceite amarillo con un rendimiento del 89% con el organolítico y un 96% con el magnesiano. Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.¹⁷¹ **1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$):** δ = 7.55-7.54 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (t, J = 3.2 Hz, 3H), 6.66 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.44-6.42 (m, 1H).



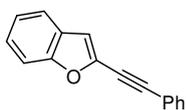
5-Metil-2-(2-feniletinil)furano (3Ua). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1a** (0.2 mmol) y 2-metilfurano (0.4 mmol) siguiendo el método B. El organolítico se preparó mediante adición de *n*-BuLi (0.4 mmol, 2.5 M en hexano) a una disolución a -78 °C de 2-metilfurano (0.4 mmol) en THF (1 mL). Tras purificación en columna cromatográfica (15:1, hexano:AcOEt) se obtuvo el producto como

¹⁷¹ A. Orita, N. Yoshioka, P. Struwe, A. Braier, A. Beckmann, J. Otera, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1355.

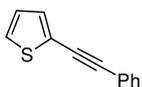
un aceite marrón con un rendimiento del 84%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.45-7.42 (m, 2H), 7.27-7.25 (m, 3H), 6.48 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.95-5.94 (dd, J = 0.9, 3.2 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 153.83, 135.36, 131.31, 128.43, 128.35, 122.60, 116.50, 107.22, 92.95, 79.85, 13.87. **TOF MS EI⁺ [M]⁺** calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}$ 182.0732. Encontrada: 182.0724.



2-Metoxi-5-(2-feniletinil)furano (3Va). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1a** (0.2 mmol) y 2-metoxifurano (0.4 mmol) siguiendo el método B. El organolítico se preparó mediante adición de *n*-BuLi (0.4 mmol, 2.5 M en hexano) a una disolución a -78 °C de 2-metoxifurano en THF (1 mL). Tras purificación en columna cromatográfica (9:1, hexano:AcOEt) se obtuvo el producto como un aceite marrón con un rendimiento del 86%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.43-7.40 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 3H), 6.49 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 161.4, 131.8, 131.1, 128.3, 128.2, 122.7, 117.7, 92.5, 81.8, 79.8, 57.8.



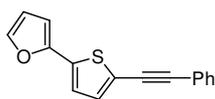
2-(2-Feniletinil)benzofurano (3Xa). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1a** (0.2 mmol) y benzofurano (0.4 mmol) siguiendo el método B. El organolítico se preparó mediante adición de *n*-BuLi (0.38 mmol, 2.5 M en hexano) a una disolución a -78 °C de furano en THF (1 mL). Tras purificación en columna cromatográfica (15:1, hexano:AcOEt) se obtuvo el producto como un sólido amarillo con un rendimiento del 78%. Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.¹⁷² $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.61 (m, 3H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 3H), 7.37 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H).



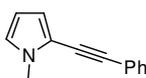
2-(2-Feniletinil)tiofeno (3Ea). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1a** (0.2 mmol) y tiofeno (0.4 mmol) siguiendo el método B y a partir de **Mg-2E** siguiendo el método J. El organolítico se preparó mediante adición de *n*-BuLi (0.4 mmol, 2.5 M en hexano) a una disolución a 0 °C de tiofeno en THF (1 mL). Tras purificación en columna cromatográfica (15:1, hexano:AcOEt) se obtuvo el producto como un sólido amarillo con un rendimiento del 87% con el organolítico y un 82% con el magnesiano. Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.¹⁷³ $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.54-7.50 (m, 2H), 7.35-7.33 (m, 3H), 7.30-7.28 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 4.9, 3.9 Hz, 1H).

¹⁷² L. Lu, H. Yan, P. Sun, Y. Zhu, H. Yang, D. Liu, G. Rong, J. Mao *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1644.

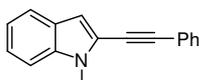
¹⁷³ K. Park, G. Bae, J. Moon, J. Choe, K. H. Song, S. Lee, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6244-6251.



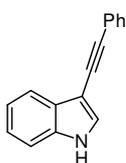
2-(5-(Feniletinil)tiopen-2-il)furano (3Ya). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1a** (0.2 mmol) y 2-(tiopen-2-il)furano (0.4 mmol) siguiendo el método B. El organolítico se preparó mediante adición de *n*-BuLi (0.38 mmol, 2.5 M en hexano) a una disolución a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ de 2-(tiopen-2-il)furano en THF (1 mL). Tras purificación en columna cromatográfica (8:1, hexano:AcOEt) se obtuvo el producto como un aceite marrón con un rendimiento del 60%. Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.¹⁷⁴ $^1\text{H RMN (300 MHz, CDCl}_3\text{)}$: $\delta = 7.46\text{--}7.43$ (m, 2H), $7.35\text{--}7.34$ (m, 1H), $7.28\text{--}7.26$ (m, 3H), 7.12 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.38 (dd, $J = 3.4, 1.8$ Hz, 1H).



1-Metil-2-(2-feniletinil)-1H-pirrol (3AAa). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1a** (0.2 mmol) y *N*-metilpirrol (0.8 mmol) siguiendo el método B. El organolítico se preparó mediante adición de *n*-BuLi (0.8 mmol, 2.5 M en hexano) a una disolución a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ de *N*-metilpirrol en THF (2 mL). Tras purificación en columna cromatográfica (99:1, hexano:AcOEt) se obtuvo el producto como un aceite marrón con un rendimiento del 69%. Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.¹⁷⁵ $^1\text{H RMN (300 MHz, CDCl}_3\text{)}$: $\delta = 7.54\text{--}7.47$ (m, 2H), $7.40\text{--}7.28$ (m, 3H), 6.69 (dd, $J = 2.0, 2.1$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 1.6, 3.7$ Hz, 1H), 6.13 (dd, $J = 2.7, 3.6$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H).



***N*-Metil-2-(2-feniletinil)indol (3ABa).** El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1a** (0.4 mmol) y *N*-metilindol (0.2 mmol) siguiendo el método B. El organolítico se preparó mediante adición de *n*-BuLi (0.2 mmol, 2.5 M en hexano) a una disolución a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ de *N*-metilindol en THF (1 mL). Tras recristalización en pentano se obtuvo el producto como un sólido amarillo con un rendimiento del 80%. Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.^{175b} $^1\text{H RMN (300 MHz, CDCl}_3\text{)}$: $\delta = 7.65\text{--}7.52$ (m, 3H), $7.43\text{--}7.33$ (m, 3H), $7.33\text{--}7.22$ (m, 2H), 7.12 (t, $J = 7.14$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.88 (s, 3H).

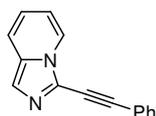


3-(2-Feniletinil)-1H-indol (3ACa'). Sobre una disolución a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ de *N*-TIPS indol (0.3 mmol) y TMEDA (0.54 mmol) en hexano (1.5 mL) bajo argón, se añade *t*-BuLi (0.45 mmol, 1.7 M en pentano). Tras 3 horas se enfría la mezcla a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, y se añade una disolución de la sulfona **1a** (0.2 mmol) en Et₂O (1 mL). Se agita la mezcla hasta desaparición del material de partida (seguida por TLC) y se deja subir a temperatura ambiente. Se añade TBAF (0.36 mmol) y THF (3 mL) y se agita la mezcla

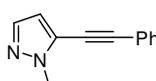
¹⁷⁴ M. Martínez, M. Peña-López, J. Pérez, L. Sarandeses, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3892.

¹⁷⁵ a) A. Minato, K. Tamao, T. Hayashi, K. Suzuki, M. Kumada, *Tetrahedron Let.* **1981**, *22*, 5319; b) B. E. Moulton, A. C. Whitwood, A. K. Duhme-Klair, J. M. Lynam, I. J. S. Fairlamb, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5320.

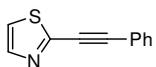
durante 1 hora. Se añade una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (2 mL), se separan las fases, y la fase acuosa se extrae con AcOEt. Las fases orgánicas se lavan con salmuera, se secan con MgSO_4 , y se evapora el disolvente a presión reducida. Tras purificación en columna cromatográfica (8:1, hexano:AcOEt) se obtuvo el producto como un sólido amarillo con un rendimiento del 32%. Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.¹⁷⁶ $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.21 (sa, 1H, NH), 7.84 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 4H), 7.26-7.20 (m, 2H).



3-(2-Feniletinil)-3,8a-dihidroimidazo[1,5-a]piridina (3ADa). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1a** (0.2 mmol) y imidazo[1,5-a]piridina (0.4 mmol) siguiendo el método B. El organolítico se preparó mediante adición de *n*-BuLi (0.4 mmol, 2.5 M en hexano) a una disolución a 0 °C de imidazo[1,5-a]piridina en THF (1 mL). Tras purificación en columna cromatográfica (15:1, hexano:AcOEt) se obtuvo el producto como un sólido marrón con un rendimiento del 90%. Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.¹⁷⁷ $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.11 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H) 7.54-7.51 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 3H) 6.75 (ddd, J = 1.0, 6.5, 9.1 Hz, 1H), 6.64 (td, J = 1.1, 6.9 Hz, 1H).



1-Metil-5-(2-feniletinil)-1H-pirazol (3AEa). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1a** (0.2 mmol) y 1-metilpirazol (0.4 mmol) siguiendo el método B. El organolítico se preparó mediante adición de *n*-BuLi (0.4 mmol, 2.5 M en hexano) a una disolución a 0 °C de 1-metilpirazol en THF (1 mL). Tras purificación en columna cromatográfica (15:1, hexano:AcOEt) se obtuvo el producto como un sólido amarillo con un rendimiento del 96%. P.f. = 41-43 °C. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.42-7.39 (m, 2H), 7.34 (d, J = 2.0 Hz 1H), 7.26-7.23 (m, 3H), 6.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 138.5, 131.5, 129.0, 128.5, 125.6, 122.1, 110.1, 96.5, 77.6, 37.3. EMAR: $[\text{M}]^+$ calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2$ 182.0844, encontrada 182.0840.

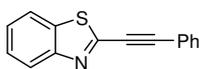


2-(2-Feniletinil)tiazol (3AFa). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1a** (0.2 mmol) y tiazol (0.4 mmol) siguiendo el método B y a partir de **Mg-2AF** siguiendo el método J. El organolítico se preparó mediante adición de *n*-BuLi (0.4 mmol, 2.5 M en hexano) a una disolución a -78 °C de furano en Et_2O (1 mL). Tras purificación en columna cromatográfica (9:1, hexano:AcOEt) se obtuvo el producto como un sólido marrón con un rendimiento del 65% con el organolítico y un 87% con el magnesiano. Los datos

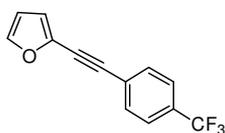
¹⁷⁶ Y. Gu, X. Wang, *Tetrahedron Let.* **2009**, 50, 763.

¹⁷⁷ F. Shibahara, Y. Dohke, T. Murai, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 5381.

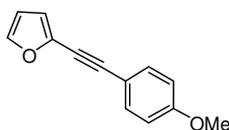
espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.¹⁷² $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.78 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.56-7.48 (m, 2H), 7.30-7.29 (m, 4H).



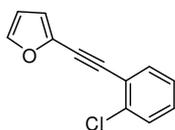
2-(Feniletinil)benzo[d]tiazol (3AGa). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1a** (0.2 mmol) y 1,3-benzotiazol (0.4 mmol) siguiendo el método B. El organolítico se preparó mediante adición de *n*-BuLi (0.4 mmol, 2.5 M en hexano) a una disolución a -78 °C de 1,3-benzotiazol en THF (1 mL). Tras purificación en columna cromatográfica (15:1, hexano:AcOEt) se obtuvo el producto como un aceite amarillo con un rendimiento del 64%. Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.¹⁷² $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (td, J = 1.0, 7.2 Hz, 1H), 7.45-7.39 (m, 4H).



2-(2-(*p*-Trifluorometil)fenil)etininil)furano (3Tk). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1k** (0.2 mmol) y furano (0.4 mmol) siguiendo el procedimiento general B. El organolítico se preparó mediante adición de *n*-BuLi (0.38 mmol, 2.5 M en hexano) a una disolución a 0 °C de furano en THF (1 mL). Tras purificación en columna cromatográfica (15:1, hexano:AcOEt) se obtuvo el producto como un aceite amarillo con un rendimiento del 95%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.61 (s, 4H), 7.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 2.0, 3.4 Hz, 1H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 144.2, 136.6, 131.5, 130.3 (c, $J_{\text{C-F}}$ = 32.6 Hz), 126.2, 125.3 (c, $J_{\text{C-F}}$ = 3.7 Hz), 123.9 (c, $J_{\text{C-F}}$ = 270.4), 116.2, 111.2, 91.9, 81.7; **EMAR:** $[\text{M}]^+$ calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{F}_3$ 236.0449. Encontrada: 236.0449.



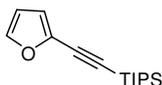
2-(2-(*p*-Metoxifenil)etininil)furano (3Tb). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1b** (0.2 mmol) y furano (0.4 mmol) siguiendo el método B. El organolítico se preparó mediante adición de *n*-BuLi (0.38 mmol, 2.5 M en hexano) a una disolución a 0 °C de furano en THF (1 mL). Tras purificación en columna cromatográfica (15:1, hexano:AcOEt) se obtuvo el producto como un aceite marrón con un rendimiento del 58%. Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.¹⁷⁸ $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 1.0, 3.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H).



2-(2-(2-Clorofenil)etininil)furano (3Th). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1h** (0.2 mmol) y furano (0.4 mmol) siguiendo el método B. El organolítico se preparó mediante

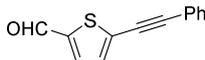
¹⁷⁸ M. L. N. Rao, D. N. Jadhav, P. Dasgupta *Org. Lett.* **2010**, *9*, 2048.

adición de *n*-BuLi (0.38 mmol, 2.5 M en hexano) a una disolución a 0 °C de furano en THF (1 mL). Tras purificación en columna cromatográfica (15:1, hexano:AcOEt) se obtuvo el producto como un aceite marrón con un rendimiento del 76%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.48 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.24-7.15 (m, 3H), 6.65 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.38-6.37 (m, 1H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 144.0, 136.8, 135.7, 133.1, 129.6, 129.3, 126.5, 122.4, 116.0, 111.1, 90.0, 84.3; EMAR: [M]⁺ calculada para C₁₂H₇OCl 202.0185. Encontrada: 202.0184



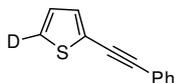
2-(2-Triisopropilsilietinil)furano (3Tm). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona

1m (0.2 mmol) y furano (0.4 mmol) siguiendo el método B. El organolítico se preparó mediante adición de *n*-BuLi (0.38 mmol, 2.5 M en hexano) a una disolución a 0 °C de furano en THF (1 mL). Tras purificación en columna cromatográfica (15:1, hexano:AcOEt) se obtuvo el producto como un aceite marrón con un rendimiento del 54%. Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.^{27c} ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.35 (s, 1H), 6.59 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 1.17-1.06 (m, 21H).



5-(Feniletinil)tiofeno-2-carbaldehido (8). Sobre una disolución a -78 °C de **3Ea** (0.2

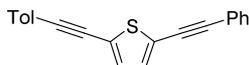
mmol) en THF (1 mL) se añade *n*-BuLi (0.2 mmol, 2.5 M en hexano) y la mezcla se agita a esa temperatura durante 10 min. Se deja subir la mezcla a t.a. y se añade DMF seca (1.0 mmol). Se agita la mezcla hasta que se observa la completa desaparición de **3Ea** (seguido por TLC). Se añade una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (1 mL). Se extrae con Et₂O (3 mL), y las fases orgánicas se lavan con salmuera, se secan con MgSO₄, y se evapora el disolvente a presión reducida. Tras purificación en columna cromatográfica (8:1, hexano:AcOEt) se obtuvo el producto como un sólido marrón con un rendimiento del 75%. Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.¹⁷⁹ ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.87 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 3H), 7.31 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H).



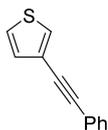
2-(2-feniletinil)tiofeno ([5D]-3Ea). Sobre una disolución de **3Ea** (0.1 mmol) en THF (0.5 mL) a

-78 °C, se añade *n*-BuLi (0.1 mmol, 2.5 M en hexano). Se agita la mezcla durante 10 min y se añade una disolución de ND₄Cl/D₂O saturada (0.5 mL). Se extrae con Et₂O (3 mL), y las fases orgánicas se lavan con salmuera, se secan con MgSO₄, y se evapora el disolvente a presión reducida. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.54-7.50 (m, 2H), 7.35-7.33 (m, 3H), 7.29 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H).

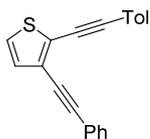
¹⁷⁹ A. Orita, F. Ye, G. Babu, T. Ikemoto, J. Otera, *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 716.



2-(Feniletinil)-5-(*p*-toliletinil)tiofeno (3Eaf). Sobre una disolución a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ de **3Ea** (0.2 mmol) en THF (1 mL) se añade *n*-BuLi (0.2 mmol, 2.5 M en hexano) y la mezcla se agita a esa temperatura durante 10 min. Se deja subir la mezcla a t.a. y se añade una disolución de la sulfona **1f** (0.3 mmol) en THF (0.7 mL). Se agita la mezcla hasta que se observa la completa desaparición de **3Ea** (seguido por TLC). Se añade una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (1 mL). Se extrae con Et_2O (3 mL), y las fases orgánicas se lavan con salmuera, se secan con MgSO_4 , y se evapora el disolvente a presión reducida. Tras purificación en columna cromatográfica (hexano) se obtuvo el producto como un sólido amarillo con un rendimiento del 52%. P.f. = $103\text{-}105\text{ }^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.55\text{-}7.51$ (m, 2H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.37-7.35 (m, 3H), 7.18-7.13 (m, 4H), 2.37 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.9$ (2C), 131.8, 131.6, 131.4, 129.2, 128.6, 128.4, 125.0, 124.4, 122.7, 119.5, 94.3, 94.0, 82.4, 81.7, 21.6; EMAR: $[\text{M}]^+$ calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{S}$ 298.0816, encontrada 298.0818.



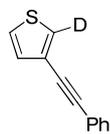
3-(Feniletinil)tiofeno (3Za, 3An). El producto **3Za** se obtuvo por reacción entre la sulfona **1a** (0.2 mmol) y 3-bromotiofeno (0.4 mmol) siguiendo el método B y a partir de la sulfona **1n** (0.1 mmol) y PhMgBr (0.2 mmol, 3M en Et_2O) siguiendo método A en THF a t.a. El organolítico **2Z** se preparó mediante adición de *n*-BuLi (0.38 mmol, 2.5 M en hexano) a una disolución a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ de 3-bromotiofeno en THF (1 mL). Tras purificación en columna cromatográfica (10:1, hexano:AcOEt) se obtuvo el producto como un sólido blanco con un rendimiento del 99% a partir de **1a** y del 89% a partir de **1n**. Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.¹⁸⁰ $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.55\text{-}7.51$ (m, 3H), 7.37-7.33 (m, 3H), 7.31 (dd, $J = 3.1, 5.2$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 1.2, 5.0$ Hz, 1H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 131.6, 129.9, 128.6, 128.4, 128.2, 125.4, 123.3, 122.3, 88.9, 84.5$.



3-(Feniletinil)-2-(*p*-toliletinil)tiofeno (3Zaf). Sobre una disolución a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ de **3Za** (0.2 mmol) en THF (1 mL) se añade *n*-BuLi (0.2 mmol, 2.5 M en hexano) y la mezcla se agita a esa temperatura durante 10 min. Se deja subir la mezcla a t.a. y se añade una disolución de la sulfona **1f** (0.3 mmol) en THF (0.7 mL). Se agita la mezcla hasta que se observa la completa desaparición de **3Za** (seguido por TLC). Se añade una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (1 mL). Se extrae con Et_2O (3 mL), y las fases orgánicas se lavan con salmuera, se secan con MgSO_4 , y se evapora el disolvente a presión reducida. Tras purificación en columna cromatográfica (hexano) se obtuvo el producto como un aceite amarillo con un rendimiento del 57%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.58\text{-}7.55$ (m, 2H), 7.46 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H),

¹⁸⁰ C. W. D. Gallop, M.-T. Chen, O. Navarro, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3724.

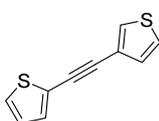
7.36-7.34 (m, 3H), 7.21-7.16 (m, 3H), 7.12-7.09 (m, 1H), 2.38 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 138.9 (2C), 131.6, 131.4, 129.5, 129.2, 128.4, 126.6, 126.4, 125.8, 123.2, 119.8, 97.9, 93.5, 84.1, 81.4, 21.6; EMAR: $[\text{M}]^+$ calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{S}$ 298.0816, encontrada 298.0812.



[2D]-3-(phenylethynyl)thiophene ([2D]-3Za). Sobre una disolución de **3Za** (0.1 mmol) en THF (0.5

mL) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, se añade *n*-BuLi (0.1 mmol, 2.5 M en hexano). Se agita la mezcla durante 10 min y se hidroliza o bien a dicha temperatura, o bien se deja subir a temperatura ambiente y a continuación de hidroliza añadiendo una disolución de $\text{ND}_4\text{Cl}/\text{D}_2\text{O}$ saturada (0.5 mL). Se extrae con

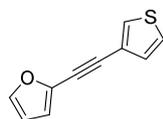
Et_2O (3 mL), y las fases orgánicas se lavan con salmuera, se secan con MgSO_4 , y se evapora el disolvente a presión reducida. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.55-7.51 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 3H), 7.31 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Hz, 1H).



2-(tiofen-3-iletinil)tiofeno (Mg-3En). El producto se obtuvo a partir de la sulfona **1n** (0.2

mmol) y bromuro de tienilmagnesio (0.4 mmol, 1M en THF) siguiendo el método A en THF a t.a. Tras purificación en columna cromatográfica (10:1, hexano:AcOEt) se obtuvo el producto

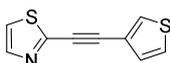
como un sólido blanco con un rendimiento del 72%. P.f. = $92\text{-}94\text{ }^\circ\text{C}$. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.57 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 3H), 7.23 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 3.0, 6.0 Hz, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 131.8, 129.7, 128.7, 127.1, 127.0, 125.4, 123.3, 121.9, 88.17, 82.1; EMAR: $[\text{M}]^+$ calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{S}_2$ 189.9911, encontrada 189.9918.



2-(Tiofen-3-iletinil)furano (Mg-3Tn). El producto se obtuvo a partir de la sulfona **1n** (0.1

mmol) y **Mg-2T** (0.3 mmol) siguiendo el método J. El organolítico se preparó mediante adición de *n*-BuLi (0.38 mmol, 2.5 M en hexano) a una disolución a $0\text{ }^\circ\text{C}$ de furano en THF (1 mL). Tras purificación en columna cromatográfica (6:1, hexano:AcOEt) se obtuvo el producto

como un aceite marrón con un rendimiento del 67%. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.55 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 3.0, 5.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 2.0, 3.3 Hz, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 143.6, 137.1, 129.7, 129.3, 125.5, 121.3, 115.1, 111.0, 84.4, 78.9; EMAR: $[\text{M}]^+$ calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{OS}$ 174.0139, encontrada 174.0143.



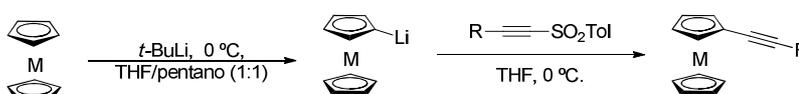
2-(tiofen-3-iletinil)tiazol (Mg-3AFn). El producto se obtuvo a partir de la sulfona **1n** (0.1

mmol) y **Mg-2AF** (0.3 mmol) siguiendo el método J, calentando la mezcla final a $50\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1h. El organolítico se preparó mediante adición de *n*-BuLi (0.36 mmol, 2.5 M en

hexano) a una disolución a 0 °C de tiazol (0.3 mmol) en THF (1 mL). Tras purificación en columna cromatográfica (6:1, hexano:AcOEt) se obtuvo el producto como un sólido marrón con un rendimiento del 89%. P.f. = 73-75 °C. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.77 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.60-7.58 (m, 1H), 7.29 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 2.9, 5.0 Hz, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 148.8, 143.5, 130.8, 129.7, 125.8, 120.6, 120.5, 89.3, 81.9; **EMAR**: $[\text{M}]^+$ calculada para $\text{C}_9\text{H}_5\text{NS}_2$ 190.9863, encontrada 190.9861.

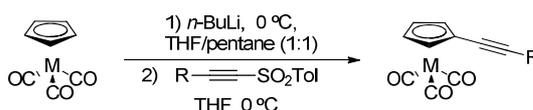
6.3.F. Alquinilación de metalocenos:

Procedimiento general para los metalocenos tipo sandwich, método K:



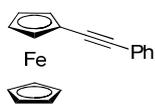
Sobre una disolución de metaloceno **2** (0.4 mmol) en una mezcla de THF/pentano (1.5 mL/1.5 mL), a 0 °C y bajo argón, se añade *t*-BuLi (0.42 mmol, 1,7 M en pentano). Se agita la mezcla durante 30 min y se añade una disolución de la sulfona **1** (0.2 mmol) en THF (1 mL). Cuando se observa desaparición del material de partida (seguida por TLC), se hidroliza la reacción con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (2 mL). Se extrae con Et_2O (3 mL), y las fases orgánicas se lavan con salmuera, se secan con MgSO_4 , y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica el crudo de reacción en columna cromatográfica empleando el eluyente indicado en cada caso.

Procedimiento general para los metalocenos tipo mono-sandwich, método L:

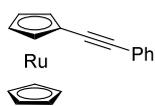


Sobre una disolución de metaloceno **2** (0.4 mmol) en una mezcla de THF/pentano (1.5 mL/1.5 mL), a 0 °C y bajo argón, se añade *n*-BuLi (0.42 mmol, 1,7 M en pentano). Se agita la mezcla durante 30 min y se añade una disolución de la sulfona **1** (0.2 mmol) en THF (1 mL). Cuando se observa desaparición del material de partida (seguida por TLC), se hidroliza la reacción con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (2 mL). Se extrae con Et_2O (3 mL), y las fases orgánicas se lavan con salmuera, se secan con MgSO_4 , y se evapora el disolvente a

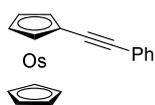
presión reducida. Se purifica el crudo de reacción en columna cromatográfica empleando el eluyente indicado en cada caso.



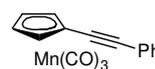
(Feniletinil)ferroceno (3AHa). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1a** y ferroceno siguiendo el método K. Tras purificación en columna cromatográfica (hexano) se obtuvo el producto como un sólido marrón con un rendimiento del 69%. Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.¹⁸¹ **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.50-7.47 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 2.2, 5.2 Hz, 3H), 4.50 (t, J = 1.8 Hz, 2H), 4.25-4.23 (m, 2H), 4.25 (s, 5H).



(Feniletinil)rutenoceno (3A1a). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1a** y rutenoceno siguiendo el método K. Tras purificación en columna cromatográfica (hexano) se obtuvo el producto como un sólido amarillo con un rendimiento del 71%. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.46-7.43 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 3H), 4.92 (t, J = 1.6 Hz, 2H), 4.64 (s, 5H), 4.61 (t, J = 1.6 Hz, 2H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃):** δ = 131.3, 128.2, 127.6, 123.8, 87.2, 85.6, 73.6, 71.8, 70.6, 68.7. **EMAR: [M]⁺** calculada para C₁₈H₁₄Ru 332.0139; encontrada 332.0146.

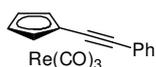


(Feniletinil)osmoceno (3AJa). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1a** y osmoceno siguiendo el método K. Tras purificación en columna cromatográfica (hexano) se obtuvo el producto como un sólido amarillo con un rendimiento del 30%. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.43-7.40 (m, 2H), 7.29-7.27 (m, 3H), 5.07 (t, J = 1.5 Hz, 2H), 4.82 (s, 5H), 4.76 (t, J = 1.5 Hz, 2H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃):** δ = 131.3, 128.2, 127.6, 123.8, 87.9, 84.7, 66.9, 65.9, 64.0, 61.6. **EMAR: [M]⁺** calculada para C₁₈H₁₄Os 422.0710; encontrada 422.0731.

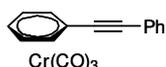


(Feniletinil)ciclopentadienil manganeso tricarbonilo (3ANa): El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1a** y ciclopentadienil manganeso tricarbonilo siguiendo el método L. Tras purificación en columna cromatográfica (hexano) se obtuvo el producto como un sólido marrón con un rendimiento del 62%. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.51-7.40 (m, 2H), 7.39-7.28 (m, 3H), 5.12-5.03 (m, 2H), 4.79-4.68 (m, 2H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃):** δ = 131.7, 128.7, 128.3, 122.3, 88.8, 86.2, 82.9, 82.0, 81.5. **EMAR: [M]⁺** calculado para C₁₆H₉Mn 303.9932; encontrado 303.9945.

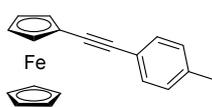
¹⁸¹ V. P. Dyadchenko, M. A. Dyadchenko, V. N. Okulov, D. A. Lemenovskii, *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 468.



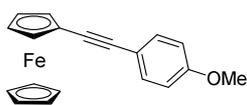
(Feniletinil)ciclopentadienil renio tricarbonilo (3AÑa): El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1a** y ciclopentadienil renio tricarbonilo siguiendo el método L. Tras purificación en columna cromatográfica (hexano) se obtuvo el producto como un sólido blanco con un rendimiento del 57%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.47\text{-}7.44$ (m, 2H), 7.36-7.23 (m, 3H), 5.68 (t, $J = 3.0$ Hz, 2H), 5.32 (t, $J = 3.0$ Hz, 2H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 193.2, 131.3, 128.8, 128.4, 122.0, 89.3, 87.6, 86.1, 83.9, 80.1$.



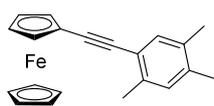
Tricarbonil (η^6 -diphenylacetylene)cromo (3AOa): A una disolución de areno de cromo (0.4 mmol) en THF, a -78 °C y bajo argón, se añade BuLi (0.42 mmol, 2.5 M en hexano) agitando la disolución durante 1 hora. Se añade una disolución de la sulfona **1a** (0.2 mmol) en THF (1 mL) y se agita hasta desaparición del material de partida (seguida por TLC). Se hidroliza la reacción con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (2 mL), se extrae con Et_2O (3 mL), y las fases orgánicas se lavan con salmuera, se secan con MgSO_4 , y se evapora el disolvente a presión reducida. Tras purificación en columna cromatográfica (40:1, hexano:AcOEt) se obtuvo el producto como un sólido amarillo con un rendimiento del 56%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.53\text{-}7.50$ (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 3H), 5.53 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 5.36 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 5.25 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 131.9, 129.1, 128.4, 128.3, 121.8, 94.7, 91.6, 90.6, 90.5, 89.7, 85.2$.



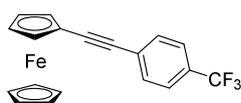
(p-Toliletinil)ferroceno (3AHf). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1f** y ferroceno siguiendo el método K. Tras purificación en columna cromatográfica (hexano) se obtuvo el producto como un sólido naranja con un rendimiento del 53%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.38$ (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.49 (t, $J = 1.7$ Hz, 2H), 4.24 (s, 5H), 4.23 (t, $J = 1.7$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 137.7, 131.3, 129.0, 120.9, 87.4, 85.8, 71.4, 69.9, 68.7, 65.6, 21.4$. EMAR: $[\text{M}]^+$ calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Fe}$ 300.0601; encontrada 300.0607.



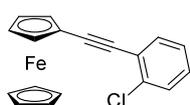
(p-Metoxifeniletinil)ferroceno (3AHb). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1b** y ferroceno siguiendo el método K. Tras purificación en columna cromatográfica (hexano) se obtuvo el producto como un sólido naranja con un rendimiento del 52%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.42$ (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.48 (t, $J = 1.7$ Hz, 2H), 4.24 (s, 5H), 4.22 (t, $J = 1.7$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.2, 132.8, 116.1, 113.9, 86.6, 85.5, 71.26, 69.9, 68.6, 65.7, 55.28$. EMAR: $[\text{M}]^+$ calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{OFe}$ 316.0551; encontrada 316.0538.



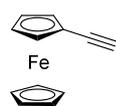
(2,4,5-(Trimetil)feniletinil)ferroceno (3AHi). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1i** y ferroceno siguiendo el método K. Tras purificación en columna cromatográfica (hexano) se obtuvo el producto como un sólido naranja con un rendimiento del 50%. $^1\text{H RMN (300 MHz, CDCl}_3\text{)}$: $\delta = 7.27$ (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.53 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 4.27 (s, 5H), 4.26 (t, $J = 1.7$ Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.25 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN (75 MHz, CDCl}_3\text{)}$: $\delta = 137.0, 136.4, 133.6, 132.6, 130.8, 120.8, 90.9, 84.8, 71.3, 69.9, 68.6, 66.0, 20.2, 19.6, 19.0$. **EMAR:** $[\text{M}]^+$ calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{Fe}$ 328.0914; encontrada 328.092.



(4-(Trifluorometil)feniletinil)ferroceno (3AHk). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1k** y ferroceno siguiendo el método K. Tras purificación en columna cromatográfica (hexano) se obtuvo el producto como un sólido naranja con un rendimiento del 77%. $^1\text{H RMN (300 MHz, CDCl}_3\text{)}$: $\delta = 7.57$ (s, 4H), 4.52 (t, $J = 1.7$ Hz, 2H), 4.28 (t, $J = 1.7$ Hz, 2H), 4.25 (s, 5H). $^{13}\text{C RMN (75 MHz, CDCl}_3\text{)}$: $\delta = 131.5, 129.2$ (c, $J_{\text{C-F}} = 30.1$ Hz), 127.8, 125.2 (c, $J_{\text{C-F}} = 3.5$ Hz), 124.0 (c, $J_{\text{C-F}} = 252.0$ Hz), 91.4, 84.5, 71.6, 70.0, 69.2, 64.3. **EMAR:** $[\text{M}]^+$ calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{Fe}$: 354.0313; encontrada: 354.0323.

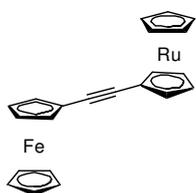


(2-Clorofeniletinil)ferroceno (3AHh). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1h** y ferroceno siguiendo el método K. Tras purificación en columna cromatográfica (hexano) se obtuvo el producto como un sólido naranja con un rendimiento del 45%. $^1\text{H RMN (300 MHz, CDCl}_3\text{)}$: $\delta = 7.53\text{-}7.50$ (m, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 2H), 4.55-4.54 (m, 2H), 4.29-4.26 (m, 7H). $^{13}\text{C RMN (75 MHz, CDCl}_3\text{)}$: $\delta = 135.5, 133.1, 129.2, 128.6, 126.4, 123.9, 93.9, 82.3, 71.6, 70.1, 69.0, 64.6$. **EMAR:** $[\text{M}]^+$ calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClFe}$ 320.0055; encontrada 320.0063.

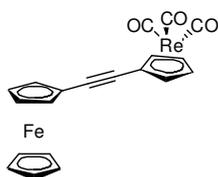


Etinilferroceno (3AHm'). El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1m** y ferroceno siguiendo el método K. Una vez que se observa la desaparición de la sulfona (seguida por TLC), se añade TBAF (0.2 mmol) en THF (1 mL), y la mezcla se agita a dicha temperatura durante 1h. A continuación se hidroliza la mezcla añadiendo una disolución saturada de NH_4Cl (2 mL). Se extrae con Et_2O (2x3 mL), se lava con salmuera, y las fases orgánicas se secan sobre MgSO_4 anhidro, y se evapora el disolvente a presión reducida. Tras purificación en columna cromatográfica (hexano) se obtuvo el producto como un aceite marrón con un rendimiento del 69%. Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en

la bibliografía.¹⁸² $^1\text{H RMN (300 MHz, CDCl}_3\text{)}$: $\delta = 4.46$ (t, $J = 1.2$ Hz, 2H), 4.22 (s, 5H), 4.19 (t, $J = 1.2$ Hz, 2H), 2.72 (s, 1H).

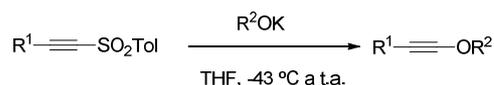


(Ruthenoceno etinil)ferroceno (3AIñ): El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1ñ** y rutenoceno siguiendo el método K. Tras purificación en columna cromatográfica (hexano) se obtuvo el producto como un sólido marón con un rendimiento del 20%. $^1\text{H RMN (300 MHz, CDCl}_3\text{)}$: $\delta = 4.87$ (t, $J = 1.7$ Hz, 2H), 4.61 (s, 5H), 4.57 (t, $J = 1.7$ Hz, 2H), 4.42 (t, $J = 1.7$ Hz, 2H), 4.22 (s, 5H), 4.19 (t, $J = 1.7$ Hz, 2H). $^{13}\text{C RMN (75 MHz, CDCl}_3\text{)}$: $\delta = 84.2$, 83.2, 77.6, 73.8, 72.2, 71.5, 70.8, 70.3, 70.0, 68.9. **EMAR**: $[\text{M}]^+$ calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{FeRu}$: 439.9804; encontrada 439.9800.



((Ciclopentadienil renio tricarbonil)-etinil)ferroceno (3AÑñ): El producto se obtuvo por reacción entre la sulfona **1ñ** y ciclopentadienil renio tricarbonilo siguiendo el método L. Tras purificación en columna cromatográfica (hexano) se obtuvo el producto como un sólido marrón con un rendimiento del 50%. $^1\text{H RMN (300 MHz, CDCl}_3\text{)}$: $\delta = 5.62$ (t, $J = 2.2$ Hz, 2H), 5.30 (t, $J = 2.2$ Hz, 2H), 4.44 (t, $J = 1.8$ Hz, 2H), 4.23 (t, $J = 1.8$ Hz, 2H), 4.23 (s, 5H). $^{13}\text{C RMN (75 MHz, CDCl}_3\text{)}$: $\delta = 193.5$, 89.0, 88.0, 86.9, 83.8, 76.2, 71.5, 70.0, 69.1, 63.6. **EMAR**: $[\text{M}]^+$ calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{FeRe}$ 543.9767; encontrada 543.9768.

6.3.G. Síntesis de inol éteres:

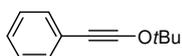


Procedimiento general para la síntesis inol éteres a partir de los alcóxidos, método M: Sobre una disolución de *t*-BuOK **9A** (0.4 mmol) en THF (0.5 mL), a -43 °C bajo argón, se añade una disolución de sulfona **1** (0.2 mmol) en THF (0.5 mL). Se agita la reacción durante 10 minutos, y sube a temperatura ambiente, agitando durante otras 2h. Cuando se observa desaparición de la sulfona (seguida por TLC) se hidroliza la reacción con la mínima cantidad de agua, y se purifica el producto mediante una columna rápida en fluorisil® con pentano. Debido a la

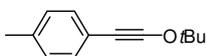
¹⁸² R. Sun, H. Wang, J. Hu, J. Zhao, H. Zhang. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5954.

elevada volatilidad de los productos finales el disolvente se elimina empleando presiones por encima de los 300 Torr.

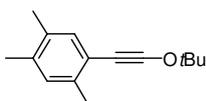
Procedimiento general para la síntesis inol éteres a partir de los alcoholes, método N: Sobre una disolución de hidruro potásico (0.4 mmol) en THF (0.5 mL) a temperatura ambiente y bajo argón, se adiciona una disolución del correspondiente alcohol **9** (0.4 mmol) en THF (0.5 mL), agitando la mezcla durante 10-15 minutos. Posteriormente se enfría la mezcla a -43 °C y se adiciona una disolución de la correspondiente sulfona **1** (0.2 mmol) en THF (0.5 mL), agitando la mezcla a dicha temperatura durante 10 min. A continuación se calienta la mezcla a temperatura ambiente y cuando se observa desaparición del material de partida (seguida por TLC) se hidroliza la reacción con la mínima cantidad de agua, y se purifica el producto mediante una columna rápida en fluorisil® con pentano. Debido a la elevada volatilidad de los productos finales el disolvente se elimina empleando presiones por encima de los 300 Torr.



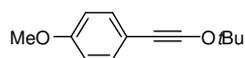
(tert-Butoxietinil)benzeno (10Aa): El producto se obtuvo a partir de la sulfona **1a**, siguiendo el método M, como un aceite incoloro con un 84% de rendimiento. **¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.26 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.20-7.11 (m, 3H), 1.40 (s, 9H). **¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃):** δ = 131.4, 128.1, 126.2, 124.8, 95.6, 86.7, 42.8, 27.2. **EMAR: [M]⁺** calculada para C₁₂H₁₄O: 174.1045; encontrada: 174.1039.



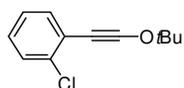
1-(tert-Butoxietinil)-4-metilbenzeno 10Af): El producto se obtuvo a partir de la sulfona **1f**, siguiendo el método M, como un aceite incoloro con un 70% de rendimiento. **¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.16 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.39 (s, 9H). **¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃):** δ = 136.0, 131.2, 128.8, 121.5, 94.8, 86.5, 42.6, 27.1, 21.2. **EMAR: [M]⁺** calculada para C₁₃H₁₆O: 188.1201; encontrada 188.1204.



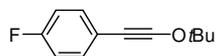
1-(tert-Butoxietinil)-2,4,5-trimetilbenzeno (10Ai): El producto se obtuvo a partir de la sulfona **1i**, siguiendo el método M, como un aceite incoloro con un 67% de rendimiento. **¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.11 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.48 (s, 9H). **¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃):** δ = 136.7, 134.7, 133.4, 132.7, 130.6, 121.5, 98.4, 86.3, 41.6, 27.2, 20.4, 19.4, 19.0. **EMAR: [M]⁺** calculada para C₁₅H₂₀O: 216.1514; encontrada: 216.1311.



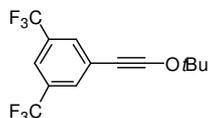
1-(tert-Butoxyetil)-4-metoxibenceno (10Ab): El producto se obtuvo a partir de la sulfona **1b**, siguiendo el método M, como un aceite incoloro con un 51% de rendimiento. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.27$ (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.46 (s, 9H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 158.2, 132.7, 116.8, 113.8, 94.1, 86.4, 55.3, 41.2, 27.2$. EMAR: $[\text{M}]^+$ calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$: 204.1150; encontrada: 204.1160.



1-(tert-Butoxyetil)-2-clorobenceno (10Ah): El producto se obtuvo a partir de la sulfona **1h**, siguiendo el método M, como un aceite incoloro con un 84% de rendimiento. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.30$ -7.25 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 1.44 (s, 9H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 135.3, 132.6, 128.9, 127.0, 126.2, 124.7, 100.8, 88.0, 40.7, 27.2$. EMAR: $[\text{M}]^+$ calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{Cl}$: 208.0655; encontrada: 208.0645.



1-(tert-Butoxyetil)-4-fluorobenceno (10Ag): El producto se obtuvo a partir de la sulfona **1g**, siguiendo el método M, como un aceite incoloro con un 45% de rendimiento. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.25$ -7.19 (m, 2H), 6.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.40 (s, 9H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 161.4$ (d, $J_{\text{C-F}} = 244.5$ Hz), 132.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.2$ Hz), 120.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.0$ Hz), 115.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.8$ Hz), 94.9, 86.8, 41.7, 27.2. EMAR: $[\text{M}]^+$ calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{OF}$: 192.0950; encontrada: 192.0942.

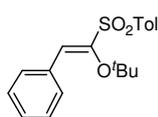


1-(tert-Butoxyetil)-3,5-bis(trifluorometil)benceno (10Aj): El producto se obtuvo a partir de la sulfona **1j**, siguiendo método M, como un aceite incoloro con un 61% de rendimiento. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.72$ (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 1.51 (s, 9H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.5, 132.4$ (c, $J_{\text{C-F}} = 34.0$ Hz), 131.2, 121.3 (c, $J_{\text{C-F}} = 271.0$ Hz), 120.4, 110.6, 88.8, 68.9, 27.3. EMAR: $[\text{M}]^+$ calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{O}$: 310.0792; encontrada: 310.0691.

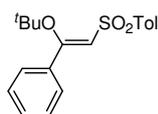


1-(tert-Butoxyetil)-3,5-bis(trifluorometil)benceno (10Am): El producto se obtuvo a partir de la sulfona **1m**, siguiendo el método M, como un aceite incoloro con un 65% de rendimiento. Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.¹⁸³ $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.46$ (s, 9H), 1.05 (s, 21H).

¹⁸³ Denonne, F.; Seiler, P.; Diederich, F. *Helvetica Chimica Acta*, **2003**, *86*, 3096..

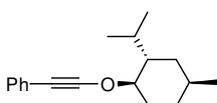


(E)-1-[[2-(*tert*-butoxi)-2-fenilvinil]sulfonil]-4-metilbenceno (11Aa): El producto se obtuvo a partir de la sulfona **1a**, siguiendo el método M, como un sólido amarillo. La configuración *E* del doble enlace fue determinada mediante un experimento de NOESY, en el cual se observa acoplamiento entre los protones *orto* y *meta* del anillo de benceno y el sustituyente *t*-butilo. **¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.81 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.58 (dd, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.36-7.21 (m, 5H), 2.44 (s, 3H), 1.39 (s, 9H). **¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃):** δ = 151.1, 144.1, 136.6, 132.8, 129.8, 129.6, 129.0, 128.5, 128.4, 125.5, 87.9, 29.2, 21.6. **EMAR: [M+Na]⁺** calculada para C₁₉H₂₂O₃SNa: 353.1181; encontrada: 353.1184.



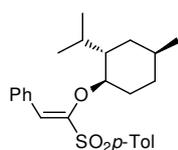
(E)-1-[[2-(*tert*-butoxi)-2-fenilvinil]sulfonil]-4-metilbenceno (12Aa): El producto se obtuvo a partir de la sulfona **1a**, siguiendo el método M, como un sólido blanco. La configuración *Z* del doble enlace fue determinada mediante un experimento de NOESY, en el cual se observa

acoplamiento entre los protones *orto* del anillo de benceno y el protón de la olefina. **¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.89 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.40-7.26 (m, 7H), 6.03 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.33 (s, 9H). **¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃):** δ = 165.8, 143.4, 136.9, 132.7, 130.3, 129.3, 128.4, 128.1, 127.4, 118.2, 84.8, 29.3, 21.5. **EMAR: [M+Na]⁺** calculada para C₁₉H₂₂O₃SNa: 353.1205; encontrada: 353.1195.



