



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

REACCIONES DE ALQUINILACIÓN DE HETEROCICLOS Y DE CUATERNIZACIÓN DE POSICIONES
BENCÍLICAS ALQUINILADAS

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA:
JOSÉ IGNACIO PÉREZ ORTIZ

TUTOR:
DR. FRANCISCO YUSTE LÓPEZ
INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

COMITÉ TUTOR:
DR. MARCOS HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ
INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM
DR. JOSÉ MARIO ORDOÑEZ PALACIOS
CENTRO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS UAEMorelos

MÉXICO D. F., SEPTIEMBRE 2015



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

**REACCIONES DE ALQUINILACIÓN DE HETEROCICLOS Y DE CUATERNIZACIÓN DE
POSICIONES BENCÍLICAS ALQUINILADAS**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. JOSÉ IGNACIO PÉREZ ORTIZ



TUTOR: DR. FRANCISCO YUSTE LÓPEZ

AÑO: 2015

La presente Tesis Doctoral 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 235610). Parte de los resultados de este trabajo se obtuvieron en el Departamento de Química Orgánica, C1, de la Universidad Autónoma de Madrid, en el grupo del Dr. José Luis García Ruano con el apoyo de una beca mixta otorgada por CONACYT.

Los resultados de este trabajo han generado dos publicaciones:

Leyre Marzo, Ignacio Pérez, Francisco Yuste, José Alemán, José Luis García Ruano. **A Straightforward Alkynylation of Li and Mg Metalated Heterocycles with Sulfonylacetylenes.** *Chemical Communications*. **2015**, 51, 346-349.

Ignacio Pérez, Francisco Yuste, Rubén Sánchez Obregón, Rubén A. Toscano, José Alemán, Leyre Marzo, Ana M. Martín Castro, Inés Alonso, José Luis García Ruano. **Synthesis of Enantiopure 1,5-Enynes and 1,5-Diynes with Propargylic Quaternary Centers.** *European Journal of Organic Chemistry*, **2015**, 3314-3319.

A Dios...

A mi Esposa...

A mis padres y

hermanos...

AGRADECIMIENTOS

Al programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el apoyo recibido a través de una beca de Doctorado (No. de becario 235610).

Al Dr. Francisco Yuste López Por haberme permitido trabajar bajo su asesoría durante mis estudios de Maestría y Doctorado y por todo el apoyo brindado.

Al Dr. Benjamín Ortiz y al Dr. Rubén Sánchez Obregón por todo el apoyo brindado durante mi estancia en el laboratorio 2-1.

Al Dr. José Luis García Ruano y al Dr. José Alemán por haberme permitido trabajar bajo su asesoría durante mi estancia en el departamento de Química Orgánica de la Universidad Autónoma de Madrid.

A mis compañeros: Balu Cruz, Itzia Obispo, Juan Venegas, Anielka Rosado y todos los demás que han pasado por el laboratorio 2-1 por el apoyo durante estos años.

A Ricardo Rodriguez por todo el apoyo y amistad brindados en el tiempo que ha estado en el laboratorio 2-1.

Al Comité Tutor: Dr. Marcos Hernández Rodríguez y Dr. Mario Ordoñez Palacios.

ÍNDICE GENERAL:

Abreviaturas.	v
CAPÍTULO 1: ALQUINILACIÓN DE HETOROCICLOS.	1
1.1 INTRODUCCIÓN.	2
1.1.1 Importancia.	2
1.1.2 Métodos de alquiniación.	2
1.1.2.1 Formación de enlaces Csp-Csp ³ .	3
1.1.2.2 Formación de enlaces Csp-Csp ² .	3
1.1.2.2.1 Reacción de Sonogashira.	3
1.1.2.2.2 Reacción de Sonogashira Inversa.	4
1.1.2.2.3 Reacciones catalizadas por oro.	5
1.1.2.2.4 Adición a alquiniulfonas.	6
1.2 JUSTIFICACIÓN.	11
1.3 OBJETIVOS.	12
1.4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	13
1.4.1 Estrategia sintética propuesta.	13
1.4.2 Preparación de las materias primas.	13
1.4.3 Reacciones de alquiniación de heterociclos.	16
1.5 CONCLUSIONES.	24
1.6. PARTE EXPERIMENTAL.	25
1.6.1 Materiales y métodos generales.	25
1.6.2 Procedimiento general A. Síntesis de alquinos con reactivos organolíticos.	25
1.6.3 Procedimiento general B. Síntesis de alquinos con reactivos de Grignard (organomagnesianos).	25

1.7.	BIBLIOGRAFÍA.	33
CAPÍTULO 2: REACCIONES DE CUATERNIZACIÓN DE POSICIONES BENCÍLICAS ALQUINILADAS.		35
2.1.	INTRODUCCIÓN.	36
2.1.1	Importancia de los 1,5-eninos, 1,5-diinos y 1,4-arilalquinos.	36
2.1.2	Construcción de centros quirales a partir de carbaniones <i>o</i> -sulfinilbencílicos.	38
2.2	JUSTIFICACIÓN.	41
2.3	OBJETIVOS.	42
2.4.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	43
2.2.1	Estrategia sintética propuesta.	43
2.2.2	Preparación de las materias primas.	43
2.2.3	Reacciones de cuaternización de los sulfóxidos 3 .	45
2.5	CONCLUSIONES.	51
2.6.	PARTE EXPERIMENTAL.	52
2.6.1	Materiales y métodos generales.	52
2.6.2	Procedimiento general para las reacciones de cuaternización.	52
2.6.2.1	3.2.1 Procedimiento general A: reacciones de cuaternización de los sulfóxidos 3A-C .	52
2.6.2.2	3.2.2 Procedimiento general B: reacciones de cuaternización del sulfóxido 1 .	52
2.7.	BIBLIOGRAFÍA.	62
3	ANEXOS: PUBLICACIONES.	63

ÍNDICE DE ESQUEMAS Y TABLAS:

Esquemas:

Esquema 1.1. Algunos heterociclos alquinilados con actividad biológica.	2
Esquema 1.2. Preparación de alquinos unidos a Csp ³ .	3
Esquema 1.3. Reacción de Sonogashira.	4
Esquema 1.4. Reacción de Sonogashira inversa.	5
Esquema 1.5. Alquinilación con compuestos de yodo hipervalente catalizadas por Au.	5
Esquema 1.6. Alquinilación catalizada por Au.	6
Esquema 1.7. Adición 1,4 de diversos nucleófilos a alquinilsulfonas.	6
Esquema 1.8. Adición “anti-Michael” de compuestos organometálicos sobre alquinilsulfonas.	7
Esquema 1.9. Reacción de adición “anti-Michael” reportada por Truce y col.	7
Esquema 1.10. Posibles rutas mecánísticas propuestas por Eisch para la adición de organolitados a alquinilsulfonas.	7
Esquema 1.11. Tercera propuesta mecánística por Eisch y col.	8
Esquema 1.12. Obtención de alquinos por García Ruano y col. en 2012.	9
Esquema 1.13. Mecanismo de reacción propuesto.	10
Esquema 1.14. Estrategia sintética propuesta para la síntesis de heterociclos alquinilados.	13
Esquema 1.15. Síntesis de alquinilsulfonas 2 a través de β -yodo-vinilsulfonas.	13
Esquema 1.16. Mecanismo de reacción para la formación de la β -yodo-vinilsulfona XXXI .	14
Esquema 1.17. Mecanismo de reacción para la formación de las alquinilsulfonas 2 a partir XXXI .	14
Esquema 1.18. Alquinilsulfonas sintetizadas via β -yodo-vinilsulfonas.	15
Esquema 1.19. Síntesis de alquinilsulfonas vía <i>p</i> -tolilsuccinimida.	15
Esquema 1.20. Síntesis de la sulfona 2G .	16
Esquema 1.21. Heterociclos alquinilados obtenidos previamente.	16
Esquema 1.22 Estabilización del intermediario de reacción con alquinilsulfonas arílicas y alquílicas.	18
Esquema 1.23. Funcionalización de heterociclos monoalquinilados.	20
Esquema 1.24. Doble alquinilación de 3-bromotiofeno.	21
Esquema 1.25. Reacción de 2I con reactivos organometálicos.	21

Esquema 1.26. Reacción de la alquinilsulfona 2A con diferentes reactivos organomagnesianos.	22
Esquema 1.27. Reacción de la sulfona 2I con diferentes organomagnesianos.	23
Esquema 1.28. Mecanismo propuesto para la reacción de alquilación de heterociclos.	23
Esquema 2.1. Isomerización de 1,5-eninos a biciclo[3.1.0]hexenos.	36
Esquema 2.2. Isomerización de 1,5-eninos a ciclohexadienos.	37
Esquema 2.3. Formación de centros bencílicos quirales a partir de los sulfóxidos XIV .	38
Esquema 2.4. Construcción de diversos centros bencílicos quirales empleando el grupo sulfóxido como estereodirector.	39
Esquema 2.5. Reacciones de cuaternización estereodivergente del sulfóxido XXV .	40
Esquema 2.6. Ruta sintética propuesta para las reacciones de cuaternización de posiciones bencílicas alquiladas.	43
Esquema 2.7. Preparación del sulfóxido 1 .	44
Esquema 2.8. Síntesis de las alquinilsulfonas 2A-C .	44
Esquema 2.9. Síntesis de los sulfóxidos alquilados 3A-C .	45
Esquema 2.10. Síntesis <i>one-pot</i> de los sulfóxidos 5 .	48
Esquema 2.11. Reacción de desulfonación para obtener 1,4-arilalquinos, 1,5-eninos y 1,5-diinos.	49
Esquema 2.12. Estructura ORTEP de 5Aa .	49
Esquema 2.13: Mecanismo de reacción propuesto.	50
 Tablas:	
Tabla 1.1. Alquilación de diversos heterociclos.	17
Tabla 1.2. Reacción de 2-litiofurano con las alquinilsulfonas 2A-G .	19
Tabla 2.1. Reacciones de sulfóxidos 3A-C con electrófilos 4a-l .	46

ABREVIATURAS.

