



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN
CIENCIAS QUÍMICAS**

**“REACCIONES DE HIDROCIANACIÓN SOBRE γ -AMINO ALQUENIL SULFÓXIDOS
QUIRALES”**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. RICARDO ALFARO FUENTES



TUTOR: Dr. FRANCISCO YUSTE LÓPEZ

2009

La presente tesis de doctorado se realizó en el laboratorio 2-1 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Francisco Yuste López, con el apoyo económico del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), a través de una beca de doctorado, No. de registro 121664.

De este trabajo hasta el momento se ha publicado el siguiente artículo:

Ricardo Alfaro, Francisco Yuste, Benjamín Ortiz, Rubén Sánchez-Obregón y José L. García Ruano. γ -Amino vinyl sulfoxides in asymmetric synthesis. Synthesis of optically pure α -substituted β -aminonitriles, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 357-363.

Parte de este trabajo se presentó en el siguiente congreso:

R. Alfaro, F. Yuste, R. Sánchez-Obregón, B. Ortiz y P. Montes, “Síntesis de β -ciano sulfóxidos”, Trabajo No 59, XLII Congreso Mexicano de Química, Guadalajara, Jalisco, México, septiembre 2007.

AGRADECIMIENTOS

A aquella persona que es un contrapeso en mi vida, una razón de superación, una esposa,
una amante y sobre todo una amiga, Fabiola.

A ustedes Arturo y Adán, alegría y luz infinita que aún en los momentos más oscuros
logran que todos los días sean siempre bellos.

A mis padres (Ricardo y Rosalía) y hermanos (Israel, Perla y Norma).

Al Dr. Francisco Yuste López por su apoyo en todo momento no solo en lo académico, si
no también en la vida.

A los Drs. Rubén Trinidad Sánchez Obregón y Benjamín Ortiz Mendoza, a los cuales les
agradezco su colaboración.

A todos ustedes amigos y compañeros que aun cuando no los menciono por nombre,
saben que han formado parte de mi vida haciéndola diferente día con día.

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN	3
1.1 Antecedentes	3
CAPÍTULO 2. PREPARACIÓN DE SULFÓXIDOS HOMOQUIRALES	5
2.1 Oxidación asimétrica de sulfuros	5
2.1.1 Oxidación en presencia de tartrato de titanio. Método de Kagan y Modena	5
2.1.2 Oxidación de Uemura	6
2.1.3 Oxidación enantioselectiva con oxaziridinas quirales	7
2.1.4 Oxidación biológica asimétrica	8
2.1.4.1 Oxidación microbiológica catalizada por enzimas	8
2.1.4.2 Oxidación microbiológica catalizada por hongos o bacterias	10
2.2 Substitución nucleofílica sobre ésteres sulfínicos diastereoisoméricamente puros	12
2.2.1 Síntesis de sulfinatos homoquirales. Síntesis de Andersen clásica	12
2.2.2 Síntesis de sulfinatos homoquirales a través de la diacetona D-glucosa	13
2.2.3 Formación de sulfóxidos quirales	15
2.3 Aplicación de sulfóxidos homoquirales en la preparación de compuestos con actividad biológica	18
CAPÍTULO 3. SÍNTESIS Y REACCIONES DE REDUCCIÓN ESTEREOSELECTIVAS DE β-CETO SULFÓXIDOS	19
3.1 Síntesis de β-ceto sulfóxidos	19
3.2 Síntesis de γ-amino-β-ceto sulfóxidos. Preparación de 2-amino alcoholes	19
3.3 Adiciones nucleofílicas a β-ceto sulfóxidos	20
3.4 Reducción estereoselectiva de β-ceto sulfóxidos	20
3.4.1 Evaluación de la diastereoselectividad de los agentes reductores en la reducción de β-ceto sulfóxidos	21

3.4.2 Mecanismo de reacción para la formación de β -hidroxi sulfóxidos	24
3.5 Formación de β -hidroxi- γ -amino ácidos. Síntesis de <i>N</i> -Boc-estatina y <i>N</i> -Boc-epiestatina	25
3.6 Aplicaciones en la síntesis de productos naturales	26
CAPÍTULO 4. PREPARACIÓN DE VINIL SULFÓXIDOS QUIRALES	29
4.1 Síntesis de sulfóxidos α,β -insaturados quirales	29
4.1.1 Uso de alquil sulfóxidos	29
4.1.2 Empleo de bis-sulfóxidos acíclicos	30
4.1.3 Reacción de Horner-Wadsworth-Emmons	31
4.1.3.1 Síntesis de α -fosforil sulfóxidos	31
4.1.3.2 Síntesis de vinil sulfóxidos mediante la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons	33
4.2 Aplicación de los sulfóxidos α,β -insaturados en la síntesis asimétrica. Síntesis de ácido (+)-eritro-rocélico	36
CAPÍTULO 5. REACCIONES DE HIDROCIANACIÓN ASIMÉTRICA	38
5.1 Reacciones de hidrocianación asimétrica de sulfinil derivados	38
5.2 Hidrocianación asimétrica de alquénil sulfóxidos	38
CAPÍTULO 6. γ-AMINO VINIL SULFÓXIDOS EN SÍNTESIS ASIMÉTRICA. SÍNTESIS DE β-AMINO NITRILOS α-SUBSTITUÍDOS ÓPTICAMENTE PUROS	42
6.1 Introducción	42
6.2 Objetivos	43
6.3 Resultados y discusión	43
6.3.1 Síntesis de agentes de sulfinilación	46
6.3.2 Síntesis de (<i>E</i>)-vinil sulfóxidos	48
6.3.2.1 Preparación de los γ -amino- β -ceto sulfóxidos	73
6.3.2.2 Preparación de los γ -amino- β -hidroxi sulfóxidos	74
6.3.2.3 Formación de γ -amino (<i>E</i>)-vinil sulfóxidos (<i>E</i>)-76	50
6.3.3 Síntesis de (<i>Z</i>)-vinil sulfóxidos	51
6.3.3.1 Preparación de los α -amino aldehídos <i>N</i> -Boc protegidos	77

6.3.3.2 Reacción de Horner-Wadsworth-Emmons	52
6.3.4 Hidrocianación estereoselectiva de γ-amino-β-ciano-sulfóxidos. Síntesis de β-amino nitrilos enantiopuros	53
6.3.5 Asignación configuracional	56
CAPÍTULO 7. CONCLUSIONES	60
CAPÍTULO 8. PARTE EXPERIMENTAL	61
8.1 Métodos generales	61
8.2 Síntesis de agentes de sulfinilación	62
8.3 Preparación de los β-ceto sulfóxidos 73	63
8.4 Preparación de los β-hidroxi sulfóxidos 74	66
8.5 Preparación de los mesilatos 75	68
8.6 Preparación de (<i>E</i>)-vinil sulfóxidos (<i>E</i>)-76	69
8.7 Preparación de los α-amino-aldehídos N-Boc protegidos 77	71
8.8 Preparación de (<i>Z</i>)-vinil sulfóxidos (<i>Z</i>)-76	72
8.9 Preparación de β-ciano sulfóxidos 78	75
8.10 Preparación de β-ciano sulfóxidos 79	78
8.11 Preparación de β-ciano sulfonas 80b, 81b y 81f	81
PUBLICACIÓN	83

RESUMEN

En el presente trabajo se presenta la síntesis de (*E*)- y (*Z*)- γ -amino vinilsulfóxidos ópticamente puros derivados de α -amino ésteres protegidos disponibles comercialmente. La reacción de hidrocianación del doble enlace de estos vinil sulfóxidos con Et_2AlCN es completamente estereoselectiva y produce β -amino nitrilos α -substituídos enantioméricamente puros. La formación del nuevo centro estereogénico es completamente controlada por el grupo sulfinilo.

Los (*E*)- y (*Z*)- γ -amino sulfóxidos α,β -insaturados de partida se obtuvieron mediante la aplicación de dos diferentes rutas sintéticas. Ya que los vinil sulfóxidos se preparan por reducción y deshidratación secuencial de β -ceto sulfóxidos, los cuales a su vez se pueden obtener fácilmente a partir de ésteres, la generación de los (*E*)- γ -amino vinil sulfóxidos se diseñó partiendo de los fácilmente accesibles α -amino ésteres *N*-Boc protegidos. Es importante destacar que por esta ruta sólo se obtiene el isómero de configuración (*E*).

Por otra parte, los (*Z*)- γ -amino vinil sulfóxidos se prepararon mediante una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons de los α -amino aldehídos *N*-Boc protegidos obtenidos por reducción de los amino ésteres comerciales con DIBAL-H. La reacción de estos α -amino aldehídos *N*-Boc protegidos con la sal de litio del (+)-(*S*)-dimetilfosforilmetil *p*-tolil sulfóxido, produjo mezclas de isómeros (*E*)- y (*Z*)-amino vinil sulfóxidos fácilmente separables por cromatografía. En esta ruta debe destacarse que aún cuando se obtienen ambos isómeros estructurales, el alqueno (*Z*) se obtiene en mayor proporción.

Una vez obtenidos y separados los γ -amino vinil sulfóxidos de configuración (*E*)- y (*Z*)-, éstos se hicieron reaccionar con el reactivo de Nagata para formar los correspondientes γ -amino- β -ciano sulfóxidos conteniendo dos centros estereogénicos con un completo control diastereomérico. La configuración absoluta de uno de los β -ciano sulfóxidos derivados de la L-alanina se determinó por estudios de difracción de rayos-X. Las configuraciones de los nitrilos restantes se determinaron por correlación química con éste último, así como por oxidación a las correspondientes sulfonas.

ABSTRACT

In the present work the synthesis of optically pure (*E*)- and (*Z*)- γ -amino vinyl sulfoxides derived from commercially available protected α -amino esters is described. Hydrocyanation of the double bond with Et_2AlCN is completely stereoselective and provides enantiomerically pure α -substituted β -amino nitriles with complete control of the configuration at the α -carbon being exerted by sulfinyl group.

The (*E*)- and (*Z*)- γ -amino vinyl sulfoxides were prepared using two different synthetic routes. Given that vinyl sulfoxides can be prepared by sequential reduction and dehydration of β -keto sulfoxides, which in turn can be easily obtained from esters, we envisioned the generation of (*E*)- γ -amino α,β -unsaturated sulfoxides by this route using, as starting materials, commercially available enantiopure amino esters *N*-Boc protected. This synthetic route produced exclusively vinyl sulfoxides of (*E*)-configuration.

On the other hand, the (*Z*)- γ -amino vinyl sulfoxides were prepared by a Horner-Wadsworth-Emmons reaction of the *N*-Boc protected α -amino aldehydes, which were obtained by DIBAL-H reduction of the commercially available enantiopure amino esters. The reaction of this α -amino aldehydes with the lithium salt of (+)-(*S*)-dimethylphosphorylmethyl *p*-tolyl sulfoxide directly afforded mixtures of the (*E*)- and (*Z*)- γ -amino vinyl sulfoxides in good combined yields. Chromatographic separation of these mixtures provided moderated yields of the desired, major (*Z*)-isomers.

With the (*E*)- and (*Z*)- γ -amino vinyl sulfoxides in hand, exploration of their reactivity was undertaken. The reaction of the (*E*)- and (*Z*)- γ -amino α,β -unsaturated sulfoxides with the Nagata reagent produced the corresponding γ -amino β -cyano sulfoxides containing two stereogenic centers with complete diastereomeric control. The absolute configuration of one of the β -ciano sulfoxides derived from L-alanine was determined by an X-ray diffraction study. The configurations of the other nitriles were determined by chemical correlation with the last one, and by oxidation into the corresponding sulfones.

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

1.1 Antecedentes

Después de más de 40 años de investigación fructífera, la química de los sulfóxidos ha alcanzado un grado de madurez que lejos de restar novedad e interés a este tipo de compuestos, está permitiendo encontrar nuevas e importantes aplicaciones gracias al profundo conocimiento que se ha adquirido en el comportamiento de este grupo funcional. Quizá sea el campo de la síntesis asimétrica donde los sulfóxidos han encontrado un mayor número de aplicaciones, gracias a los trabajos pioneros desarrollados por Mislow¹ y Andersen² en la década de los sesenta y posteriormente por Solladié³ y Posner,⁴ que atrajeron la atención de distintos grupos de investigación en todo el mundo. La publicación de numerosos artículos de revisión dedicados a este grupo de compuestos, constituye una prueba inequívoca de la importancia que han llegado a adquirir.⁵ La existencia de distintos métodos de síntesis de sulfóxidos en forma enantioméricamente pura,⁶ así como la elevada inducción asimétrica que proporcionan en una

¹ a) Mislow, K.; Simmons, T.; Melillo, J. T.; Ternay Jr.; A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1452. b) Mislow, K.; Siegel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3319.

² a) Andersen, K. K.; Gafield, W.; Papanikolaou, N.; Foley, J. W.; Perkins, R. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5637. b) Andersen, K. K. *The Chemistry of Sulfoxides*; Ed. Patai, S.; Rappoport Z.; Stirling, C. J. M., John Wiley & Sons, New York, 1988, Cap. 3, p. 56-94.

³ a) Solladié, G. *Synthesis* **1981**, 185. b) Solladié, G.; Greck, C.; Demailly, G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 435. c) Solladié, G.; Hutt, J.; Girardin, A. *Synthesis* **1987**, 173.

⁴ a) Posner, G. H.; Mallamo, J. P.; Miura, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2886. b) Posner, H. *Asymmetric Synthesis*; Vol 2; Ed. Morrison, J. D., Academic Press, Inc.: London, 1983, Cap. 8, p. 225-241.

⁵ a) García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Cid, M. B.; Fernández-Ibañez, M. A.; Maestro, M. C.; Martín, M. R.; Martín-Castro, A. M. *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis*; Eds. Toru, T.; Bolm, C., Wiley-VCH: Weinheim, 2008, Cap. 3, p. 55-161. b) Mikolajczyk, M.; Drabowicz, J. *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 333. c) Walker, A. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 961. d) Carreño, M. C. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1717. e) Solladié, G.; Carreño, M. C. *Organosulfur Chemistry. Synthetic Aspects*; Ed. Page, P. C. B.; Academic Press: New York, 1995; Cap. 1, p. 1-57. f) Aversa, M. C.; Barattucci, A.; Bonaccorsi, P.; Giannetto, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1339. g) Allin, S. M.; Shuttleworth, S. J.; Page, P. C. B. *Organosulfur Chem.* **1998**, *2*, 97-155. h) Baird, C. P.; Rayner, C. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 1973.

⁶ a) Fernández, I.; Khiar, N.; Llera, J. M.; Alcudia, F. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6789. b) Evans, D. A.; Faul, M. M.; Colombo, L.; Bisaha, J. J.; Clardy, J.; Cherry, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5977. c) Khiar, N.; Fernández, I.; Alcudia, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5719. d) Bolm, C.; Bienewald, F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *34*, 2640. e) Rayner, M. C. *Contemp. Org. Synth.* **1996**, *3*, 499. f) Oppolzer, W.; Froelich, O.; Wiaux-Zamar, C.; Bernardinelli, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2825. g) Liu, G.; Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913.

gran variedad de reacciones, se encuentran en el origen del creciente interés que este grupo de compuestos ha despertado. Teniendo en cuenta los numerosos ejemplos descritos en la literatura en que los sulfóxidos han resultado eficaces como inductores de quiralidad, en este trabajo se intentará hacer un breve repaso de algunos de los ejemplos más representativos.

La eficiencia del grupo sulfinilo como auxiliar quiral en síntesis asimétrica, es principalmente debida a las diferencias estéricas y estereoelectrónicas entre los sustituyentes del átomo de azufre estereogénico que son: un par de electrones libres, un átomo de oxígeno y dos sustituyentes de carbono distintos, lo que permite diferenciar las caras diastereotópicas de un centro de reacción próximo^{5d} e incluso lejano. Además, su fácil incorporación y eliminación, así como la elevada estabilidad óptica que presenta y su accesibilidad en ambas formas enantioméricas, hacen del grupo sulfinilo uno de los inductores quirales más versátiles. Otro aspecto importante de este grupo funcional es la polarización del enlace azufre-oxígeno, lo que permite al oxígeno sulfinílico asociarse con ácidos de Lewis, produciendo geometrías ordenadas y muy rígidas en el estado de transición, lo que se traduce en una transferencia efectiva de la información quiral a las posiciones contiguas o más distantes. Asimismo, otra característica interesante del grupo sulfóxido es su carácter electroatrayente, que le permite estabilizar un carbanión en α , o activar un enlace α,β -insaturado en reacciones de adición estereoselectivas.

CAPÍTULO 2. PREPARACIÓN DE SULFÓXIDOS HOMOQUIRALES

Actualmente, existen diferentes métodos para la preparación de sulfóxidos ópticamente activos como la oxidación asimétrica de sulfuros no simétricos, la oxidación biológica asimétrica y la adición nucleofílica de ligantes alquilo o arilo a sulfinatos quirales diastereoméricamente puros, entre otros procedimientos. En este apartado se mostrarán algunos ejemplos y las aplicaciones de los métodos antes mencionados.

2.1 Oxidación asimétrica de sulfuros

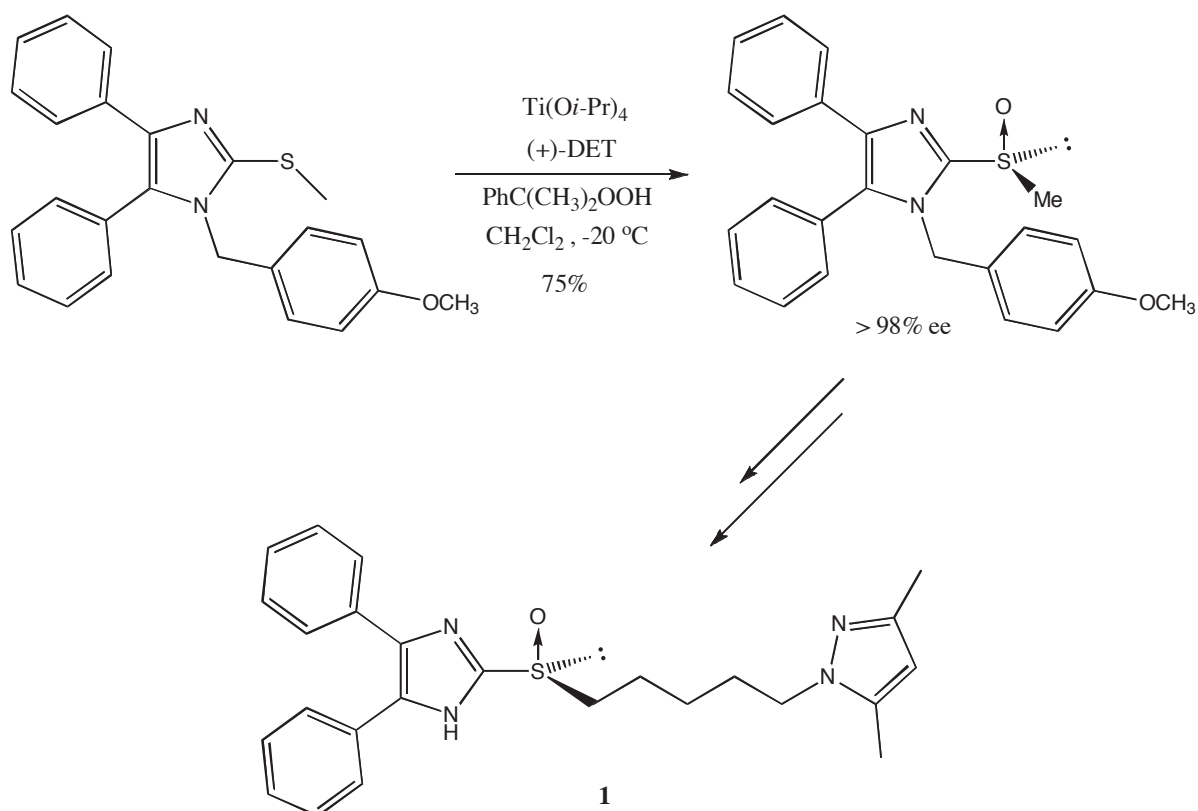
2.1.1 Oxidación en presencia de tartrato de titanio. Método de Kagan y Modena

Los primeros ejemplos de la oxidación asimétrica de sulfuros proquirales fueron descritos por Kagan⁷ y Modena,⁸ de forma independiente, usando una cantidad estequiométrica del reactivo de Sharpless modificado (tetra-isopropóxido de titanio, (+)-DET e hidropéroxido de *t*-butilo). El empleo del hidropéroxido de cumeno como oxidante, incrementó la pureza óptica del sulfóxido y permitió que la reacción procediera de forma catalítica al emplear Ti(Oi-Pr)₄. Bajo estas condiciones, los aril metil sulfóxidos se obtuvieron con excesos enantioméricos (ee) de 86-90%, mientras que los dialquil sulfóxidos se obtuvieron generalmente con baja enantioselectividad. Este procedimiento ha sido recientemente aplicado a la síntesis asimétrica del sulfóxido biológicamente activo RP 73163 (**1**) que se obtiene por medio de una oxidación asimétrica a escala de multigramos con >98% ee (Esquema 1).⁹ El compuesto **1**, es un potente inhibidor de la acetil coenzima colesterol *O*-acil transferasa (ACAT).

⁷ Pitchen, P.; Dunach, E.; Deshmukh, M. N.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8188.

⁸ Di Furia, F.; Modena, G.; Seraglia, R. *Synthesis* **1984**, 325.

⁹ Pitchen, P.; France, C. J.; McFarlane, I. M.; Newton, C. G.; Thompson, D. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 485

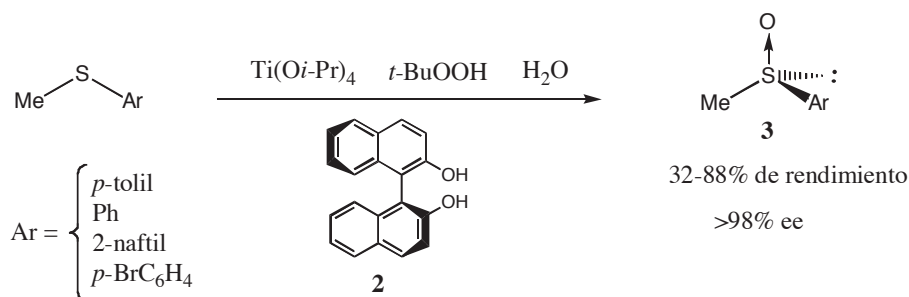


Esquema 1

2.1.2 Oxidación de Uemura

Otra metodología basada en la oxidación catalítica asimétrica fue la desarrollada por Uemura.¹⁰ Este procedimiento consiste en la oxidación de sulfuros usando tetra-isopropóxido de titanio, en presencia del (*R*)-(+)-binaftol **2** en lugar de (+)-DET como inductor de la quiralidad e hidropéroxido de *t*-butilo como oxidante, a una temperatura de $25\text{ }^\circ\text{C}$. Los resultados obtenidos para los sulfóxidos **3**, muestran elevados excesos enantioméricos ($>98\%$) con configuración absoluta R_S , tal y como se observa en el Esquema 2.

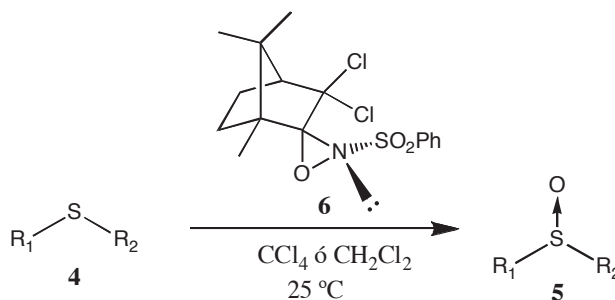
¹⁰ a) Komatsu, N.; Nishibayashi, Y.; Sugita, T.; Uemura, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5391. b) Komatsu, N.; Hashizume, M.; Sugita, T.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4529.



Esquema 2

2.1.3 Oxidación enantioselectiva con oxaziridinas quirales

De aplicación más general a los compuestos de titanio, son los reactivos oxidantes quirales descritos por Davis y col.¹¹ Las *N*-sulfoniloxaziridinas ofrecen enantioselectividades comparables a los reactivos de Sharpless modificados en la oxidación de aril alquil sulfuros **4** en los correspondientes sulfóxidos **5**. La (alcanforilsulfonil)oxaziridina **6** es la más efectiva, produciendo un gran número de sulfóxidos **5** con alta enantioselectividad. La oxidación de los sulfuros **4** se realiza en CCl_4 o CH_2Cl_2 a temperatura ambiente, con un equivalente de la oxaziridina. Los mejores ee (> 90%) se observaron para los sulfuros en los cuales los grupos R_1 y R_2 son estéricamente muy diferentes (Esquema 3).



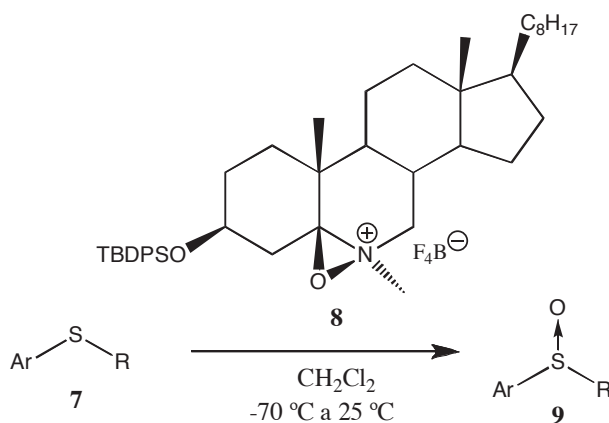
Esquema 3

Recientemente Bohé y col.¹² reportaron la síntesis de una sal de oxaziridinio derivada del colesterol **8**, la cual permite la oxidación enantioselectiva de sulfuros proquirales **7** a sulfóxidos **9**, con ee de 60 a >99% y rendimientos químicos del 60 al 88% (Esquema 4). Estos métodos

¹¹ a) Davis, F. A.; Reddy, R. T.; Han, W.; Carroll, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5964. b) Davis, F. A.; Reddy, R. T.; Weismiller, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1428.

¹² del Río, R. E.; Wang, B.; Achab, S.; Bohé, L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2265.

representan procedimientos alternativos no metálicos a los métodos existentes para la oxidación asimétrica de sulfuros.



Esquema 4

2.1.4 Oxidación biológica asimétrica

La oxidación biológica enantioselectiva de sulfuros proquirales, es indudablemente el método más directo y económico para la síntesis de sulfóxidos enantioméricamente puros. No es de sorprenderse que esta área ha sido, y todavía es, muy activa de investigación. No obstante, uno de los factores que más aquejan a esta área, es que la mayor parte de los sulfóxidos obtenidos no están funcionalizados, lo que limita su aplicación. Aún así, actualmente se desarrollan nuevas metodologías enantioselectivas eficientes para la oxidación de sustratos más complejos. Los resultados obtenidos en la oxidación biológica en la década pasada, sugieren un gran interés sintético para el futuro. Tanto células enteras como enzimas aisladas, han sido usadas en la oxidación enantioselectiva de sulfuros proquirales.

2.1.4.1 Oxidación microbiológica catalizada por enzimas

Enzimas aisladas fueron usadas en la oxidación de sulfuros proquirales por primera vez, por Walsh y col. a principios de los años ochentas.¹³ En este caso se encontró que la enzima mono-oxigenasa FAD-dependiente, encontrada en el hígado de cerdo permitió obtener el (*R*)-etil

¹³ Light, D. R.; Waxman, D. J.; Walsh, C. T. *Biochemistry* **1982**, *21*, 2490.

p-tolil sulfóxido con un ee del 90%, mientras que la ciclohexanona mono-oxigenasa (CMO) obtenida de *Acinetobacter* (Imagen 1) permitió obtener su enantiómero, el (*S*)-etil *p*-tolil sulfóxido, con un ee del 64%. En una serie de trabajos posteriores, desarrollados por Colonna y su grupo de trabajo, se demostró que la CMO¹⁴ es una enzima más efectiva para la síntesis enantioselectiva de sulfóxidos, al encontrar las condiciones adecuadas de los medios y temperatura para obtener ee muy buenos (> 90%), tal y como se observa en la Tabla 1, con excepción de los experimentos 3 y 5. El resultado estereoquímico de las reacciones enzimáticas ha demostrado ser sumamente dependiente de la estructura de los sulfuros. En consecuencia, para los alquil aril sulfuros la pureza óptica de los productos varía del 99% ee para (*R*)-metil fenil sulfóxido al 93% ee para (*S*)-etil *p*-fluorofenil sulfóxido (exp. 1 y 4). El método es particularmente adecuado para la preparación del (*R*)-*t*-butil metil sulfóxido con un rendimiento de 99% ee. Una característica interesante de esta aproximación es el empleo de una segunda enzima (NADPH) en cantidades catalíticas para regenerar la capacidad oxidante del sustrato, disminuyendo así los costos de operación.

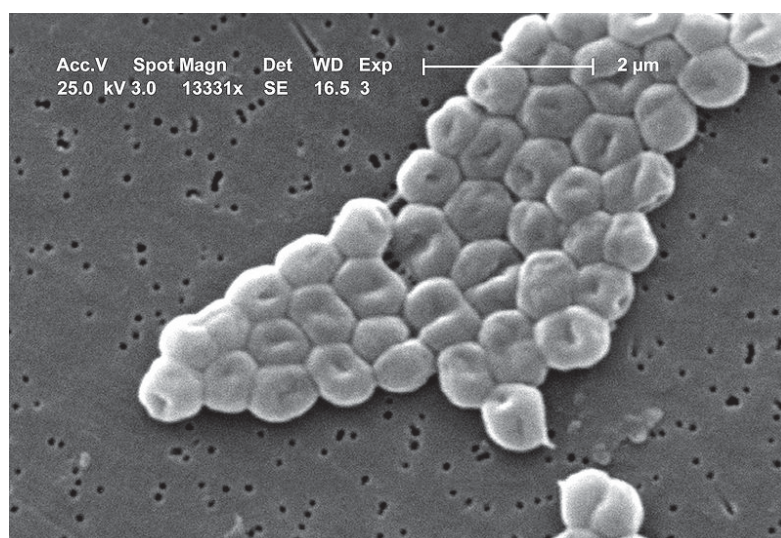
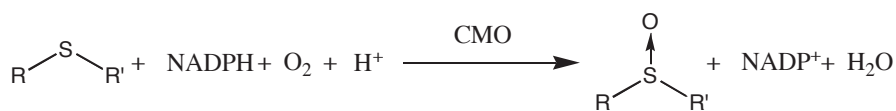
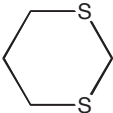
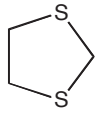
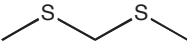


Imagen 1. *Acinetobacter*

¹⁴ a) Carrea, G.; Redigolo, B.; Riva, S.; Colonna, S.; Gaggero, N.; Battistel, E.; Bianchi, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 1063. b) Ottolina, G.; Pasta, P.; Carrea, G.; Colonna, S.; Dallavalle, S.; Holland, H. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1375. c) Colonna, S.; Gaggero, N.; Manfredi, A.; Casella, L.; Gullotti, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1123. d) Colonna, S.; Gaggero, N.; Pasta, P.; Ottolina, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 2303.

Tabla 1. Oxidación enantioselectiva de sulfuros proquirales catalizada por CMO

Experimento	R	R'	Rendimiento (%)	ee (%)	Configuración
1	Ph	Me	88	99	R
2	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄	Me	91	92	R
3	Ph	Et	86	47	R
4	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄	Et	96	93	S
5	Ph	<i>i</i> -Pr	93	3	S
6	<i>t</i> -Bu	Me	98	99	R
7 ¹			81	>98	R
8 ¹			94	>98	R
9 ¹			92	>98	R

¹ Los disulfuros solo experimentan la mono-oxidación.

2.1.4.2 Oxidación microbiológica catalizada por hongos o bacterias

Una gran ventaja de la utilización de células enteras como biocatalizadores en comparación con las enzimas, es el no tener la necesidad de aislar la enzima, así como los cofactores. Aun cuando las enantioselectividades alcanzadas son menos espectaculares que con las enzimas aisladas, la producción de sulfóxidos en escala preparativa es más conveniente. Para la oxidación microbiológica de sulfuros a sulfóxidos con células enteras, se han empleado principalmente hongos o bacterias y en menor grado levaduras.¹⁵

¹⁵ a) Danelon, G. O.; Mata, E. G.; Mascaretti, O. A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7877. b) Holland, H. L. *Organic Synthesis with Oxidative Enzymes*; VCH: New York, 1992; p. 255. c) Mata, E. G. *Phosphorus Sulfur* **1996**, 117, 231. d) Holland, H. L. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, 18, 171.

El grupo de Holland ha estudiado ampliamente la oxidación de sulfuros proquirales por los hongos *Helminthosporium* y *Mortierella isabellina*, encontrando que los fenil y bencil alquil sulfuros y los *p*-alquilbencil metil sulfuros, son generalmente oxidados con buenos excesos enantioméricos (>80%).¹⁶ La oxidación de metil aril sulfuros por *Helminthosporium* genera los (*S*)-sulfóxidos como estereoisómero principal, mientras que *M. isabellina* produce los enantiómeros (*R*) (Tabla 2).

Tabla 2. Biotransformación de sulfuros a sulfóxidos con *Helminthosporium*



Experimento	R ₁	R ₂	Rendimiento (%)	ee (%)	Configuración
1	Ph	Et	40	84	<i>S</i>
2	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄	Me	69	90	<i>S</i>
3	<i>p</i> -NC-C ₆ H ₄	Me	80	92	<i>S</i>
4	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	Me	83	80	<i>S</i>
5	<i>p</i> -MeS-C ₆ H ₄	Me	64	80	<i>S</i>
6	<i>p</i> -Bu-C ₆ H ₄ CH ₂	Me	74	90	<i>S</i>
7	<i>p</i> -(<i>i</i> -Pr)-C ₆ H ₄ CH ₂	Me	77	80	<i>S</i>
8	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ CH ₂	Me	71	90	<i>S</i>
9	<i>p</i> -O ₂ N-C ₆ H ₄ CH ₂	Me	95	92	<i>S</i>
10	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ CH ₂	Me	86	80	<i>S</i>

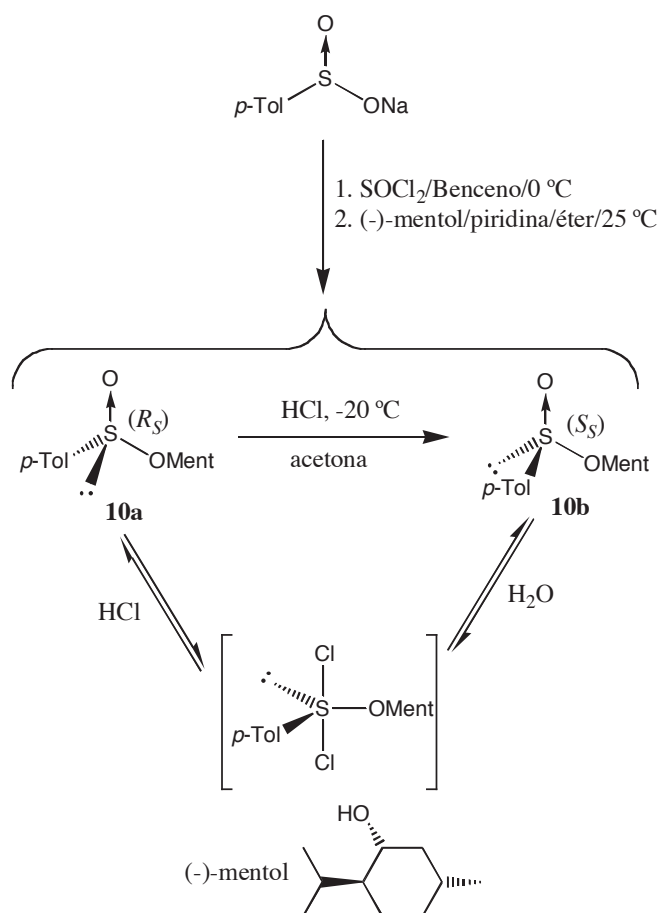
¹⁶ a) Holland, H. L.; Brown, F. M.; Lakshmaiah, G.; Larsen, B. G.; Patel, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 683. b) Holland, H. L.; Brown, F. M.; Larsen, B. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 1129. c) Holland, H. L.; Rand, C. G.; Viski, P.; Brown, F. M. *Can. J. Chem.* **1991**, 69, 1989. d) Madesclaire, M.; Fauve, A.; Metin, J.; Carpy, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, 1, 311. e) Holland, H. L.; Brown, F. M.; Larsen, B. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1561.

2.2 Substitución nucleofílica sobre ésteres sulfínicos diastereoisoméricamente puros

Este es un método indirecto para la obtención de sulfóxidos enantioméricamente puros que consiste en obtener en una etapa preliminar, sulfinatos con un azufre electrofílico de configuración conocida, seguido de la adición nucleofílica de un reactivo organometálico. Este es el procedimiento más importante y generalmente empleado para la síntesis de sulfóxidos enantioméricamente enriquecidos. En este método, un cloruro de sulfinilo se convierte en el éster correspondiente, haciéndolo reaccionar con un alcohol quiral tal como el (-)-mentol (síntesis de Andersen clásica), DAG-OH (diacetona D-glucosa), *trans*-2-fenilciclohexanol, etc. El desplazamiento nucleofílico del éster (el (*S*) *p*-toluenosulfinato de mentilo, disponible comercialmente, en la síntesis de Andersen clásica) con reactivos de Grignard, procede con inversión de la configuración en el azufre, para generar el sulfóxido homoquiral correspondiente. En este apartado sólo se mostrarán dos procedimientos para la generación de los ésteres sulfínicos, sin embargo, existen muchos otros métodos.

2.2.1 Síntesis de sulfinatos homoquirales. Síntesis de Andersen clásica

Este procedimiento clásico ha sido empleado extensivamente para preparar *p*-tolil alquil o aril sulfóxidos. El método presenta una gran utilidad debido a la accesibilidad de los sulfinatos, que se obtienen como una mezcla de epímeros en el azufre. En el caso específico del (*S_S*)-*p*-toluenosulfinato de mentilo **10b**,^{3a} éste se obtiene como una mezcla 50:50 de epímeros, **10a** y **10b**, a través de una reacción de esterificación empleando (-)-mentol y el cloruro de ácido derivado del *p*-toluenosulfinato de sodio **7**. El procedimiento original para obtener **10b**, fue mejorado y escalado por epimerización catalizada por ácido para desplazar el equilibrio de la mezcla de ésteres diastereoméricos.^{3c} El diastereoisómero menos soluble, (*S_S*)-**10b**, puede ser aislado después de varios días, por cristalización de acetona, con un rendimiento del 80% (Esquema 5).