(((1*R*,2*S*,4*S*)-2-isopropil-4-metilciclohexil)oxi)etnil)benceno (10Ca): El producto se obtuvo a partir de la sulfona **1a**, siguiendo el método N, como un aceite incoloro con un 18% de rendimiento con 2 equiv. de alcóxido y 45% con 10 equiv. de alcóxido. **¹H-RMN**

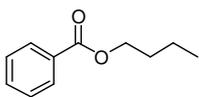
(300 MHz, CDCl₃): δ = 7.36-7.32 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 1H), 3.95 (dt, *J* = 6.0, 4.0 Hz, 1H), 2.38-2.18 (m, 2H), 1.73-1.68 (m, 3H), 1.67-1.64 (m, 2H), 1.43-1.26 (m, 1H), 1.22-1.20 (m, 1H), 0.99 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 5.3 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 5.3 Hz, 3H). **¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃):** δ = 131.4, 128.1, 126.3, 124.5, 97.7, 88.7, 68.0, 47.0, 40.8, 39.8, 34.1, 31.7, 26.0, 22.1, 20.6, 16.4.



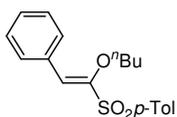
1-[(*E*)-1-[[2-(*tert*-butoxi)-2-fenilvinil]sulfonil]benceno

(11Ca): El producto se obtuvo a partir de la sulfona **1a**, siguiendo el método N, como un aceite amarillo con un 67% de rendimiento con 3 equiv. de alcóxido. **¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.81 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.37-7.30 (m, 5H), 7.25 (s, 1H),

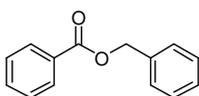
4.51 (td, *J* = 10.8, 4.2 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.67-1.57 (m, 2H), 1.49-1.42 (m, 1H), 1.28-1.22 (m, 2H), 1.10-0.98 (m, 1H), 0.87 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 0.79 (d, *J* = 5.3 Hz, 3 H), 0.75 (d, *J* = 5.3 Hz, 3 H). **¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃):** δ = 150.1, 144.3, 131.4 (2C), 129.2, 128.1 (2C), 126.4, 124.5, 83.2, 48.8, 39.1, 34.1, 23.3, 26.0, 25.0, 23.4, 22.1, 20.6, 16.4. **EMAR: [M+Na]⁺** calculada para C₂₅H₃₂O₃SNa: 435.1964; encontrada: 435.1977.



Butil 2-fenilacetato (10Da): El producto se obtuvo a partir de la sulfona **1a**, siguiendo el método N, como un aceite amarillo con un 64% de rendimiento. Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.¹⁸⁴ **¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.37-7.26 (m, 5H), 4.11 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 1.62-1.59 (m, 2H), 1.41-1.30 (m, 2H), 0.93 (t, J = 6.0 Hz, 3H).



(E)-1-[(1-butoxi-2-fenilvinil)sulfonyl]4-metilbenceno (11Da): El producto se obtuvo a partir de la sulfona **1a**, siguiendo el método N, como un aceite marrón con un 66%. **¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.54 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.06-6.99 (m, 5H), 6.90 (s, 1H), 3.77 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.42-1.25 (m, 2H), 1.12-1.00 (m, 2H), 0.61 (t, J = 6.1 Hz, 3H). **¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃):** δ = 152.8, 144.5, 136.1, 131.8, 129.7, 129.2, 128.7, 128.5, 126.7, 121.9, 74.4, 41.4, 21.6, 18.9, 13.7. **EMAR: [M+H]⁺** calculada para C₁₉H₂₃O₃S: 331.1362; encontrada: 331.1389.



Bencil 2-fenilacetato (10Ea): El producto se obtuvo a partir de la sulfona **1a**, siguiendo el método N, como un aceite amarillo con un 51% de rendimiento. Los datos espectroscópicos del producto concuerdan con los descritos en la bibliografía.¹⁸⁵ **¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.41-7.28 (m, 10H), 5.15 (s, 2H), 3.69 (s, 2H).

TIPS—≡—O_n-Bu 1(Butoxietinil)trisisopropilsilano (10De): El producto se obtuvo a partir de la sulfona **1e**, siguiendo el método N, como un aceite incoloro con un 72% de rendimiento. **¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 3.61 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 1.35-1.32 (m, 2H), 1.23-1.25 (m, 1H), 1.16-1.11 (m, 2H), 0.98 (d, J = 3.3 Hz, 18H), 0.85 (t, J = 9.1 Hz, 3H), **¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃):** δ = 104.5, 63.2, 35.1, 19.2, 18.2, 17.7, 13.9, 12.6.

¹⁸⁴ P. Xie, Y. Xie, B. Quian, H. Zhou, C. Xia, H. Huang, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9902.

¹⁸⁵ M. Meurillon, L. Chaloin, C. Périgaud, S. Peyrottes, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3794.

Parte II: Alquinales en Aminocatálisis

Índice

1. Introducción y objetivos	167
1.1. Breve introducción a la organocatálisis	167
1.2. Aminocatálisis	169
1.3. Antecedentes de aminocatálisis con alquinales	172
1.4. Objetivos	180
2. Nuevas reacciones aminocatalíticas con alquinales	182
2.1. Síntesis de los materiales de partida	182
2.1.A. Alquinales	182
2.1.B. Nucleófilos	183
2.2. Ensayos preliminares con alquinales	187
2.3. Síntesis Enantioselectiva de 4-Isoxazolinás	192
2.3.A. Introducción	192
2.3.B. Optimización y estudio del alcance de la reacción	194
2.3.C. Determinación de la configuración absoluta y propuesta mecanística	200
2.4. Síntesis Asimétrica Organocatalítica de 4-Amino-4 <i>H</i> -cromenos	204
2.4.A. Introducción	204
2.4.B. Optimización y estudio del alcance de la reacción	208
2.4.C. Determinación de la configuración absoluta y propuesta mecanística	211
2.5. Síntesis organocatalítica diastereoselectiva de enales <i>Z</i> o <i>E</i> a partir de alquinales	213
2.5.A. Introducción	213
2.5.B. Optimización y estudio del alcance de la reacción	216
2.5.C. Reacciones con ácidos de Meldrum	223
2.5.D. Determinación de la configuración absoluta y propuesta mecanística	225
3. Conclusiones	226
4. Alkynals in aminocatalysis (summary)	227
5. Parte experimental	237
5.1 Procedimientos generales	237
5.2. Síntesis de los materiales de partida	238

5.2.A. Síntesis de alquinales	238
5.2.B. Síntesis de nucleófilos	242
5.3. Ensayos preliminares	246
5.4. Síntesis de 4-isoxazolininas	248
5.5. Síntesis de 4-amino-4 <i>H</i> -cromenos	255
5.6. Síntesis de enales <i>Z</i> o <i>E</i> .	259

1. Introducción y Objetivos

1.1. Breve introducción a la organocatálisis

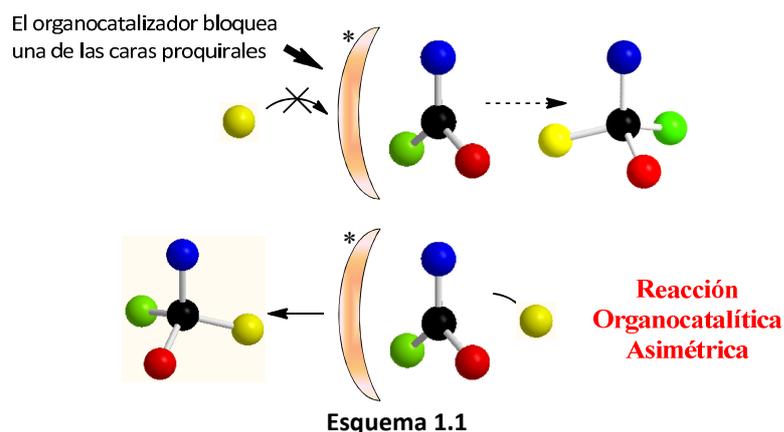
Aunque existen precedentes muy antiguos de procesos organocatalíticos,¹ el término organocatálisis² fue acuñado por primera vez por MacMillan en el año 2000,³ para referirse al empleo de moléculas orgánicas de bajo peso molecular como catalizadores en reacciones orgánicas. A día de hoy, la organocatálisis se considera el tercer pilar de la catálisis asimétrica junto con la catálisis metálica y la catálisis enzimática, sobre las que presenta una serie de ventajas, como son, la baja toxicidad, el moderado precio o asequibilidad de los catalizadores, siendo la mayor parte comerciales o fácilmente sintetizables. Por otra parte son estables al aire y la humedad, por lo que su utilización no requiere condiciones inertes ni disolventes secos. Adicionalmente, la manipulación de las reacciones es sencilla y pueden llevarse a cabo en elevadas concentraciones, minimizando así el gasto de disolventes.

Los organocatalizadores presentan una doble función. Por un lado, se encargan de activar alguna de las especies reactivas (nucleófila o electrófila), o ambas simultáneamente (organocatalizadores bifuncionales). Por otro lado, son responsables del control de la enantioselectividad del proceso, ilustrándose en el Esquema 1.1 la manera de realizar dicho control. A partir de un centro proquiral (normalmente un carbono con hibridación sp^2), el organocatalizador actúa bloqueando una de las caras proquirales del sustrato, de tal forma que la aproximación del reactivo (electrófilo o nucleófilo) sólo es posible por la cara menos impedida, dando lugar a la formación de un nuevo estereocentro.

¹ a) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496; b) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.

² Para libros generales sobre organocatálisis véase: a) *Asymmetric Organocatalysis*, Eds. A. Berkessel, H. Groger, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; b), *Enantioselective Organocatalysis*, Eds. P. I. Dalko, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**; Para revisiones recientes en organocatálisis, véase: c) J. Alemán, S. Cabrera, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 774; d) K. L. Jensen, G. Dickmeiss, H. Jiang, L. Albercht, K. A. Jorgensen, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 248; e) R. Marcia de Figueiredo, M. Christmann, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 2575; f) E. Marqués-López, R. P. Herrera, M. Christmann, *Prod. Rep.*, **2010**, *27*, 1138; Para una revisión en aminocatálisis véase: g) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 6138; h) A. Mielgo, C. Palomo, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 922; i) L.-W. Xu, L. Li, Z.-H. Shi, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 243; Para revisiones de catálisis mediante enlace de hidrógeno véase: j) *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis*, Ed. P. M. Pihko, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2009**; k) Z. Zhang, P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187; l) Y. Takemoto, *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 593; m) L. Albercht, H. Jiang, K. A. Jorgensen, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 358.

³ D. W. C. MacMillan, *Nature*, **2008**, *455*, 304.



En la Figura 1.1 se muestra una clasificación de los organocatalizadores en función del modo de activación de los sustratos,⁴ que puede producirse a través de la formación de uniones covalentes o de interacciones no covalentes. Entre los primeros, existen dos grandes familias, las aminas secundarias (aminocatálisis),² y los carbenos,⁵ mientras que dentro de los organocatalizadores que activan los sustratos mediante uniones no covalentes podemos distinguir entre los que lo hacen formando enlaces de hidrógeno (propio de derivados de tioureas,^{2j} escuaramidas⁶ y ácidos fosfóricos^{2j,7}), los basados en interacciones iónicas (típicas de las bases quirales^{2j} como la quinina), y los catalizadores de transferencia de fase^{2,8} (como el catalizador de Corey).

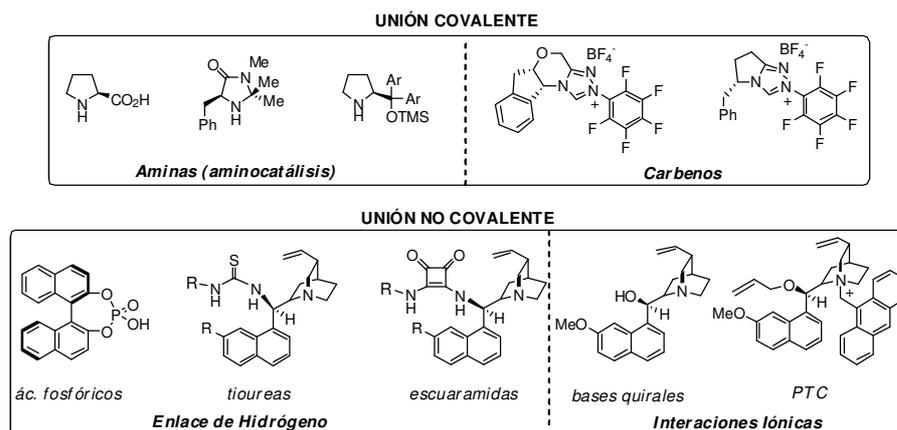
⁴ A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713.

⁵ a) Nucleophilic *N*-heterocyclic carbenes in asymmetric organocatalysis, *Enantioselective Organocatalysis* Ed.: P. I. Dalko, Wiley-VCH, New York, **2007**. Pág. 331; b) D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606; c) N. Marion, S. Diez-Gonzalez, S. P. Nolan, *Angew. Chem. Int.* **2007**, *46*, 2988.

⁶ Para revisiones recientes, véase: a) R. I. Storer, C. Aciro, L. H. Jones *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2330; b) J. Alemán, A. Parra, H. Jiang, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6890.

⁷ Para revisiones de ácidos fosfóricos quirales, véase: a) S. J. Connon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3009; b) T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999; c) M. Terada, *Chem. Commun.* **2008**, 4097; d) M. Terada, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **2010**, *83*, 101; e) M. Terada, *Synthesis* **2010**, 1929.

⁸ a) M. J. O'Donnell, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2ª ed. Ed. I. Ojima, WILEY-VCH: New York, **2000**; Cap. 10; b) T. Shioiri, *Handbook of Phase-Transfer Catalysis*; Eds. Y. Sasson, R. Neumann, Blackie Academic & Professional: London, **1997**; Cap. 14; c) *Phases-The Schemes Phase Transfer Catalysis Review*; Ed. M. J. O'Donnell, **1998**; Cap. 4, pág. 5; d) *Phases-The Schemes Phase Transfer Catalysis Review*, Ed. M. J. O'Donnell, **1999**; Cap. 5, pág. 5; e) T. Shioiri, S. Arai, en *Stimulating Concepts in Chemistry*; Eds. F. Vogtle, J. F. Stoddart, M. Shibasaki; WILEY-VCH: Weinheim, **2000**; pág. 123; f) M. J. O'Donnell, *Aldrichimica Acta* **2001**, *34*, 3; g) K. Maruoka, T. Ooi, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3013.

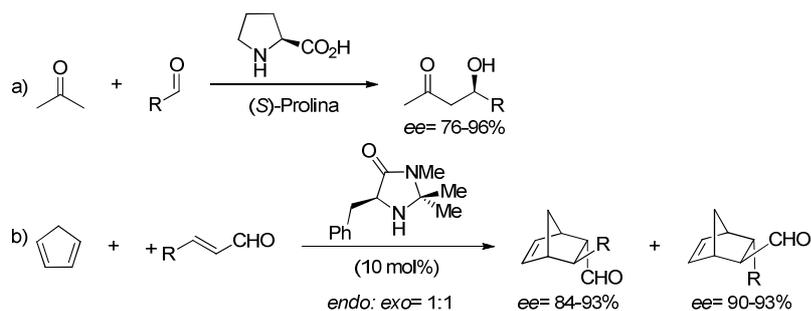


1.2. Aminocatálisis

La segunda parte de esta tesis doctoral se enmarca en el campo de la catálisis covalente, y más concretamente, en el de la aminocatálisis. Por ello, a continuación detallaremos los modos de activación de las aminas secundarias cuando actúan como organocatalizadores. En 1997 Barbas III y List realizaron unos estudios comparativos de la actividad catalítica de la prolina frente a la de los anticuerpos de aldolasas, que les sirvieron de base e inspiración para la utilización de la prolina como catalizador en reacciones aldólicas (ecuación a, Esquema 1.2).⁹ Al mismo tiempo y de forma independiente, MacMillan logró una reacción enantioselectiva de Diels-Alder empleando una cantidad catalítica de amina secundaria,¹⁰ a través de un mecanismo de tipo iminio (ecuación b, Esquema 1.2). A partir de estos dos ejemplos, un gran número de grupos de investigación comenzaron a interesarse por la organocatálisis y empezó una carrera desenfrenada para demostrar su potencial mediante la utilización de cantidades catalíticas de aminas (aminocatálisis).²

⁹ a) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395; b) K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260.

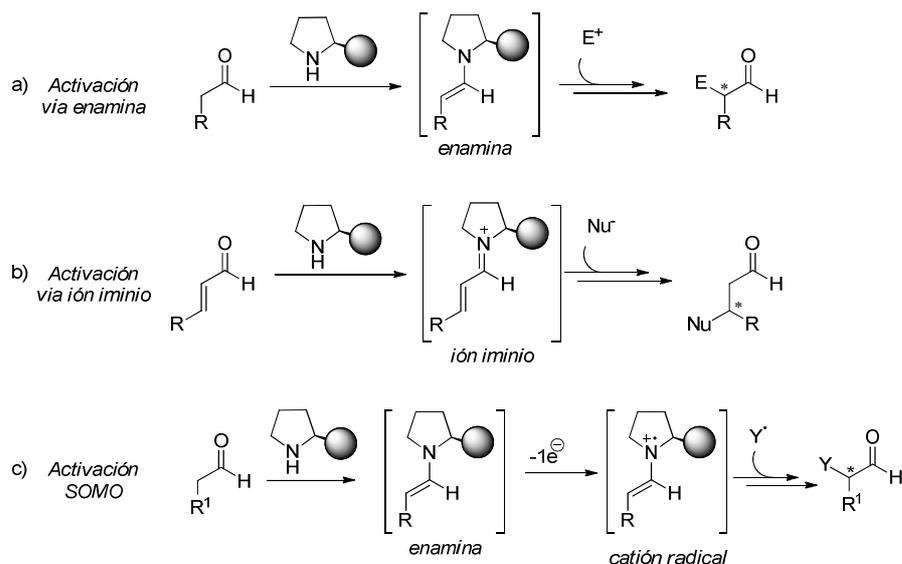
¹⁰ K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.



Esquema 1.2

Existen diferentes tipos de activación de aldehídos en diversas posiciones mediante el empleo de aminocatálisis, tal y como se ilustra en los Esquemas 1.3 y 1.4.¹¹ La primera es la *activación vía enamina*, que consiste en la activación de la posición α de aldehídos mediante la formación de intermedios tipo enamina, que reaccionará con electrófilos de naturaleza variable a través de dicha posición (ecuación a, Esquema 1.3).¹¹ Alternativamente, la *activación vía ión iminio*, permite la introducción enantioselectiva de nucleófilos en la posición β de aldehídos α,β -insaturados, mediante la formación de especies de tipo ión iminio (ecuación b, Esquema 1.3).¹¹ Otro tipo de activación basado en la utilización de radicales es la *activación vía SOMO* (orbital molecular ocupado con un único electrón) donde se forma un catión radical intermedio, que permite introducir grupos aceptores de radicales de distinta naturaleza en posición α a un grupo carbonilo (ecuación c, Esquema 1.3).⁵ En los tres casos, la aproximación del reactivo (electrófilo o nucleófilo) tiene lugar por la cara menos impedida de los intermedios enamina, ión iminio, o catión radicalico.

¹¹ Para estudios mecanísticos en aminocatálisis, véase: a) U. Groselj, D. Seebach, M. Badine, W. B. Schweizer, A. Beck, *Helv. Chim. Acta* **2009**, 92, 1225; b) M. Nielsen, D. Worgull, T. Zweifel, B. Gschwend, S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun*, **2011**, 47, 632.

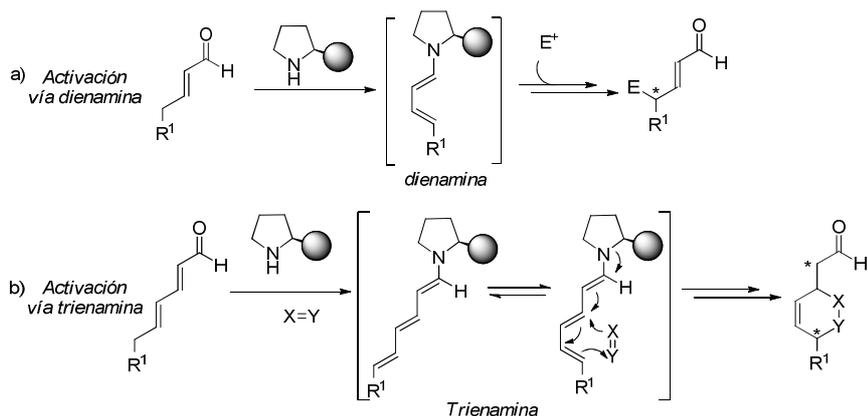


Esquema 1.3

En los últimos años se han desarrollado nuevos modos de activación entre los que destacan el de Jørgensen y col. para la funcionalización de la posición γ de aldehídos α,β -insaturados con electrófilos, basado en la *activación vía dienamina* (ecuación a, Esquema 1.4),¹² y más recientemente, la *activación vía trienamina*,¹³ que permite funcionalizar pentadienales derivados mediante intermedios trienamínicos a través de una reacción de Diels-Alder (ecuación b, Esquema 1.4).

¹² a) S. Bertelsen, M. Marigo S. Brandes, P. Dinér, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 12973; Para una revisión véase: b) D. B. Ramachary, Y. V. Reddy, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 865; Para ejemplos recientes en nuestro grupo de investigación véase: c) C. Martín-Santos, C. Jarava-Barrera, S. del Pozo, A. Parra, S. Díaz-Tendero, R. Mas-Ballesté, S. Cabrera, J. Alemán *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8184; d) C. Izquierdo, F. Esteban, A. Parra, R. Alfaro, J. Alemán, A. Fraile, J. L. García Ruano, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10417.

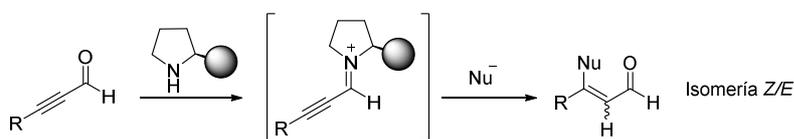
¹³ Z. J. Jia, H. Jiang, J.-L. Li, B. Gschwend, Q.-Z. Li, X. Yin, J. Grouleff, Y.-C. Chen, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5053.



Esquema 1.4

1.3. Antecedentes de aminocatálisis con alquinales

Mientras que las reacciones organocatalíticas con enales han sido ampliamente estudiadas,¹⁴ las correspondientes de los alquinales están mucho menos exploradas,¹⁵ a pesar de ser sustratos igualmente susceptibles de activación mediante aminocatálisis. Este menor interés es debido a que las reacciones de nucleófilos con los triples enlaces de los alquinales generan mezclas *Z/E* de olefinas, cuyo control es únicamente posible en algunos casos (Esquema 1.5).



Esquema 1.5

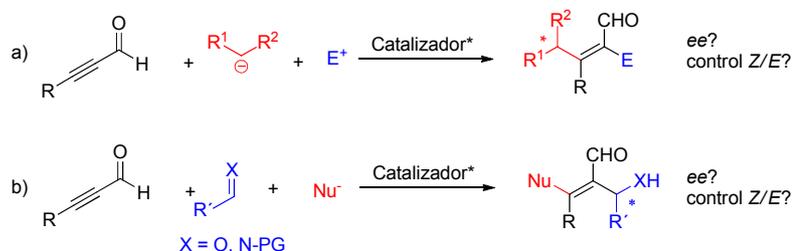
No obstante, la trascendencia del problema es grande, debido a la importancia que posee la formación de centros alílicos enantioméricamente enriquecidos,¹⁶ presentes en un gran número de productos naturales o

¹⁴ *Organocatalytic enantioselective conjugate addition reactions*. Eds: J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, E. Reyes, RSC Catalysis Series N. 5, **2010**.

¹⁵ Para una revisión en la utilización de triples enlaces en organocatálisis, véase: a) A. Fraile, A. Parra, M. Tortosa, J. Alemán, *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 9145; b) R. Salvio, M. Moliterno, M. Bella, *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 340.

¹⁶ a) H. Grennberg, J. Bäckvall, *Transition Metals for Organic Synthesis 2^a ed.* Eds. M. Beller, C. Bolm, Wiley-VCH Verlag GmbH&Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2014**, pág. 243; b) J. A. R. Salvador, S. M. Silvestre, V. M. Moreira, *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 2227.

de interés farmacéutico. En caso de poder controlarse la isomería *Z/E*, la obtención estereoselectiva de dichos centros podría realizarse mediante la adición de nucleófilos proquirales a alquinales (ecuación a, Esquema 1.6), o por la captura del carbanión intermedio con un electrófilo proquiral (ecuación b, Esquema 1.6). En ambos casos el catalizador debe controlar la geometría *Z/E* del doble enlace y la configuración del nuevo centro quiral.



Esquema 1.6

En la Figura 1.2 se encuentran recogidos todos los catalizadores que se han empleado a lo largo de la segunda parte de esta Tesis Doctoral, y la numeración correspondiente.

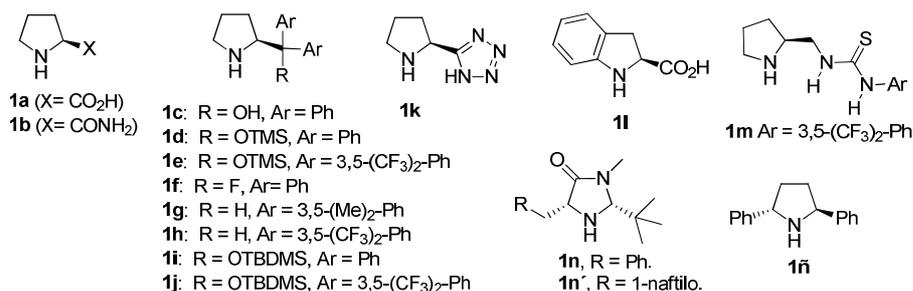
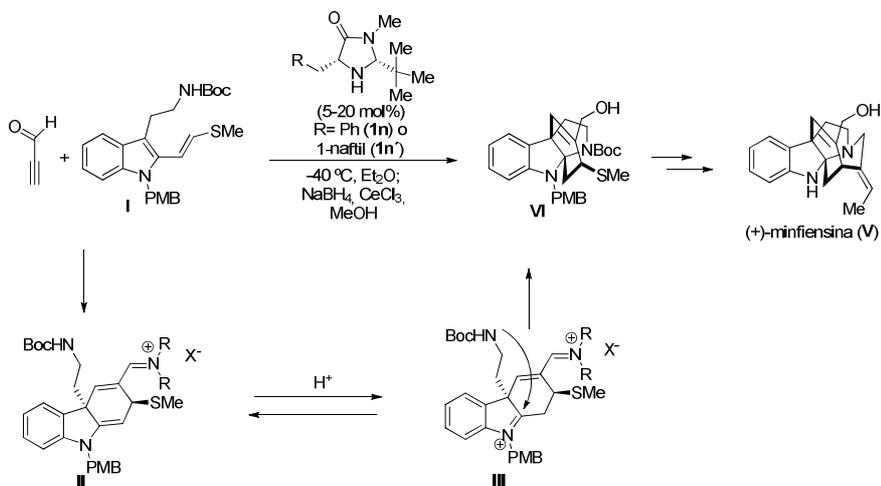


Figura 1.2

Los precedentes bibliográficos de estas reacciones están circunscritos a ciclaciones sobre el triple enlace que, indefectiblemente, dan lugar a la olefina *E*, con lo que se obvia el problema del control *Z/E*. Así, el primer ejemplo de activación de alquinales mediante aminocatálisis fue descrito por MacMillan en el año 2009.¹⁷ En el trabajo se describe la síntesis total de la (+)-minfiensina **VII** en 9 etapas de reacción, a partir de productos comerciales, con un rendimiento global del 21% (Esquema 1.7). La etapa clave de la síntesis es la reacción en cascada que genera el aducto **VI**, que implica una reacción de Diels-Alder *endo*-selectiva entre el ión iminio (generado por condensación del propinal con el aminocatalizador) y el derivado de indol **I**, seguida de la

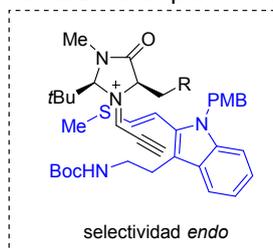
¹⁷ S. B. Jones, B. Simmons, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13606.

protonación de la enamina resultante **II** para formar el ión iminio **III**, que es finalmente atacado intramolecularmente por el nitrógeno del grupo *N*-Boc (Esquema 1.7).



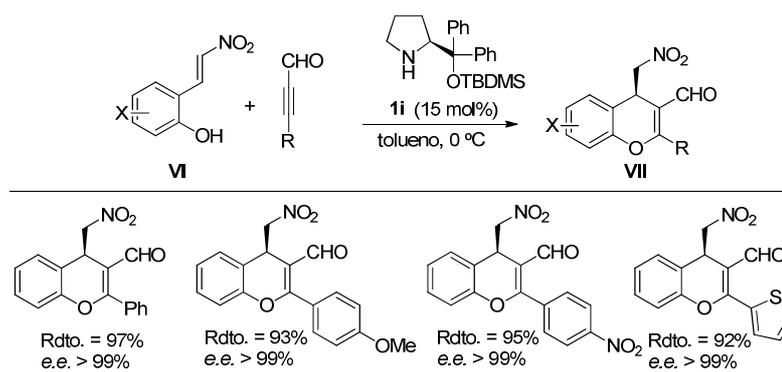
Los autores explican el esterocontrol observado asumiendo que, en la reacción de Diels-Alder, la aproximación del dieno tendrá lugar por la cara opuesta a la de los sustituyentes del catalizador, y lo más alejado posible del sustituyente *t*-Bu, (figura, Tabla 1.1). Tras realizar un estudio de catalizadores concluyeron que empleando el catalizador **1n'** (R = 1-naftilo) junto con ácido tribromoacético como co-catalizador era posible aislar el producto **VI**, con un 80% de rendimiento y un exceso enantiomérico del 94% (Tabla 1.1).

Tabla 1.1: Estudio de catalizadores para la cicloadición [4+2]



Entrada	R (mol%)	Ácido (mol%)	Tiempo (h)	Rdto (%)	Ee (%)
1	Ph (20)	TFA (20)	12	84	75
2	Ph (20)	TBA (20)	12	81	88
3	1-naftil (20)	TBA (15)	24	87	96
4	1-naftil (20)	TBA (10)	48	83	94
5	1-naftil (20)	TBA (5)	72	80	94

Tras este trabajo pionero de MacMillan, aparecieron en la bibliografía nuevas contribuciones relativas a la reactividad de alquinales bajo condiciones organocatalíticas, en las que la formación de centros quirales a partir de materiales de partida proquirales se consigue mediante reacciones de ciclación. Así, en 2010 el grupo de Wang lleva a cabo la síntesis de 4*H*-cromenos quirales **VII** mediante una reacción de adición oxa-Michael/Michael secuencial entre 2-(*E*)-(2-nitrovinil)-fenoles **VI** y alquinales, catalizada por el derivado de prolinol **1i** (Esquema 1.8).¹⁸ Todas las reacciones se completan en aproximadamente 4h, obteniéndose en todos los casos excelentes rendimientos y completa enantioselectividad, independientemente de la naturaleza dadora o atractora de los sustituyentes presentes en el alquinal (Esquema 1.8). De nuevo, son los efectos estéricos los que controlan la enantioselectividad, con el nucleófilo aproximándose por la cara del iminio opuesta a la que ocupa el sustituyente voluminoso, para formar un intermedio alénico, que tras dar la adición conjugada intramolecular sobre el fragmento de nitroetileno, forma el centro quiral. La enantioselectividad observada se explica sobre la base de que la segunda etapa es muy rápida y la disposición espacial del carbanión está condicionada por la orientación favorecida para el ataque del oxígeno en la primera. Con un fundamento similar, nuestro grupo de investigación llevó a cabo la síntesis de 4-amino-4*H*-cromenos por reacción entre la *N*-tosilsalicilaldimina y diversos alquinales,¹⁹ tal y como se mostrará en el apartado 2.4.



Esquema 1.8

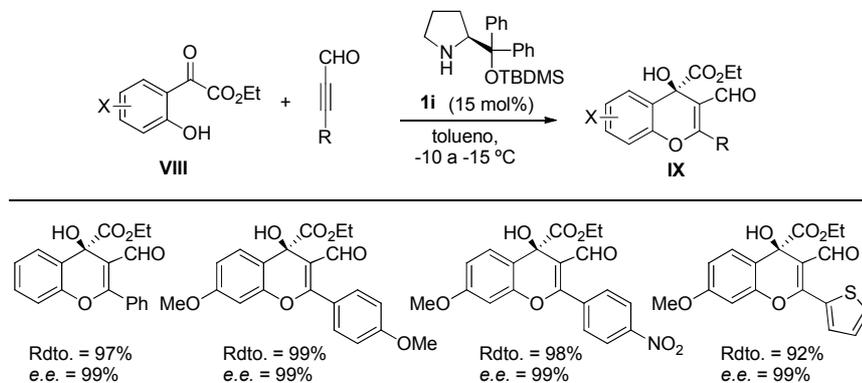
Posteriormente, Wang aplicó la misma metodología (reacción en cascada oxa-Michael/ aldólica) a la síntesis de 4*H*-cromenos **IX** portadores de un centro cuaternario, mediante reacción del 2-(2-hidroxifenil)-oxoacetato de etilo **VIII** y arilalquinales (Esquema 1.9).²⁰ En este caso las reacciones se llevan a cabo a temperaturas comprendidas entre -10 y -15 °C, los tiempos de reacción se prolongaron entre 6 y 60 horas, y en

¹⁸ X. Zhang, S. Zhang, W. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1481.

¹⁹ J. Alemán, A. Núñez, L. Marzo, V. Marcos, C. Alvarado, J. L. García Ruano, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9453.

²⁰ C. Liu, X. Zhang, R. Wang, W. Wang, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4948.

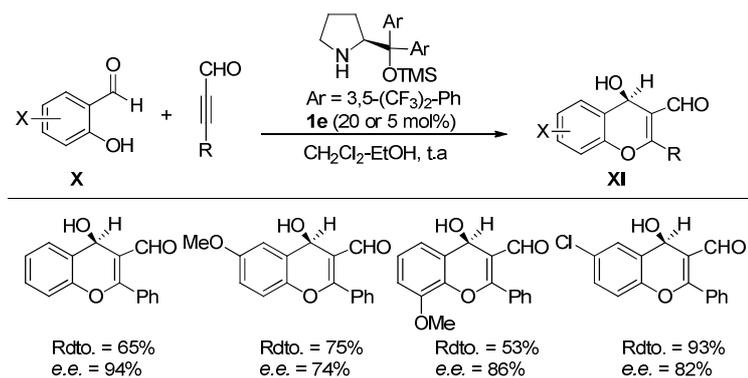
algunos casos fue necesario el empleo de cargas catalíticas del 25 mol%. La reacción dio lugar a excelentes rendimientos y enantioselectividades para aldehídos con sustituyentes de distinta naturaleza electrónica en el anillo aromático y 2-(2-hidroxifenil)-oxoacetatos con grupos donadores en el anillo aromático (Esquema 1.9).



Esquema 1.9

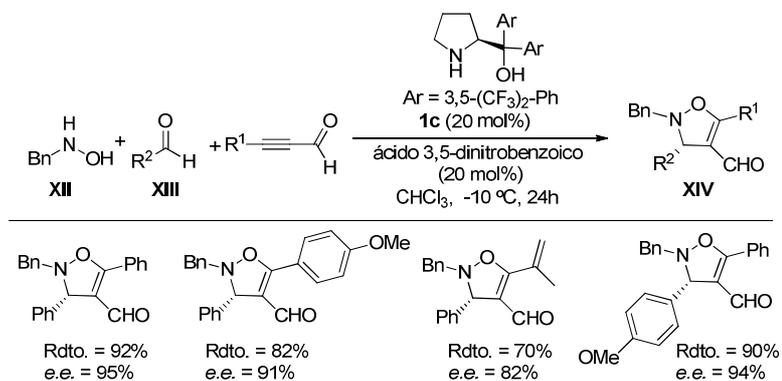
En paralelo al trabajo de Wang, nuestro grupo de investigación desarrolló una metodología que permitía la síntesis de 4-hidroxí-4H-cromenos **IX** a partir del salicilaldehído **X** y alquinales haciendo uso de una reacción tándem oxa-Michael/aldólica, que es un proceso de ciclación de características análogas a los anteriores (Esquema 1.10).²¹ Un estudio de catalizadores, disolventes y temperaturas mostró que el empleo de **1e** (20 mol%) a temperatura ambiente, en diclorometano o una mezcla diclorometano-EtOH daba lugar a los productos con buen rendimiento y enantioselectividad, siendo incluso posible disminuir la carga catalítica al 5 mol%. En el estudio del alcance de la reacción se observó que, aunque funciona con sustratos portadores de sustituyentes tanto electrón donadores como aceptores, los rendimientos varían entre moderados y buenos, al igual que las enantioselectividades, necesiándose en todos los casos tiempos de reacción de 24h.

²¹ J. Alemán, C. Alvarado, V. Marcos, A. Núñez, J. L. García Ruano, *Synthesis*, **2011**, 12 1840.



Esquema 1.10

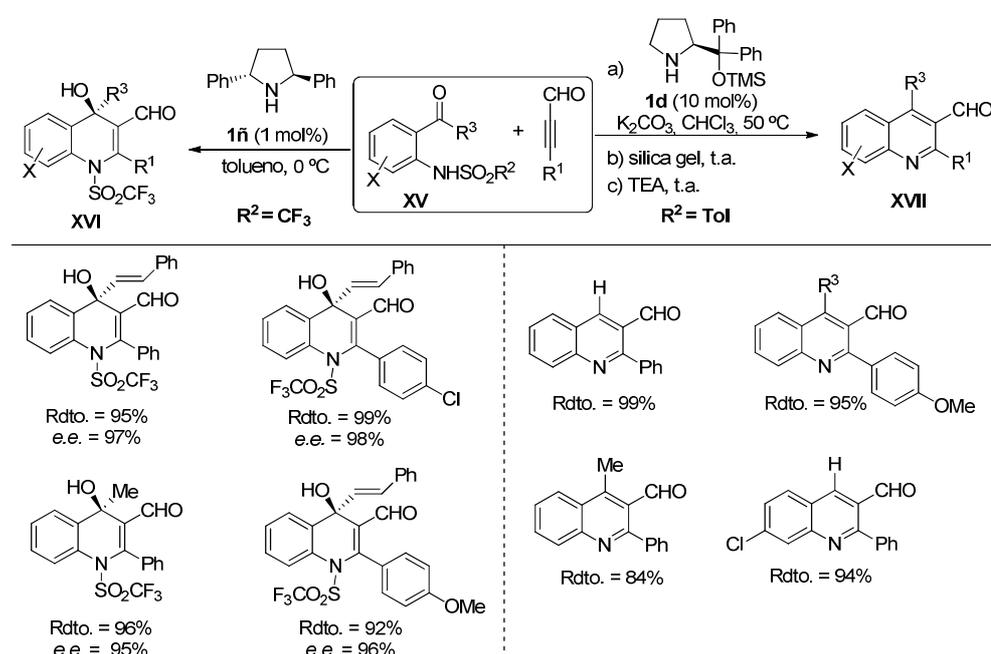
En 2012, el grupo de Sun,^{22a} publicó una síntesis de 4-isoxazolininas mediante una reacción de cicloadición [3+2] organocatalítica entre nitronas y alquinales (Esquema 1.11). En este trabajo se llevó a cabo un estudio de las condiciones óptimas de reacción entre la *N*-bencil fenilnitrona previamente sintetizada y el fenilpropinal, obteniéndose los mejores resultados, en CHCl₃ a -10 °C, con un 20 mol% de **1c** y un 20 mol% de ácido 3,5-dinitrobenzoico. También describen la reacción en “one-pot” a partir de las correspondientes hidroxilaminas **XII** y aldehídos **XIII**, sintetizando la nitrona *in-situ* a temperatura ambiente en 1h, y añadiendo después el ácido y el alquinal a -10 °C. De esta forma son capaces de aislar 4-isoxazolininas **XIV** portadoras de sustituyentes electrón-donadores y electrón-aceptores con rendimientos moderados o buenos, y en general, elevadas enantioselectividades (Esquema 1.11). La aparición de esta publicación coincidió en el tiempo con otra de nuestro grupo^{22b} que contiene los resultados que se describirán en el apartado 2.3



Esquema 1.11

²² a) X. Cai, C. Wang, J. Sun, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 350; b) J. Alemán, A. Fraile, L. Marzo, J. L. García Ruano, C. Izquierdo, S. Díaz-Tendero, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1665.

En el mismo año Wang describió la síntesis de 1,4-dihidroquinolinas **XVI** mediante una reacción en cascada aza-Michael/aldólica organocatalítica entre sulfonamidas **XV** y arilpropargil aldehídos. Cuando esta reacción va seguida de aromatización se obtienen las quinolinas **XVII** (Esquema 1.12).²³ El producto que se forma preferentemente depende de la naturaleza del sustituyente R^2 de la sulfonamida y del catalizador empleado. Así, con sustituyentes electrón-donadores (Tol) y el catalizador **1d**, se obtienen preferentemente las quinolinas **XVII** (derecha, Esquema 1.12), mientras que el empleo de electrón-atractores (CF_3) y el catalizador **1ñ** desfavorece la aromatización, aislándose las 1,4-dihidroquinolinas **XVI** (izquierda, Esquema 1.12). Ambas reacciones son independientes de la naturaleza electrónica de los sustituyentes presentes en el aldehído y en la cetona, obteniéndose en todos los casos buenos rendimientos y enantioselectividades.



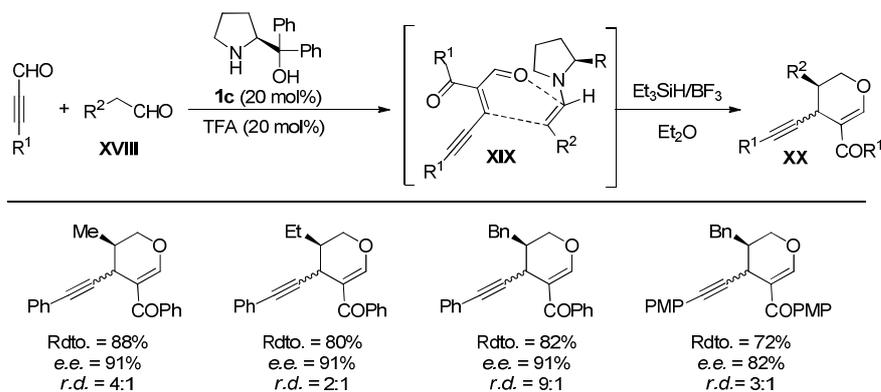
Esquema 1.12

Más recientemente Sun ha descrito la síntesis organocatalítica de 3,4-dihidropiranos **XX** a partir de alquinales y alquilacetaldéhdos **XVIII** (Esquema 1.13).²⁴ Los autores proponen que la reacción comienza con la autocondensación del alquinal y prosigue con una reacción [4+2] hetero Diels-Alder para dar un aducto que no se aísla, sino que se transforma en el producto final **XX** (por reducción con Et_3SiH). Los productos se obtienen

²³ X. Zhang, X. Song, H. Li, S. Zhang, X. Chen, X. Yu, W. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7282.

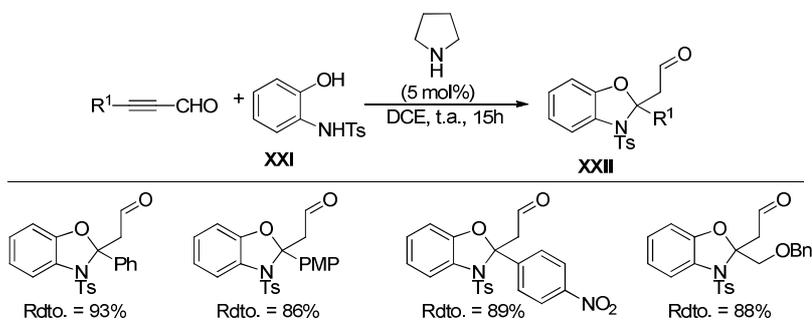
²⁴ L.-J. Dong, T.-T. Fan, C. Wang, J. Sun, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 204.

con buenos rendimientos y enantioselectividades, pero con diastereoselectividades moderadas en la mayoría de los casos (Esquema 1.13).



Esquema 1.13

En 2013, Wang describió la síntesis de benzoxazoles **XXII** mediante una reacción de anulación [4+1] (Esquema 1.14).²⁵ La reacción entre el *N*-tosil-2-aminofenol **XXI** y alquinales, catalizada por pirrolidina (5 mol%) dio lugar a benzoxazoles **XXII** portadores de un centro cuaternario, a través de dos reacciones consecutivas de oxa- y aza-Michael. La reacción no se vio afectada por la naturaleza electrónica de los sustituyentes presentes en el aldehído, obteniéndose en todos los casos buenos rendimientos. Desafortunadamente, todos los intentos de los autores por controlar la enantioselectividad empleando catalizadores quirales resultaron infructuosos, obteniéndose siempre excesos enantioméricos muy bajos (*e.e.* = 0-3%).

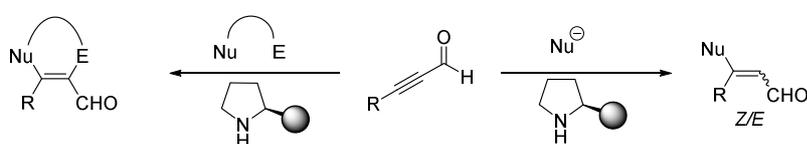


Esquema 1.14

²⁵ A. Song, X. Chen, X. Song, X. Zhang, S. Zhang, W. Wang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2510.