DCE	1,2 dicloroetano
Ac	Acetil
AcOEt	Acetato de etilo
Ar	Arilo
CAN	Nitrato cérico amoniacal
CCF	Cromatografía de capa fina
Col.	Colaboradores
DMF	Dimetilformamida
EM	Espectrometría de masas
ESI	Electrospray ionization (Ionización por electrospray)
Et	Etilo
Het	Heterociclo
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry (Espectrometría de masas de alta resolución)
IE	Impacto electrónico
<i>i</i> -Pr	Isopropilo
KHMDS	Hexametildisilazuro de potasio
L	Ligante
LDA	Diisopropilamido de litio
LHMDS	Hexametildisilazuro de litio
<i>m</i> -CPBA	Ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
Me	Metilo
MHz	Megahertz
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -butilo
NaHMDS	Hexametildisilazuro de sodio
Nu	Nucleófilo
Ph	Fenilo
R.T.	Temperatura ambiente
RMN	Resonancia magnética nuclear
T.S.	Transition state (Estado de transición)

<i>t</i> -Bu	ter-butilo
Tf	Trifluorometilsulfonil
THF	Tetrahidrofurano
TIPS	Triisopropilsilil
TMS	Tetrametilsilano
TOF	Time of flight (Tiempo de vuelo, detector de iones en espectrometría de masas)
Tol/ <i>p</i> -tol	Tolilo/ <i>p</i> -tolil

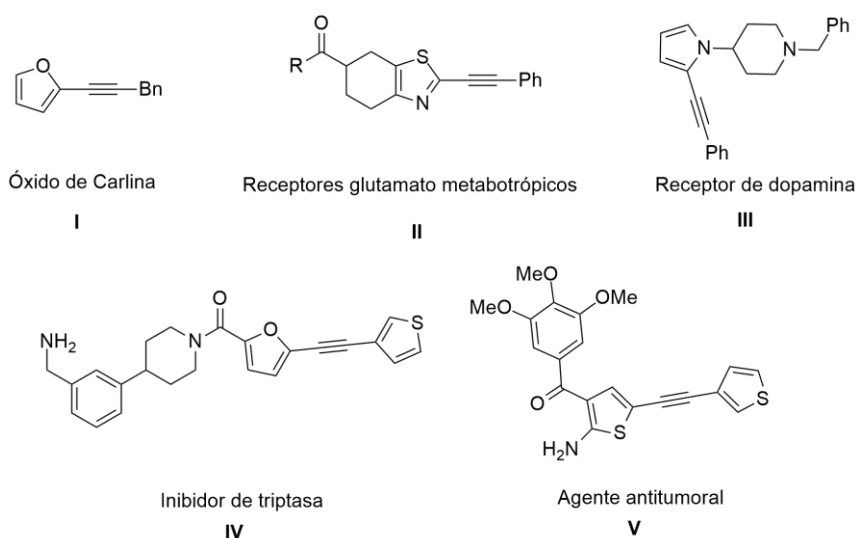
CAPÍTULO 1

REACCIONES DE ALQUINILACIÓN DE HETEROCICLOS.

1.1 INTRODUCCIÓN.

1.1.1 Importancia.

En los últimos años, el interés científico por la química de las moléculas con triples enlaces ha experimentado un rápido crecimiento debido a su aplicación dentro de un gran número de áreas, como la biomedicina y las ciencias de los materiales. Dentro de este tipo de compuestos, sobresalen aquellos en los que el triple enlace se encuentra unido a un anillo heterocíclico aromático, debido a que algunos de ellos poseen propiedades farmacológicas importantes (Esquema 1.1) como es el caso del óxido de Carlina (I) con propiedades antimicrobianas, los tiazoles receptores de glutamato metabotrópicos (II) relacionados con procesos de memoria y aprendizaje y el piperidinilpirrol (III), el cual es un receptor de dopamina. De la misma importancia son aquellos compuestos que poseen en su estructura un triple enlace unido a dos anillos heterocíclicos, tal es el caso del inhibidor de triptasa (IV), que contiene un anillo de furano y otro de tiofeno unidos al triple enlace, el cual se utiliza para tratar desórdenes inflamatorios y alérgicos; o el agente antitumoral (V), que incluye en su estructura dos anillos de tiofeno.¹



Esquema 1.1. Algunos heterociclos alquinilados con actividad biológica.

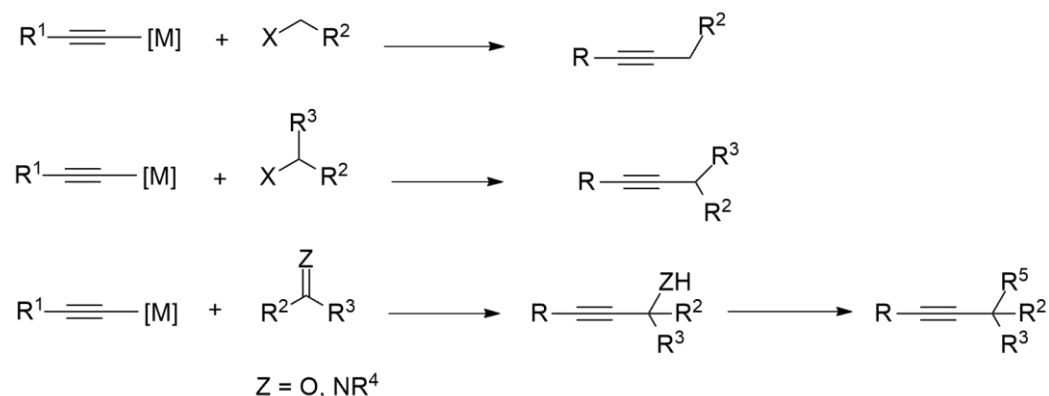
1.1.2 Métodos de Alquinilación.

Existen muchos métodos para la obtención de alquinos, como la deshidrohalogenación de dihalogenuros de alquilo vecinales o geminales; sin embargo, para facilitar la comprensión de las

reacciones de preparación de alquinos más complejas, éstas se pueden clasificar en dos tipos distintos: las reacciones de formación de enlaces Csp-Csp³, es decir alquino-alquilo y las reacciones de formación de enlaces Csp-Csp² o alquino-arilo.

1.1.2.1 Formación de enlaces Csp-Csp³.

La metodología más común para la obtención de alquinos unidos a grupos alquilo es la formación del anión de un acetileno terminal por acción de una base, seguida por la reacción de éste con un halogenuro de alquilo. Esta reacción es altamente eficiente al utilizar halogenuros primarios y produce resultados moderados con halogenuros secundarios; sin embargo, cuando se requiere obtener alquinos sustituidos con carbonos sp³ cuaternarios esta ruta presenta muchas complicaciones. Una alternativa para, obtener este tipo de compuestos es la adición del anión acetilénico sobre iminas o cetonas, y la posterior transformación del grupo funcional -OH ó -NHR a un carbono saturado, obteniéndose así los productos deseados con buenos rendimientos (Esquema 1.2).²



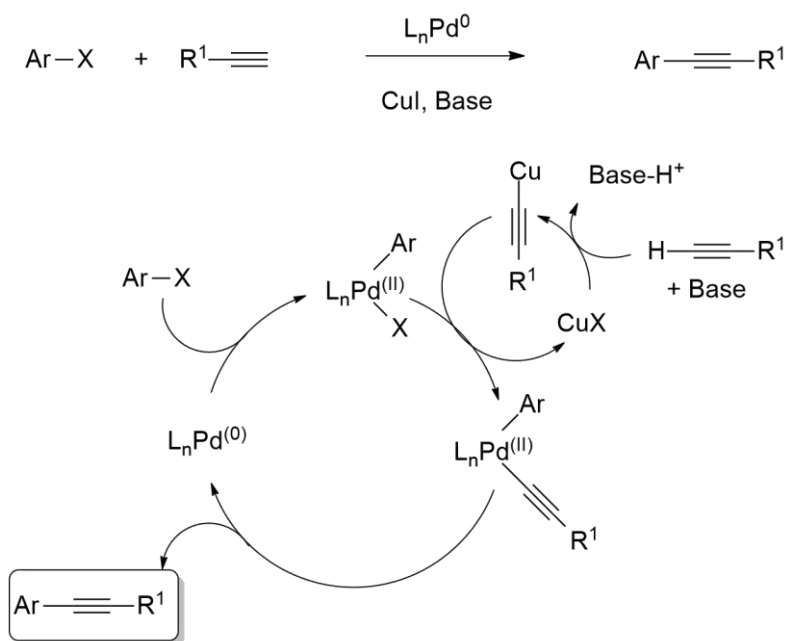
Esquema 1.2. Preparación de alquinos unidos a Csp³.