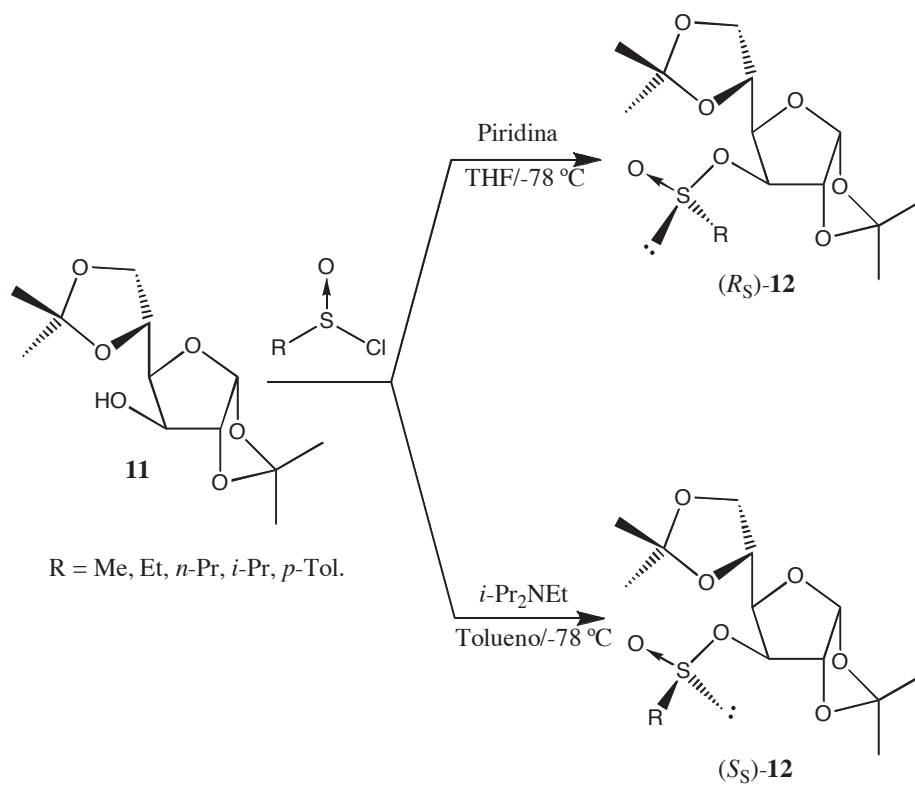
Esquema 5

2.2.2 Síntesis de sulfonatos homquirales a través de la diacetona D-glucosa

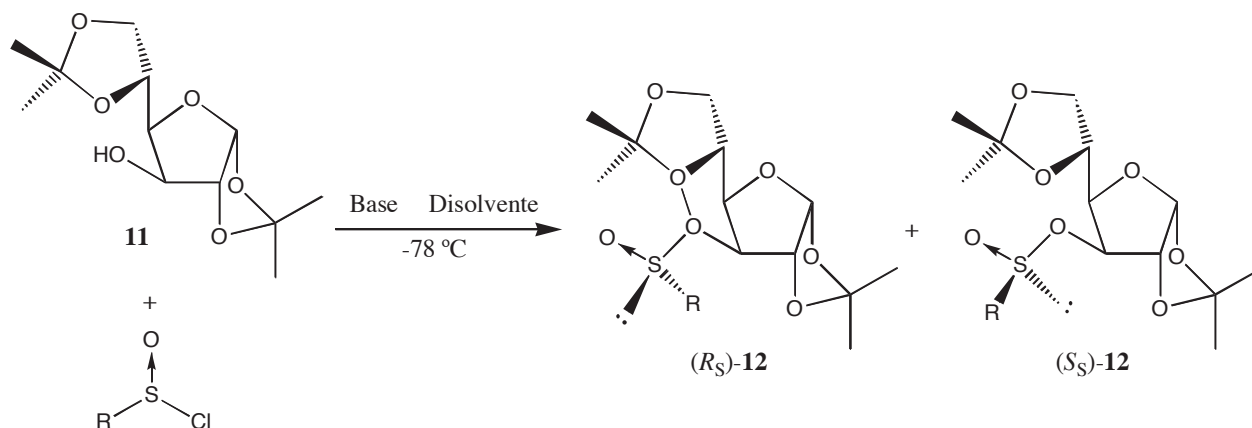
La selectividad en la formación de alquil- o arilsulfonatos epiméricos quirales, fue mejorada notablemente mediante el empleo de la diacetona D-glucosa **11**^{6a, 17} y diferentes cloruros de sulfinilo (Esquema 6). Dependiendo de la base y del disolvente empleado, se obtiene en mayor proporción uno de los diastereoisómeros, sin importar que sustituyente presenta el cloruro de sulfinilo (Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *p*-Tol). En el caso de emplear piridina y THF, se obtiene predominantemente el diastereoisómero (R_S)-**12** en proporción de 86:14 a ≥ 98 :<2 con respecto al diastereoisómero (S_S)-**12**, mientras que al usar la base de Hunig (*i*-Pr₂NEt) y tolueno como

¹⁷ Guerrero-de la Rosa, V.; Ordoñez, M.; Llera, J. M.; Alcudia, F. *Synthesis* **1995**, 761.

disolvente, se obtiene mayoritariamente el diastereoisómero (S_S)-**12** en proporción de 94:6 a \geq 98:< 2, (Tabla 3).



Esquema 6

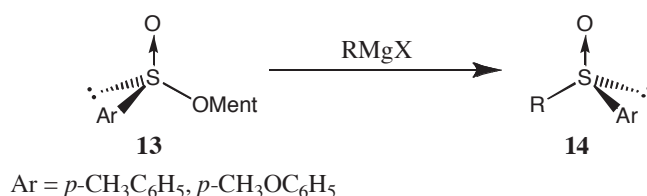
Tabla 3. Reacción de DAG-OH con diferentes cloruros de sulfinilo (Esquema 6)


Experimento	R	Base	Disolvente	R_S/S_S	Rendimiento (%)
1	Me	Piridina	THF	93:7	87
2	Me	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	Tolueno	<2:≥98	90
3	Et	Piridina	THF	86:14	85
4	Et	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	Tolueno	<2:≥98	90
5	<i>n</i> -Pr	Piridina	THF	85:15	75
6	<i>n</i> -Pr	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	Tolueno	4:96	80
7	<i>i</i> -Pr	Piridina	THF	≥98:≤2	56
8	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	Tolueno	<2:≥98	50
9	<i>p</i> -Tol	Piridina	THF	86:14	84
10	<i>p</i> -Tol	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	Tolueno	6:94	87

2.2.3 Formación de sulfóxidos quirales

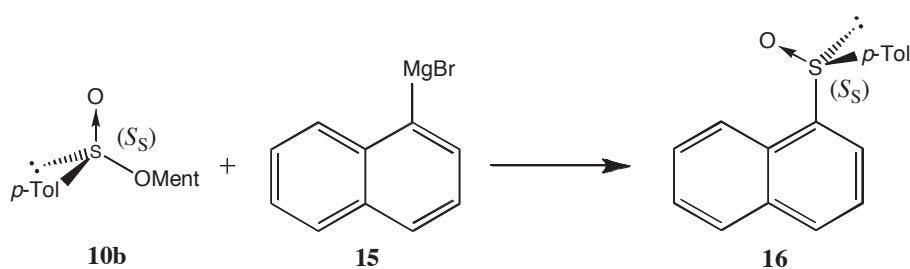
Las reacciones de sulfinatos quirales diastereoisómericamente puros con nucleófilos tales como reactivos de Grignard o reactivos organolíticos, toman lugar con inversión completa de la configuración del azufre para generar sulfóxidos ópticamente puros. Uno de los métodos más ampliamente utilizados para la formación de sulfóxidos enantiopuros **14** es la síntesis de Andersen.^{2a} Dicho método consiste en una reacción de sustitución nucleofílica sobre el átomo de azufre de un arilsulfinato de mentilo **13** diastereoméricamente puro, con un reactivo

organometálico apropiado, ocurriendo la sustitución con inversión completa de la configuración del azufre (Esquema 7).



Esquema 7

Un ejemplo de este método es la reacción entre el (*S_S*)-*p*-toluenosulfinato de mentilo **10b** y bromuro de 1-naftilmagnesio **15**, para obtener el (*S_S*)- α -naftil *p*-tolil sulfóxido **16** (Esquema 8).^{2a, 18} en donde también se puede observar una inversión de la configuración del azufre estereogénico

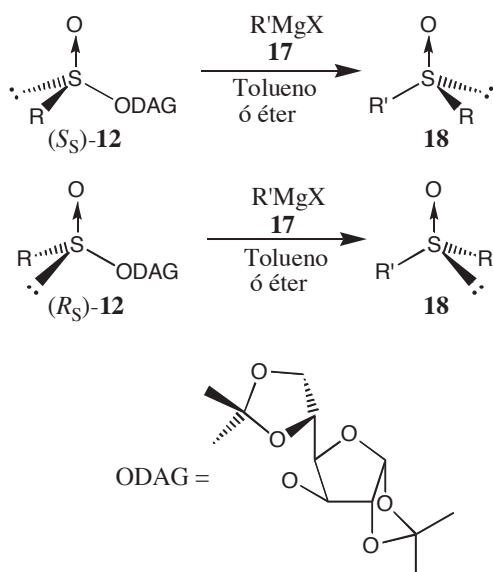


Esquema 8

De manera similar, la reacción de sustitución de reactivos de Grignard **17** sobre los agentes sulfinilantes (*R_S*)-**12** o (*S_S*)-**12**, permite la formación de sulfóxidos enantioméricamente puros (*R_S*)-**18** o (*S_S*)-**18**.^{6a, 19} En la Tabla 4 se presentan ejemplos de la preparación de (*R_S*)-**18** o (*S_S*)-**18** con sustituyentes dialquilo, alquil arilo o diarilo en ambas formas enantioméricas. Los rendimientos químicos en general son bastante buenos al igual que los ee, excepto para el experimento 7 que presenta un 70% ee.

¹⁸ Ordoñez, M.; Guerrero-de la Rosa, V.; Labastida, V.; Llera, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, 7, 2675.

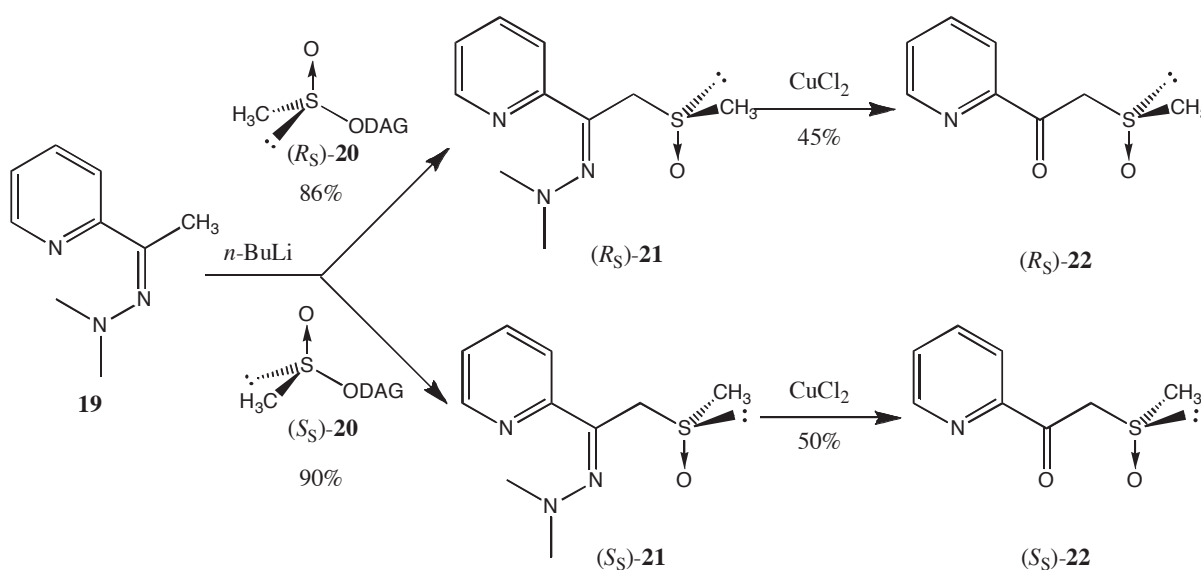
¹⁹ Khiar, N.; Araújo, S. C.; Alcudia, F.; Fernández, I. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 345.

Tabla 4. Síntesis de sulfóxidos enantiopuros de sulfinatos de diacetona D-glucosa


Experimento	Sulfinato 12		R'MgX 17		Sulfóxido 18	
	R	Configuración	R'	Rend. (%)	Configuración	ee (%)
1	Et	(<i>S</i>)	<i>p</i> -Tol	96	(<i>R</i>)	99
2	Et	(<i>R</i>)	<i>p</i> -Tol	90	(<i>S</i>)	99
3	<i>n</i> -Pr	(<i>S</i>)	<i>p</i> -Tol	88	(<i>R</i>)	100
4	<i>n</i> -Pr	(<i>R</i>)	<i>p</i> -Tol	89	(<i>S</i>)	100
5	<i>i</i> -Pr	(<i>S</i>)	<i>p</i> -Tol	98	(<i>R</i>)	100
6	<i>i</i> -Pr	(<i>R</i>)	<i>p</i> -Tol	89	(<i>S</i>)	100
7	<i>p</i> -Tol	(<i>S</i>)	Et	87	(<i>R</i>)	70
8	<i>p</i> -Tol	(<i>R</i>)	Et	80	(<i>S</i>)	100
9	<i>t</i> -Bu	(<i>S</i>)	Me	60	(<i>R</i>)	100
10	<i>t</i> -Bu	(<i>R</i>)	Ph	85	(<i>S</i>)	90
11	<i>t</i> -Bu	(<i>S</i>)	<i>p</i> -Tol	87	(<i>R</i>)	93

2.3 Aplicación de sulfóxidos homocirales en la preparación de compuestos con actividad biológica

El oxisurano **22** es un fármaco sintético que actúa como inmunosupresor. Una síntesis enantioselectiva de ambos estereoisómeros del oxisurano empleando el método de la diacetona D-glucosa, es la reportada en 1997 por Alcudia y col.²⁰ (Esquema 9). El procedimiento consistió en formar la sal de litio de la *N,N*-dimetilhidrazona **19** y hacerla reaccionar con los sulfinatos (*R_S*)-**20** y (*S_S*)-**20**. Ambas reacciones proceden con buen rendimiento para dar los correspondientes sulfóxidos (*R_S*)-**21** y (*S_S*)-**21**. Una vez aisladas las α -sulfinil hidrazonas, se hicieron reaccionar con cloruro cúprico en THF acuoso, para obtener los β -ceto sulfóxidos (*R_S*)-**22** y (*S_S*)-**22** enantioméricamente puros. La importancia de los enantiómeros del oxisurano, se debe a que ambos compuestos actúan como una droga sintética con actividad inmunosupresora en órganos o tejidos transplantados, para suprimir la inmunidad mediada por células sin inhibir la formación de anticuerpos humorales, además de actuar como un antiinflamatorio.



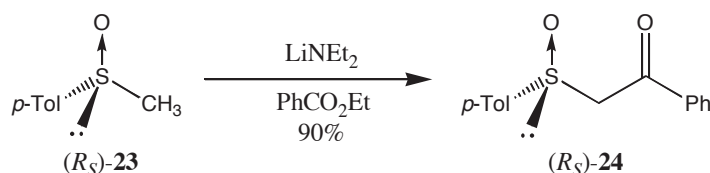
Esquema 9

²⁰ Ouazzani, H. E.; Khiar, N.; Fernández, I.; Alcudia, F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 287.

CAPÍTULO 3. SÍNTESIS Y REACCIONES DE REDUCCIÓN ESTERESELECTIVAS DE β -CETO SULFÓXIDOS

3.1 Síntesis de β -ceto sulfóxidos

La primera síntesis de β -ceto sulfóxidos acíclicos enantioméricamente puros, se obtuvo empleando el procedimiento descrito inicialmente tanto por Russel²¹ como por Corey y Chaykowsky²² para sistemas racémicos, basado en la reacción de α -sulfinil aniones con diversos ésteres a baja temperatura. El método fue empleado por Kuneida²³ para obtener la (R_S)- α -(*p*-tolilsulfinil)acetofenona **24** ópticamente pura, con un rendimiento químico del 90%, a partir del (+)-(R_S)-metil *p*-tolil sulfóxido **23** y benzoato de etilo (Esquema 10).



Esquema 10

3.2 Síntesis de γ -amino- β -ceto sulfóxidos. Preparación de 2-amino alcoholes

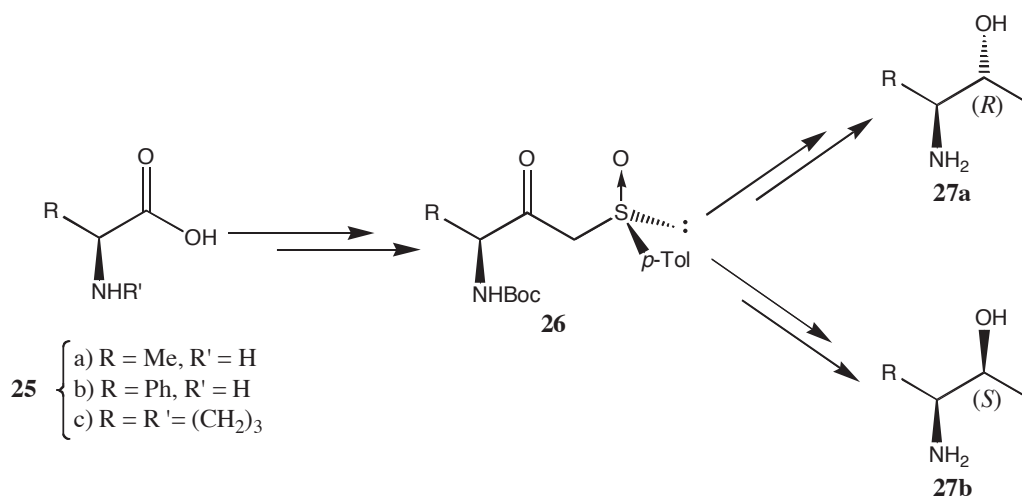
El proceso antes mencionado es un método general para la formación de los β -ceto sulfóxidos. Aplicando este procedimiento a ésteres metílicos *N*-Boc protegidos, derivados de amino ácidos comerciales **25**, se obtienen los correspondientes γ -amino- β -ceto sulfóxidos **26**.²⁴ La reducción diastereoselectiva de **26** con DIBAL-H, o con DIBAL-H/ZnBr₂, seguida de desulfinilación, generó los β -amino alcoholes epiméricos **27a** y **27b** (Esquema 11).

²¹ Russel, G. A.; Becker, H. D.; Mickal, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3410.

²² a) Corey, E. J.; Chaykowski, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 866. b) Corey, E. J.; Chaykowski, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1345.

²³ Kuneida, N.; Nokami, J.; Kinoshita, M. *Chem. Lett.* **1974**, 369.

²⁴ Yuste, F.; Ortiz, B.; Carrasco, A.; Peralta, M.; Quintero, L.; Sánchez-Obregón, R.; Walls, F.; García Ruano, J. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 3079.



Esquema 11

3.3 Adiciones nucleofílicas a β -ceto sulfóxidos

Las adiciones nucleofílicas a β -ceto sulfóxidos enantioméricamente puros, han sido empleadas para la síntesis asimétrica de carbinoles. Las reacciones de alquilación y de hidrocianación de estos compuestos con organoaluminatos, producen estereoselectivamente alcoholes terciarios y cianhidrinas, respectivamente. Sin embargo, la reducción de β -ceto sulfóxidos quirales con DIBAL-H o DIBAL-H/ZnX₂ han sido, indudablemente, las reacciones más estudiadas y empleadas.

3.4 Reducción estereoselectiva de β -ceto sulfóxidos

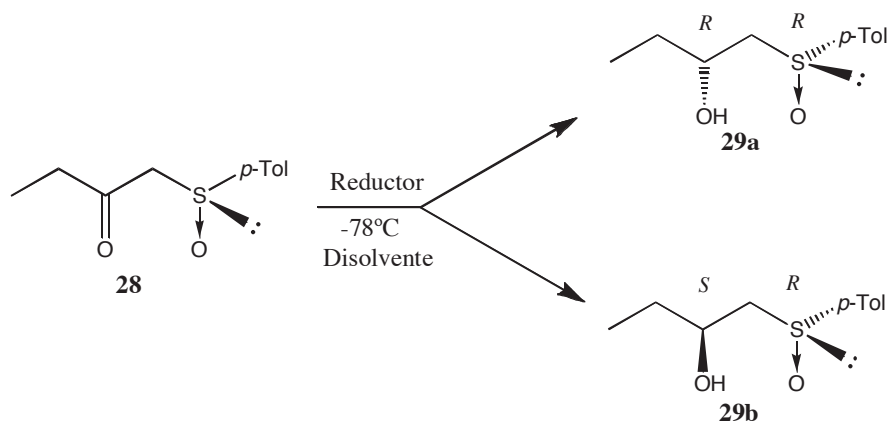
Históricamente, la reducción de β -ceto sulfóxidos quirales ha sido la reacción, involucrando la inducción asimétrica por parte del grupo sulfóxido quiral, más extensamente investigada y usada. La estereoselectividad de la reducción de un β -ceto sulfóxido para obtener uno solo de los diastereoisómeros, puede ser controlada por la configuración del sulfóxido, la naturaleza el agente reductor y la presencia o ausencia de un ácido de Lewis.

3.4.1 Evaluación de la diastereoselectividad de los agentes reductores en la reducción de β -ceto sulfóxidos

La estereoselectividad en la reducción de β -ceto sulfóxidos fue investigada por primera vez por Annuziata y col.²⁵ en 1979, empleando diversas alquil (*p*-tolilsulfinil)metil cetonas ópticamente activas y como agentes reductores NaBH_4 e LiAlH_4 a baja temperatura (-70°C). Los excesos diastereoisoméricos (ed) obtenidos fueron de 60-70% con LiAlH_4 y más bajos con NaBH_4 . Posteriormente, en 1982, Solladié y col.²⁶ presentaron un estudio más amplio de la reacción de reducción de 1-(*p*-tolilsulfinil)-2-butanona **28** a baja temperatura, con diversos agentes reductores (Tabla 5). Por supuesto, los resultados obtenidos con LiAlH_4 y NaBH_4 fueron los mismos que los de Annuziata. Sin embargo, con diborano y DIBAL-H, se observó una inversión en la inducción asimétrica con respecto al LiAlH_4 . Los borohidruros de sodio, litio y tetrabutilamonio e inclusive el LiAlH_4 favorecen al diastereoisómero (R,R_S)-**29a** (alrededor de 60% ed), mientras que con diborano o DIBAL-H se obtuvo principalmente el diastereoisómero (S,R_S)-**29b** (56% ed con DIBAL-H). Posteriormente, se encontró que la adición de DIBAL-H a una solución conteniendo un equivalente de ZnCl_2 anhidro a -78°C , producía una inversión en la estereoselectividad con muy altos excesos diastereoisoméricos. Estos resultados demostraron que es posible reducir β -ceto sulfóxidos, utilizando un agente reductor apropiado (DIBAL-H) o (DIBAL-H/ ZnCl_2), con alta diastereoselectividad, en los correspondientes (R,R_S)- o (S,R_S)-hidroxi sulfóxidos, que son sintones muy útiles en síntesis orgánica.

²⁵ Annuziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1979**, 1687.

²⁶ Solladié, G.; Greck, C.; Demailly, G.; Solladié-Cavallo, A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 5047.

Tabla 5. Reducción del β -ceto sulfóxido **28**

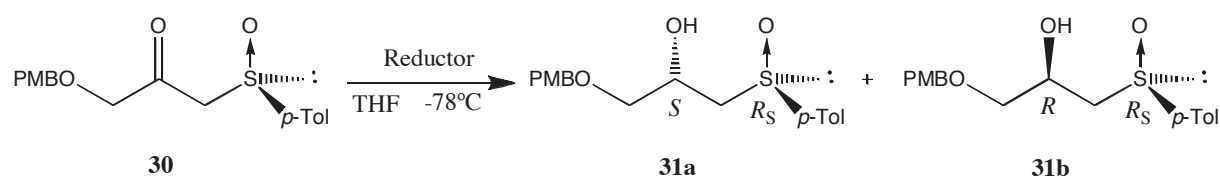
Experimento	Agente Reductor	Disolvente	Relación
			diastereoisomérica (%) $R,R_S/S,R_S$
1	NaBH_4	$\text{Et}_2\text{O}/\text{THF}$	69/31
2	NaBH_4	EtOH	80/20
3	LiBH_4	$\text{Et}_2\text{O}/\text{THF}$	81/19
4	$(n\text{-Bu})_4\text{NBH}_4$	$\text{Et}_2\text{O}/\text{THF}$	85/15
5	LiAlH_4	$\text{Et}_2\text{O}/\text{THF}$	84/16
6	LiEt_3BH	THF	80/20
7	$\text{Li}(\textit{sec}\text{-Bu})_3\text{BH}$	THF	66/34
8	$\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$	$\text{Et}_2\text{O}/\text{THF}$	66/34
9	$\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$	EtOH	60/40
10	$\text{Me}_2\text{S}, \text{BH}_3$	THF	53/47
11	$\text{B}_2\text{H}_6, \text{THF}$	THF	30/70
12	DIBAL-H	THF	22/78
13	$\text{DIBAL-H}, \text{ZnCl}_2$	THF	95/5

En 2004, Carreño y col.²⁷ realizaron un estudio del empleo de varios hidruros para la reducción del β -ceto sulfóxido **30**, el cual a diferencia de **28**, esta funcionalizado con un oxígeno

²⁷ Carreño, M. C.; Sanz-Cuesta, M. J.; Colobert, F.; Solladié, G. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3537.

protegido en la posición C-3 (Tabla 6). En este estudio, el LiAlH_4 , NaBH_4 y $(n\text{-Bu})_4\text{NBH}_4$ (experimentos 5-7 de la Tabla 6), presentaron aproximadamente la misma inducción que observó Solladié. Sin embargo, cuando se empleó DIBAL-H (experimento 1), se tuvo una inducción total, formándose exclusivamente el diastereoisómero **31a**. Al utilizar DIBAL-H con diversos halogenuros de zinc se observó una baja o incluso nula inducción, dado que se obtenían mezclas de los diastereoisómeros en proporciones muy similares (experimentos 2-4). La presencia de una función oxigenada en C-3 del β -ceto sulfóxido, la cual puede competir con el oxígeno sulfinílico en la coordinación con el átomo de Zn, podría ser el origen de la falta de selectividad. El empleo de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ como ácido de Lewis, produce predominantemente el alcohol de configuración opuesta **31b** (experimento 8).

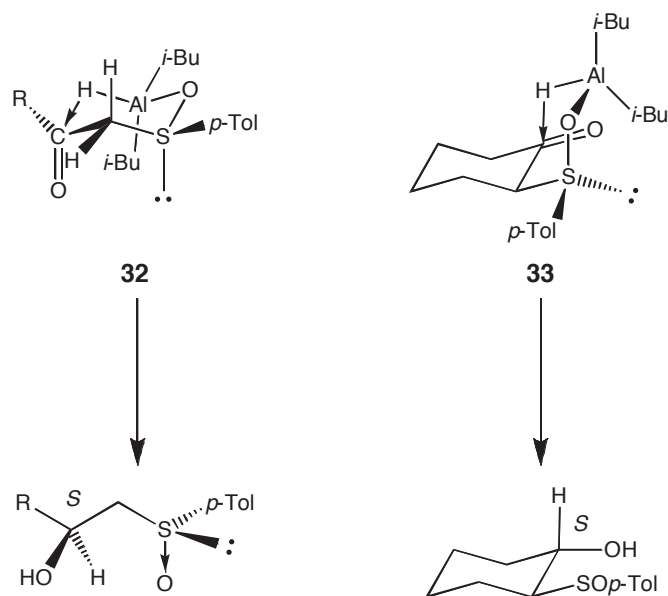
Tabla 6. Reducción estereoselectiva del β -ceto sulfóxido 30



Experimento	Agente Reductor	Relación	
		diastereoisomerica (%)	Rendimiento (%)
31a/31b			
1	DIBAL-H	100/0	98
2	$\text{ZnCl}_2/\text{DIBAL-H}$	50/50	62
3	$\text{ZnBr}_2/\text{DIBAL-H}$	67/33	65
4	$\text{ZnI}_2/\text{DIBAL-H}$	50/50	60
5	LiAlH_4	24/76	41
6	NaBH_4	36/64	99
7	$(n\text{-Bu})_4\text{NBH}_4$	38/72	99
8	$\text{Yb}(\text{OTf})_3/\text{DIBAL-H}$	8/92	96

3.4.2 Mecanismo de reacción para la formación de β -hidroxi sulfóxidos

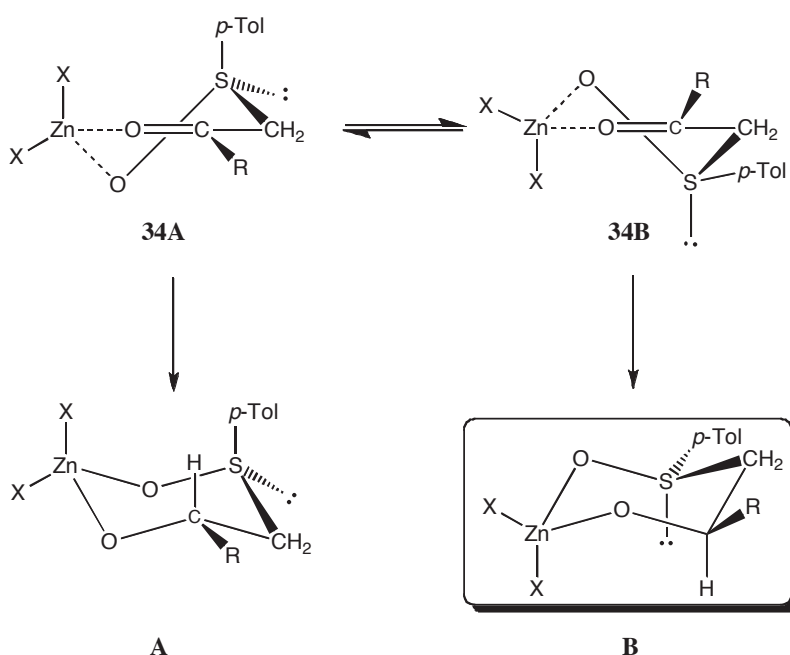
Desde un punto de vista mecanístico, la conclusión más importante que se ha obtenido de todos los estudios realizados, radica en el carácter intramolecular de la transferencia de hidruro, que es el fundamento de los altos excesos diastereoisoméricos con que transcurren estas reacciones.²⁸ La asociación del aluminio con el oxígeno sulfinílico, como paso previo al proceso de reducción con DIBAL-H, explica la naturaleza intramolecular del proceso, mientras que el carácter electrofílico del aluminio tricoordinado del DIBAL-H justifica tal asociación y permite entender que la estereoselectividad de este agente reductor, sea muy superior a la de otros de tamaño similar pero de características nucleofílicas. La transferencia intramolecular del hidruro ocurre a través de los estados de transición tipo silla **32** y **33**, lo que permite una enantio-diferenciación para obtener exclusivamente el carbinol de configuración (*S*). Ambos estados de transición corresponden a los de menor energía debido a que no se presentan interacciones repulsivas entre los sustituyentes (Esquema 12).



Esquema 12

²⁸ a) Carreño, M. C.; García Ruano, J. L.; Rubio, A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4861. b) Carreño, M. C.; García Ruano, J. L.; Martín, A. M.; Pedregal, C.; Rodríguez, J. H.; Rubio, A.; Sánchez, J.; Solladié, G. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2120. c) Bueno, A. B.; Carreño, M. C.; García Ruano, J. L.; Peña, B.; Rubio, A.; Hoyos, M. A. *Tetrahedron* **1994**, 50, 9355. d) Bueno, A. B.; Carreño, M. C.; García Ruano, J. L.; Hamdouchi, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1237.

La adición estereoselectiva de hidruro para generar el carbinol de configuración opuesta también se puede explicar a través de un estado de transición cíclico.^{26b,c} En este caso, el ZnX_2 juega un papel esencial en el proceso de reducción, debido a que interactúa con el grupo carbonilo y el oxígeno sulfinílico del sustrato, formando las especies coordinadas **34A** y **34B** (Esquema 13). El DIBAL-H se aproxima a estas especies por la cara superior **34a** y por la cara inferior de **34B**, originando los estados de transición **A** y **B**, siendo este último, el más estable debido a la ausencia de interacciones desestabilizantes [**A** presenta una interacción diaxial-1,3-(X-*p*-Tol)].

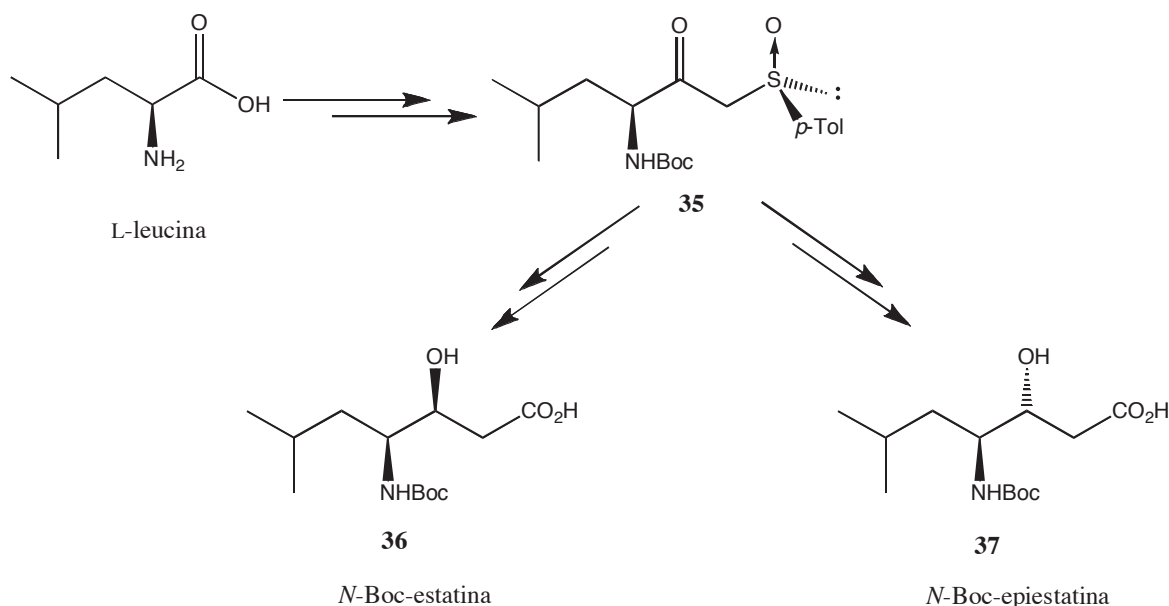


Esquema 13

3.5 Formación de β -hidroxi- γ -amino ácidos. Síntesis de *N*-Boc-estatina y *N*-Boc-epiestatina

La aplicación de la metodología antes mencionada al éster metílico *N*-Boc protegido derivado de la L-leucina, permitió la síntesis de los *syn*- y *anti*-estereoisómeros de la *N*-Boc estatina. La estatina, un amino ácido no protéico, es un componente esencial del pentapéptido natural pepstatina, un inhibidor de algunas proteasas del ácido aspártico tales como la renina y la pepsina. La reducción estereodivergente del β -ceto sulfóxido **35**, obtenido de la L-leucina por el procedimiento general para la preparación de β -ceto sulfóxidos, produjo los β -hidroxi- γ -amino sulfóxidos *N*-Boc protegidos correspondientes. La transposición de Pummerer y oxidación de los

aldehídos resultantes produjo la *N*-Boc-estatina **36** y *N*-Boc-epiestatina **37** (Esquema 14). Ya que la D-leucina también está comercialmente disponible, la síntesis de los cuatro estereoisómeros de la estatina puede ser realizada empleando esta metodología.²⁹



Esquema 14

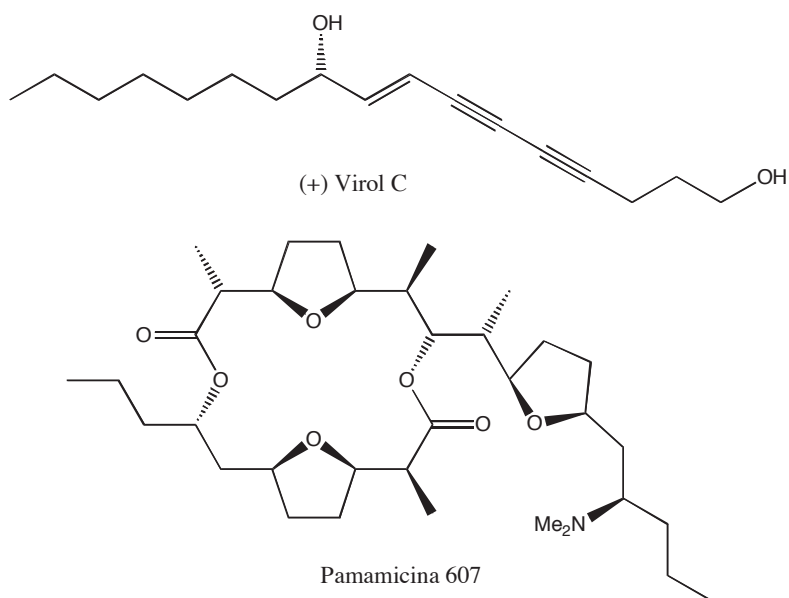
3.6 Aplicaciones en la síntesis de productos naturales

La metodología de reducción diastereoselectiva de β -ceto sulfóxidos fue aplicada con gran éxito por Stefani y col.³⁰ para el desarrollo de una síntesis total del producto natural poliácetilenico llamado (+) virol C (Figura 1). De manera similar, Solladié y col.³¹ lograron preparar la subunidad C8-C18 de la pamamicina 607, la cual presenta una amplia gama de actividades biológicas, vía la reducción estereoselectiva de un β,δ -diceto sulfóxido (Figura 1).