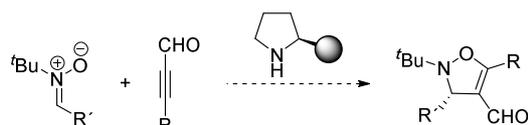
1.4. Objetivos:

Según se ha descrito en los ejemplos anteriores, la clave para eludir los problemas que plantea el control de la selectividad *Z/E* consiste en utilizar reacciones de ciclación (concertadas o con una segunda etapa intramolecular muy rápida) que proporcione olefinas de configuración definida. Nosotros, como principal objetivo de la segunda parte de esta tesis doctoral nos planteamos profundizar en la funcionalización de alquinales mediante el empleo de la aminocatálisis. En primer lugar se planteó el control de la isomería *Z/E* mediante el empleo de reacciones de ciclación (izquierda, Esquema 1.15), y en una segunda parte se abordó por primera vez el control de la isomería geométrica de los dobles enlaces en procesos que no implican ciclaciones (derecha, Esquema 1.15).



Esquema 1.15

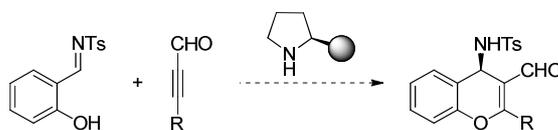
Dentro de la primera parte y de las metodologías basadas en el uso de reacciones de ciclación, nos planteamos como primer objetivo la síntesis enantioselectiva de 4-Isoxazoles mediante reacciones 1,3-dipolares (hasta el momento nunca empleadas en organocatálisis con alquinales) entre alquinales y nitronas (Esquema 1.16), cuyos resultados se detallan en el apartado 2.3. También llevamos a cabo un estudio del mecanismo de la reacción mediante cálculos computacionales. Los resultados de este trabajo fueron publicados simultáneamente^{22b} a los de Sun,^{22a} como se comentó anteriormente (Esquema 1.11).



Esquema 1.16

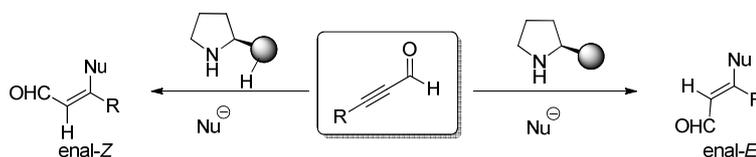
²² a) X. Cai, C. Wang, J. Sun, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 350; b) J. Alemán, A. Fraile, L. Marzo, J. L. García Ruano, C. Izquierdo, S. Díaz-Tendero, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1665.

Como segundo objetivo dentro de misma estrategia, se planteó la síntesis de 4-amino-4*H*-cromenos a partir de alquinales y *N*-tosilsalicilimina, empleando derivados de prolina como catalizadores de la reacción, en un proceso tándem oxa-Michael aza-Baylis-Hillman (Esquema 1.17) que será detallado en el apartado 2.4.



Esquema 1.17

Cómo último objetivo de la segunda parte de esta tesis doctoral se planteó la síntesis diastereoselectiva de enales acíclicos *Z* o *E*, cuyos resultados se expondrán en el apartado 2.5. Para ello se llevarán a cabo reacciones de adición Michael con distintos nucleófilos, con el fin de controlar la estereoquímica del doble enlace en función del derivado de prolina empleado como catalizador (Esquema 1.18).



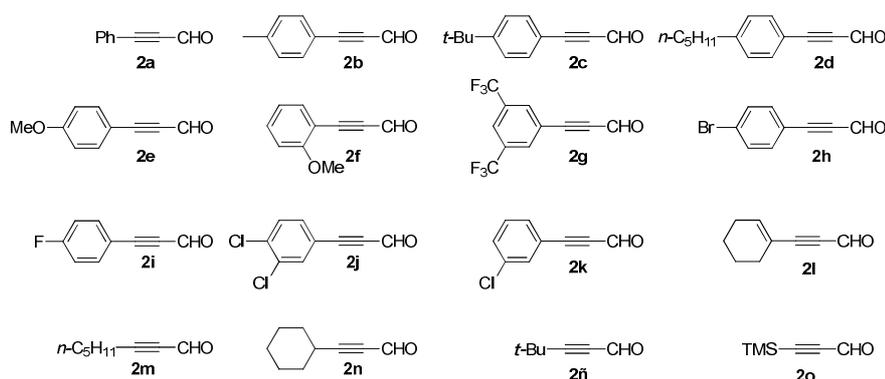
Esquema 1.18

2. Nuevas reacciones aminocatalíticas con alquinales

2.1. Síntesis de los materiales de partida

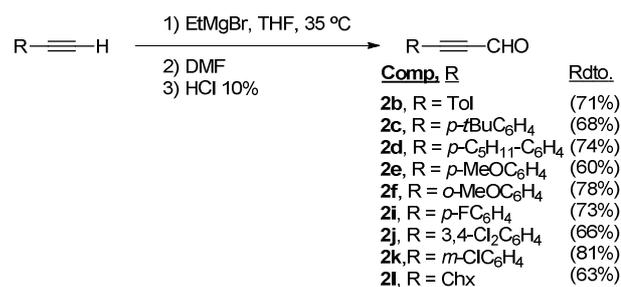
2.1.A. Alquinales

En el Esquema 2.1 se muestran los alquinales empleados en la segunda parte de esta tesis doctoral y su correspondiente numeración, que será la empleada a lo largo de todo el capítulo. Los alquinales **2a**, **2m** y **2o** están disponibles comercialmente, mientras que el resto fueron sintetizados utilizando los métodos que se muestran a continuación.



Esquema 2.1

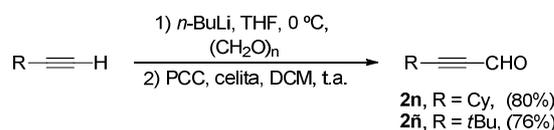
La principal metodología empleada para la síntesis de alquinales, fue descrita por Zanka,²⁶ y consiste en la desprotonación del alquino terminal con EtMgBr a 35 °C, seguida de la adición del electrófilo (DMF). Finalmente la mezcla se hidroliza con una disolución de HCl al 10%, obteniéndose los alquinales **2b-2f** y **2i-2l** con rendimientos que varían entre moderados y buenos (Esquema 2.2).



Esquema 2.2

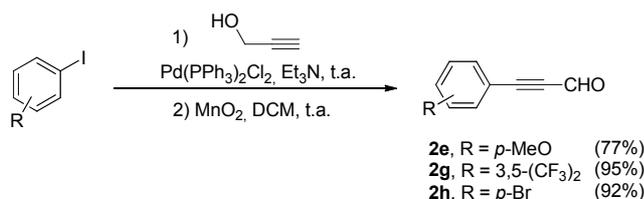
²⁶ A. Zanka, *Org. Proc. Reseach & Development* **2000**, *4*, 46.

La segunda metodología utilizada consiste en la desprotonación de alquinos terminales con *n*-BuLi a 0 °C, seguida de la adición de formaldehído, para dar lugar al alcohol propargílico intermedio, que seguidamente es oxidado al aldehído con PCC en diclorometano a temperatura ambiente. (Esquema 2.3).²⁷ De esta forma fueron sintetizados los alquinales alquílicos **2n** y **2ñ** con buenos rendimientos.



Esquema 2.3

Finalmente, la síntesis de los alquinos **2e**, **2g** y **2h** fue realizada por reacción de Sonogashira de los ioduros de arilo apropiados con alcohol propargílico, seguida de oxidación del alcohol resultante con MnO₂ (Esquema 2.4).²⁸ El rendimiento del alquinal **2e** obtenido con este procedimiento (77%) es superior al conseguido con el método de Zanka (60%, Esquema 2.2).



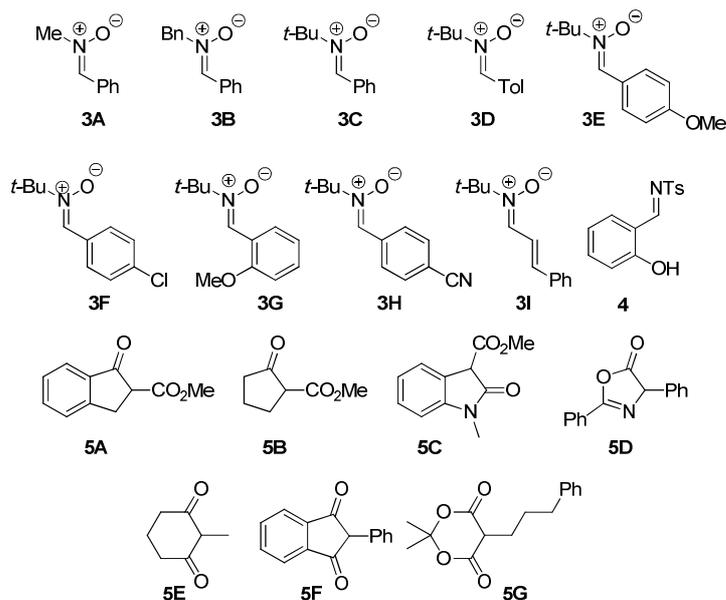
Esquema 2.4

2.1.B. Nucleófilos

En el Esquema 2.5 se encuentran recogidos todos los nucleófilos empleados en los apartados 2.3, 2.4 y 2.5., que han sido numerados en función de la reacción en la que han sido empleados. Así, las nitronas numeradas como **3**, se emplearon en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar (apartado 2.3), mientras que la *N*-tosil salicilimina **4** se empleó en la obtención de 4-amino-4*H*-cromenos (apartado 2.4). Finalmente, los nucleófilos **5** se emplearon en la síntesis diastereoselectiva de enales acíclicos *Z* o *E* (apartado 2.5).

²⁷ T. Kippo, T. Fukuyama, I. Ryu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3864.

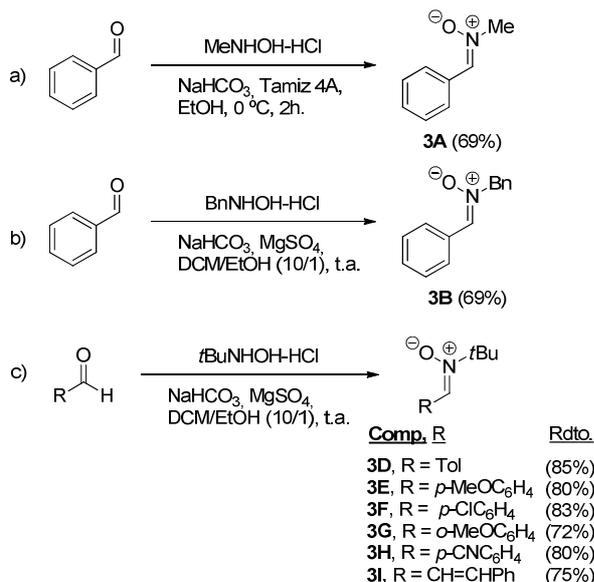
²⁸ S. Belot, K. A. Vogt, C. Besnard, N. Krause, A. Alexakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8923.



Esquema 2.5

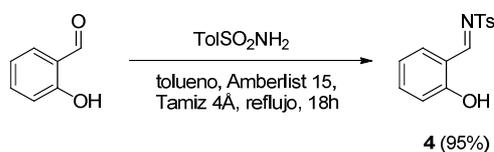
Solo la nitrona **3C** se encuentra disponible comercialmente, por lo que el resto hubieron de ser sintetizadas empleando distintos métodos de condensación (Esquema 2.6). La nitrona **3A** se obtuvo con un 69% de rendimiento, por reacción entre el benzaldehído con la *N*-metilhidroxilamina a 0 °C, en presencia de tamiz y NaHCO₃, empleando EtOH como disolvente (ecuación a, Esquema 2.6),²⁹ mientras que **3B** fue sintetizada a partir del benzaldehído y la *N*-bencil hidroxilamina en presencia de NaHCO₃ y MgSO₄ en una mezcla diclorometano/EtOH (10:1), con un 69 % de rendimiento (ecuación b, Esquema 2.6). Las nitronas **3C-3I** se sintetizaron aplicando esta últimas condiciones a las reacciones con la *N*-terc-butil hidroxilamina, obteniéndose los productos deseados con buenos rendimientos (ecuación c, Esquema 2.6).

²⁹ P. DeShong, J. M. Leginus, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3421.



Esquema 2.6

La *N*-tosil salicilimina **4** se preparó con un 95% de rendimiento por condensación de salicilaldehído y *p*-tolilsulfonamida a reflujo de tolueno durante 18h, en presencia de una cantidad catalítica de resina ácida *Amberlist 15* y tamiz molecular (Esquema 2.7).



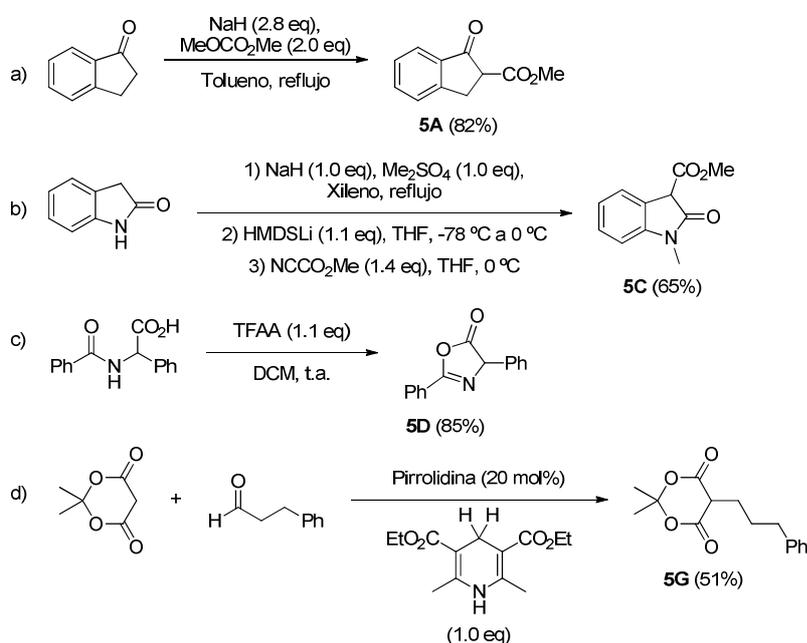
Esquema 2.7

El β-cetoéster **5B** y la 2-fenil-1,3-indanodiona **5F** están disponibles comercialmente, y la 2-metil-1,3-ciclohexanodiona **5E** se encontraba disponible en el laboratorio.³⁰ El resto de los nucleófilos fueron sintetizados de acuerdo con los procedimientos descritos en la bibliografía. Así, **5A** se obtuvo a partir de la 1-indenona con un 82% de rendimiento, mediante desprotonación con hidruro sódico, seguida de reacción con carbonato de dimetilo a reflujo de tolueno (ecuación a, Esquema 2.8).³¹ La indanona derivada **5C** se obtuvo con un 65% de

³⁰ Para un método sintético de la 2-metil-1,3-ciclohexanodiona véase: R. Moser, Z. V. Boskovic, C. S. Crowe, B. H. Lipshutz, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7852.

³¹ H.-J. Zheng, W.-B. Chen, Z.-J. Wu, J.-G. Deng, W.-Q. Lin, W.-C. Yuan, X.-M. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9864.

rendimiento global a partir del oxindol, mediante un proceso en dos etapas (ecuación b, Esquema 2.8).³² La primera consistió en la metilación del nitrógeno amínico, mediante desprotonación con NaH y reacción posterior con dimetilsulfonato a reflujo de xileno, con lo que se obtuvo el *N*-metiloxindol.^{32a} En una segunda etapa se incorpora un grupo éster sobre la posición α al carbonilo mediante desprotonación con HMDSLi, seguida de reacción con el ciano carboxilato de metilo en THF a 0 °C (ecuación b, Esquema 2.8).^{32b} La azlactona **5D** se obtuvo mediante lactonización intramolecular del ácido 2-benzamido-2-fenilacético, en presencia de cantidades estequiométricas de anhídrido trifluoro acético en diclorometano, con un rendimiento del 85% (ecuación c, Esquema 2.8).³³ Por último, el derivado del ácido de Meldrum **5G** se sintetizó mediante una reacción aldólica con deshidratación catalizada por pirrolidina, seguida de hidrogenación organocatalítica del doble enlace generado, con el éster de Hantzsch (ecuación d, Esquema 2.8).³⁴



Esquema 2.8

³² a) X.-H. Xu, X. Wang, G.-k. Liu, E. Tokunaga, N. Shibata, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2544; b) T. B. Poulsen, L. Bernardi, J. Alemán, J. Overgaard, K. A. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 441.

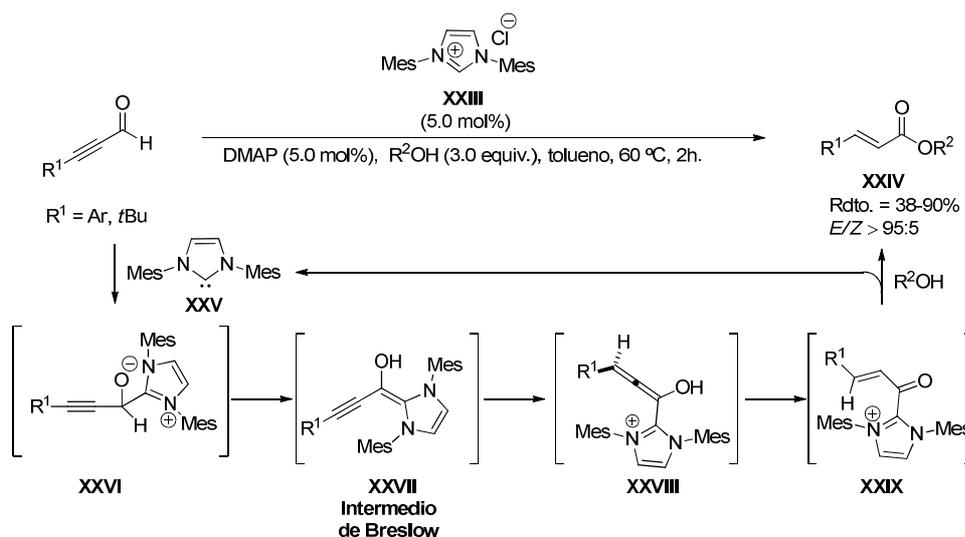
³³ D. K. Kahlon, T. A. Lansdell, J. S. Fisk, C. D. Hupp, T. L. Friebe, S. Hovde, A. D. Jones, R. D. Dyer, R. W. Henry, J. J. Tepe, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1302.

³⁴ D. B. Ramachary, M. Kishor, Y. V. Reddy, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 975.

2.2. Ensayos preliminares con alquinales

En este apartado se resumirán los intentos fallidos de funcionalización de alquinales, empleando aminocatálisis y catalizadores carbénicos, que se llevaron a cabo en una etapa inicial de la investigación. La inclusión de estos ensayos negativos se debe al hecho de que ilustran la diferencia de reactividad existente entre alquinales y alquenesales.

La activación de alquinales mediante catalizadores carbénicos fue descrita por primera vez por Zeitler en 2006, en un proceso que permitía la obtención de ésteres α,β -insaturados **XXIV** a partir de alquinales con una elevada selectividad *E* en el doble enlace (Esquema 2.9).³⁵ El ciclo catalítico de la reacción se inicia con la activación del catalizador por desprotonación de la sal de imidazolio **XXIII** con la base (DMAP), para formar la especie activa **XXV**. Esta ataca al aldehído presente en el medio para formar el intermedio **XXVI**, que sufre una migración de protón para generar el intermedio de Breslow **XXVII**, cuya protonación genera el alenol **XXVIII**, que se tautomeriza al intermedio **XXIX**. Finalmente, el ataque del alcohol presente en el medio regenera el catalizador cerrando el ciclo catalítico y dando lugar a los ésteres **XXIV**.

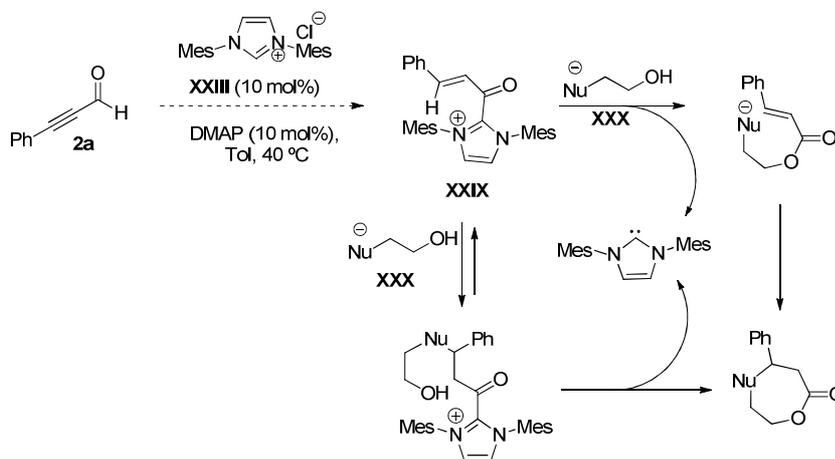


Esquema 2.9

Teniendo en cuenta estos antecedentes, como primer objetivo se pensó en emplear alcoholes que contuviesen un centro nucleófilo en su estructura (**XXX**) capaz de dar una adición Michael (proceso reversible) sobre el intermedio **XXIX**, antes o después del ataque intramolecular del hidroxilo, obteniéndose en ambos

³⁵ K. Zeitler, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 637.

casos lactonas de 7 eslabones (Esquema 2.10). Con esta intención llevamos a cabo las reacciones con la *N*-(2-hidroxiethyl)-*p*-tolilsulfonamida y con el *N*-metil-2-(hidroximetil)indol en tolueno y a 40 °C, empleando un 10 mol% de la sal de imidazolio **XXIII**, un 10% de base. Desgraciadamente, en ninguno de los casos se observó la evolución esperada, produciéndose únicamente la polimerización del alquinal **2a**.



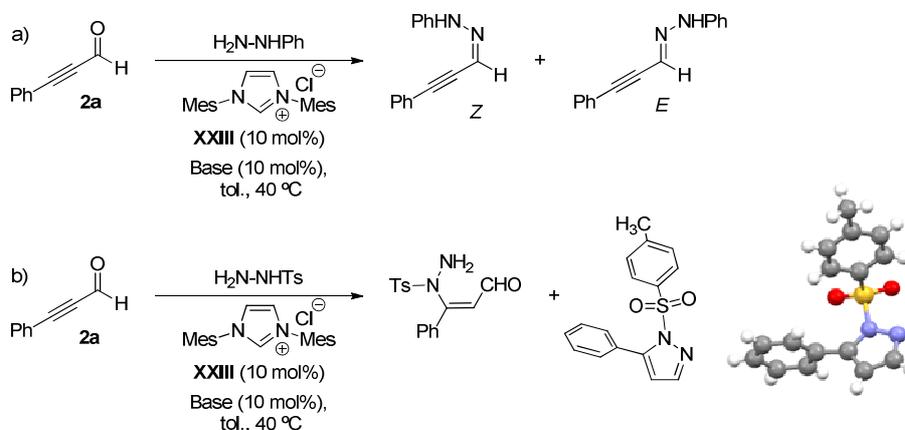
Esquema 2.10

Inicialmente se pensó que la falta de reactividad podría estar relacionada con que la formación de ciclos de 7 eslabones no estuviera demasiado favorecida (en comparación con la de los ciclos de 5 o 6 eslabones).³⁶ Por ello se pensó en emplear nucleófilos como la fenilhidracina o la *N*-tosilhidracina, portadoras de dos centros nucleófilos y capaces de formar ciclos de 5 eslabones. La reacción del alquinal **2a** con fenilhidracina en tolueno a 40 °C, empleando un 10 mol% de la sal de imidazolio **XXIII** y un 10 mol% de distintas bases (DMAP, Et₃N, *t*-BuOK, DBU), únicamente dio lugar a una mezcla de la hidrazonas *Z* o *E* (en distintas proporciones en función de la base empleada), provenientes de la reacción de condensación del alquinal y la hidracina (ecuación a, Esquema 2.11). La reacción con la *N*-tosilhidracina en las mismas condiciones dio lugar a una mezcla, en distintas proporciones en función de la base empleada, del producto de adición Michael y el 5-fenil-1-tosil-1*H*-pirazol, proveniente de la condensación de los grupos CHO y NH₂ en el intermedio de adición Michael, cuya estructura fue determinada inequívocamente por difracción de rayos X (ecuación b, Esquema 2.11).³⁷ En ambos casos, los resultados fueron idénticos cuando se llevaron a cabo las reacciones en ausencia de catalizadores

³⁶ Part A: Structure and Mechanims, *Advanced Organis Chemistry*, 4ª ed., Eds. F. A. Carey, R. J. Sundberg, Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, **2000**, cap. 3, pág. 166.

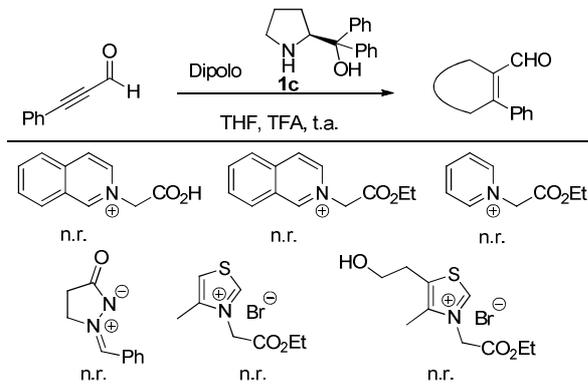
³⁷ Las coordenadas atómicas para la estructura de difracción de rayos-X del 5-fenil-1-tosil-1*H*-pirazol fueron depositadas en el centro cristalográfico de Cambridge (número de depósito CCDC 1043188).

carbénicos y en presencia de base, obteniéndose los mismos resultados, lo que confirmó que el carbeno no estaba actuando como catalizador en estas reacciones.



Esquema 2.11

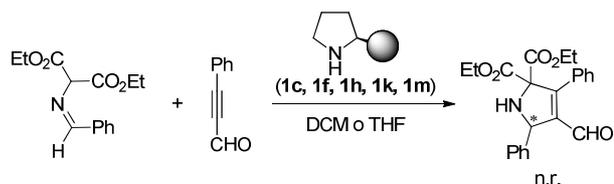
En paralelo a la búsqueda de nuevas reactividades con catálisis carbénica, se estudiaron otras reacciones para la funcionalización de alquinales empleando aminocatálisis. Basándonos en el precedente de MacMillan¹⁷ (véase apartado 1.3), nos planteamos llevar a cabo reacciones de ciclación con los dipolos mostrados en el Esquema 2.12, portadores de un centro nucleófilo y otro electrófilo en su estructura. Desgraciadamente, ninguna de las reacciones estudiadas de estos dipolos con el alquinal **2a** en THF a temperatura ambiente, empleando un 20 mol% de prolinol derivado **1c**, condujo a los productos esperados, observándose únicamente la polimerización del aldehído tras tiempos largos de reacción (Esquema 2.12).



Esquema 2.12

¹⁷ S. B. Jones, B. Simmons, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13606.

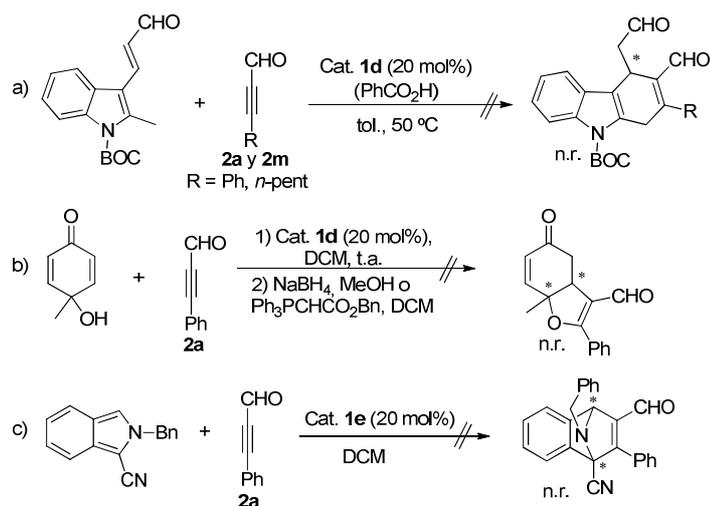
En 2007, Vicario y col. desarrollaron la cicloadición [3+2] aminocatalizada de iluros de azometino con alquenes,³⁸ por lo que nos planteamos llevar a cabo un estudio análogo con alquinales. Las reacciones se realizaron en diversos disolventes y empleando distintos catalizadores derivados de prolina, sin observarse, en ningún caso, la formación de los productos esperados, sino únicamente la polimerización del alquinal de partida a tiempos largos de reacción (Esquema 2.13). De nuevo, este comportamiento confirmó que los alquinales presentan una reactividad mucho menor que sus análogos olefínicos.



Esquema 2.13

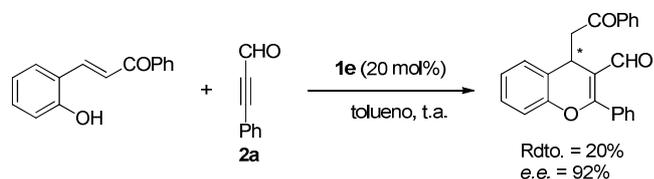
De forma similar, las reacciones mostradas en el Esquema 2.14 resultaron también insatisfactorias. El indol *N*-Boc protegido mostrado en la ecuación a, no dio lugar a la reacción con los alquinales **2a** y **2m** en tolueno a 50 °C, empleando un 20 mol% del catalizador **1d**, con y sin aditivo ácido, recuperándose los materiales de partida, y observándose la polimerización de los alquinales a tiempos largos de reacción. El tratamiento de la 4-metil-4-hidroxiquinona con el alquinal **2a** en diclorometano, dio lugar a la desaparición del material de partida al emplear un 20 mol% del catalizador **1d**, detectándose la aparición de nuevas señales en la zona alifática. Sin embargo, tras purificación en columna cromatográfica únicamente se aislaron compuestos no identificables, probablemente procedentes de la descomposición del producto observado en el crudo de reacción. Los intentos de aislamiento de este producto mediante derivatizaciones (reducción al alcohol, u olefinación mediante la reacción de Wittig) también fueron infructuosos (ecuación b, Esquema 2.14). Finalmente, la reacción entre el 2-bencil-2*H*-isoindol-1-carbonitrilo y el alquinal **2a** en diclorometano, empleando un 20 mol% del catalizador **1e**, tampoco tuvo lugar tras 72 horas de reacción (ecuación c, Esquema 2.14).

³⁸ J. L. Vicario, S. Reboredo, D. Badía, L. Carrillo *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5168.



Esquema 2.14

Por otra parte, la reacción entre la 3-(2-hidroxifenil)-1-fenilpropenona y el alquinal **2a** en tolueno, empleando un 20 mol% del catalizador **1e**, dio lugar al producto deseado en un 20% de rendimiento con un exceso enantiomérico del 92% (Esquema 2.15). Sin embargo, dado que el grupo de Wang había desarrollado recientemente una metodología asimétrica organocatalítica que permitía la síntesis de los 4*H*-cromenos con excelentes resultados,¹⁸ **18** se decidió no continuar con este estudio.



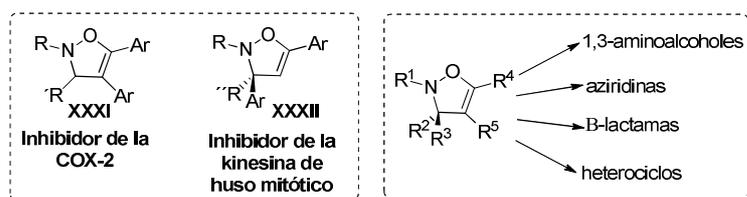
Esquema 2.15

¹⁸ X. Zhang, S. Zhang, W. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1481.

2.3. Síntesis enantioselectiva de 4-isoxazolinias

2.3.A. Introducción

Las 4-isoxazolinias o 2,3-dihidroisoxazoles³⁹ son compuestos con interesantes propiedades farmacológicas que se emplean como anti-inflamatorios (inhiben la enzima COX-2 **XXXI**, Esquema 2.16),⁴⁰ o como inhibidores de la kinesina del huso mitótico (empleados como agentes anti-tumorales, **XXXII**),⁴¹ y con otras propiedades biológicas.⁴² Este tipo de estructuras también han sido empleadas como sintones para la obtención de 1,3-aminoalcoholes,⁴³ aziridinas,⁴⁴ β-lactamas⁴⁵ y diversos heterociclos (derecha, Esquema 2.16).⁴⁶



Esquema 2.16

Dada la gran importancia de este tipo de estructuras, se ha dedicado mucho esfuerzo a buscar métodos de preparación, conociéndose distintas metodologías que permiten su obtención en versión racémica.⁴⁷ Entre

³⁹ Para distintas revisiones sobre 4-isoxazolinias, véase: a) T. M. V. D. Pinho e Melo, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3363; b) J. P. Freeman, *Chem. Rev.* **1983**, 83, 241; c) P. Grünanger, P. Vita-Finzi, "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", Eds: E. C. Taylor, A. Weissberger, John Wiley & Sons, Inc., **1991**, 49, Cap. 2, pág. 416.

⁴⁰ a) A. C. Habeeb, P. N. Praveen Rao, E. E. Knaus, *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 2921; b) R. D. Cramer, R. J. Jilek, S. Guesregren, S. J. Clark, B. Wendt, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 6777.

⁴¹ M. E. Fraley, R. M. Garbaccio, G. D. Hartman, *PCT Int. Appl.* **2006**, 43, (WO2006/023440).

⁴² a) J. M. Atienza, D. Susanto, C. Huang, A. S. McCarty, J. Colicelli, *J. Biol. Chem.* **1999**, 274, 4839; b) A. I. Hubich, T. A. Zheldakova, T. V. Chernikhova, E. V. Koroleva, F. A. Lakhvich, M. V. Sholukh, *BioChem. Biophys. Res. Commun.* **2006**, 341, 357.

⁴³ a) V. Mancuso, C. Hootelé, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5917; b) P. Macours, J. C. Braekman, D. Daloz, *Tetrahedron* **1995**, 51, 1415; c) P. Aschwanden, L. Kærnø, R. W. Geisser, F. Kelinbeck, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5741.

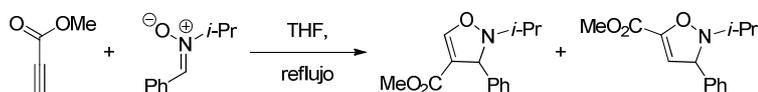
⁴⁴ Para la síntesis de aziridinas a partir de 4-isoxazolinias véase: a) T. Ishikawa, T. Kudok, J. Yoshida, A. Yashura, S. Manabe, S. Saito, *Org. Lett.* **2002**, 11, 1907; b) N. Wada, K. Kaneko, Y. Ukaji, K. Inomata, *Chem. Lett.* **2011**, 40, 440.

⁴⁵ A. Sakakura, M. Hori, M. Fushimi, K. Ishihara *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 15550.

⁴⁶ Véase por ejemplo: a) A. M. González-Nogal, M. Calle, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 5472; Para pirroles tetrasustituidos véase: b) S. M. M. Lopes, C. M. Nunes, T. M. V. D. Pinho e Melo, *Tetrahedron*, **2010**, 66, 6078; c) ver también la referencia 39a.

⁴⁷ Véase por ejemplo: a) A. Liguori, R. Ottana, G. Romeo, G. Sindona, N. Uccella, *Tetrahedron* **1988**, 44, 1247; b) A. Padwa, D. N. Kline, K. F. Koehler, M. Matzinger, M. K. Venkatramanan, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3909; c) A. Padwa, W. H. Bullock, D. N. Kline, J. Perumattam, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2862; d) A. Padwa, M. Matzinger, Y. Tomioka, M. K. Venkatramanan, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 955; e) G. Brogini, G. Zecchi, *Gazz. Chim. Ital.* **1996**, 126, 479; f) T. M. V. D. Pinho e Melo, *Curr. Org. Chem.* **2009**, 13, 1406; g) M. Buchlovic, S. Man, K. Kislitsõn, C. Mathot, M. Potáček, *Tetrahedron* **2010**, 66, 1821.

ellas, la reacción 1,3-dipolar de nitronas con alquinos una de las más empleadas a pesar de los problemas de regioselectividad que presenta (Esquema 2.17).^{47a}

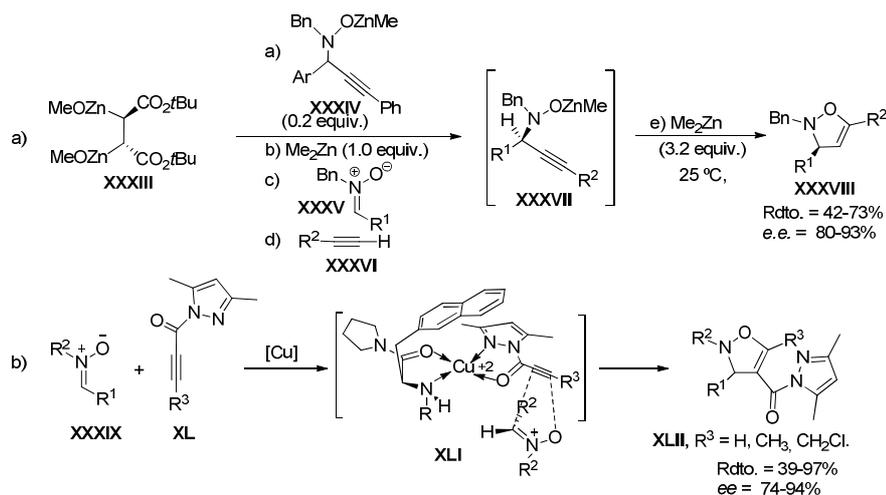


Esquema 2.17

Sin embargo, existen muy pocos métodos que permitan su obtención en versión asimétrica (la mayoría parten de moléculas quirales),⁴⁸ y únicamente dos, emplean nitronas como materiales de partida en procesos enantioselectivos (Esquema 2.18).^{45, 49} El primero consiste en la adición asimétrica de alquilzinc derivados a nitronas **XXXV** empleando (*R,R*)-tartrato **XXXIII** como ligando, seguida de una reacción de ciclación intramolecular del intermedio **XXXVII** que da lugar a las 4-isoxazolininas deseadas **XXXVIII** con buenos rendimientos y excesos enantioméricos (ecuación a, Esquema 2.18).⁴⁹ Sin embargo, el método no resulta muy práctico debido a su complejidad experimental. La segunda aproximación existente, mucho menos laboriosa que la anterior, está basada en reacciones de cicloadición 1,3-dipolares entre nitronas **XXXIX** y propioloilpirazoles **XL** catalizadas por cobre, y permite la obtención de los productos **XLII** con rendimientos y excesos enantioméricos entre moderados y buenos (ecuación b, Esquema 2.18).⁴⁵ Sin embargo, la presencia del pirazol en la molécula resulta imprescindible para la formación del intermedio **XLI**, responsable de la estereoselectividad del proceso, y el alcance de la reacción está limitado al triple enlace terminal o Me/CH₂Cl sustituido.

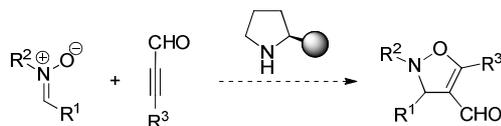
⁴⁸ A partir de aminas quirales, véase: a) D. François, A. Maden, W. V. Murray, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1931; A partir de nitronas quirales, véase: b) F. Cantagrel, S. Pinet, Y. Gimbert, P. Y. Chavant, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2694; c) F. Busqué, P. de March, M. Figueredo, J. Font, T. Gallagher, S. Milán, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 437; d) L. Bruché, A. Arnone, P. Bravo, W. Panzeri, C. Pesenti, F. Viani, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1665.

⁴⁹ W. Wei, M. Kobayashi, Y. Ukaji, K. Inomata, *Heterocycles* **2009**, *78*, 717.



Esquema 2.18

Al iniciar este proyecto no existía ningún precedente organocatalítico para la síntesis de 4-isoxazolinas, por lo que nos planteamos que sería de gran interés poder contar con una ruta sintética directa, y sencilla experimentalmente, para la obtención de este tipo de sustratos mediante reacciones de cicloadición 1,3-dipolares organocatalíticas a partir de nitronas y alquinales (Esquema 2.19).



Esquema 2.19

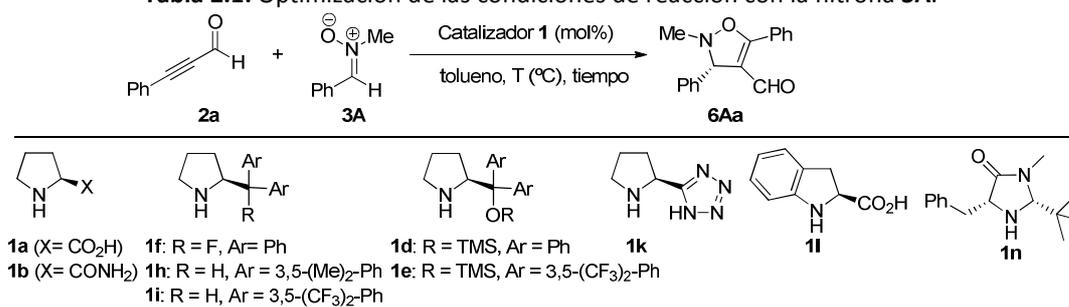
2.3.B. Optimización y estudio del alcance de la reacción

La primera de las reacciones estudiadas fue la de la nitrona **3A** y el alquinal **2a** en tolueno, empleando un 20 mol% del catalizador **1e** (entrada 8, Tabla 2.1). En ella se obtuvo la 4-isoxazolina **6Aa** con una conversión completa aunque, en estas condiciones obtuvimos un exceso enantiomérico nulo. El interés que despierta la estructura de las 4-isoxazolinas por sus propiedades farmacológicas, nos impelió a realizar un estudio de condiciones y alcance estructural de la reacción, con objeto de desarrollar un método asimétrico para su obtención.

La reacción entre la nitrona *N*-Metil sustituida **3A** y el alquinal **2a** fue elegida como modelo para llevar a cabo la optimización (Tabla 2.1). En ausencia de catalizador y a temperatura ambiente, la conversión es del 25%

después de 19h, necesitándose 5 días para completarse (entradas 1 y 2). Se estudió después el efecto de distintos catalizadores (entradas 3-16, Tabla 2.1). Con **1a**, **1b**, **1k** y **1l** se obtuvieron conversiones moderadas y excesos enantioméricos muy bajos (entradas 3-6), mientras que el catalizador de MacMillan **1n** proporcionó conversión completa, aunque la enantioselectividad del proceso continuó siendo muy baja (entrada 7, Tabla 2.1). A continuación se estudiaron catalizadores derivados del prolinol. Con **1e** en distintos disolventes (tolueno, THF, DCM y DCE), se observó una conversión completa en 4 o 24 horas y excesos enantioméricos casi nulos (entradas 8-11, Tabla 2.1), igual que sucedió con **1d** (entrada 12). El empleo de los catalizadores **1f**, **1g** y **1h** proporcionó conversiones del 60-99% y mejoró la enantioselectividad (entradas 13-15, Tabla 2.1), destacando la conseguida con **1h** (62% *e.e.*). Con este catalizador se realizó un estudio de disolventes y temperaturas (entradas 16-26, Tabla 2.1). En disolventes polares próticos o ápticos (EtOH, THF), se observó una notable disminución de la enantioselectividad (<14% *e.e.*, entradas 16 y 17), que no fue tan importante en disolventes menos polares como DCE (34% *e.e.*, entrada 18, Tabla 2.1). La disminución de la temperatura hasta 0 °C produjo mejoras en la relación enantiomérica, que llegó a ser superior al 80:20 en todos los disolventes (entradas 19-24, Tabla 2.1). Finalmente, se llevó a cabo la reacción a -15 °C en tolueno y DCM alcanzándose en ambos casos una relación enantiomérica de 88:12 (entradas 25 y 26, Tabla 2.1).

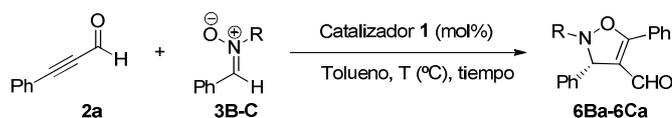
A partir de estos resultados, pensamos que el límite en el exceso enantiomérico obtenido podría ser debido a la reactividad existente en ausencia de catalizador (entradas 1 y 2, Tabla 2.1), no demasiado diferente de la observada en la reacción catalizada, por lo que decidimos modificar la estructura de la nitrona, para ver si con ello mejorábamos la reactividad relativa entre los procesos catalizados y los no catalizados.

Tabla 2.1: Optimización de las condiciones de reacción con la nitrona **3A**.^a

Entrada	Disolv.	Cat	T (°C)	Conv.(%) ^b / t. (h)	r.e. ^c
1	tol	---	t.a.	25 (19h)	----
2	tol	---	t.a.	99 (120h)	----
3	tol	1a	t.a.	44 (19h) ^d	45:55
4	tol	1b	t.a.	30 (24h)	48:52
5	tol	1k	t.a.	n.d. ^e	50:50
6	tol	1l	t.a.	n.d. ^e	36:64
7	tol	1n	t.a.	>99	36:64
8	tol	1e	t.a.	>99 (4h)	45:55
9	THF	1e	t.a.	>99 (24h)	50:50
10	DCM	1e	t.a.	>99 (24h)	48:52
11	DCE	1e	t.a.	>99 (24h)	49:51
12	tol	1d	t.a.	>99 (72h) ^f	43:57
13	tol	1f	t.a.	60 (24h)	25:75
14	tol	1g	t.a.	70 (24h)	30:70
15	tol	1h	t.a.	>99 (24h)	19:81
16	EtOH	1h	t.a.	n.d. (24h) ^e	45:55
17	THF	1h	t.a.	n.d. (24h) ^e	43:57
18	DCE	1h	t.a.	n.d. (24h) ^e	33:67
19	DCM	1h	0	>99 (24h)	14:86
20	HCCl ₃	1h	0	66 (24h)	25:75
21	benceno	1h	0	>99 (24h)	20:80
22	tol	1h	0	>99 (24h)	20:80
23	xileno	1h	0	90 (24h)	30:70
24	hexano	1h	0	8 (24h)	30:70
26	DCM	1h	-15	n.d. (24h) ^e	18:82
25	tol	1h	-15	n.d. (24h) ^e	18:82

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando 0.2 mmol de la nitrona **3A** y 0.24 mmol de alquinal **2a**, en 0.4 mL de disolvente, y fueron paradas tras 24h. ^b La conversión fue determinada mediante ¹H RMN. ^c La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC quiral. ^d Se observa la descomposición del alquino. ^e No determinado. ^f Relación alquino:nitrona = 2:1.