1.1.2.2 Formación de enlaces Csp-Csp².

1.1.2.2.1 Reacción de Sonogashira.

Para la síntesis de alquinos unidos a grupos arilo o alqueno, la metodología más utilizada es la reacción de Sonogashira, en la cual un acetileno terminal reacciona con un haluro o triflato de arilo o alqueno, en presencia de un catalizador de paladio⁰ y un cocatalizador de cobre (I) para formar el alquino correspondiente. El mecanismo de reacción comienza con la adición oxidativa del halogenuro

de alquilo; posteriormente ocurre una transmetalación con el acetiluro de cobre (I) (el cual es formado por el acetileno terminal y un halogenuro de cobre en presencia de una base). Finalmente, la eliminación reductiva da lugar al alquino sustituido y regenera la especie catalítica de Pd⁰ (Esquema 1.3).³

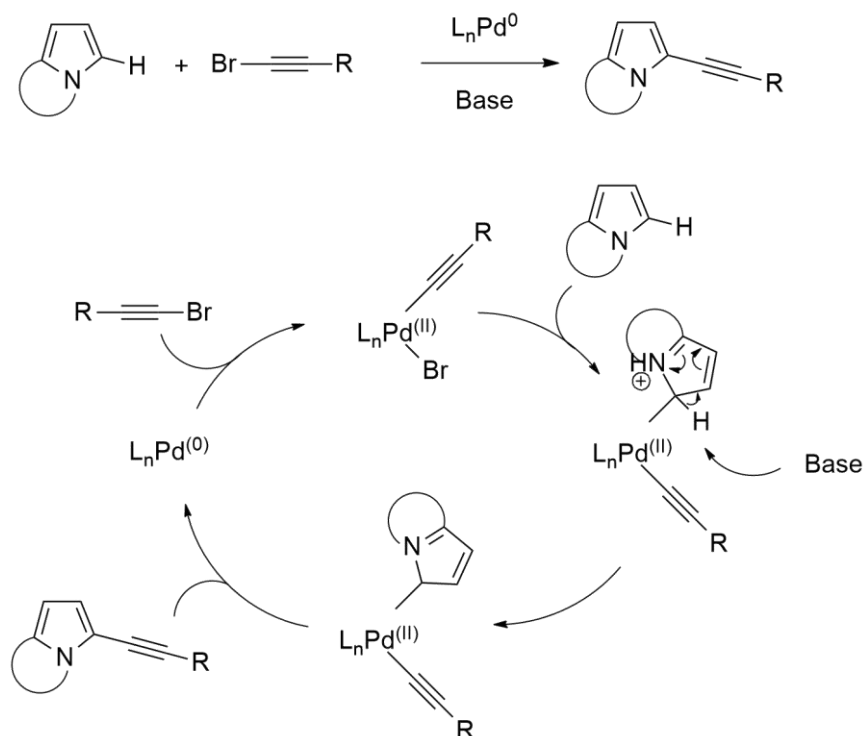


Esquema 1.3. Reacción de Sonogashira.

Esta metodología es la más empleada para la síntesis de alquinos; sin embargo, presenta ciertas limitaciones, como son el empleo de halogenuros ricos en electrones que dificultan la primera etapa de adición oxidativa y de alquinos empobrecidos en electrones, para los que la formación del complejo de cobre acetilénico resulta complicada.³

1.1.2.2.2 Reacción de Sonogashira inversa.

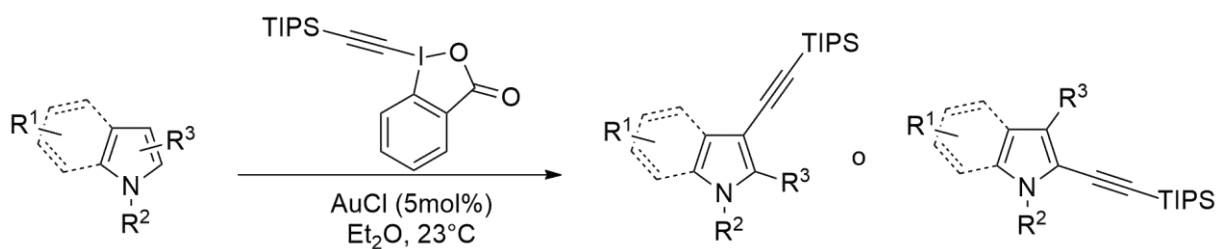
Para dar solución a las limitaciones de la reacción de Sonogashira, se utiliza la metodología alternativa conocida como reacción de Sonogashira inversa, en la cual se hacen reaccionar bromoalquinos y compuestos aromáticos, en presencia de un catalizador metálico y una base. La limitante de este tipo de reacciones es que solo funciona bien cuando se utilizan compuestos aromáticos altamente activados (Esquema 1.4).⁴



Esquema 1.4. Reacción de Sonogashira inversa.

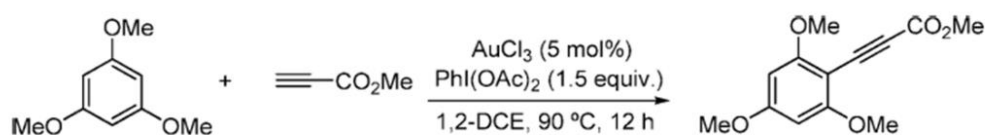
1.1.2.2.3 Reacciones catalizadas por oro.

Una metodología alternativa a la de Sonogashira consiste en el empleo de reacciones tipo Friedel-Crafts catalizadas por oro. Estas solo funcionan con compuestos aromáticos ricos en electrones y alquinos terminales deficientes en electrones o compuestos de yodo hipervalente. En 2009, Waser y col.⁵ reportaron la alquínación de indoles y furanos mediante el uso de compuestos de yodo hipervalente como fuente de acetileno en presencia de un catalizador de Au (Esquema 1.5). A pesar de que la reacción funciona con un gran número de nucleófilos, solo permite la obtención de alquinos funcionalizados con el grupo TIPS.



Esquema 1.5. Alquínación con compuestos de yodo hipervalente catalizadas por Au.

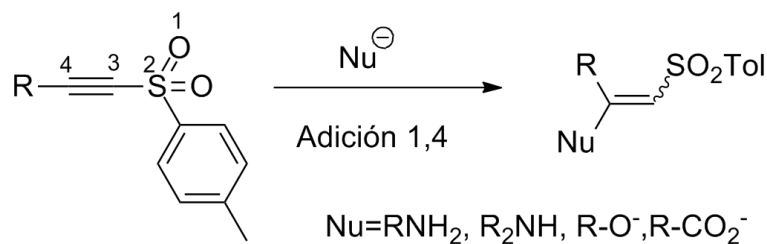
En 2010, Nevado y col.⁶ describieron la alquinilación de anillos aromáticos sustituidos con grupos alcóxidos, utilizando esteres propargílicos como fuente de acetileno y catalizadores de oro (Esquema 1.6). Esta metodología proporciona buenos rendimientos, pero se limita a triples enlaces con grupos electroattractores y anillos aromáticos ricos en electrones; de otro modo, los resultados no son favorables.



Esquema 1.6. Alquinilación catalizada por Au.

1.1.2.2.4 Adición a alquinilsulfonas.

Las alquinilsulfonas tienen una gran utilidad en la síntesis orgánica puesto que el grupo sulfonilo unido al triple enlace posee carácter electroattractor, por lo cual el triple enlace se polariza, permitiendo la adición conjugada (1,4 o de tipo Michael) de una gran variedad de nucleófilos (Esquema 1.7).⁷



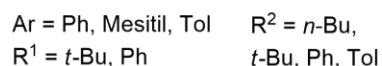
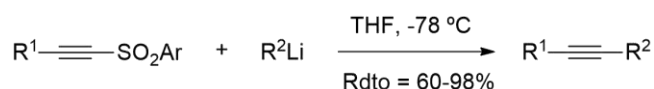
Esquema 1.7. Adición 1,4 de diversos nucleófilos a alquinilsulfonas.

Sin embargo, en sus reacciones con compuestos organometálicos las alquinilsulfonas exhiben un comportamiento fuera de lo habitual, es decir, el anión se adiciona en el carbono α a la sulfona, en forma “anti Michael” y el posterior movimiento del par de electrones regenera el triple enlace eliminando el grupo sulfonilo como un sulfinato, obteniéndose así el alquino correspondiente (Esquema 1.8).