²⁹ a) Yuste, F.; Díaz, A.; Ortiz, B.; Sánchez-Obregón, R.; Walls, F.; García Ruano, J. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 549. b) Ortiz, B.; Hernández, A.; Quintero, L.; Sánchez-Obregón, R.; Yuste, F.; García Ruano, J. L. *Rev. Soc. Quím. Méx.* **2001**, *45*, 163. c) Para una síntesis más reciente de estatina y epiestatina, ver: Ordoñez, M.; Cativiela, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 3.

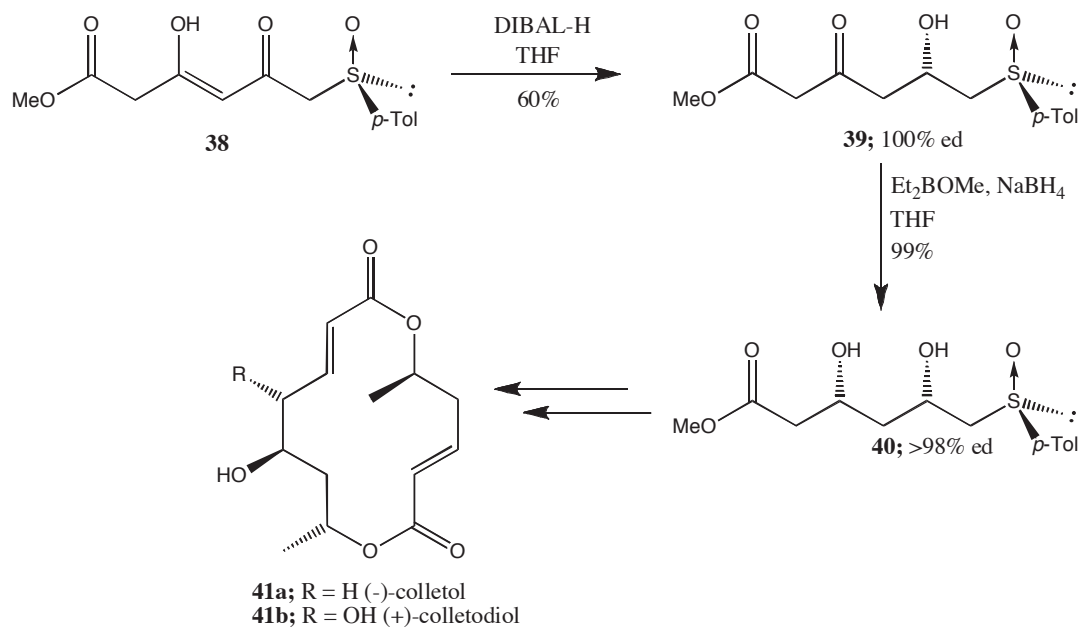
³⁰ Stefani, H.; Menezes, P. H.; Costa, I. M.; Silva, D. O.; Petraghani, N. *Synlett* **2002**, 1335.

³¹ a) Solladié, G.; Salom-Roig, X. J.; Hanquet, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 551. b) Solladié, G.; Salom-Roig, X. J.; Hanquet, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2737.

**Figura 1**

En el 2000, Solladié y col.³² presentaron una estrategia de síntesis para la formación de dos bis(lactonas) (-)-colletol **41a** y (+)-colletodiol **41b**, las cuales pertenecen a una familia de bis(macrólidos) derivados de la grahamimicina A, que presentan una importante actividad antibacteriana contra varios microorganismos patógenos. En esta ruta (Esquema 15) se presentan dos reducciones estereoselectivas sucesivas sobre el β,δ -diceto sulfóxido quiral **38**, ambas reacciones inducidas por el grupo sulfínico. Puesto que el carbonilo en δ se encuentra totalmente enolizado, la reducción inicial con DIBAL-H produce el β -hidroxi sulfóxido **39** con un elevado control diastereoisomérico (>98% ed). En el segundo paso se redujo el carbonilo δ con $\text{Et}_2\text{BOMe}/\text{NaBH}_4$, generando el correspondiente diol *syn* **40** con un rendimiento químico cuantitativo y con un exceso diastereomérico >98%. Es importante mencionar que en este ejemplo, el grupo sulfínico es capaz de diferenciar las caras diastereotópicas de ambos centros de reacción, no importando que estos se encuentren próximos o lejanos.

³² Solladié, G.; Gressot, L.; Colobert, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 357.



Esquema 15

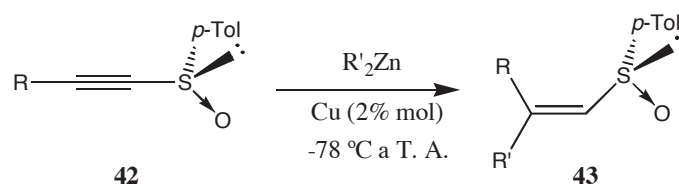
CAPÍTULO 4. PREPARACIÓN DE VINIL SULFÓXIDOS QUIRALES

4.1 Síntesis de sulfóxidos α,β -insaturados quirales

Los vinil sulfóxidos son de los compuestos, que contienen el grupo sulfinilo, más empleados en síntesis asimétrica. El grupo sulfinilo es el responsable de una fuerte estereodiferenciación que conduce a reacciones altamente estereoselectivas en el doble enlace, siendo esto, en muchos casos, el origen de la versatilidad sintética de estos compuestos que pueden experimentar una gran variedad de transformaciones útiles. Debido a lo anterior, existe una gran diversidad de métodos para la obtención de este tipo de compuestos y en este trabajo sólo se presentan algunos ejemplos representativos.

4.1.1 Uso de alquínil sulfóxidos

Tabla 7. Síntesis de vinil sulfóxidos β,β -disustituidos 43



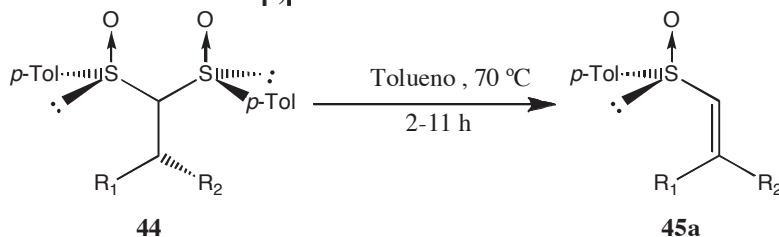
Experimento	R	R'	Catalizador	Rendimiento (%)
1	<i>n</i> -Bu	Et	CuI	97
2	<i>n</i> -Bu	Et	CuCN	86
3	<i>n</i> -Bu	Et	Cu(OTf) ₂	69
4	TBSO(CH ₂) ₂	Et	CuI	78
5	AcO(CH ₂) ₂	Et	CuI	84
6	I(CH ₂) ₄	Et	CuI	71
7	H	Et	CuI	24
8	<i>t</i> -Bu	Et	CuI	21
9	<i>n</i> -Bu	Me	CuI	67

Un nuevo método sintético para la preparación de vinil sulfóxidos β,β -disustituidos **43**³³ portando diferentes grupos funcionales, consiste en la adición conjugada a los alquínil sulfóxidos quirales **42**, a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, de reactivos organometálicos de zinc, catalizada con cobre. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 7. Puesto que la reacción procede con alta estereoselectividad *syn*, es posible intercambiar los sustituyentes de los alquinos con los sustituyentes del organozincato, con el propósito de obtener ambos isómeros geométricos de **43**.

4.1.2 Empleo de bis-sulfóxidos acíclicos

Recientemente, Fensterbank y col.³⁴ desarrollaron un método para la obtención de alquénil sulfóxidos enantioméricamente puros **45a**, a partir de bis-sulfóxidos **44**. El procedimiento consiste en la termólisis de **44** en tolueno a una temperatura de $70\text{ }^\circ\text{C}$ por espacio de 2-11 h, para obtener los alquénil sulfóxidos **45a** con buenos rendimientos químicos (Tabla 8).

Tabla 8. Síntesis de vinil sulfóxidos β,β -disustituidos 45a



Experimento	R ₁	R ₂	Rendimiento (%)	Relación Diastereomérica
1	<i>n</i> -Bu	Me	88	>98:2
2	<i>i</i> -Pr	Me	86	95:5
3	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	86	96:4
4	CH ₂ OTBS	Me	54	>98:2
5	Ph	Me	90	>98:2
6	Ph	<i>n</i> -Bu	89	>98:2
7	<i>m</i> -(PhO)Ph	Me	97	>98:2

³³ a) Maezaki, N.; Sawamoto, H.; Yoshigami, R.; Suzuki, T.; Tanaka, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1345. b) Truce, W. E.; Lusch, M. J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2252.

³⁴ Brebion, F.; Goddard, J. P.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1917.

El stereocontrol es casi total al formarse prácticamente solo el alqueno (*E*) derivado de una eliminación concertada tipo *syn*. Tomando en cuenta que los dos sulfóxidos pueden participar en el proceso de eliminación, los autores explican la estereoselección a través de dos posibles estados de transición **46a** y **46b** (Figura 2). Debido a la repulsión estérica entre los dos grupos *p*-tolilo, **46b** está desestabilizado con respecto a **46a** para el cual, la interacción entre el grupo *p*-tolilo y el par electrónico es menor.

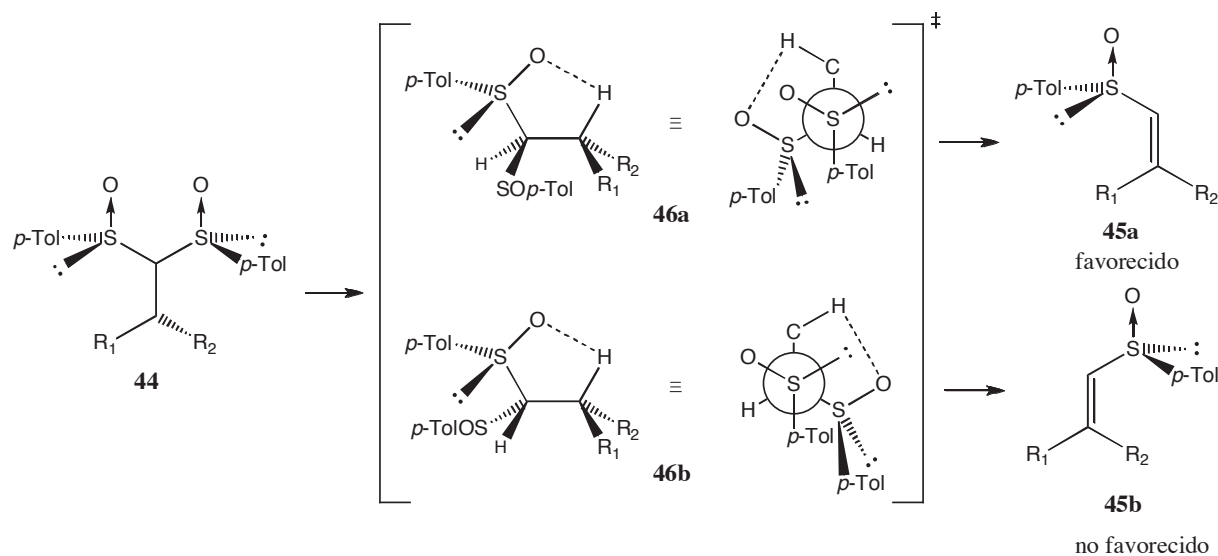


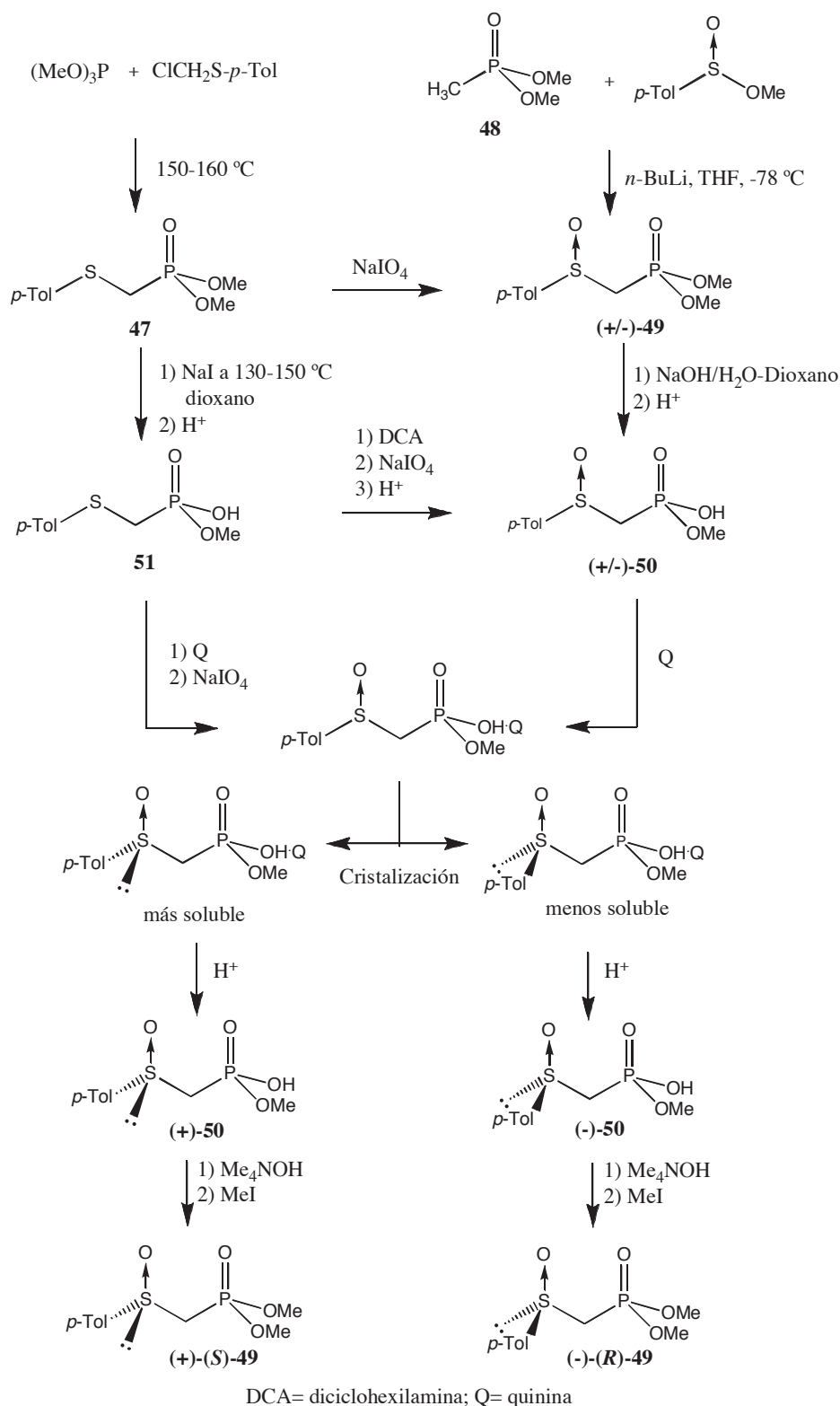
Figura 2

4.1.3 Reacción de Horner-Wadsworth-Emmons

4.1.3.1 Síntesis de α -fosforil sulfóxidos

La reacción de olefinación tipo Horner-Wadsworth-Emmons de α -fosforil sulfóxidos con aldehídos fue descrita inicialmente por el grupo de Mikolajczyk,³⁵ en 1978. El sulfóxido racémico **49** se preparó con buenos rendimientos, por oxidación selectiva del dimetilfosforilmetil *p*-tolilsulfuro **47** con NaIO_4 y por reacción del derivado organolítico de **48** con *p*-tolilsulfinato de metilo. La presencia del grupo metilfosfonato de dimetilo en **49** permite su transformación en el correspondiente derivado **50**, lo que hace posible la resolución del sulfóxido quiral por el método

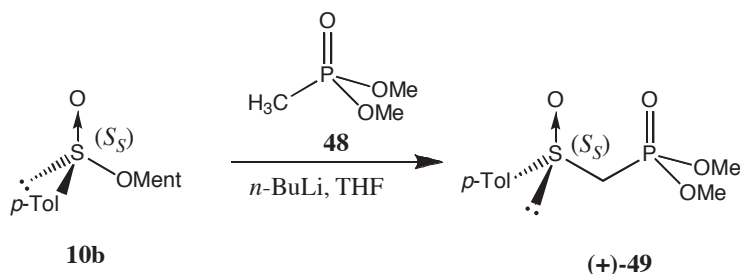
³⁵ Mikolajczyk, M.; Midura, W.; Grzejszczak, S.; Zatorski, A.; Chefczykhska, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 473.



Esquema 16

clásico vía sales diastereoisoméricas con aminas ópticamente puras. Por esta razón se preparó el ácido racémico **50** por dos métodos. En el primero de ellos, el sulfuro **47** se desmetiló por tratamiento con NaI a alta temperatura para dar la sal de sodio del ácido *O*-metil *p*-toliltiometilfosfónico **51**. La sal de dicitlohexilamonio de este ácido se oxidó a la sal de dicitlohexilamonio de **50** de la cual se liberó el ácido libre. Una segunda ruta al sulfóxido **50** fue la hidrólisis alcalina de **49** que procedió con un rendimiento del 75%. El sulfóxido racémico **50** formó una sal cristalina con quinina la cual se separó e hidrolizó para dar el ácido libre (-)-**50**. La sal más soluble se aisló de las aguas madres y se aciduló para dar (+)-**50**. Ambas sales del ácido **50** se convirtieron en sus sales de tetrametilamonio y se trataron con NaI para dar los sulfóxidos enantioméricos (-)-(*R*_S)-**49** y (+)-(*S*_S)-**49** (Esquema 16).

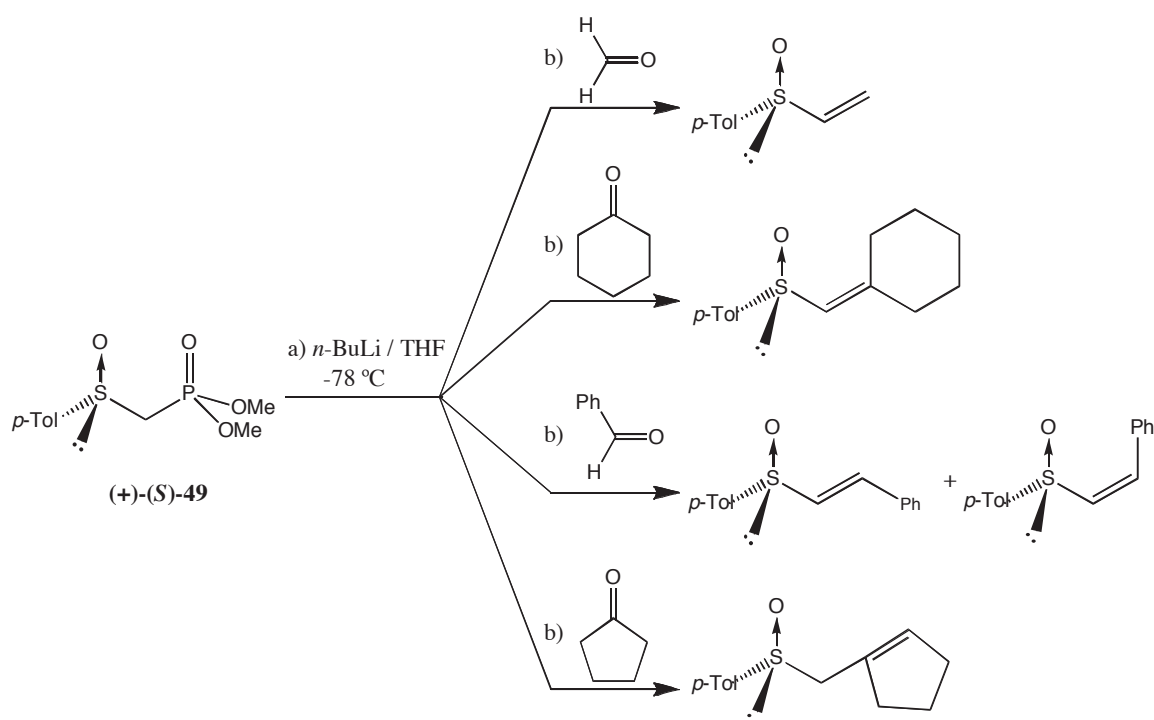
Ya que el rendimiento total de los sulfóxidos enantioméricos **49** obtenidos por el procedimiento anterior no fue satisfactorio, estos mismos autores describieron una síntesis estereoespecífica del (+)-(*S*)-dimetilfosforilmetil *p*-tolil sulfóxido **49**.³⁵ La reacción de dos equivalentes del anión litiado del metilfosfonato de dimetilo **48** con un equivalente de (*S*_S)-sulfonato de mentilo **10b** a -20°C, en THF como disolvente, produjo el sulfóxido (+)-(*S*)-**49** con un rendimiento del 70% (Esquema 17).



Esquema 17

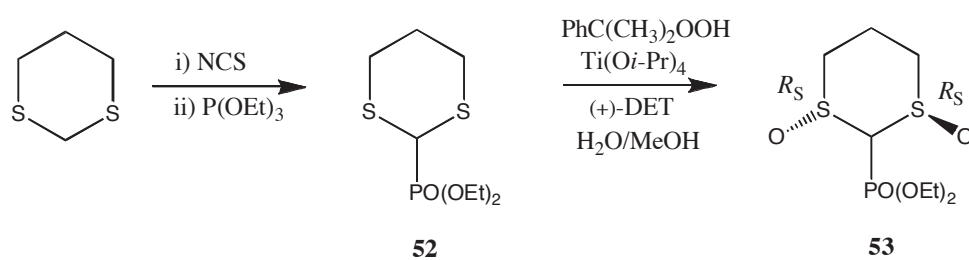
4.1.3.2 Síntesis de vinil sulfóxidos mediante la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons

Una vez sintetizados los α -fosforil sulfóxidos, la siguiente etapa consistió en su aplicación a la síntesis de sulfóxidos α,β -insaturados.³⁵ La reacción del derivado litiado de (+)-(*S*)-**49** con diversos compuestos carbonílicos dio lugar a los vinil sulfóxidos correspondientes con buenos rendimientos (Esquema 18).



Esquema 18

Por otro lado, Aggarwal³⁶ empleó el fosfonato derivado del bis-sulfóxido cíclico **53** como material de partida para la preparación de vinil sulfóxidos. El fosfonato **53** se preparó por halogenación del 1,3-ditiano seguida de una reacción tipo Arbuzov para formar el correspondiente fosfonato **52**. La oxidación asimétrica de **52**, usando el protocolo de Modena descrito en el apartado 2.1.1, produjo **53** con un rendimiento moderado (43%) y excelente enantioselectividad, >98% ee (Esquema 19).

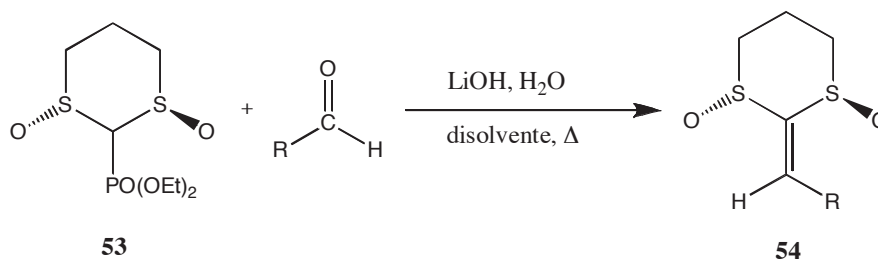


Esquema 19

³⁶ Aggarwal, V. K.; Barrell, J. K.; Worrall, J. M.; Alexander, R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7128.

La reacción de formación de los alquénil bis-sulfóxidos **54** consistió en formar el anión litiado del bis-sulfóxido **53**, empleando LiOH como base, y posteriormente hacerlo reaccionar con diversos aldehídos, empleando THF o dioxano como disolvente (Tabla 9).

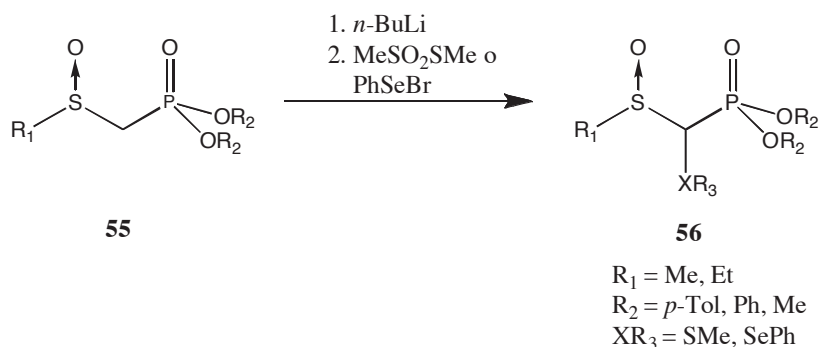
Tabla 9. Síntesis de alquénil bis-sulfóxidos 54



Experimento	R	Disolvente	Tiempo de reflujo (h)	Rendimiento (%)
1	Ph	1,4-Dioxano	3	70
2	<i>p</i> -O ₂ N-C ₆ H ₄	THF	2	87
3	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	1,4-Dioxano	4	62
4	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	1,4-Dioxano	4	84
5	C ₆ H ₁₁	1,4-Dioxano	4	71

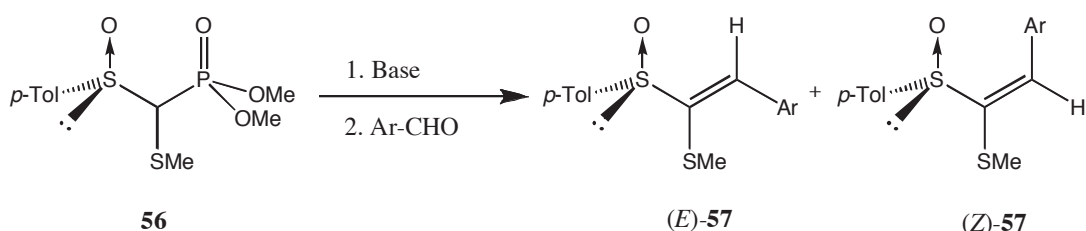
La reacción de formación de olefinas empleando fosfonatos permite además obtener sulfóxidos con otro tipo de funcionalidades. Recientemente, Mikolajczyk y Midura³⁷ describieron la sulfenilación y selenenilación de α -fosforil sulfóxidos **55** con *S*-metil metanotiosulfonato y bromuro de fenilselenenilo, respectivamente, para dar los correspondientes α -metilsulfenil- o α -fenilselenenil- α -fosforil sulfóxidos **56** (Esquema 20). La preparación de los ditioacetales mono-*S*-óxido de cetena **57** se efectuó por tratamiento de **56** con base, seguido de la adición de diversos aldehídos aromáticos, obteniendo mezclas de los dos isómeros geométricos (*E*)- y (*Z*)-**57** (Tabla 10).

³⁷ Mikolajczyk, M.; Midura, W. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2959.



Esquema 20

Tabla 10. Síntesis de ditioacetales mono-S-óxido de cetena 57



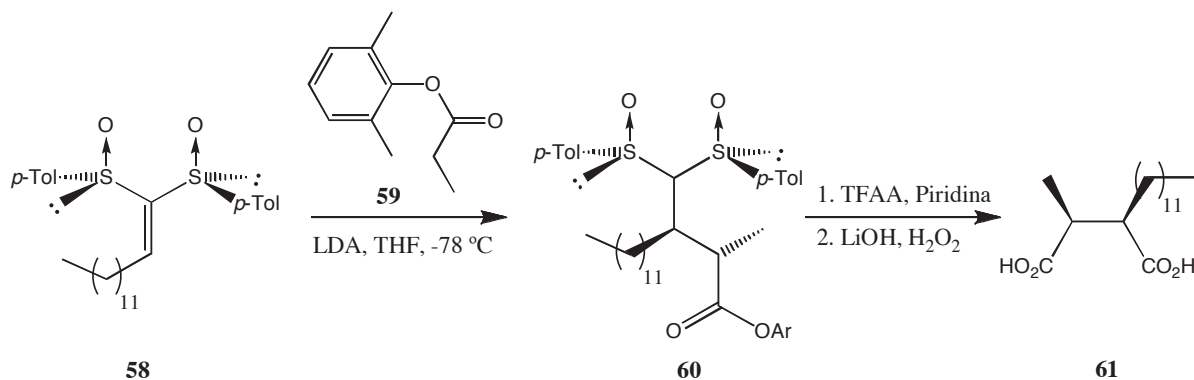
Experimento	Ar	Base	Disolvente	Temperatura (°C)	Rendimiento (E)+(Z) (%)
1	Ph	<i>n</i> -BuLi	THF	-78	72
2	Ph	NaH	THF	0	78
3	Ph	NaOH/TEBAB	CH ₂ Cl ₂	25	80
4	<i>p</i> -MeOPh	<i>n</i> -BuLi	THF	-78	65
5	<i>p</i> -BrPh	NaH	THF	0	73

4.2 Aplicación de los sulfóxidos α,β -insaturados en la síntesis asimétrica. Síntesis de ácido (+)-eritro-rocélico

En 2003, el grupo de Malacria y Fensterbank desarrolló una síntesis diastereoselectiva del ácido (2*R*,3*S*)-(+)-rocélico **61**,³⁸ un compuesto aislado de líquenes, el cual presenta actividades biológicas diversas tales como la promoción/inhibición del crecimiento vegetal o

³⁸ Brebion, F.; Delouvri, B.; Nájera, F.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Vaissermann, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5342.

actividad antituberculosa. El tratamiento del alquiliden bis-sulfóxido **58** con el enolato de litio del éster de Heathcok **59** generó diastereoselectivamente el aducto **60**. La aplicación de una reacción de Pummerer sobre **60**, seguida de una doble saponificación para obtener al ácido (+)-eritro-rocéllico **61** (Esquema 21).



Esquema 21

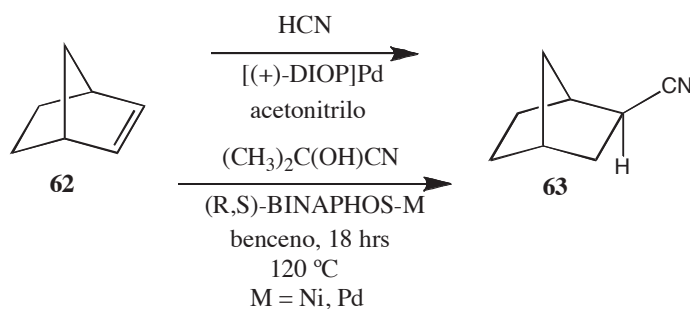
CAPÍTULO 5. REACCIONES DE HIDROCIANACIÓN ASIMÉTRICA

5.1 Reacciones de hidrocianación asimétrica de sulfinil derivados

Las reacciones de hidrocianación, las cuales permiten la introducción de un grupo ciano altamente versátil, son de gran importancia en síntesis. La reacción del ión cianuro con α -sulfinil cetonas y otros substratos sulfinílicos α,β -insaturados, se encuentran estereocontroladas por el grupo sulfinilo y son de gran utilidad, debido a que los nitrilos resultantes se pueden transformar fácilmente en diferentes grupos funcionales de importancia biológica y/o farmacéutica.

5.2 Hidrocianación asimétrica de alquenil sulfóxidos

La reacción de hidrocianación de dobles enlaces es una herramienta sintética importante, debido a que permite la transformación directa de alquenos a derivados de ácidos carboxílicos.³⁹ En 1979, Elmes y Jackson⁴⁰ llevaron a cabo la adición asimétrica de cianuro de hidrógeno a norborneno (**62**), empleando como catalizador un complejo de paladio(0), obteniendo el 2-*exo*-cianonorbornano **63** con un exceso enantiomérico del 28% (Esquema 22). En otro trabajo, desarrollado en 1997 por Nozaki y col.,⁴¹ se llevó a cabo la misma reacción de hidrocianación, usando como catalizador a complejos de paladio(0) y níquel(0) con el ligante (*R,S*)-BINAPHOS y como fuente de ácido cianhídrico a la cianhidrina de la acetona. La enantioselectividad obtenida con el complejo de paladio fue de hasta un 48% ee, mientras que con el complejo de níquel, fue de hasta 40% ee (Esquema 22).



Esquema 22

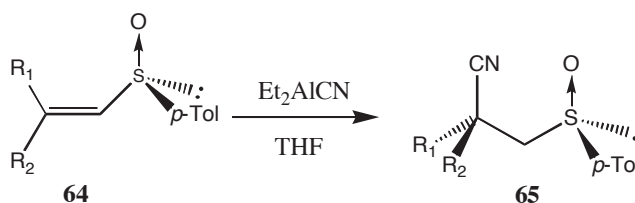
³⁹ Effenberger, F.; Ziegler, T. In *Methods of Organic Chemistry* (Houben-Weyl); Helmchen, G.; Hoffmann, R. W.; Mulzer, J., Schaumann, E., Eds.; Thieme: Stuttgart, 1995; Vol. E21b.

⁴⁰ Elmes, P. S.; Jackson, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6128.

⁴¹ Horiuchi, T.; Shirakawa, E.; Nozaki, K.; Takaya, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 57.

En 2001, García Ruano y col.⁴² demostraron que la reacción de hidrocianación de α,β -alquenal sulfóxidos **64**, con el reactivo de Nagata (Et_2AlCN) transcurre de manera totalmente estereoselectiva, generando los correspondientes β -sulfinil nitrilos **65** con buenos rendimientos químicos y excesos diastereoméricos superiores al 92% (Tabla 11). La configuración inducida en el C- α de los sulfinil nitrilos **65**, es controlada exclusivamente por la configuración del azufre (inducción asimétrica-1,3) y depende de la estereoquímica del doble enlace.

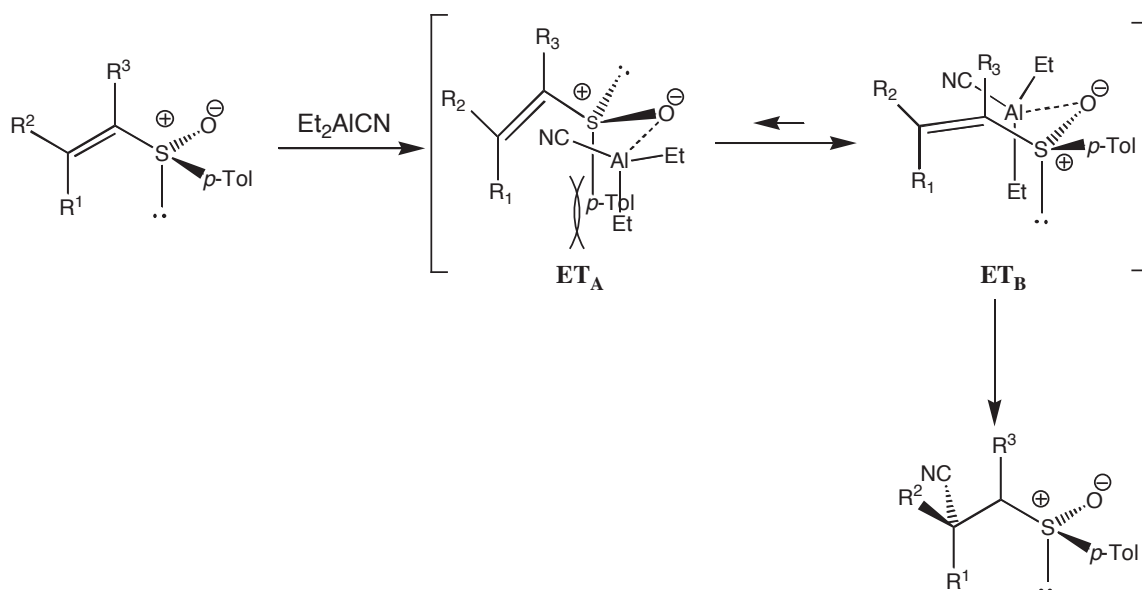
Tabla 11. Hidrocianación de α,β -alquenal sulfóxidos **64 con Et_2AlCN**



Experimento	R ₁	R ₂	Rendimiento (%)	ed (%)
1	H	Et	80	>98
2	H	<i>n</i> -Bu	90	>98
3	<i>n</i> -Bu	H	75	>98
4	H	<i>n</i> -Bu	90	>98
5	<i>n</i> -Bu	H	75	>98
6	<i>n</i> -Bu	Me	72	92
7	<i>n</i> -Bu	Me	72	>98
8	<i>n</i> -Bu	Ph	82	>98

Los resultados estereoquímicos se explicaron asumiendo una coordinación del átomo de aluminio con el oxígeno sulfinílico, como paso previo a la transferencia intramolecular del cianuro. Esta transferencia toma lugar a través de un estado de transición cíclico de seis miembros. En el Esquema 23, se representan los dos posibles estados de transición tipo silla para efectuar tal transferencia siendo, desde el punto de vista estérico, **ET_B** claramente más estable que **ET_A**, debido a las interacciones desestabilizantes (*p*-Tol/Et)_{1,3-p} presentes en **ET_A**.