Un aumento del tamaño del sustituyente presente en el nitrógeno de la nitrona podría disminuir su reactividad frente a los alquinales, lo que podría contribuir a aumentar la selectividad en presencia de los catalizadores. Para comprobarlo se prepararon las nitronas **3B** y **3C**, en las que se había sustituido el *N*-metilo por *N*-bencilo o *N*-*t*-butilo, y se llevó a cabo la reacción en tolueno a t. a. (entradas 1 y 2, Tabla 2.2). Tras 24 h de reacción no se observó conversión alguna. Se procedió después a estudiar el efecto de los catalizadores, disolventes y temperaturas con estas nitronas. La reacción de **3B** con **2a** en presencia de los catalizadores **1e**, **1f**, **1g** y **1h**, empleando tolueno como disolvente, (entradas 3-6), tuvo lugar con conversión completa en 24h, obteniéndose en todos los casos una mejor relación enantiomérica que la observada en las reacciones con **3A** (comparar tablas 2.1 y 2.2). El catalizador más eficiente resultó ser **1f** (*r.e.* = 15:85, entrada 4, Tabla 2.2), por lo que fue seleccionado para proseguir la optimización. El empleo de benceno como disolvente empeoró la enantioselectividad (entrada 7), mientras que la disminución de la temperatura hasta -10 y -15 °C la aumentó ligeramente hasta 88:12 (entradas 8 y 9, Tabla 2.2). La reacción con la nitrona **3C** produjo resultados aún mejores. En tolueno a t.a., empleando el catalizador **1f**, se obtuvo una relación enantiomérica de 90:10, que no fue mejorada con el catalizador **1h** (entradas 10 y 11, Tabla 2.2). La disminución de la temperatura a 0 °C permitió aumentar la enantioselectividad tanto con **1f** como con **1g** (entradas 12 y 13, Tabla 2.2), siendo incluso mejores los resultados obtenidos con el catalizador **1f** a -10 °C en tolueno, con el que se obtuvo un exceso enantiomérico del 92% (entrada 14, Tabla 2.2). Finalmente se comprobó que la disminución de la carga catalítica de **1f** hasta 10 y 5 mol%, proporciona conversiones completas en 24 horas sin pérdida del exceso enantiomérico (entradas 16 y 17, Tabla 2.2), pero cuando se disminuyó hasta 1 mol% la reacción se ralentizó en exceso, observándose tan solo un 15% de conversión a -10 °C (entrada 18), lo que hizo necesario aumentar la temperatura 0 °C para observar conversión total tras 96 horas, sin pérdida de enantioselectividad (entrada 19, Tabla 2.2). Por todo ello, se eligieron como condiciones óptimas de reacción el empleo de 0.2 mmol de nitrona **3**, 0.24 mmol de alquinal **2**, un 5 mol% de catalizador **1f**, en 0.4 mL de tolueno, a -10 °C. Estas condiciones fueron utilizadas para llevar a cabo el estudio del alcance de la misma.

Tabla 2.2: Optimización de las condiciones de reacción con la nitrona **3B** y **3C**.^a

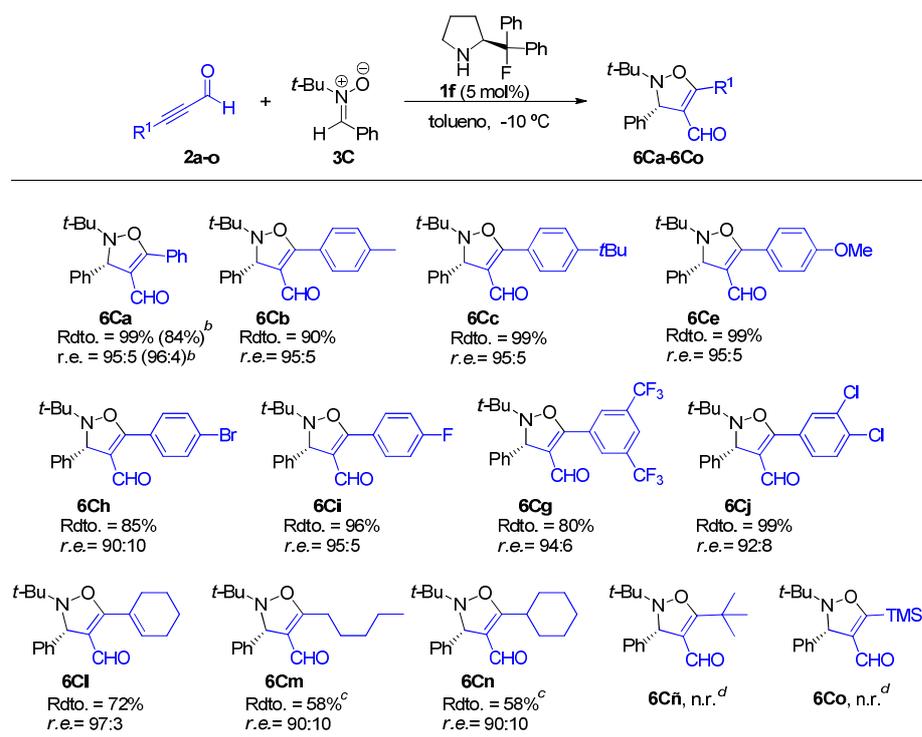
Entrada	Disolv.	Cat (mol%)	Nitrona-(R)	T (°C)	Conv.(%) ^b	<i>e.r.</i> ^c
1	tol	--	3B -Bn	t.a.	--	--
2	tol	--	3C - <i>t</i> Bu	t.a.	--	--
3	tol	1e (20%)	3B -Bn	t.a.	>99 (24h)	35:65
4	tol	1f (20%)	3B -Bn	t.a.	>99 (24h)	15:85
5	tol	1g (20%)	3B -Bn	t.a.	>99 (24h)	30:70
6	tol	1h (20%)	3B -Bn	t.a.	>99 (24h)	30:70
7	benceno	1f (20%)	3B -Bn	t.a.	>99 (24h)	24:76
8	tol	1f (20%)	3B -Bn	-10	Nd (24h)	12:88
9	tol	1f (20%)	3B -Bn	-15	Nd (24h)	13:87
10	tol	1f (20%)	3C - <i>t</i> Bu	t.a.	>99(24h)	10:90
11	tol	1h (20%)	3C - <i>t</i> Bu	t.a.	>99(24h)	13:87
12	tol	1f (20%)	3C - <i>t</i> Bu	0	>99(24h)	5:95
13	tol	1g (20%)	3C - <i>t</i> Bu	0	>99(24h)	8:92
14	tol	1f (20%)	3C - <i>t</i> Bu	-10	>99(24h)	4:96
15	tol	1h (20%)	3C - <i>t</i> Bu	-10	>99(24h)	5:95
16	tol	1f (10%)	3C - <i>t</i> Bu	-10	>99 (24h)	5:95
17	tol	1f (5%)	3C - <i>t</i> Bu	-10	>99 (24h)	5:95
18	tol	1f (1%)	3C - <i>t</i> Bu	-10	15%	n.d.
19	tol	1f (1%)	3C - <i>t</i> Bu	0	>99 (96%) ^d	5:95

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando 0.2 mmol de nitrona **3** y 0.24 mmol de alquinal **2a**, en 0.4 mL de disolvente, y fueron paradas tras 24h. ^b La conversión fue determinada mediante ¹H RMN. ^c La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC quiral. ^d Rendimiento entre paréntesis.

Comenzamos estudiando el efecto de distintos sustituyentes en el alquinal (Tabla 2.3). La reacción de **3C** con **2a** proporcionó el producto **6Ca** en un 99% de rendimiento y una relación enantiomérica de 95:5, siendo posible escalar la reacción a 2.0 mmol de nitrona **3C**, sin pérdida en la enantioselectividad y obteniéndose el producto en un 84% de rendimiento (**6Ca**, Tabla 2.3). La presencia de sustituyentes electrón-donadores en el anillo aromático del alquinal (**2b**, **2c** y **2e**) no produjo variaciones significativas de los rendimientos y enantioselectividades, obteniéndose los compuestos **6Cb**, **6Cc** y **6Ce** con rendimientos superiores al 90% y relaciones enantioméricas del 95:5 en todos los casos (Tabla 2.3). Igual sucedió con la presencia de sustituyentes electrón atractores en posiciones *para* o *meta* del anillo del alquinal, lo que permitió obtener los productos **6Ch**, **6Ci**, **6Cg**, **6Cj** con rendimientos altos y relaciones enantioméricas comprendidas entre 90:10 y

94:6 (Tabla 2.3). Con alquinales no arílicos, la reactividad es inferior, pero los excesos enantioméricos se mantuvieron muy elevados. Así, **2l**, portador de un sustituyente ciclohexenilo, produjo **6Cl** con un rendimiento del 72% y una excelente enantioselectividad (*r.e.* = 97:3, Tabla 2.3). Los alquinales con restos alquílicos primarios y secundarios (**2m** y **2n**) requirieron 5 días para conseguir una conversión completa, aislando los productos **6Cm** y **6Cn** con rendimientos moderados, y enantioselectividades semejantes a los casos anteriores (Tabla 2.3). Sin embargo, con sustituyentes en el triple enlace más voluminosos como *t*-Bu o TMS, la reacción no tuvo lugar (**6Cñ**, **6Co**, Tabla 2.3), probablemente debido al gran impedimento estérico de ambos grupos.

Tabla 2.3: Estudio de la reacción entre la nitrona **3C** y los alquinales **2a-o**.^a



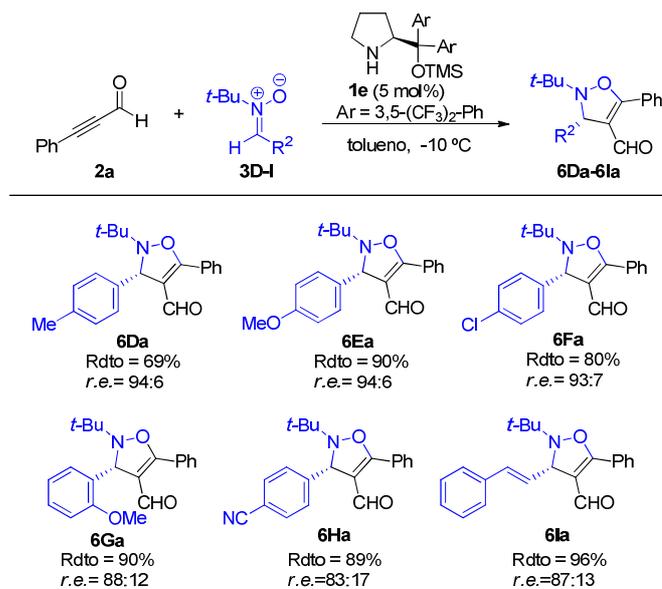
^a Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando 0.2 mmol de nitrona **3C** y 0.24 mmol de alquinal **2a-o**, en 0.4 mL de tolueno. ^b Reacción llevada a cabo con 2.0 mmol de **3C** y 2.4 mmol de **2a**. ^c 5 días de reacción. ^d No hay reacción.

A continuación se estudió el alcance de la reacción variando el sustituyente arílico de la nitrona (Tabla 2.4).⁵⁰ La presencia de sustituyentes donadores o débilmente atractores de electrones en posición *para* (**3D**, **3E** y **3F**) no afectan a la reactividad, obteniéndose los productos **6Da**, **6Ea** y **6Fa** con buenos rendimientos y

⁵⁰ Previo a este estudio se llevaron a cabo distintos ensayos en los que se obtuvieron mejores excesos enantioméricos con el catalizador **1e** que con **1f**.

excelentes relaciones enantioméricas (Tabla 2.4), que disminuyen ligeramente cuando los grupos se encuentran en posición *orto* (comparar **6Da** y **6Ga**). Sin embargo, los grupos fuertemente atractores (**3H**) afectan negativamente a la enantioselectividad del proceso, obteniéndose una menor relación enantiomérica para **6Ha** (83:17, Tabla 2.4). Finalmente, la alquenal nitrona **3I**, dio lugar a la 4-isoxazolina **6Ia** con un excelente rendimiento y un buen exceso enantiomérico (Tabla 2.4).

Tabla 2.4: Estudio de la reacción de las nitronas **3D-I** y el alquenal **2a**.^a

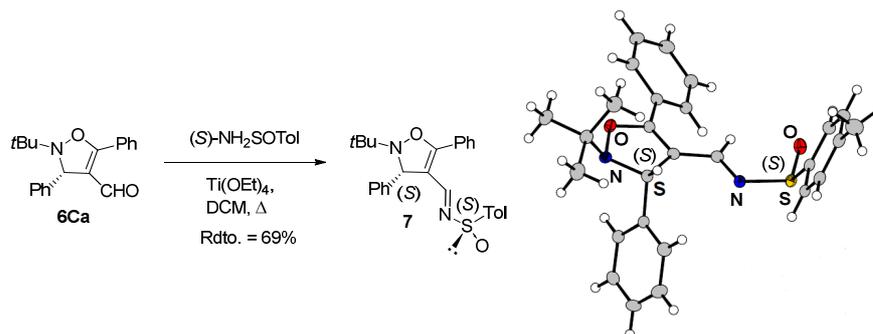


^a Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando 0.2 mmol de nitrona **3D-I** y 0.24 mmol de alquenal **2a**, en 0.4 mL de tolueno.

2.3.C. Determinación de la configuración absoluta y propuesta mecanística

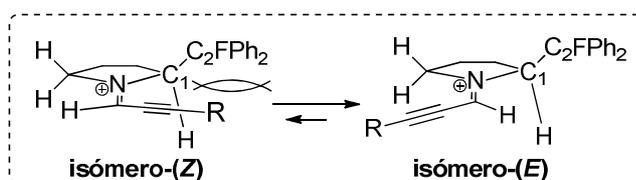
La determinación de la configuración absoluta (3*S*, 5*S*) del compuesto **7** fue posible mediante el análisis por difracción de rayos X (Esquema 2.20).⁵¹ Este compuesto fue preparado por condensación entre el compuesto **6Ca** y la *N*-tosilsulfonamida en presencia de tetraetóxido de titanio (IV). Asumiendo el mismo curso estereoquímico para la formación de todos los productos indicados en el apartado anterior, es posible asignar a todos ellos la configuración (5).

⁵¹ Las coordenadas atómicas para la estructura de difracción de rayos-X de **7** fueron depositadas en el centro cristalográfico de Cambridge (número de depósito CCDC 852722).



Esquema 2.20

Para elaborar una propuesta mecanística de la reacción con alquinales nos basamos en los estudios existentes con alquenes.¹¹ En primer lugar llevamos a cabo un estudio conformacional del intermedio imínico mediante cálculos computacionales. Según se muestra en el Esquema 2.21, dicho intermedio puede adoptar dos configuraciones (*Z* o *E*) alrededor del enlace C=N, que podrían estar en equilibrio en disolución. Basándonos en las consideraciones estéricas, cabría esperar que el isómero *E* sea más estable que el *Z*, aunque *a priori*, no es descartable la presencia de una cantidad apreciable del menos estable en la reacción.



Esquema 2.21

La estabilidad relativa de las conformaciones posibles para cada diastereoisómero fue estudiada por métodos computacionales por el Dr. Sergio Díaz Tendero del Dpto. de Química de la Universidad Autónoma de Madrid empleando el funcional B3LYP en combinación con la base 6-31++G(d,p) (Figura 2.1). En primer lugar se optimizó la geometría de los dos posibles isómeros y sus posibles conformaciones en torno al enlace C₁-C₂, y sobre la geometría obtenida, se calculó la energía de cada uno de ellos empleando la base B3LYP/6-311++G(3df,2p). Las energías relativas que se muestran en la Figura 2.1, se calcularon utilizando en modelo continuo polarizable (PCM),⁵² que tiene en cuenta los efectos del disolvente (tolueno), e incluyendo

¹¹ Para estudios mecanísticos en aminocatálisis, véase: a) U. Groselj, D. Seebach, M. Badine, W. B. Schweizer, A. Beck, *Helv. Chim. Acta* **2009**, 92, 1225; b) M. Nielsen, D. Worgull, T. Zweifel, B. Gschwend, S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 632.

una corrección para el mínimo energético (ZPE). Como se puede observar en la Figura 2.1, los conformémeros del isómero *E* (interacción H/PhPhF) poseen una menor energía relativa que los correspondientes del isómero *Z* (interacción C≡C/PhPhF), demostrando que el primero es más estable por presentar menores interacciones estéricas, siendo el rotámero **E-3** el de menor energía. Adicionalmente, se ha realizado un análisis NBO (Natural Bond Orbital) de dicho rotámero que mostró que existe un efecto *gauche* en torno al enlace C₁-C₂ del ión iminio. Este efecto consiste en una donación hiperconjugativa de electrones del orbital σ del enlace C-H (del metileno del catalizador) al orbital antienlazante del enlace C-F ($\sigma_{\text{C-H}} \rightarrow \sigma_{\text{C-F}}^*$) de 3.59 Kcal/mol, y una retrodonación de electrones del orbital σ del enlace C-F al orbital antienlazante del enlace C-H (del metileno del catalizador) ($\sigma_{\text{C-F}}^* \rightarrow \sigma_{\text{C-H}}$) de 0.95 Kcal/mol, que contribuye a la mayor estabilidad del rotámero **E-3**.

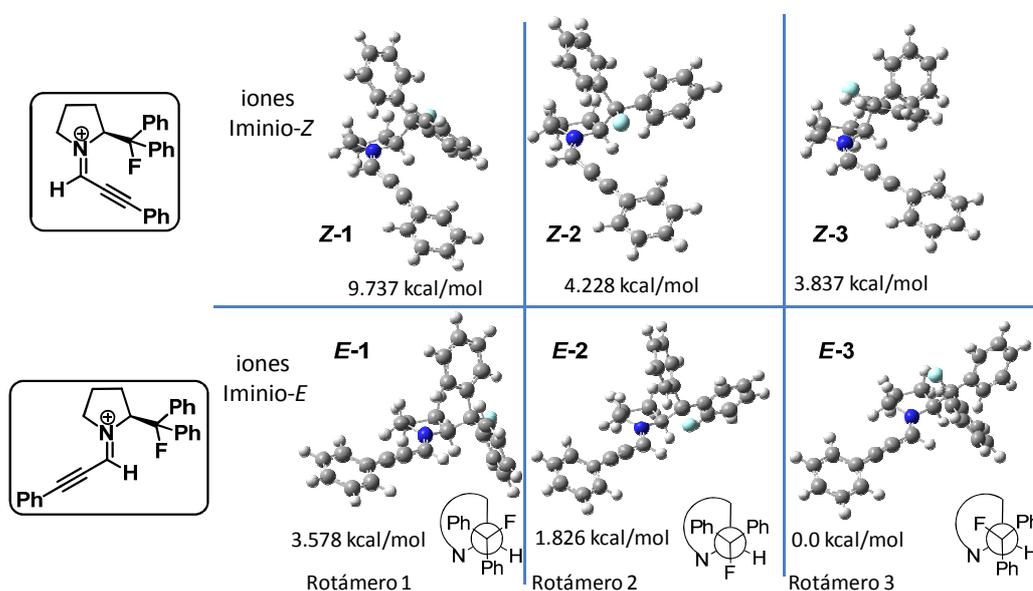
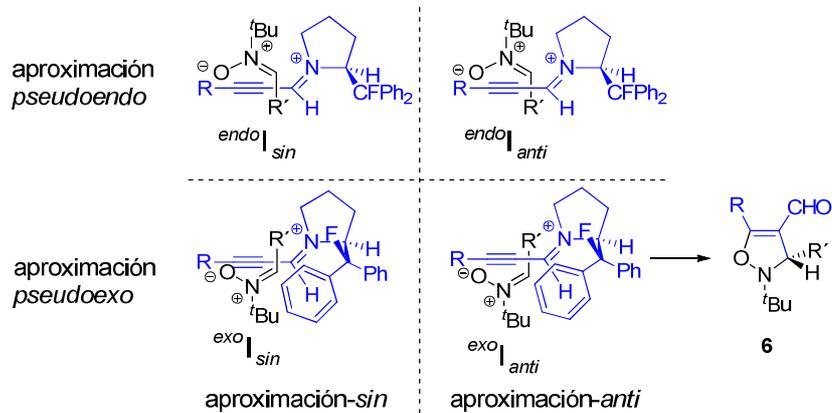


Figura 2.1

Partiendo de la base de que la conformación más estable del ión iminio intermedio es el rotámero **E-3**, es posible plantear cuatro aproximaciones del dipolo al ión iminio; dos *pseudo-endo* (arriba, Esquema 2.22), y dos *pseudo-exo* (abajo, Esquema 2.22). Las aproximaciones $^{endo}I_{sin}$ y $^{exo}I_{sin}$ no son posibles ya que se produce una interacción fuertemente destabilizante entre la nitrona y el grupo CFPhPh del catalizador. De las dos restantes, la aproximación $^{endo}I_{anti}$ presenta una fuerte repulsión electrostática entre los nitrógenos cargados positivamente de la nitrona y el intermedio imínico, estando, por tanto, muy desfavorecida (arriba-derecha,

⁵² J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2999.

Esquema 2.22). La aproximación $^{exo}I_{anti}$, que conduce a los productos de configuración *S* (abajo-derecha, Esquema 2.22), será por tanto la más estable, lo que está de acuerdo con los resultados observados experimentalmente.



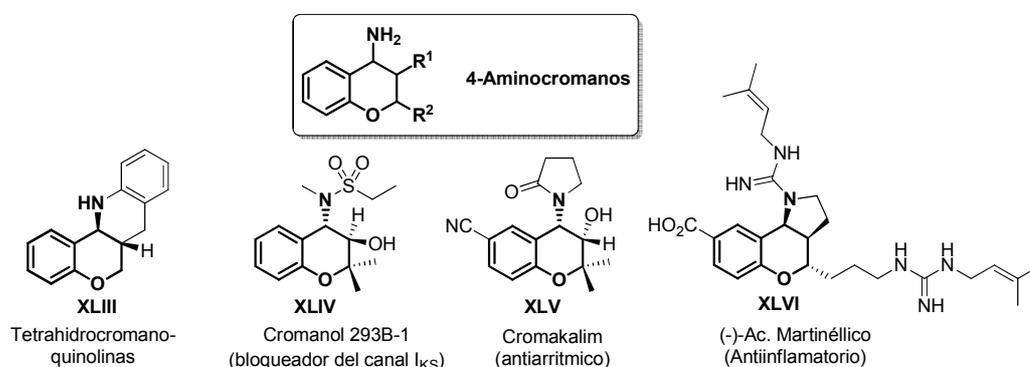
Esquema 2.22

Como conclusión a este apartado se puede asegurar que se ha logrado desarrollar un método organocatalítico altamente enantioselectivo para la síntesis de 4-isoxazolininas, que permite la introducción de restos arílicos y alquílicos en el alquinal, así como restos arílicos y olefínicos en la nitrona de partida.

2.4. Síntesis asimétrica organocatalítica de 4-amino-4H-cromenos

2.4.A. Introducción

Los 4-aminocromanos son estructuras que forman parte de cientos de productos naturales y compuestos bioactivos de interés, lo que se ve reflejado en el gran número de publicaciones y patentes existentes basadas en dicha estructura.⁵³ Más concretamente, éstos se pueden encontrar en la estructura de las tetrahidrocromanoquinolinas **XLIII**, que presentan distintas propiedades farmacológicas,⁵⁴ en el cromanol 293B-1 **XLIV** que actúa sobre el canal I_{K_S} ,⁵⁵ en el cromakalim **XLV** con propiedades antiarrítmicas,⁵⁶ e incluso en estructuras más complejas, como la del ácido martinélico **XLVI** que es un compuesto antiinflamatorio (Esquema 2.23).⁵⁷



Esquema 2.23

⁵³ Véase por ejemplo: a) E. A. Voight, A. R. Gomtsyan, J. F. Daanen, R. J. Perner, R. G. Schmidt, E. K. Bayburt, S. Di Domenico, H. A. McDonald, P. S. Puttfarcken, J. Chen, T. R. Neelands, B. R. Bianchi, P. Han, R. M. Reilly, P. H. Franklin, J. A. Segreti, R. A. Nelson, Z. Su, A. J. King, J. S. Polakowski, S. J. Baker, D. M. Gauvin, L. R. Lewis, J. P. Mikusa, S. K. Joshi, C. R. Faltynek, P. R. Kym, M. E. Kort, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 7412; b) P. K. Jadhav, M. A. Schiffler, K. Gavardinas, E. J. Kim, D. P. Matthews, M. A. Staszak, D. S. Coffey, B. W. Shaw, K. C. Cassidy, R. A. Brier, Y. Zhang, R. M. Christie, W. F. Matter, K. Qing, J. D. Durbin, Y. Wang, G. G. Deng, *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 1138; c) B. Gopalan, P. Manojit, K. Arumugam, D. Nidhi, WO 2010023512 A1 20100304; d) J. M. Yanni, D. Gamache, S. T. Miller, C. Beauregard, WO 2009126682 A2.

⁵⁴ a) A. R. Katritzky, B. Rachwal, *Tetrahedron* **1966**, *52*, 15031; b) N. Yamada, S. Kadoka, K. Takahashi, K. Umezumi, *Biochem. Pharmacol.* **1992**, *22*, 1211; c) J.V. Johnson, S. Rauckam, P.D. Baccanari, B. Roth, *J. Med. Chem.* **1942**, 32.

⁵⁵ A. Takahara, A. Sugiyama, K. Hashimoto, *Biol. Pharm. Bull.* **2006**, *29*, 827.

⁵⁶ a) J. G. Quintanilla, J. Moreno, T. Archondo, N. Pérez-Castellano, E. Usandizaga, M. J. García-Torrent, R. Molina-Morúa, P. González, C. Rodríguez-Bobada, C. Macaya, J. Péres-Villacastín, *Cardiovasc. Res.* **2013**, *99*, 576; b) B. Das, C. Sarkar, *Pharmacol. Res.* **2003**, *47*, 447.

⁵⁷ K. M. Witherup, R. W. Ransom, A. C. Graham, A. M. Bernard, M. J. Salvatore, W. C. Lumma, P. S. Anderson, S. M. Pitzenberger, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6682.

Existen distintas metodologías descritas que permiten obtener la estructura de los 4-aminocromanos, como son las reacciones de reducción de oximas,⁵⁸ hidroxilaminas,⁵⁹ y sulfonilaminas,⁶⁰ aminaciones reductoras de las 4-cromanonas correspondientes,⁶¹ hidrobioración y aminación de 2*H*-cromanos,⁶² y reacciones de Mitsunobu a partir del 4-cromanol correspondiente.⁶³ Sin embargo, el método aminocatalítico más directo para la obtención de este tipo de estructuras sería la reacción entre alquinales **XLVIII** y salicilaldehído⁶⁴ o salicilimina **XLVII**,⁶⁵ para dar lugar al intermedio **XLIX**, que podrá evolucionar hasta **L** a través de una reacción aldólica (o de Mannich si $X = NR^3$) tal como se indica en el Esquema 2.24. Sin embargo, cuando $R^2 = H$, su elevada acidez facilita la eliminación de XH_2 , dando lugar al 2*H*-cromeno **LI** (Esquema 2.24). Por otro lado, el empleo de enales dónde $R^2 \neq H$, que evitaría la eliminación del grupo XH proporcionando la funcionalización deseada (Esquema 2.24), tropieza con la baja reactividad enal **XLIX**, que no es capaz de evolucionar hasta el

⁵⁸ a) R. G. Schmidt, E. K. Bayburt, S. P. Latshaw, J. R. Koenig, J. F. Daanen, H. A. McDonald, B. R. Bianchi, C. Zhong, S. Joshi, P. Honore, K. C. Marsh, C.-H. Lee, C. R. Faltynek, A. Gomtsyan, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 1338; b) A. Gomtsyan, E. K. Bayburt, R. G. Schmidt, C.-H. Lee, B. S. Brown, T. K. Jinherson, J. R. Koenig, J. F. Daanen, S. P. Latahw, US 2006/0128689 A1.

⁵⁹ a) K. Micskei, O. Holczknecht, V. Marchis, A. Lévai, T. Patonay, C. Zucchi, G. Pályi, *Chirality*, **2005**, *17*, 511; b) P. Sebök, A. Levai, T. Timár, *Heterocycl. Commun.* **1998**, *4*, 547; c) J. M. Cid-Nuñez, A. A. Trabanco-Suárez, D. Oehlich, G. J. Tresadern, G. J. Macdonald, J. A. Vega Ramiro, WO 2012/062750 A1; d) H. Ahrens, H. Dietrich, K. Minn, T. Auler, H. Bieringer, H. Hills, H. Kehne, H. Menne, US 2004/0157739 A1.

⁶⁰ a) O. Pablo, D. Guijarro, G. Kovács, A. Lledós, G. Ujaque, M. Yus, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1969; b) D. Guijarro, O. Pablo, M. Yus, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5265.

⁶¹ a) E. A. Voight, J. F. Daanen, S. M. Hannick, B. H. Shelat, F. A. Kerdesky, D. J. Plata, M. E. Kort, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5904; b) D. Pressnitz, C. S. Fuchs, J. H. Sattler, T. Knaus, P. Macheroux, F. G. Mutti, W. Kroutil, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 555; c) M. J. Ohlmeyer, C. Kingsbury, K.-K. Ho, J. G. Quintero, M. You, H. Park, Y. Lu, US 2008/0287468 A1.

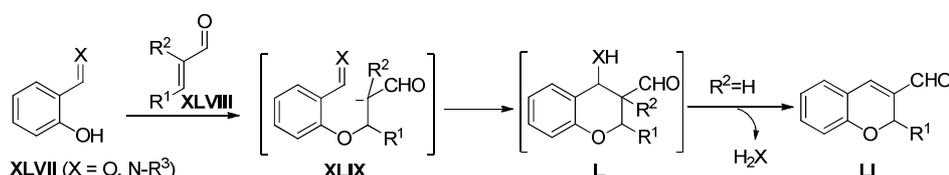
⁶² a) E. Fernandez, K. Maeda, M. W. Hooper, J. M. Brown, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1840; b) E. Fernandez, M. W. Hooper, F. I. Knight, J. M. Brown, *Chem. Commun.* **1997**, *2*, 173.

⁶³ a) B. Kesteleyn, K. Amssoms, W. Schepens, G. Hache, W. Verschueren, W. Van De Vreken, K. Rombauts, G. Meurs, P. Sterkens, B. Stoops, L. Baert, N. Austin, J. Wegner, C. Masungi, I. Dierynck, S. Lundgren, D. Jönsson, K. Parkes, G. Kalayanov, H. Wallberg, Å. Rosenquist, B. Samuelsson, K. Van Emelen, J. Willem Thuring, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 310; b) K. R. Woller, G. A. Gfesser, H. Liu, J. F. Daanen, E. A. Voight, I. I. Drizin, A. Shrestha, K. H. Mortell, P. R. Kym, M. E. Fort, A. Gomtsyan, US 2013/0158067 A1; c) R. Fernandez, A. Ros, A. Magriz, H. Dietrich, J. M. Lassaletta, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6755.

⁶⁴ Para oxa-4*H*-cromenos, véase: a) T. Govender, L. Hojabri, F. M. Moghaddam, P. I. Arvidsson, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1763; b) H. Li, J. Wang, T. E-Nunu, L. Zu, W. Jiang, S. Wei, W. Wang, *Chem. Commun.* **2007**, 507; c) H. Sundén, I. Ibrahim, G. L. Zhao, L. Eriksson, A. Córdova, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 574; d) S. P. Luo, Z. B. Li, L. P. Wang, Y. Guo, A. B. Xia, D. Q. Xu, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4539; para aza-4*H*-cromenos, véase: e) H. Li, J. Wang, H. X. Xie, L. S. Zu, W. Jiang, E. N. Duesler, W. Wang, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 965; f) H. Sundén, R. Rios, I. Ibrahim, G. L. Zhao, L. Eriksson, A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 827; para tio-4*H*-cromenos, véase: g) W. Wang, H. Li, J. Wang, L. S. Zu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10354; h) R. Rios, H. Sundén, I. Ibrahim, G. L. Zhao, L. Eriksson, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8547; i) G. L. Zhao, J. Vesely, R. Rios, I. Ibrahim, H. Sundén, A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 237; para la síntesis de 4-amino-4*H*-cromenos, racémicos, véase: j) Y.-L. Shi, M. Shi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 357; por reacción entre acetilendicarboxilato dietílico y tosyliminas, véase: Y.-W. Guo, Y.-L. Shi, H.-B. Li, M. Shi, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 5875.

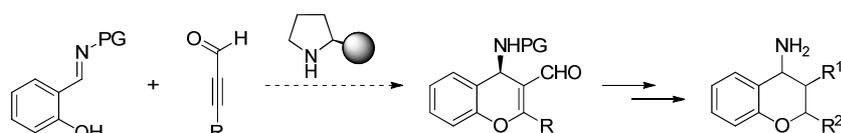
⁶⁵ a) M. J. Qi, M. Shi, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 10415; b) Y.-L. Shi, M. Shi, *Synlett*, **2005**, 2623.

intermedio L,⁶⁶ descartando así la posibilidad de obtención de los 4-aminocromanos mediante esta ruta sintética.



Esquema 2.24

Los dos problemas mencionados están asociados a la presencia de R² (eliminación cuando es H, y baja reactividad cuando es C), y estos desaparecerían en las reacciones con alquinales, en los que R² no existe. Por ello nos planteamos llevar a cabo la reacción tándem⁶⁷ oxa-Michael/aza-Baylis-Hillman (aza-BH)⁶⁸ entre alquinales y saliciliminas, que podría resultar una buena estrategia sintética para la obtención de compuestos con estructura de 4-amino-4H-cromenos (Esquema 2.25), fácilmente hidrogenables a los 4-aminocromanos,⁶⁹ cuya estructura se encuentra presente en un gran número de productos naturales y sintéticos de gran valor farmacológico (Esquema 2.25).



Esquema 2.25

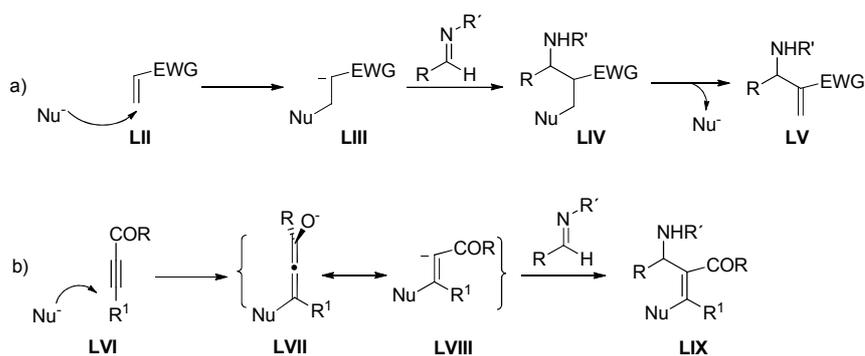
⁶⁶ Para la menor reactividad de enales α-sustituídos véase: P. Galzerano, F. Pescioli, A. Mazzanti, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7892.

⁶⁷ Para una revisión general de reacciones domino, tandem o multicomponente, véase: a) J.-C. Wasilke, S. J. Obrey, R. T. Baker, G. C. Bazan, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1001; b) D. J. Ramón, M. Yus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602; c) *Multicomponent Reactions*, Eds. J. Zhu, H. Bienaymé, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; d) *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Eds. L. F. Tietze, G. Brasche, K. Gericke, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**; e) H.-C. Guo, J.-A. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 354; f) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1619; g) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2143; h) X. Yu, W. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2037; i) C. Grondal, M. Jeanty, D. Enders, *Nat. Chem. Biol.* **2010**, *2*, 167; j) J. Zhou, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 422.

⁶⁸ Para revisiones sobre la reacción de aza-Baylis-Hillman, véase: a) V. Declerck, J. Martinez, F. Lamaty, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1; Para revisiones generales sobre la reacción de Baylis-Hillman, véase: b) G. Masson, C. Housseman, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4614; c) Y.-L. Shi, M. Shi, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2905; d) P. RadhaRadha Krishna, R. Sachwani, P. S. Reddy, *Synlett* **2008**, 2897; e) V. Singh, S. Batra, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4511; f) G.-N. Ma, J.-J. Jian, M. Shi, Y. Wei, *Chem. Commun.* **2009**, 5496; Para activación de alquinos en la reacción de aza-Baylis-Hillman, véase: g) Y. Génisson, C. Massardier, I. Gautier-Luneau, A. E. Greene, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 2869; h) N. N. Sergeeva, A. S. Golubev, L. Hennig, M. Findeisen, E. Paetzold, G. Oehme, K. Burger, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *111*, 41; i) G.-L. Zhao, M. Shi, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9975; j) Q. Li, M. Shi, J. M. Lyte, G. Li, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7699.

⁶⁹ Para una revisión sobre reducciones de cumarinas, véase: V. Semeniuchenko, U. Groth, V. Khilya, *Synthesis* **2009**, 3533.

La reacción clásica de aza-Baylis-Hillman,^{68a} consiste en el ataque de un nucleófilo (generalmente un catalizador) a un doble enlace desactivado **LII**, seguido de la adición nucleófila del carbanión generado **LIII** a un enlace C=N (una imina), recuperándose el catalizador en la etapa final de eliminación, y formando un nuevo doble enlace disustituido **LV** (ecuación a, Esquema 2.26). Sin embargo, en la reacción de Baylis-Hillman con triples enlaces, la etapa final de eliminación no puede tener lugar, tal y como se indica en la ecuación b del Esquema 2.26, obteniéndose compuestos de tipo **LIX**. Dado que esta estrategia ha sido muy poco estudiada,⁷⁰ la ruta sintética planteada en el Esquema 2.25, perteneciente a este tipo de reacciones, adquiere un mayor interés.



Esquema 2.26

Por tanto, nos planteamos como principal objetivo de este apartado la síntesis de 4-amino-[4H]-cromenos mediante la reacción entre alquinales y *N*-tosilsaliciliminas, empleando derivados de diarilprolinol silil éteres como catalizadores de la reacción (Esquema 2.25).⁷¹

⁷⁰ Para reacciones intermoleculares de Baylis-Hillman con triples enlaces en versión racémica con hidruro, véase: ref. 68h, con nitrógeno, véase: ref. 68i, con iodo, véase: ref. 68j. Todas presentan un comportamiento anómalo.

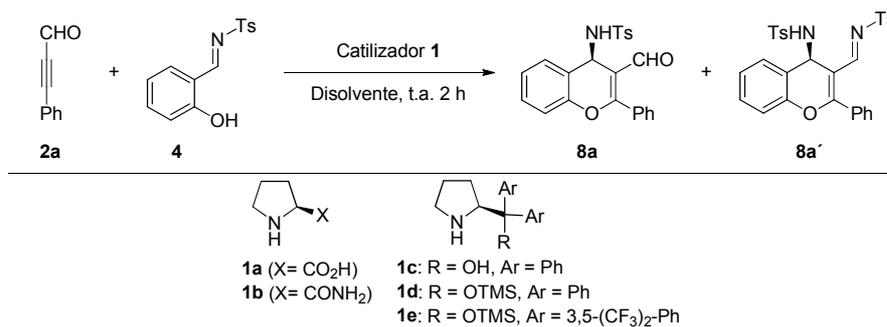
⁷¹ Para revisiones generales del empleo de derivados de diarilprolinol silil éteres como catalizadores de reacción, véase: 2d) K. L. Jensen, G. Dickmeiss, H. Jiang, L. Albercht, K. A. Jorgensen, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 248; 2h) A. Mielgo, C. Palomo, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 922; 2i) L.-W. Xu, L. Li, Z.-H. Shi, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 243.

2.4.B. Optimización y estudio del alcance de la reacción

La primera de las reacciones estudiadas fue la de la *N*-tosilsalicilimina **4** con el alquinal **2a** en tolueno, empleando un 20 mol% del catalizador **1e** (entrada 6, Tabla 2.5), que dio lugar a una mezcla equimolecular de **8a** (con un 96% de exceso enantiomérico) y su derivado **8a'** con conversión completa. Dada la importancia de los 4-amino-4*H*-cromenos como precursores de los 4-aminocromanos, se decidió llevar a cabo el estudio de condiciones y alcance estructural de la reacción. La reacción entre el alquinal **2a** y la *N*-tosilsalicilimina **4** en tolueno a t.a. y en ausencia de catalizador, no tuvo lugar tras 24h (entrada 1, Tabla 2.5). A continuación se estudiaron las reacciones catalizadas por prolina **1a**, prolinamida **1b**, y prolinol **1c** a temperatura ambiente y empleando tolueno como disolvente (entradas 2-4, Tabla 2.5). Con los catalizadores **1a** y **1c** la reacción tampoco tuvo lugar, mientras que en presencia de prolinamida **1b** se obtuvo una mezcla equimolecular de los productos **8a** y su imina correspondiente **8a'**, formada por reacción de **8a** con la *N*-*p*-tolilsulfonamida (generada en la hidrólisis parcial de la *N*-tosilsalicilimina de partida), que podría estar catalizada por la pirrolidina derivada **1**.⁷²

Con objeto de minimizar la formación de **8a'** se estudió la influencia de otros catalizadores y condiciones de reacción. Los catalizadores **1d** y **1e** dieron enantioselectividades muy elevadas y buenas conversiones, pero en ambos casos se obtuvo una relación equimolecular de los productos **8a:8a'** (entradas 5 y 6, Tabla 2.5). La dilución a 0.1 M en tolueno o diclorometano no disminuyó la proporción de **8a'** formada (entradas 7 y 8, Tabla 2.5), pero un aumento en el número de equivalentes de **2a** mejoró la situación, llegándose a obtener una mezcla 95:5 de **8a:8a'** cuando se utilizan 2 equivalentes de aldehído (comparar entradas 9, 10 y 11, Tabla 2.5). En estas condiciones se pudieron aislar ambos productos (**8a** con un 80% de rendimiento) con un exceso enantiomérico del 98% (entrada 11, Tabla 2.5). La disminución de la carga catalítica de **1e** hasta a un 10 mol% proporcionó exclusivamente el compuesto **8a** enantioméricamente puro, pero se aisló con un discreto 58% de rendimiento (entrada 12, Tabla 2.5). El uso de cargas catalíticas inferiores reduce la reactividad, requiriéndose 8h para conseguir una conversión completa cuando se emplea un 5 mol% de catalizador (entrada 13, Tabla 2.5) y no observándose reacción alguna con un 1 mol% de **1e** (entrada 14, Tabla 2.5). Por tanto se eligieron como condiciones óptimas de la reacción para explorar su alcance, el empleo de 0.2 mmol de imina **4**, 0.4 mmol de alquinal **2**, en presencia de un 20 mol% de catalizador **1e**, en tolueno, con una concentración 1.0 M, y a temperatura ambiente.

⁷² Según hemos descrito recientemente en nuestro grupo de investigación, la condensación entre aldehídos y sulfonamidas se cataliza eficazmente por aminas secundarias como pirrolidina. Véase: S. Morales, F. G. Guijarro, J. L. García Ruano, M. B. Cid, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1082.

Tabla 2.5: Estudio de las condiciones óptimas para la reacción entre el alquinal **2a** y la *N*-tosilsalicilimina **4**.^a

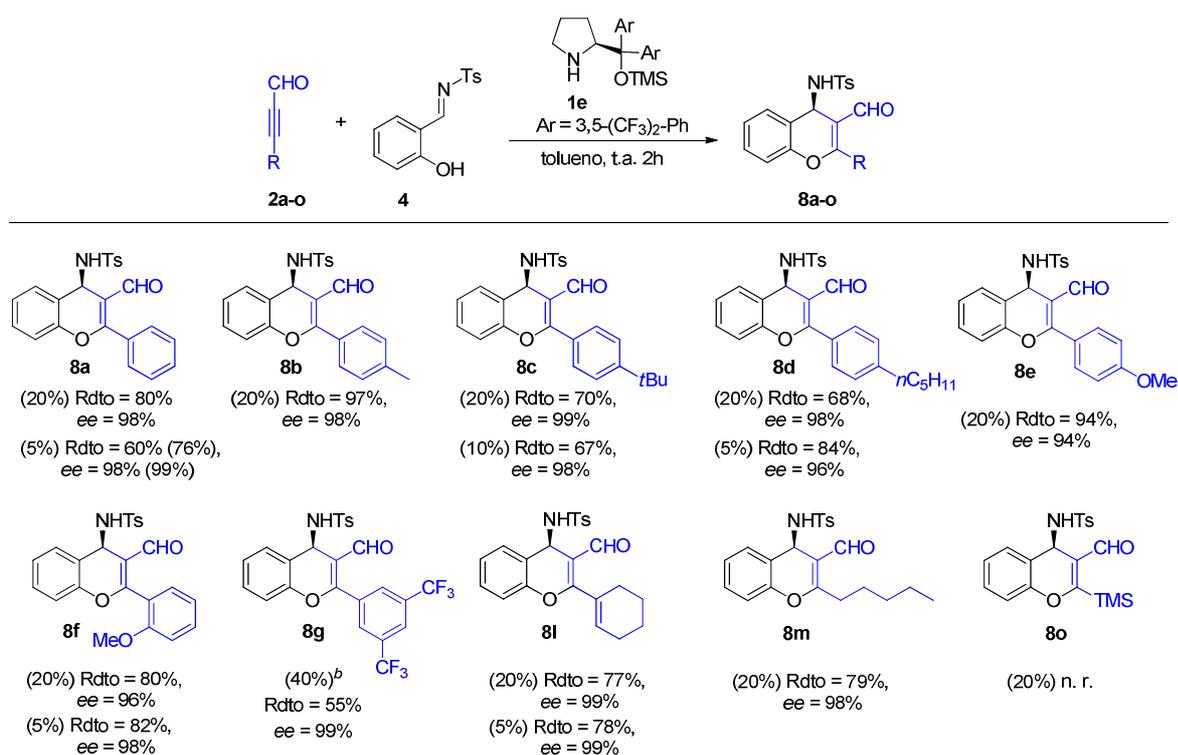
Ent	Cat (mol%)	Disolv	2a/4	Conversión [%] ^b	8a/8a' ^b	ee[%] ^c
1	--	tol	1/1	n.r.	-	-
2	1a (20%)	tol	1/1	n.r.	-	-
3	1b (20%)	tol	1/1	>98	50/50	33
4	1c (20%)	tol	1/1	n.r.	-	-
5	1d (20%)	tol	1/1	77	41/59	98
6	1e (20%)	tol	1/1	95	55/45	96
7	1e (20%)	tol ^d	1/1	85	40/60	nd
8	1e (20%)	DCM ^d	1/1	60	70/30	96
9	1e (20%)	tol	1/1.5	>98	50/50	94
10	1e (20%)	tol	1.5/1	>98	80/20	96
11	1e (20%)	tol	2/1	>98 (80)^e	95/5	98 (98)^f
12	1e (10%)	tol	2/1	>98 (58) ^e	>98/2	99
13	1e (5%)	tol ^g	2/1	>98 (60) ^e	93/7	97
14	1e (1%)	tol ^g	2/1	nr	-	-

^a Las reacciones se llevaron a cabo en escala de 0.2 mmol en 0.2 mL de disolvente, y se pararon a las 2h. ^b La conversión fue determinada mediante ¹H-RMN. ^c El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC quiral. ^d Diluido a 0,1 M. ^e Rendimiento aislado tras columna cromatográfica. ^f Exceso enantiomérico del producto **8a'**. ^g Estas reacciones se pararon tras 8h.