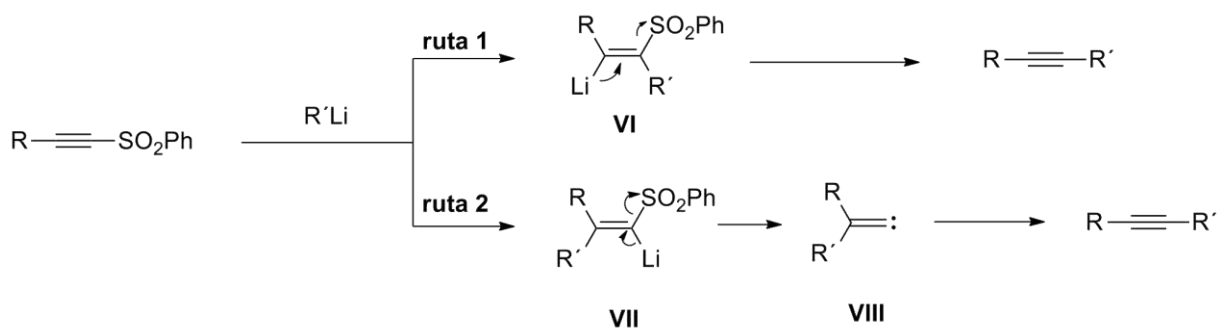
Esquema 1.8. Adición “anti-Michael” de compuestos organometálicos sobre alquinilsulfonas.

El primer ejemplo de este tipo de reacciones fue reportado en 1979 por Truce y col.⁸ quienes llevaron a cabo la adición de diversos derivados organolíticos a una serie de alquinilsulfonas a -78°C obteniendo los derivados alquilados con buenos rendimientos (Esquema 1.9).



Esquema 1.9. Reacción de adición “anti-Michael” reportada por Truce y col.

Posteriormente, Eisch y col.⁹ describieron la misma reacción proponiendo además tres posibles rutas mecanísticas para la formación del producto. La primera ruta implica la adición “anti Michael” del organolítico a la sulfona generando el intermediario VI (Esquema 1.10, ruta 1), que posteriormente por eliminación del sulfonilo conduce al alquino correspondiente.

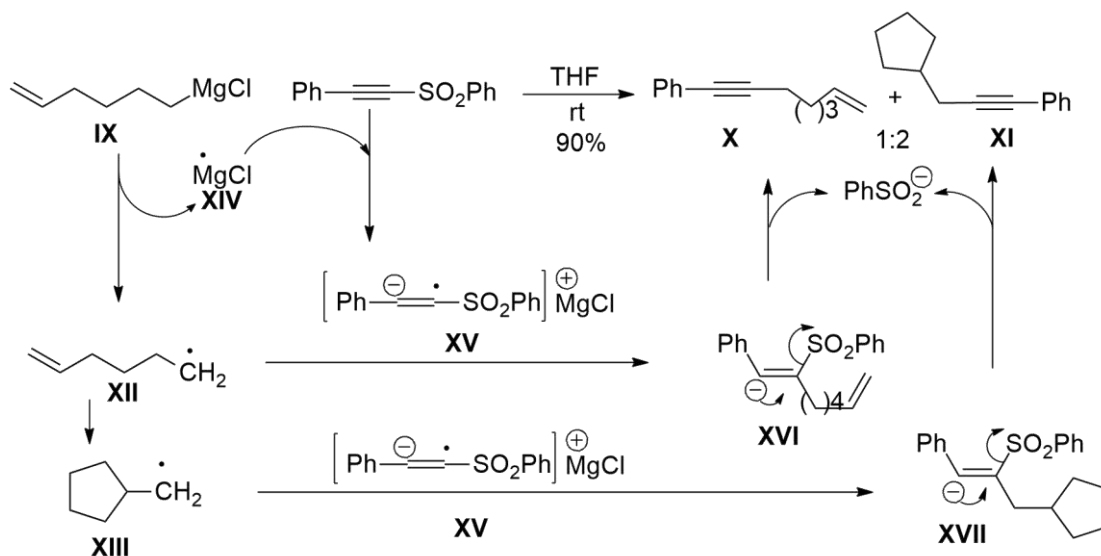


Esquema 1.10. Posibles rutas mecanísticas propuestas por Eisch para la adición de organolitios a alquinilsulfonas.

La segunda ruta propone la adición del reactivo organometálico en el carbono β a la sulfona (adición tipo Michael), formándose el intermediario **VII** (Esquema 1.10, ruta 2), el cual sufre una α eliminación produciéndose el carbeno **VIII** que, por último, mediante una transposición conduce al alquino correspondiente.⁹

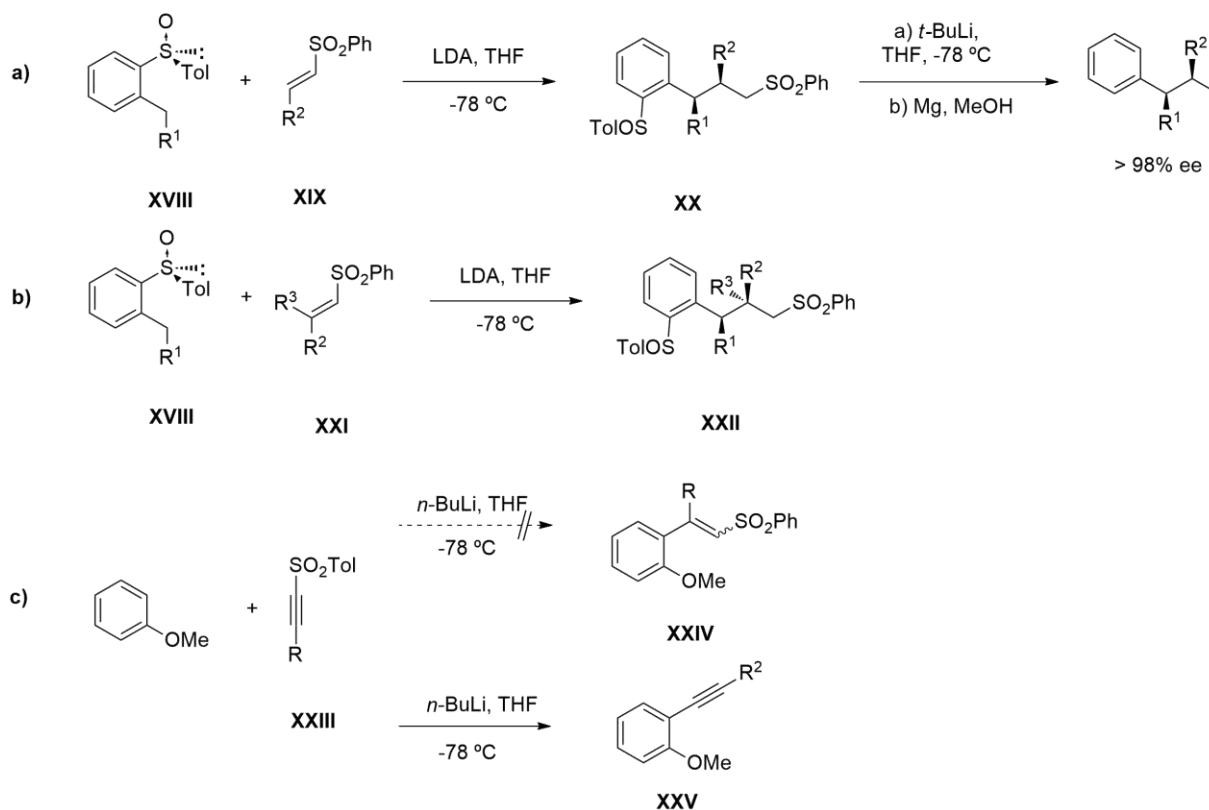
Los autores descartan la primera ruta basándose en que las reacciones llevadas a cabo utilizando organocupratos de litio conducen únicamente a los productos de adición 1,4. Para comprobar la posibilidad de que la segunda ruta sea la correcta, sintetizaron el 2,2 difenil-1-fenilsulfoniletileno, que por reacción con MeLi forma el intermediario **VII** ($R = R' = Ph$), sin embargo, después de 24 h a 25°C éste se mantiene sin reaccionar, descartándose por ende la ruta 2 (Esquema 1.10).

Debido a que sus propuestas mecanísticas no clarificaban el mecanismo de reacción, se propuso una tercera ruta basada en un mecanismo radicalario. Aquí, la reacción de la fenil-feniletinilsulfona con el cloruro de 5-hexenilmagnesio (**IX**) produce una mezcla 2:1 del alquino sustituido con el grupo 2-hexenilo (**X**) y 1-fenil-3-ciclopropil-1-propino (**XI**) (Esquema 1.11). Los autores explican que este resultado se debe a la ruptura homolítica del enlace C-Mg del reactivo de Grignard (**IX**), generándose el radical 5-hexenilo (**XII**), el cual se isomeriza fácilmente al radical ciclopentilmetilo (**XIII**), y el radical MgCl (**XIV**). La reacción del sulfonilacetileno con **XIV** genera el radical anión **XV**, que reacciona con los radicales **XII** y **XIII** para obtener los aniones **XVI** y **XVII**, los cuales, por pérdida del anión sulfonato conducen a los productos finales.