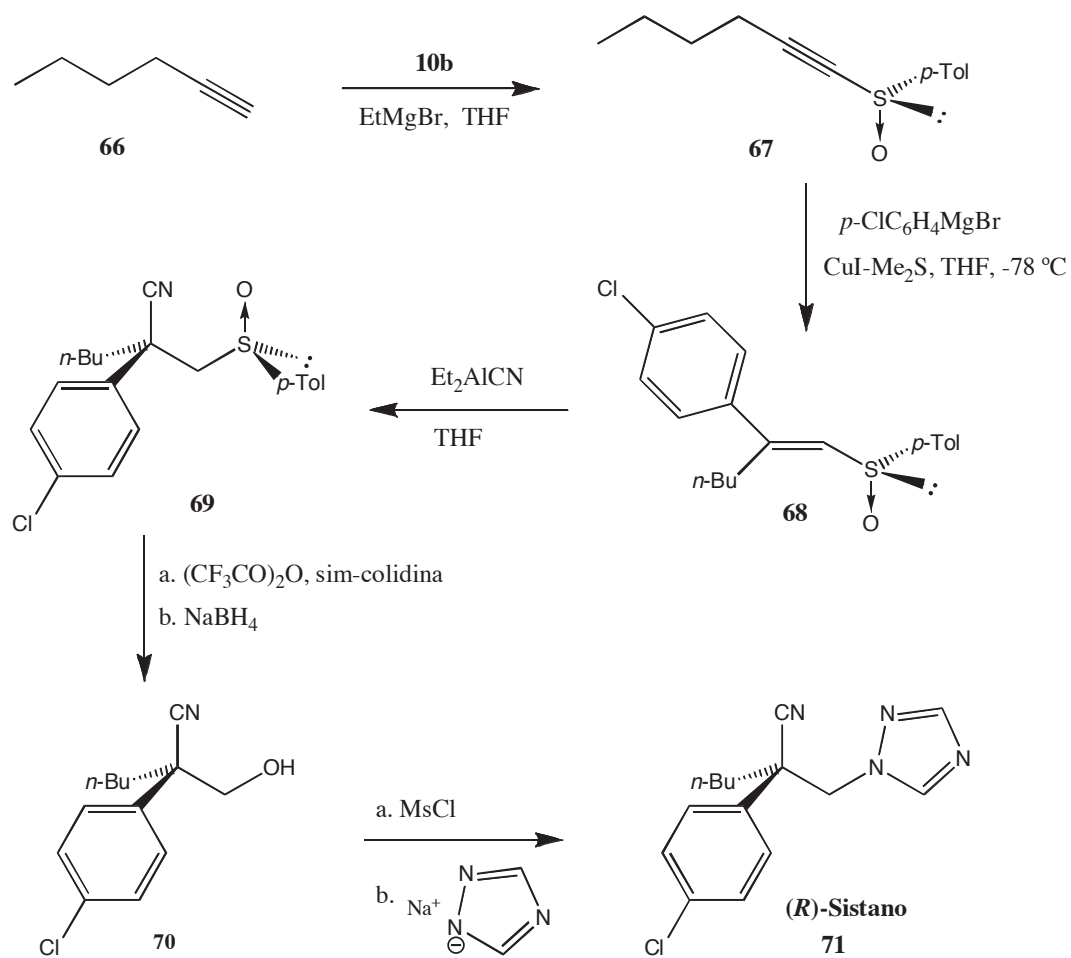
⁴² García Ruano, J. L.; Cifuentes García, M.; Nieves, M.; Laso, A.; Castro, M.; Rodríguez Ramos, J. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 2507.



Esquema 23

Una aplicación de la reacción de hidrocianación asimétrica de vinil sulfóxidos, la constituye la síntesis estereoselectiva de (*R*)-sistano **71**,⁴³ un compuesto polifuncionalizado no natural que se emplea como fungicida, debido a su actividad como inhibidor en la biosíntesis del ergosterol. La ruta sintética utilizada se presenta en el Esquema 24. La reacción de sulfinilación del 1-hexino **66** con (*S*)-sulfinato de mentilo (**10b**) produce el (*S*)-(+)-hexinil *p*-tolil sulfóxido **67**, el cual al hacerse reaccionar con bromuro de 4-clorofenilmagnesio en presencia de CuI-Me₂S en THF, produjo el (1*E*,*SS*)-(-)-2-*p*-clorofenil-1-hexenil *p*-tolil sulfóxido **68** ópticamente puro, con un rendimiento del 90%. La reacción de hidrocianación de **68** con Et₂AlCN, produjo el β-sulfinil nitrilo **69** con un 92% ed. La transformación del grupo sulfinilo en un grupo hidroxilo, se efectuó en una secuencia de dos pasos: el sulfinil nitrilo **69** se sometió a una transposición de Pummerer seguida por la reducción del hemitioacetal resultante con NaBH₄ para dar el alcohol **70**. Finalmente, la transformación de **70** en **71** se realizó por formación del mesilato correspondiente, seguida por tratamiento de este último con la sal de sodio del triazol.

⁴³ García Ruano, J. L.; Cifuentes García, M.; Martín Castro, A. M.; Rodríguez Ramos, J. H. **2002**, 4, 55.



Esquema 24

CAPÍTULO 6. γ -AMINO VINIL SULFÓXIDOS EN SÍNTESIS ASIMÉTRICA. SÍNTESIS DE β -AMINO NITRILOS α -SUBSTITUÍDOS ÓPTICAMENTE PUROS

6.1 Introducción

Las sulfonas α,β -insaturadas que contienen un centro quiral en posición γ son sintones quirales de gran utilidad.⁴⁴ Particularmente, las vinil sulfonas γ -oxigenadas son intermediarios versátiles en síntesis asimétrica, debido a que experimentan reacciones de adición conjugada de una gran variedad de nucleófilos con alta estereoselectividad.⁴⁵ Por otra parte, los γ -quiral vinil sulfóxidos son también intermediarios quirales interesantes en los cuales el resto sulfóxido puede transferir información quiral en transformaciones sintéticas subsecuentes. Al respecto, varios reportes recientes describen la preparación de sulfóxidos α,β -insaturados γ -oxigenados enantiopuros⁴⁶ y su empleo como intermediarios en reacciones de formación de enlaces carbono-carbono en la síntesis de productos naturales o moléculas bioactivas.^{5a, 5d, 47} Por el contrario, los vinil sulfóxidos y sulfonas γ -nitrogenados, han recibido muy poca atención. Aparentemente, solamente un reporte concerniente con la síntesis de γ -amino vinil sulfonas quirales ha sido publicado, el cual, sin embargo, no menciona la utilidad sintética de estos compuestos,⁴⁸ mientras

⁴⁴ (a) Suizer-Mosse, S.; Alexakis, A. *Chem. Commun.* **2007**, 3123. (b) Tsogoeva, S. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701. (c) Meadows, D. C.; Gervay-Hague, J. *Med. Res. Rev.* **2006**, *26*, 793. (d) Simpkins, N. S. *Sulphones in Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, 1993. (e) Fuchs, P. L.; Braish, T. F. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 903.

⁴⁵ (a) Mauleon, P.; Alonso, I.; Rodríguez Rivero, M.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9924. (b) Llamas, T.; Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3329. (c) Mauleon, P.; Carretero, J. C. *Chem. Commun.* **2005**, 4961. (d) Mauleon, P.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3195. (e) Garrido, J. L.; Alonso, I.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9406. (f) Carretero, J. C.; Gómez Arrayás, R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2993. (g) Adrio, J.; Carretero, J. C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1601. (h) Alonso, I.; Carretero, J. C.; Garrido, J. L.; Magro, V.; Pedregal, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5682. (i) Jackson, R. F. W.; Standen, S. P.; Clegg, W. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 149 y referencias ahí citadas.

⁴⁶ (a) Guerrero de la Rosa, V.; Ordóñez, M.; Llera, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1089. (b) Guerrero de la Rosa, V.; Ordóñez, M.; Llera, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2991. (c) Fernández de la Pradilla, R.; Buergo, M. V.; Manzano, P.; Montero, C.; Priego, J.; Viso, A.; Cano, F. H.; Martínez-Alcázar, M. P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4797. (d) Marino, J. P.; Anna, L. J.; Fernández de la Pradilla, R.; Martínez, M. V.; Montero, C.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6462. (d) Westwell, A. D.; Thornton-Pett, M.; Rayner, C. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 847.

⁴⁷ (a) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5559. (b) Hanquet, G.; Colobert, F.; Lanners, S.; Solladié, G. *Arkivoc* **2003**, *vii*, 328. (c) García Ruano, J. L.; Cid de la Plata, B. *Top. Curr. Chem.* **1999**, *204*, 1.

⁴⁸ Sengupta, S.; Sen Sarma, D.; Mondal, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2311.

que los γ -amino vinil sulfóxidos ópticamente puros, los cuales son sintones quirales potencialmente interesantes, aún no han sido descritos en la literatura. En esta tesis, se describe la preparación de varios ejemplos de este tipo de compuestos en sus dos formas estereoisoméricas. La reactividad y utilidad sintética de estas moléculas es ilustrada por sus reacciones con el reactivo de Nagata (Et_2AlCN) que da lugar a β -amino nitrilos α -metilsulfinil substituidos enantioméricamente puros.

6.2 Objetivos

Los principales objetivos de esta trabajo son:

Establecimiento de las condiciones de reacción apropiadas para la obtención de los (*E*)- y (*Z*)-alquenil sulfóxidos enantioméricamente puros.

Estudio de las reacciones de hidrocianación de sulfóxidos α,β -insaturados conteniendo una función amino en posición γ .

Analizar el papel que desempeña el grupo sulfinilo en el curso estereoquímico de la reacción de hidrocianación.

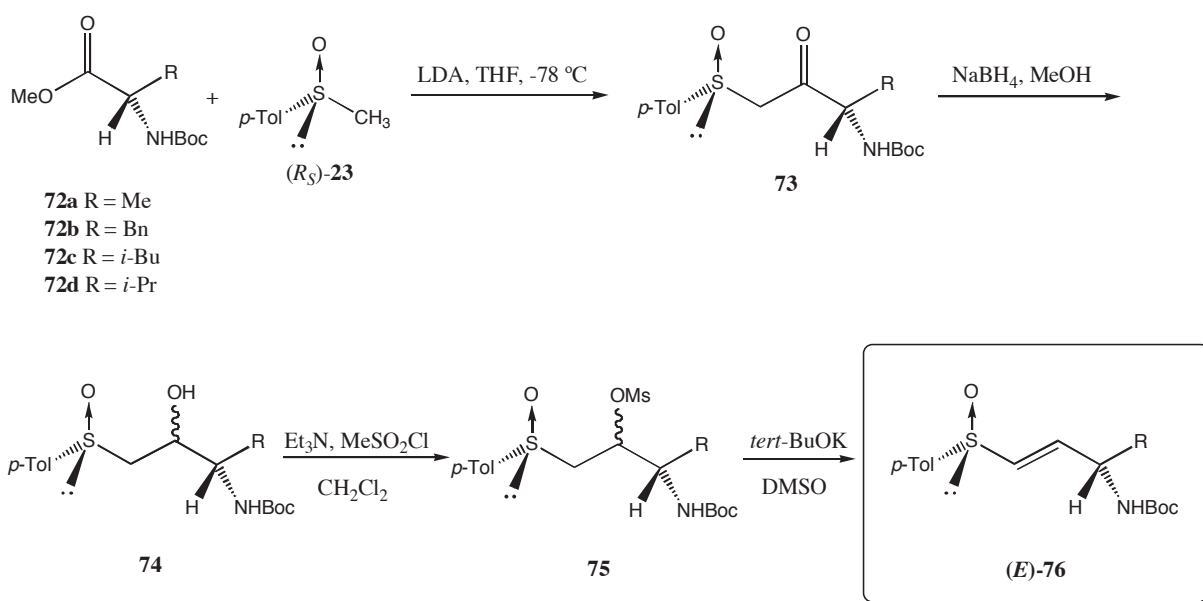
Evaluación de la estereoselectividad de estos procesos con respecto a la presencia de dos centros quirales contiguos al centro de reacción.

6.3 Resultados y discusión

En esta tesis doctoral se presenta la síntesis de (*E*)- y (*Z*)- γ -amino vinil sulfóxidos enantioméricamente puros derivados de α -amino ésteres protegidos disponibles comercialmente. La reacción de estos alquenil sulfóxidos con Et_2AlCN es completamente estereoselectiva y produce β -amino nitrilos α -substituídos enantioméricamente puros. La configuración del nuevo centro quiral es completamente controlada por el grupo sulfinilo.

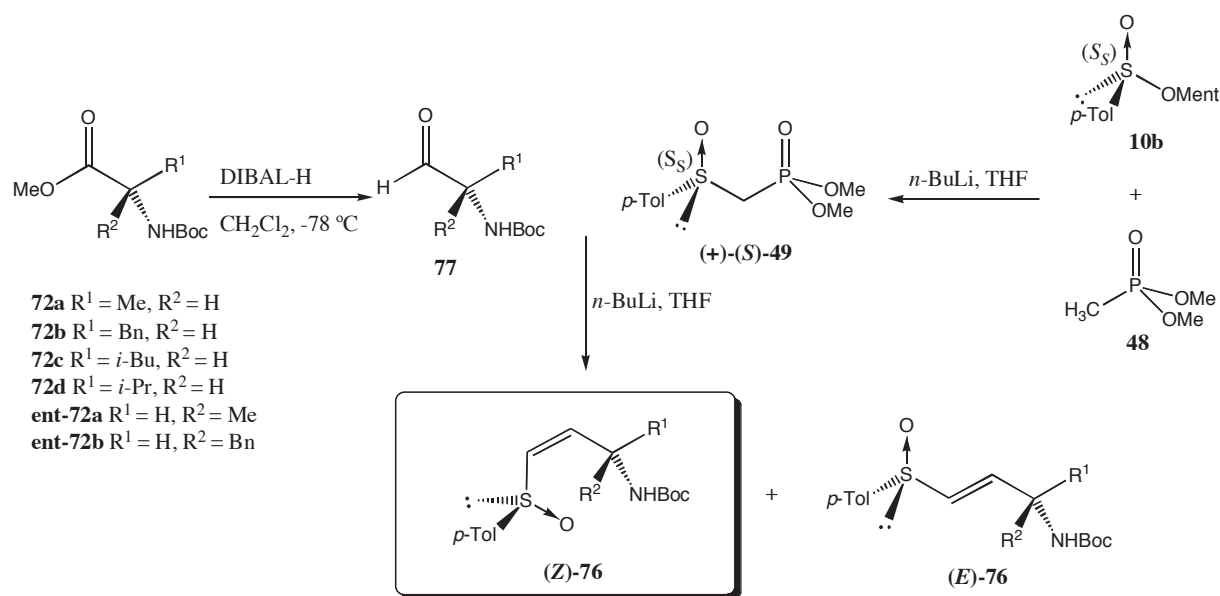
Los (*E*)- y (*Z*)- γ -amino sulfóxidos α,β -insaturados **76** de partida se obtuvieron mediante la aplicación de dos diferentes rutas sintéticas. La preparación de los (*E*)- γ -amino vinil sulfóxidos (*E*)-**76** se realizó a partir de α -amino ésteres *N*-Boc protegidos **72** comerciales (Esquema 25). La reacción de **72** con (*R*)-(+)-metil *p*-tolil sulfóxido (**23**) y LDA a -78°C generó los γ -amino- β -ceto sulfóxidos **73**.^{24, 29a,b} La reducción de **73** con NaBH_4 produjo mezclas de β -

hidroxi sulfóxidos diastereoméricos **74** (*anti/syn* 60-68:40-32) con buenos rendimientos. El tratamiento de **74** con Et_3N (2 equiv) y MsCl (2 equiv) en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente dio lugar a los mesilatos **75**, los cuales sin purificar, se sometieron a la acción del *t*-BuOK (1 equiv) en DMSO a temperatura ambiente para generar, exclusivamente, los (*E*)-vinil sulfóxidos (*E*)-**76** (Esquema 25). Puesto que la estereoquímica del doble enlace no depende de la configuración del grupo hidroxilo del precursor, no resulta necesario ni la reducción estereoselectiva de los β -ceto sulfóxidos **73** ni la separación de los mesilatos epiméricos derivados de ellos.



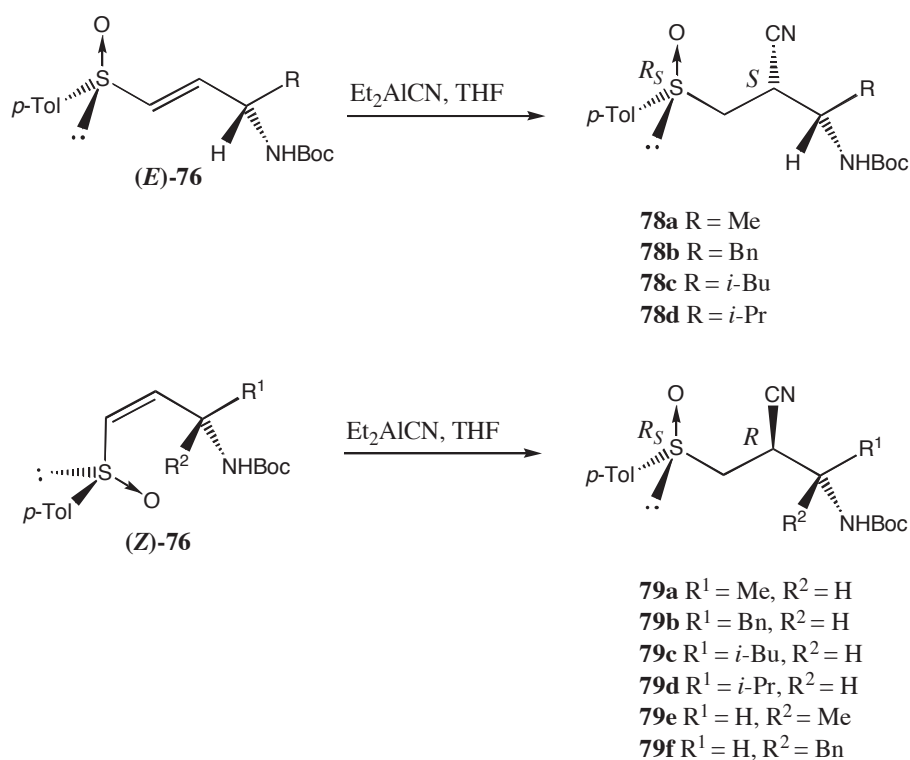
Esquema 25

Los (*Z*)- γ -amino vinil sulfóxidos (*Z*)-**76** se prepararon mediante una reacción Horner-Wadsworth-Emmons de los α -amino aldehídos *N*-Boc protegidos **77**, obtenidos por reducción con DIBAL-H (-78°C en CH_2Cl_2) de los amino ésteres comerciales **72** (Esquema 26). La reacción de estos α -amino aldehídos *N*-Boc protegidos **77** con la sal de litio del (+)-(*S*)-dimetilfosforilmetil *p*-tolil sulfóxido **49**, produjo mezclas de isómeros (*E*) y (*Z*) de los γ -amino vinil sulfóxidos **76**, fácilmente separables por cromatografía. En esta ruta debe destacarse que aún cuando se obtienen ambos isómeros estructurales, el alqueno (*Z*) se obtiene en mayor proporción (Esquema 26).



Esquema 26

Una vez obtenidos en forma pura los γ -amino vinil sulfóxidos de configuración (E)- y (Z)-, éstos se hicieron reaccionar con el reactivo de Nagata para formar los correspondientes γ -amino- β -ciano sulfóxidos **78** y **79** conteniendo dos centros estereogénicos con un completo control diastereoisomérico (Esquema 27). La configuración absoluta del β -ciano sulfóxido **78a** se determinó por estudios de difracción de rayos-X. Las configuraciones de los nitrilos restantes se determinaron por correlación química con éste último, así como por oxidación a las correspondientes sulfonas.



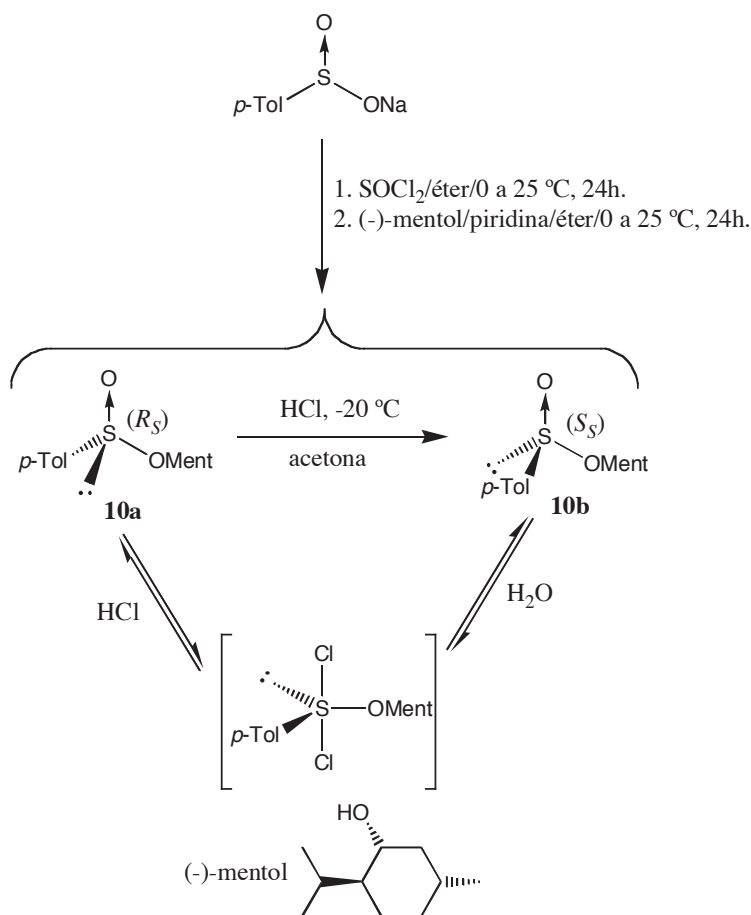
Esquema 27

6.3.1 Síntesis de agentes de sulfonilación

Como se mencionó anteriormente, de los diversos procedimientos descritos en la literatura para la preparación de sulfóxidos ópticamente puros, la síntesis de Andersen, consistente en la reacción de ésteres sulfínicos diastereoisoméricamente puros con reactivos de Grignard, es uno de los más satisfactorios dado que transcurre con completa inversión de la configuración del átomo de azufre. El éster sulfínico más ampliamente usado, el (S_S)-*p*-toluenosulfonato de mentilo **10b**, se prepara por reacción del cloruro de *p*-toluenosulfonilo con mentol seguida por epimerización catalizada por ácido y cristalización fraccionada de la mezcla de diastereoisómeros resultante (ver apartado 2.2).

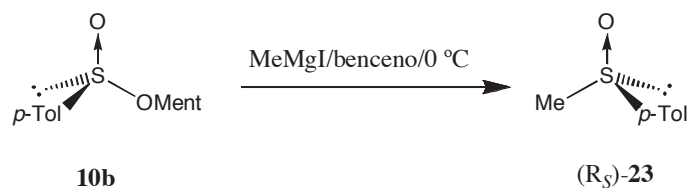
La obtención del (-)-(S_S)-*p*-toluenosulfonato de mentilo **10b** se efectuó siguiendo el procedimiento descrito^{3c} con algunas variantes (Esquema 28). Estas variantes consisten básicamente en emplear una cantidad estequiométrica de cloruro de tionilo para formar el cloruro de *p*-toluenosulfonilo (en el procedimiento original se utilizan cinco equivalentes de SOCl_2), usar

únicamente éter etílico como disolvente evitando el empleo de benceno y utilizar mayores tiempos de reacción (ver parte experimental).



Esquema 28

Una vez obtenido el (-)-(S_S)- p -toluenosulfinato de mentilo **10b** ópticamente puro, éste se trató con yoduro de metilmagnesio a 0 °C para obtener el (+)-(R_S)-metil p -tolil sulfóxido **23** con 77% de rendimiento (Esquema 29). La pureza óptica de este compuesto se determinó por comparación del valor de rotación óptica obtenido, con el descrito en la literatura.^{3c}

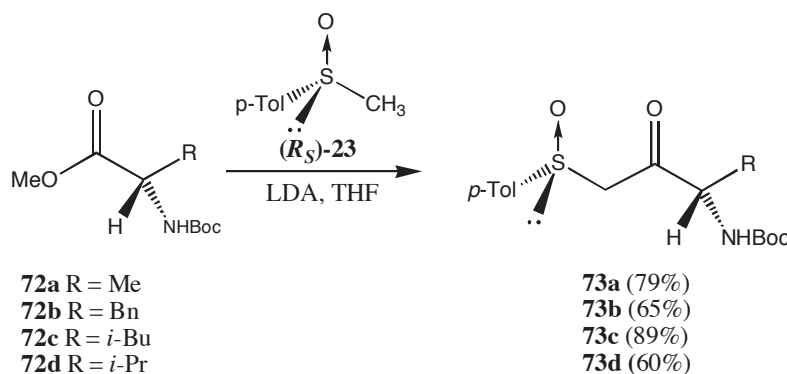


Esquema 29

6.3.2 Síntesis de (*E*)-vinil sulfóxidos

6.3.2.1 Preparación de los γ -amino- β -ceto sulfóxidos **73**

La obtención de los β -ceto sulfóxidos **73a-d**, se llevó a cabo mediante el proceso desarrollado paralelamente por Russel²¹ y Corey-Chaykovsky,²² que consiste en la reacción del (*R*)-(+)-metil *p*-tolil sulfóxido **23** y los α -amino ésteres *N*-Boc protegidos **72**, en presencia de LDA a baja temperatura (Esquema 30). Debido a que los β -ceto sulfóxidos generados presentan hidrógenos ácidos en el metileno flanqueado por los dos grupos electroattractores, los cuales consumen parte del α -sulfinil carbanión presente en el medio de reacción, es necesario utilizar dos equivalentes del nucleófilo para que se consuma completamente el éster. El empleo del segundo anión no representa problema alguno debido a que durante el proceso de purificación es posible recuperar parte del (*R*)-(+)-metil *p*-tolil sulfóxido sin alterar su actividad óptica. Los productos se purificaron por cromatografía y recristalización. Se emplearon los α -amino ésteres *N*-Boc protegidos **72a-d** derivados de los aminoácidos L-alanina, L-fenilalanina, L-leucina y L-valina.

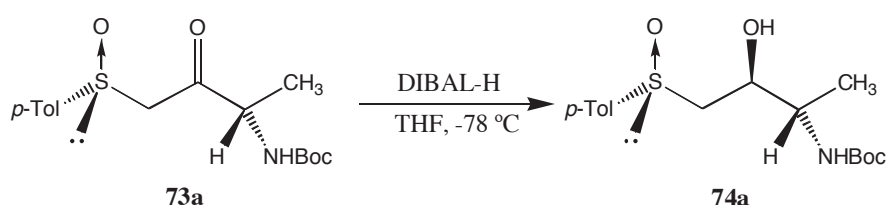


Esquema 30

6.3.2.2 Preparación de los γ -amino- β -hidroxi sulfóxidos **74**

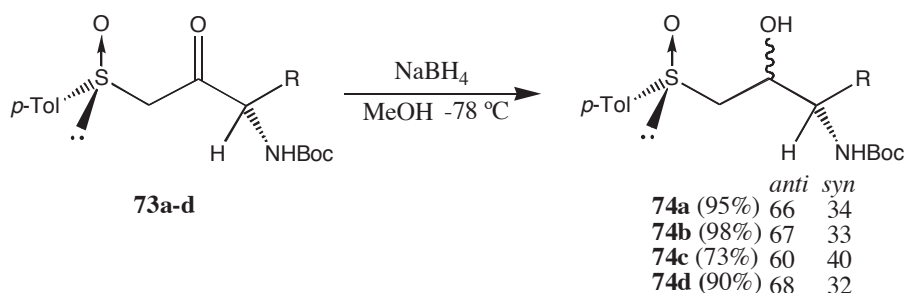
Como parte de los estudios realizados inicialmente y considerando que la geometría del vinil sulfóxido resultante de la deshidratación dependería de la estereoquímica del β -hidroxi sulfóxido, el β -ceto sulfóxido **73a** se redujo con un exceso de DIBAL-H en THF a -78 °C, obteniendo estereoselectivamente el amino alcohol **74a** (82% ed). La purificación del epímero mayoritario se realizó por cristalización del producto crudo para obtener **74a**

diastereoisoméricamente puro (>97% ed) con un rendimiento químico del 64% (Esquema 31).^{24a} La configuración del carbono hidroxílico de **74a** fue determinada como (*S*) a partir de su espectro de RMN-¹H, tomando en cuenta la conducta bien conocida de β -sulfinil carbinoles diastereoméricos.⁴⁹ La asignación configuracional corresponde a la esperada de acuerdo al mecanismo propuesto para explicar la reducción con DIBAL-H de β -ceto sulfóxidos (ver Esquema 12).^{28b} Adicionalmente, la configuración absoluta de **74a** se confirmó mediante un estudio de difracción de rayos-X.^{24a}



Esquema 31

Sin embargo, puesto que la estereoquímica del doble enlace obtenido por deshidratación de los β -hidroxi sulfóxidos **74** resultó ser independiente de la configuración del grupo hidroxilo (*vide supra*), no fue necesaria la reducción estereoselectiva de los β -ceto sulfóxidos **73**. Por lo anterior, los γ -amino- β -hidroxi sulfóxidos **74a-d** se obtuvieron como mezclas epiméricas (*anti/syn* 60-68:40-32), con excelentes rendimientos, por reducción de **73a-d** con NaBH₄ en MeOH a -78 °C (Esquema 32). Las relaciones *anti/syn* se determinaron por integración de las señales correspondientes a los protones unidos al carbono del carbinol en sus espectros de RMN-¹H.^{28b}

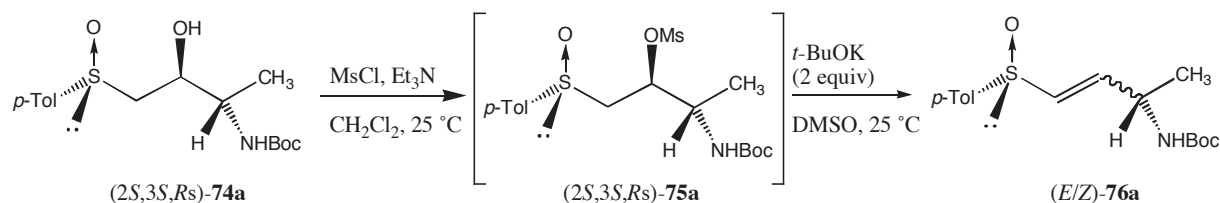


Esquema 32

⁴⁹ Alcudia, F.; Brunet, E.; García Ruano, J. L.; Hoyos, M. A.; Prados, P.; Rodríguez, J. H. *Org. Magn. Reson.* **1983**, *21*, 643.

6.3.2.3 Formación de γ -amino (*E*)-vinil sulfóxidos (*E*)-76

Una vez obtenidos los alcoholes **74** se procedió con la formación de los mesilatos **75**. El tratamiento de **74** con Et₃N (2 equiv) y MsCl (2 equiv) en diclorometano a 25 °C generó los mesilatos **75**, los cuales sin purificar fueron sometidos a la reacción de eliminación. Como se mencionó anteriormente, inicialmente se realizaron los experimentos de eliminación empleando el alcohol (2*S*,3*S*,*R*s)-**74a** diastereoméricamente puro, obtenido por reducción con DIBAL-H de **73a**. Para la reacción de eliminación se utilizó como modelo una técnica que consiste en tratar el sulfonato disuelto en DMSO anhidro con 2 equivalentes de *t*-BuOK a temperatura ambiente.⁵⁰ Por lo anterior, se preparó el mesilato (2*S*,3*S*,*R*s)-**75a** y el producto crudo se sometió a las condiciones de eliminación antes mencionadas, obteniéndose el alquénil sulfóxido **76a** como una mezcla de isómeros *E/Z* en una relación 87/13, con un rendimiento de 57% (Esquema 33). Cuando la mezcla diastereoisomérica *anti/syn* 64:34 de **74a** se sometió a la misma secuencia de reacciones, el vinil sulfóxido **76a** se obtuvo como una mezcla de isómeros *E/Z* en una relación 88/12, con un rendimiento del 62%. Puesto que prácticamente se obtenía la misma mezcla de alquenos isoméricos empleando el alcohol diastereoisoméricamente puro que la mezcla de alcoholes epimérica, se decidió emplear esta última para efectuar las reacciones de eliminación.

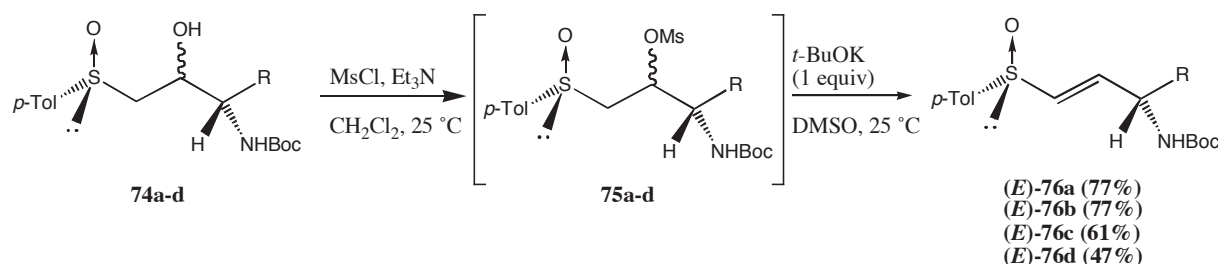


Esquema 33

Buscando mejorar los rendimientos de la reacción de eliminación, se realizaron diferentes experimentos modificando la cantidad de base. Cuando se aumenta la cantidad de *t*-BuOK (4 equiv), el rendimiento disminuye al 30% y la selectividad también disminuye (*E/Z*, 60/40). Por el contrario, la disminución de la cantidad de base (1 equiv) no sólo mejora el rendimiento (77%), si no que, sorprendentemente, favorece la estereoselectividad de la reacción ya que sólo se

⁵⁰ Snyder, C. H.; Soto, A. R. *J. Org Chem.* **1964**, *29*, 742.

obtiene el vinil sulfóxido de configuración (*E*). Así, la reacción de **74a-d** con *t*-BuOK (1 equiv) en DMSO a temperatura ambiente, produce exclusivamente los (*E*)-vinil sulfóxidos **76a-d** con rendimientos de moderados a buenos (Esquema 34).

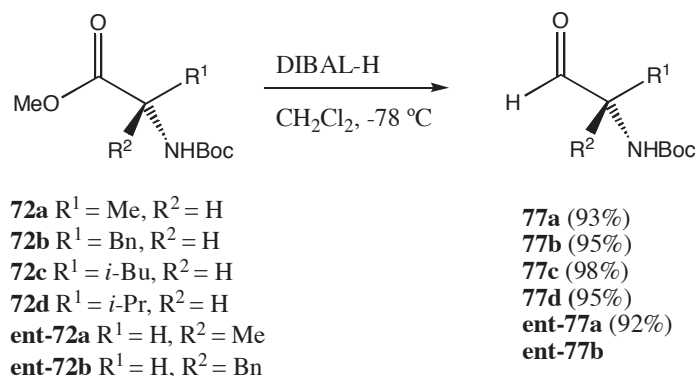


Esquema 34

6.3.3 Síntesis de (*Z*)-vinil sulfóxidos

6.3.3.1 Preparación de los α -amino aldehídos *N*-Boc protegidos **77**

La síntesis de los α -amino aldehídos *N*-Boc protegidos **77** se realizó por reducción, con dos equivalentes de DIBAL-H en CH_2Cl_2 a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, de los correspondientes α -amino ésteres *N*-Boc protegidos **72** (Tabla 12). La adición del agente reductor debe hacerse lo más lentamente posible, para evitar que la temperatura aumente y se produzca la reducción del aldehído al alcohol. Debido a la baja estabilidad configuracional de **77**, estos intermediarios se prepararon y emplearon inmediatamente sin purificación. Los rendimientos en todas las reacciones de reducción son muy buenos, mayores al 90%. La pureza óptica de estos intermediarios se determinó por comparación de los valores de rotación óptica con los descritos en la literatura (Tabla 12). En todos los casos, los valores obtenidos son ligeramente mayores a los descritos a excepción de **77c** donde la rotación fue muy superior a la reportada. El amino aldehído *ent*-**77b** se obtuvo comercialmente.

Tabla 12. Preparación de α -amino aldehidos *N*-Boc protegidos **77**

Experimento	Substrato	Rotación óptica	
		Experimental [α] _D (c 1, MeOH)	Reportada [α] _D (c 1, MeOH)
1	77a	-30.0	-25.0 ⁵¹
2	77b	-37.9	-35.7 ⁵¹
3	77c	-45.5	-30.0 ⁵¹
4	77d	-11.5	-11.0 ⁵¹
5	ent-77a	+30.3	+28.5 ⁵²

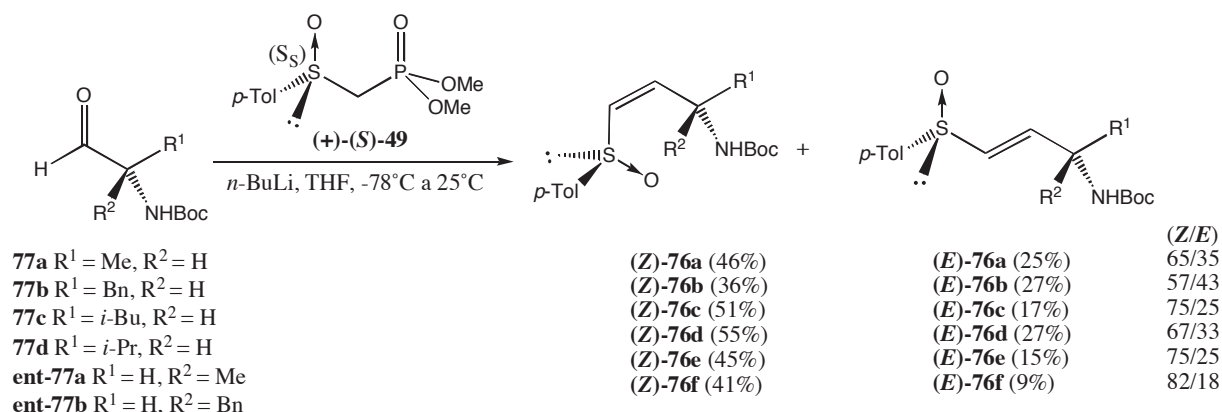
6.3.3.2 Reacción de Horner-Wadsworth-Emmons

Una vez obtenidos los α -amino aldehídos **77** y verificada su pureza óptica, se procedió a la formación de los vinil sulfóxidos **76**, empleando la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons (Esquema 35). Así, el tratamiento del derivado litiado del (+)-(*S*)-dimetilfosforilmetil *p*-tolil sulfóxido (+)-(*S*)-**49** con los α -amino aldehídos *N*-Boc protegidos **77** a 0°C durante 8 h, produjo mezclas de isómeros (*E*)/(*Z*) de los γ -amino vinil sulfóxidos **76**, en una relación aproximada de 50:50. Cuando la reacción se efectuó a 25°C durante 3 h, el alqueno de configuración (*Z*) se obtuvo en mayor proporción (Esquema 35). Puesto que la separación cromatográfica de estos isómeros no presentó ninguna dificultad y que los alquenos de configuración (*E*) se obtienen

⁵¹ Falorni, M.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A.; Taddei, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8962.

⁵² Chakravarty, P. K.; Greenlee, W. J.; Parsons, W. H.; Patchett, A. A.; Combs, P.; Roth, A.; Busch, R. D.; Mellin, T. N. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1886.