En estas condiciones se estudió el comportamiento de distintos alquinales con restos arilo y alquilo, aunque en los casos indicados en la Tabla 2.6 se estudiaron también cargas catalíticas inferiores. La reacción con el alquinal **2a** dio lugar al producto **8a** con un 80% de rendimiento y un exceso enantiomérico del 98%, siendo posible disminuir la carga catalítica hasta un 5 mol%, sin variación del exceso enantiomérico, aunque el rendimiento descendió hasta el 60%. También fue posible escalar la reacción a 2.0 mmol de imina **4** y 4.0 mmol de alquinal **2a** obteniéndose **8a** con un 76% de rendimiento y un exceso del 99%, con un 5 mol% de catalizador

(véase datos entre paréntesis para el compuesto **8a**, Tabla 2.6). La introducción de sustituyentes débilmente electrón-donadores en posición *para* del anillo aromático (**2b**, **2c** y **2d**) produjo rendimientos entre moderados y buenos, y excelentes enantioselectividades, siendo posible disminuir la carga catalítica para los compuestos **8c** y **8d** hasta un 10 y un 5 mol% respectivamente, sin disminución significativa en la enantioselectividad (**8b**, **8c** y **8d**, Tabla 2.6). Un comportamiento similar se observó cuando existen sustituyentes fuertemente electrón-donadores en posiciones *para* y *orto* del anillo (**2e** y **2f**), incluso al disminuir la carga catalítica hasta un 5 mol% (**8e** y **8f**, Tabla 2.6). Por el contrario, los sustituyentes electrón-atradores, (**2g**) produjeron una disminución de la reactividad, siendo necesario el empleo de un 40 mol% de catalizador y 20 horas de reacción para obtener un 55% de rendimiento, si bien la enantioselectividad resultó ser excelente (99% *e.e.*, Tabla 2.6). Con los alquinales **2l** y **2m**, portadores de un sustituyente alquénico o alquílico primario respectivamente, se obtuvieron de nuevo buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades, incluso con un 5 mol% de carga catalítica (**8l** y **8m**, Tabla 2.6). Sin embargo, la reacción no tuvo lugar al emplear un alquinal portador de un sustituyente más voluminoso como el TMS (**8o**, Tabla 2.6).

Tabla 2.6: Estudio de la reacción con distintos alquinales **2a-o**.^a



^a Las reacciones se llevaron a cabo empleando de 0.2 mmol de **4** y 0.4 mmol de **2a-o** en 0.2 mL de THF. ^b Fueron necesarias 20 h de reacción.

2.4.C. Determinación de la configuración absoluta y propuesta mecanística

La configuración absoluta (*R*) del producto **8a** fue determinada por difracción de rayos-X del compuesto **8a'** (Figura 2.2).⁷³ Asumiendo el mismo curso estereoquímico para todas las reacciones del apartado anterior, es posible asignar a todos los productos **8** la configuración (*R*).

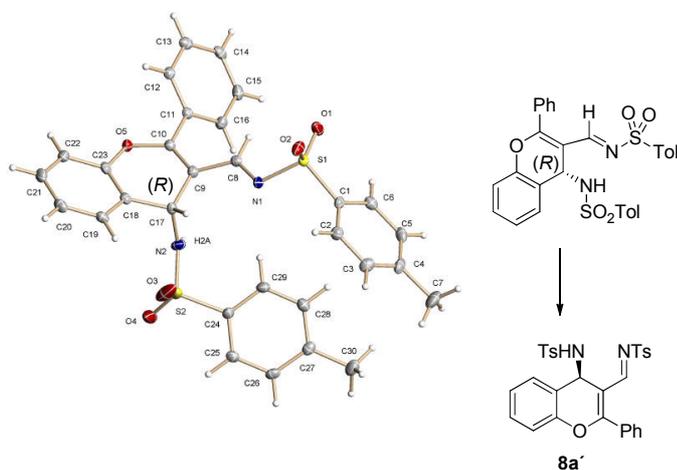
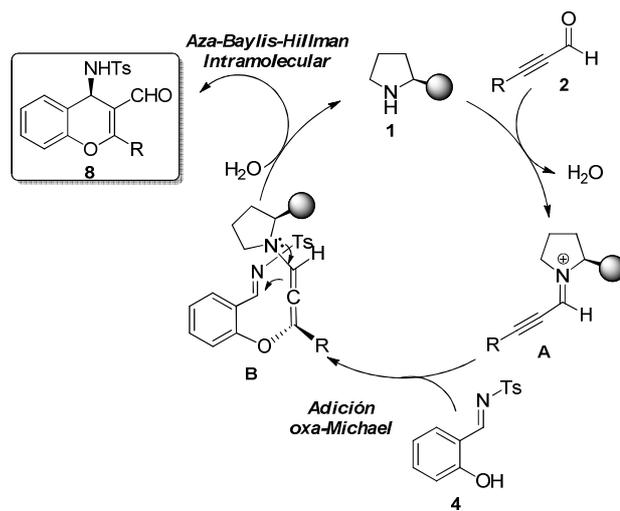


Figura 2.2

El mecanismo propuesto se muestra en el Esquema 2.27. El ciclo catalítico comienza con la condensación del catalizador **1** y el alquinal **2** para formar el intermedio ión imino **A**, cuyo isómero *E* es el más estable por presentar las menores interacciones estéricas (véase apartado 2.3.C). A continuación, el intermedio iminio **A** sufre la adición oxa-Michael por la cara opuesta al sustituyente del catalizador, para generar la alenamina intermedia **B**, que finalmente da una reacción de aza-Baylis-Hillman intramolecular por la cara superior de la *N*-tosilimina, generando el producto **8** y regenerando el catalizador, cerrando así en el ciclo catalítico (Esquema 2.27).

⁷³ Las coordenadas atómicas para la estructura de difracción de rayos-X de **7a'** fueron depositadas en el centro cristalográfico de Cambridge (número de depósito CCDC 766985).



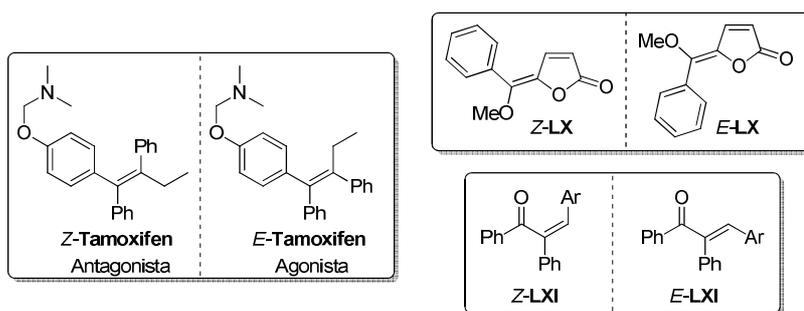
Esquema 2.27

En este apartado se ha desarrollado una síntesis altamente eficiente para la obtención enantioselectiva de 4-amino-4*H*-cromenos a partir de *N*-tosilsalicil iminas y alquinales.

2.5. Síntesis organocatalítica diastereoselectiva de enales *Z* o *E* a partir de alquinales

2.5.A. Introducción

En la naturaleza es posible encontrar numerosos ejemplos de compuestos con dobles enlaces cuya estereoquímica *Z* o *E* juega un papel fundamental en sus propiedades biológicas o farmacológicas.⁷⁴ Un claro ejemplo de este tipo de comportamiento es el caso del Tamoxifen, cuyo isómero *Z* es un antiestrógeno inhibidor del desarrollo del cáncer de mama en las ratas, y proporciona un tratamiento efectivo para la metástasis del cáncer de pecho en humanos,^{74b} mientras que su isómero *E* es un agonista de estrógeno en ratas, y no tiene uso clínico (Esquema 2.28).^{74c} Otros ejemplos son los isómeros *Z* o *E* del compuesto **LX**, que presentan distinta actividad antimicótica frente al hongo *Cladosporium cladosporoides*,^{74e} o las propenonas **LXI** que presentan distinta actividad inhibidora frente a la COX-2 (Esquema 2.28).^{74j} Por tanto, a la hora de diseñar compuestos con una determinada actividad biológica, resulta de vital importancia contar con procesos capaces de controlar la diastereoselectividad de los dobles enlaces formados.



Esquema 2.28

⁷⁴ Para compuestos con diferentes propiedades biológicas en función de la configuración *Z* o *E* del doble enlace véase: a) N. Redwane, H. B. Lazrek, J. L. Barascut, J. L. Imbach, J. Balzarini, M. Witvrouw, E. De Clerq, *Nucleosides, nucleotides & nucleic acids*, **2001**, *20*, 1439; b) D. W. Robertson, J. A. Katzenellenbogen, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2387; c) C. Arellano, B. Allal, A. Goubaa, H. Roché, E. Chatelut. *J. Pharmaceutical and Biomed. Analysis* **2014**, *100*, 254; d) S. Nanda, A. I. Scott, *Tetrahedron Asymmetry*, **2004**, *15*, 963; e) J. H. G. Lago, T. M. Tanizaki, M. C. M. Young, E. F. Guimarães, M. J. Kato, *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 153; f) Y. Tang, R. Muthyala, R. Vince, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5866; g) V. Devreux, J. Wiesner, H. Jomaa, J. V. Eycken, S. V. Calenbergh, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *17*, 4920; h) S. Zhou, M. N. Prichard, J. Zemlicka, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 9406; i) B. Modzelewska-Banachiewicz, B. Michalec, T. Kaminska, L. Mazur, A. E. Koziol, J. Banachiewicz, M. Ucherek, M. Kanfer-Szerszen, *Monatsh Chem.* **2009**, *140*, 439; j) S. Arfaie, A. Zarghi, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4013; k) L. Filippelli, C. O. Rossi, N. A. Uccella, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **2011**, *82*, 13; l) M. Nagaki, T. Ichijo, R. Kobashi, Y. Yagihashi, T. Musashi, J. Kawalami, N. Ohya, T. Goth, H. Sagami, *Journal of molecular Catalysis B: Enzymatic*, **2012**, *80*, 1.

En la bibliografía existen diversas metodologías que permiten la obtención de dobles enlaces mediante procesos de adición nucleófila sobre triples enlaces pobres en electrones empleando catálisis metálica. Ejemplos de ellas son la hidrosililación⁷⁵ de alquinales, alquinonas o alquinoatos empleando Pd,^{75a, 75b} Pt,^{75c, 75d} Ru,^{75e} o Cu,^{75f, 75g} o la adición conjugada de cianoacetatos α -sustituidos a alquinoatos catalizada por complejos de Ru o Ir.⁷⁶ Sin embargo, la vertiente organocatalítica de este tipo de transformaciones ha sido mucho menos explorada.

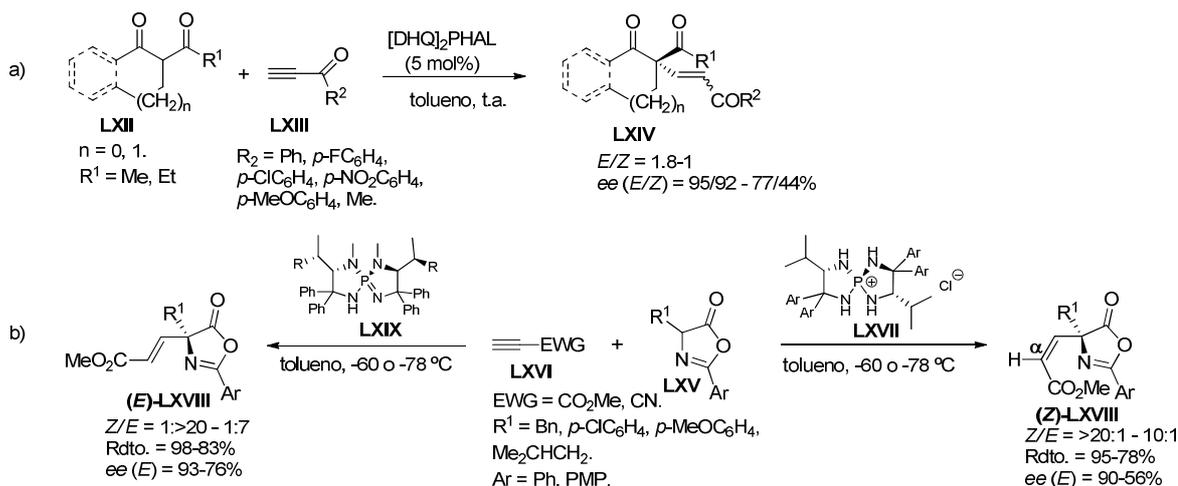
En 2004, Jørgensen y col. llevaron a cabo la adición de compuestos β -dicarbonílicos **LXII** a distintas alquinonas terminales **LXIII**, empleando organocatálisis no covalente (ecuación a, Esquema 2.29).⁷⁷ La reacción transcurre con un elevado control de la enantioselectividad, aunque con un bajo control de la diastereoselectividad *Z/E*. Más recientemente, el grupo de Ooi ha descrito la adición Michael estereocontrolada de azlactonas **LXV** a metilpropiolato y a cianocetileno terminales **LXVI**, catalizadas por triaminoiminofosforanos (ecuación b, Esquema 2.29).⁷⁸ Mediante esta metodología son capaces de obtener los isómeros *Z* o *E* dependiendo del tipo de catalizador empleado, con diastereoselectividades que varían entre moderadas y excelentes. Los autores explican el origen de la diastereoselectividad en función del tipo de protonación que sufre el alenoato intermedio. Cuando la reacción se lleva a cabo con el catalizador **LXVII**, con menor impedimento estérico alrededor del átomo de N, la protonación de C α tiene lugar por la cara menos impedida, obteniéndose los isómeros (*Z*)-**LXVIII**. Sin embargo, cuando la reacción se lleva a cabo con el catalizador **LXIX**, con mayor impedimento estérico alrededor del átomo de N, la C-protonación no es posible por ninguna de las caras, dándose entonces una O-protonación del alenoato seguida de tautomerización, que conduce al isómero (*E*)-**LXVIII** más estable. Sin embargo, ambos métodos emplean triples enlaces terminales como electrófilos de la reacción, limitando los métodos a la obtención de dobles enlaces disustituidos.

⁷⁵ a) D. A. Rooke, E. M. Ferreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11926; b) D. A. Rooke, E. M. Ferreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3225; c) Y. Sumida, T. Kato, S. Yoshida, T. Hosoya, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1552; d) M. Planellas, W. Guo, F. Alonso, M. Yus, A. Shafir, R. Pleixats, T. Parella, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 179; e) B. M. Trost, Z. T. Ball, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13942; f) L. Iannazzo, G. A. Molander, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4923; g) J. A. Calderone, W. L. Santos, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4154.

⁷⁶ Y. Hasegawa, I. D. Grydnev, T. Ikaraya, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8157.

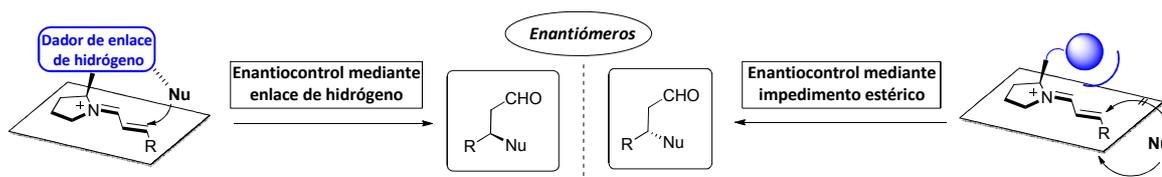
⁷⁷ M. Bella, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5672.

⁷⁸ D. Uruguchi, Y. Ueki, A. Sugiyama, T. Ooi, *Chem. Sci.* **2012**, *4*, 1308.



Esquema 2.29

En las reacciones de adición Michael a enales aminocatalizadas, el control de la enantioselectividad del nuevo centro quiral creado en la posición β , se consigue mediante dos estrategias bien definidas, que permiten la obtención de uno u otro enantiómero en función del tipo de catalizador empleado.⁷⁹ El empleo de catalizadores derivados de prolina (cat. **1a**), capaces de formar enlaces de hidrógeno, orienta la aproximación del nucleófilo por la cara en la que se encuentra el sustituyente del catalizador (izquierda, Esquema 2.30), mientras que con los catalizadores del tipo Jørgensen-Hayashi (cat. **1e**), la discriminación se produce por el impedimento estérico generado por el sustituyente del catalizador, provocando que la aproximación del nucleófilo tenga lugar por la cara opuesta (derecha, Esquema 2.30), lo que conduce al enantiómero contrario. El control de la enantioselectividad en la posición β es un problema bien resuelto, pero hasta el momento, no ha sido posible controlar la enantioselectividad cuando se emplean nucleófilos proquirales.

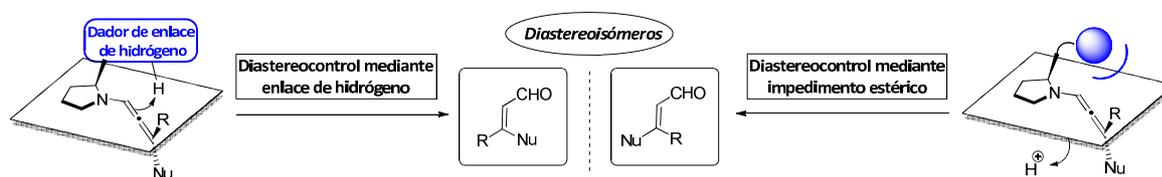


Esquema 2.30

⁷⁹ Véase las referencias: 2g) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138; 11a) M. Nielsen, D. Worgull, T. Zwielfel, B. Gschwend, S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 632. Para una revisión sobre enlace de hidrógeno en aminocatálisis, véase: 2m) L. Albercht, H. Jiang, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 358.

Los métodos hasta ahora descritos para la funcionalización aminocatalítica de alquinales implican reacciones de cicloadición, en las cuales, el control de la isomería *Z/E* de los dobles enlaces generados no es necesario por generarse exclusivamente la olefina *E* (véase apartado 1.3, 2.3 y 2.4). Sin embargo, no existen metodologías descritas que permitan la obtención diastereocontrolada de enales *Z* o *E* mediante reacciones de adición nucleófila a alquinales. Teniendo en cuenta la eficiencia de los ejemplos de enantio-divergencia para el caso de los enales, nos planteamos solventar este vacío sintético empleando las estrategias de enlace de hidrógeno o impedimento estérico, mostradas en el Esquema 2.31, para controlar la geometría de los dobles enlaces generados en los procesos de adición nucleófila a alquinales.

Dada la naturaleza cilíndrica de los triples enlaces, en principio parece difícil poder controlar la estereoquímica en la etapa de adición del nucleófilo. Nuestra hipótesis de partida se basa en admitir que la configuración del doble enlace viene controlada por la protonación de la alenamina, un intermedio comúnmente aceptado en las reacciones de cicloadición con alquinales, que se forma tras la etapa de adición nucleófila (véase el apartado 2.4.C.). Dicho intermedio presenta una estructura análoga a los intermedios de enales, con dos caras diastereotópicas, susceptibles de ser protonadas para formar respectivamente los enales *Z* o *E*. Cuando el catalizador se limita a bloquear el acceso del agente de protonación por una de las caras, su ataque se producirá preferentemente desde la opuesta (derecha, Esquema 2.31), mientras que cuando el catalizador puede interactuar mediante enlaces de hidrógeno al agente de protonación, ésta se producirá desde la cara que contiene el donador de dichos enlaces (izquierda, Esquema 2.31). De esta forma, la elección del catalizador permitirá la obtención diastereoselectiva de los dos isómeros geométricos de los enales.

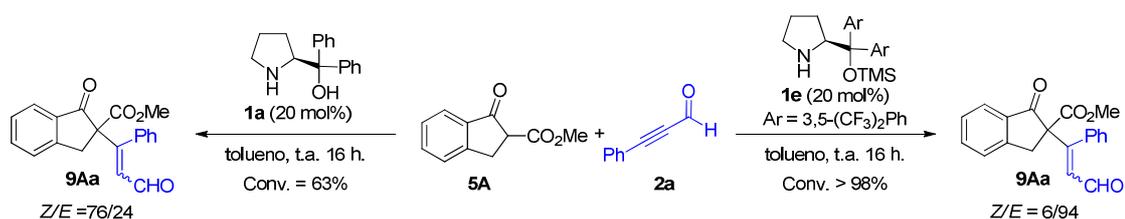


Esquema 2.31

2.5.B. Optimización y estudio del alcance de la reacción

En primer lugar se llevó a cabo un estudio de la capacidad de distintos nucleófilos para reaccionar con el alquinal **2a**, en tolueno a t.a., y en presencia del catalizador **1e**. La reacción no tiene lugar con metilenos diactivados acíclicos (p. ej.: malonatos, β -cetoésteres, β -cetosulfonas, β -dicetonas), ni con sus derivados α -sustituídos (p. ej.: α -metilmalonatos, α -metil- β -cetoésteres, α -metil- β -cetosulfonas, α -metil- β -dicetonas).

Únicamente se observó reactividad al llevar a cabo la reacción con el nucleófilo **5A**, con el que se obtuvo conversión completa tras 16 h de reacción, y una mezcla 6/94 de los dos posibles isómeros *Z/E* del compuesto **9Aa** (derecha, Esquema 2.32). Con objeto de corroborar nuestra hipótesis de que la diastereoselectividad de la protonación puede controlarse con el catalizador, repetimos la reacción en presencia del α,α -difenilprolinol **1a**, capaz de formar enlaces de hidrógeno con el agente de protonación. En este caso se obtuvo una conversión del 63% en 16 h, y se observó la inversión de la diastereoselectividad respecto de la observada con **1e**, obteniéndose ahora una relación 76/24 de los isómeros *Z/E* del compuesto **9Aa** (izquierda, Esquema 2.32). Tras esta confirmación decidimos buscar las condiciones óptimas de reacción para la obtención diastereoselectiva de los isómeros *Z* o *E*.

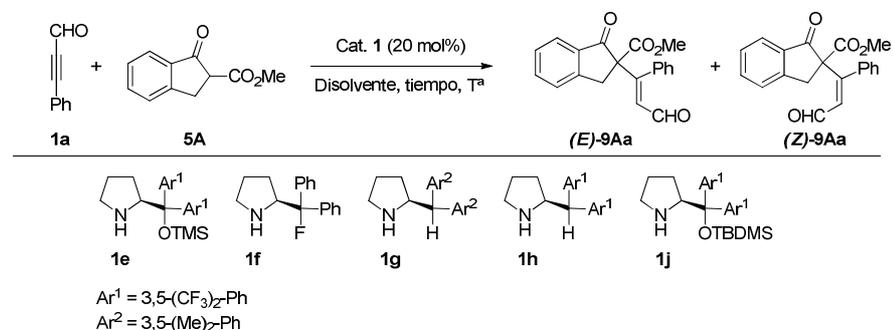


Esquema 2.32

En primer lugar se llevó a cabo un estudio de catalizadores, disolventes y temperaturas para la obtención diastereoselectiva del isómero *E*. La reacción no tuvo lugar en ausencia de catalizador (entrada 1, Tabla 2.7). El empleo de distintos catalizadores (**1e**, **1f**, **1g**, **1h**, **1j**) en tolueno a 15 °C dio lugar en todos los casos a conversiones completas, y reveló que el empleo de catalizadores más voluminosos, o portadores de grupos electrón atractores en el anillo aromático (**1e**, **1g** y **1j**) proporcionaba mayor diastereoselectividad (entradas 2, 4 y 6), que los menos voluminosos como (**1f** y **1h**), con los que se obtuvieron mezclas prácticamente equimoleculares de ambos isómeros (entradas 3 y 5, Tabla 2.7). A continuación se llevó a cabo un estudio de disolventes y temperaturas con el catalizador **1e**. Los disolventes más polares proporcionaron una mayor diastereoselectividad (entradas 7-9), que los menos polares (entradas 2 y 10), obteniéndose el mejor resultado con EtOH (entrada 8, Tabla 2.7). Un estudio de temperaturas reveló que al disminuir la temperatura lo hacía también la diastereoselectividad, obteniéndose los mejores resultados a 15 °C (entradas 8, 11 y 12, Tabla 2.7). La concentración apenas influye, obteniéndose similar diastereoselectividad con disoluciones 0.1 M en EtOH que concentraciones mayores (entrada 13, Tabla 2.7). En estas últimas condiciones, se llevó a cabo la reacción con el catalizador **1j**, obteniéndose la misma relación diastereoisomérica que con el catalizador **1e** (comparar entradas 8 y 14, Tabla 2.7). Finalmente se estudió la disminución de la carga catalítica a un 10 y un 5 mol% con

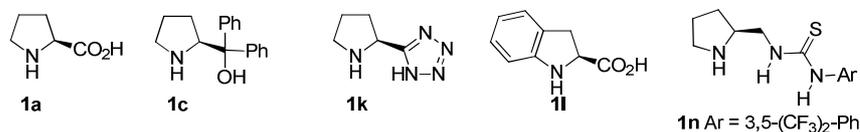
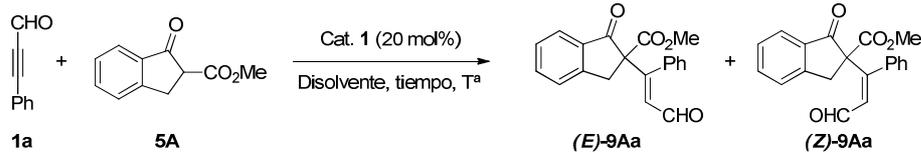
el catalizador **1e**, dando lugar a menores conversiones y a una disminución en la relación diastereoisomérica (entradas 15 y 16, Tabla 2.7). Por tanto, se eligieron como condiciones óptimas para la obtención del isómero *E* las de la entrada 8 de la Tabla 2.7 (20 mol% del catalizador **1e**, en 0.2 mL de EtOH, a 15 °C).

Tabla 2.7: Optimización de la reacción para la obtención selectiva del isómero *E*.^a



Entrada	Cat (mol%)	Disolvente	tiempo (h)	T (°C)	Conv. [%] ^b	Z/E (%) ^c
1	--	tol	48	15	n.r. ^d	--
2	1e (20%)	tol	16	15	>98	10/90
3	1f (20%)	tol	16	15	>98	54/46
4	1g (20%)	tol	16	15	>98	12/88
5	1h (20%)	tol	16	15	>98	56/44
6	1j (20%)	tol	17	15	>98	6/94
7	1e (20%)	CH ₃ CN	18	20	>98	7/93
8	1e (20%)	EtOH	18	20	>98	3/97
9	1e (20%)	THF	18	20	>98	8/92
10	1e (20%)	DCM	18	20	>98	12/88
11	1e (20%)	EtOH	20	0	>98	8/92
12	1e (20%)	EtOH	20	-20	90	20/80
13	1e (20%)	EtOH ^e	18	15	>98	3/97
14	1j (20%)	EtOH	16	20	>98	3/97
15	1e (10%)	EtOH	20	15	94	6/94
16	1e (5%)	EtOH	20	15	60	7/93

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando 0.1 mmol de **5A** y 0.2 mmol de **2a**, en 0.2 mL de disolvente. ^b La conversión fue determinada por ¹H-RMN. ^c La relación Z/E fue determinada por ¹H-RMN del crudo de reacción. ^d No hay reacción. ^e Diluido a 0.1 M

Tabla 2.8: Optimización de la reacción para la obtención selectiva del isómero Z.^a

Entrada	Cat (mol%)	Disolvente	tiempo (h)	T (°C)	Conv. [%] ^b	Z/E (%) ^c
1	1a (20%)	tol	16	15	n.r. ^d	--
2	1c (20%)	tol	16	15	63	76/24
3	1k (20%)	tol	16	15	>98	63/37
4	1l (20%)	tol	16	15	n.r. ^d	--
5	1n (20%)	tol	16	15	59	83/27
6	1k (20%)	tol	16	0	53	77/23
7	1k (20%)	EtOH	20	15	n.r. ^d	--
8	1k (20%)	THF	20	15	>98	90/10
9	1k (20%)	DCE	20	15	>98	76/24
10	1k (20%)	DCM	20	15	>98	77/23
11	1k (20%)	CHCl ₃	20	15	>98	80/20
12	1k (20%)	THF^e	18	15	>98	92/8

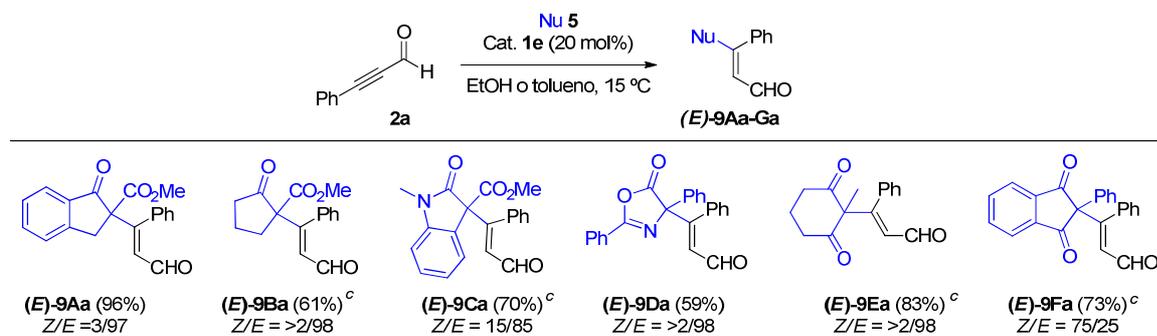
^a Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando 0.1 mmol de **5A** y 0.2 mmol de **2a**, en 0.2 mL de disolvente. ^b La conversión fue determinada por ¹H-RMN. ^c La relación Z/E fue determinada por ¹H-RMN del crudo de reacción. ^d No hay reacción. ^e Diluido a 0.1 M.

A continuación se llevó a cabo un estudio de catalizadores, disolventes y temperaturas para la obtención selectiva del isómero Z (Tabla 2.8). Inicialmente se realizó un estudio de catalizadores en tolueno a 15 °C (entradas 1-5, Tabla 2.8). En presencia de **1a** y **1l** las reacciones no se produjeron (entradas 1 y 4), mientras que los catalizadores **1c** y **1n** dieron lugar a conversiones y diastereoselectividades moderadas (entradas 2 y 5, Tabla 2.8). Únicamente se obtuvo una conversión completa con el catalizador **1k**, pero también con una diastereoselectividad moderada (entrada 3, Tabla 2.8). Con la disminución de la temperatura a 0 °C en tolueno, empleando un 20 mol% del catalizador **1k** se produjo una disminución drástica de la reactividad (conv. = 53%),

y un ligero aumento de la relación diastereoisomérica ($Z/E = 77/23$, entrada 6, Tabla 2.8). A continuación se llevó a cabo un estudio de distintos disolventes (entradas 7-11, Tabla 2.8). El mejor resultado se obtuvo con THF (entradas 8 y 12, Tabla 2.8), mientras los disolventes polares próticos como el EtOH, inhibieron la reacción (entrada 7, Tabla 2.8). El uso de una concentración 0.1 M en THF, proporcionó la mejor relación diastereoisomérica (92/8, entrada 12, Tabla 2.7),⁸⁰ por lo que las condiciones de esta entrada (20 mol% de **1k**, en 1.0 mL de THF, a 15 °C) fueron elegidas como óptimas para la obtención diastereoselectiva del isómero Z.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción para la obtención selectiva de los isómeros Z o E, se procedió al estudio de la reacción con distintos nucleófilos. En primer lugar se probó la reacción de los distintos nucleófilos con el alquinal **2a**, para la obtención selectiva de los isómeros E (Tabla 2.9). La reacción con **5A** rindió el enal (**E**)-**9Aa** en un 96% de rendimiento y una diastereoselectividad excelente ($Z/E = 3/97$, Tabla 2.9), mientras que la reacción con su análogo **5B** dio lugar a un único diastereoisómero en las condiciones optimizadas, pero para obtener un rendimiento aceptable de (**E**)-**9Ba** (61%) fue necesario llevar a cabo la reacción en tolueno, sin que se observara disminución en la diastereoselectividad (Tabla 2.9). También fue necesario el tolueno llevar a cabo la reacción de **5C**, obteniéndose una mezcla Z/E de 15/85, que no fue posible separar en columna cromatográfica, aislándose con un 70% de rendimiento (**9Ca**, Tabla 2.9). La azlactona **5D** dio lugar al enal (**E**)-**9Da** (59% en las condiciones optimizadas), mientras que las dicetonas **5E** y **5F** requirieron el uso de tolueno como disolvente, dando respectivamente el producto (**E**)-**9Ea** (83%), y **9Fa** como mezcla 1:3 inseparable de ambos isómeros con un rendimiento del 73% (Tabla 2.9).

Tabla 2.9: Estudio de nucleófilos **5A-F** en las condiciones de obtención del isómero E.^{a, b}



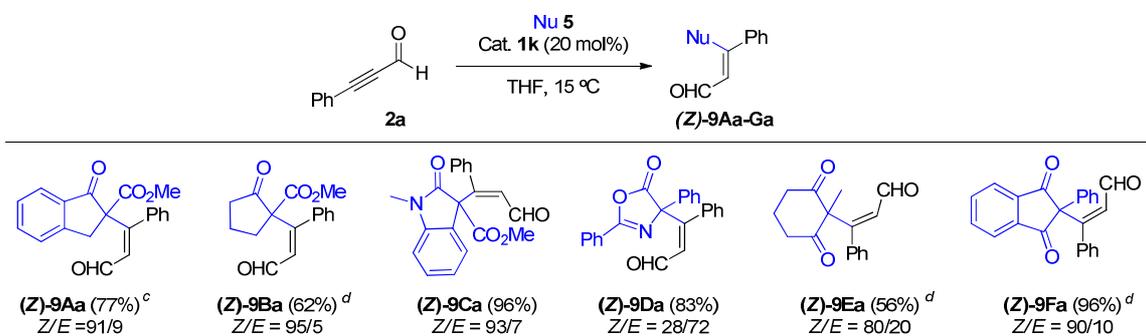
^a Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando 0.1 mmol de **5A-F**, y 0.2 mmol de **2a**, en 0.2 mL de EtOH o tolueno.

^b La relación Z/E fue determinada por ¹H-RMN del crudo de reacción. ^c Reacción llevada a cabo en 0.2 mL de tolueno.

⁸⁰ La disminución de la carga catalítica dio lugar a una disminución en la reactividad (menor conversión), aunque la diastereoselectividad se mantuvo intacta.

A continuación, se estudió el comportamiento de los distintos nucleófilos en las condiciones de obtención diastereoselectiva del isómero *Z* (excepto el caso de **5E**, que requirió una concentración 0.5 M para que la reacción tuviera lugar, Tabla 2.10). La reacción del nucleófilo **5A** dio lugar a una excelente diastereoselectividad, aislándose (**Z**)-**9Aa** con un 96% de rendimiento. De igual forma, **5B**, y **5C** dieron lugar a los enales *Z* con excelentes diastereoselectividades (Tabla 2.10). La azlactona **5D** condujo a una mezcla inseparable 28/72 de los isómeros *Z/E*, con un 83% de rendimiento (Tabla 2.10). La reacción de **5E** en 0.2 mL de THF dio lugar a una mezcla 80/20 de los dos posibles isómeros de **9Ea** (Tabla 2.10). Finalmente, el nucleófilo **5F** dio lugar a una mezcla 90/10 de los isómeros *Z/E* del compuesto **9Fa**, que se aisló con un 96% de rendimiento (Tabla 2.10).⁸¹

Tabla 2.10: Estudio de nucleófilos **5A-F** en las condiciones de obtención del isómero *Z*.^{a, b}



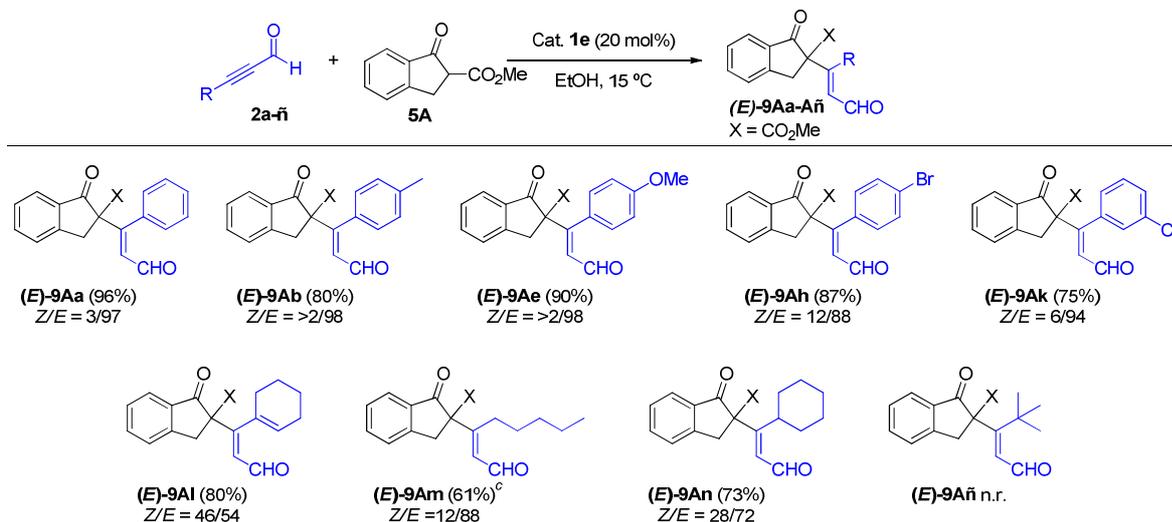
^a Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando 0.1 mmol de **5A-F**, y 0.2 mmol de **2a**, en 1.0 mL de THF. ^b La relación *Z/E* fue determinada por ¹H-RMN del crudo de reacción. ^c Se aisló el producto procedente de la reacción de Ramirez. ^d Se aisló el producto procedente de la reacción de Wittig.

Posteriormente se estudiaron las reacciones con los distintos alquinales en las condiciones de obtención de los isómeros *Z* o *E* (Tabla 2.11 y Tabla 2.12). En las condiciones de obtención del isómero *E*, se obtuvieron excelentes diastereoselectividades y rendimientos con el alquinal fenil-sustituido **2a**, al igual que con los alquinales **2b** y **2e** portadores de sustituyentes electrón-donadores en el anillo aromático ((*E*)-**9Aa**, (*E*)-**9Ab**, (*E*)-**9Ae**, Tabla 2.11). La presencia de sustituyentes electrón-atradores en *para* dio lugar a una relación diastereoisomérica del 12/88 ((*E*)-**9Ah**), mientras que los grupos electrón-atradores en *meta* no afectan ni a la diastereoselectividad ni al rendimiento ((*E*)-**9Ak**, Tabla 2.11). El alquinal **2l**, portador de un sustituyente ciclohexenilo, proporcionó una mezcla equimolecular de los isómeros *Z/E*, aislándose con un 80% de

⁸¹ Debido a la inestabilidad de algunos de los productos en columna cromatográfica, fue necesario llevar a cabo su derivatización. (**Z**)-**9Aa** se aisló tras derivatización mediante reacción de Ramirez, mientras que (**Z**)-**9Ba**, (**Z**)-**9Ea** y (**Z**)-**9Fa** se aislaron tras derivatización mediante reacción de Wittig. Para más detalles véase la parte experimental.

rendimiento como mezcla inseparable (**9AI**, Tabla 2.11), mientras que los alquil alquinales (**2m**, **2n**) evolucionaron con una menor diastereoselectividad que los aril derivados, observándose una disminución de la misma al aumentar el tamaño ((**E**)-**9Am** y (**E**)-**9An**, Tabla 2.11).⁸² Con el *t*-butil alquinal **2ñ**, la reacción no tuvo lugar ((**E**)-**9Añ**, Tabla 2.11).

Tabla 2.11: Estudio de electrófilos **2a-ñ** en las condiciones de obtención del isómero *E*.^{a, b}

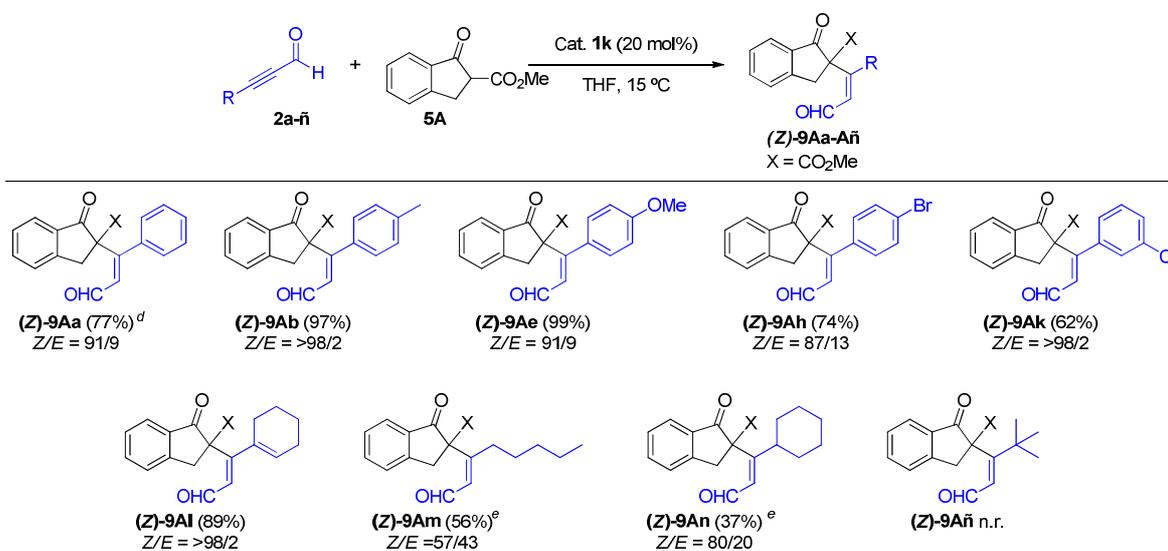


^a Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando 0.1 mmol de **5A**, y 0.2 mmol de **2a-ñ**, en 0.2 mL de EtOH. ^b La relación Z/E fue determinada por ¹H-RMN del crudo de reacción. ^c Se aisló el producto procedente de la reacción de Wittig.

A continuación se estudiaron las reacciones de los distintos alquinales en las condiciones optimizadas para la obtención del isómero *Z* (Tabla 2.12), siendo su comportamiento totalmente referible al comentado anteriormente. El uso del catalizador **1k** en THF a 15 °C, proporcionó excelentes resultados de diastereoselectividad y rendimiento con aril alquinales ((*Z*)-**9Aa**, (*Z*)-**9Ab**, (*Z*)-**9Ae**, (*Z*)-**9Ak**, Tabla 2.12), excepto cuando existen sustituyentes electrón-atradores en posición *para* del anillo. Así, **2h** dio lugar a una mezcla 87/13 de los isómeros Z/E de **9Ah**, que tras purificación en sílica Iatrobeds® permitió aislar (*Z*)-**9Ah** con un 73% de rendimiento (Tabla 2.12). El comportamiento de los alquil alquinales fue también totalmente similar al observado en la Tabla 2.11, mostrando una menor selectividad, que disminuyó con el tamaño en el caso de **2m** y **2n**.⁸³ Tampoco en este caso el *t*-butil derivado **2ñ** reaccionó (Tabla 2.12).

⁸² Debido a la inestabilidad del producto (*E*)-**9Am** en columna cromatográfica, fue necesario llevar a cabo su derivatización mediante reacción de Wittig. Para más detalles véase la parte experimental.

⁸³ Debido a la inestabilidad de los productos (*Z*)-**9Am** y (*Z*)-**9An** en columna cromatográfica, fue necesario llevar a cabo su derivatización mediante reacción de Wittig. Para más detalles véase la parte experimental.

Tabla 2.12: Estudio de electrófilos **2a-ñ** en las condiciones de obtención del isómero *Z*.^{a, b, c}

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando 0.1 mmol de **5A**, y 0.2 mmol de **2a-ñ**, en 1.0 mL de THF. ^b La relación *Z/E* fue determinada por ¹H-RMN del crudo de reacción. ^c Los productos no derivatizados se columnaron en sílica Iatrobeads®. ^d Se aisló el producto procedente de la reacción de Ramirez. ^e Se aisló el producto procedente de la reacción de Wittig.