Esquema 1.11. Tercera propuesta mecanística por Eisch y col.

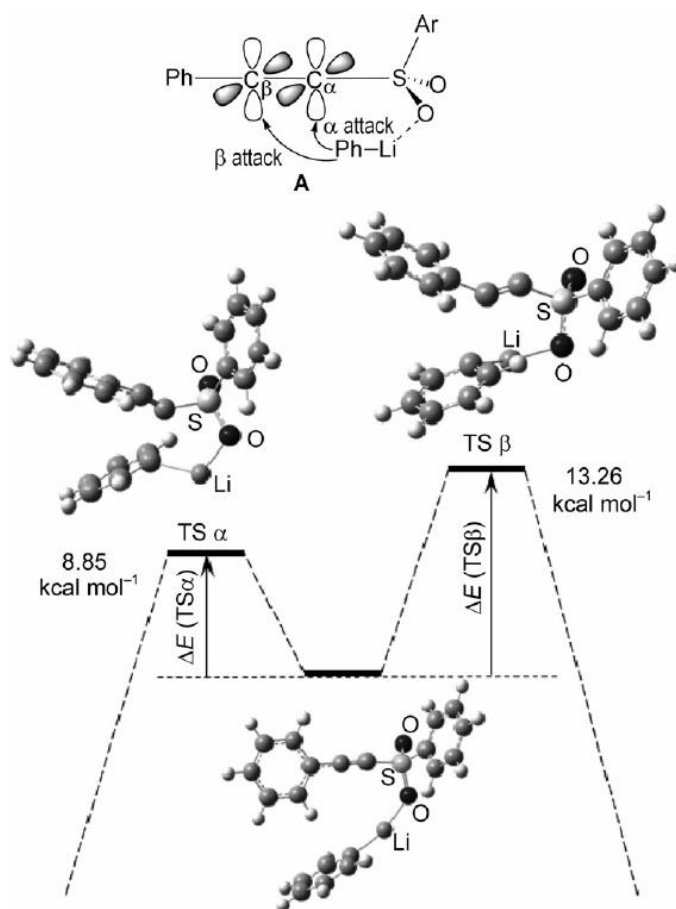
En 2010, García Ruano y col.,¹⁰ reportaron la reacción de los aniones bencílicos de los sulfóxidos **XVIII** (preparados previamente mediante la desprotonación con LDA en THF) sobre las vinilsulfonas β -monosustituidas **XIX**, obteniendo como resultado esqueletos carbonados conteniendo centros estereogénicos vecinos (**XX**) con un excelente exceso enantiomérico (Esquema 1.12, inciso a).¹⁰ Considerando que con esta metodología, el uso de vinilsulfonas β -disustituidas **XXI** como materias primas puede conducir a la obtención de compuestos con centros quirales cuaternarios **XXII** (Esquema 12, inciso b); se planteó sintetizar la sulfona β -disustituida **XXIV** mediante la adición conjugada del anión *orto*-metalado del anisol (preparado a partir de anisol y *n*-BuLi) a la alquínilsulfona **XXIII**; sin embargo, esta reacción no condujo al compuesto esperado y en su lugar se aisló solo el alquino **XXV**, el cual se obtiene por la adición del organolitiado al carbono α a la sulfona (adición anti-Michael) y eliminación del sulfinato (Esquema 1.12, inciso c).¹¹



Esquema 1.12. Obtención de alquinos por García Ruano y col. en 2012.

Utilizando esta metodología, se prepararon una serie de compuestos alquínidos utilizando distintos derivados litiados y alquínilsulfonas con grupos arilo y alquilo logrando en la gran mayoría de los casos, rendimientos de buenos a excelentes. Mediante cálculos teóricos se propuso un mecanismo de

reacción para la formación de los alquinos (Esquema 1.13), el cual se basa en la coordinación del litio a uno de los oxígenos de la sulfona mientras el nucleófilo se puede aproximar tanto al carbono α como al carbono β , generando dos posibles estados de transición con energías diferentes, siendo el de menor energía el que corresponde al ataque al carbono α . Una vez adicionado el nucleófilo, el movimiento del par de electrones regenera el triple enlace con eliminación del sulfinato de litio.¹¹



Esquema 1.13. Mecanismo de reacción propuesto.

1.2 JUSTIFICACIÓN.

La gama de propiedades que presentan los compuestos que en su estructura contienen un anillo heterocíclico unido a un triple enlace los convierte en objetivos sintéticos para la comunidad científica. Las aplicaciones de este tipo de moléculas van desde su uso como fármacos debido a sus propiedades farmacológicas hasta su uso en las ciencias de los materiales.¹

Las metodologías sintéticas utilizadas con más frecuencia para la obtención de heterociclos alquilados son las reacciones de Sonogashira³ y la de Sonogashira inversa.⁴ Otra alternativa es el uso de reacciones tipo Friedel-Crafts utilizando compuestos de yodo hipervalente que contienen el residuo del alquino y catálisis con compuestos de oro.^{5, 6}

Recientemente, se ha utilizado la reacción de diversos derivados litiados con alquínilsulfonas para sintetizar compuestos que contienen triples enlaces.^{8, 9, 10} La contribución para ampliar el alcance de este tipo de reacciones a la síntesis de heterociclos alquilados, así como el uso de reactivos de Grignard en sustitución de los derivados litiados justifica el trabajo presentado en este primer capítulo.

1.3 OBJETIVOS.

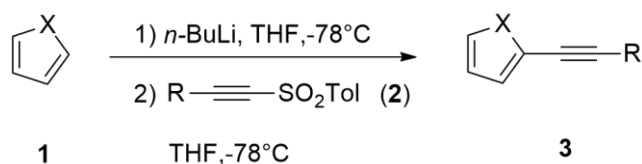
Con el propósito de ampliar el alcance del uso de alquiniulfonas como agentes alquilantes, se plantearon los siguientes objetivos:

- Sintetizar una serie de alquiniulfonas las cuales contienen diferentes radicales unidos al triple enlace, con el objetivo de utilizarlas como materias primas en las reacciones de alquilación.
- Someter una serie de diferentes derivados litiados heterocíclicos a las condiciones de la reacción de alquilación.
- Someter una serie de diferentes reactivos de Grignard heterocíclicos a las condiciones de la reacción de alquilación.
- Publicar los resultados de este proyecto en una revista de alto impacto.

1.4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

1.4.1 Estrategia sintética propuesta.

Para la obtención de los distintos heterociclos alquilados se propuso la estrategia sintética mostrada en el Esquema 1.14; la cual consiste en la formación del derivado litiado por metalación del heterociclo **1** utilizando *n*-BuLi, una vez formado éste, la adición de la alquini sulfona correspondiente (**2**) generaría el alquino esperado **3**.

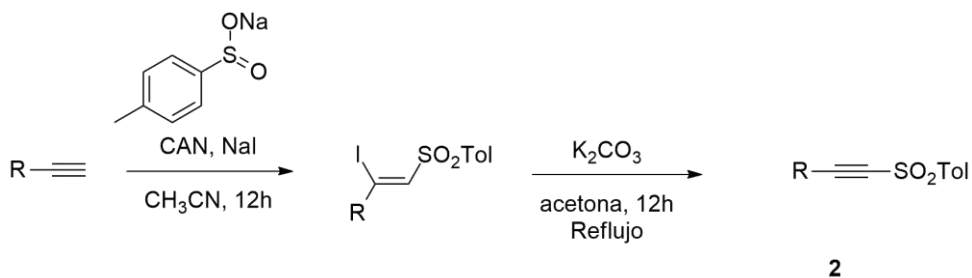


Esquema 1.14. Estrategia sintética propuesta para la síntesis de heterociclos alquilados.

1.4.2 Preparación de las materias primas.

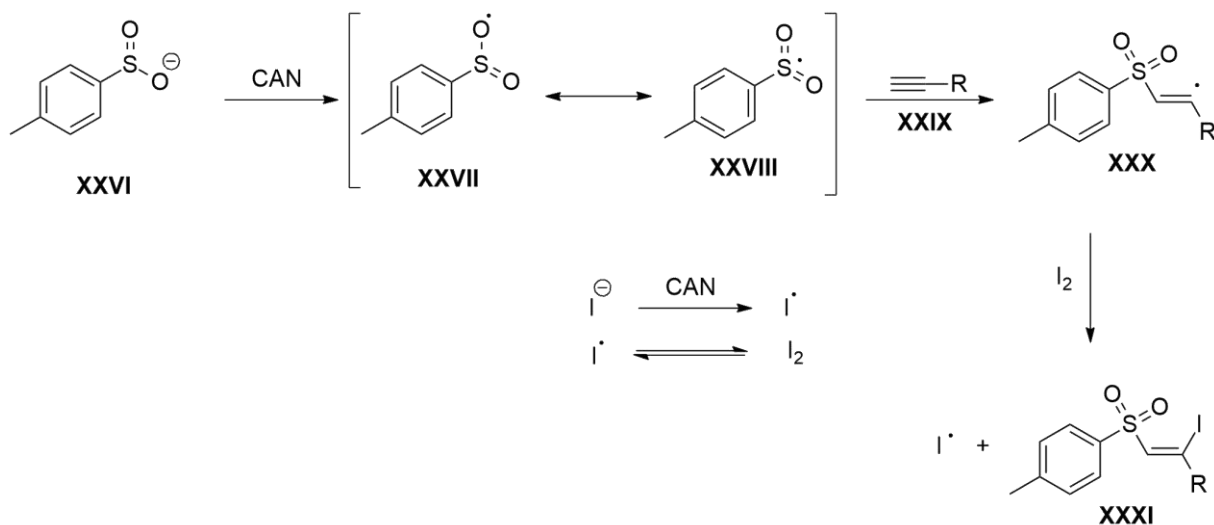
Se inició el estudio con la síntesis de las alquini sulfonas **2**, las cuales se prepararon utilizando tres metodologías distintas.