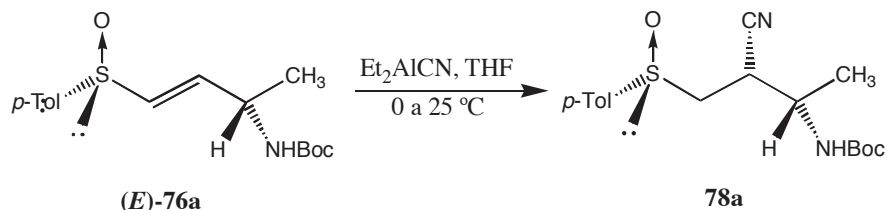
selectivamente empleando la primera secuencia sintética (ver apartado 6.3.2.3), no se realizaron esfuerzos adicionales para mejorar la selectividad de la reacción.



Esquema 35

6.3.4 Hidrocianación estereoselectiva de γ -amino- β -ciano-sulfóxidos. Síntesis de β -amino nitrilos enantiopuros

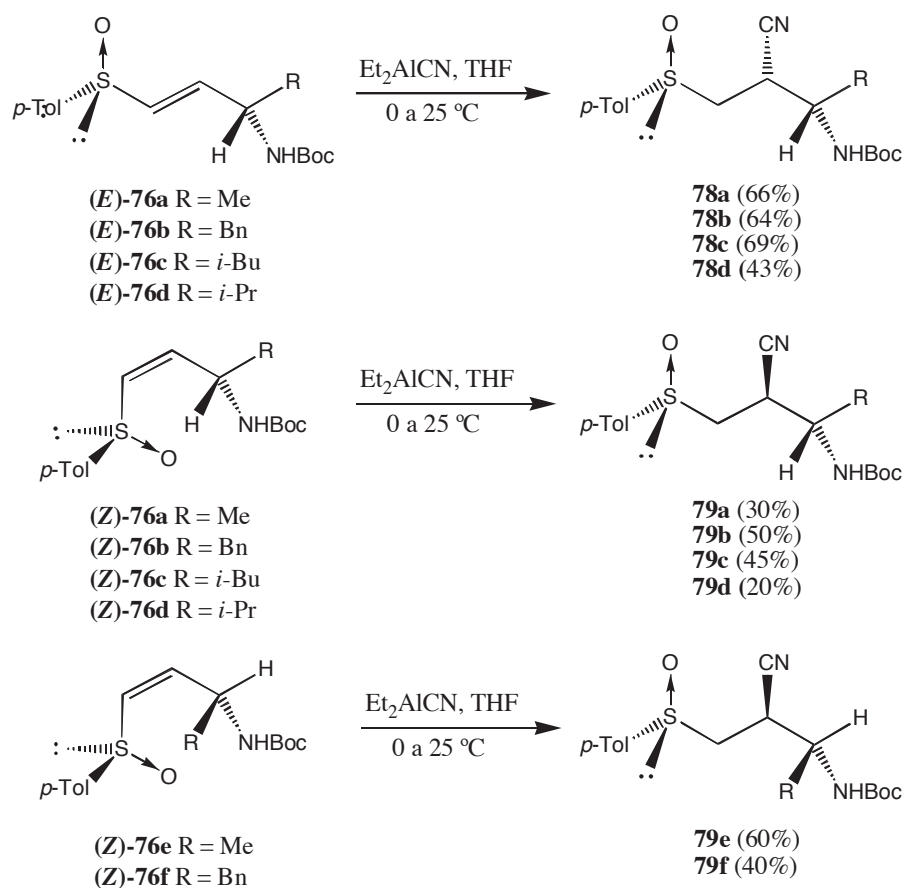
Una vez obtenidos los γ -amino-vinil sulfóxidos **76** de configuración (*E*) y (*Z*), el siguiente paso consistió en explorar su reactividad. La hidrocianación de dobles enlaces es una transformación interesante, puesto que permite la conversión directa de alquenos en derivados de ácidos carboxílicos.³⁹ Tal y como se comentó anteriormente, la reacción de hidrocianación de vinil sulfóxidos empleando el reactivo de Nagata, presenta un elevado control de la diastereoselectividad debido a la asociación previa del Et₂AlCN con el oxígeno sulfinílico, a través de un estado de transición tipo silla. Sin embargo, el resultado estereoquímico de la hidrocianación de los γ -amino vinil sulfóxidos **76** no es necesariamente predecible, debido a la presencia de un estereocentro adicional, esto es, el átomo de carbono que soporta al grupo NH-Boc. Inicialmente, se realizó un estudio para determinar el número de equivalentes apropiado para llevar a cabo esta reacción. El estudio, empleando como modelo al alqueno (*E*)-**76a**, mostró que la reacción de hidrocianación, en THF a 25°C, usando tres equivalentes de Et₂AlCN es la que mejor rendimiento produce, por lo cual se eligieron estas condiciones para efectuar dichas reacciones de hidrocianación (Tabla 13).

Tabla 13. Hidrocianación de (*E*)-76a empleando Et₂AlCN

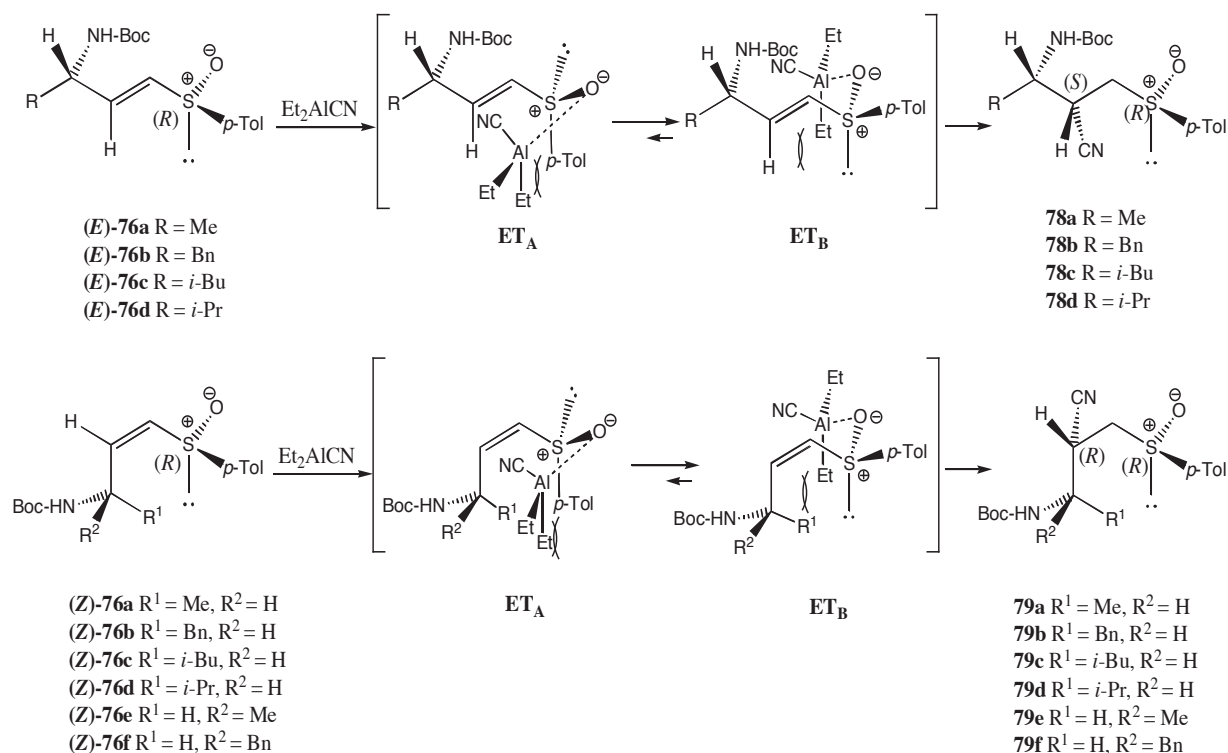
Experimento	Equiv de Et ₂ AlCN	Rendimiento (%)	Configuración
1	2	52	(<i>S</i>)
2	3	66	(<i>S</i>)
3	4	54	(<i>S</i>)
4	5	55	(<i>S</i>)

La reacción de los (*E*)-alquénil sulfóxidos **76a-d** con Et₂AlCN (3 equiv) en THF a temperatura ambiente, dio lugar a los β -amino nitrilos **78a-d** como únicos diastereoisómeros (Esquema 36). La hidrocianación de las (*Z*)-olefinas **76a-d** bajo las mismas condiciones, produjo los nitrilos **79a-d** exclusivamente, que presentaron espectros de RMN muy diferentes a los de sus epímeros **78a-d**. Tanto la reactividad de las (*E*)-olefinas como los rendimientos de las reacciones de hidrocianación, son ligeramente mayores a los observados para las (*Z*)-olefinas. Los isómeros de configuración (*E*) requieren de 2.5-3 h para completar la reacción, mientras que de 5-6 h son necesarias para los isómeros de configuración (*Z*) (Esquema 36). Un comportamiento similar fue observado en la hidrocianación de vinil sulfóxidos previamente descrita,⁴² lo que sugiere un mecanismo similar asumiendo que el grupo sulfinilo es el grupo que controla la estereoquímica de la reacción. Para confirmar esta suposición, también se estudió la reacción de (*Z*)-**76e** y (*Z*)-**76f**, epímeros de (*Z*)-**76a** y (*Z*)-**76b** en el carbono de la amina, con el reactivo de Nagata. Estas reacciones también fueron completamente estereoselectivas, pues sólo un compuesto (**79e** o **79f**), se obtuvo en cada caso (Esquema 36).

Tal y como se mencionó en el apartado 5.2, las reacciones de adición de cianuro de dietilaluminio a alquénil sulfóxidos constituyen procesos de inducción asimétrica-1,3 en los que la configuración del nuevo centro quiral está gobernada exclusivamente por el azufre sulfinílico del producto de partida (la configuración (*R*) del azufre del (*E*)-vinil sulfóxido induce la


Esquema 36

configuración (*S*) del C- α del nitrilo, mientras que la configuración (*R*) del azufre del (*Z*)-vinil sulfóxido induce la configuración (*R*) del C- α del nitrilo). El carácter ácido de Lewis de todas las especies de aluminio trivalentes, sugiere que la fase inicial de este proceso implica la asociación del metal con el centro más básico de la molécula, esto es, el oxígeno sulfínico. A partir de esta especie asociada es posible una transferencia intramolecular de ión cianuro. Esta transferencia puede tener lugar a través de dos estados de transición cíclicos de seis miembros. Los dos posibles estados de transición tipo silla para la transferencia intramolecular de cianuro en los (*E*)- y (*Z*)-vinil sulfóxidos **76**, se encuentran representados en el Esquema 37 como **ET_A** y **ET_B**. Claramente, **ET_B** es más estable que **ET_A** debido a las interacciones estéricas (*p*-Tol/Et)_{1,3-p} y (*p*-Tol/C-3)_{1,3-p} que desestabilizan al último. Este modelo estereoquímico también explica la mayor reactividad de los (*E*)-sulfóxidos con respecto a sus (*Z*)-isómeros, como consecuencia de la interacción (Et/C-3)_{1,3-p} presente en estos últimos.



Esquema 37

Como la configuración del nuevo centro quiral en estos β -sulfínil nitrilos es controlada exclusivamente por la configuración del azufre y ésta depende de la estereoquímica del alqueno de partida, esta metodología permite la preparación de nitrilos con cualquiera de las dos configuraciones en el C- α , eligiendo la configuración del azufre en el sulfóxido inicial, lo cual depende de cuál sulfinato de mentilo fue usado para su síntesis, y de la estereoquímica (*E* o *Z*) del doble enlace, que se controla fácilmente en la preparación de los vinil sulfóxidos.

6.3.5 Asignación configuracional

La configuración absoluta del β -cianosulfóxido **78a** fue determinada inequívocamente como (1*S*, 2*S*, R_S) a través de un estudio de difracción de rayos-X (Figura 3), utilizando como referencia interna el conocimiento de la configuración absoluta (R_S) del sulfóxido de partida y adicionalmente por el refinamiento del parámetro de Flack (-0.03(7)), aprovechando la

dispersión anómala del átomo de azufre. La configuración (*2S*) de este nitrilo, es la esperada de acuerdo con el mecanismo representado en el Esquema 37.

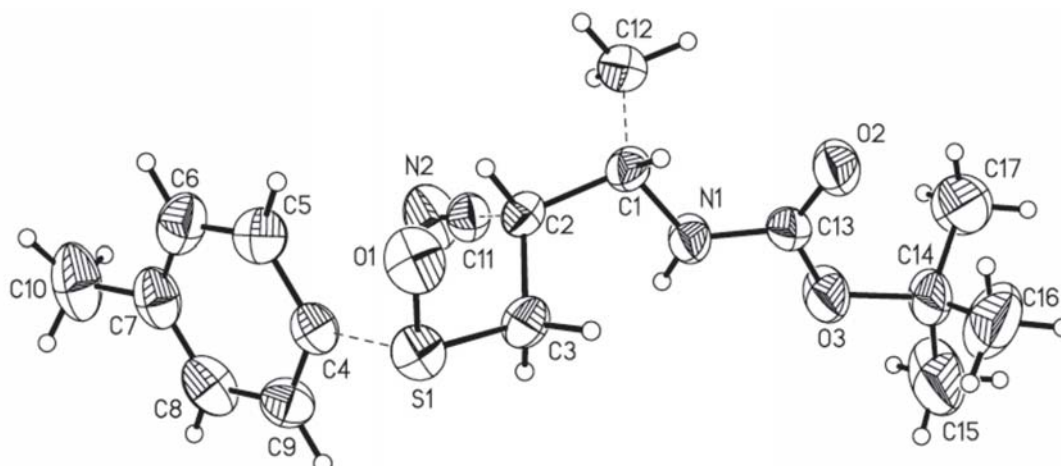


Figura 3. Estructura de rayos-X de 78a

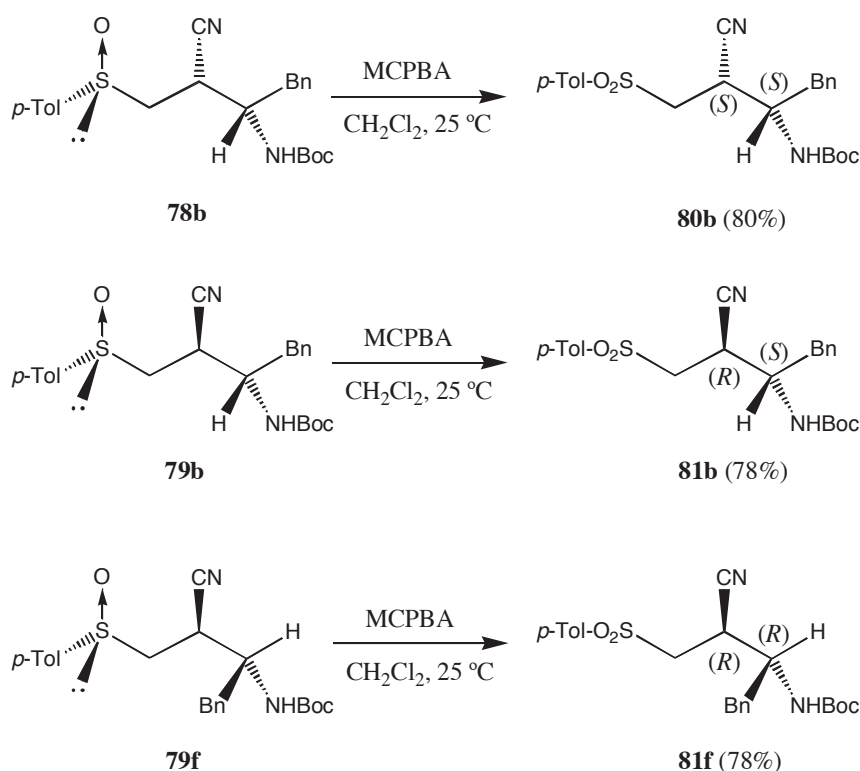
Los datos cristalográficos, de colección y refinamiento se presentan en la Tabla 14. La estructura confirma la conectividad propuesta para **78a** por las técnicas espectroscópicas. Tal y como se puede observar en la Figura 3, el compuesto adopta, en estado sólido, una conformación global tipo “L” [$\tau_{N1-C1-C2-C3} = 53.6^\circ$] dando como resultado que el grupo *p*-tolilsulfinilo, esencialmente planar y el grupo ciano presenten una interacción del tipo π -anillo aromático [distancia C(11) \equiv N(2)...Centroide_{4 \rightarrow 9}=3.573(3) Å], lo que genera un ángulo entre los planos de 38.75° debido a la orientación del centro estereogénico del azufre y del centro estereogénico de C1. En el cristal las moléculas se mantienen unidas mediante enlaces de hidrógeno [H...O=2.05(3) Å, D...A = 2.880(3) Å, D-H...A = 158(3) °] entre el hidrógeno del grupo amido y el oxígeno del grupo sulfóxido consistente al grupo espacial $P2_1$ quiral de moléculas relacionadas por simetría en la generación de átomos equivalentes. La configuración del nuevo centro estereogénico C2 se confirmó empleando los ángulos de torsión generados entre los átomos C11C12C3S1 (90°) y los átomos C12C1C2C11 (54.5°) que junto con el ángulo dihedro de los átomos C1C2C3S1 (143°) y la configuración conocida de los centros estereogénicos de S1 y C1, permite anclar las posiciones de los átomos y demostrar que la configuración del nuevo centro estereogénico del carbono C2 de **78a** es (*S*).

Tabla 14. Datos cristalográficos y refinamiento estructural del (2*S*,3*S*,*R*_S)-(t-butil)-2-ciano-1-(*p*-tolilsulfinil)butan-3-ilcarbamato (78a)

Fórmula empírica.	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₃ S	
Peso molecular	336.44	
Temperatura de medición	298(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P2 ₁	
Dimensiones de la unidad de celda	a = 6.033(1) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 10.295(1) Å	$\beta = 90.353(2)^\circ$
	c = 15.120(2) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	939.0(2) Å ³	
Z	2	
Densidad (calculada)	1.190 Mg/m ³	
Coefficiente de absorción	0.187 mm ⁻¹	
F(000)	360	
Tamaño cristal/ forma/ color	0.34 x 0.16 x 0.10 mm/ prisma/ incoloro	
Colección de datos para el intervalo de theta	1.35 a 24.99°	
Difractómetro / Tipo de barrido	Bruker Smart APEX AXS CCD con detector de área/ barrido omega	
Intervalo de índice	-7 ≤ h ≤ 7, -12 ≤ k ≤ 12, -17 ≤ l ≤ 17	
Reflexiones colectadas	7670	
Reflexiones independientes	3293 [R(int) = 0.0426]	
Completado de datos a theta = 24.99	100.0 %	
Corrección de la absorción	Ninguna	
Método de refinamiento	Cuadrados Mínimos de la Matriz Completa en F ²	
Datos/ restricciones/ parámetros	3293/ 1/ 216	
Calidad de ajuste sobre F ²	0.841	
Índice final de R [I>2σ(I)]	R1 = 0.0423, wR2 = 0.0727	
Índices de R (todos los datos)	R1 = 0.0599, wR2 = 0.0770	
Parámetro de Flack	-0.03 (7)	
Residuo Máx. y Mín.	0.256 y -0.138 eÅ	

La configuración en C-2 de los nitrilos **79b** y **79f** se determinó por correlación química con **78b**. La oxidación de **78b**, **79b** y **79f** con ácido *m*-cloroperbenzoico (MCPBA) produjo las sulfonas **80b**, **81b** y **81f**, respectivamente (Esquema 38). La configuración de **80b** es conocida (2*S*,3*S*) pues éste deriva de **78b**. El compuesto **81f** es enantiómero de **80b** (**81f** y **80b** presentan

mismos datos de RMN) y por lo tanto se le debe asignar la configuración ($2R,3R$). Finalmente, **81b** es un diastereoisómero de **81f** (**81b** y **81f** presentan diferentes datos de RMN) y por tanto se le asignó la configuración ($2R,3S$), ya que los amino ácidos de partida tienen la configuración opuesta. Esto demuestra que la configuración en C-2, inducida en la hidrocianación, es la misma partiendo de compuestos con configuración opuesta en el átomo de carbono que soporta al átomo de nitrógeno (**79a** y **79b** versus **79e** y **79f**), lo cual significa que es el azufre el que controla la estereoselectividad de la reacción, independientemente de la configuración del segundo centro quiral. El mecanismo indicado en el Esquema 37, también explica la observación de que la configuración del centro recién creado en la hidrocianación cambia con la estereoquímica del doble enlace. Este mecanismo confirma que **81f** es un enantiómero de **80b** (los productos de partida difieren en la estereoquímica del doble enlace y en la configuración del átomo de carbono nitrogenado) y diastereoisómero de **81b** (los productos de partida difieren solamente en la estereoquímica del doble enlace).



Esquema 38

CAPÍTULO 7. CONCLUSIONES.

En este trabajo se describe la síntesis de γ -amino-vinil sulfóxidos **76** de configuración (*E*) y (*Z*) con alta pureza óptica, a partir de los amino ésteres *N*-Boc protegidos, fácilmente disponibles. La reacción de estos compuestos con Et_2AlCN produce los β -amino nitrilos **78** y **79** con completa estereoselectividad. El grupo sulfinilo ejerce el control estereoquímico de la reacción, independientemente de la configuración del segundo centro quiral presente en la posición γ . Como la configuración del nuevo centro quiral en los β -amino nitrilos resultantes es controlada exclusivamente por la configuración del azufre y ésta también depende de la estereoquímica del alqueno de partida, esta metodología permite la preparación de nitrilos con cualquiera de las dos configuraciones en el C- α , eligiendo la configuración del azufre en el sulfóxido inicial, lo cual depende de la elección del sulfinato de mentilo empleado para su síntesis, y la estereoquímica (*E* o *Z*) del doble enlace, que se controla fácilmente en la preparación de los vinil sulfóxidos.

CAPÍTULO 8. PARTE EXPERIMENTAL.

8.1 Métodos generales

Los disolventes empleados se purificaron por destilación bajo atmósfera inerte, el tetrahidrofurano con sodio metálico en presencia de benzofenona, el diclorometano con pentóxido de fósforo y el dimetilsulfóxido sobre hidruro de calcio. El éter etílico, el benceno y el tolueno anhidros se obtuvieron comercialmente.

El seguimiento de las reacciones se llevó a cabo por cromatografía en capa fina usando cromatofolios de gel de sílice 60 de 0.2 mm de espesor (Alugram Sil G/UV₂₅₄) Macherey-Nagel empleando como revelador luz ultravioleta (lámpara mineralight UV L-58), así como sulfato cérico y solución etanólica de ácido fosfomolibdico seguido de calentamiento.

Para la purificación por cromatografía en columna flash, se utilizó como fase estacionaria gel de sílice 60 Merck (malla 230 a 400). El eluyente se indica en cada caso.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Culatti en tubos capilares y no están corregidos.

Las rotaciones ópticas se determinaron con un polarímetro Perkin-Elmer 343 a 20°C utilizando la línea D del sodio (589 nm); en cada caso se indica el disolvente empleado así como la concentración (g/100 mL).

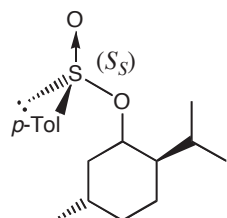
Los espectros en el infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrofotómetro Bruker Tensor 27.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C fueron obtenidos en espectrómetros Varian Unity 200 o Jeol Eclipse 300, a temperatura ambiente, utilizando como disolvente deuteriocloroformo. Los valores de los desplazamientos químicos (δ) se reportan en partes por millón (ppm) utilizando como referencia interna tetrametilsilano (TMS). La multiplicidad de las señales se indica con las siguientes abreviaturas: s (simple), d (doble), t (triple), c (cuádruple), m (múltiple).

Los espectros de masas se determinaron en espectrómetros Jeol JMS-SX 102A o JMS-AX 505HA a 70 eV y 190°C.

8.2 Síntesis de agentes de sulfinilación

8.2.1 (1*R*, 2*S*, 5*R*, *S*₅)-(-)-*p*-Toluenosulfinato de mentilo (10b)

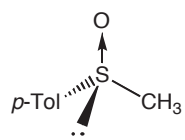


A una disolución de cloruro de tionilo (22.5 mL, 0.30 mol, 1.1 equiv) disuelto en 150 mL de éter seco, enfriada a 0 °C y con agitación constante, se adicionaron lentamente 50 g (0.28 mol) de *p*-toluenosulfinato de sodio anhidro. Una vez finalizada la adición (1 h), se dejó subir la temperatura de la mezcla de reacción a 25 °C y se agitó vigorosamente durante 24 h. Posteriormente, la mezcla se enfrió a 0 °C y se adicionó lentamente una disolución de 44 g (0.28 mol, 1 equiv) de (-)-mentol en 68 mL de piridina anhidra. Una vez terminada la adición, se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se vertió sobre 150 g de hielo-agua, el precipitado formado se separó por filtración al vacío y se lavó con HCl al 10% (100 mL). Las aguas madres se colocaron en un embudo de separación y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con HCl al 10% (50 mL) y con salmuera (70 mL). La disolución orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El aceite obtenido se disolvió en la menor cantidad posible de acetona caliente, se agregaron 3 mL de HCl concentrado y se dejó cristalizar a -20 °C. Los cristales obtenidos se filtraron y lavaron con acetona fría. Estos cristales junto con el precipitado obtenido en la hidrólisis, se combinaron y recrystalizaron de acetona caliente. El rendimiento obtenido fue de 55.2 g (67%) de **10b**.

p. f. 103-105 °C; (lit.^{3a} p. f. 110 °C).

$[\alpha]_{\text{D}} = -202.3$ ($c = 2$, acetona); lit.^{3a} $[\alpha]_{\text{D}} = -202$ ($c = 2$, acetona).

8.2.2 (+)-(*R*)-Metil *p*-tolil sulfóxido (23)^{3c}



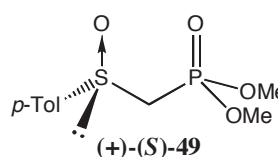
Sobre una disolución de (-)-(*S*)-*p*-toluenosulfinato de mentilo (60 g, 0.204 mol, 1 equiv) en 200 mL de benceno anhidro, a 0 °C, se adicionó lentamente (0.5 h) una disolución de yoduro de metilmagnesio (preparada de 6 g de magnesio y 17.8 mL de yoduro de metilo en 250 mL de éter seco). Terminada la adición, se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se vertió sobre 20 g de hielo y se adicionaron 50 mL de una disolución saturada de NH₄Cl. La fase orgánica se separó, secó y evaporó. El residuo se purificó por

cromatografía en columna flash empleando como eluyente hexano-acetato de etilo 50:50 obteniendo **23** como un sólido blanco (24 g, 77%).

p. f. 74 °C; (lit.^{3c} p. f. 73-74 °C)

$[\alpha]_D = +147$ (c = 2, acetona); lit.^{3c} $[\alpha]_D = +146$ (c = 2, acetona).

8.2.3 (+)-(S)-Dimetilfosforilmetil *p*-tolil sulfóxido (**49**)³⁵



A una disolución de 22.9 g (0.178 mol, 2 equiv) de metilfosfonato de dimetilo **48** en 150 mL de THF anhidro se adicionó a -78 °C y bajo atmósfera de argón una disolución 2 M de *n*-BuLi (94 mL, 0.197 mol, 2.2 equiv). Concluida la adición, se agitó por 0.5 h a la misma temperatura. Posteriormente, se agregaron 26.3 g (0.089 mol, 1 equiv) de (-)-(S)-*p*-toluenosulfinato de mentilo disueltos en 50 mL de THF anhidro. Terminada la adición, se dejó subir la temperatura lentamente hasta -20°C y la reacción se detuvo agregando 50 mL de una disolución saturada de NH₄Cl. Después de la evaporación de los disolventes, la fase acuosa se extrajo con éter de petróleo para eliminar el mentol y luego se extrajo el producto con CH₂Cl₂ (3x40 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y concentraron al vacío. El metilfosfonato de dimetilo que no reaccionó se eliminó al alto vacío. El producto se purificó por cromatografía flash empleando como fase móvil acetato de etilo obteniendo 10.76 g (46%) de **49**, como un aceite incoloro.

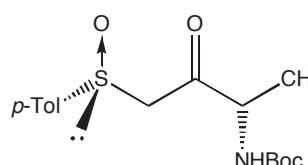
$[\alpha]_D = +138.0$ (c = 1, acetona); lit.³⁵ $[\alpha]_D = +144$ (c = 1, acetona).

8.3 Preparación de los β-ceto sulfóxidos **73**

Una disolución de (+)-(R)-metil *p*-tolil sulfóxido (**23**) (2 equiv) en THF anhidro (2 mL/mmol) se agregó lentamente a -78 °C a una disolución de LDA (2 equiv) en THF (2.5 mL/mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando durante dos horas a esa temperatura. Posteriormente, se agregó una disolución del α-amino éster *N*-Boc protegido **72** (1 equiv) disuelto en THF anhidro (4 mL/mmol). Terminada la adición, la disolución resultante se agitó a -25 °C por 12 h. La mezcla de reacción se descompuso agregando una disolución saturada de NH₄Cl (2 mL/mmol) y

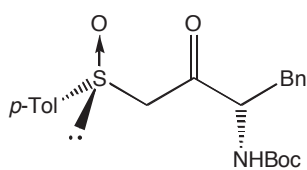
se extrajo con CH_2Cl_2 (4x5 mL/mmol). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío.

8.3.1 (3*S*,*R*₃)-*N*-(*t*-Butoxicarbonil)-3-amino-1-(*p*-tolilsulfinil)-2-butanona (73a)²⁴



Obtenido a partir de 4.06 g (20 mmol) de **72a**. El crudo se purificó por recristalización de CH_2Cl_2 -hexano, obteniendo 4.31 g de **73a**. Las aguas madres se purificaron por cromatografía en columna eluyendo con hexano-acetato de etilo 35:65 para obtener, adicionalmente, 0.82 g de **73a** (79%). El producto es un sólido cristalino de color blanco con punto de fusión de 103-104 °C; $[\alpha]_{\text{D}} = +183.9$ ($c = 1$, CHCl_3), >97% ed; [lit.²⁴ p. f. 106 °C, $[\alpha]_{\text{D}} = +189$ ($c = 1$, CHCl_3)]. IR (CHCl_3) ν_{max} : 3437, 2984, 2931, 1706, 1496, 1370 y 1054 cm^{-1} ; RMN-¹H (CDCl_3 , 300 MHz), δ 1.24 (d, 3H, $J = 7.2$, CH_3), 1.43 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 2.42 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 3.78 y 4.13 (sistema AB, 2H, $J = 13.8$, $\text{CH}_2\text{SO}p\text{-Tol}$), 4.20 (m, 1H, CHNHBoc), 5.25 (m, 1H, NHBoc , intercambiable con D_2O), 7.34-7.57 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); ¹³C-RMN (CDCl_3 , 75 MHz), δ 16.1, 21.4, 28.3, 56.0, 65.5, 80.3, 124.1, 130.1, 140.2, 142.4, 155.0, 201.5; EIMS m/z 326 (2%, $\text{M}^+ + 1$), 144 (100), 140 (74), 88 (36), 57 (98), 44 (84).

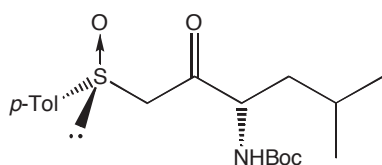
8.3.2 (3*S*,*R*₃)-*N*-(*t*-Butoxicarbonil)-3-amino-4-fenil-1-(*p*-tolilsulfinil)-2-butanona (73b)



Obtenido a partir de 12.0 g (43 mmol) de **72b**. El crudo fue un producto cristalino que se purificó por recristalización de CH_2Cl_2 -hexano, obteniendo 5.57 g de **73b**. Las aguas madres se purificaron por cromatografía eluyendo con hexano-acetato de etilo 40:60 para obtener, adicionalmente, 5.63 g de **73b**. El rendimiento total fue del 65%. El producto es un sólido cristalino de color blanco con punto de fusión de 134-135 °C; $[\alpha]_{\text{D}} = +140.3$ ($c = 1$, CHCl_3), >97% ed; IR (KBr) ν_{max} : 3384, 2972, 1720, 1691, 1602, 1513, 1165 y 1043 cm^{-1} ; RMN-¹H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.38 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 2.41 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 2.87 (dd, 1H, $J = 8.1$ y 14.1, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3.07 (dd, 1H, $J = 5.7$ y 14.1, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3.71 y 4.05 (sistema AB, 2H, $J = 14.1$, $\text{CH}_2\text{SO}p\text{-Tol}$), 4.31 (dd, 1H, $J = 7.2$ y 13.5, CHNHBoc), 5.18 (señal ancha, 1H, NHBoc , intercambiable con D_2O), 7.05-7.16 (m, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.20-7.34 (m, 5H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, C_6H_5), 7.45-

755 (m, 2H, C_6H_5); RMN- ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz), δ 21.4, 28.2, 36.3, 61.4, 66.0, 80.2, 124.1, 126.9, 128.6, 129.3, 130.0, 136.2, 139.9, 142.2, 155.2, 200.8; EIMS m/z 402 (2%, $M^+ + 1$), 220 (72), 164 (80), 139 (43), 120 (100), 91 (22), 57 (60). HMRS (IE): m/z calculado para $C_{22}H_{28}NO_4S$ [$M^+ + 1$]: 402.1739; encontrado: 402.1749.

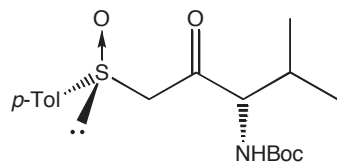
8.3.3 (3*S*,*R*₃)-*N*-(*t*-Butoxicarbonil)-3-amino-5-metil-1-(*p*-tolilsulfinil)-2-hexanona (73c)^{29b}



Obtenido a partir de 9.35 g (38 mmol) de **72c**. El crudo fue un producto cristalino que se purificó por recristalización empleando CH_2Cl_2 -hexano, obteniendo 8.45 g de **73c**. Las aguas madres se purificaron por cromatografía en columna eluyendo

con hexano-acetato de etilo 40:60 para obtener, adicionalmente, 4.01 g de **72c**. El rendimiento total fue de 89%. El producto es un sólido cristalino de color blanco con punto de fusión de $112^\circ C$; $[\alpha]_D +140.0$ ($c = 1$, $CHCl_3$), [lit.^{29b} p. f. $116-117^\circ C$, $[\alpha]_D = +140.9$ ($c = 1$, $CHCl_3$)], >97% ed; IR ($CHCl_3$) ν_{max} : 3439, 2962, 2933, 1707, 1598, 1495, 1369 y 1163 cm^{-1} ; RMN- 1H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.89 (d, 3 H, $J = 6.6$, $(CH_3)_2CH$), δ 0.90 (d, 3 H, $J = 6.6$, $(CH_3)_2CH$), 1.20-1.35 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$) 1.43 (s, 9H, $(CH_3)_3C$), 1.60-1.75 (m, 2H, $CH_2CH(CH_3)_2$) 2.42 (s, 3H, $CH_3C_6H_4$), 3.75 y 4.19 (sistema AB, 2H, $J = 13.8$, CH_2SO_{p-Tol}), 4.10-4.26 (m, 1H, $CHNHBoc$) 5.15 (señal ancha, 1H, $NHBoc$, intercambiable con D_2O), 7.33 y 7.58 (sistema AA'BB', 4H, $C_6H_4CH_3$); RMN- ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 21.4, 23.1, 24.7, 28.3, 39.0, 58.7, 66.1, 80.2, 124.3, 130.1, 140.4, 142.3 155.6, 201.9; EIMS m/z 368 (3%, $M^+ + 1$), 312 (10), 186 (65), 140 (38), 130 (98), 86 (100), 57 (63).

8.3.4 (3*S*,*R*₃)-*N*-(*t*-Butoxicarbonil)-3-amino-4-metil-1-(*p*-tolilsulfinil)-2-pentanona (73d)



Obtenido a partir de 13.04 g (56.45 mmol) de **72d**. El crudo fue un producto cristalino que se purificó por recristalización empleando CH_2Cl_2 -hexano, obteniendo 6.58 g de **73d**. Las aguas madres se purificaron por cromatografía en columna eluyendo con hexano-

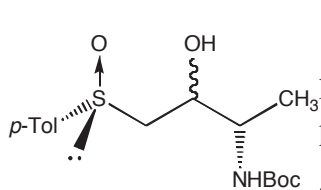
acetato de etilo 35:65 para obtener, adicionalmente, 4.72 g más de **73d**. El rendimiento total fue de 57%. El producto es un sólido cristalino de color blanco con punto de fusión de $113-114^\circ C$;

$[\alpha]_D = +226$ ($c = 1$, CHCl_3), >97% ed; IR (KBr) ν_{max} : 3272, 2975, 1702, 1594, 1521, 1363, 1275, 1163 y 1037 cm^{-1} ; RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.74 (d, 3H, $J = 6.8$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 0.95 (d, 3H, $J = 6.8$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.44 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 2.18 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.42 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 3.74 y 4.18 (sistema AB, 2H, $J = 14.4$, $\text{CH}_2\text{SO}p\text{-Tol}$), 4.16 (m, 1H, CH-NHBoc), 5.36 (bd, 1H, NHBoc , intercambiable con D_2O), 7.33 y 7.59 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 16.8, 19.7, 21.4, 28.2, 29.2, 64.9, 66.7, 80.0, 124.2, 130.0, 140.2, 142.3, 155.8, 201.4; EIMS m/z 354 (1%, $\text{M}^+ + 1$), 172 (75), 116 (84), 72 (100), 57 (63). HMRS (IE): m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{S}$ [$\text{M}^+ + 1$]: 354.1739; encontrado: 354.1726.

8.4 Preparación de los β -hidroxi sulfóxidos **74**

A una disolución de NaBH_4 (4 equiv) en MeOH (5 mL/mmol) a -78°C se le agregó, gota a gota, una disolución de β -ceto sulfóxido **73** (1 equiv) en MeOH (5 mL/mmol). La mezcla de reacción se agitó por espacio de 1 h hasta que se completó y el exceso de NaBH_4 se eliminó agregando una disolución saturada de NH_4Cl (5 mL/mmol). El disolvente se eliminó al vacío, el residuo se diluyó con una disolución de HCl al 5% (10 mL/mmol) y el producto se extrajo con éter etílico (3x10 mL/mmol). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío.