2.5.C. Reacciones con ácidos de Meldrum

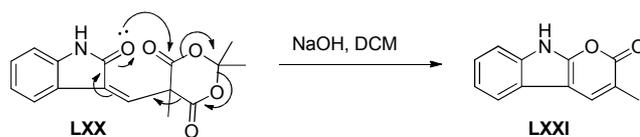
Las piran-2-onas o pironas son compuestos con interesantes propiedades biológicas o farmacológicas. Así por ejemplo pueden presentar actividad inhibitoria del metabolismo del ATP,^{84a} actuar como vasodilatadores,^{84b} o presentar actividad citotóxica y antimicrobiana.^{84c} Más concretamente, las pironas 3,4-disustituidas son inhibidores selectivos de la COX-2,⁸⁵ e inhibidores de la fosfodiesterasa 10, empleándose para el tratamiento de enfermedades neuronales o psiquiátricas como el Parkinson, la esquizofrenia, etc.⁸⁶ En 1993, Arcadi describió que los derivados de oxoindol portadores de un ácido de Meldrum en su estructura **LXX**, daban lugar a los derivados de pironas **LXXI** en medio básico,⁸⁷ mediante una reacción de adición nucleófila del oxígeno del aldehído al carbonilo, apertura del ácido de Meldrum y descarboxilación.

⁸⁴ a) R. Vleggaar, *Pure Appl. Chem.* **1986**, *58*, 239; b) L. Leite, D. Jansone, M. Veveris, H. Cirule, Y. Popelis, G. Melikyan, A. Avetisyan, E. Lukevics, *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 859; c) I. J. S. Fairlamb, L. R. Marrison, J. M. Dickinson, F.-J. Lu, J. P. Schmidt, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4285.

⁸⁵ a) C.-S. Li, C. K. Lau, M. Therien, P. Prasit, WO 02/02547 A1; b) M. I. Crespo Crespo, J. M. Jimenez Mayorga, L. Soca Pueyo, WO 03/006451 A1.

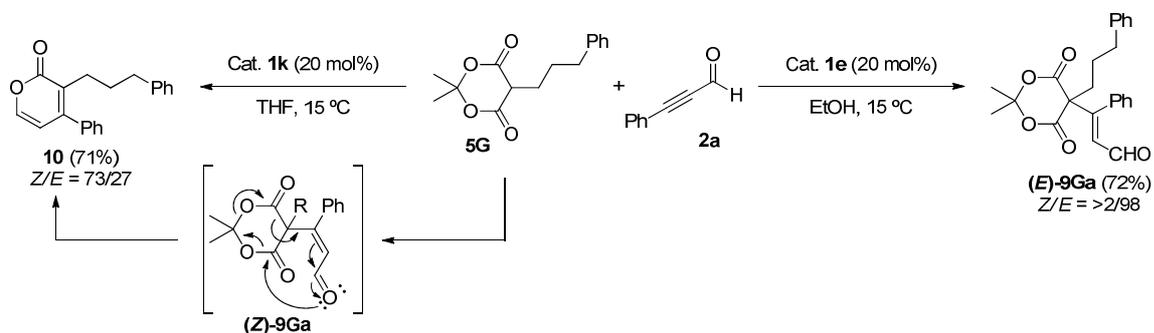
⁸⁶ A. Ripka, G. Shapiro, R. Chesworth, WO 2009/158393 A1.

⁸⁷ A. Arcadi, S. Cacchi, F. Marinelli, P. Pace, *Synlett*, **1993**, *10*, 743.



Esquema 2.33

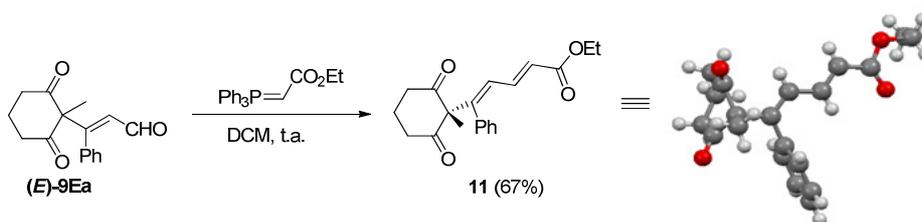
Con objeto de obtener los derivados de pirona 3,4-disustituídos, se estudiaron las reacciones para la obtención selectiva de los isómeros *Z* o *E* con el derivado del ácido de Meldrum **5G** (Esquema 2.34). La reacción en las condiciones del isómero *E* dio lugar al compuesto (***E***-**9Ga**) como único diastereoisómero, con un 72% de rendimiento. Sin embargo, sorprendentemente, en las condiciones optimizadas para la obtención selectiva de isómeros *Z* se obtuvo una mezcla inseparable 73/27 de la pirona **10** y el isómero (***E***-**9Ga**) (Esquema 2.34), que sugiere que el isómero (***Z***-**9Ga**), formado como mayoritario, se transforma en la pirona **10**, asumiendo un mecanismo similar al propuesto previamente por Arcadi, según el cual el oxígeno del aldehído da lugar a una adición nucleófila al carbonilo, provocando la apertura del ácido de Meldrum y su posterior descarboxilación. Adicionalmente, teniendo en cuenta la geometría de los isómeros *Z* y *E* es fácil explicar porqué esta reacción secundaria únicamente tiene lugar con el isómero *Z*, que es el que dispone el oxígeno aldehídico lo suficientemente próximo al carbonilo como para efectuar dicho ataque nucleófilo.



Esquema 2.34

2.5.D. Determinación de la configuración absoluta y propuesta mecanística

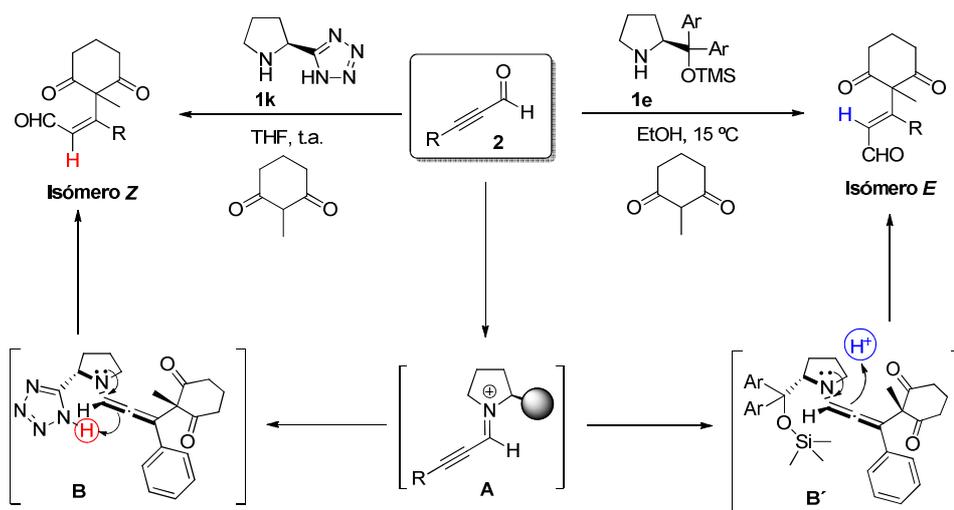
La configuración del doble enlace (*E*) se asignó inequívocamente mediante el análisis por difracción de rayos X del compuesto **11** (Esquema 2.35),⁸⁸ sintetizado a partir de (*E*)-**9Ea** con un 67% de rendimiento, mediante reacción de Wittig con el (carbetoximetil)trifenilfosforano en diclorometano a t.a. Asumiendo el mismo curso mecanístico para todos los productos obtenidos mediante la reacción con el catalizador **1e**, es posible asignar la configuración *E* a todos los productos mayoritarios de las Tablas 2.9 y 2.11, y por tanto, la configuración *Z* a los dobles enlaces obtenidos como minoritarios, que son los predominantes en las reacciones con el catalizador **1k** (Tabla 2.12)



Esquema 2.35

Para justificar los resultados experimentales observados en la obtención de los isómeros *Z* y *E*, admitimos que las reacciones transcurren a través del ión iminio intermedio **A**, que dispone el sustituyente del catalizador lo más alejado posible del triple enlace (Esquema 2.36), en que el enlace $\text{C}=\text{N}$ posee configuración *E* (véase apartado 2.3.C.). Dicho intermedio sufre el ataque del nucleófilo por la cara opuesta a la ocupada por el sustituyente del catalizador, dando lugar a la alenamina (**B/B'**), que tras protonación da lugar a los enales correspondientes, y regenera el catalizador en el ciclo. La diastereoselectividad observada puede explicarse basándonos en los mecanismos propuestos para el control de la enantioselectividad en el caso de los enales (véase apartado 2.5.A.). Cuando la reacción se lleva a cabo con el catalizador **1k**, portador de protones ácidos, podría tener lugar la transferencia intramolecular del protón del catalizador a la alenamina **B**, obteniéndose los enales de configuración *Z*. Sin embargo, si la reacción se lleva a cabo con el catalizador **1e**, la transferencia del protón tendrá lugar intermolecularmente (**B'**), por la cara opuesta a la ocupada por el sustituyente del catalizador, obteniéndose la configuración contraria en el doble enlace (Isómero *E*, Esquema 2.36).

⁸⁸ Las coordenadas atómicas para la estructura de difracción de rayos-X de **11** fueron depositadas en el centro cristalográfico de Cambridge (número de depósito CCDC 1043200).



Esquema 2.36

3. Conclusiones

- 1.- Se han sintetizado 4-isoxazolinas enantioméricamente enriquecidas mediante una reacción aminocatalítica entre alquinales y nitronas, que es aplicable a alquinales aromáticos (cualquiera que sea la naturaleza electrónica de los sustituyentes) y alifáticos, así como a nitronas aromáticas y olefínicas.
- 2.- Se ha llevado a cabo por vez primera un estudio teórico de las conformaciones del ión iminio intermedio en las reacciones aminocatalíticas con alquinales, que ha permitido establecer como la conformación más estable la que posee configuración *E* en el enlace C=N.
- 3.- Se ha desarrollado un método aminocatalítico para la obtención de 4-amino-4*H*-cromenos enantioméricamente puros, mediante reacción entre la *N*-tosilsalicilimina y alquinales tanto aromáticos como alifáticos.
- 4.- Se ha desarrollado una metodología diastereo-divergente para la obtención selectiva de enales *Z* o *E* trisustituidos, basado en el empleo de aminocatalizadores que ejercen su control por interacciones estéricas o por enlaces de hidrógeno. Dicha metodología ha sido empleada en la síntesis de derivados de pironas que poseen importantes propiedades biológicas.

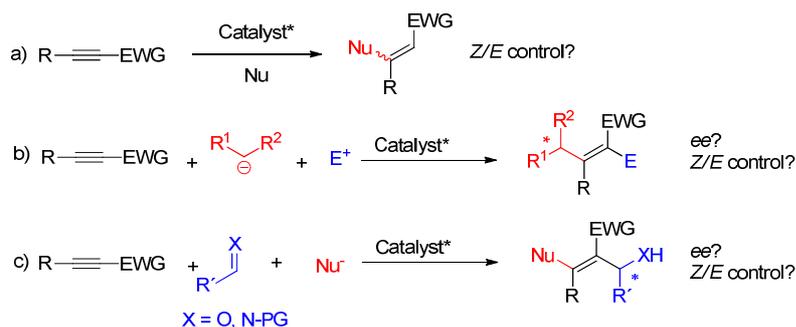
4. Alkynals in Aminocatalysis

Organocatalysis² has recently appeared as a new complementary tool to asymmetric organometallic and enzymatic reactions for the synthesis of new materials and new enantioenriched molecules. From this concept, coined by MacMillan in 2000,³ a huge revolution has arrived to the asymmetric synthesis field. One of the main ideas of this area, is the creation of new chiral centers from carbons with sp^2 hybridation ones, like e.g. the addition of nucleophiles to carbonyl groups, imines, α,β -unsaturated aldehydes and ketones.

Conceptually, a more difficult situation is the creation of a chiral center from a triple bond, because the addition of a nucleophile changes the hybridation from Csp to Csp^2 , and only Z/E mixtures can be obtained (eq. a, Scheme 4.1). Different authors have shown the stereocontrol of the so obtained double bonds using different catalytic systems (e.g. phosphine and carbene catalysis). In this context, diverse creative solutions have been published for the formation of a chiral center from triple bonds. The first one is related to the use of prochiral nucleophiles, and their addition to the triple bonds (eq. b, Scheme 4.1). Thus, a new chiral center can be created, and the catalyst must control the Z/E geometry and also the configuration of the new chiral center. In a second approach, a nucleophile can be added to the triple bond, and the resulting carbanion can be trapped with an electrophilic prochiral center, thus, forming the new asymmetric center (eq. c, Scheme 4.1). Again, the catalyst must control the Z/E isomery and the enantioselectivity of the new chiral center.

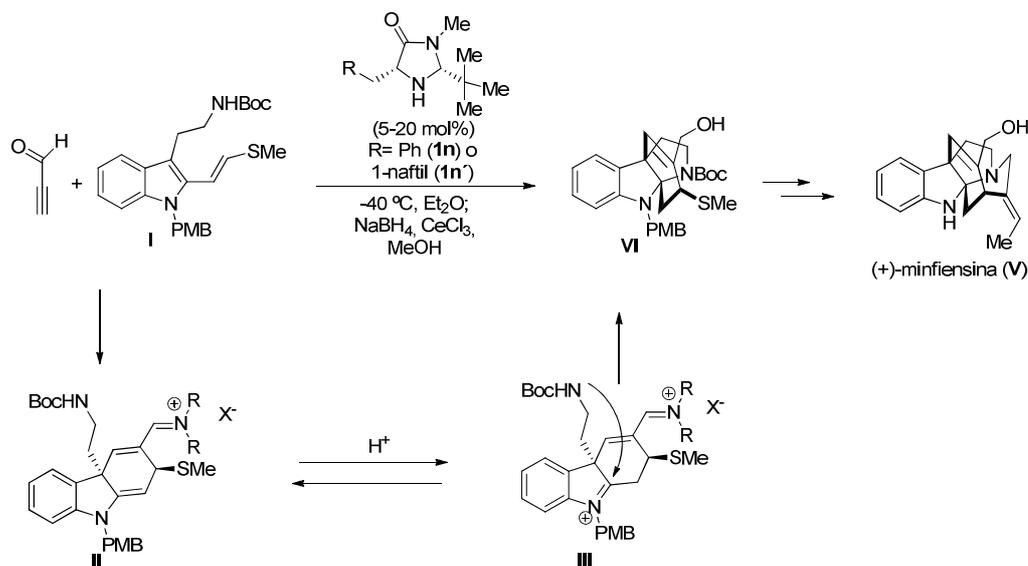
² For general books in organocatalysis, see: a) *Asymmetric Organocatalysis*, Eds. A. Berkessel, H. Grogger, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; b), *Enantioselective Organocatalysis*, Eds. P. I. Dalko, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**; Para revisiones recientes en aminocatálisis véase: c) J. Alemán, S. Cabrera, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 774; d) K. L. Jensen, G. Dickmeiss, H. Jiang, L. Albercht, K. A. Jorgensen, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 248; e) R. Marcia de Figueiredo, M. Christmann, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 2575; f) E. Marqués-López, R. P. Herrera, M. Christmann, *Prod. Rep.*, **2010**, *27*, 1138; Para una revisión en aminocatálisis véase: g) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 6138; h) A. Mielgo, C. Palomo, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 922; i) L.-W. Xu, L. Li, Z.-H. Shi, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 243; Para revisiones de catálisis mediante enlace de hidrógeno véase: j) *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis*, Ed. P. M. Pihko, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2009**; k) Z. Zhang, P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187; l) Y. Takemoto, *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 593; m) L. Albercht, H. Jiang, K. A. Jorgensen, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 358.

³ D. W. C. MacMillan, *Nature*, **2008**, *455*, 304.



Scheme 4.1

More specifically, the precedents described for the functionalization of alkynals involved cyclization reactions in which, the *Z/E* isomery problem is obviated, because they only yield the *E* isomer. Thus, in 2009, MacMillan and coworkers described the first example for the functionalization of alkynals, in the total synthesis of (+)-minfiensine.¹⁷ The key step was a [4+2] cycloaddition of **I** in the presence of 3 equiv. of propynal under iminium catalysis to give the final tricyclic **VI**. The cascade reaction proceeds through a [4+2] cycloaddition, followed by the protonation of the enamine **II** and an intramolecular attack of the *N*-Boc protected amine to yield the product **VI** (Scheme 4.2). Then, after additional transformations (+)-minfiensine was obtained in 21% yield.



Scheme 4.2

¹⁷ S. B. Jones, B. Simmons, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13606.

After this first approach, other groups (including our group) described the obtention of interesting biological products using similar aminocatalytic cyclization processes from alkynals and compounds bearing a nucleophile and an electrophile in its structure.¹⁵

4-Isoxazolines or 2,3-dihydroisoxazoles exhibit interesting pharmacological properties such as anti-inflammatory action and mitotic kinesin inhibition, along with other biological activities.¹³⁹ They have also been used as synthons for preparing 1,3-aminoalcohols,⁴³ aziridines,⁴⁴ β -lactams⁴⁵ and a wide variety of heterocycles.⁴⁶ Despite several approaches have been described for preparing isoxazolines,⁴⁷ few of them being enantioselectives,^{48, 49} and, at the moment we initiated this work, none of them involved the use of organocatalysis and nitrones as starting materials. Then, we initiated the study of the organocatalyzed 1,3-dipolar reaction of alkynals and nitrones.

We chose as model reaction for optimization that of *N*-*t*-butyl α -phenylnitrone (**3C**) with phenylpropynal (**2a**). The best result of yield and enantioselectivity was found for the reaction between nitrone **3C** (0.2 mmol) and alkynal **2a** (0.24 mmol), using 5 mol% of catalyst **1f** (5 mol%), in toluene (0.2 mL) at -10 °C. These conditions provided excellent yields and enantioselectivities with alkynals bearing aromatic substituents, despite the electronic nature (Scheme 4.3). Alkyl substituents in the alkynal are also efficient, although the reaction did not take place with bulkier ones such as *t*-Bu or TIPS (**1ñ**, **1o**, Scheme 4.3). With respect to the arylnitrones, reactivity was not too much affected by the substituents at the ring, but the enantioselectivity is

³⁹ For reviews about 4-isoxazolines, see: a) T. M. V. D. Pinho e Melo, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3363; b) J. P. Freeman, *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 241; c) P. Grünanger, P. Vita-Finzi, "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", Eds: E. C. Taylor, A. Weissberger, John Wiley & Sons, Inc., **1991**, *49*, Cap. 2, pág. 416.

⁴³ a) V. Mancuso, C. Hootelé, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5917; b) P. Macours, J. C. Braekman, D. Dalozé, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1415; c) P. Aschwanden, L. Kærnø, R. W. Geisser, F. Kelnbeck, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5741.

⁴⁴ For the synthesis of aziridines from 4-isoxazolines, see: a) T. Ishikawa, T. Kudok, J. Yoshida, A. Yashura, S. Manabe, S. Saito, *Org. Lett.* **2002**, *11*, 1907; b) N. Wada, K. Kaneko, Y. Ukaji, K. Inomata, *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 440.

⁴⁵ A. Sakakura, M. Hori, M. Fushimi, K. Ishihara *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15550.

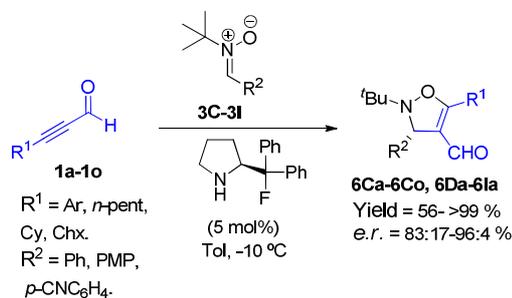
⁴⁶ See e.g.: a) A. M. González-Nogal, M. Calle, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 5472; For tetrasubstituted pyrrols, see: b) S. M. M. Lopes, C. M. Nunes, T. M. V. D. Pinho e Melo, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 6078; c) see also ref. 39a.

⁴⁷ See e.g.: a) A. Liguori, R. Ottana, G. Romeo, G. Sindona, N. Uccella, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1247; b) A. Padwa, D. N. Kline, K. F. Koehler, M. Matzinger, M. K. Venkatramanan, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3909; c) A. Padwa, W. H. Bullock, D. N. Kline, J. Perumattam, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2862; d) A. Padwa, M. Matzinger, Y. Tomioka, M. K. Venkatramanan, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 955; e) G. Broggini, G. Zecchi, *Gazz. Chim. Ital.* **1996**, *126*, 479; f) T. M. V. D. Pinho e Melo, *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 1406; g) M. Buchlovic, S. Man, K. Kislitsõn, C. Mathot, M. Potáček, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1821.

⁴⁸ From chiral amines, see: a) D. François, A. Maden, W. V. Murray, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1931; From chiral nitrones, see: b) F. Cantagrel, S. Pinet, Y. Gimbert, P. Y. Chavant, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2694; c) F. Busqué, P. de March, M. Figueredo, J. Font, T. Gallagher, S. Milán, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 437; d) L. Bruché, A. Arnone, P. Bravo, W. Panzeri, C. Pesenti, F. Viani, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1665.

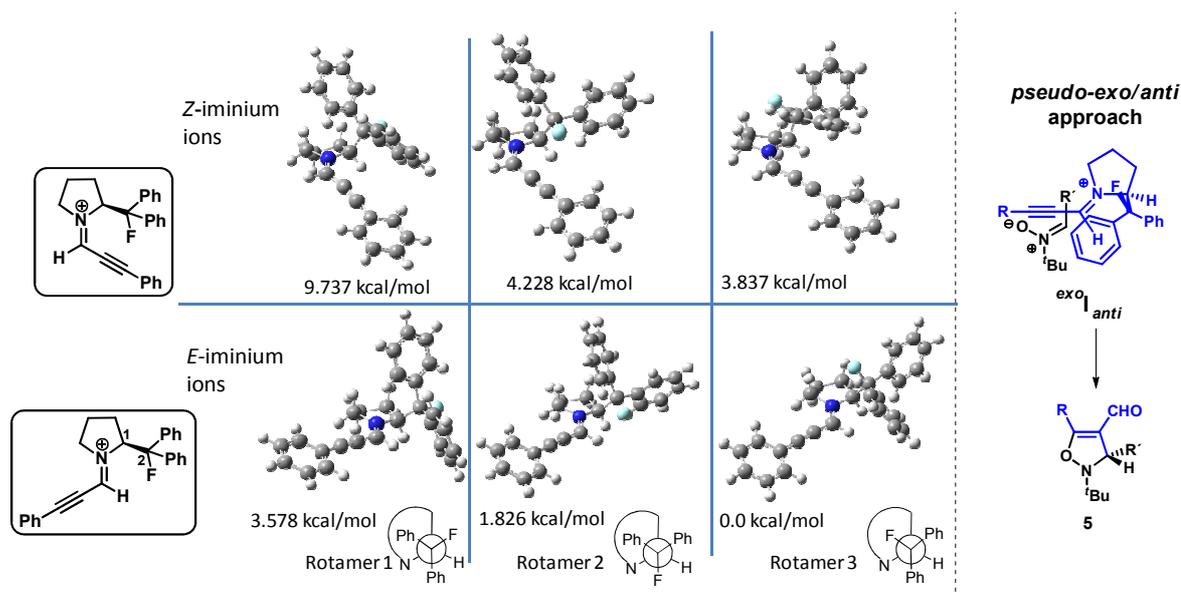
⁴⁹ W. Wei, M. Kobayashi, Y. Ukaji, K. Inomata, *Heterocycles* **2009**, *78*, 717.

decreased by electron-donating groups (Scheme 4.3). Alkenylnitrone **3i** (R = PhCH=CH) also underwent the reaction with slightly lower stereoselectivity.



Scheme 4.3

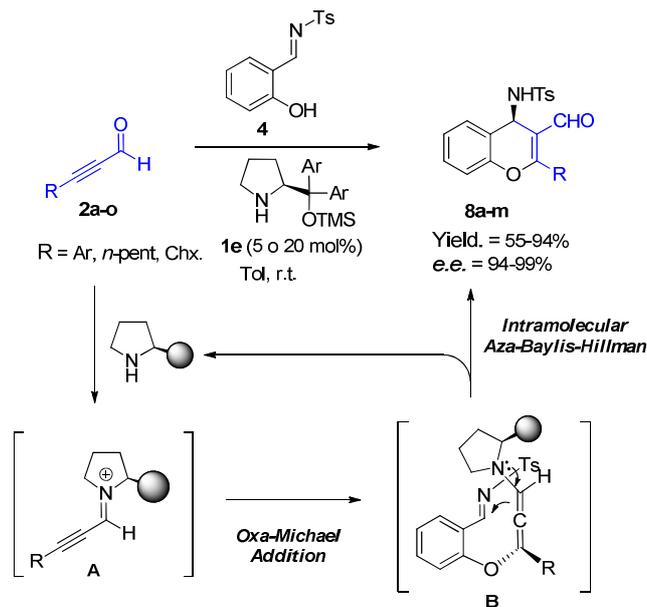
A conformational study by theoretical calculations of the two possible *Z* and *E* isomers for the iminium ion intermediate resulting in condensation between the alkyne **1a** and the catalyst **1f** were carried out. It showed the higher stability of the *E*-iminium ion because of the larger steric repulsions present in the *Z* isomer. Moreover, the *E*-3 rotamer around the C1-C2 has been identified as the most stable one, mainly due to the existence of a gauche effect (characterized by the stabilizing interactions $\sigma\text{C-H} \rightarrow \sigma^*\text{C-F}$ and $\sigma^*\text{C-H} \rightarrow \sigma\text{C-F}$), which has been quantified as 4.54 Kcal/mol (left, Scheme 4.4). By assuming this conformation as the reactive one, we have proposed a plausible mechanism for the cycloaddition, with the $^{exo}I_{anti}$ approach as the most favourable one, that explains the experimental results (right, Scheme 4.4).



Scheme 4.4

Next we developed a methodology for the synthesis of optically pure 4-amino-4*H*-chromenes by reaction of alkynals **2** with *N*-tosylsalicyl imine **4** under organocatalysis. These chromenes are direct precursors of the 4-aminochromanes, whose structure is integrated in hundreds of natural and bioactive compounds.⁵⁴ After optimization of the reaction conditions (0.2 mmol of **4**, 0.4 mmol of **2**, 20 mol% of catalyst **1e** in 0.2 mL of toluene at r.t.), the reaction gave excellent yields and enantioselectivities with arylalkynals bearing any kind of substituents, as well as with alkenyl or alkyl alkynals (only with the bulkiest substituents such as TMS **2o**, the reaction did not take place) (Scheme 4.5). According to our proposal, reactions started with the condensation of the catalyst **1** and the alkynal **2** to form the iminium ion intermediate **A**, which suffers an oxa-Michael addition of the *N*-tosylsalicyl imine **4** to form the allenamine intermediate **B**. Finally the allenamine **B**, underwent an intermolecular attack to the *N*-tosylimine, leading the chromene **8** and regenerating the catalyst into the catalytic cycle (Scheme 4.5)

⁵⁴a) A. R. Katritzky, B. Rachwal, *Tetrahedron* **1966**, *52*, 15031; b) N. Yamada, S. Kadoka, K. Takahashi, K. Umezumi, *Biochem. Pharmacol.* **1992**, *22*, 1211; c) J.V. Johnson, S. Rauckam, P.D. Baccanari, B. Roth, *J. Med. Chem.* **1942**, 32.



Scheme 4.5

As the previous methods for the functionalization of alkynes always involved cyclization reactions where the *Z/E* diastereoselectivity problem was obviated, our next goal was to develop an organocatalytic method allowing us the control of this diastereoselectivity in Michael addition processes. As the only two reported examples,^{77, 78} involving organocatalysis can be just applied to terminal alkynes (several approaches involving nucleophilic addition to deactivated triple bonds under metal catalysis have been described^{75, 76}), we fixed our attention in substituted alkynes. Based on the examples of enantio-divergency described for aminocatalytic Michael reactions with enals,⁷⁹ where the enantioselectivity could be governed by choosing the appropriated catalyst (with hydrogen bonds or steric interactions being the main responsible of the stereochemical evolution), in order to control the *Z/E* diastereoselectivity of the alkynes, we applied this concept to the

⁷⁵ a) D. A. Rooke, E. M. Ferreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11926; b) D. A. Rooke, E. M. Ferreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3225; c) Y. Sumida, T. Kato, S. Yoshida, T. Hosoya, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1552; d) M. Planellas, W. Guo, F. Alonso, M. Yus, A. Shafir, R. Pleixats, T. Parella, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 179; e) B. M. Trost, Z. T. Ball, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13942; f) L. Iannazzo, G. A. Molander, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4923; g) J. A. Calderone, W. L. Santos, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4154.

⁷⁶ Y. Hasegawa, I. D. Grydnev, T. Ikaraya, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8157.

⁷⁷ M. Bella, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5672.

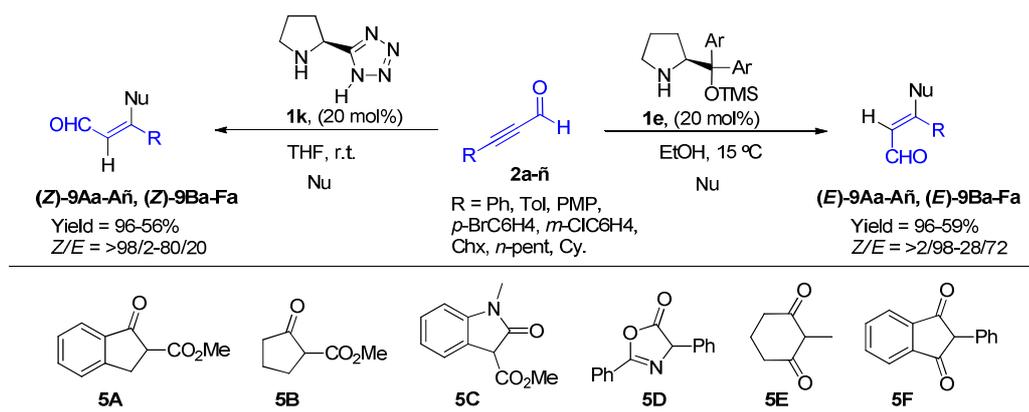
⁷⁸ D. Uraguchi, Y. Ueki, A. Sugiyama, T. Ooi, *Chem. Sci.* **2012**, *4*, 1308.

⁷⁹ See references: 2g) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138; 11a) M. Nielsen, D. Worgull, T. Zwielfel, B. Gschwend, S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 632. For a review in aminocatalysis, see: 2m) L. Albercht, H. Jiang, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 358.

protonation of the allenamine (resulting in the nucleophilic attack to the iminium ion intermediate), with two prochiral faces similar to those of the enals.

First, we studied the scope of the reaction in the conditions optimized for the diastereoselective preparation of the *E* isomer (0.1 mmol of **5**, 0.2 mmol of **2**, 20 mol% of catalyst **1e** in EtOH (0.2 mL); right, Scheme 4.6) and found that most of the arylalkynals gave excellent yields and diastereoselectivities, but this control decreased with alkylalkynals (lower when the size increases) and practically disappeared for the cyclohexenyl alkynal **2l**. Different nucleophiles were also tested, with **5A**, **5B**, **5D**, and **5E** giving excellent yields and diastereoselectivities, but lower with **5C** and **5F** (15/85 and 25/75 respectively).

Then, we explored the scope of the reaction in the optimized conditions for the selective preparation of the *Z* isomer [0.1 mmol of **5**, 0.2 mmol of **2**, 20 mol% of catalyst **1k** in THF (1 mL); left, Scheme 4.6] with similarly good results to those observed for the *E* isomer. The only differences concern to cyclohexenyl alkynal (**2l**) which gave excellent yield and diastereoselectivity. With bulky substituents, such as *t*-butyl group (**2ñ**), the reaction did not work. With nucleophiles **5A**, **5B**, **5C** and **5F** the reaction worked fine, but with **5E** a decreased in the diastereoselectivity, and with **5D** the stereoselectivity was not inverted (28/72, *Z/E*).

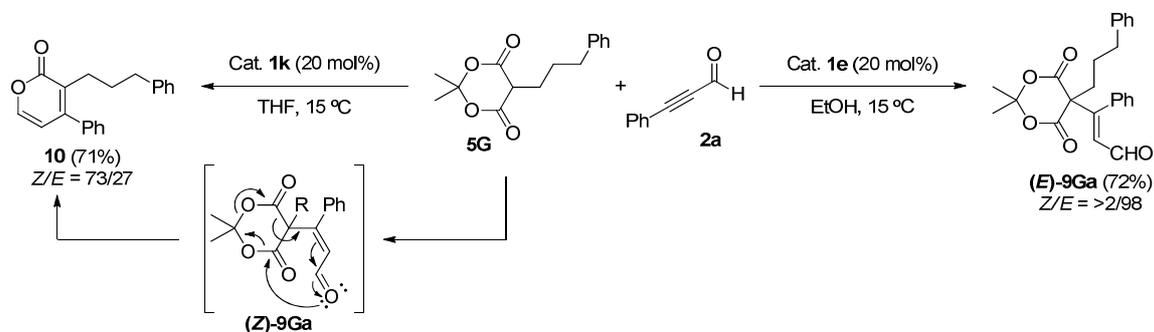


Scheme 4.6

Meldrum's derivatives can undergo rearrangements when an aldehyde was placed in the appropriate position to form a 6 member ring.⁸⁷ For this reason, we studied the reaction with the Meldrum's acid derivative **5G**. The reaction with **2a** in the presence of catalyst **1e** yielded (*E*)-**9Ga** as the only diastereoisomer in 72% yield. Surprisingly, when we employed catalyst **1k**, the reaction gave a 73/27 mixture of **10**/(*E*)-**9Ga**. **10** was a

⁸⁷ A. Arcadi, S. Cacchi, F. Marinelli, P. Pace, *Synlett*, **1993**, 10, 743.

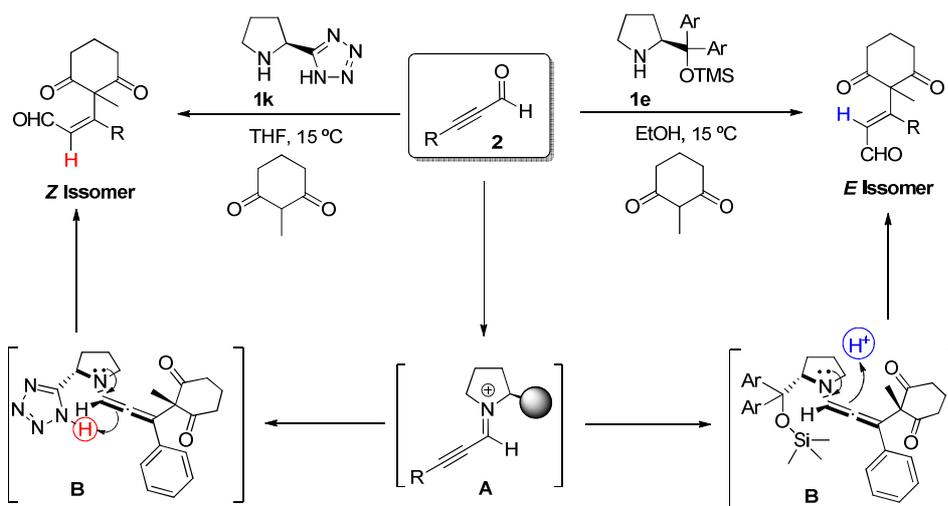
pirone derivative with interesting biological properties,^{85, 86} which resulted by a nucleophilic addition of the aldehydic oxygen to the carbonyl group, followed by a ring opening and decarboxylation reaction from (**Z**)-**9Ga** (Scheme 4.7).



Finally, a mechanistic proposal explaining the observed results involved the addition of the nucleophile to the iminium ion **A**, formed by condensation of the alkyne **2** and the catalyst **1**, to form the allenamine intermediate **B**, whose protonation was the main responsible of the diastereoselectivity control (Scheme 4.8). If the catalyst bore acidic protons (**1k**), the protonation would happen in an intramolecular way, and the allenamine would take the proton from the face occupied by the substituent at the catalyst (left, Scheme 4.8). On the contrary, if the catalyst does not have acidic protons, an intermolecular protonation would take place, and the allenamine would be protonated from the less hindered opposite face to that of the catalyst's substituent, yielding the opposite diastereoisomer (right, Scheme 4.8).

⁸⁵ a) C.-S. Li, C. K. Lau, M. Therien, P. Prasit, WO 02/02547 A1; b) M. I. Crespo Crespo, J. M. Jimenez Mayorga, L. Soca Pueyo, WO 03/006451 A1.

⁸⁶ A. Ripka, G. Shapiro, R. Chesworth, WO 2009/158393 A1.



Scheme 4.8

Conclusions:

- 1.- 4-Isoxazolines have been synthesized in an organocatalytic enantioselective manner through a [3+2] cycloaddition reaction of nitrones and alkynals.
- 2.- For the first time, a theoretical study of the conformational and configurational stability of the iminium ion intermediate (generated by condensation between the catalyst and the alkynal) has been performed. It revealed the higher stability of the *E* isomers.
- 3.- An organocatalytic methodology for the synthesis of optically pure 4-amino-4*H*-chromenes has been developed, that involves a organocatalytic cyclization reaction between alkynals and *N*-tosylsalicyl imine.
- 4.- A diastereo-divergent organocatalytic method for the diastereoselective preparation of trisubstituted *Z* or *E* enals from alkynals has been developed. It is based on the steric shielding or hydrogen bonding control exerted by the catalyst. Moreover, pyrone derivatives with interesting biological properties have been synthesized.

5. Parte experimental:

5.1. Procedimientos generales:

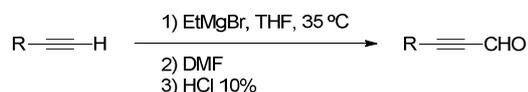
Todas las reacciones se realizaron en un vial bajo agitación magnética y los disolventes utilizados en cada caso se emplearon sin purificación previa. La evaporación de los disolventes se realizó a presión reducida en un rotavapor. Para las cromatografías en placa fina analíticas se emplearon cromatofolios F254 de gel de sílice 60 Merck (Art. 5554) y se revelaron con luz ultravioleta y permanganato potásico o ácido fosfomolibdico. Las cromatografías en columna (flash) se realizaron empleando, como fase estacionaria, gel de sílice 60 Merck (230-400 mesh ASTM). El eluyente empleado se indica en cada caso. Las proporciones de disolventes indicadas son siempre en volumen-volumen.

Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro *Perkin-Elmer 241 MC*. En cada caso se indican tanto el disolvente utilizado como la concentración c (g/100 ml). Los espectros de masas (EM) se registraron en un espectrómetro *Hewlett-Packard 5985* utilizando condiciones de electroespray. Los datos obtenidos están expresados en unidades de masa (m/z) y los valores entre paréntesis corresponden a las intensidades relativas respecto del pico base (100%). Los espectros de masas de alta resolución (EMAR) se registraron trabajando en electroespray a 70 eV. Los espectros de resonancia magnética nuclear se registraron sobre disoluciones de cloroformo deuterado (a menos que se especifique otro disolvente) en espectrómetros *Bruker AC-200* y *AC-300*, utilizando la técnica FT (a 300.1 MHz para ^1H -RMN y a 75.0 MHz para ^{13}C -RMN). Los valores de los desplazamientos químicos δ se dan en unidades ppm, utilizando como referencia interna la señal del cloroformo deuterado a 7.26 ppm (^1H -RMN) o 77.0 ppm (^{13}C -RMN). Las multiplicidades aparecen dadas como s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuartete), quint (quintuplete), sext (sextuplete), sept (septuplete), m (multiplete) y sa (singlete ancho). Todos los compuestos preparados mostraron una pureza superior al 96% en sus espectros de ^1H -RMN. Las proporciones diastereoisoméricas se establecieron por integración de señales bien separadas en los espectros de ^1H -RMN de las mezclas correspondientes, mientras que las relaciones enantioisoméricas se determinaron por integración de señales bien separadas en los espectros de HPLC cuyas condiciones de tipo de columna, flujo y proporción de disolventes se indican en cada caso.

5.2. Síntesis de los materiales de partida:

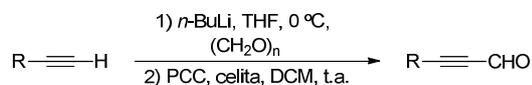
5.2.A. Síntesis de alquinales:

Procedimiento general para la síntesis de alquinales, método A:²⁶



Sobre una disolución de EtMgBr (6.0 mmol, 1M en THF+) en THF (50 mL) a 35 °C se añade el acetileno (5.0 mmol) y se agita la mezcla durante 45 min. Sobre la mezcla a 35 °C se añade lentamente *N*-formilmorfolina (10.0 mmol) y se agita la mezcla durante 30 min a dicha temperatura. Se deja enfriar la mezcla a t.a. y se añade una disolución de HCl_(ac) al 6% (50 mL) y se agita la mezcla 30 min. A continuación se separan las fases y la fase acuosa se extrae con Et₂O (2x25 mL). Las fases orgánicas se lavan con salmuera (2x25 mL), se seca con MgSO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El producto se purifica por columna cromatográfica empleando el eluyente indicado en cada caso.

Procedimiento general para la síntesis de alquinales, método B:⁸⁷²⁷



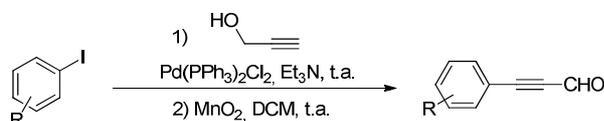
Sobre una disolución del correspondiente alquino (5.0 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C, se añade *n*-BuLi (6.0 mmol, 2.5 M en hexano) y se agita la mezcla durante 30 min. Se enfría la mezcla a -78 °C, se añade paraformaldehído (6.0 mmol), y se deja subir la mezcla a temperatura ambiente con agitación constante. Una vez que se observa desaparición del alquino (seguida por TLC) se añade una disolución saturada de NH₄Cl_(ac) (5 mL), se separan las fases y se extrae con Et₂O (2x5 mL) la fase acuosa. Las fases orgánicas se lavan con H₂O (10 mL) y salmuera (10 mL), se seca con MgSO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se disuelve en diclorometano (20 mL) y se añade sobre un matraz que contiene una mezcla prácticamente homogénea de PCC (7.5 mmol) y celita (1.617 g). Se agita la mezcla a t.a. hasta desaparición del alcohol (seguido por TLC) y se

²⁶ A. Zanka, *Org. Proc. Reseach & Development* **2000**, *4*, 46.

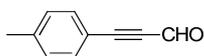
²⁷ T. Kippo, T. Fukuyama, I. Ryu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3864.

filtra sobre celita. Se evapora el disolvente y se purifica el producto por columna cromatográfica empleando el eluyente indicado en cada caso.

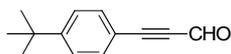
Procedimiento general para la síntesis de alquinales, método C.⁸⁸²⁸



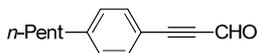
Sobre una disolución a temperatura ambiente del yoduro de arilo (13.4 mmol) en Et₃N (100 mL), se añade PdCl₂(PPh₃)₂ (0.07 mmol), CuI (0.07 mmol) y el alcohol propargílico (17.4 mmol). Se agita la mezcla durante 15 horas, hasta desaparición del material de partida (seguido por TLC) y se elimina la Et₃N a presión reducida. El alcohol propargílico (13.4 mmol, purificado mediante columna flash en hexano:AcOEt, 5:1) se disuelve en diclorometano seco (100 mL) a temperatura ambiente, y se añade MnO₂ (268.0 mmol). La mezcla se agita durante 18 h, hasta desaparición del material de partida (seguida por TLC). Se filtra la mezcla sobre celita, y se elimina el disolvente a presión reducida, y se purifica la mezcla en columna cromatográfica empleando el eluyente indicado en cada caso.



3-(*p*-Tolil)propionaldehído (2b): El producto se obtuvo siguiendo el método A como un aceite incoloro tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 8:1) con un rendimiento del 71%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.31 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 176.7, 142.2, 133.3, 129.5, 116.3, 95.9, 88.5, 21.8. EMAR [M]⁺: calculada para C₁₀H₈O 114.0575; encontrada 144.0582.



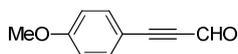
3-(4-(*t*-Butil)fenil)propionaldehído (2c): El producto se obtuvo siguiendo el método A como un aceite amarillo tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 8:1) con un rendimiento del 68%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.41 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 1.32 (s, 9H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 176.7, 155.1, 133.2, 125.8, 116.3, 95.8, 88.4, 35.1, 30.9. EMAR [M]⁺: calculada para C₁₃H₁₄O 186.1045; encontrada 186.1043.



3-(4-(*n*-Pentil)fenil)propionaldehído (2d): El producto se obtuvo siguiendo el método A como un aceite incoloro tras purificación en columna cromatográfica

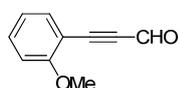
²⁸ S. Belot, K. A. Vogt, C. Besnard, N. Krause, A. Alexakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8923.

(hexano:AcOEt, 8:1) con un rendimiento del 74%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.40 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.60 (quint, J = 7.2 Hz, 2H), 1.38-1.31 (m, 4H), 0.88 (t, J = 6.5 Hz, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 176.8, 147.2, 133.4, 128.9, 116.5, 96.0, 88.5, 36.1, 31.4, 30.7, 22.5, 13.9. **EMAR [M]⁺**: calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}$ 200.1201; encontrada 200.1202.



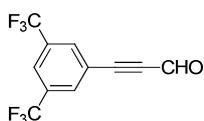
3-(4-Metoxifenil)propionaldehído (2e): El producto se obtuvo siguiendo el método A a partir del 4-metoxiacetileno, y el método C a partir del 4-metoxiidobenceno. Tras

purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 8:1), se obtuvo el producto como un aceite amarillo con un rendimiento del 60% con el método A, y un 77% con el método C. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.31 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 176.7, 162.1, 135.4, 114.5, 111.2, 96.5, 88.7, 55.5. **EMAR [M]⁺**: calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_2$ 160.0524; encontrada 160.0526.



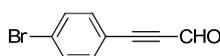
3-(2-Metoxifenil)propionaldehído (2f): El producto se obtuvo siguiendo el método A como un aceite amarillo tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 8:1) con un

rendimiento del 78%. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.⁸⁹ $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.46 (s, 1H), 7.54 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.99-6.91 (m, 2H), 3.95 (s, 3H).