La primera metodología consiste en la formación de una β-yodo-vinilsulfona partiendo de un acetileno terminal que posteriormente se somete a una reacción de deshidrohalogenación para formar el sulfonilacetileno **2** (Esquema 1.15).¹² La formación de la β-yodo-vinilsulfona se efectúa utilizando nitrato cérico amoniacal, yoduro de sodio y la sal sódica del ácido *p*-toluenosulfínico. En una segunda etapa, el producto de esta reacción disuelto en acetona se calienta a ebullición en presencia de carbonato de potasio para lograr la deshidrohalogenación y así obtener el sulfonilacetileno **2**.



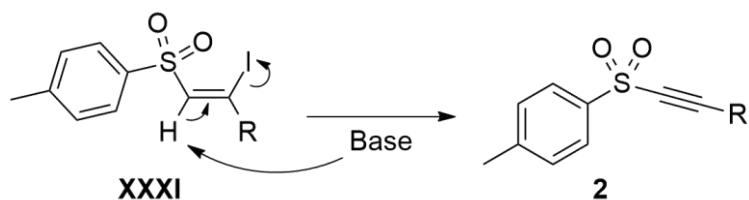
Esquema 1.15. Síntesis de alquini sulfonas **2** a través de β-yodo-vinilsulfonas.

El mecanismo de formación de la β -yodo-vinilsulfona se muestra en el Esquema 1.16. El anión sulfonato **XXVI** es oxidado por el nitrato cérico amoniacal radical centrado en el oxígeno **XXVII**, el cual está en resonancia con el radical centrado en el azufre **XXVIII**; este último se adiciona al acetileno terminal **XXIX** generando así el radical vinílico **XXX**, el cual reacciona rápidamente con yodo molecular (generado rápidamente por la combinación de dos radicales yodo) para formar la β -yodo-vinilsulfona **XXXI**.



Esquema 1.16. Mecanismo de reacción para la formación de la β -yodo-vinilsulfona **XXXI**.

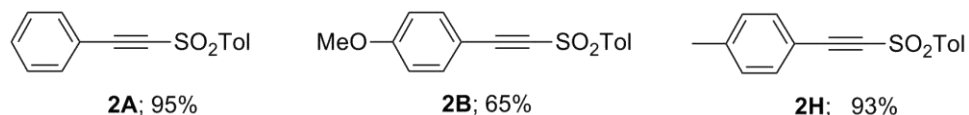
La formación de las alquiniulfonas **2** a partir de **XXXI** se muestra en el Esquema 1.17. La base abstrae el protón del carbono α a la sulfona generando el triple enlace mediante la eliminación del ion yoduro.



Esquema 1.17. Mecanismo de reacción para la formación de las alquiniulfonas **2** a partir **XXXI**.

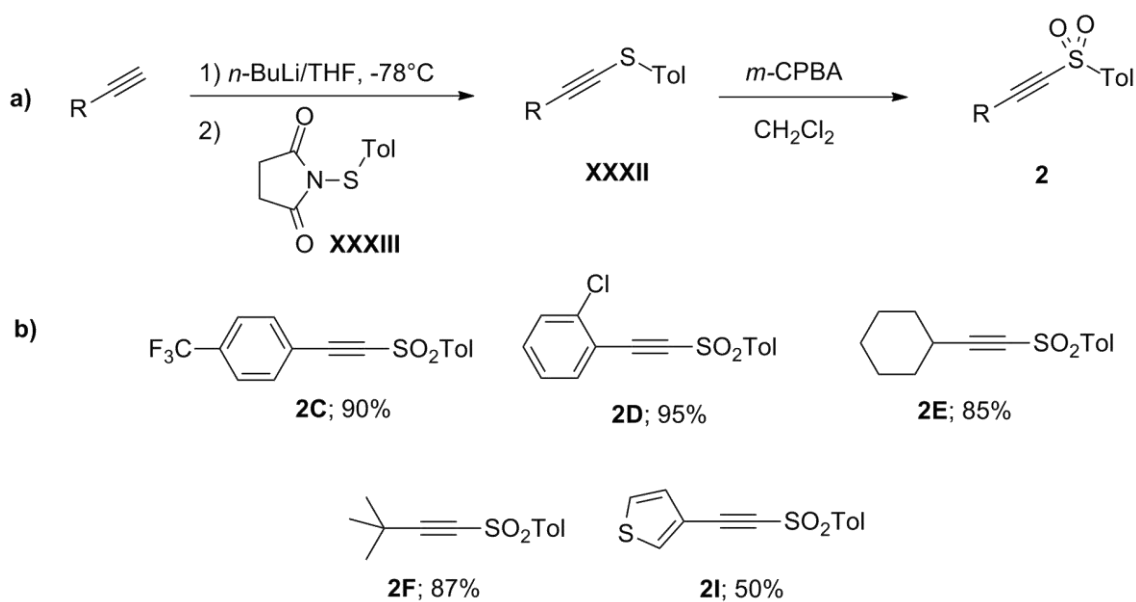
De esta manera, se sintetizaron tres sulfonas distintas, las cuales se presentan en el Esquema 1.18. La sulfona **2A** sustituida en el triple enlace con un fenilo, la sulfona **2B** que contiene el grupo *p*-metoxifenilo unido al alquino y la sulfona **2H**, la cual tiene unida al triple enlace el grupo *p*-tolilo.

Estos productos se purificaron mediante cromatografía flash o recristalización obteniéndose excelentes rendimientos para las sulfonas **2A** y **2H**, mientras que para la sulfona **2B** el rendimiento fue moderado.



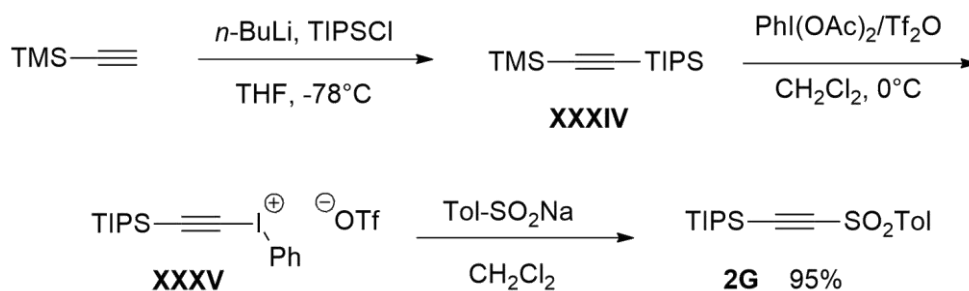
Esquema 1.18. Alquinilsulfonas sintetizadas via β -yodo-vinilsulfonas.

La segunda metodología¹³ consiste en la formación del tioéter **XXXII** a partir del correspondiente acetileno, y su posterior oxidación a la alquinilsulfona **2** (Esquema 1.19, inciso a). La reacción inicia con la desprotonación del acetileno terminal con *n*-BuLi, la posterior adición de la *p*-tolilsuccinimida **XXXIII** genera el tioéter **XXXII**, el cual es oxidado utilizando ácido *m*-cloroperbenzoico para obtener así las sulfonas esperadas. Mediante esta metodología se prepararon cinco sulfonas (Esquema 1.19, inciso b), la alquinilsulfona **2C** que contiene un grupo 4-trifluorometilfenilo, la alquinilsulfona **2D**, sustituida en el triple enlace por un grupo 2-clorofenilo, la alquinilsulfona **2E**, que contiene un grupo ciclohexilo unido al alquino, la sulfona **2F**, que contiene un grupo un *t*-butilo, y la sulfona **2I** con un anillo de 3-tiofeno unido al alquino. Estas alquinilsulfonas se obtuvieron con rendimientos de buenos a excelentes.



Esquema 1.19. Síntesis de alquinilsulfonas vía *p*-tolilsuccinimida.