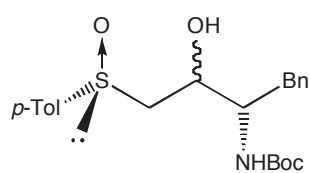
8.4.1 (2*S*,3*S*,*R*_S) y (2*R*,3*S*,*R*_S)-*N*-(*t*-Butoxicarbonil)-3-amino-1-(*p*-tolilsulfinil)-2-butanol (**74a**)



Obtenido a partir de 1.0 g (3.07 mmol) de **73a**. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna, usando como eluyente hexano-acetato de etilo 65:35, obteniendo 0.95 g (95%) de **74a** como cristales de color blanco con punto de fusión de $99\text{-}101^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2 -hexano); IR (KBr) ν_{max} : 3362, 2977, 1692, 1510, 1170 y 1048 cm^{-1} ; RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) datos del isómero mayoritario (2*S*,3*S*,*R*_S): δ 1.14 (d, 3H, $J = 6.8$, CH_3), 1.40 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 2.42 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 2.63 (dd, 1H, $J = 1.8$ y 13.6, $\text{CH}_2\text{SO}p\text{-Tol}$), 3.07 (dd, 1H, $J = 10.0$ y 13.6, $\text{CH}_2\text{SO}p\text{-Tol}$), 3.62 (bs, 1H, CHNHBoc), 4.07 (ddd, 1H, $J = 1.8$, 4.4 y 10.2, CHOH), 4.68 (señal ancha, 1H, NHBoc , intercambiable con D_2O), 7.35 y 7.51 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 15.8, 21.4, 28.4, 50.4, 58.5, 69.6, 79.7, 124.1, 130.0, 139.5, 141.7,

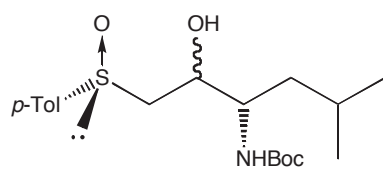
155.4; EIMS m/z 327 (3%, M^+), 265 (15), 263 (17), 183 (53), 139 (100), 132 (75), 88 (34), 57 (94).

8.4.2 (2*S*,3*S*,*R*_S) y (2*R*,3*S*,*R*_S)-*N*-(*t*-Butoxicarbonil)-3-amino-4-fenil-1-(*p*-tolilsulfinil)-2-butanol (74b)



Obtenido a partir de 5.04 g (12.5 mmol) de **73b**. El producto fue purificado por cromatografía en columna, usando como eluyente hexano-acetato de etilo 65:35 obteniendo 4.96 g (98%) de **74b** como cristales de color blanco con punto de fusión de 115-117 °C (CH_2Cl_2 -hexano); IR (KBr) ν_{max} : 3355, 2978, 1696, 1520, 1170, 1040 y 1021 cm^{-1} ; RMN-¹H (CDCl_3 , 300 MHz) datos del isómero mayoritario (2*S*,3*S*,*R*_S): δ 1.35 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 2.41 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 2.59 (dd, 1H, $J = 1.6$ y 13.5, $\text{CH}_2\text{SO}p\text{-Tol}$), 2.81-3.07 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3.16 (dd, 1H, $J = 10.2$ y 13.5, $\text{CH}_2\text{SO}p\text{-Tol}$), 3.58-3.62 (m, 1H, CHNHBoc), 4.11-4.17 (m, 1H, CHOH), 4.51 (señal ancha, 1H, NHBoc , intercambiable con D_2O), 7.14-7.55 (m, 9H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, C_6H_5); EIMS m/z 403 (4%, M^+), 312 (15), 208 (76), 164 (49), 139 (46), 120 (100), 72 (37), 57 (68).

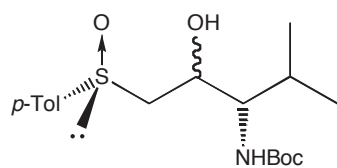
8.4.3 (2*S*,3*S*,*R*_S) y (2*R*,3*S*,*R*_S)-*N*-(*t*-Butoxicarbonil)-3-amino-5-metil-1-(*p*-tolilsulfinil)-2-hexanol (74c)



Obtenido a partir de 0.8 g (2.17 mmol) de **73c**. El producto fue purificado por cromatografía en columna, usando como eluyente hexano-acetato de etilo 65:35, obteniendo 0.58 g (73%) de **74c** como cristales de color blanco con punto de fusión de 79-80 °C (CH_2Cl_2 -hexano); IR (KBr) ν_{max} : 3361, 2955, 1690, 1525, 1174 y 1039 cm^{-1} ; RMN-¹H (CDCl_3 , 200 MHz) datos del isómero mayoritario (2*S*,3*S*,*R*_S): δ 0.87 (d, 3H, $J = 6.4$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 0.91 (d, 3H, $J = 6.4$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.20-1.35 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.40 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.45-1.70 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.43 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 2.67 (dd, 1H, $J = 1.8$ y 13.6, $\text{CH}_2\text{SO}p\text{-Tol}$), 3.03 (dd, 1H, $J = 10.2$ y 13.4, $\text{CH}_2\text{SO}p\text{-Tol}$), 3.60 (m, 1H, CHNHBoc), 4.04 (m, 1H, CHOH), 4.44 (señal ancha, 1H, NHBoc , intercambiable con D_2O), 7.34 y 7.52 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); RMN-¹³C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 21.4, 23.6, 24.6, 28.3, 39.2, 53.2, 59.0, 70.1, 79.8, 124.0, 130.1,

139.7, 141.6, 156.3; EIMS m/z 369 (1%, M^+), 296 (8), 278 (9), 186 (27), 183 (30), 174 (42), 139 (66), 130 (70), 86 (100), 57 (89).

8.4.4 (2*S*,3*S*,*R*₃) y (2*R*,3*S*,*R*₃)-*N*-(*t*-Butoxicarbonil)-3-amino-4-metil-1-(*p*-tolilsulfinil)-2-pentanol (74d)



Obtenido a partir de 0.32 g (0.92 mmol) de **73d**. El producto fue purificado por cromatografía en columna, usando como eluyente hexano-EtOAc 65:35, obteniendo 0.29 g (90%) de **74d** como cristales de color blanco con punto de fusión de 173-175 °C (CH_2Cl_2 -hexano); IR (KBr) ν_{max} : 3317, 2956, 1681, 1532, 1170 y 1030 cm^{-1} ; RMN-¹H (CDCl_3 , 300 MHz) datos del isómero mayoritario (2*S*,3*S*,*R*₃): δ 0.88 (d, 3H, $J = 6.4$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 0.91 (d, 3H, $J = 6.5$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.40 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.84 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.42 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 2.66 (dd, 1H, $J = 1.8$ y 13.8, $\text{CH}_2\text{SO}p\text{-Tol}$), 3.02 (t, 1H, $J = 9.6$, $\text{CH}_2\text{SO}p\text{-Tol}$), 3.12 (dd, 1H, $J = 10.5$ y 13.8, $\text{CHNH}(\text{Boc})$), 4.38 (m, 1H, CHOH), 4.85 (d, 1H, OH , intercambiable con D_2O), 5.00 (señal ancha, 1H, $\text{NH}(\text{Boc})$, intercambiable con D_2O), 7.30 y 7.51 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); RMN-¹³C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 19.3, 19.7, 21.4, 28.3, 30.2, 59.6, 60.3, 65.6, 79.1, 124.0, 130.0, 139.0, 141.6, 156.4; EIMS m/z 355 (3%, M^+), 282 (14), 183 (46), 160 (69), 139 (75), 116 (82), 72 (100), 57 (83).

8.5 Preparación de los mesilatos 75

A una disolución del β -hidroxi sulfóxido **74** (1 equiv) en CH_2Cl_2 seco (10 mL/mmol) a 0 °C se agregó gota a gota Et_3N (2 equiv) con agitación constante y bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó por 0.5 h y después se agregó gota a gota cloruro de metanosulfonilo (2 equiv). Se retiró el baño frío y la reacción se dejó agitando por 1 h. Se agregó una disolución saturada de NH_4Cl (5 mL/mmol), la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para producir los mesilatos **75**. Estos intermediarios, sin purificación, se emplearon como tales en la siguiente reacción.

8.6 Preparación de (*E*)-vinil sulfóxidos (*E*)-76

A una disolución del mesilato **75** (1 equiv) en DMSO (10 mL/mmol) se agregó gota a gota una disolución de *t*-BuOK (1 equiv) en DMSO (10 mL/mmol) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 0.5 h. Se agregó una disolución saturada de NH₄Cl (10 mL/mmol), el producto se extrajo con tolueno (10 mL/mmol), se lavó con H₂O, con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío.

8.6.1 (*E*,3*S*,*R*_s)-*t*-Butil-1-(*p*-tolilsulfinil)but-1-en-3-ilcarbamato [(*E*)-76a]

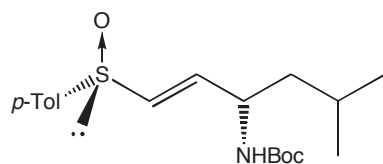
Obtenido a partir de 0.28 g (0.85 mmol) de **74a**. El producto fue purificado por cromatografía en columna, usando como eluyente hexano-acetato de etilo 60:40, obteniendo 0.20 g (77%) de (*E*)-**76a** como cristales de color blanco con punto de fusión de 106-107 °C (CH₂Cl₂-hexano); [α]_D = +117 (c = 1, CHCl₃); IR (KBr) ν_{max}: 3389, 2979, 1706, 1520, 1247, 1166 y 1033 cm⁻¹; RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.28 (d, 3H, *J* = 6.6, CH₃), 1.39 (s, 9H, (CH₃)₃C), 2.40 (s, 3H, CH₃C₆H₄), 4.50 (b, 2H, CHNHBoc), 6.30 (dd, 1H, *J* = 1.2 y 15.0, SOCH=CH), 6.54 (dd, 1H, *J* = 4.6 y 15.0, CH=CHSO), 7.30 y 7.50 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃); RMN-¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ 20.4, 21.4, 28.3, 47.1, 79.8, 125.0, 130.1, 134.3, 140.0, 140.5, 141.7, 154.7; EIMS *m/z* 310 (1%, M⁺+1), 292 (11), 236 (100), 192 (30), 57 (35). HMRS (EI): *m/z* calculado para C₁₆H₂₄NO₃S [M⁺+1]: 310.1477; encontrado: 310.1470.

8.6.2 (*E*,3*S*,*R*_s)-*t*-Butil-4-fenil-1-(*p*-tolilsulfinil)but-1-en-3-ilcarbamato [(*E*)-76b]

Obtenido a partir de 0.104 g (0.25 mmol) de **74b**. El producto fue purificado por cromatografía en columna, usando como eluyente hexano-acetato de etilo 65:35, obteniendo 0.076 g (77%) de (*E*)-**76b** como cristales de color blanco con punto de fusión de 103-105 °C (CH₂Cl₂-hexano); [α]_D = +116.6 (c = 1, CHCl₃); IR (KBr) ν_{max}: 3371, 2976, 1690, 1514, 1251, 1172 y 1045 cm⁻¹; RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.36 (s, 9H, (CH₃)₃C), 2.40 (s, 3H, CH₃C₆H₄), 2.90 (dd, 2H, *J* = 2.8 y 6.2, CH₂C₆H₅), 4.56 (b, 2H, CHNHBoc), 6.21 (dd, 1H, *J* = 1.4 y 15.0,

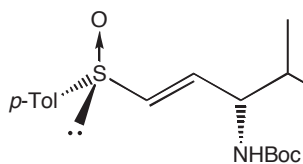
SOCH=CH), 6.53 (dd, 1H, $J = 9.6$ y 15.0 , CH=CHSO), 7.11-7.45 (m, 9H, $C_6H_4CH_3$, C_6H_5); RMN- ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz): δ 21.4, 28.2, 40.9, 52.4, 80.0, 125.1, 126.9, 128.6, 129.5, 130.0, 135.4, 136.2, 137.3, 140.3, 141.8, 154.8; EIMS m/z 368 (15%, M^+-17), 312 (54), 190 (61), 146 (52), 91 (33), 57 (100).

8.6.3 (*E,3S,R_S*)-*t*-Butil-5-metil-1-(*p*-tolilsulfinil)hex-1-en-3-ilcarbamato [(*E*)-76c]



Obtenido a partir de 0.5 g (1.35 mmol) de **74c**. El producto fue purificado por cromatografía en columna, usando como eluyente hexano-acetato de etilo 65:35, obteniendo 0.29 g (61%) de (*E*)-**76c** como cristales de color blanco con punto de fusión de 87-88 °C (CH_2Cl_2 -hexano); $[\alpha]_D = +115.7$ ($c = 1$, $CHCl_3$); IR (KBr) ν_{max} : 3386, 3018, 2959, 1688, 1510, 1174 y 1046 cm^{-1} ; RMN- 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 0.93 (d, 6H, $J = 6.8$, $(CH_3)_2CH$), 1.23-1.45 (m, 2H, $CH_2CH(CH_3)_2$), 1.38 (s, 9H, $(CH_3)_3C$), 1.60-1.77 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$), 2.40 (s, 3H, $CH_3C_6H_4$), 4.42 (b, 2H, $CHNHBoc$), 6.31 (d, 1H, $J = 15.0$, SOCH=CH), 6.50 (dd, 1H, $J = 4.8$ y 15.0 , CH=CHSO), 7.29 y 7.50 (sistema AA'BB', 4H, $C_6H_4CH_3$); RMN- ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 21.4, 22.2, 22.6, 24.7, 28.2, 43.8, 49.8, 79.7, 125.1, 130.1, 134.5, 139.6, 140.5, 141.7, 155.0; EIMS m/z 334 (7%, M^+-17), 278 (100), 234 (30), 190 (19), 57 (51).

8.6.4 (*E,3S,R_S*)-*t*-Butil-4-metil-1-(*p*-tolilsulfinil)pent-1-en-3-ilcarbamato [(*E*)-76d]



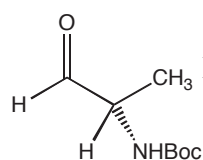
Obtenido a partir de 0.5 g (1.4 mmol) de **74d**. El producto fue purificado por cromatografía en columna, usando como eluyente hexano-acetato de etilo 65:35, obteniendo 0.22 g (47%) de (*E*)-**76d** como un aceite incoloro; $[\alpha]_D = +85.0$ ($c = 1$, $CHCl_3$); IR (KBr) ν_{max} : 3302, 2967, 1705, 1520, 1170 y 1043 cm^{-1} ; RMN- 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 0.92 (d, 3H, $J = 7.0$, $(CH_3)_2CH$), 0.95 (d, 3H, $J = 6.8$, $(CH_3)_2CH$), 1.38 (s, 9H, $(CH_3)_3C$), 1.80-1.97 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$), 2.40 (s, 3H, $CH_3C_6H_4$), 4.18 (m, 1H, $CHNHBoc$), 4.58 (señal ancha, 1H, $NHBoc$, intercambiable con D_2O), 6.31, (dd, 1H, $J = 1.2$ y 15.0 , SOCH=CH), 6.51, (dd, 1H, $J = 5.2$ y 15.0 , CH=CHSO), 7.29 y 7.50 (sistema AA'BB', 4H, $C_6H_4CH_3$); RMN- ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz): δ 18.0, 18.8, 21.3, 28.2, 32.3, 56.7, 79.7, 125.1, 130.1, 135.6, 137.8, 140.6, 141.8, 155.3; EIMS

m/z 338 (5%, $M^+ + 1$), 320 (15), 282 (32), 264 (100), 220 (30), 190 (44), 57 (77). HMRS (EI): m/z calculado para $C_{18}H_{28}NO_3S$ [$M^+ + 1$]: 338.1790; encontrado: 338.1785.

8.7 Preparación de los α -amino-aldehídos *N*-Boc protegidos **77**

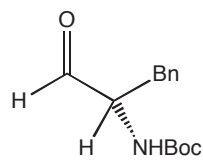
A una disolución enfriada a -78 °C del amino éster **72** (1 equiv) en CH_2Cl_2 (2 mL/mmol) bajo atmósfera de argón y con agitación constante, se agregó gota a gota (0.5 h) una disolución de DIBAL-H en hexanos (2.1 equiv). La mezcla de reacción resultante se agitó por espacio de 1.5 h a -78 °C y el exceso de agente reductor se descompuso agregando agua. Se calentó a temperatura ambiente y las sales de aluminio formadas se eliminaron por filtración sobre Celita. La fase orgánica se separó y lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y concentró al vacío, produciendo los amino aldehídos **77** que se emplearon inmediatamente como productos crudos.

8.7.1 (*S*)-*N*-(*t*-Butoxicarbonil)-2-aminopropanal (**77a**)

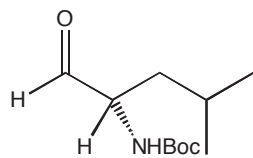


Cristales blancos (93%), punto de fusión de 76-77 °C; $[\alpha]_D = -30.1$ ($c = 1$, MeOH) [lit.⁵¹ $[\alpha]_D = -25.0$ ($c = 1$, MeOH)]; RMN-¹H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.33 (d, 3H, $J = 7.2$, CH_3), 1.45 (s, 9H, $(CH_3)_3C$), 4.23 (q, 1H, $J = 6.9$, $CHNHBoc$), 5.10 (señal ancha, 1H, $NHBoc$, intercambiable con D_2O), 9.56 (s, 1H, CHO).

8.7.2 (*S*)-*N*-(*t*-Butoxicarbonil)-2-amino-3-fenilpropanal (**77b**)

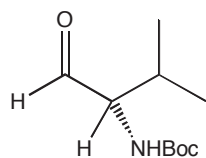


Cristales blancos (95%), punto de fusión de 104-105 °C; $[\alpha]_D = -37.9$ ($c = 1$, MeOH) [lit.⁵¹ $[\alpha]_D = -35.7$ ($c = 1$, MeOH)]; RMN-¹H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 1.43 (s, 9H, $(CH_3)_3C$), 3.11 (d, 2H, $J = 6.6$, $CH_2C_6H_5$), 4.42 (m, 1H, $CHNHBoc$), 5.02 (señal ancha, 1H, $NHBoc$, intercambiable con D_2O), 7.14-7.36 (m, 5H, C_6H_5), 9.63 (s, 1H, CHO).

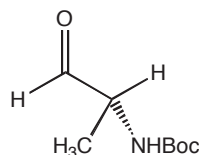
8.7.3 (S)-N-(t-Butoxicarbonil)-2-amino-4-metilpentanal (77c)

(s, 1H, CHO).

Aceite incoloro (98%); $[\alpha]_D = -45.5$ (c = 1, MeOH) [lit. ⁵¹ $[\alpha]_D = -30.0$ (c = 1, MeOH)]; RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 0.96 (d, 6H, $J = 6.6$, (CH₃)₂CH), 1.45 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1.30-1.80 (m, 3H, CH₂CH(CH₃)₂), 4.25 (m, 1H, CHNH₂Boc), 4.90 (señal ancha, 1H, NH₂Boc, intercambiable con D₂O), 9.60

8.7.4 (S)-N-(t-Butoxicarbonil)-2-amino-3-metilbutanal (77d)

Aceite incoloro (95%); $[\alpha]_D = -11.5$ (c = 1, MeOH) [lit. ⁵¹ $[\alpha]_D = -11.0$ (c = 1, MeOH)]; RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 0.95 (d, 3H, $J = 6.8$), 1.03 (d, 3H, $J = 6.8$), 1.45 (s, 9H, (CH₃)₃C), 2.27 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 4.25 (m, 1H, CHNH₂Boc), 5.08 (señal ancha, 1H, NH₂Boc, intercambiable con D₂O), 9.65 (s, 1H, CHO).

8.7.5 (R)-N-(t-Butoxicarbonil)-2-aminopropanal (ent-77a)

Cristales blancos (92%), punto de fusión de 76-77 °C; $[\alpha]_D = +30.3$ (c = 1, MeOH) [lit.⁵² $[\alpha]_D = +28.53$ (c = 2.45, MeOH)]; Los datos espectroscópicos de ¹H-RMN fueron idénticos a los del compuesto **77a**.

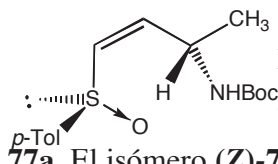
8.8 Preparación de (Z)-vinil sulfóxidos (Z)-76

A una disolución de (+)-(S)-dimetilfosforilmetil *p*-tolil sulfóxido³⁵ (1.1 equiv) en THF (10 mL/mmol) a -78 °C bajo atmosfera de argón y con agitación constante, se agregó gota a gota una disolución de *n*-BuLi en hexanos (1.2 equiv) y la mezcla resultante se agitó por 0.5 h a -78 °C. Después, se agregó una disolución del amino aldehído **77** (1 equiv) en THF (5 mL/mmol). Terminada la adición, se agitó 5 min a -78 °C y 3 h a 25 °C. La mezcla de reacción se descompuso agregando una disolución saturada de NH₄Cl (10 mL/mmol) y se extrajo con

CH_2Cl_2 (15 mL/mmol). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío.

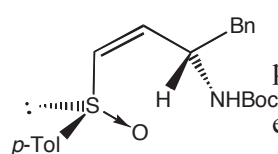
8.8.1 (Z,3S,R_S)-t-Butil-1-(p-tolilsulfinil)but-1-en-3-ilcarbamato [(Z)-76a]

Obtenido a partir de 0.45 g (2.6 mmol) de **77a**. El producto fue purificado por cromatografía en columna usando como eluyente hexano-acetato de etilo 65:35, obteniendo 0.20 g (25%) de (*E*)-**77a** y 0.37 g (46%) de (*Z*)-**77a**. El isómero (*Z*)-**77a** se recristalizó de CH_2Cl_2 -hexano obteniendo cristales blancos con punto de fusión de 123-124 °C; $[\alpha]_{\text{D}} = -180.3$ ($c = 1$, CHCl_3); IR (KBr) ν_{max} : 3266, 2976, 1705, 1534, 1251, 1166 y 1012 cm^{-1} ; RMN-¹H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.37 (d, 3H, $J = 6.9$, CH_3), 1.45 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 2.39 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 4.61 (señal ancha, 1H, *NHBoc*, intercambiable con D_2O), 5.07 (dd, 1H, $J = 6.9$ y 9.3, *CHNHBoc*), 5.92 (dd, 1H, $J = 9.3$ y 9.6, $\text{CH}=\text{CHSO}$), 6.14 (dd, 1H, $J = 0.9$ y 9.6, $\text{SOCH}=\text{CH}$) 7.28 y 7.68 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); RMN-¹³C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 21.3 (2C), 28.4, 45.1, 79.9, 124.6, 129.8, 136.6, 141.0 (2C), 141.7, 154.6.



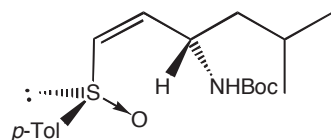
8.8.2 (Z,3S,R_S)-t-Butil-4-fenil-1-(p-tolilsulfinil)but-1-en-3-ilcarbamato [(Z)-76b]

Obtenido a partir de 0.62 g (2.49 mmol) de **77b**. El producto fue purificado por cromatografía en columna usando como eluyente hexano-acetato de etilo 70:30, obteniendo 0.258 g (27%) de (*E*)-**77b** y 0.345 g (36%) de (*Z*)-**77b**. El isómero (*Z*)-**77b** es un producto semisólido de color blanco; $[\alpha]_{\text{D}} = -164.0$ ($c = 1$, CHCl_3); IR (film) ν_{max} : 3353, 2977, 1697, 1530, 1252, 1166 y 1014 cm^{-1} ; RMN-¹H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.42 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 2.39 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 3.01 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.65 (señal ancha, 1H, *NHBoc*, intercambiable con D_2O), 5.25 (m, 1H, *CHNHBoc*), 5.96 (t, 1H, $J = 9.6$, $\text{CH}=\text{CHSO}$), 6.17 (d, 1H, $J = 9.6$, $\text{SOCH}=\text{CH}$), 7.22-7.38 (m, 7H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, C_6H_5), 7.63 (bd, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); RMN-¹³C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 21.4, 28.3, 41.1, 49.9, 80.0, 124.5, 127.1, 128.7, 129.5, 129.9, 135.9, 137.5, 139.4, 140.8, 141.1, 154.7.



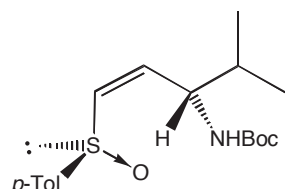
8.8.3 (Z,3*S*,*R*_s)-*t*-Butil-5-metil-1-(*p*-tolilsulfinil)hex-1-en-3-ilcarbamato [(Z)-76c]

Obtenido a partir de 0.20 g (0.93 mmol) de **77c**. El producto fue purificado por cromatografía en columna usando como eluyente hexano-acetato de etilo 65:35, obteniendo 0.056 g (17%) de (*E*)-**77c** y 0.166 g (51%) de (*Z*)-**77c**. El isómero (*Z*)-**77c** es un aceite incoloro; $[\alpha]_D = -183.2$ ($c = 1$, CHCl₃); IR (film) ν_{\max} : 3286, 2959, 1705, 1522, 1170 y 1037 cm⁻¹; RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.99 (d, 3H, $J = 6.6$, (CH₃)₂CH), 1.03 (d, 3H, $J = 6.6$, (CH₃)₂CH), 1.46 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1.40-1.58 (m, 2H, CH₂CH(CH₃)₂), 1.65-1.80 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.40 (s, 3H, CH₃C₆H₄), 4.55 (señal ancha, 1H, NHBoc, intercambiable con D₂O), 5.02 (m, 1H, CHNHBoc), 5.83 (t, 1H, $J = 9.6$, CH=CHSO), 6.17 (d, 1H, $J = 9.6$, SOCH=CH), 7.29 y 7.71 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃); RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 21.4, 22.5, 22.6, 24.6, 28.4, 44.1, 47.7, 80.0, 124.6, 129.8, 137.3 (2C), 140.4, 140.9, 154.7.

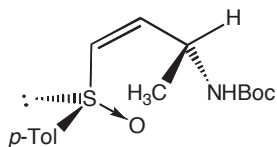


8.8.4 (Z,3*S*,*R*_s)-*t*-Butil-4-metil-1-(*p*-tolilsulfinil)pent-1-en-3-ilcarbamato [(Z)-76d]

Obtenido a partir de 1.0 g (4.97 mmol) de **77d**. El producto fue purificado por cromatografía en columna usando como eluyente hexano-acetato de etilo 70:30, obteniendo 0.452 g (27%) de (*E*)-**77d** y 0.922 g (55%) de (*Z*)-**77d**. El isómero (*Z*)-**77d** se recristalizó de CH₂Cl₂-hexano obteniendo cristales blancos con punto de fusión de 83-84 °C; $[\alpha]_D = -208.5$ ($c = 1$, CHCl₃); IR (film) ν_{\max} : 3258, 2970, 1702, 1533, 1174 y 1011 cm⁻¹; RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.03 (d, 3H, $J = 6.9$, (CH₃)₂CH), 1.06 (d, 3H, $J = 6.9$, (CH₃)₂CH), 1.47 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1.82 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.39 (s, 3H, CH₃C₆H₄), 4.64 (señal ancha, 1H, NHBoc, intercambiable con D₂O), 4.75 (m, 1H, CHNHBoc), 5.87 (t, 1H, $J = 9.6$, CH=CHSO), 6.23 (d, 1H, $J = 9.9$, SOCH=CH), 7.28 y 7.69 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃); RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 18.6, 18.9, 21.4, 28.4, 32.6, 54.7, 79.8, 124.6, 129.8, 138.5 (2C), 141.0, 141.1, 155.0.

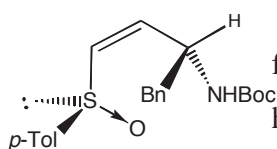


8.8.5 (Z,3R,R_S)-t-Butil-1-(p-tolilsulfinil)but-1-en-3-ilcarbamato [(Z)-76e]



Obtenido a partir de 0.47 g (2.71 mmol) de *ent*-77a. El producto fue purificado por cromatografía en columna usando como eluyente hexano-acetato de etilo 65:35, obteniendo 0.057 g (15%) de (*E*)-76e y 0.378 g (45%) de (*Z*)-76e. El isómero (*Z*)-76e se recristalizó de CH₂Cl₂-hexano obteniendo cristales blancos con punto de fusión de 79-80 °C; $[\alpha]_D = -262.2$ (c = 1, CHCl₃); RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.29 (d, 3H, *J* = 6.9, CH₃), 1.47 (s, 9H, (CH₃)₃C), 2.40 (s, 3H, CH₃C₆H₄), 4.77 (señal ancha, 1H, NHBoc, intercambiable con D₂O), 4.87 (m, 1H, CHNH₂Boc), 5.99 (m, 1H, CH=CHSO), 6.18 (dd, 1H, *J* = 0.9 y 9.6, SOCH=CH) 7.31 y 7.53 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃); RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 21.3, 21.4, 28.4, 45.8, 80.2, 124.3, 130.1, 136.9, 140.9, 141.4, 141.5, 154.8.

8.8.6 (Z,3R,R_S)-t-Butil-4-fenil-1-(p-tolilsulfinil)but-1-en-3-ilcarbamato [(Z)-76f]



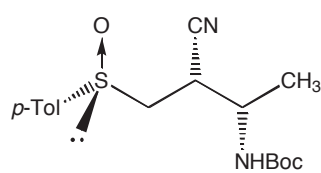
Obtenido a partir de 0.45 g (1.8 mmol) de *ent*-77b (Aldrich). El producto fue purificado por cromatografía en columna usando como eluyente hexano-acetato de etilo 70:30, obteniendo 0.062 g (9%) de (*E*)-76f y 0.285 g (41%) de (*Z*)-76f. El isómero (*Z*)-76f se recristalizó de CH₂Cl₂-hexano obteniendo cristales blancos con punto de fusión de 146 °C; $[\alpha]_D = -222.6$ (c = 1, CHCl₃); RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.48 (s, 9H, (CH₃)₃C), 2.37 (s, 3H, CH₃C₆H₄), 2.85 (dd, 1H, *J* = 8.1 y 13.2, CH₂C₆H₅), 3.10 (dd, 1H, *J* = 6.0 y 13.5, CH₂C₆H₅), 4.81 (señal ancha, 1H, NH₂Boc, intercambiable con D₂O), 5.05 (m, 1H, CHNH₂Boc), 6.05 (t, 1H, *J* = 9.3, CH=CHSO), 6.18 (dd, 1H, *J* = 0.9 y 9.6, SOCH=CH), 7.05-7.35 (m, 9H, C₆H₄CH₃, C₆H₅); RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 21.3, 28.4, 41.6, 51.2, 80.3, 124.2, 127.0, 128.8, 129.6, 130.0, 136.6, 138.0, 138.9, 140.7, 141.2, 154.7.

8.9 Preparación de β-ciano sulfóxidos 78

A una disolución del vinil sulfóxido (*E*)-76 (1 equiv) en THF (10 mL/mmol) a 0 °C se agregó gota a gota una disolución 1 M de Et₂AlCN en tolueno (3 equiv). Después de retirar el baño frío,

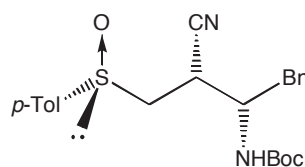
la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2.5-3 h. La reacción se descompuso agregando una disolución saturada de la sal de Rochelle (30 mL) y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío.

8.9.1 (2*S*,3*S*,*R*_S)-(*t*-Butil)-2-ciano-1-(*p*-tolilsulfinil)butan-3-ilcarbamato (**78a**)



Obtenido a partir de 0.211 g (0.68 mmol) de (*E*)-**76a**. El producto fue purificado por cromatografía en columna, usando como eluyente hexano-acetato de etilo 65:35, obteniendo 0.154 g (66%) de **78a**. El producto se recristalizó de CH₂Cl₂-hexano obteniendo cristales de color blanco con punto de fusión de 102 °C; IR (KBr) ν_{\max} : 3238, 2978, 2241, 1702, 1530, 1250 y 1032 cm⁻¹; RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.39 (d, 3H, *J* = 6.8, CH₃), 1.46 (s, 9H, (CH₃)₃C), 2.42 (s, 3H, CH₃C₆H₄), 2.95 (dd, 1H, *J* = 4.8 y 13.2, CH₂SO*p*-Tol), 3.15 (dd, 1H, *J* = 8.8 y 13.2, CH₂SO*p*-Tol), 3.28 (m, 1H, CHCN), 4.32 (m, 1H, CHNHBoc), 4.71 (señal ancha, 1H, NHBoc, intercambiable con D₂O), 7.34 y 7.58 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃); RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 19.8, 21.4, 28.3, 33.5, 46.1, 56.8, 80.5, 117.8, 124.0, 130.2, 139.0, 142.1, 155.5; EIMS *m/z* 337 (1%, M⁺+1), 263 (12), 141 (100), 140 (36), 57 (65). HMRS (EI): *m/z* calculado para C₁₇H₂₅N₂O₃S [M⁺+1]: 337.1586; encontrado: 337.1579.

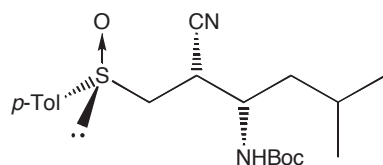
8.9.2 (2*S*,3*S*,*R*_S)-(*t*-Butil)-2-ciano-4-fenil-1-(*p*-tolilsulfinil)butan-3-ilcarbamato (**78b**)



Obtenido a partir de 2.69 g (5.6 mmol) de (*E*)-**76b**. El producto fue purificado por cromatografía en columna, usando como eluyente hexano-acetato de etilo 70:30, obteniendo 0.713 g (35%) de **78b**. El producto se recristalizó de CH₂Cl₂-hexano obteniendo cristales de color blanco con punto de fusión de 123-125 °C; IR (film) ν_{\max} : 3272, 2977, 2243, 1706, 1526, 1499, 1251, 1167 y 1043 cm⁻¹; RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.38 (s, 9H, (CH₃)₃C), 2.41 (s, 3H, CH₃C₆H₄), 2.86-3.00 (m, 3H, CH₂C₆H₅, CH₂SO*p*-Tol), 3.07-3.27 (m, 2H, CH₂SO*p*-Tol, CHCN), 4.42 (m, 1H, CHNHBoc), 4.78 (señal ancha, 1H, NHBoc, intercambiable con D₂O), 7.20-7.50 (m, 9H, C₆H₄CH₃, C₆H₅); RMN-¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ 21.4, 28.1, 31.3, 40.0, 51.6, 56.7, 80.5, 117.8, 123.9, 127.3, 128.9,

129.0, 130.1, 135.7, 142.1, 143.4, 155.7; EIMS m/z 412 (no se observó M^+), 217 (65), 140 (25), 91 (97), 57 (100).

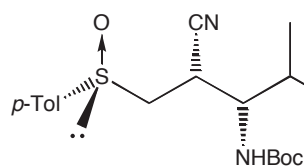
8.9.3 (2*S*,3*S*,*R*_S)-(t-Butil)-2-ciano-5-metil-1-(*p*-tolilsulfinil)hexan-3-ilcarbamato (78c)



Obtenido a partir de 0.151 g (0.43 mmol) de (*E*)-76c. El producto fue purificado por cromatografía en columna, usando como eluyente hexano-acetato de etilo 65:35, obteniendo 0.091 g (56%) de 78c. El producto se recrystalizó de CH_2Cl_2 -hexano obteniendo cristales de color blanco con punto de fusión de 110-112 °C; $[\alpha]_D = +48.6$ ($c = 1$, CHCl_3); IR (film) ν_{max} : 3348, 2960, 2927, 2225,

1707, 1514, 1250 y 1167 cm^{-1} ; RMN-¹H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.96 (d, 3H, $J = 6.4$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 0.97 (d, 3H, $J = 6.4$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.44 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.25-1.80 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.42 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 2.96 (dd, 1H, $J = 4.4$ y 13.0, $\text{CH}_2\text{SO}_p\text{-Tol}$), 3.17 (dd, 1H, $J = 9.0$ y 13.0, $\text{CH}_2\text{SO}_p\text{-Tol}$), 3.28 (m, 1H, CHCN), 4.25 (m, 1H, CHNHBoc), 4.68 (señal ancha, 1H, NHBoc , intercambiable con D_2O), 7.34 y 7.59 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); RMN-¹³C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 21.4, 21.7, 22.7, 24.9, 28.2, 32.6, 42.6, 48.5, 57.0, 80.4, 117.9, 123.9, 130.1, 139.0, 142.1, 155.9; EIMS m/z 379 (10%, M^++1), 323 (40), 305 (20), 279 (40), 183 (100), 140 (55), 91 (30), 86 (50), 57 (95).

8.9.4 (2*S*,3*S*,*R*_S)-(t-Butil)-2-ciano-4-metil-1-(*p*-tolilsulfinil)pentan-3-ilcarbamato (78d)



Obtenido a partir de 0.595 g (1.7 mmol) de (*E*)-76d. El producto fue purificado por cromatografía en columna, usando como eluyente hexano-acetato de etilo 65:35, obteniendo 0.247 g (40%) de 78d. El producto se recrystalizó de CH_2Cl_2 -hexano obteniendo cristales de color blanco con punto de fusión de 107-108 °C; $[\alpha]_D = +71.0$ ($c = 1$, CHCl_3); IR (film) ν_{max} : 3282, 2972, 2243, 1705, 1525, 1168 y 1042

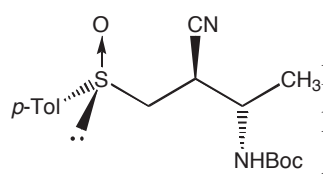
cm^{-1} ; RMN-¹H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.05 (d, 3H, $J = 6.6$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.07 (d, 3H, $J = 6.6$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.46 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.85 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.42 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 2.96 (dd, 1H, $J = 4.5$ y 13.5, $\text{CH}_2\text{SO}_p\text{-Tol}$), 3.12 (dd, 1H, $J = 9.0$ y 13.5, $\text{CH}_2\text{SO}_p\text{-Tol}$), 3.51 (ddd, 1H, $J = 2.7$,

4.8 y 9.0, $CHCN$), 3.82 (dt, 1H, $J = 2.4$ y 10.2, $CHNHBoc$), 4.68 (señal ancha, 1H, $NHBoc$, intercambiable con D_2O), 7.34 y 7.57 (sistema AA'BB', 4H, $C_6H_4CH_3$); RMN- ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 19.3, 19.8, 21.4, 28.2, 29.8, 32.0, 56.3, 57.4, 80.4, 117.9, 123.9, 130.1, 139.2, 142.1, 156.1; EIMS m/z 365 (2%, $M^+ + 1$), 309 (15), 169 (75), 139 (50), 81(45), 57 (100). HMRS (ED): m/z calculado para $C_{19}H_{29}N_2O_3S$ [$M^+ + 1$]: 365.1899; encontrado: 365.1897.