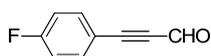
3-(3,5-bis(Trifluorometil)fenil)propionaldehído (2g): El producto se obtuvo siguiendo el método C como un aceite amarillo tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 8:1) con un rendimiento del 95%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.44 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.97 (s, 1H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 175.7, 132.8 (c, $J_{\text{C-F}}$ = 2.3 Hz), 132.6 (c, $J_{\text{C-F}}$ = 20.4 Hz), 124.4 (c, $J_{\text{C-F}}$ = 2.2 Hz), 122.5 (c, $J_{\text{C-F}}$ = 162.8 Hz), 121.9, 89.5, 89.4. **EMAR [M]⁺**: calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_4\text{F}_6\text{O}$

266.0166; encontrada 266.0166.



3-(p-Bromofenil)propionaldehído (2h): El producto se obtuvo siguiendo el método C como un aceite amarillo tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 8:1) con un rendimiento del 92%. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.²⁸ $^1\text{H$

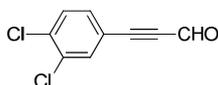
RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.41 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 2H).



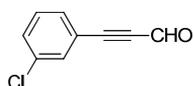
3-(p-Fluorofenil)propionaldehído (2i): El producto se obtuvo siguiendo el método A como

⁸⁹ M. A. Kinder, J. Kopf, P. Margaretha, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 6763.

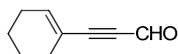
un aceite amarillo tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 8:1) con un rendimiento del 73%. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 9.43 (s, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.16-7.09 (m, 2H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃):** δ = 176.5, 164.3 (d, *J*_{C-F} = 253.3 Hz), 135.6 (d, *J*_{C-F} = 8.8 Hz), 116.3 (d, *J*_{C-F} = 22.3 Hz), 115.6 (d, *J*_{C-F} = 3.6 Hz), 93.9, 88.4. **EMAR [M]⁺:** calculada para C₉H₅OF 148.0324; encontrada 148.0318.



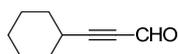
3-(3,4-Diclorofenil)propionaldehído (2j): El producto se obtuvo siguiendo el método A como un aceite amarillo tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 8:1) con un rendimiento del 66%. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 9.40 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 1.8, 8.2 Hz, 1H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃):** δ = 176.1, 136.1, 134.5, 133.2, 132.0, 130.9, 119.3, 91.5, 89.1. **EMAR [M]⁺:** calculada para C₉H₄OCl₂ 197.9639; encontrada 197.9641.



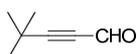
3-(m-Clorofenil)propionaldehído (2k): El producto se obtuvo siguiendo el método A como un aceite amarillo tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 8:1) con un rendimiento del 81%. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 9.42 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 1H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃):** δ = 176.4, 134.7, 132.8, 131.5, 131.2, 130.0, 121.1, 92.7, 88.7. **EMAR [M]⁺:** calculada para C₉H₅OCl 164.0029; encontrada 164.0028.



3-(Ciclohex-1-en-1-il)propionaldehído (2l): El producto se obtuvo siguiendo el método A como un aceite amarillo tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 8:1) con un rendimiento del 63%. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 9.22 (s, 1H), 6.48-6.45 (m, 1H), 2.14-2.09 (m, 4H), 1.62-1.52 (m, 4H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃):** δ = 177.0, 144.1, 118.8, 97.9, 87.1, 28.1, 26.2, 21.8, 20.9. **EMAR [M]⁺:** calculada para C₉H₁₀O 134.0732; encontrada 134.0736



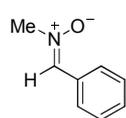
3-(Ciclohex-1-il)propionaldehído (2n): El producto se obtuvo siguiendo el método B como un aceite incoloro tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 8:1) con un rendimiento del 80%. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 9.19 (s, 1H), 2.63-2.55 (m, 1H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.76-1.67 (m, 2H), 1.57-1.46 (m, 3H), 1.40-1.30 (m, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃):** δ = 177.4, 102.8, 81.6, 31.4, 29.2, 25.5, 24.5. **EMAR [M]⁺:** calculada para C₉H₁₂O 136.0888; encontrada 136.0882.



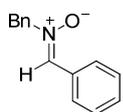
3-(t-Butil)propinal (2ñ): El producto se obtuvo siguiendo el método B como un aceite incoloro tras purificación en columna cromatográfica (pentano:Et₂O, 8:1) con un rendimiento del 76%. **¹H**

RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.12 (s, 1H), 1.23 (s, 9H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃):** δ = 177.2, 106.1, 80.2, 67.2, 29.8. **EMAR [M+H]⁺:** calculada para C₇H₁₀O 110.0732; encontrada 110.0740.

5.2.B. Síntesis de nucleófilos

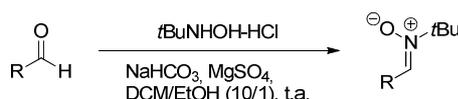


N-Metil- α -fenil-nitrona (3A):²⁹ A una mezcla de hidrocloreto de *N*-metilhidroxilamina (12.0 mmol), bicarbonato sódico (24.0 mmol) y tamiz molecular de 4Å en etanol (120.0 mL), enfriada a 0 °C, se le adiciona benzaldehído recién destilado (12.0 mol). La mezcla de reacción se deja agitando a 0 °C durante 2 horas, se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida. La nitrona se separa y purifica por cromatografía en columna (AcOEt:metanol, 90:10). El producto se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 69%. **P.f.** = 81-83 °C. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.²⁹ **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 8.21 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 3.89 (s, 3H).



N-bencil- α -fenil-nitrona (3B): A una mezcla de hidrocloreto de *N*-bencilhidroxilamina (5.29 mmol), bicarbonato sódico (10.58 mmol) y MgSO₄ (5.29 mmol) en una mezcla de diclorometano /EtOH (10:1) (33 mL), se le adiciona benzaldehído recién destilado (6.35 mmol). La mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante 19 horas, se filtra, se lava con diclorometano y el filtrado se concentra a presión reducida. La nitrona obtenida se purificó por cristalización en éter dietílico, obteniéndose como un sólido blanco con un rendimiento del 69%. **P.f.** = 72-73 °C. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.⁹⁰ **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 8.29 (dd, *J* = 7.26 y 2.1 Hz, 4H), 7.47-7.35 (m, 6H), 7.55 (s, 1H), 4.36 (s, 2H).

Procedimiento general para la síntesis de *N*-terc-butilnitronas- α -sustituidas 3D-I, método D:

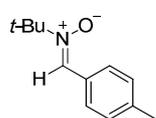


A una mezcla de hidrocloreto de *N*-terc-butilhidroxilamina (1.99 mmol), bicarbonato sódico (3.98 mmol) y MgSO₄ (3.98 mmol) en una mezcla de diclorometano /EtOH (10:1) (33 mL), se le adiciona el aldehído correspondiente (2.39 mmol). La mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante 20

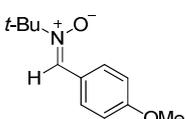
²⁹ P. DeShong, J. M. Leginus, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3421

⁹⁰ K. Shoka, P. M. Scaria, *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 2039.

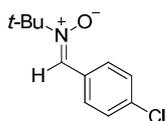
horas. Cuando la reacción se completa (controlada por TLC), se filtra a través de celita, se lava con diclorometano y el filtrado se concentra a presión reducida. La nitrona se separa y purifica por cromatografía en columna.



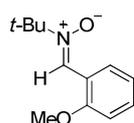
N-tert-butyl- α -(*p*-metilfenil)nitrona (3D): El producto se obtuvo siguiendo el método D como un sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica (hexano:Et₂O, 60:40) con un rendimiento del 85%. P.f. = 70–72 °C. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.⁹¹ ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.47-7.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.61 (s, 9H).



N-tert-butyl- α -(*p*-metoxifenil)nitrona (3E): El producto se obtuvo siguiendo el método D como un sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica (hexano:Et₂O, 60:40) con un rendimiento del 80%. P.f. = 94–95 °C. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.⁹² ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.29 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.61 (s, 9H).



N-tert-butyl- α -(*p*-clorofenil)nitrona (3F): El producto se obtuvo siguiendo el método D como un sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica (hexano:Et₂O, 50:50) con un rendimiento del 83%. P.f. = 69–71 °C. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.⁹² ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 1.61 (s, 9H).

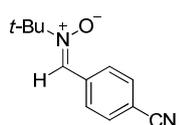


N-tert-butyl- α -(*o*-metoxifenil)nitrona (3G): El producto se obtuvo siguiendo el método D como un sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica (hexano:Et₂O, 50:50) con un rendimiento del 72%. P.f. = 68–69 °C. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.⁹³ ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.29 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.01-6.85 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.61 (s, 9H).

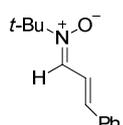
⁹¹ X. Song, Y. Qian, R. Ben, X. Lu, H.-L. Zhu, H. Chao, J. Zhao, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 6531.

⁹² M. M. Andrade, M. T. Barros, R. C. Pinto, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 10521.

⁹³ R. D. Hinton, E. G. Janzen, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2646.

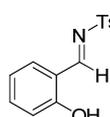


N-tert-butyl-α-(p-cianofenil)nitrona (3H): El producto se obtuvo siguiendo el método D como un sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica (hexano:Et₂O, 50:50) con un rendimiento del 80%. P.f. = 166–169 °C. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.⁹³ **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 8.45 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.25 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 1.62 (s, 9H).



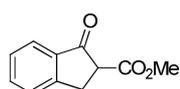
N-tert-butyl-α-estirilnitrona (3I): El producto se obtuvo siguiendo el método D como un sólido blanco tras purificación en columna cromatográfica (hexano:Et₂O, 50:50) con un rendimiento del 75%. P.f. = 105–108 °C. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.⁹⁴

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.29 (dd, *J* = 2.1, 7.6 Hz, 2H), 7.47-7.35 (m, 3H), 6.79-6.67 (d, *J* = 15.1 Hz, 2H), 1.62 (s, 9H).



N-Tosilsalicil imina (4): Una mezcla de salicilaldehído (12.0 mmol), *p*-toluensulfonamida (10.0 mmol), tamiz molecular 4Å activado (1.00 g/mmol), y una cantidad catalítica de resina ácida Amberlist 15, se aguita a reflujo de tolueno (10 mL) en un tubo sellado durante 18h. La mezcla

resultante se filtra sobre celita, lavándose con AcOEt (2x4 mL). Se elimina el disolvente del conjunto de filtrados a presión reducida y el residuo se tritura con una mezcla Et₂O:hexano 1:1, obteniéndose el producto como un sólido amarillo con un rendimiento del 95%. P.f. = 121-123 °C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** δ = 9.11 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.06-7.00 (m, 2H), 2.47 (s, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃):** δ = 171.4, 162.2, 145.0, 137.3, 135.4, 135.1 130.0, 127.9, 120.3, 117.9, 116.6, 21.7. **EMAR [M][†]:** calculada para C₁₄H₁₃NO₃S 275.0616; encontrada 275.0612.

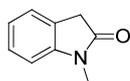


2,3-dihidro-1-oxo-1H-inden-2-carboxilato (5A): Sobre una disolución bajo argón de NaH (42.3 mmol) en tolueno (10 mL), se añade dimetilcarbonato (30.2 mmol). Sobre la mezcla se añade lentamente una disolución de 1-indanona (15.1 mmol) en tolueno (7 mL). A

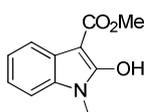
continuación se agita la mezcla a reflujo hasta que cesa la evolución de hidrógeno (1h). Se deja enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente y se añade ácido acético glacial (4 mL) con la aparición de un sólido. Se añade una disolución de H₂O-hielo hasta que se solubiliza todo el sólido, y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con tolueno (3x10 mL), y las fases orgánicas se lavan con H₂O (10 mL), salmuera (10 mL), se secan sobre MgSO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida. Tras purificación por columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 5:1), se obtuvo el producto como un sólido blanco con un rendimiento del 82%. P.f. = 60-62 °C.

⁹⁴ G. K. S. Prakash, Z. Zhang, F. Wang, M. Rahm, C. Ni, M. Iulicci, R. Haiges, G. A. Olah, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 831.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (dd, J = 4.1, 8.3 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 4.1, 17.3 Hz, 1H), 3.37 (dd, J = 8.3, 17.3 Hz, 1H). **^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3):** δ = 199.4, 169.5, 153.6, 135.4, 135.2, 127.8, 126.5, 124.7, 56.1, 52.7, 30.3. **EMAR [M] $^+$:** calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3$ 190.0630; encontrada 190.0631.



***N*-Metiloxindol:** Una suspensión de NaH (22.5 mmol) en xileno (40 mL) se calienta a 130 °C. Tras 15 min., se añade lentamente oxindol (22.5 mL) durante 5 minutos, y la mezcla se agita a reflujo durante 1h. Se añade Me_2SO_4 (22.5 mmol) y la disolución se vuelve naranja transparente tras efervescencia. Se agita la mezcla durante 1h, se enfría a temperatura ambiente y se diluye con AcOEt. Se lava la fase orgánica con salmuera (2x15 mL), se seca con MgSO_4 y se evapora el disolvente a presión reducida. Tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 3:1) se obtuvo el producto como un sólido amarillo con un rendimiento del 71%. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.^{32a} **^1H RMN (300 MHz, CDCl_3):** δ = 7.31-7.23 (m, 2H), 7.04 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.21 (s, 3H).

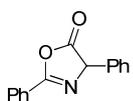


***N*-Metil-3-(carboximetil)oxindol (5C):** Una suspensión de NaH (22.5 mmol) en xileno (40 mL) se calienta a 130 °C. Tras 15 min., se añade lentamente oxindol (22.5 mL) durante 5 minutos, y la mezcla se agita a reflujo durante 1h. Se añade Me_2SO_4 (22.5 mmol) y la disolución se vuelve naranja transparente tras efervescencia. Se agita la mezcla durante 1h, se enfría a temperatura ambiente y se diluye con AcOEt. Se lava la fase orgánica con salmuera (2x15 mL), se seca con MgSO_4 y se evapora el disolvente a presión reducida. Tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 3:1) se obtuvo el *N*-metiloxindol como un sólido amarillo con un rendimiento del 71%. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.^{32a} **^1H RMN (300 MHz, CDCl_3):** δ = 7.31-7.23 (m, 2H), 7.04 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.21 (s, 3H).

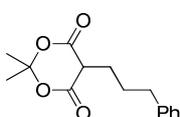
Sobre una disolución a -78 °C de HMDSLi (7.8 mmol, 1M en THF) en THF (10 mL), se añade una disolución de *N*-metiloxindol (3.4 mmol) en THF (5 mL), y se agita la mezcla a esa temperatura durante 35 min. Se calienta la mezcla a 0 °C durante 25 min. y se añade lentamente sobre una disolución de *t*-butil cianoformato (1.42 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agita durante 1h a 0 °C, y a continuación de hidroliza con una disolución saturada de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac})}$ (15 mL). Se añade HCl (1M) hasta pH ácido, y se extrae la mezcla con Et_2O (3x15 mL). La fase orgánica se lava con HCl (1M) (2x10 mL), H_2O (2x10 mL), $\text{NaCl}_{(\text{ac})}$ (3x 10 mL), se seca sobre MgSO_4 , y se elimina el disolvente a presión reducida. El producto se obtuvo como un sólido amarillo con un 91% de rendimiento. **P.f.** = 122-124 °C. **^1H RMN (300 MHz, CDCl_3):** δ = 7.34-7.29 (m, 2H), 7.06 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (d,

³² a) X.-H. Xu, X. Wang, G.-k. Liu, E. Tokunaga, N. Shibata, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2544

$J = 8.7$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.20 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.6, 167.4, 144.6, 129.3, 124.5, 123.3, 122.9, 108.5, 53.0, 52.2, 26.5$. EMAR $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NO}_3\text{Na}$ 228.0631; encontrada 228.0633.

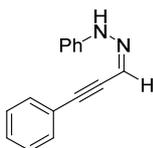


2,4-Difenil-2-oxazolin-5-ona (5D): Sobre una disolución bajo argón a temperatura ambiente de *n*-benzoil-fenilglicina (10.0 mmol) en diclorometano (20 mL) se añade TFAA (10.9 mmol) y la mezcla se agita durante 2h. Se hidroliza la reacción con una disolución saturada de NaHCO_3 (25 mL), y la fase acuosa se extrae con diclorometano (2x 5 mL). Las fases orgánicas se secan sobre MgSO_4 y se elimina el disolvente a presión reducida. El producto se obtuvo como un sólido amarillo con un rendimiento del 85%. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.⁹⁵ ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.13\text{-}8.07$ (m, 2 H), 7.65-7.58 (m, 1 H), 7.56-7.49 (m, 2 H), 7.47-7.32 (m, 5 H), 5.54 (s, 1 H).



2,2-Dimetil-5-(3-fenilpropil)-1,3-dioxano-4,6-diona (5G): Sobre una disolución de ácido de Meldrum (13.8 mmol) y prolina (2.8 mmol) en diclorometano (20 mL) se añade el 3-fenilpropinal (13.8 mmol) y el éster de Hantzsch (13.8 mmol), y la mezcla se agita durante 1 día (la disolución se vuelve transparente). Tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 15:1), se obtuvo el producto como un sólido blanco con un rendimiento del 51%. P.f. = 70-72 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.41\text{-}7.36$ (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 3H), 3.59 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.49 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.29-2.21 (m, 2H), 1.96-1.88 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.82 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.4, 141.4, 128.3, 128.2, 125.9, 104.7, 45.9, 35.7, 28.3, 27.9, 26.6, 26.1$. EMAR $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$ 285.1097; encontrada 285.1105.

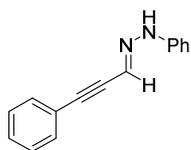
5.3. Ensayos preliminares



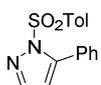
(Z)-1-Fenil-2-(3-fenilprop-2-in-1-iliden)hidracina: Sobre una disolución de 3-fenilpropinal (0.3 mmol) y fenilhidracina (0.2 mmol) en tolueno (2 mL), se añade DMAP (0.02 mmol), y se agita la mezcla a 40 °C durante 16 h. Una vez que la reacción ha terminado (seguida por TLC), se enfría la mezcla y el producto se purifica por columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 9:1). El producto se obtuvo como aceite amarillo con un rendimiento del 57%. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.⁹⁶ ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.72$ (s, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.44-7.42 (m, 3H), 7.33 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.66 (s, 1H).

⁹⁵ A. D. Melhado, M. Luparia, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12638.

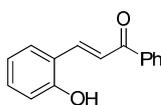
⁹⁶ M. Zora, A. Kivrak, C. Yazici, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6726.



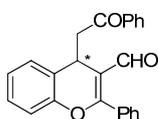
(E)-1-Fenil-2-(3-fenilprop-2-in-1-iliden)hidracina: Sobre una disolución de 3-fenilpropinal (0.3 mmol) y fenilhidracina (0.2 mmol) en tolueno (2 mL), se añade *t*BuOK (0.02 mmol), y se agita la mezcla a 40 °C durante 16 h. Una vez que la reacción ha terminado (seguida por TLC), se enfría la mezcla y el producto se purifica por columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 9:1). El producto se obtuvo como aceite amarillo con un rendimiento del 30%. $^1\text{H RMN (300 MHz, CDCl}_3\text{)}$: δ = 8.06 (s, 1H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.35-7.25 (m, 5H), 7.13-7.07 (m, 3H), 6.92 (t, J = 7.3 Hz, 1H). $^{13}\text{C RMN (75 MHz, CDCl}_3\text{)}$: δ = 143.3, 131.6, 129.3, 128.7, 128.3, 122.5, 121.0, 119.3, 113.1, 92.1, 85.5. **EMAR [M+H]⁺**: calculada para C₁₅H₁₃N₂ 221.1073; encontrada 221.1081.



5-Fenil-1-tosil-1H-pirazol: Sobre una disolución de 3-fenilpropinal (0.3 mmol) y *N*-tosilhidracina (0.2 mmol) en tolueno (2 mL), se añade DMAP (0.02 mmol), y se agita la mezcla a 40 °C durante 16 h. Una vez que la reacción ha terminado (seguida por TLC), se enfría la mezcla y el producto se purifica por columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 9:1). El producto se obtuvo como sólido amarillo con un rendimiento del 55%. $^1\text{H RMN (300 MHz, CDCl}_3\text{)}$: δ = 7.70 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.40-7.37 (m, 5H), 7.22 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 2.39 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN (75 MHz, CDCl}_3\text{)}$: δ = 147.8, 145.4, 143.7, 134.8, 130.1, 129.6, 129.5, 129.4, 128.0, 127.7, 111.5, 22.6.



3-(2-hidroxifenil)-1-fenilpropenona: Sobre una disolución de acetofenona (20.0 mmol) y salicilaldehído (20.0 mmol) en EtOH (25 mL) a temperatura ambiente, se añade una disolución acuosa de NaOH al 40% (5 mL). Se agita la mezcla a reflujo durante 2h. La mezcla se vuelca sobre H₂O fría y se neutraliza la mezcla con una disolución de HCl (2M). El precipitado amarillo se filtra, se lava con EtOH frío y se seca a vacío. Se obtuvo el producto como un sólido amarillo con un rendimiento del 67%. **P.f.** = 151-153 °C. $^1\text{H RMN (300 MHz, CDCl}_3\text{)}$: δ = 8.28 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.66-7.53 (m, 4H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.01 (d, J = 7.7 Hz, 2H). $^{13}\text{C RMN (75 MHz, CDCl}_3\text{)}$: δ = 192.5, 156.1, 141.6, 138.3, 132.9, 131.9, 129.4, 128.7, 128.6, 122.6, 122.2, 120.8, 116.8. **EMAR [M+Na]⁺**: calculada para C₁₅H₁₂O₂Na 247.0735; encontrada 247.0757.

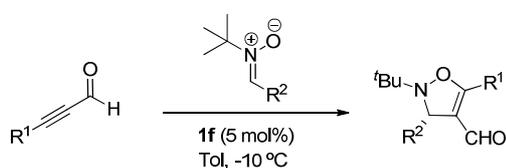


4-(2-oxo-2-feniletíl)-2-fenil-4H-cromen-3-carbaldehído: Sobre una disolución de 3-(2-hidroxifenil)-1-fenilpropenona (0.2 mmol) y el catalizador **1e** (0.04 mmol) en tolueno (0.2 mL) a temperatura ambiente, se añade el aldehído **2a** (0.4 mmol) y se agita la mezcla hasta desaparición del material de partida (seguido por TLC). Se purifica la mezcla en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 8:1), aislándose el producto deseado como un aceite amarillo con un 20% de rendimiento. El *ee*

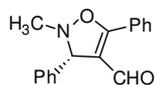
se determinó mediante HPLC quiral empleando la columna quiral IC [hexano/*i*PrOH (90:10)]; flujo 1.0 mL/min; $t_{\text{minor}} = 5.5$ min, $t_{\text{mayor}} = 5.9$ min (*e.e.* = 92%). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.65$ (s, 1H), 8.02 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.66-7.48 (m, 8H), 7.39-7.28 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 2H), 4.73 (dd, $J = 4.2, 7.1$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 7.3, 15.7$ Hz, 1H), 3.43 (dd, $J = 4.2, 15.7$ Hz, 1H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 197.9, 190.7, 168.8, 150.8, 137.1, 133.0, 131.3, 131.2, 130.3, 129.1, 128.6, 128.5, 128.3, 128.0, 125.3, 124.5, 116.6, 116.2, 46.3, 29.3$. EMAR $[\text{M}]^+$: calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{O}_3$ 353.1178; encontrada 353.1179.

5.4. Síntesis de 4-isoxazolinas:

Procedimiento general para la síntesis de 4-isoxazolinas, método E:

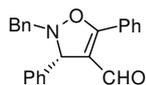


A una disolución a -10 °C del catalizador **1f** o **1d** (0,01 mmol) (según se indique en cada caso) y la nitrona **5** (0.2 mmol) en tolueno (0.4 mL), se añade el alquinal **2** (0.24 mmol). Cuando la reacción ha terminado (seguida por TLC) se evapora el disolvente, se analiza el crudo de reacción por ^1H -RMN y se purifica el producto mediante columna cromatográfica (el eluyente se indica en cada caso).



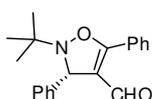
(S)-2-Metil-3,5-difenil-2,3-dihidroisoxazol-4-carbaldehido (6Aa): El producto se obtuvo siguiendo el método E empleando el catalizador **1f**, como un aceite amarillo con un rendimiento mayor del 99%, tras purificación en columna cromatográfica (hexano:Et₂O,

10:1). El *ee* se determinó mediante HPLC quiral empleando la columna quiral IC [hexano/*i*PrOH (90:10)]; flujo 1.0 mL/min; $t_{\text{minor}} = 14.1$ min, $t_{\text{mayor}} = 17.8$ (*r.e.* = 81:19). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 138.3$ ($c = 1.0, \text{CH}_2\text{Cl}_2$); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.84$ (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.65-7.51 (m, 5H), 7.42-7.51 (m, 3H), 5.25 (s, 1H), 3.10 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 185.6, 168.0, 140.3, 132.2, 129.3, 129.0, 128.5, 127.8, 126.9, 126.2, 116.3, 74.3, 47.0$. EMAR $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ 265.1103; encontrada 265.1106.

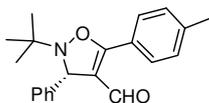


(S)-2-Bencil-3,5-difenil-2,3-dihidroisoxazol-4-carbaldehido (6Ba): El producto se obtuvo siguiendo el método E empleando el catalizador **1f**, como un aceite amarillo con un

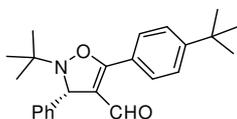
rendimiento mayor del 99%, tras purificación en columna cromatográfica (hexano:Et₂O, 10:1). El *ee* se determinó mediante HPLC quiral empleando la columna quiral IC [hexano/*i*PrOH (90:10)]; flujo 1.0 mL/min; $t_{\text{minor}} = 12.6$ min, $t_{\text{mayor}} = 15.7$ min, (*r.e.* = 88:12). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -55.9$ ($c = 0.125$ en CH₂Cl₂); **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)**: $\delta = 9.61$ (s, 1H), 7.77 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.68-7.36 (m, 13H), 5.55 (s, 1H), 4.58 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H) **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)**: $\delta = 185.6, 168.6, 140.5, 135.1, 132.3, 129.5$ (2C), 129.0, 128.6, 128.5, 128.0, 127.8, 127.0, 126.3, 116.6, 71.2, 63.4. **EMAR [M+H]⁺**: calculada para C₂₁H₂₄NO₂ 342.1494; encontrada 342.1506.



(S)-2-*tert*-Butil-3,5-difenil-2,3-dihidroisoxazol-4-carbaldehido (6Ca): El producto se obtuvo siguiendo método E empleando el catalizador **1f**, como un sólido amarillo con un rendimiento mayor del 99%, tras purificación en columna cromatográfica (hexano:Et₂O, 10:1). **P.f.** = 96-98 °C. El *ee* se determinó mediante HPLC quiral empleando la columna quiral IC [hexano/*i*PrOH (90:10)]; flujo 1.0 mL/min; $t_{\text{minor}} = 9.1$ min, $t_{\text{mayor}} = 12.4$ min (*r.e.* = 95:5). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 329.8$ ($c = 1.0$ en CH₂Cl₂); **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)**: $\delta = 9.69$ (s, 1H), 7.71 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.48-7.61 (m, 5H), 7.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 1.25 (s, 9H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)**: $\delta = 185.0, 168.9, 142.6, 132.0, 129.1, 128.9, 128.4, 127.4, 127.3, 126.2, 117.7, 66.1, 61.8, 25.0$. **EMAR [M+H]⁺**: calculada para C₂₀H₂₂NO₂ 308.1651; encontrada 308.1651.

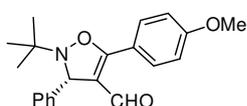


(S)-2-*tert*-Butil-3-fenil-5-*p*-tolil-2,3-dihidroisoxazol-4-carbaldehido (6Cb): El producto se obtuvo siguiendo el método empleando el catalizador **1f**, como un aceite amarillo con un rendimiento del 90%, tras purificación en columna cromatográfica (hexano:Et₂O, 10:1). El *ee* se determinó mediante HPLC quiral empleando la columna quiral IC [hexano/*i*PrOH (90:10)]; flujo 1.0 mL/min; $t_{\text{minor}} = 10.6$ min, $t_{\text{mayor}} = 12.5$ min (*r.e.* = 95:5). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 241.4$ ($c = 0.5$ en CH₂Cl₂); **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)**: $\delta = 9.61$ (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.28-7.17 (m, 5H), 5.51 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.17 (s, 9H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)**: $\delta = 185.0, 169.2, 142.8, 142.7, 129.7, 129.0, 128.4, 127.4, 127.2, 123.3, 117.4, 66.0, 61.8, 25.0, 21.6$. **EMAR [M+H]⁺**: calculada para C₂₁H₂₄NO₂ 322.1807; encontrada 322.1797.



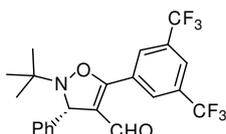
(S)-2-*tert*-Butil-3-fenil-5-(4-*t*-butilfenil)-2,3-dihidroisoxazol-4-carbaldehido (6Cb): El producto se obtuvo siguiendo el método E empleando el catalizador **1f**, como un sólido amarillo con un rendimiento mayor del 99%, tras purificación en columna cromatográfica (hexano:Et₂O, 10:1). **P.f.** = 104-107 °C. El *ee* se determinó mediante HPLC quiral empleando la columna quiral IC [hexano/*i*PrOH (90:10)]; flujo 1.0 mL/min; $t_{\text{minor}} = 7.8$ min, $t_{\text{mayor}} = 8.7$ min (*r.e.* = 95:5). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 274.4$ ($c = 1.0$ en CH₂Cl₂); **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)**: $\delta = 9.64$ (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.42-7.47 (m, 4H), 7.28-7.16 (m, 3H),

5.51 (s, 1H), 1.29 (s, 9H), 1.17 (s, 9H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 185.0, 169.0, 155.8, 142.7, 128.9, 128.4, 127.4, 127.3, 126.0, 123.3, 117.5, 66.1, 61.8, 35.1, 31.1, 25.0. EMAR $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{NO}_2$ 364.2277; encontrada 364.2275.



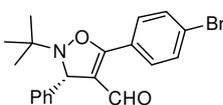
(S)-2-tert-Butil-3-fenil-5-(4-metoxifenil)-2,3-dihidroisoxazol-4-carbaldehido (6Ce):

El producto se obtuvo siguiendo el método E empleando el catalizador **1f**, como un aceite amarillo con un rendimiento mayor del 99%, tras purificación en columna cromatográfica (hexano:Et₂O, 10:1). El *ee* se determinó mediante HPLC quiral empleando la columna quiral IC [hexano/*i*PrOH (90:10)]; flujo 1.0 mL/min; $t_{\text{minor}} = 15.7$ min, $t_{\text{mayor}} = 18.0$ min (*r.e.* = 95:5). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 259.5$ ($c = 1.0$ en CH_2Cl_2); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.70 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.62 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.25 (s, 9H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 184.9, 168.9, 162.7, 142.8, 130.8, 128.4, 127.3, 127.2, 118.4, 116.9, 114.5, 66.0, 61.8, 55.5, 25.0. EMAR $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ 338.1756; encontrada 338.1757.



(S)-2-tert-Butil-3-fenil-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidroisoxazol-4-carbaldehido (6Cg):

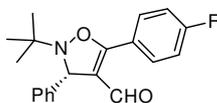
El producto se obtuvo siguiendo el método E empleando el catalizador **1f**, como un sólido amarillo con un rendimiento del 80%, tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 10:1). P.f. = 130-136 °C. El *ee* se determinó mediante HPLC quiral empleando la columna quiral IC [hexano/*i*PrOH (90:10)]; flujo 1.0 mL/min; $t_{\text{minor}} = 5.0$ min, $t_{\text{mayor}} = 5.5$ min (*r.e.* = 94:6). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 254.0$ ($c = 1.0$ en CH_2Cl_2); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.66 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 13.3$ Hz, 2 H), 7.52 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 1.25 (s, 9H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 183.6, 164.1, 141.9, 132.9 (c , $J_{\text{C-F}} = 21.6$ Hz), 128.8 (c , $J_{\text{C-F}} = 2.5$ Hz), 128.6, 127.8, 127.4, 125.4 (c , $J_{\text{C-F}} = 2.3$ Hz), 124.5, 120.9 (c , $J_{\text{C-F}} = 161.7$ Hz), 119.3, 66.7, 62.1, 25.0. EMAR $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{F}_6$ 444.1388; encontrada 444.1400. Análisis Elemental calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{F}_6$ C, 59.60; H, 4.32; N, 3.16. Encontrado: C, 59.77; H, 4.37; N, 2.90.



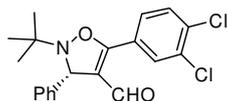
(S)-2-tert-Butil-3-fenil-5-(4-bromofenil)-2,3-dihidroisoxazol-4-carbaldehido (6Ch):

El producto se obtuvo siguiendo el método E empleando el catalizador **1f**, como un aceite amarillo con un rendimiento del 85%, tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 10:1). El *ee* se determinó mediante HPLC quiral empleando la columna quiral IC [hexano/*i*PrOH (90:10)]; flujo 1.0 mL/min; $t_{\text{minor}} = 11.4$ min, $t_{\text{mayor}} = 12.5$ min (*r.e.* = 90:10). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 36.7$ ($c = 1.0$ en CH_2Cl_2); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.66 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H),

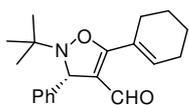
7.26-7.37 (m, 3H), 5.60 (s, 1H), 1.25 (s, 9H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 185.0, 167.4, 142.4, 132.4, 130.4, 128.5, 127.5, 127.3, 126.8, 125.1, 118.1, 66.2, 61.9, 25.0. EMAR $[\text{M}]^+$: calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{Br}$ 385.0677; encontrada 385.0677.



(S)-2-tert-Butil-3-fenil-5-(4-fluorofenil)-2,3-dihidroisoxazol-4-carbaldehido (6Ci): El producto se obtuvo siguiendo el método E empleando el catalizador **1f**, como un sólido amarillo con un rendimiento del 96%, tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 10:1). P.f. = 64-66 °C. El *ee* se determinó mediante HPLC quiral empleando la columna quiral IC [hexano/*i*PrOH (90:10)]; flujo 1.0 mL/min; t_{minor} = 9.2 min, t_{mayor} = 10.5 min (*r.e.* = 95:5). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = 65.1 (c = 1.0 en CH_2Cl_2); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.67 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 8.6, 5.3 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.19-7.29 (m, 3H), 5.60 (s, 1H), 1.25 (s, 9H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 184.7, 167.7, 163.2, 142.5, 131.3 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 35.2 Hz), 128.5, 127.5, 127.2, 122.4 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 13.9 Hz), 117.7, 116.5 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 87.7 Hz), 66.1, 61.8, 25.0. EMAR $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{F}$ 348.1370; encontrada 348.1372.

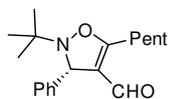


(S)-2-tert-Butil-3-fenil-5-(3,4-diclorofenil)-2,3-dihidroisoxazol-4-carbaldehido (6Cj): El producto se obtuvo siguiendo el método E empleando el catalizador **1f**, como un aceite amarillo con un rendimiento mayor del 99%, tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 10:1). El *ee* se determinó mediante HPLC quiral empleando la columna quiral IC [hexano/*i*PrOH (90:10)]; flujo 1.0 mL/min; t_{minor} = 19.6 min, t_{mayor} = 21.5 min (*r.e.* = 95:5). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = 257.3 (c = 1.0 en CH_2Cl_2); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.66 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.61-7.49 (m, 4H), 7.24-7.37 (m, 3H), 5.60 (s, 1H), 1.23 (s, 9H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 184.2, 165.7, 142.2, 136.6, 133.8, 131.1, 130.6, 128.5, 128.0, 127.6, 127.3, 126.1, 118.5, 66.3, 62.0, 25.0. EMAR $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{Cl}_2$ 376.0871; encontrada 376.0877.



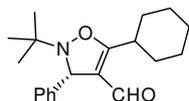
(S)-2-tert-Butil-3-fenil-5-ciclohexenil-2,3-dihidroisoxazol-4-carbaldehido (6Cl): El producto se obtuvo siguiendo el método E empleando el catalizador **1f**, como un aceite amarillo con un rendimiento del 72%, tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 10:1). El *ee* se determinó mediante HPLC quiral empleando la columna quiral IC [hexano/*i*PrOH (90:10)]; flujo 1.0 mL/min; t_{minor} = 8.8 min, t_{mayor} = 13.8 min (*r.e.* = 97:3). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = 182.6 (c = 1.0 en CH_2Cl_2); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.60 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.20-7.33 (m, 3H), 6.48-6.51 (m, 1H), 5.44 (s, 1H), 2.40-2.49 (m, 1H), 2.25-2.34 (m, 3H), 1.58-1.80 (m, 4H), 1.16 (s, 9H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 184.5, 171.4, 142.9, 138.1,

128.4, 127.3, 127.2, 125.7, 117.6, 65.6, 61.6, 26.3, 25.9, 24.9, 21.9, 21.4. **EMAR [M]⁺**: calculada para C₂₀H₂₅NO₂ 311.1882; encontrada 311.1896.



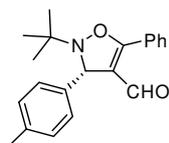
(S)-2-tert-Butil-3-fenil-5-pentil-2,3-dihidroisoxazol-4-carbaldehido (6Cm): El producto se obtuvo siguiendo el método E empleando el catalizador **1f**, como un aceite amarillo con un rendimiento del 58%, tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 10:1). El

ee se determinó mediante HPLC quiral empleando la columna quiral IC [hexano/*i*PrOH (90:10)]; flujo 1.0 mL/min; $t_{\text{minor}} = 10.1$ min, $t_{\text{mayor}} = 13.1$ min (*r.e.* = 90:10). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 16.8$ ($c = 1.0$ en CH₂Cl₂); **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)**: $\delta = 9.64$ (s, 1H), 7.42 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.23-7.34 (m, 3H), 5.40 (s, 1H), 2.64 (dt, $J = 3.1, 7.5$ Hz, 2H), 1.68-1.79 (m, 2H), 1.34-1.48 (m, 4H), 1.15 (s, 9H), 0.93 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)**: $\delta = 182.9, 173.0, 142.8, 128.3, 127.4, 127.3, 117.6, 65.5, 61.4, 34.4, 27.0, 25.2, 24.9, 22.2, 13.8$. **EMAR [M+H]⁺**: calculada para C₁₉H₂₈NO₂ 302.2120; encontrada 302.2119.



(S)-2-tert-Butil-3-fenil-5-ciclohexil-2,3-dihidroisoxazol-4-carbaldehido (6Cn): El producto se obtuvo siguiendo el método E empleando el catalizador **1f**, como un aceite amarillo con un rendimiento del 56%, tras purificación en columna cromatográfica

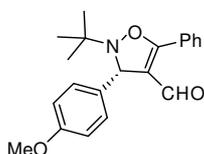
(hexano:AcOEt, 10:1). El *ee* se determinó mediante HPLC quiral empleando la columna quiral IC [hexano/*i*PrOH (90:10)]; flujo 1.0 mL/min; $t_{\text{minor}} = 12.3$ min, $t_{\text{mayor}} = 14.0$ min (*r.e.* = 92:8). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -243.5$ ($c = 1.0$ en CH₂Cl₂); **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)**: $\delta = 9.62$ (s, 1H), 7.37 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.32-7.18 (m, 3H), 5.37 (s, 1H), 2.93 (tt, $J = 3.1, 11.8$ Hz, 1H), 1.93-1.86 (m, 4H), 1.77-1.62 (m, 4H), 1.42-1.26 (m, 2H), 1.14 (s, 9H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)**: $\delta = 182.5, 176.5, 142.8, 128.3, 127.2, 127.2, 116.0, 65.4, 61.5, 35.9, 30.6, 30.4, 25.8, 25.7, 25.4, 24.8$. **EMAR [M]⁺**: calculada para C₂₀H₂₇NO₂ 313.3042; encontrada 313.3050.



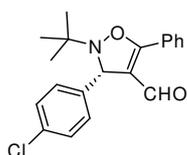
(S)-2-tert-Butil-3-(*p*-tolil)-5-fenil-2,3-dihidroisoxazol-4-carbaldehido (6Da): El producto se obtuvo siguiendo el método E empleando el catalizador **1d**, como un sólido amarillo con un rendimiento del 69%, tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 10:1). **P.f.**

= 98-102 °C. El *ee* se determinó mediante HPLC quiral empleando la columna quiral IC [hexano/*i*PrOH (90:10)]; flujo 1.0 mL/min; $t_{\text{minor}} = 7.9$ min, $t_{\text{mayor}} = 13.2$ min (*r.e.* = 94:6 con el catalizador **1d**, y *r.e.* = 93:7 con el catalizador **1f**). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -326.9$ ($c = 1.0$ en CH₂Cl₂); **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)**: $\delta = 9.70$ (s, 1H), 7.72 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 7.62-7.49 (m, 3H), 7.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.59 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.27 (s, 9H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)**: $\delta = 185.0, 168.8, 139.7, 137.0, 132.0, 129.1, 129.0, 129.0, 127.1,$

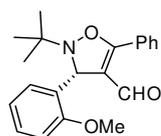
126.2, 117.8, 65.9, 61.8, 25.0, 21.1. **EMAR** $[M+H_3O^++Na]^+$: calculada para $C_{20}H_{24}NO_3Na$ 364.1889; encontrada 364.1338.



(S)-2-tert-Butil-3-(4-metoxifenil)-5-fenil-2,3-dihidroisoxazol-4-carbaldehido (6Ea): El producto se obtuvo siguiendo el método E empleando el catalizador **1d**, como un aceite amarillo con un rendimiento del 90%, tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 10:1). El *ee* se determinó mediante HPLC quiral empleando la columna quiral IC [hexano/*i*PrOH (90:10)]; flujo 1.0 mL/min; $t_{\text{minor}} = 15.0$ min, $t_{\text{mayor}} = 26.7$ min (*r.e.* = 94:6 con el catalizador **1d**, y *r.e.* = 93:7 con el catalizador **1f**). $[\alpha]_D^{20} = 217.0$ ($c = 1.0$ en CH_2Cl_2); 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 9.68$ (s, 1H), 7.69 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.59-7.47 (m, 3H), 7.42 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.56 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.24 (s, 9H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 185.0, 168.8, 158.9, 134.9, 132.0, 129.0, 128.9, 128.4, 126.2, 117.8, 113.8, 65.6, 61.7, 55.2, 25.0$. **EMAR** $[M+H]^+$: calculada para $C_{21}H_{24}NO_3$ 338.1750; encontrada 338.1745.

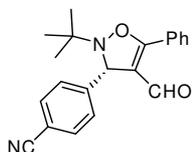


(S)-2-tert-Butil-3-(4-clorofenil)-5-fenil-2,3-dihidroisoxazol-4-carbaldehido (6Fa): El producto se obtuvo siguiendo el método E empleando el catalizador **1d**, como un aceite amarillo con un rendimiento del 80%, tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 10:1). El *ee* se determinó mediante HPLC quiral empleando la columna quiral IC [hexano/*i*PrOH (90:10)]; flujo 1.0 mL/min; $t_{\text{minor}} = 6.8$ min, $t_{\text{mayor}} = 8.8$ min (*r.e.* = 93:7 con el catalizador **1d**, y *r.e.* = 85:15 con el catalizador **1f**). $[\alpha]_D^{20} = -326.9$ ($c = 1.0$ en CH_2Cl_2); 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 9.68$ (s, 1H), 7.70 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.63-7.48 (m, 3H), 7.49 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.59 (s, 1H), 1.25 (s, 9H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 184.9, 168.9, 141.2, 133.5, 132.2, 129.0, 129.0, 128.7, 128.5, 126.0, 117.4, 65.5, 61.8, 24.9$. **EMAR** $[M]^+$: calculada para $C_{20}H_{20}NO_2Cl$ 341.1183; encontrada 341.1193.



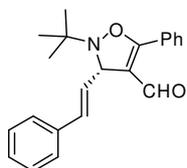
(S)-2-tert-Butil-3-(2-metoxifenil)-5-fenil-2,3-dihidroisoxazol-4-carbaldehido (6Ga): El producto se obtuvo siguiendo el método E empleando el catalizador **1d**, como un aceite amarillo con un rendimiento del 90%, tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 10:1). El *ee* se determinó mediante HPLC quiral empleando la columna quiral IC [hexano/*i*PrOH (90:10)]; flujo 1.0 mL/min; $t_{\text{minor}} = 15.0$ min, $t_{\text{mayor}} = 26.7$ min (*r.e.* = 88:12 con el catalizador **1d**, y *r.e.* = 86:14 con el catalizador **1f**). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 9.68$ (s, 1H), 7.70 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.48-7.62 (m, 5H), 7.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.59 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.24 (s, 9H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 185.0, 168.9, 141.2,$

133.2, 132.2, 129.1, 129.0, 128.7, 128.5, 126.0, 117.4, 65.6, 61.8, 25.0. **EMAR [M+H]⁺**: calculada para C₂₁H₂₄NO₃ 338.1750; encontrada 338.1766.



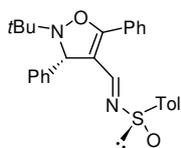
(S)-4-(2-*tert*-Butil-4-formil-5-fenil-2,3-dihidroisoxazol-3-il)benzotrilo (6Ha): El producto se obtuvo siguiendo el método E empleando el catalizador **1d**, como un aceite amarillo con un rendimiento mayor del 89%, tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 10:1). El *ee* se determinó mediante HPLC quiral empleando la columna

quiral IC [hexano/*i*PrOH (90:10)]; flujo 1.0 mL/min; $t_{\text{minor}} = 30.3$ min, $t_{\text{mayor}} = 43.3$ min (*r.e.* = 66:33 con el catalizador **1d**, y *r.e.* = 83:17 con el catalizador **1f**). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -253.7$ ($c = 1.0$ en CH₂Cl₂); **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)**: $\delta = 9.77$ (s, 1H), 7.83-7.69 (m, 7H), 7.64 (d, $J = 7.7$ Hz, 2 H) 5.76 (s, 1H), 1.35 (s, 9H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)**: $\delta = 184.9, 169.2, 147.8, 132.5, 132.3, 129.2, 129.1, 128.2, 125.7, 118.9, 116.9, 111.2, 65.8, 62.0, 25.0$. **EMAR [M+H]⁺**: calculada para C₂₁H₂₄N₂O₂ 333.1603; encontrada 333.1591.