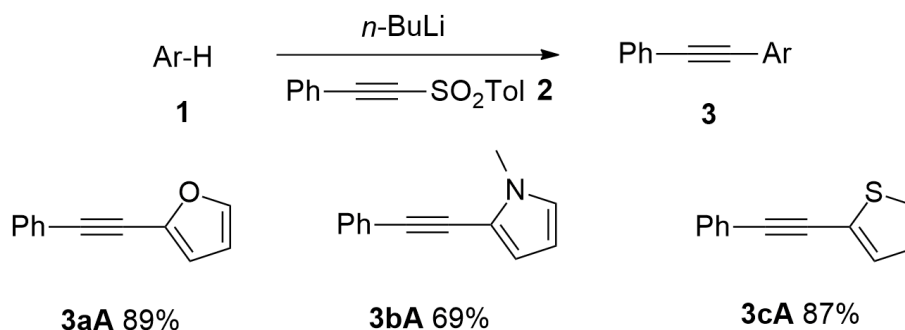
Finalmente, la última metodología¹⁴ que se utilizó para la preparación de la sulfona **2G** (Esquema 1.20) consiste en la desprotonación del trimetilsililacetileno con *n*-BuLi y posterior adición de cloruro de triisopropilsililo, lo que permitió la funcionalización del triple enlace con el grupo TIPS para dar **XXXIV**. Este producto, sin purificar, se utilizó en la siguiente reacción, la cual consistió en la adición de (diacetoxiyodo)benceno [PhI(OAc)₂] y anhídrido triflico en CH₂Cl₂ para obtener así el triflato de alquinilfenil yodonio **XXXV**. Por último, la reacción de **XXXV** con la sal sódica del ácido *p*-toluenosulfínico permitió la obtención de la sulfona **2G** en 95% de rendimiento, la cual contiene un grupo TIPS unido al triple enlace.



Esquema 1.20. Síntesis de la sulfona **2G**.

1.4.3 Reacciones de alquilación de heterociclos.

Una vez sintetizadas las alquiniulfonas **2**, se iniciaron los estudios para la obtención de los heterociclos alquilados, tomando como base el procedimiento reportado previamente,¹¹ el cual consiste en la litiación del heterociclo utilizando *n*-BuLi y la posterior adición de la sulfona para obtener así el heterociclo alquilado correspondiente (Esquema 1.21).

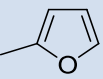
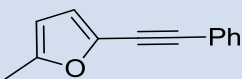
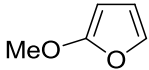
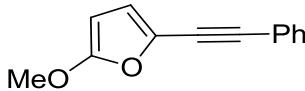
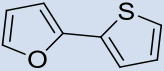
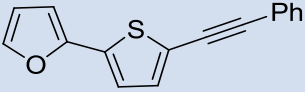
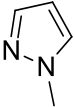
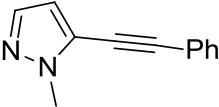

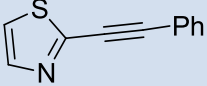
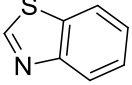
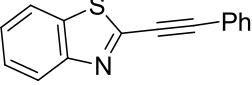
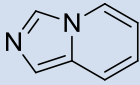
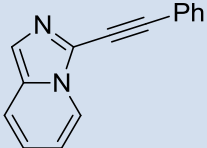


Esquema 1.21. Heterociclos alquilados obtenidos previamente.

Inicialmente, se llevó a cabo la α -litiación de diversos heterociclos **1** utilizando *n*-BuLi o *t*-BuLi en THF o éter etílico a 0°C, y las reacciones de alquilación con la sulfona **2A** a -78°C en THF. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 1.1. Las reacciones con furanos sustituidos en la posición 2 por metilo (**1d**) y metoxilo (**1e**) (entradas 1 y 2) producen los alquinos respectivos con excelentes rendimientos, los cuales son muy semejantes al reportado previamente para furano (89%).¹¹

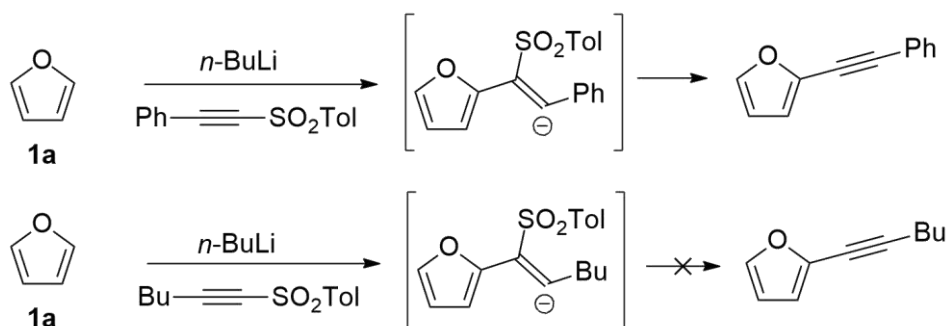
Tabla 1.1. Alquilación de diversos heterociclos.

$$\text{Ar-H} \xrightarrow[\text{Ph-C}\equiv\text{C-SO}_2\text{Tol } \mathbf{2}]{n\text{-BuLi}} \text{Ph-C}\equiv\text{C-Ar} \mathbf{3}$$

Entrada	Heterociclo	Sulfona	Producto (%)
1	1d 	2A	3dA ; (84%) 
2	1e 	2A	3eA ; (86%) 
3	1f 	2A	3fA ; (60%) 
4	1g 	2A	3gA ; (96%) 
5	1h 	2A	3hA ; (65%) 
6	1i 	2A	3iA ; (64%) 
7	1j 	2A	3jA ; (90%) 

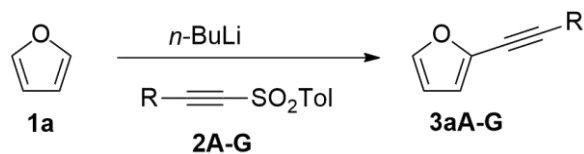
Cuando se realizó la reacción utilizando el 2-tiofenil-furano (entrada 3), se obtiene un solo producto en rendimiento moderado, el cual corresponde al de la α -litiación-alquinilación del anillo de tiofeno; esto debido probablemente al menor pK_a del protón en posición 5 de este anillo ($pK_a=33.0$) con respecto al del anillo de furano ($pK_a=39.5$). Asimismo, se logró la monoalquinilación de metilpirazol con un excelente rendimiento (entrada 4), El pK_a del tiazol y del benzotiazol son 29.4 y 27 respectivamente, estos dos heterociclos son los de mayor acidez de los ensayados en la tabla 1, por tanto, sus bases conjugadas son las menos reactivas, lo cual explica la formación del producto esperado pero en rendimientos moderados (entradas 5 y 6 respectivamente). Por último, la imidazopiridina condujo al producto deseado con un excelente rendimiento (entrada 7).

Para estudiar el efecto del sustituyente unido al triple enlace de la sulfona en la reacción *anti*-Michael, se realizaron una serie de reacciones entre el 2-litiofurano (preparado a partir de furano y *n*-BuLi) y las alquinilsulfonas **2A** a **2G**. Los resultados se muestran en la Tabla 1.2. Los sustituyentes electrodonadores en el anillo aromático disminuyen el rendimiento de la reacción como se observa al comparar las entradas 1 y 2, mientras que los sustituyentes electroattractores elevan el rendimiento (comparar entradas 1 y 3), debido a que aumentan la electrofilia del triple enlace. La reacción fue exitosa aun con sustituyentes en la posición *orto* del anillo de fenilo (entrada 4); sin embargo falla al utilizar sustituyentes alifáticos en el triple enlace (entradas 5 y 6), obteniéndose una mezcla compleja la cual contiene principalmente el producto de adición Michael (observado por 1H RMN del crudo de reacción). El carácter electrodonador de los sustituyentes alifáticos, además de que estos no estabilizan el intermediario de la reacción por resonancia a diferencia de los sustituyentes aromáticos (Esquema 1.22) pueden ser las causas principales de este comportamiento, siendo bastante menor la contribución estérica, pues la reacción con la sulfona **2G**, (con el sustituyente TIPS) resultó exitosa aun siendo la del sustituyente con el mayor volumen estérico.



Esquema 1.22 Estabilización del intermediario de reacción con alquinilsulfonas arílicas y alifáticas.

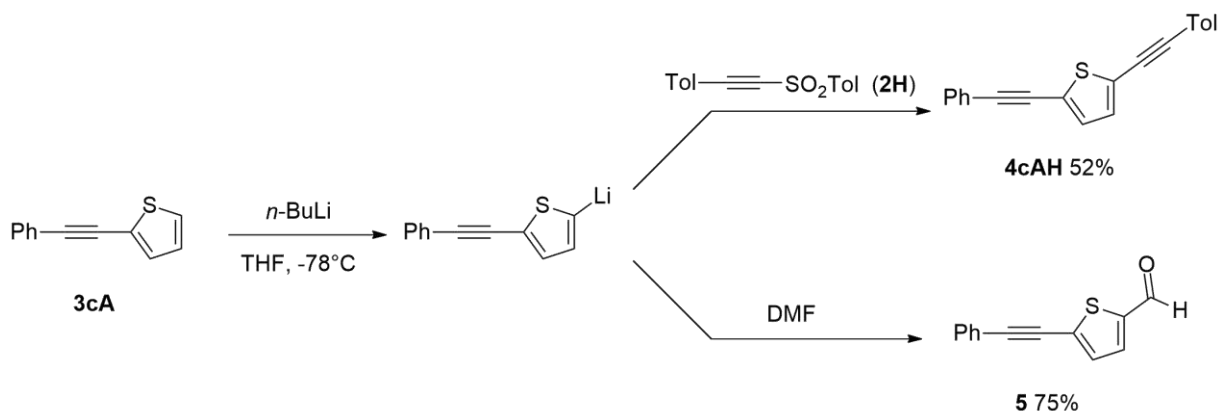
Tabla 1.2. Reacción de 2-litiofurano con las alquiniilsulfonas **2A-G**.