8.10 Preparación de β -ciano sulfóxidos 79

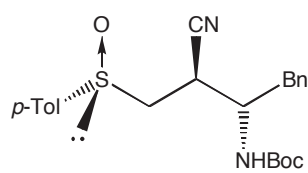
Se utilizó el mismo procedimiento descrito anteriormente para la preparación de los β -ciano sulfóxidos 78. Los tiempos de reacción fueron de 5 a 6 h.

8.10.1 (2R,3S,R_S)-(t-Butil)-2-ciano-1-(p-tolilsulfinil)butan-3-ilcarbamato (79a)



Obtenido a partir de 0.20 g (0.64 mmol) de (Z)-76a. El producto fue purificado por cromatografía en columna, usando como eluyente hexano-acetato de etilo 65:35, obteniendo 0.065 g (30%) de 79a. El producto es un aceite incoloro; $[\alpha]_D = +127.0$ ($c = 1$, $CHCl_3$); IR (film) ν_{max} : 3304, 2979, 2243, 1706, 1523, 1250, y 1046 cm^{-1} ; RMN- 1H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.33 (d, 3H, $J = 6.8$, CH_3), 1.42 (s, 9H, $(CH_3)_3C$), 2.43 (s, 3H, $CH_3C_6H_4$), 2.90 (m, 2H, CH_2SO_{p-Tol}), 3.48 (dd, 1H, $J = 6.3$ y 15.0, $CHCN$), 3.93 (m, 1H, $CHNHBoc$), 4.80 (señal ancha, 1H, $NHBoc$, intercambiable con D_2O), 7.36 y 7.57 (sistema AA'BB', 4H, $C_6H_4CH_3$); RMN- ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 17.5, 21.4, 28.2, 33.9, 47.5, 57.4, 80.4, 118.1, 124.0, 130.3, 139.8, 142.5, 154.7.

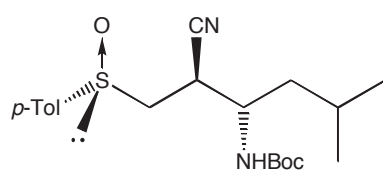
8.10.2 (2R,3S,R_S)-(t-Butil)-2-ciano-4-fenil-1-(p-tolilsulfinil)butan-3-ilcarbamato (79b)



Obtenido a partir de 0.10 g (0.25 mmol) de (Z)-76b. El producto fue purificado por cromatografía en columna, usando como eluyente hexano-acetato de etilo 70:30, obteniendo 0.053 g (50%) de 79b. El producto se recristalizó de CH_2Cl_2 -hexano obteniendo cristales de color blanco con punto de fusión de 115-116 $^{\circ}C$; $[\alpha]_D = +158.7$ ($c = 1$, $CHCl_3$); IR (KBr) ν_{max} : 3379, 2981, 2245, 1701, 1511, 1246, 1169 y 1049 cm^{-1} ; RMN- 1H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.32 (s, 9H,

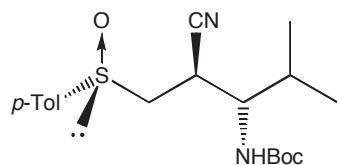
(CH_3)₃C), 2.42 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 2.86-2.98 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{CH}_2\text{SO}p\text{-Tol}$), 3.13 (dd, 1H, $J = 4.2$ y 14.7 , $\text{CH}_2\text{SO}p\text{-Tol}$), 3.35 (dd, 1H, $J = 7.5$ y 14.7 , CHCN), 4.14 (m, 1H, CHNHBoc), 4.50 (señal ancha, 1H, NHBoc , intercambiable con D_2O), 7.17-7.36 (m, 7H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, C_6H_5), 7.50-7.54 (m, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); RMN-¹³C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 21.4, 28.1, 32.3, 38.0, 52.2, 57.3, 80.5, 118.4, 124.0, 127.3, 128.9, 129.3, 130.3, 135.3, 139.8, 142.4, 154.9.

8.10.3 (2R,3S,R_S)-(t-Butil)-2-ciano-5-metil-1-(p-tolilsulfinil)hexan-3-ilcarbamato (79c)



Obtenido a partir de 0.05 g (0.14 mmol) de (*Z*)-**76c**. El producto fue purificado por cromatografía en columna, usando como eluyente hexano-acetato de etilo 75:25, obteniendo 0.024 g (45%) de **79c** como un aceite incoloro; $[\alpha]_D = +83.8$ ($c = 1$, CHCl_3); IR (film) ν_{max} : 3293, 2967, 2930, 2243, 1706, 1525, 1247 y 1168 cm^{-1} ; RMN-¹H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.89 (d, 3H, $J = 6.3$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 0.95 (d, 3H, $J = 6.6$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.41 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.40-1.52 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.70 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.43 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 2.91 (d, 2H, $J = 7.5$, $\text{CH}_2\text{SO}p\text{-Tol}$), 3.33 (dd, 1H, $J = 7.5$ y 14.1 , CHCN), 3.80-3.94 (m, 1H, CHNHBoc), 4.57 (señal ancha, 1H, NHBoc , intercambiable con D_2O), 7.36 y 7.57 (sistema AA'BB', 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); RMN-¹³C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 21.1, 21.5, 23.5, 24.7, 28.2, 33.7, 40.7, 49.9, 57.3, 80.4, 118.4, 124.0, 130.3, 139.8, 142.5, 155.1.

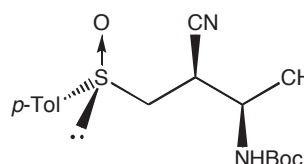
8.10.4 (2R,3S,R_S)-(t-Butil)-2-ciano-4-metil-1-(p-tolilsulfinil)pentan-3-ilcarbamato (79d)



Obtenido a partir de 0.16 g (0.47 mmol) de (*Z*)-**76d**. El producto fue purificado por cromatografía en columna, usando como eluyente hexano-acetato de etilo 70:30, obteniendo 0.034 g (20%) de **79d** como un aceite incoloro; $[\alpha]_D = +181.6$ ($c = 1$, CHCl_3); IR (film) ν_{max} : 3308, 2970, 2243, 1708, 1526, 1247 y 1169 cm^{-1} ; RMN-¹H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.93 (d, 3H, $J = 6.9$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 0.98 (d, 3H, $J = 6.6$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.38 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.80 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.43 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 2.96 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{SO}p\text{-Tol}$), 3.20 (m, 1H, CHCN), 3.84 (dt, 1H, $J = 3.6$ y 10.2 , CHNHBoc), 4.58 (señal ancha, 1H, NHBoc , intercambiable con D_2O), 7.34 y

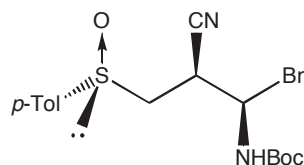
7.54 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃); RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 15.2, 20.0, 21.4, 28.1, 29.9, 31.0, 55.6, 57.9, 80.3, 118.4, 123.9, 130.3, 139.8, 142.4, 155.8.

8.10.5 (2R,3R,R_S)-(t-Butil)-2-ciano-1-(p-tolilsulfinil)butan-3-ilcarbamato (79e)



Obtenido a partir de 0.05 g (0.16 mmol) de (Z)-76e. El producto fue purificado por cromatografía en columna, usando como eluyente hexano-acetato de etilo 65:35, obteniendo 0.032 g (60%) de 79e como un aceite incoloro; $[\alpha]_D = +161.8$ (c = 1, CHCl₃); IR (film) ν_{\max} : 3259, 2979, 2243, 1706, 1525, 1250, y 1167 cm⁻¹; RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.35 (d, 3H, J = 6.9, CH₃), 1.38 (s, 9H, (CH₃)₃C), 2.43 (s, 3H, CH₃C₆H₄), 2.90-3.10 (m, 2H, CH₂SOp-Tol), 3.30 (m, 1H, CHCN), 3.96 (m, 1H, CHNHBoc), 4.78 (señal ancha, 1H, NHBoc, intercambiable con D₂O), 7.35 y 7.54 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄CH₃); RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 19.8, 21.4, 28.1, 34.7, 47.8, 57.4, 80.4, 117.9, 123.9, 130.3, 139.4, 142.3, 155.1.

8.10.6 (2R,3R,R_S)-(t-Butil)-2-ciano-4-fenil-1-(p-tolilsulfinil)butan-3-ilcarbamato (79f)

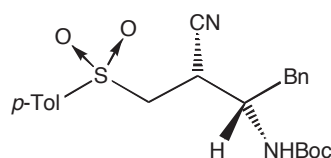


Obtenido a partir de 0.05 g (0.12 mmol) de (Z)-76f. El producto fue purificado por cromatografía en columna, usando como eluyente hexano-acetato de etilo 65:35, obteniendo 0.021 g (40%) de 79f. El producto se recristalizó de CH₂Cl₂-hexano obteniendo cristales de color blanco con punto de fusión de 112 °C; $[\alpha]_D = +142.0$ (c = 1, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} : 3386, 2979, 2249, 1702, 1495, 1369, 1256, 1117 y 1048 cm⁻¹; RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.34 (s, 9H, (CH₃)₃C), 2.41 (s, 3H, CH₃C₆H₄), 2.82-3.06 (m, 4H, CH₂C₆H₅, CH₂SOp-Tol), 3.16 (m, 1H, CHCN), 4.01 (m, 1H, CHNHBoc), 4.72 (señal ancha, 1H, NHBoc, intercambiable con D₂O), 7.13-7.35 (m, 7H, C₆H₄CH₃, C₆H₅), 7.41-7.46 (m, 2H, C₆H₄CH₃); RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 21.4, 28.1, 31.9, 40.5, 53.4, 57.1, 80.6, 117.9, 123.9, 127.3, 129.0 (2C), 130.3, 135.6, 139.3, 142.2, 155.3.

8.11 Preparación de β -ciano sulfonas **80b**, **81b** y **81f**

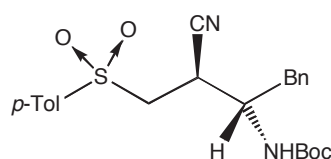
A una disolución del β -ciano sulfóxido **78b**, **79b** o **79f** (1 equiv) en CH_2Cl_2 seco (10 mL/mmol) a 25 °C se adicionó ácido *m*-cloroperbenzóico (MCPBA, 1.5 equiv) y la mezcla resultante se agitó por 1 h. Se agregó una disolución saturada de NaHSO_3 (10 mL/mmol) y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío.

8.11.1 (2*S*,3*S*)-(t-Butil)-2-ciano-4-fenil-1-(*p*-tolilsulfonil)butan-3-ilcarbamato (**80b**)

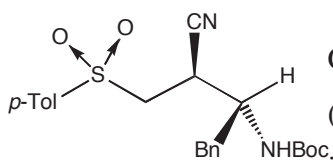


De 0.042 g (0.10 mmol) de **78b**, se obtuvieron 0.035 g (80%) de **80b**. Cristales con punto de fusión 143 °C (CH_2Cl_2 -hexano); $[\alpha]_D = -21.0$ ($c = 1$, CHCl_3); IR (film) ν_{max} : 3364, 2975, 2933, 2247, 1705, 1600, 1519, 1293, 1167 y 1145 cm^{-1} ; RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.37 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 2.45 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 2.84 (dd, 1H, $J = 8.4$ y 13.8, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 2.97 (dd, 1H, $J = 7.5$ y 14.1, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3.09 (m, 1H, CHCN), 3.40 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{O}_2\text{Sp-Tol}$), 4.20 (m, 1H, CHNHBoc), 4.74 (señal ancha, 1H, NHBoc , intercambiable con D_2O), 7.16-7.34 (m, 7H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, C_6H_5), 7.66-7.79 (m, 2H, C_6H_5); RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 21.7, 28.1, 31.7, 40.0, 53.2, 55.3, 80.7, 117.2, 127.3, 128.2, 128.9, 129.0, 130.2, 134.9, 135.6, 145.6, 155.3. EIMS m/z 429 (3%, $\text{M}^+ + 1$), 373 (20), 237 (25), 155 (50), 81(75), 57 (100).

8.11.2 (2*R*,3*S*)-(t-Butil)-2-ciano-4-fenil-1-(*p*-tolilsulfonil)butan-3-ilcarbamato (**81b**)



De 0.021 g (0.05 mmol) de **79b**, se obtuvieron 0.017 g (78%) de **81b**. Cristales con punto de fusión 130-131 °C (CH_2Cl_2 -hexano); $[\alpha]_D = -5.5$ ($c = 1$, CHCl_3); RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.34 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 2.47 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 2.85 (dd, 2H, $J = 9.3$ y 13.8, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3.09 (dd, 1H, $J = 4.2$ y 13.8, CHCN), 3.30-3.40 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{O}_2\text{Sp-Tol}$), 4.11 (m, 1H, CHNHBoc), 4.60 (señal ancha, 1H, NHBoc , intercambiable con D_2O), 7.16-7.42 (m, 7H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, C_6H_5), 7.79-7.83 (m, 2H, C_6H_5); RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 21.7, 28.2, 31.8, 37.5, 52.3, 54.8, 80.6, 117.7, 127.3, 128.4, 128.9, 129.2, 130.2, 135.1, 135.3, 145.8, 154.9. EIMS m/z 429 (3%, $\text{M}^+ + 1$), 373 (20), 237 (25), 155 (50), 81(75), 57 (100).

8.11.3 (2*R*,3*R*)-(t-Butil)-2-ciano-4-fenil-1-(*p*-tolilsulfonil)butan-3-ilcarbamato (81f)

De 0.021 g (0.05 mmol) de **79f**, se obtuvieron 0.017 g (78%) de **81f**. Cristales con punto de fusión 156 °C (CH₂Cl₂-hexano); [α]_D = +23.8 (c = 1, CHCl₃). Los datos espectroscópicos de RMN, IR y EM fueron idénticos a los del compuesto **80b**.



γ -Amino vinyl sulfoxides in asymmetric synthesis. Synthesis of optically pure α -substituted β -amino nitriles

Ricardo Alfaro^a, Francisco Yuste^{a,*}, Benjamín Ortiz^a, Rubén Sánchez-Obregón^a, José L. García Ruano^{b,*}

^aInstituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Cd. Universitaria, Coyoacán 04510, México D.F., Mexico

^bDepartamento de Química Orgánica (C-1), Universidad Autónoma de Madrid, Cantoblanco, 28049 Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 16 September 2008

Received in revised form 13 October 2008

Accepted 15 October 2008

Available online 18 October 2008

ABSTRACT

The synthesis of optically pure (*E*)- and (*Z*)- γ -amino vinyl sulfoxides derived from commercially available protected α -amino esters is reported. Hydrocyanation of the double bond with Et₂AlCN is completely stereoselective and provides enantiomerically pure α -substituted β -amino nitriles with complete control of the configuration at the α -carbon being exerted by the sulfinyl group.

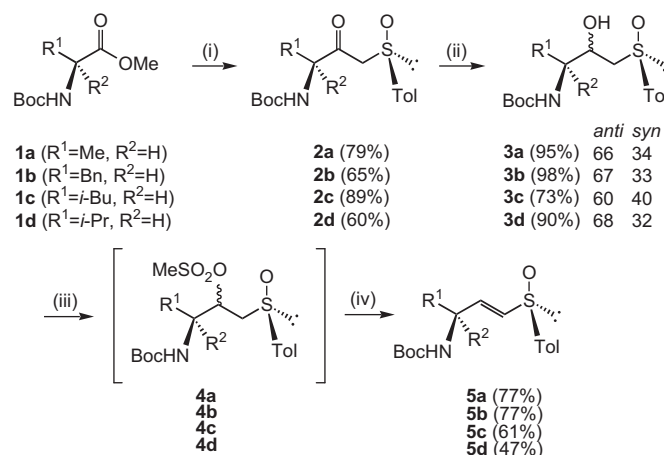
© 2008 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

γ -Chiral vinyl sulfones are known to be useful chiral probes.¹ In particular, γ -oxygenated vinyl sulfones are versatile intermediates in asymmetric synthesis mainly because they undergo highly stereoselective conjugate addition of a large variety of nucleophiles.² γ -Chiral vinyl sulfoxides are also interesting chiral intermediates in which the sulfoxide moiety can transfer chiral information in subsequent asymmetric transformations. In this connection, several recent reports describe the preparation of optically pure γ -oxygenated α,β -unsaturated sulfoxides³ and the use thereof as intermediates for stereocontrolled carbon–carbon bond formation reactions in the synthesis of optically active natural products and bioactive molecules.⁴ In contrast, much less attention has been devoted to γ -nitrogenated vinyl sulfones and sulfoxides. To the best of our knowledge, there is only one report concerning the synthesis of chiral γ -amino vinyl sulfones,⁵ which, however, does not mention the potential synthetic utility of these species. γ -Amino vinyl sulfoxides, which are potentially very interesting chiral synthons, do not as yet appear to have been described in the literature. In this article, we describe the synthesis of several examples of both double bond isomers of such compounds. The reactivity and synthetic utility of these compounds is illustrated by their reaction with Et₂AlCN, which has led to the generation of enantiomerically pure α -methylsulfinyl substituted β -amino nitriles.

2. Results and discussion

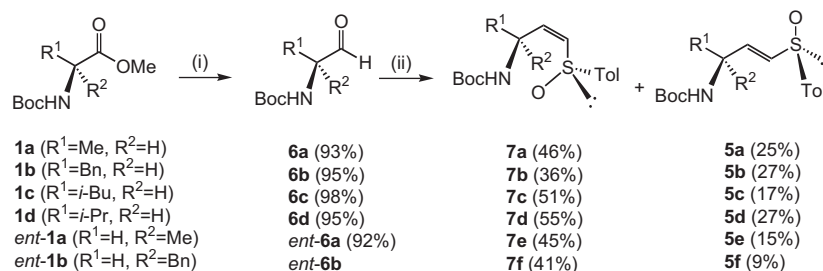
Given that vinyl sulfoxides can be prepared by sequential reduction and dehydration of β -keto sulfoxides, which in its turn can be easily obtained from esters, we envisioned the generation of (*E*)- γ -amino α,β -unsaturated sulfoxides via the synthetic sequence depicted in Scheme 1. As starting materials we have used the commercially available enantiopure amino esters **1**. The reaction thereof with (*R*)-(+)-methyl *p*-tolyl sulfoxide and LDA at -78 °C, afford the γ -amino- β -keto sulfoxides **2**.⁶ The reduction of **2** with NaBH₄ produced mixtures of the β -hydroxy sulfoxide diastereoisomers **3**



Scheme 1. Reagents and conditions: (i) (+)-(*R*)-*p*-TolSOMe, LDA, THF, -78 °C. (ii) NaBH₄, MeOH, -78 °C. (iii) MeSO₂Cl, Et₃N, CH₂Cl₂, 25 °C. (iv) *t*-BuOK, DMSO, 25 °C.

* Corresponding authors. Tel.: +52 55 5622 4406; fax: +52 55 5616 2217 (F.Y.); tel.: +34 91 497 4701; fax: +34 91 497 3966 (J.L.G.R.).

E-mail addresses: yustef@servidor.unam.mx (F. Yuste), joseluis.garcia.ruano@uam.es (J.L. García Ruano).

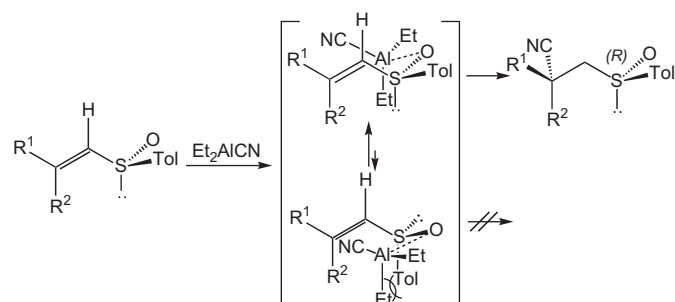


Scheme 2. Reagents and conditions: (i) DIBAH, CH₂Cl₂, -78 °C. (ii) (+)-*S*-*p*-TolSOCH₂PO(OMe)₂, *n*-BuLi, THF, -78 °C → 25 °C.

(*anti*/*syn* ≥ 68:32) in high yields. Treatment of the so produced mixtures of **3** with Et₃N (2 equiv) and MsCl (2 equiv) in CH₂Cl₂ at room temperature gave the mesylates **4**, which, without further purification, were subjected to the next reaction. The reaction of **4** with *t*-BuOK (1 equiv) in DMSO at room temperature gave the (*E*)-vinyl sulfoxides **5** exclusively in high yields. Since the stereochemistry of the double bond is not dependent on the configuration of the hydroxyl group of the precursor, neither the stereoselective reduction of the keto sulfoxides nor the isolation and separation of the epimeric mesylates derived there from is necessary.

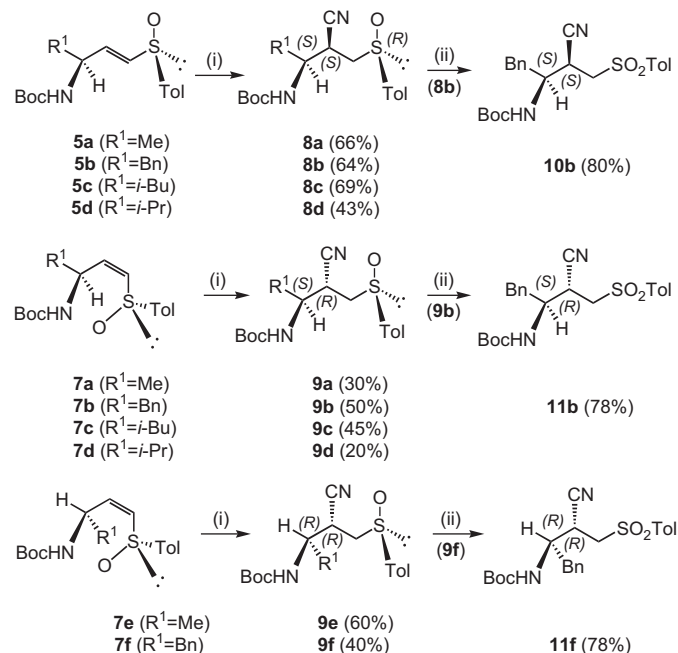
The (*Z*)-vinyl sulfoxides **7** were prepared by a Horner–Wittig reaction of the *N*-Boc protected α -amino aldehydes **6**, which were obtained by DIBAH reduction (-78 °C in CH₂Cl₂) of the commercially available amino esters **1** (Scheme 2). Given the rather low configurational stability of **6**, these intermediates were prepared and used immediately as crude products. Thus, reaction of **6** with the lithio derivative of (+)-*S*-dimethylphosphorylmethyl *p*-tolyl sulfoxide⁸ directly afforded mixtures of the (*E*) and (*Z*) double bond isomers **5** and **7**, usually in good combined yields. Chromatographic separation of these mixtures provided moderate yields of the desired, major (*Z*)-**7** isomers.

With the (*E*)- and (*Z*)- γ -amino vinyl sulfoxides in hand, exploration of the reactivity of these entities was undertaken. Hydrocyanation of double bonds is a highly interesting transformation, which permits the formal direct conversion of alkenes into carboxylic acid derivatives.⁹ We have recently reported the highly stereoselective hydrocyanation of vinyl sulfoxides using Et₂AlCN.¹⁰ In those reactions, the sulfinyl group functioned to control the intramolecular hydrocyanation stereoselectivity by virtue of its prior association with the reagent (Et₂AlCN) in a chair-like transition state (Scheme 3).^{10b} The application of this reaction to compounds **5** and **7** was expected to provide β -amino nitriles containing two chiral centers, the synthetic usefulness of which as chiral synthons is obvious. The stereochemical outcome of the hydrocyanation of these vinyl sulfoxides is not necessarily predictable, however, because of the presence of an additional chiral center, i.e., the Boc-amine bearing carbon atom.



Scheme 3.

The reaction of the (*E*)-alkenyl sulfoxides **5a–d** with Et₂AlCN in THF at room temperature afforded the β -amino nitriles **8a–d** as the only diastereoisomers (Scheme 4). Hydrocyanation of the (*Z*) olefins **7a–d** under identical conditions gave the epimeric nitriles **9a–d** exclusively, with quite different NMR spectra. Both the reactivity of the (*E*) olefins and the hydrocyanation yields of them are slightly higher than that observed for the (*Z*) isomers. The (*E*) isomers required 2.5–3 h for completion whereas 5–6 h was necessary for the transformation of the (*Z*) isomers (Scheme 4). Similar trends were observed in our previously reported vinyl sulfoxide hydrocyanation reactions,^{10b} which suggested a similar mechanism, based on the assumption that the sulfinyl group is the stereochemical controlling group. To confirm this assumption, we also studied the reaction of **7e** and **7f**, the epimers of **7a** and **7b** at the amine carbon, with Et₂AlCN. These reactions were also completely stereoselective, only one compound (**9e** or **9f**) being obtained in each case (Scheme 4).



Scheme 4. Reagents and conditions: (i) Et₂AlCN, THF, 0 °C → 25 °C. (ii) MCPBA, CH₂Cl₂, 25 °C.

The absolute configuration of the β -cyano sulfoxide **8a**¹¹ was unequivocally assigned as (1*S*,2*S*,*R*_S) by an X-ray diffraction study (Fig. 1). The configuration of this nitrile at C-2 is *S*, predicted by the mechanism depicted in Scheme 3.

The configuration of nitriles **9b** and **9f** at C-2 was determined by chemical correlation with **8b**. The MCPBA oxidation to the sulfones **10b**, **11b**, and **11f** gave the results indicated in Scheme 4. The

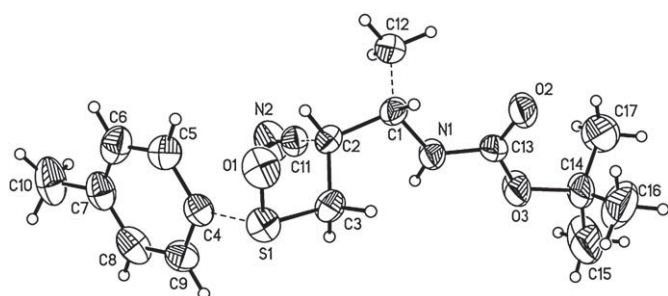


Figure 1. X-ray structure of compound **8a**.

configuration of **10b** is known (2*S*,3*S*) because it is derived from **8b**. Compound **11f** is the enantiomer of **10b** and therefore it must be assigned as (2*R*,3*R*). Finally, **11b** is a diastereoisomer of **11f** and therefore must be assigned as (2*S*,3*R*) since the starting amino esters have the opposite configuration. This shows that the configuration at C-2 induced in the hydrocyanation is the same starting from compounds with different configurations at the nitrogen bearing carbon (**7a,b** vs **7e,f**), which means that it is the sulfur, which completely controls the stereoselectivity of the reaction, regardless the configuration at the second chiral center. The mechanism indicated in Scheme 3 also explains the observation that the configuration of the center created in the hydrocyanation changes with the stereochemistry of the double bond. It confirms that **11f** is an enantiomer of **10b** (starting products differ in stereochemistry of the double bond) and in the configuration at nitrogenated carbon) and diastereoisomer of **11b** (starting products differ only in the stereochemistry of the double bond).

In summary, we have reported the synthesis of the (*E*)-**5** and (*Z*)-**7** γ -amino vinyl sulfoxides of high optical purity from the readily available *N*-Boc protected amino esters **1**. Reaction of these compounds with Et₂AlCN affords the β -amino nitriles **8** and **9** with complete control of the configuration being exerted by the sulfinyl group.

3. Experimental

3.1. General methods

Melting points were determined in a Culatti melting point apparatus in open capillary tubes and are uncorrected. All moisture sensitive reactions were performed in flame-dried glassware equipped with rubber septa under a positive pressure of argon and monitored by TLC. Solvents were dried according to literature procedures. Flash chromatography was performed using silica gel 60 (230–400 mesh ASTM). Optical rotations were measured on a Perkin–Elmer 343 polarimeter at 20 °C (concentration in g/100 mL). The IR spectra were recorded on a Nicolet-55X spectrophotometer. The ¹H and ¹³C NMR spectra were obtained either on a Varian Unity 200 or Jeol Eclipse 300 NMR spectrometers at room temperature on deuteriochloroform using TMS as internal standard. Mass spectra were measured on a Jeol JMS-SX 102A or JMS-AX 505HA mass spectrometers at 70 eV and 190 °C.

3.2. Preparation of β -keto sulfoxides **2**

To a solution of (*R*)-(+)-methyl *p*-tolyl sulfoxide (2 equiv) in THF (2 mL/mmol) was added dropwise to a solution of LDA (2 equiv) in THF (2.5 mL/mmol) at –78 °C. The mixture was stirred at –78 °C for 2 h. Then, a solution of **1** (1 equiv) in THF (4 mL/mmol) was added and the resulting mixture was stirred at –25 °C for 12 h. The reaction mixture was decomposed with saturated ammonium chloride solution (2 mL/mmol) and extracted with CH₂Cl₂ (4 × 5 mL/mmol). The organic phase was washed with brine, dried, and evaporated.

3.2.1. (3*S*,*R*_S)-*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-amino-1-(*p*-tolylsulfinyl)-2-butanone **2a**⁶

Obtained from 4.06 g (20 mmol) of **1a**. The crystalline crude product was purified by crystallization from CH₂Cl₂–hexane to give 4.31 g of **2a**. The mother liquors were purified by column chromatography eluting with hexane–EtOAc 35:65 to produce, additionally, 0.82 g of **2a** (79% yield). White crystals, mp 103–104 °C; [α]_D +183.9 (c 1, CHCl₃), de>97%; IR (CHCl₃) ν_{\max} : 3437, 2984, 2931, 1706, 1496, 1370, and 1054 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.24 (d, 3H, *J* 7.2), 1.43 (s, 9H), 2.42 (s, 3H), 3.78 and 4.13 (AB system, 2H, *J* 13.8), 4.20 (m, 1H), 5.25 (m, 1H, interchangeable with D₂O), 7.34–7.57 (AA'BB' system, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 16.1, 21.4, 28.3, 56.0, 65.5, 80.3, 124.1, 130.1, 140.2, 142.4, 155.0, 201.5; EIMS *m/z* 326 (2%, M⁺+1), 144 (100), 140 (74), 88 (36), 57 (98), 44 (84).

3.2.2. (3*S*,*R*_S)-*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-amino-4-phenyl-1-(*p*-tolylsulfinyl)-2-butanone **2b**

Obtained from 12.0 g (43 mmol) of **1b**. The crystalline crude product was purified by crystallization from CH₂Cl₂–hexane to give 5.57 g of **2b**. The mother liquors were purified by column chromatography eluting with hexane–EtOAc 40:60 to produce, additionally, 5.63 g of **2b** (65% yield). White crystals, mp 134–135 °C; [α]_D +140.3 (c 1, CHCl₃), de>97%; IR (KBr) ν_{\max} : 3384, 2972, 1720, 1691, 1602, 1513, 1165, and 1043 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.38 (s, 9H), 2.41 (s, 3H), 2.87 (dd, 1H, *J* 8.1 and 14.1), 3.07 (dd, 1H, *J* 5.7 and 14.1), 3.71 and 4.05 (AB system, 2H, *J* 14.1), 4.31 (dd, 1H, *J* 7.2 and 13.5), 5.18 (br d, 1H, interchangeable with D₂O), 7.05–7.16 (m, 2H), 7.20–7.34 (m, 5H), 7.45–7.55 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 21.4, 28.2, 36.3, 61.4, 66.0, 80.2, 124.1, 126.9, 128.6, 129.3, 130.0, 136.2, 139.9, 142.2, 155.2, 200.8; EIMS *m/z* 402 (2%, M⁺+1), 220 (72), 164 (80), 139 (43), 120 (100), 91 (22), 57 (60). HMRS (EI): *m/z* calcd for C₂₂H₂₈NO₄S [M+1]: 402.1739; found: 402.1749.

3.2.3. (3*S*,*R*_S)-*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-amino-5-methyl-1-(*p*-tolylsulfinyl)-2-hexanone **2c**¹²

Obtained from 9.35 g (38 mmol) of **1c**. The crystalline crude product was purified by crystallization from CH₂Cl₂–hexane to give 8.45 g of **2c**. The mother liquors were purified by column chromatography eluting with hexane–EtOAc 40:60 to produce, additionally, 4.01 g of **2c** (89% yield). White crystals, mp 112 °C; [α]_D +140.0 (c 1, CHCl₃), de>97%; IR (CHCl₃) ν_{\max} : 3439, 2962, 2933, 1707, 1598, 1495, 1369, and 1163 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.89 (d, 3H, *J* 6.6), δ 0.90 (d, 3H, *J* 6.6), 1.20–1.35 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.60–1.75 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.75 and 4.19 (AB system, 2H, *J* 13.8), 4.10–4.26 (m, 1H), 5.15 (br d, 1H, interchangeable with D₂O), 7.33 and 7.58 (AA'BB' system, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 21.4, 23.1, 24.7, 28.3, 39.0, 58.7, 66.1, 80.2, 124.3, 130.1, 140.4, 142.3, 155.6, 201.9; EIMS *m/z* 368 (3%, M⁺+1), 312 (10), 186 (65), 140 (38), 130 (98), 86 (100), 57 (63).

3.2.4. (3*S*,*R*_S)-*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-amino-4-methyl-1-(*p*-tolylsulfinyl)-2-pentanone **2d**

Obtained from 13.04 g (56.45 mmol) of **1d**. The crystalline crude product was purified by crystallization from CH₂Cl₂–hexane to give 6.58 g of **2d**. The mother liquors were purified by column chromatography eluting with hexane–EtOAc 35:65 to produce, additionally, 4.72 g of **2d** (57% yield). White crystals, mp 113–114 °C; [α]_D +226 (c 1, CHCl₃), de>97%; IR (KBr) ν_{\max} : 3272, 2975, 1702, 1594, 1521, 1363, 1275, 1163, and 1037 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.74 (d, 3H, *J* 6.8), 0.95 (d, 3H, *J* 6.8), 1.44 (s, 9H), 2.18 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 3.74 and 4.18 (AB system, 2H, *J* 14.4), 4.16 (m, 1H), 5.36 (br d, 1H, interchangeable with D₂O), 7.33 and 7.59 (AA'BB' system, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 16.8, 19.7, 21.4, 28.2, 29.2, 64.9, 66.7, 80.0, 124.2, 130.0, 140.2, 142.3, 155.8, 201.4; EIMS *m/z* 354 (1%, M⁺+1), 172 (75), 116 (84), 72 (100), 57 (63). HMRS (EI): *m/z* calcd for C₁₈H₂₈NO₄S [M+1]: 354.1739; found: 354.1726.

3.3. Preparation of β -hydroxy sulfoxides 3

NaBH₄ reduction. To a solution of NaBH₄ (1 equiv) in MeOH (5 mL/mmol) at -78°C was added dropwise a solution of β -keto sulfoxide **2** (1 equiv) in MeOH (5 mL/mmol) at -78°C . The reaction mixture was stirred for 1 h to completion and the excess of NaBH₄ was decomposed by addition of saturated ammonium chloride solution (5 mL/mmol). The solvents were removed under vacuum and the residue was treated with a 5% HCl solution (10 mL/mmol) and extracted with Et₂O (3×10 mL/mmol). The organic phase was washed with brine, dried, and evaporated.

3.3.1. (2*S*,3*S*,*R*₅) and (2*R*,3*S*,*R*₅)-*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-amino-1-(*p*-tolylsulfinyl)-2-butanol **3a**

Obtained from 1.0 g (3.07 mmol) of **2a**. The crude product was purified by column chromatography eluting with hexane–EtOAc 65:35 to give 0.95 g (95% yield) of **3a** as white crystals, mp 99 – 101°C (CH₂Cl₂–hexane). IR (KBr) ν_{max} : 3362, 2977, 1692, 1510, 1170, and 1048 cm^{-1} ; ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) data of the major isomer (2*S*,3*S*,*R*₅): δ 1.14 (d, 3H, *J* 6.8), 1.40 (s, 9H), 2.42 (s, 3H), 2.63 (dd, 1H, *J* 1.8 and 13.6), 3.07 (dd, 1H, *J* 10.0 and 13.6), 3.62 (br s, 1H), 4.07 (ddd, 1H, *J* 1.8, 4.4, and 10.2), 4.68 (br d, 1H, interchangeable with D₂O), 7.35 and 7.51 (AA'BB' system, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ 15.8, 21.4, 28.4, 50.4, 58.5, 69.6, 79.7, 124.1, 130.0, 139.5, 141.7, 155.4; EIMS *m/z* 327 (3%, M⁺), 265 (15), 263 (17), 183 (53), 139 (100), 132 (75), 88 (34), 57 (94).

3.3.2. (2*S*,3*S*,*R*₅) and (2*R*,3*S*,*R*₅)-*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-amino-4-phenyl-1-(*p*-tolylsulfinyl)-2-butanol **3b**

Obtained from 5.04 g (12.5 mmol) of **2b**. The crude product was purified by column chromatography eluting with hexane–EtOAc 65:35 to give 4.96 g (98% yield) of **3b** as white crystals, mp 115 – 117°C (CH₂Cl₂–hexane). IR (KBr) ν_{max} : 3355, 2978, 1696, 1520, 1170, 1040, and 1021 cm^{-1} ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) data of the major isomer (2*S*,3*S*,*R*₅): δ 1.35 (s, 9H), 2.41 (s, 3H), 2.59 (dd, 1H, *J* 1.6 and 13.5), 2.81–3.07 (m, 2H), 3.16 (dd, 1H, *J* 10.2 and 13.5), 3.58–3.62 (m, 1H), 4.11–4.17 (m, 1H), 4.51 (br d, 1H, interchangeable with D₂O), 7.14–7.55 (m, 9H); EIMS *m/z* 403 (4%, M⁺), 312 (15), 208 (76), 164 (49), 139 (46), 120 (100), 72 (37), 57 (68).

3.3.3. (2*S*,3*S*,*R*₅) and (2*R*,3*S*,*R*₅)-*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-amino-5-methyl-1-(*p*-tolylsulfinyl)-2-hexanol **3c**

Obtained from 0.8 g (2.17 mmol) of **2c**. The crude product was purified by column chromatography eluting with hexane–EtOAc 65:35 to give 0.58 g (73% yield) of **3c** as white crystals, mp 79 – 80°C (CH₂Cl₂–hexane). IR (KBr) ν_{max} : 3361, 2955, 1690, 1525, 1174, and 1039 cm^{-1} ; ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) data of the major isomer (2*S*,3*S*,*R*₅): δ 0.87 (d, 3H, *J* 6.4), 0.91 (d, 3H, *J* 6.4), 1.20–1.35 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.45–1.70 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.67 (dd, 1H, *J* 1.8 and 13.6), 3.03 (dd, 1H, *J* 10.2 and 13.4), 3.60 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 4.44 (br d, 1H, interchangeable with D₂O), 7.34 and 7.52 (AA'BB' system, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ 21.4, 23.6, 24.6, 28.3, 39.2, 53.2, 59.0, 70.1, 79.8, 124.0, 130.1, 139.7, 141.6, 156.3; EIMS *m/z* 369 (1%, M⁺), 296 (8), 278 (9), 186 (27), 183 (30), 174 (42), 139 (66), 130 (70), 86 (100), 57 (89).