(S,E)-2-*tert*-Butil-5-fenil-3-estiril-2,3-dihidroisoxazol-4-carbaldehido (6Ia): El producto se obtuvo siguiendo el método E empleando el catalizador **1d**, como un aceite amarillo con un rendimiento del 96%, tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 10:1). El *ee* se determinó mediante HPLC quiral empleando la columna

quiral IC [hexano/*i*PrOH (90:10)]; flujo 1.0 mL/min; $t_{\text{minor}} = 8.6$ min, $t_{\text{mayor}} = 13.4$ min (*r.e.* = 87:13 con el catalizador **1d**, y *r.e.* = 80:20 con el catalizador **1f**). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 196.5$ ($c = 1.0$ en CH₂Cl₂); **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)**: $\delta = 9.63$ (s, 1H), 7.58 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.50-7.37 (m, 3H), 7.33 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.32 (dd, $J = 6.0, 15.8$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.16 (s, 9H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)**: $\delta = 185.3, 169.2, 136.9, 132.1, 130.6, 129.0, 129.0, 128.8, 128.4, 127.5, 126.7, 126.4, 116.0, 64.3, 61.6, 25.0$. **EMAR [M+H]⁺**: calculada para C₂₂H₂₄NO₂ 334.1807; encontrada 334.1802.



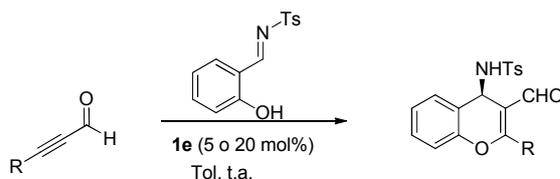
(E)-N-(((S)-2-*tert*-butil-3,5-difenil-2,3-dihidroisoxazol-4-il)metileno)-(S)-*p*-tolilsulfonamida (7): A una disolución de **6Ca** (0.08 mmol) en diclorometano (0.5 mL) se añade (*S*)-*p*-tolilsulfonamida (0.08 mmol) y tetraetóxido de titanio (IV) (0.081 mmol), y se agita la disolución a 40 °C durante 20 horas. Después se añaden 10 mL de MeOH y unas gotas de

NaHCO₃ hasta observar la aparición de un precipitado blanco. La mezcla se filtra sobre celita, y el disolvente se elimina a vacío. El producto se obtuvo como un sólido amarillo tras cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 4:1), con un rendimiento del 69%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +510.7$ ($c = 1.0$ en CH₂Cl₂); **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)**: $\delta = 8.60$ (s, 1H), 7.67 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 2H), 7.53-7.47 (m, 8H), 7.36-7.27 (m, 4H), 5.49 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.18 (s, 9H). **¹³C**

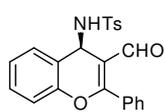
RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 164.1, 154.0, 143.2, 142.7, 141.2, 131.5, 129.6, 129.1, 128.7, 128.2, 127.6, 127.4, 126.6, 124.9, 113.0, 67.5, 61.6, 25.0, 21.4. EMAR [M+H]⁺: calculada para C₂₇H₂₉N₂O₂S 445.1958; encontrada 445.1944.

5.5. Síntesis de 4-amino-4H-cromenos

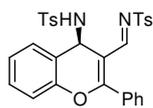
Procedimiento general para la síntesis de 4-amino-4H-cromenos, método F:



En un vial se adiciona el catalizador **1c** (0.04 mmol o 0.01 mmol) y la *N*-tosilsalicilimina **3** (0.2 mmol) y se disuelven en tolueno (0.2 mL). Se añade el alquinal **2** (0.4 mmol) y se agita la mezcla hasta que se observa la desaparición de **3** (seguida por TLC y confirmado por ¹H RMN, normalmente 2h). Se evapora el disolvente de la reacción y se purifica el producto mediante columna cromatográfica empleando el eluyente indicado en cada caso.

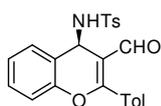


(S)-N-(3-Formil-2-fenil-4H-cromen-4-il)-4-tolilsulfonamida (8a). El producto se obtuvo siguiendo el método F, como un aceite amarillo con un rendimiento del 80% tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 4:1). El *ee* se determinó mediante HPLC quiral empleando la columna quiral IB [hexano/*i*PrOH (90:10)]; flujo 1.0 mL/min; $t_{\text{mayor}} = 34.4$ min, $t_{\text{minor}} = 20.1$ min (98% *ee*). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -55.0$ ($c = 0.5$, CH₂Cl₂). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.39 (s, 1H), 7.58-6.92 (m, 13H), 5.53 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.36 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 190.4, 168.5, 151.0, 142.8, 139.0, 131.6, 130.6, 130.4, 130.3, 129.4, 129.1, 128.5, 127.0, 125.4, 119.6, 116.8, 113.6, 45.0, 21.5. EMAR [M+Na]⁺: calculada para C₂₃H₁₉NO₄NaS: 428.0927. Encontrada: 428.0908.



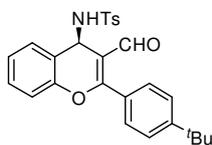
(S,E)-4-Metil-N-([4-(4-metilfenilsulfonamido)-2-fenil-4H-chromen-3-il]metilen)bencenosulfonamida (8a'): El producto se obtuvo siguiendo el método F, empleando 1 equivalente de **2a** y 2 equivalentes de **3**, como un sólido amarillo con un rendimiento del 50% tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 4:1). P.f. = 195-197 °C. El *ee*

se determinó mediante HPLC quiral empleando la columna quiral IB [hexano/*i*PrOH (90:10)]; flujo 1.0 mL/min; $t_{\text{mayor}} = 23.4$ min, $t_{\text{minor}} = 16.8$ min (98% *ee*). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -180.8$ ($c = 0.5$, CH_2Cl_2). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.62$ (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.63-7.53 (m, 2H), 7.59 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.39-7.26 (m, 7H), 7.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.08-6.97 (m, 3H), 5.63 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.56 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 168.8, 151.0, 144.2, 142.8, 141.3, 139.0, 135.8, 132.1, 130.6, 130.2, 129.8, 129.5, 129.2, 129.7, 128.7, 127.7, 126.8, 125.6, 118.7, 116.8, 108.9, 46.4, 21.6, 21.4$. **MS (ESI+):** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2\text{Na}$ 581.6; encontrada 581.1.



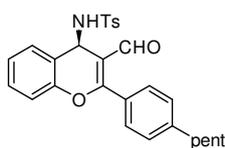
(S)-N-(3-Formil-2-tolil-4H-cromen-4-il)-4-tolilsulfonamida (8b). El producto se obtuvo siguiendo el método F, como un aceite amarillo con un rendimiento del 97% tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 2:1). El *ee* se determinó mediante HPLC quiral

empleando la columna quiral IB [hexano/*i*PrOH (90:10)]; flujo 1.0 mL/min; $t_{\text{mayor}} = 32.9$ min, $t_{\text{minor}} = 23.7$ min (98% *ee*). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -13.4$ ($c = 0.7$, CH_2Cl_2). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.46$ (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 8.1$ Hz, 3H), 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 3H), 7.20-7.13 (m, 3H), 7.04 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.59 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.52 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 190.4, 168.8, 150.9, 142.8, 142.3, 139.0, 130.4, 129.3, 129.2, 129.1, 128.2, 127.7, 127.1, 125.4, 119.8, 116.8, 113.2, 44.9, 21.6, 21.5$. **EMAR** $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NNaO}_4\text{S}$: 442.1083, encontrada: 442.1071.



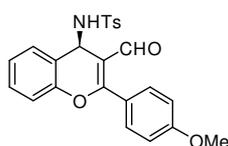
(S)-N-(3-Formil-2-(4-terc-butilfenil)-4H-cromen-4-il)-4-tolilsulfonamida (8c). El producto se obtuvo siguiendo el método F, como sólido blanco con un rendimiento del 70% tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 5:1). **P.f.** = 72-74 °C. El *ee* se determinó mediante HPLC quiral empleando la columna quiral IB [hexano/*i*PrOH

(90:10)]; flujo 1.0 mL/min; $t_{\text{mayor}} = 23.8$ min, $t_{\text{minor}} = 17.7$ min (99% *ee*). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -12.9$ ($c = 0.9$, CHCl_3). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.48$ (s, 1H), 7.53-7.44 (m, 6H), 7.38 (dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.03 (td, $J = 7.51, 1.2$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.49 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.37 (s, 9H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 190.4, 168.7, 155.3, 151.0, 142.7, 139.0, 130.4, 130.2, 129.3, 129.1, 127.6, 127.0, 125.5, 125.3, 119.7, 116.7, 113.2, 44.9, 35.0, 31.1, 21.4$. **EMAR** $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NNaO}_4\text{S}$: 484.1543, encontrada: 484.1544.

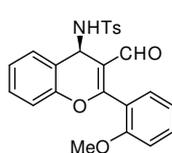


(S)-N-(3-Formil-2-(4-pentilfenil)-4H-cromen-4-il)-4-tolilsulfonamida (8d). El producto se obtuvo siguiendo el método F, como un aceite incoloro con un rendimiento del 68% tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 4:6). El *ee* se determinó

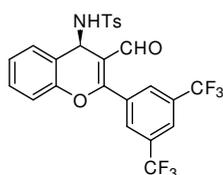
mediante HPLC quiral empleando la columna quiral IB [hexano/*i*PrOH (90:10)]; flujo 1.0 mL/min; $t_{\text{mayor}} = 23.0$ min, $t_{\text{minor}} = 17.0$ min (98% *ee*). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 12.3$ ($c = 0.8$, CH_2Cl_2). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.42$ (s, 1H), 7.56 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.03 (t, $J = 7.3$, 1H), 5.56 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.33 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 2.65 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.64-1.58 (m, 2H), 1.37-1.26 (m, 4H), 0.87 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 189.4$, 167.8, 150.0, 146.3, 141.7, 138.0, 129.4, 128.3, 128.1, 127.6, 126.8, 126.0, 125.4, 124.3, 118.7, 115.8, 112.2, 44.0, 34.9, 30.4, 29.8, 21.5, 20.4, 13.0. EMAR $[\text{M}+\text{Na}]^{\ddagger}$: calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NNaO}_4\text{S}$: 498.1709, encontrada: 498.1708.



(S)-N-(3-Formil-2-(4-metoxifenil)-4H-cromen-4-il)-4-tolilsulfonamida (8e). El producto se obtuvo siguiendo el método F, como un sólido amarillo con un rendimiento del 94% tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 2:1). P.f. = 83-85 °C. El *ee* se determinó mediante HPLC quiral empleando la columna quiral IB [hexano/*i*PrOH (80:20)]; flujo 1.0 mL/min; $t_{\text{mayor}} = 25.8$ min, $t_{\text{minor}} = 20.8$ min (94% *ee*). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 23.3$ ($c = 0.5$, CH_2Cl_2). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.46$ (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.38-7.26 (m, 3H), 7.20-7.13 (m, 2H), 7.06-6.96 (m, 3H), 5.58 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 190.4$, 157.8, 151.3, 142.7, 139.0, 132.6, 131.8, 130.4, 129.2, 129.1, 127.1, 125.2, 120.6, 119.8, 116.9, 114.5, 111.5, 55.8, 30.9, 21.5. EMAR $[\text{M}+\text{Na}]^{\ddagger}$: calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NNaO}_5\text{S}$: 458.1032, encontrada: 458.1018.

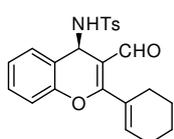


(S)-N-(3-Formil-2-(2-metoxifenil)-4H-cromen-4-il)-4-tolilsulfonamida (8f). El producto se obtuvo siguiendo el método F, como un sólido amarillo con un rendimiento del 82% tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 2:1). P.f. = 79-81 °C. El *ee* se determinó mediante HPLC quiral empleando la columna quiral IB [hexano/*i*PrOH (80:20)]; flujo 1.0 mL/min; $t_{\text{mayor}} = 52.2$ min, $t_{\text{minor}} = 41.5$ min (98% *ee*). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 25.2$ ($c = 0.8$, CH_2Cl_2). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.38$ (s, 1H), 7.56-7.46 (m, 3H), 7.39 (dd, $J = 7.5$, 1.65 Hz, 2H), 7.38-7.26 (m, 1H), 7.23-7.01 (m, 6H), 5.62 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.27-5.26 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 190.2$, 168.8, 162.5, 150.9, 142.7, 139.0, 132.1, 130.3, 129.3, 129.2, 127.6, 127.1, 126.8, 125.3, 122.8, 119.9, 116.8, 114.0, 112.8, 55.5, 45.0, 21.5. EMAR $[\text{M}+\text{Na}]^{\ddagger}$: calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NNaO}_5\text{S}$: 458.1032, encontrada: 458.1019.



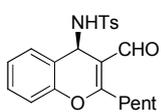
(S)-N-(3-Formil-2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4H-cromen-4-il)-4-tolilsulfonamida (8g). El producto se obtuvo siguiendo el método F, como un sólido blanco con un

rendimiento del 55% tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 3:1). **P.f.** = 72-74 °C. El *ee* se determinó mediante HPLC quiral empleando la columna quiral IC [hexano/*i*PrOH (90:10)]; flujo 1.0 mL/min; $t_{\text{mayor}} = 16.0$ min, $t_{\text{minor}} = 12.4$ min (99% *ee*). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 45.9$ ($c = 0.9$, CHCl₃). **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** $\delta = 9.42$ (s, 1H), 8.08 (sa, 1H), 8.00 (sa, 2H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.13 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.03 (m, 1H), 6.05-5.95 (m, 2H), 2.37 (s, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃):** $\delta = 188.7, 164.6, 150.8, 143.1, 138.9, 132.9, 132.5$ ($c, J = 34.1$ Hz), 130.4, 130.1 (m), 129.6, 129.2, 126.9, 125.9, 125.1 (sept, $J = 3.9$ Hz), 122.7 ($c, J = 273.3$ Hz), 118.8, 116.8, 115.1, 44.8, 21.4. **EMAR [M+Na]⁺:** calculada para C₂₅H₁₇F₆NNaO₄S: 564.0680, encontrada: 564.0687.



(S)-N-(3-Formil-2-ciclohexenil-4H-cromen-4-il)-4-tolilsulfonamida (8i). El producto se obtuvo siguiendo el método F, como un sólido blanco con un rendimiento del 78% tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 4:1). **P.f.** = 72-74 °C. El *ee* se determinó mediante HPLC quiral empleando la columna quiral IA [hexano/*i*PrOH (90:10)];

flujo 1.0 mL/min; $t_{\text{mayor}} = 24.9$ min, $t_{\text{minor}} = 35.7$ (99% *ee*). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -13.4$ ($c = 0.7$, CH₂Cl₂). **¹H RMN (300 MHz, THF-d₈):** $\delta = 9.75$ (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.50-7.13 (m, 5H), 6.27 (m, 1H), 5.74 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.48-2.25 (m, 3H), 2.00-1.80 (m, 4H). **¹³C RMN (75 MHz, THF-d₈):** $\delta = 189.5, 172.8, 152.6, 143.4, 142.9, 140.2, 132.1, 131.6, 130.5, 130.4, 128.8, 126.7, 124.2, 118.0, 116.1, 45.4, 27.4, 27.3, 23.9, 23.5, 22.3$. **EMAR [M+Na]⁺:** calculada para C₂₃H₂₃NNaO₄S: 432.1240, encontrada: 432.1237.

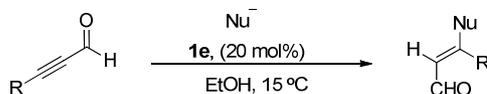


(S)-N-(3-Formil-2-pentil-4H-cromen-4-il)-4-tolilsulfonamida (8m). El producto se obtuvo siguiendo el método F, como un aceite amarillo con un rendimiento del 79% tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 6:1). El *ee* se determinó mediante HPLC quiral

empleando la columna quiral IB [hexano/*i*PrOH (90:10)]; flujo 1.0 mL/min; $t_{\text{mayor}} = 18.8$ min, $t_{\text{minor}} = 36.9$ min (98% *ee*). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 17.4$ ($c = 1.0$, CH₂Cl₂). **¹H RMN (300 MHz, acetona-d₆):** $\delta = 9.67$ (s, 1H), 7.50-6.85 (m, 8H), 5.42 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.66-1.51 (m, 2H), 1.31-1.11 (m, 4H), 0.80-0.62 (m, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, acetona-d₆):** $\delta = 187.4, 170.6, 150.7, 142.1, 140.4, 130.0, 128.9, 128.8, 126.7, 124.8, 121.8, 116.2, 112.9, 43.6, 31.0, 29.3, 27.3, 22.1, 20.4, 13.2$. **EMAR [M+Na]⁺:** calculada para C₂₂H₂₅NNaO₄S: 422.1396, encontrada: 422.1385.

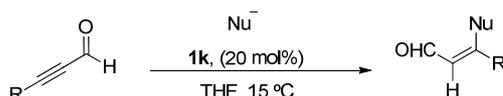
5.6. Síntesis de enales *Z* o *E*

Procedimiento general para la obtención selectiva de los isómeros *E*, método G:

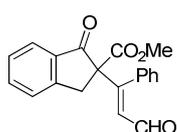


Sobre una disolución a 15 °C del correspondiente nucleófilo **5** (0,1 mmol) y del catalizador **1e** (0.02 mmol) en EtOH o tolueno (0.2 mL, según se indique en cada caso), se adiciona el correspondiente alquinal **2** (0.2 mmol). Se agita la reacción a dicha temperatura hasta desaparición del material de partida (16-20 h, seguida por TLC y ¹H-RMN), se elimina el disolvente, y se purifica el producto mediante columna cromatográfica empleando el eluyente indicado en cada caso.

Procedimiento general para la obtención selectiva de los isómeros *Z*, método H:



Sobre una disolución a 15 °C del correspondiente nucleófilo **5** (0.1 mmol) y del catalizador **1k** (0.02 mmol) en THF (1.0 mL), se adiciona el correspondiente alquinal **2** (0.2 mmol). Se agita la reacción a dicha temperatura hasta desaparición del material de partida (16-20 h, seguida por TLC y ¹H-RMN), se elimina el disolvente, y se purifica el producto mediante columna cromatográfica empleando el eluyente indicado en cada caso.

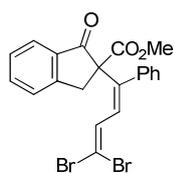


(E)-1-Oxo-2-(3-oxo-1-fenilprop-1-en-1-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de metilo

((E)-9Aa): El producto se obtuvo siguiendo el método G en EtOH, como un aceite amarillo

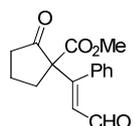
tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 6:1) con un rendimiento del

96%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.44-7.30 (m, 5H), 7.25-7.20 (m, 2H), 6.41 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.32 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ =197.7, 193.0, 169.1, 159.7, 151.7, 136.0, 135.2, 134.5, 131.5, 129.2, 129.1, 128.6, 128.2, 126.2, 125.3, 67.7, 53.5, 38.4. EMAR [M+H]⁺: calculada para C₂₀H₁₇O₄ 321.1121; encontrada 321.1126.



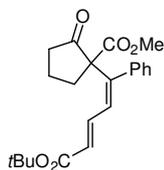
(Z)-2-(4,4-dibromo-1-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxylato de metilo ((Z)-9Aa):

El producto se obtuvo siguiendo el método H. Una vez que la reacción ha terminado (seguida por TLC y ^1H -RMN) se lleva a cabo la derivatización (reacción de Ramírez). Sobre una disolución de PPh_3 (0.8 mmol) en diclorometano (2 mL) a $-10\text{ }^\circ\text{C}$, se añade CBr_4 (0.6 mmol), y se agita durante 10 min. A continuación se añade el crudo obtenido previamente disuelto en diclorometano (0.2 mL), y se agita la mezcla hasta desaparición del material de partida (seguido por TLC). El producto se obtuvo como un sólido rojo tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 15:1) con un rendimiento del 77%. P.f. = $114\text{-}116\text{ }^\circ\text{C}$. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.80$ (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), $7.28\text{-}7.25$ (m, 3H), $7.11\text{-}7.09$ (m, 2H), 6.95 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.47 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 198.8, 170.61, 151.9, 143.6, 142.0, 135.8, 134.8, 132.6, 129.3, 128.3, 128.2, 127.6, 127.0, 126.3, 125.2, 95.6, 66.2, 53.4, 41.0$. EMAR $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{Br}_2$ 474.9538; encontrada 474.9521.



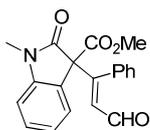
(E)-2-Oxo-1-(3-oxo-1-fenilprop-1-en-1-il)ciclopentanocarboxilato de metilo ((E)-9Ba):

El producto se obtuvo siguiendo el método G en tolueno, como un aceite amarillo tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 6:1) con un rendimiento del 61%. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.29$ (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), $7.42\text{-}7.37$ (m, 3H), $7.22\text{-}7.17$ (m, 2H), 6.23 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.59 (dt, $J = 6.6, 13.2$ Hz, 1H), $2.51\text{-}2.25$ (m, 2H), $2.07\text{-}1.78$ (m, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 209.7, 192.9, 169.3, 158.6, 134.7, 132.2, 129.2, 129.1, 128.5, 68.2, 53.3, 37.4, 33.8, 19.3$. EMAR $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}$ 295.0940; encontrada 295.0939.



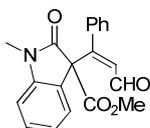
1-((1Z, 3E)-5-(t-Butoxi)-5-oxo-1-fenilpenta-1,3-dien-1-il)-2-oxociclopentanocarboxilato de metilo ((Z)-9Ba):

El producto se obtuvo siguiendo el método H. Una vez terminada la reacción (seguida por TLC y ^1H -RMN), se evapora el disolvente y la mezcla se disuelve en diclorometano (1.0 mL). Se añade (*t*-butoxicarbonilmetileno)trifenilfosforano (0.2 mmol), y se agita la mezcla hasta desaparición del material de partida (seguida por TLC). Tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 10:1) se aisló la mezcla de diastereoisómeros ($Z/E = 95:5$) como un aceite amarillo con un rendimiento del 62%. Diastereoisómero mayoritario: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.35\text{-}7.23$ (m, 4H), $7.19\text{-}7.15$ (m, 2H), 6.28 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.82 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), $2.79\text{-}2.73$ (m, 1H), $2.51\text{-}2.13$ (m, 3H), $2.00\text{-}1.93$ (m, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 209.6, 170.2, 164.8, 145.2, 140.8, 137.2, 130.0, 127.1, 126.8, 126.6, 125.3, 79.4, 65.3, 52.1, 36.2, 28.7, 27.1, 18.1$. EMAR



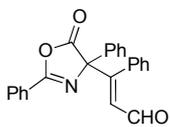
(E)-1-Metil-2-oxo-3-(3-oxo-1-fenilprop-1-en-1-il)indolin-3-carboxilato de metilo ((E)-9Ca):

El producto se obtuvo siguiendo el método G en tolueno. Tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 6:1), se aisló la mezcla de diastereoisómeros (*Z/E* = 15:85), como un aceite naranja, con un rendimiento del 70%. Diastereoisómero mayoritario: $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.29-7.14 (m, 7H), 6.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.10 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 193.0, 170.6, 167.3, 158.5, 143.9, 134.1, 131.7, 130.1, 129.6, 129.2, 128.0, 126.1, 125.7, 123.3, 108.6, 66.3, 53.4, 26.8. **EMAR $[\text{M}+\text{Na}]^+$** : calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{Na}$ 358.1049; encontrada 358.1039.



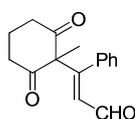
(Z)-1-Metil-2-oxo-3-(3-oxo-1-fenilprop-1-en-1-il)indolin-3-carboxilato de metilo ((Z)-9Ca):

El producto se obtuvo siguiendo el método H. Tras purificación en columna cromatográfica en sílica Iatrobeads (hexano:AcOEt, 6:1), se aisló la mezcla de diastereoisómeros (*Z/E* = 93:7), como un aceite naranja, con un rendimiento del 96%. Diastereoisómero mayoritario: $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.83 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.39-7.21 (m, 4H), 7.08-6.93 (m, 5H), 6.40 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3,45 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 190.7, 171.3, 169.2, 153.5, 143.5, 139.8, 134.5, 129.9, 128.5, 128.0, 127.4, 126.8, 125.9, 123.3, 108.7, 64.1, 53.8, 27.3. **EMAR $[\text{M}]^+$** : calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ 335.1158; encontrada 335.1156.



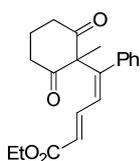
(E)-3-(5-Oxo-2,4-difenil-4,5-dihidrooxazol-4-il)-3-fenilacrilaldehído ((E)-9Da):

El producto se obtuvo siguiendo el método G en EtOH, como un aceite amarillo tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 6:1) con un rendimiento del 59%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.72-7.69 (m, 2H), 7.63-7.50 (m, 3H), 7.42-7.28 (m, 6H), 7.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 193.2, 174.8, 161.4, 160.3, 134.9, 133.3, 132.8, 130.8, 129.9, 129.1, 129.0, 128.9, 128.8, 128.2, 127.9, 127.2, 125.3, 78.3. **EMAR $[\text{M}+\text{H}]^+$** : calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ 368.1281; encontrada 368.1296.

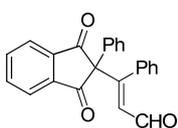


(E)-3-(1-Metil-2,6-dioxociclohexil)-3-fenilacrilaldehído ((E)-9Ea):

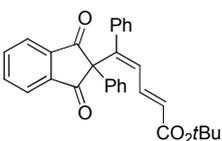
El producto se obtuvo siguiendo el método G en tolueno, como un aceite amarillo tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 6:1) con un rendimiento del 83%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.30 (d, *J* = 7.5Hz, 1H), 7.42-7.36 (m, 3H), 7.18-7.15 (m, 2H), 6.12 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.61-2.42 (m, 4H), 1.92-1.72 (m, 2H), 1,60 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 206.4, 192.5, 161.5, 134.7, 131.0, 129.6, 129.5, 128.6, 73.1, 39.0, 20.8, 17.0. **EMAR $[\text{M}+\text{Na}]^+$** : calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$ 279.0991; encontrada 279.0989.



(2Z,4E)-5-(1-Metil-2,6-dioxociclohexil)-5-fenilpenta-2,4-dienoato de etilo ((Z)-9Ea): El producto se obtuvo siguiendo el método H. Una vez terminada la reacción (seguida por TLC y ^1H -RMN), se evapora el disolvente y la mezcla se disuelve en diclorometano (1.0 mL). Se añade (carbetoximetilen)trifenilfosforano (0.2 mmol), y se agita la mezcla hasta desaparición del material de partida (seguida por TLC). Tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 6:1) se aisló la mezcla de diastereoisómeros ($Z/E = 80:20$), como un aceite amarillo con un rendimiento del 56%. Diastereoisómero mayoritario: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.42\text{-}7.30$ (m, 6H), 6.34 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 5.95 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.26 (c, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.63-2.46 (m, 4H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.74-1.61 (m, 1H), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 206.4, 166.2, 147.8, 141.5, 137.4, 130.7, 128.6, 128.3, 127.6, 125.8, 73.9, 60.6, 38.6, 20.5, 17.7, 14.2$. EMAR $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$ 349.1410; encontrada 349.1393.

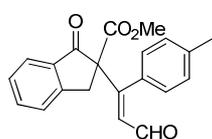


(E)-3-(1,3-Dioxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-3-fenilacrilaldehido ((E)-9Fa): El producto se obtuvo siguiendo el método G en tolueno, como un aceite amarillo tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 8:1) con un rendimiento del 73%. ^1H RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.28$ (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 3.1, 5.7$ Hz, 2H), 7.78 (dd, $J = 3.1, 5.7$ Hz, 2H), 7.58 (dd, $J = 1.9, 8.3$ Hz, 2H), 7.38-7.30 (m, 3H), 7.23-7.13 (m, 5H), 5.92 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 197.3, 192.7, 161.9, 141.7, 136.2, 135.3, 134.9, 133.1, 129.6, 129.1, 128.9, 128.8, 128.8, 128.2, 124.1, 71.2$. EMAR $[\text{M}]^+$: calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{O}_3$ 352.1099; encontrada 352.1092.

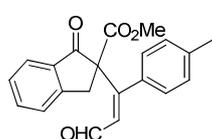


(2E,4Z)-5-(1,3-Dioxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-fenilpenta-2,4-dienoato de t-butilo ((Z)-9Fa): El producto se obtuvo siguiendo el método H. Una vez terminada la reacción (seguida por TLC y ^1H -RMN), se evapora el disolvente y la mezcla se disuelve en diclorometano (1.0 mL). Se añade (*t*-butoxicarbonilmetilen)trifenilfosforano (0.2 mmol), y se agita la mezcla hasta desaparición del material de partida (seguida por TLC). Tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 10:1) se aisló la mezcla de diastereoisómeros ($Z/E = 90:10$), como un sólido amarillo, con un rendimiento del 96%. Diastereoisómero mayoritario: P.f. = 65-67 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.98$ (dd, $J = 3.1, 5.6$ Hz, 2H), 7.78 (dd, $J = 3.1, 5.6$ Hz, 2H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 3H), 7.11-7.09 (m, 3H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.82 (dd, $J = 11.9, 15.0$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 1.28 (s, 9H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 198.5, 165.5, 146.1, 142.3, 141.5, 138.8, 137.7, 136.2, 133.9,$

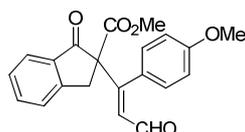
128.8, 128.5, 127.9, 127.8, 127.7, 127.3, 126.6, 124.3, 80.0, 69.6, 28.0. **EMAR [M+Na]⁺**: calculada para C₃₀H₂₆O₄Na 473.1723; encontrada 473.1705.



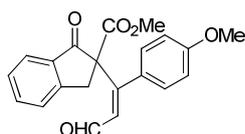
(E)-1-Oxo-2-(3-oxo-1-(p-tolil)prop-1-en-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo ((E)-9Ab): El producto se obtuvo siguiendo el método G en EtOH, como un aceite naranja tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 10:1) con un rendimiento del 80%. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)**: δ = 9.34 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.09 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.38 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.33 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)**: δ = 197.7, 193.2, 169.1, 160.0, 151.8, 139.3, 136.0, 134.6, 132.2, 131.3, 129.2, 129.1, 128.2, 126.2, 125.3, 67.8, 53.5, 38.5, 21.2. **EMAR [M+Na]⁺**: calculada para C₂₁H₁₈O₄Na 357.1097; encontrada 357.1095.



(Z)-1-Oxo-2-(3-oxo-1-(p-tolil)prop-1-en-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo ((Z)-9Ab): El producto se obtuvo siguiendo el método H, como un aceite naranja tras purificación en columna cromatográfica con sílica latrobeads (hexano:AcOEt, 10:1) con un rendimiento del 97%. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)**: δ = 9.72 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.53-7.44 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.32 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.56 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)**: δ = 198.1, 190.3, 170.3, 156.9, 151.6, 138.8, 137.8, 135.9, 134.7, 131.8, 129.1, 128.3, 126.5, 126.3, 125.3, 66.5, 53.5, 41.4, 21.2. **EMAR [M+Na]⁺**: calculada para C₂₁H₁₈O₄ 334.1205; encontrada 334.1216.



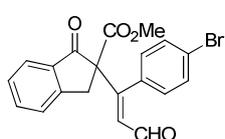
(E)-1-Oxo-2-(3-oxo-1-(p-metoxifenil)prop-1-en-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo ((E)-9Ae): El producto se obtuvo siguiendo el método G en EtOH, como un aceite amarillo tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 10:1) con un rendimiento del 90%. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)**: δ = 9.37 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.35 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.34 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)**: δ = 197.8, 193.2, 169.2, 160.3, 159.8, 151.7, 139.0, 134.6, 131.2, 130.6, 128.2, 127.4, 126.2, 125.3, 114.0, 67.9, 55.3, 53.5, 38.6. **EMAR [M+Na]⁺**: calculada para C₂₁H₁₈O₅Na 373.1052 encontrada 373.1046.



(Z)-1-Oxo-2-(3-oxo-1-(*p*-metoxifenil)prop-1-en-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo ((Z)-9Ae):

El producto se obtuvo siguiendo el método H, como un aceite amarillo tras purificación en columna cromatográfica con sílica latrobeads

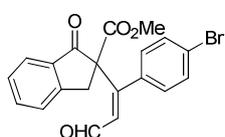
(hexano:AcOEt, 10:1) con un rendimiento del 99%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.65 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.28 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.53 (d, J = 17.2 Hz, 1H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 198.2, 190.2, 170.2, 160.0, 156.8, 151.7, 135.9, 134.7, 133.0, 131.4, 128.3, 128.0, 126.3, 125.4, 113.9, 66.7, 55.3, 53.6, 41.4. EMAR $[\text{M}]^+$: calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_5$ 350.1167; encontrada 350.1154.



(E)-1-Oxo-2-(3-oxo-1-(*p*-bromofenil)prop-1-en-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo ((E)-9Ah):

El producto se obtuvo siguiendo el método G en EtOH, como un aceite amarillo tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 15:1) con

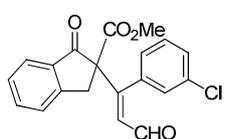
un rendimiento del 87%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.31 (d, J = 17.5 Hz, 1H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 197.4, 192.4, 169.0, 158.3, 151.5, 136.1, 134.4, 134.1, 131.9, 131.8, 130.8, 128.4, 126.2, 125.4, 123.7, 67.4, 53.6, 38.4. EMAR $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{Br}$ 421.0051; encontrada 421.0046.



(Z)-1-Oxo-2-(3-oxo-1-(*p*-bromofenil)prop-1-en-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo ((Z)-9Ah):

El producto se obtuvo siguiendo el método H, como un aceite naranja tras purificación en columna cromatográfica con sílica latrobeads

(hexano:AcOEt, 15:1) con un rendimiento del 74%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.69 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49-7.40 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.27 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.47 (d, J = 17.3 Hz, 1H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 197.8, 190.1, 170.0, 155.3, 151.5, 139.6, 136.1, 134.6, 132.3, 131.7, 128.5, 128.3, 126.3, 125.4, 123.0, 66.2, 53.7, 41.3. EMAR $[\text{M}]^+$: calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{Br}$ 398.0154; encontrada 398.0149.

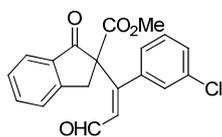


(E)-1-Oxo-2-(3-oxo-1-(*m*-clorofenil)prop-1-en-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo ((E)-9Ak):

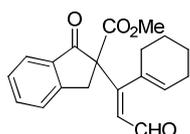
El producto se obtuvo siguiendo el método G en EtOH, como un aceite amarillo tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 15:1) con

un rendimiento del 75%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.65 (t, J

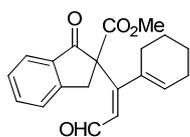
= 7.5 Hz, 1H), 7.47-7.25 (m, 5H), 7.12 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.31 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 197.3, 192.3, 168.9, 157.8, 151.5, 136.9, 136.1, 134.8, 134.4, 132.0, 129.9, 129.4, 129.1, 128.4, 127.4, 126.2, 125.4, 67.4, 53.6, 38.3$. EMAR $[\text{M}]^+$: calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{Cl}$ 354.0659; encontrada 354.0642.



(Z)-1-Oxo-2-(3-oxo-1-(*m*-clorofenil)prop-1-en-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo ((Z)-9Ak): El producto se obtuvo siguiendo el método H, como un aceite naranja tras purificación en columna cromatográfica con sílica latrobeads (hexano:AcOEt, 15:1) con un rendimiento del 62%. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.71$ (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.68 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.32-7.17 (m, 3H), 6.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.8 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.48 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 197.6, 190.1, 170.0, 154.7, 151.4, 142.3, 136.1, 134.6, 134.5, 132.6, 129.7, 128.8, 128.4, 126.9, 126.2, 125.4, 124.7, 66.2, 53.6, 41.3$. EMAR $[\text{M}]^+$: calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{Cl}$ 354.0659; encontrada 354.0647.

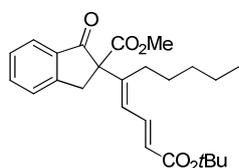


(E)-2-(1-(Ciclohex-1-en-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo ((E)-9AI): El producto se obtuvo siguiendo el método G en EtOH. Tras purificación en columna cromatográfica con sílica latrobeads (hexano:AcOEt, 15:1), se aisló la mezcla de diastereoisómeros ($Z/E = 46:54$), como un aceite amarillo con un rendimiento del 80%. Diastereoisómero mayoritario: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.68$ (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.71-7.60 (m, 1H), 7.59-7.37 (m, 2H), 6.18 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.70 (sa, 1H), 4.01 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.46 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 2.05-2.00 (m, 4H), 1.64-1.55 (m, 4H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 197.7, 193.0, 169.3, 162.9, 135.9, 135.8, 134.4, 134.3, 134.1, 130.6, 128.1, 126.2, 125.2, 65.9, 53.5, 37.9, 28.8, 25.4, 22.2, 21.5$. EMAR $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$ 347.1253; encontrada 347.1244.



(Z)-2-(1-(Ciclohex-1-en-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo ((Z)-9AI): El producto se obtuvo siguiendo el método H. Tras purificación en columna cromatográfica con sílica latrobeads (hexano:AcOEt, 15:1), se aisló el producto como un aceite amarillo, con un rendimiento del 89%. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.58$ (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.62 (sa, 1H), 4.14 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.40 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 2.16-2.12 (m, 4H), 1.67-1.54 (m, 4H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 198.2, 190.8, 170.4, 159.5, 151.7, 138.8, 135.8, 134.7,$

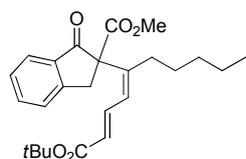
128.7, 128.2, 127.1, 126.2, 125.2, 66.0, 53.5, 41.1, 28.5, 25.2, 22.3, 21.6. **EMAR [M][†]**: calculada para C₂₀H₂₀O₄ 324.1362; encontrada 324.1364.



2-((2E,4E)-1-(t-Butoxi)-1-oxodeca-2,4-dien-5-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo ((E)-9Am): El producto se obtuvo siguiendo el método G en

EtOH. Una vez terminada la reacción (seguida por TLC y ¹H-RMN), se evapora el disolvente y la mezcla se disuelve en diclorometano (1.0 mL). Se añade (t-

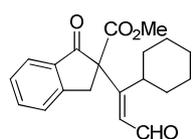
butoxicarbonilmetileno)trifenilfosforano (0.2 mmol), agitándose la mezcla hasta desaparición del material de partida (seguida por TLC). Tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 10:1) se aisló la mezcla de diastereoisómeros (Z/E = 12:88), como un aceite amarillo, con un rendimiento del 61%. Diastereoisómero mayoritario: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48-7.37 (m, 3H), 6.09 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.29 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.43-2.24 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.35-1.25 (m, 6H), 0.92-0.83 (m, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 199.2, 170.1, 166.3, 151.8, 147.8, 138.4, 135.7, 127.9, 126.3, 126.2, 125.9, 124.9, 124.5, 80.2, 68.1, 53.2, 38.5, 32.2, 30.9, 30.4, 28.1, 22.2, 13.9. **EMAR [M+Na][†]**: calculada para C₂₅H₃₂O₅Na 435.2141; encontrada 435.2159.



2-((2Z,4E)-1-(t-Butoxi)-1-oxodeca-2,4-dien-5-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo ((Z)-9Am): El producto se obtuvo siguiendo el método H. Una

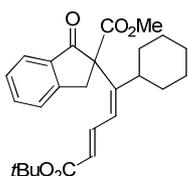
vez terminada la reacción (seguida por TLC y ¹H-RMN), se evapora el disolvente y la mezcla se disuelve en diclorometano (1.0 mL). Se añade (t-

butoxicarbonilmetileno)trifenilfosforano (0.2 mmol), agitándose la mezcla hasta desaparición del material de partida (seguida por TLC). Tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 10:1) se aisló la mezcla de diastereoisómeros (Z/E = 57:43), como un aceite amarillo, con un rendimiento del 56%. Diastereoisómero mayoritario: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48-7.37 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 11.5, 14.5 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.28 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.35-2.26 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.52-1.18 (m, 6H), 0.88-0.75 (m, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 199.6, 170.4, 166.0, 152.8, 149.5, 145.0, 138.1, 135.7, 126.2, 125.9, 124.9, 124.3, 123.9, 80.2, 65.7, 53.7, 41.5, 36.6, 31.4, 28.1, 28.0, 22.3, 13.8. **EMAR [M+Na][†]**: calculada para C₂₅H₃₂O₅Na 435.2141; encontrada 435.2138.



(E)-2-(1-Ciclohexil-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo ((E)-9An): El producto se obtuvo siguiendo el método G en EtOH, como un aceite

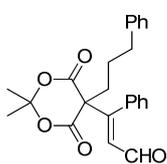
amarillo tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 15:1) con un rendimiento del 73%. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 10.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.35 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.20-2.03 (m, 3H), 1.85-1.65 (m, 6H), 1.26-1.23 (m, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 198.2, 191.0, 169.4, 164.7, 151.5, 136.0, 134.8, 128.9, 128.3, 126.3, 125.3, 69.8, 53.3, 45.2, 37.6, 36.2, 35.9, 27.3, 27.2, 25.9. EMAR $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$ 349.1416; encontrada 349.1410.



2-((1Z,3E)-5-(*t*-Butoxi)-1-ciclohexil-5-oxopenta-1,3-dien-1-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-

2-carboxilato de metilo ((Z)-9An): El producto se obtuvo siguiendo el método H. Una vez terminada la reacción (seguida por TLC y ^1H -RMN), se evapora el disolvente y la mezcla se disuelve en diclorometano (1.0 mL). Se añade (*t*-butoxicarbonilmetileno)trifenilfosforano

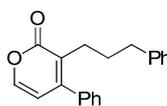
(0.2 mmol), agitándose la mezcla hasta desaparición del material de partida (seguida por TLC). Tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 10:1) se obtuvo el producto como un aceite amarillo con un rendimiento del 37%. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.80 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 11.9, 14.9 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.20 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.34-2.28 (m, 1H), 1.98-1.12 (m, 10H), 1.44 (s, 9H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 199.5, 170.6, 166.0, 154.9, 152.5, 138.4, 135.7, 134.9, 127.9, 126.2, 124.9, 124.4, 124.1, 80.2, 66.5, 53.5, 42.6, 41.8, 33.8, 32.9, 28.1, 26.5 (2C), 26.1.



(E)-3-(2,2-Dimetil-4,6-dioxo-5-(3-fenilpropil)-1,3-dioxan-5-il)-3-fenilacrilaldehído ((E)-9Ga):

El producto se obtuvo siguiendo el método G en EtOH, como un aceite amarillo tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 8:1) con un rendimiento del 72%. ^1H

RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.29 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.51-7.43 (m, 3H), 7.37-7.19 (m, 7H), 6.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 2.74 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.45-2.39 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.05 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 192.3, 165.7, 157.1, 140.4, 134.0, 131.9, 130.0, 129.6, 128.8, 128.6, 128.3, 126.3, 106.8, 61.9, 36.7, 35.5, 29.6, 28.7, 27.0. EMAR $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{O}_5$ 393.1696; encontrada 393.1703.

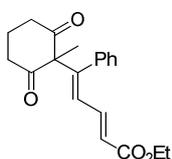


4-Fenil-3-(3-fenilpropil)-2H-piran-2-ona (10): El producto se obtuvo siguiendo el método H.

Tras purificación en columna cromatográfica (hexano:AcOEt, 8:1), se aisló la mezcla de **10/(E)-9Ga** (Z/E = 73:27), como un aceite amarillo, con un rendimiento del 71%. Compuesto

10: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.41-7.37 (m, 5H), 7.26-7.05 (m, 6H), 6.14 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 2.58-2.46 (m, 4H), 1.91-1.81 (m, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 163.3, 151.5, 147.6, 141.7, 137.4, 128.7, 128.6, 128.3,

127.4, 126.4, 125.7, 109.6, 35.7, 29.8, 28.7, 27.6. **EMAR [M]⁺**: calculada para C₂₀H₁₈O₂ 290.1307; encontrada 290.1306.



(2E,4E)-5-(1-Metil-2,6-dioxociclohexil)-5-fenilpenta-2,4-dienoato de etilo (11): Sobre una disolución a temperatura ambiente de **(E)-9Ea** (0.1 mmol) en diclorometano (1.0 mL), se añade (carboximetileno)trifenilfosforano (0.15 mmol), y se agita la mezcla hasta desaparición del material de partida (seguida por TLC). Tras purificación en columna

cromatográfica (hexano:AcOEt, 6:1) se obtuvo el producto como un sólido amarillo con un 67% de rendimiento.

P.f. = 102-104 °C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)**: δ = 7.39-7.34 (m, 3H), 7.11-7.08 (m, 2H), 7.06 (dd, *J* = 11.5, 15.3 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 0.7, 11.5 Hz, 1H), 5.97 (dd, *J* = 0.7, 15.3 Hz, 1H), 4.14 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.63-2.33 (m, 4H), 2.05-1.92 (m, 1H), 1.76-1.62 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)**: δ = 206.7, 166.5, 149.1, 140.2, 136.0, 129.3, 128.7, 128.5, 128.2, 123.9, 73.7, 60.3, 38.9, 20.5, 17.2, 14.1. **EMAR [M+Na]⁺**: calculada para C₂₀H₂₂O₄Na 349.1410; encontrada 349.1426.