3.3.4. (2*S*,3*S*,*R*₅) and (2*R*,3*S*,*R*₅)-*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-amino-4-methyl-1-(*p*-tolylsulfinyl)-2-pentanol **3d**

Obtained from 0.32 g (0.92 mmol) of **2d**. The crude product was purified by column chromatography eluting with hexane–EtOAc 65:35 to give 0.29 g (90% yield) of **3d** as white crystals, mp 173 – 175°C (CH₂Cl₂–hexane). IR (KBr) ν_{max} : 3317, 2956, 1681, 1532, 1170, and 1030 cm^{-1} ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) data of the major isomer (2*S*,3*S*,*R*₅): δ 0.88 (d, 3H, *J* 6.4), 0.91 (d, 3H, *J* 6.5), 1.40 (s, 9H), 1.84 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.66 (dd, 1H, *J* 1.8 and 13.8), 3.02 (t, 1H, *J* 9.6), 3.12 (dd, 1H, *J* 10.5 and 13.8), 4.38 (m, 1H), 4.85 (d, 1H, interchangeable

with D₂O), 5.00 (br, 1H, interchangeable with D₂O), 7.30 and 7.51 (AA'BB' system, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ 19.3, 19.7, 21.4, 28.3, 30.2, 59.6, 60.3, 65.6, 79.1, 124.0, 130.0, 139.0, 141.6, 156.4; EIMS *m/z* 355 (3%, M⁺), 282 (14), 183 (46), 160 (69), 139 (75), 116 (82), 72 (100), 57 (83).

3.4. Preparation of mesylates 4

To a solution of β -hydroxy sulfoxide **3** (1 equiv) in dry CH₂Cl₂ (10 mL/mmol) at 0°C was added dropwise triethylamine (2 equiv). The mixture was kept for 30 min and then was added dropwise methanesulfonyl chloride (2 equiv). The reaction mixture was stirred for 1 h and then was decomposed by the addition of saturated ammonium chloride solution (5 mL/mmol). The organic phase was separated, washed with brine, dried, and evaporated.

3.5. Preparation of (*E*)-vinyl sulfoxides 5

To a solution of mesylate **4** (1 equiv) in DMSO (10 mL/mmol) was added dropwise a solution of potassium *tert*-BuOK (1 equiv) in DMSO (10 mL/mmol) at 25°C and the resulting mixture was stirred for 30 min. Then, the reaction was decomposed with saturated ammonium chloride solution and extracted with toluene. The organic phase was separated, washed with brine, dried, and evaporated.

3.5.1. (*E*,3*S*,*R*₅)-*tert*-Butyl-1-(*p*-tolylsulfinyl)but-1-en-3-ylcarbamate **5a**

Obtained from 0.28 g (0.85 mmol) of **3a**. The crude product was purified by column chromatography eluting with hexane–EtOAc 60:40 to give 0.20 g (77% yield) of **5a** as white crystals, mp 106 – 107°C (CH₂Cl₂–hexane). [α]_D $+117$ (c 1, CHCl₃); IR (KBr) ν_{max} : 3389, 2979, 1706, 1520, 1247, 1166, and 1033 cm^{-1} ; ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.28 (d, 3H, *J* 6.6), 1.39 (s, 9H), 2.40 (s, 3H), 4.50 (b, 2H), 6.30 (dd, 1H, *J* 1.2 and 15.0), 6.54 (dd, 1H, *J* 4.6 and 15.0), 7.30 and 7.50 (AA'BB' system, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ 20.4, 21.4, 28.3, 47.1, 79.8, 125.0, 130.1, 134.3, 140.0, 140.5, 141.7, 154.7; EIMS *m/z* 310 (1%, M⁺+1), 292 (11), 236 (100), 192 (30), 57 (35). HMRS (EI): *m/z* calcd for C₁₆H₂₄NO₃ [M+1]: 310.14770; found: 310.1470.

3.5.2. (*E*,3*S*,*R*₅)-*tert*-Butyl-4-phenyl-1-(*p*-tolylsulfinyl)but-1-en-3-ylcarbamate **5b**

Obtained from 0.104 g (0.25 mmol) of **3b**. The crude product was purified by column chromatography eluting with hexane–EtOAc 65:35 to give 0.076 g (77% yield) of **5b** as white crystals, mp 103 – 105°C (CH₂Cl₂–hexane). [α]_D $+116.6$ (c 1, CHCl₃); IR (KBr) ν_{max} : 3371, 2976, 1690, 1514, 1251, 1172, and 1045 cm^{-1} ; ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.36 (s, 9H), 2.40 (s, 3H), 2.90 (dd, 2H, *J* 2.8 and 6.2), 4.56 (br, 2H), 6.21 (dd, 1H, *J* 1.4 and 15.0), 6.53 (dd, 1H, *J* 9.6 and 15.0), 7.11–7.45 (m, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ 21.4, 28.2, 40.9, 52.4, 80.0, 125.1, 126.9, 128.6, 129.5, 130.0, 135.4, 136.2, 137.3, 140.3, 141.8, 154.8; EIMS *m/z* 368 (15%, M⁺–17), 312 (54), 190 (61), 146 (52), 91 (33), 57 (100).

3.5.3. (*E*,3*S*,*R*₅)-*tert*-Butyl-5-methyl-1-(*p*-tolylsulfinyl)hex-1-en-3-ylcarbamate **5c**

Obtained from 0.5 g (1.35 mmol) of **3c**. The crude product was purified by column chromatography eluting with hexane–EtOAc 65:35 to give 0.29 g (61% yield) of **5c** as white crystals, mp 87 – 88°C (CH₂Cl₂–hexane). [α]_D $+115.7$ (c 1, CHCl₃); IR (KBr) ν_{max} : 3386, 3018, 2959, 1688, 1510, 1174, and 1046 cm^{-1} ; ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 0.93 (d, 6H, *J* 6.8), 1.23–1.45 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.60–1.77 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 4.42 (br, 2H), 6.31 (d, 1H, *J* 15.0), 6.50 (dd, 1H, *J* 4.8 and 15.0), 7.29 and 7.50 (AA'BB' system, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 21.4, 22.2, 22.6, 24.7, 28.2, 43.8, 49.8, 79.7, 125.1, 130.1, 134.5, 139.6,

140.5, 141.7, 155.0; EIMS m/z 334 (7%, $M^+ - 17$), 278 (100), 234 (30), 190 (19), 57 (51).

3.5.4. (*E*,3*S*,*R*₅)-*tert*-Butyl-4-methyl-1-(*p*-tolylsulfinyl)pent-1-en-3-ylcarbamate **5d**

Obtained from 0.5 g (1.40 mmol) of **3d**. The crude product was purified by column chromatography eluting with hexane–EtOAc 65:35 to give 0.22 g (47% yield) of **5d** as an oil. $[\alpha]_D +85.0$ (c 1, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} : 3302, 2967, 1705, 1520, 1170, and 1043 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 0.92 (d, 3H, *J* 7.0), 0.95 (d, 3H, *J* 6.8), 1.38 (s, 9H), 1.80–1.97 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 4.18 (m, 1H), 4.58 (br d, 1H, interchangeable with D₂O), 6.31 (dd, 1H, *J* 1.2 and 15.0), 6.51 (dd, 1H, *J* 5.2 and 15.0), 7.29 and 7.50 (AA'BB' system, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ 18.0, 18.8, 21.3, 28.2, 32.3, 56.7, 79.7, 125.1, 130.1, 135.6, 137.8, 140.6, 141.8, 155.3; EIMS m/z 338 (5%, $M^+ + 1$), 320 (15), 282 (32), 264 (100), 220 (30), 190 (44), 57 (77). HMRS (EI): m/z calcd for C₁₈H₂₈NO₃S [M+1]: 338.1790; found: 338.1785.

3.6. Preparation of *N*-Boc protected amino aldehydes **6**

To a cooled (–78 °C) solution of the amino ester **1** (1 equiv) in CH₂Cl₂ (2 mL/mmol) under argon atmosphere a solution of DIBAH in hexanes (2.1 equiv) was added dropwise over 20 min. The reaction mixture was stirred at –78 °C for 1.5 h and then quenched with water. It was then allowed to come to 25 °C and the resulting white precipitate was removed by filtration over Celite. The organic phase was separated, washed with brine, dried, and concentrated under reduced pressure yielded the aldehydes **6**, which were used immediately as crude products.

3.6.1. (*S*)-*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-aminopropanal **6a**

White crystals (93% yield), mp 76–77 °C; $[\alpha]_D -30.1$ (c 1, MeOH) [lit¹³ $[\alpha]_D -25.0$ (c 1, MeOH)]; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.33 (d, 3H, *J* 7.2), 1.45 (s, 9H), 4.23 (q, 1H, *J* 6.9), 5.10 (br s, 1H, interchangeable with D₂O), 9.56 (s, 1H).

3.6.2. (*S*)-*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-amino-3-phenylpropanal **6b**

White crystals (95% yield), mp 104–105 °C; $[\alpha]_D -37.9$ (c 1, MeOH) [lit¹³ $[\alpha]_D -35.7$ (c 1, MeOH)]; ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.43 (s, 9H), 3.11 (d, 2H, *J* 6.6), 4.42 (m, 1H), 5.02 (br s, 1H, interchangeable with D₂O), 7.14–7.36 (m, 9H), 9.63 (s, 1H).

3.6.3. (*S*)-*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-amino-4-methylpentanal **6c**

Oil (98% yield); $[\alpha]_D -45.5$ (c 1, MeOH) [lit¹³ $[\alpha]_D -30.0$ (c 1, MeOH)]; ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 0.96 (d, 6H, *J* 6.6), 1.45 (s, 9H), 1.30–1.80 (m, 3H), 4.25 (m, 1H), 4.90 (br, 1H, interchangeable with D₂O), 9.60 (s, 1H).

3.6.4. (*S*)-*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-amino-3-methylbutanal **6d**

Oil (95% yield); $[\alpha]_D -11.5$ (c 1, MeOH) [lit¹³ $[\alpha]_D -11.0$ (c 1, MeOH)]; ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 0.95 (d, 3H, *J* 6.8), 1.03 (d, 3H, *J* 6.8), 1.45 (s, 9H), 2.27 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 5.08 (br, 1H, interchangeable with D₂O), 9.65 (s, 1H).

3.6.5. (*R*)-*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-aminopropanal *ent*-**6a**

White crystals (92% yield), mp 76–77 °C; $[\alpha]_D +30.3$ (c 1, MeOH) [lit¹⁴ $[\alpha]_D +28.53$ (c 2.45, MeOH)]; ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.33 (d, 3H, *J* 7.2), 1.45 (s, 9H), 4.23 (q, 1H, *J* 6.9), 5.10 (br s, 1H, interchangeable with D₂O), 9.56 (s, 1H).

3.7. Preparation of (*Z*)-vinyl sulfoxides **7**

To a solution of (+)-(*S*)-dimethylphosphorylmethyl *p*-tolyl sulfoxide⁸ (1.1 equiv) in THF (10 mL/mmol) was added dropwise a solution of *n*-BuLi in hexanes (1.2 equiv) at –78 °C. The mixture was stirred at –78 °C for 30 min. Then, a solution of **6** (1 equiv) in

THF (5 mL/mmol) was added. After 5 min, the reaction mixture was warmed to 25 °C and stirred for 3 h. The reaction mixture was decomposed with saturated ammonium chloride solution and extracted with CH₂Cl₂ (50 mL/mmol). The organic phase was washed with brine, dried, and evaporated.

3.7.1. (*Z*,3*S*,*R*₅)-*tert*-Butyl-1-(*p*-tolylsulfinyl)but-1-en-3-ylcarbamate **7a**

Obtained from 0.45 g (2.60 mmol) of **6a**. The crude product was purified by chromatography eluting with hexane–EtOAc 65:35 to give 0.20 g (25%) of **5a** and 0.37 g (46%) of **7a**. Isomer **7a**, white crystals (CH₂Cl₂–hexane), mp 123–124 °C. $[\alpha]_D -180.3$ (c 1, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} : 3266, 2976, 1705, 1534, 1251, 1166, and 1012 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.37 (d, 3H, *J* 6.9), 1.45 (s, 9H), 2.39 (s, 3H), 4.61 (br, 1H, interchangeable with D₂O), 5.07 (dd, 1H, *J* 6.9 and 9.3), 5.92 (t, 1H, *J* 9.3), 6.14 (dd, 1H, *J* 0.9 and 9.6), 7.28 and 7.68 (AA'BB' system, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 21.3 (2C), 28.4, 45.1, 79.9, 124.6, 129.8, 136.6, 141.0 (2C), 141.7, 154.6.

3.7.2. (*Z*,3*S*,*R*₅)-*tert*-Butyl-4-phenyl-1-(*p*-tolylsulfinyl)but-1-en-3-ylcarbamate **7b**

Obtained from 0.62 g (2.49 mmol) of **6b**. The crude product was purified by chromatography eluting with hexane–EtOAc 70:30 to give 0.258 g (27%) of **5b** and 0.345 g (36%) of **7b**. Isomer **7b**: white semisolid; $[\alpha]_D -164.0$ (c 1, CHCl₃); IR (film) ν_{\max} : 3353, 2977, 1697, 1530, 1252, 1166, and 1014 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.42 (s, 9H), 2.39 (s, 3H), 3.01 (m, 2H), 4.65 (br, 1H, interchangeable with D₂O), 5.25 (m, 1H), 5.96 (t, 1H, *J* 9.6), 6.17 (d, 1H, *J* 9.6), 7.22–7.38 (m, 7H), 7.63 (br d, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 21.4, 28.3, 41.1, 49.9, 80.0, 124.5, 127.1, 128.7, 129.5, 129.9, 135.9, 137.5, 139.4, 140.8, 141.1, 154.7.

3.7.3. (*Z*,3*S*,*R*₅)-*tert*-Butyl-5-methyl-1-(*p*-tolylsulfinyl)hex-1-en-3-ylcarbamate **7c**

Obtained from 0.20 g (0.93 mmol) of **6c**. The crude product was purified by chromatography eluting with hexane–EtOAc 65:35 to give 0.056 g (17%) of **5c** and 0.166 g (51%) of **7c**. Isomer **7c**: oil; $[\alpha]_D -183.2$ (c 1, CHCl₃); IR (film) ν_{\max} : 3286, 2959, 1705, 1522, 1170, and 1037 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.99 (d, 3H, *J* 6.6), 1.03 (d, 3H, *J* 6.6), 1.46 (s, 9H), 1.40–1.58 (m, 2H), 1.65–1.80 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 4.55 (br, 1H, interchangeable with D₂O), 5.02 (m, 1H), 5.83 (t, 1H, *J* 9.6), 6.17 (d, 1H, *J* 9.6), 7.29 and 7.71 (AA'BB' system, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 21.4, 22.5, 22.6, 24.6, 28.4, 44.1, 47.7, 80.0, 124.6, 129.8, 137.3 (2C), 140.4, 140.9, 154.7.

3.7.4. (*Z*,3*S*,*R*₅)-*tert*-Butyl-4-methyl-1-(*p*-tolylsulfinyl)pent-1-en-3-ylcarbamate **7d**

Obtained from 1.0 g (4.97 mmol) of **6d**. The crude product was purified by chromatography eluting with hexane–EtOAc 70:30 to give 0.452 g (27%) of **5d** and 0.922 g (55%) of **7d**. Isomer **7d**: white crystals (CH₂Cl₂–hexane), mp 83–84 °C; $[\alpha]_D -208.5$ (c 1, CHCl₃); IR (film) ν_{\max} : 3258, 2970, 1702, 1533, 1174, and 1011 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.03 (d, 3H, *J* 6.9), 1.06 (d, 3H, *J* 6.9), 1.47 (s, 9H), 1.82 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 4.64 (br, 1H, interchangeable with D₂O), 4.75 (m, 1H), 5.87 (t, 1H, *J* 9.6), 6.23 (d, 1H, *J* 9.9), 7.28 and 7.69 (AA'BB' system, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 18.6, 18.9, 21.4, 28.4, 32.6, 54.7, 79.8, 124.6, 129.8, 138.5 (2C), 141.0, 141.1, 155.0.

3.7.5. (*Z*,3*R*,*R*₅)-*tert*-Butyl-1-(*p*-tolylsulfinyl)but-1-en-3-ylcarbamate **7e**

Obtained from 0.47 g (2.71 mmol) of *ent*-**6a**. The crude product was purified by chromatography eluting with hexane–EtOAc 65:35 to give 0.057 g (15%) of **5e** and 0.378 g (45%) of **7e**. Isomer **7e**: white crystals (CH₂Cl₂–hexane), mp 79–80 °C; $[\alpha]_D -262.2$ (c 1, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.29 (d, 3H, *J* 6.9), 1.47 (s, 9H), 2.40 (s, 3H), 4.77 (br, 1H, interchangeable with D₂O), 4.87 (m, 1H), 5.99 (m, 1H),

6.18 (dd, 1H, *J* 0.9 and 9.6), 7.31 and 7.53 (AA'BB' system, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 21.3, 21.4, 28.4, 45.8, 80.2, 124.3, 130.1, 136.9, 140.9, 141.4, 141.5, 154.8.

3.7.6. (Z,3*R*,*R*_S)-*tert*-Butyl-4-phenyl-1-(*p*-tolylsulfinyl)but-1-en-3-ylcarbamate **7f**

Obtained from 0.45 g (1.80 mmol) of *ent*-**6b** (Aldrich). The crude product was purified by chromatography eluting with hexane–EtOAc 70:30 to give 0.062 g (9%) of **5f** and 0.285 g (41%) of **7f**. Isomer **7f**: white crystals (CH₂Cl₂–hexane), mp 146 °C; [α]_D –222.6 (c 1, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.48 (s, 9H), 2.37 (s, 3H), 2.85 (dd, 1H, *J* 8.1 and 13.2), 3.10 (dd, 1H, *J* 6.0 and 13.5), 4.81 (br, 1H, interchangeable with D₂O), 5.05 (m, 1H), 6.05 (t, 1H, *J* 9.3), 6.18 (dd, 1H, *J* 0.9 and 9.6), 7.05–7.35 (m, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 21.3, 28.4, 41.6, 51.2, 80.3, 124.2, 127.0, 128.8, 129.6, 130.0, 136.6, 138.0, 138.9, 140.7, 141.2, 154.7.

3.8. Preparation of β-cyano sulfoxides **8**

To a solution of vinyl sulfoxide (1 equiv) in THF (10 mL/mmol) was added dropwise a solution 1 M of Et₂AlCN in toluene (3 equiv) at 0 °C. The mixture was stirred at 25 °C for 2.5–3 h. The reaction mixture was decomposed with 30 mL of saturated Rochelle's salt and extracted with AcOEt (2×40 mL). The organic phase was washed with brine, dried, and evaporated.

3.8.1. (2*S*,3*S*,*R*_S)-(tert-Butyl)-2-cyano-1-(*p*-tolylsulfinyl)butan-3-ylcarbamate **8a**

Obtained from 0.211 g (0.68 mmol) of **5a**. The crystalline crude product was purified by crystallization from CH₂Cl₂–hexane to give 0.154 g (66% yield) of **8a** as white crystals, mp 102 °C. IR (KBr) ν_{\max} : 3238, 2978, 2241, 1702, 1530, 1250, and 1032 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.39 (d, 3H, *J* 6.8), 1.46 (s, 9H), 2.42 (s, 3H), 2.95 (dd, 1H, *J* 4.8 and 13.2), 3.15 (dd, 1H, *J* 8.8 and 13.2), 3.28 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.71 (br d, 1H, interchangeable with D₂O), 7.34 and 7.58 (AA'BB' system, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 19.8, 21.4, 28.3, 33.5, 46.1, 56.8, 80.5, 117.8, 124.0, 130.2, 139.0, 142.1, 155.5; EIMS *m/z* 337 (1%, M⁺+1), 263 (12), 141 (100), 140 (36), 57 (65). HMRS (EI): *m/z* calcd for C₁₇H₂₅N₂O₃S [M+1]: 337.1586; found: 337.1579.

3.8.2. (2*S*,3*S*,*R*_S)-(tert-Butyl)-2-cyano-4-phenyl-1-(*p*-tolylsulfinyl)butan-3-ylcarbamate **8b**

Obtained from 2.69 g (5.6 mmol) of **5b**. The crystalline crude product was purified by crystallization from CH₂Cl₂–hexane to give 0.713 g (35% yield) of **8b** as white crystals, mp 123–125 °C. IR (film) ν_{\max} : 3272, 2977, 2243, 1706, 1526, 1499, 1251, 1167, and 1043 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.38 (s, 9H), 2.41 (s, 3H), 2.86–3.00 (m, 3H), 3.07–3.27 (m, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.78 (br d, 1H, interchangeable with D₂O), 7.20–7.50 (m, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ 21.4, 28.1, 31.3, 40.0, 51.6, 56.7, 80.5, 117.8, 123.9, 127.3, 128.9, 129.0, 130.1, 135.7, 142.1, 143.4, 155.7; EIMS *m/z* 412 (M⁺ not observed), 217 (65), 140 (25), 91 (97), 57 (100).

3.8.3. (2*S*,3*S*,*R*_S)-(tert-Butyl)-2-cyano-5-methyl-1-(*p*-tolylsulfinyl)hexan-3-ylcarbamate **8c**

Obtained from 0.151 g (0.43 mmol) of **5c**. The crystalline crude product was purified by crystallization from CH₂Cl₂–hexane to give 0.091 g (56% yield) of **8c** as white crystals, mp 110–112 °C. [α]_D +48.6 (c 1, CHCl₃); IR (film) ν_{\max} : 3348, 2960, 2927, 2225, 1707, 1514, 1250 and 1167 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.96 (d, 3H, *J* 6.4), 0.97 (d, 3H, *J* 6.4), 1.44 (s, 9H), 1.25–1.80 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.96 (dd, 1H, *J* 4.4 and 13.0), 3.17 (dd, 1H, *J* 9.0 and 13.0), 3.28 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.68 (br d, 1H, interchangeable with D₂O), 7.34 and 7.59 (AA'BB' system, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 21.4, 21.7, 22.7, 24.9, 28.2, 32.6, 42.6, 48.5, 57.0, 80.4, 117.9, 123.9, 130.1, 139.0,

142.1, 155.9; EIMS *m/z* 379 (10%, M⁺+1), 323 (40), 305 (20), 279 (40), 183 (100), 140 (55), 91 (30), 86 (50), 57 (95).

3.8.4. (2*S*,3*S*,*R*_S)-(tert-Butyl)-2-cyano-4-methyl-1-(*p*-tolylsulfinyl)pentan-3-ylcarbamate **8d**

Obtained from 0.595 g (1.7 mmol) of **5d**. The crystalline crude product was purified by crystallization from CH₂Cl₂–hexane to give 0.247 g (40% yield) of **8d** as white crystals, mp 107–108 °C. [α]_D +71.0 (c 1, CHCl₃); IR (film) ν_{\max} : 3282, 2972, 2243, 1705, 1525, 1168, and 1042 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.05 (d, 3H, *J* 6.6), 1.07 (d, 3H, *J* 6.6), 1.46 (s, 9H), 1.85 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.96 (dd, 1H, *J* 4.5 and 13.5), 3.12 (dd, 1H, *J* 9.0 and 13.5), 3.51 (ddd, 1H, *J* 2.7, 4.8, and 9.0), 3.82 (dt, 1H, *J* 2.4 and 10.2), 4.68 (br d, 1H, interchangeable with D₂O), 7.34 and 7.57 (AA'BB' system, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 19.3, 19.8, 21.4, 28.2, 29.8, 32.0, 56.3, 57.4, 80.4, 117.9, 123.9, 130.1, 139.2, 142.1, 156.1; EIMS *m/z* 365 (2%, M⁺+1), 309 (15), 169 (75), 139 (50), 81 (45), 57 (100). HMRS (EI): *m/z* calcd for C₁₉H₂₉N₂O₃S [M+1]: 365.1899; found: 365.1897.

3.9. Preparation of β-cyano sulfoxides **9**

The procedure described for the preparation of β-cyano sulfoxides **8** was followed (reaction time 5–6 h).

3.9.1. (2*R*,3*S*,*R*_S)-(tert-Butyl)-2-cyano-1-(*p*-tolylsulfinyl)butan-3-ylcarbamate **9a**

Obtained from 0.20 g (0.64 mmol) of **7a**. The crude product was purified by column chromatography eluting with hexane–EtOAc 65:35, to give 0.065 g (30% yield) of **9a** as an oil. [α]_D +127.0 (c 1, CHCl₃); IR (film) ν_{\max} : 3304, 2979, 2243, 1706, 1523, 1250, and 1046 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.33 (d, 3H, *J* 6.8), 1.42 (s, 9H), 2.43 (s, 3H), 2.90 (m, 2H), 3.48 (dd, 1H, *J* 6.9 and 14.1), 3.93 (m, 1H), 4.80 (br d, 1H, interchangeable with D₂O), 7.36 and 7.57 (AA'BB' system, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 17.5, 21.4, 28.2, 33.9, 47.5, 57.4, 80.4, 118.1, 124.0, 130.3, 139.8, 142.5, 154.7.

3.9.2. (2*R*,3*S*,*R*_S)-(tert-Butyl)-2-cyano-4-phenyl-1-(*p*-tolylsulfinyl)butan-3-ylcarbamate **9b**

Obtained from 0.10 g (0.25 mmol) of **7b**. The crude product was purified by column chromatography eluting with hexane–EtOAc 70:30 to give 0.053 g (50% yield) of **9b** as white crystals (CH₂Cl₂–hexane), mp 115–116 °C. [α]_D +158.7 (c 1, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} : 3379, 2981, 2245, 1701, 1511, 1246, 1169, and 1049 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.32 (s, 9H), 2.42 (s, 3H), 2.86–2.98 (m, 3H), 3.13 (dd, 1H, *J* 4.2 and 14.7), 3.35 (dd, 1H, *J* 7.5 and 14.7), 4.14 (m, 1H), 4.50 (br d, 1H, interchangeable with D₂O), 7.17–7.36 (m, 7H), 7.50–7.54 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 21.4, 28.1, 32.3, 38.0, 52.2, 57.3, 80.5, 118.4, 124.0, 127.3, 128.9, 129.3, 130.3, 135.3, 139.8, 142.4, 154.9.

3.9.3. (2*R*,3*S*,*R*_S)-(tert-Butyl)-2-cyano-5-methyl-1-(*p*-tolylsulfinyl)hexan-3-ylcarbamate **9c**

Obtained from 0.05 g (0.14 mmol) of **7c**. The crude product was purified by column chromatography eluting with hexane–AcOEt 75:25 to give 0.024 g (45% yield) of **9c** as an oil. [α]_D +83.8 (c 1, CHCl₃); IR (film) ν_{\max} : 3293, 2967, 2930, 2243, 1706, 1525, 1247, and 1168 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.89 (d, 3H, *J* 6.3), 0.95 (d, 3H, *J* 6.6), 1.41 (s, 9H), 1.40–1.52 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.91 (d, 2H, *J* 7.5), 3.33 (dd, 1H, *J* 7.5 and 14.1), 3.80–3.94 (m, 1H), 4.57 (br d, 1H, interchangeable with D₂O), 7.36 and 7.57 (AA'BB' system, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 21.1, 21.5, 23.5, 24.7, 28.2, 33.7, 40.7, 49.9, 57.3, 80.4, 118.4, 124.0, 130.3, 139.8, 142.5, 155.1.

3.9.4. (2*R*,3*S*,*R*_S)-(tert-Butyl)-2-cyano-4-methyl-1-(*p*-tolylsulfinyl)pentan-3-ylcarbamate **9d**

Obtained from 0.16 g (0.47 mmol) of **7d**. The crude product was purified by column chromatography eluting with hexane–EtOAc

70:30 to give 0.034 g (20% yield) of **9d** as an oil. $[\alpha]_D +181.6$ (c 1, CHCl₃); IR (film) ν_{\max} : 3308, 2970, 2243, 1708, 1526, 1247, and 1169 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.93 (d, 3H, J 6.9), 0.98 (d, 3H, J 6.6), 1.38 (s, 9H), 1.80 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.96 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.84 (dt, 1H, J 3.6 and 10.2), 4.58 (br d, 1H, interchangeable with D₂O), 7.34 and 7.54 (AA'BB' system, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 15.2, 20.0, 21.4, 28.1, 29.9, 31.0, 55.6, 57.9, 80.3, 118.4, 123.9, 130.3, 139.8, 142.4, 155.8.

3.9.5. (2*R*,3*R*,*R*_S)-(tert-Butyl)-2-cyano-1-(*p*-tolylsulfonyl)butan-3-ylcarbamate **9e**

Obtained from 0.05 g (0.16 mmol) of **7e**. The crude product was purified by column chromatography eluting with hexane–EtOAc 65:35 to give 0.032 g (60% yield) of **9e** as an oil. $[\alpha]_D +161.8$ (c 1, CHCl₃); IR (film) ν_{\max} : 3259, 2979, 2243, 1706, 1525, 1250, and 1167 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.35 (d, 3H, J 6.9), 1.38 (s, 9H), 2.43 (s, 3H), 2.90–3.10 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.78 (br d, 1H, interchangeable with D₂O), 7.35 and 7.54 (AA'BB' system, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 19.8, 21.4, 28.1, 34.7, 47.8, 57.4, 80.4, 117.9, 123.9, 130.3, 139.4, 142.3, 155.1.

3.9.6. (2*R*,3*R*,*R*_S)-(tert-Butyl)-2-cyano-4-phenyl-1-(*p*-tolylsulfonyl)butan-3-ylcarbamate **9f**

Obtained from 0.05 g (0.12 mmol) of **7f**. The crude product was purified by column chromatography eluting with hexane–EtOAc 65:35 to give 0.021 g (40% yield) of **9b** as white crystals (CH₂Cl₂–hexane), mp 112 °C. $[\alpha]_D +142.0$ (c 1, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} : 3386, 2979, 2249, 1702, 1495, 1369, 1256, 1117, and 1048 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.34 (s, 9H), 2.41 (s, 3H), 2.82–3.06 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 4.72 (br d, 1H, interchangeable with D₂O), 7.13–7.35 (m, 7H), 7.41–7.46 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 21.4, 28.1, 31.9, 40.5, 53.4, 57.1, 80.6, 117.9, 123.9, 127.3, 129.0 (2C), 130.3, 135.6, 139.3, 142.2, 155.3.

3.10. Preparation of β -cyano sulfones

To a solution of β -cyano sulfoxide **8b**, **9b** or **9f** (1 equiv) in dry CH₂Cl₂ (10 mL/mmol) was added MCPBA (1.5 equiv) at 25 °C and the mixture was stirred for 1 h. The reaction was decomposed with NaHSO₃ solution and then washed with saturated sodium bicarbonate solution. The organic phase was separated, washed with brine, dried, and evaporated.

3.10.1. (2*S*,3*S*)-(tert-Butyl)-2-cyano-4-phenyl-1-(*p*-tolylsulfonyl)butan-3-ylcarbamate **10b**

From 0.042 g (0.10 mmol) of **8b**, 0.035 g (80% yield) of **10b** was obtained. Mp 143 °C (CH₂Cl₂–hexane); $[\alpha]_D -21.0$ (c 1, CHCl₃); IR (film) ν_{\max} : 3364, 2975, 2933, 2247, 1705, 1600, 1519, 1293, 1167, and 1145 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.37 (s, 9H), 2.45 (s, 3H), 2.84 (dd, 1H, J 8.4 and 15.8), 2.97 (dd, 1H, J 7.5 and 14.1), 3.09 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.74 (br d, 1H, interchangeable with D₂O), 7.16–7.34 (m, 7H), 7.66–7.79 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 21.7, 28.1, 31.7, 40.0, 53.2, 55.3, 80.7, 117.2, 127.3, 128.2, 128.9, 129.0, 130.2, 134.9, 135.6, 145.6, 155.3; EIMS m/z 429 (3%, M⁺+1), 373 (20), 237 (25), 155 (50), 81 (75), 57 (100).

3.10.2. (2*R*,3*S*)-(tert-Butyl)-2-cyano-4-phenyl-1-(*p*-tolylsulfonyl)butan-3-ylcarbamate **11b**

From 0.021 g (0.05 mmol) of **9b**, 0.017 g (78% yield) of **11b** was obtained. Mp 130–1 °C (CH₂Cl₂–hexane); $[\alpha]_D -5.5$ (c 1, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.34 (s, 9H), 2.47 (s, 3H), 2.85 (dd, 1H, J 9.3 and 13.8), 3.09 (dd, 1H, J 4.2 and 13.8), 3.30–3.40 (m, 3H), 4.11 (m, 1H), 4.60 (br d, 1H, interchangeable with D₂O), 7.16–7.42 (m, 7H), 7.79–7.83 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 21.7, 28.2, 31.8, 37.5,

52.3, 54.8, 80.6, 117.7, 127.3, 128.4, 128.9, 129.2, 130.2, 135.1, 135.3, 145.8, 154.9; EIMS m/z 429 (3%, M⁺+1), 373 (20), 237 (25), 155 (50), 81 (75), 57 (100).

3.10.3. (2*R*,3*R*)-(tert-Butyl)-2-cyano-4-phenyl-1-(*p*-tolylsulfonyl)butan-3-ylcarbamate **11f**

From 0.021 g (0.05 mmol) of **9f**, 0.017 g (78% yield) of **11f** was obtained. Mp 156 °C (CH₂Cl₂–hexane); $[\alpha]_D +23.8$ (c 1, CHCl₃). The spectroscopic data were identical to those of **10b**.

Acknowledgements

We thank M. I. Chávez, E. García-Ríos, S. Hernández, E. Huerta, R. Patiño, M. A. Peña, J. Pérez, B. Quiroz, H. Ríos, L. Velasco, and M. N. Zavala for their technical assistance and to Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT–México) for a predoctoral fellowship to R.A. We also thank Dr. J. M. Muchowski for their critical reviewing of the manuscript.

References and notes

- (a) Suizer-Mosse, S.; Alexakis, A. *Chem. Commun.* **2007**, 3123; (b) Tsogoeva, S. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701; (c) Meadows, D. C.; Gervay-Hague, J. *Med. Res. Rev.* **2006**, *26*, 793; (d) Simpkins, N. S. *Sulphones in Organic Synthesis*; Pergamon: Oxford, 1993; (e) Fuchs, P. L.; Braish, T. F. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 903.
- (a) Mauleon, P.; Alonso, I.; Rodríguez Rivero, M.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9924; (b) Llamas, T.; Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3329; (c) Mauleon, P.; Carretero, J. C. *Chem. Commun.* **2005**, 4961; (d) Mauleon, P.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3195; (e) Garrido, J. L.; Alonso, I.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9406; (f) Carretero, J. C.; Gómez Arrayás, R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2993; (g) Adrio, J.; Carretero, J. C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1601; (h) Alonso, I.; Carretero, J. C.; Garrido, J. L.; Magro, V.; Pedregal, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5682; (i) Jackson, R. F. W.; Standen, S. P.; Clegg, W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 149 and references cited therein.
- (a) Guerrero de la Rosa, V.; Ordóñez, M.; Llera, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1089; (b) Guerrero de la Rosa, V.; Ordóñez, M.; Llera, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2991; (c) Fernández de la Pradilla, R.; Buergo, M. V.; Manzano, P.; Montero, C.; Priego, J.; Viso, A.; Cano, F. H.; Martínez-Alcázar, M. P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4797; (d) Marino, J. P.; Anna, L. J.; Fernández de la Pradilla, R.; Martínez, M. V.; Montero, C.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6462; (e) Westwell, A. D.; Thornton-Pett, M.; Rayner, C. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 847.
- For reviews on synthetic applications of sulfoxides, see: (a) García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Cid, M. B.; Fernández-Ibañez, M. A.; Maestro, M. C.; Martín, M. R.; Martín-Castro, A. M. In *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis*; Toru, T., Bolm, C., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2008; Chapter 3, pp 55–161; (b) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5559; (c) Hanquet, G.; Colobert, F.; Lanners, S.; Solladié, G. *ARKIVOC* **2003**, vii, 328; (d) García Ruano, J. L.; Cid de la Plata, B. *Top. Curr. Chem.* **1999**, *204*, 1; (e) Carreño, M. C. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1717 and references cited therein.
- Sengupta, S.; Sen Sarma, D.; Mondal, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2311.
- Yuste, F.; Ortiz, B.; Carrasco, A.; Peralta, M.; Quintero, L.; Sánchez-Obregón, R.; Walls, F.; García Ruano, J. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3079.
- Fujii, T.; Ohba, M.; Kawamura, H.; Nakashio, Y.; Honda, K.; Matsubara, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 1045.
- Mikolajczyk, M.; Midura, W.; Grzejszczak, S.; Zatorski, A.; Chętczynska, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 473.
- Effenberger, F.; Ziegler, T. In *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)*; Helmchen, G., Hoffmann, R. W., Mulzer, J., Schaumann, E., Eds.; Thieme: Stuttgart, 1995; Vol. E21b.
- (a) García Ruano, J. L.; Cifuentes, M.; Martín Castro, A.; Rodríguez, J. H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 55; (b) García Ruano, J. L.; Cifuentes García, M.; Nieves, M.; Laso, A.; Castro, M.; Rodríguez Ramos, J. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2507.
- Crystallographic data (excluding structure factors) for the structure in this paper have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre as supplementary publication no. CCDC 703226 (**8a**). Copies of the data can be obtained, free of charge, on application to CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK (fax: +44 (0) 1223 336033 or e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- Ortiz, B.; Hernández, A.; Quintero, L.; Sánchez-Obregón, R.; Yuste, F.; García Ruano, J. L. *Rev. Soc. Quím. Méx.* **2001**, *45*, 163; *Chem. Abstr.* **2002**, *137*, 311168.
- Falorni, M.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A.; Taddei, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8962.
- Chakravarty, P. K.; Greenlee, W. J.; Parsons, W. H.; Patchett, A. A.; Combs, P.; Roth, A.; Busch, R. D.; Mellin, T. N. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1886.