Entrada	Sulfona	R	Producto	Rendimiento (%)	
1	2A	Ph	3aA	(89%)	
2	2B	<i>p</i> -OMePh	3aB	(58%)	
3	2C	<i>p</i> -CF ₃ Ph	3aC	(95%)	
4	2D	<i>o</i> -ClPh	3aD	(76%)	
5	2E	CyHex	3aE	---	
6	2F	<i>t</i> -Bu	3aF	---	
7	2G	TIPS	3aG	(54%)	

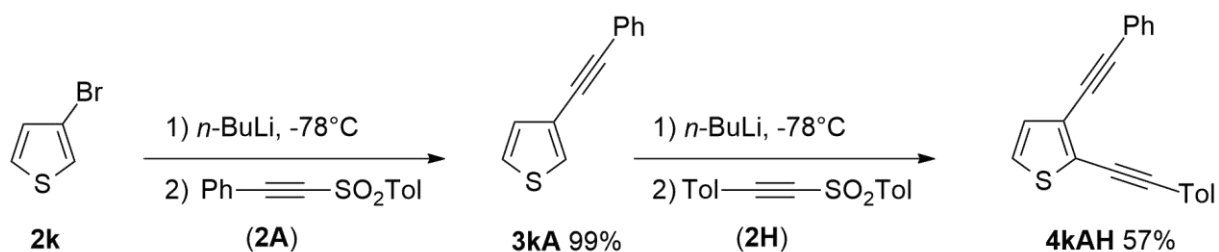
La ausencia de 2,5-alquiniulfuranos en los crudos de reacción (observados por ¹H RMN) indica la disminución en la reactividad de los monoalquiniulfuranos **3a**, lo que permite su uso como posibles materias primas para otras reacciones de funcionalización activando la otra posición α disponible. Utilizando **3cA** como materia prima, se logró la litiación con *n*-BuLi, y su funcionalización con diversos sustituyentes. Así, al reaccionar con la alquiniilsulfona **2H**, se pudo acceder a heterociclos dialquiniilados con sustituyentes diferentes (Esquema 1.23). Por otro lado, la reacción del derivado litiado de **3cA** con dimetilformamida permite la introducción de un grupo formilo en el anillo de tiofeno. Es importante destacar que la reacción de adición de los segundos electrófilos (sulfona **2H** o **DMF**) se llevó a cabo a 0°C, a diferencia de la primera adición de la sulfona **2A**, que se realizó a -78°C,

lo cual reafirma la idea de que los derivados monoalquilados son menos reactivos que los heterociclos correspondientes.



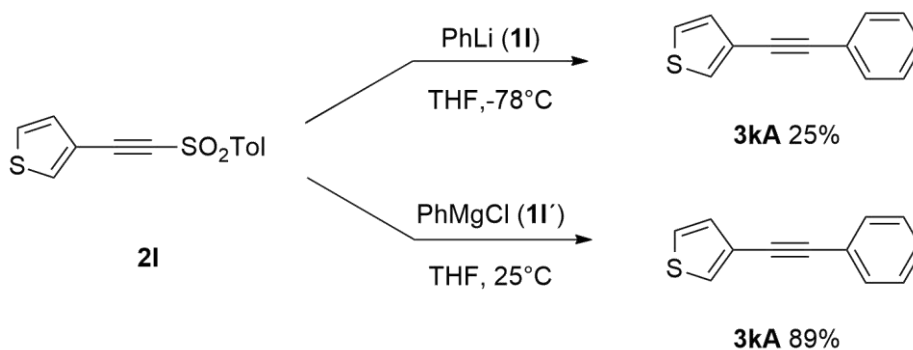
Esquema 1.23. Funcionalización de heterociclos monoalquilados.

Como se mencionó anteriormente, la reacción de alquilación ocurre siempre en la posición más activada del anillo heterocíclico correspondiente, debido a que la metalación con $n\text{-BuLi}$ procede siempre de este modo. Sin embargo, si se parte de un heterociclo halogenado en cualquier otra posición, se puede llevar a cabo la litiación mediante el intercambio metal-halógeno, dando como resultado la funcionalización de posiciones no activadas mediante la reacción con cualquiera de las alquiniulfonas. Mediante el intercambio de Br por Li en el 3-bromotiofeno (**1k**) utilizando $n\text{-BuLi}$ a -78°C , se consiguió la activación de la posición 3 del anillo de tiofeno; la reacción de éste con **2A** permitió la obtención del tiofeno alquilado en la posición menos activada **3kA** (Esquema 1.24). Cuando **3kA** fue sometido a la metalación con $n\text{-BuLi}$, su reacción con la sulfona **2H** podría conducir a la obtención de dos distintos regioisómeros debido a que tiene dos posiciones activadas. Sin embargo, después de 1 h de reacción a temperatura ambiente (al igual que en el caso de **3cA**, **3kA** es menos reactivo a la adición del segundo electrófilo), como era de esperarse, solo se obtuvo el 2,3-dialquilthiopheno **4kAH** de forma con un rendimiento de 57%. El motivo de la disminución de la reactividad puede ser la deslocalización de la carga negativa en el carbono 2, al ser un sistema altamente conjugado (el anillo de tiofeno con el triple enlace y el fenilo en el otro extremo). Cabe mencionar que este tipo de compuestos han sido utilizados en la ciencia de los materiales, debido a las propiedades y reactividad que están asociadas a la proximidad espacial de los dos residuos acetilénicos.



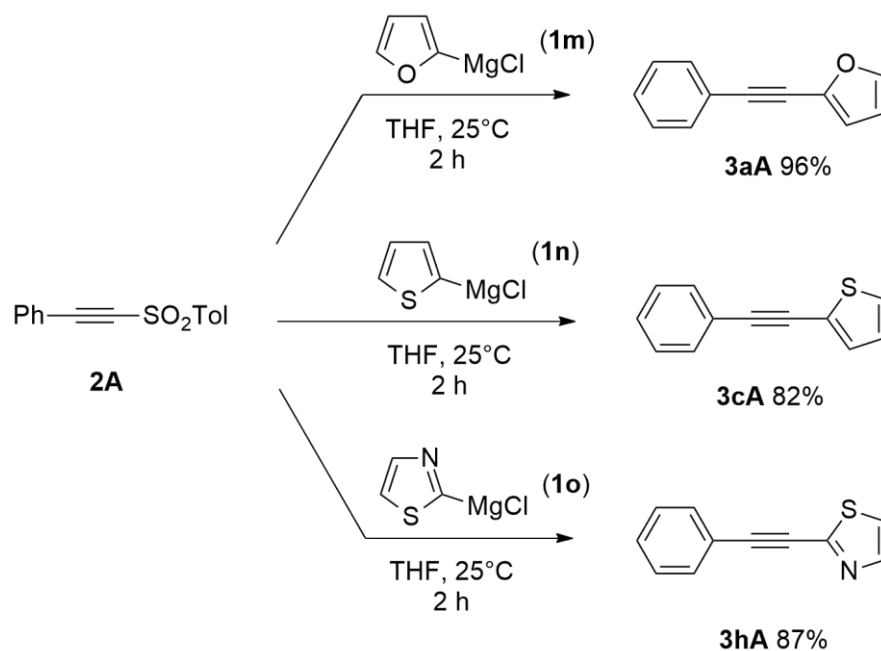
Esquema 1.24. Doble alquilación de 3-bromotiofeno.

La reacción de fenil-litio **1I** con la sulfona **2I** como electrófilo condujo a la obtención del producto correspondiente, pero con un rendimiento bastante menor al obtenido en todas las reacciones anteriores, además de una serie subproductos los cuales no fueron aislados (Esquema 1.25). Incluso con otros derivados litiados se obtuvieron mezclas complejas de productos que no fueron posibles de identificar. Considerando que al utilizar derivados litiados se descomponía la alquini sulfona **2I**, se intentó la reacción utilizando el reactivo de Grignard equivalente, es decir, cloruro de fenilmagnesio **1I'**, el cual es menos reactivo que el reactivo organolítico. La reacción no procedió a -78°C ni a 0°C , pero al llevarla a cabo a temperatura ambiente, el alquino esperado se obtuvo con un rendimiento de 89% (Esquema 1.25).



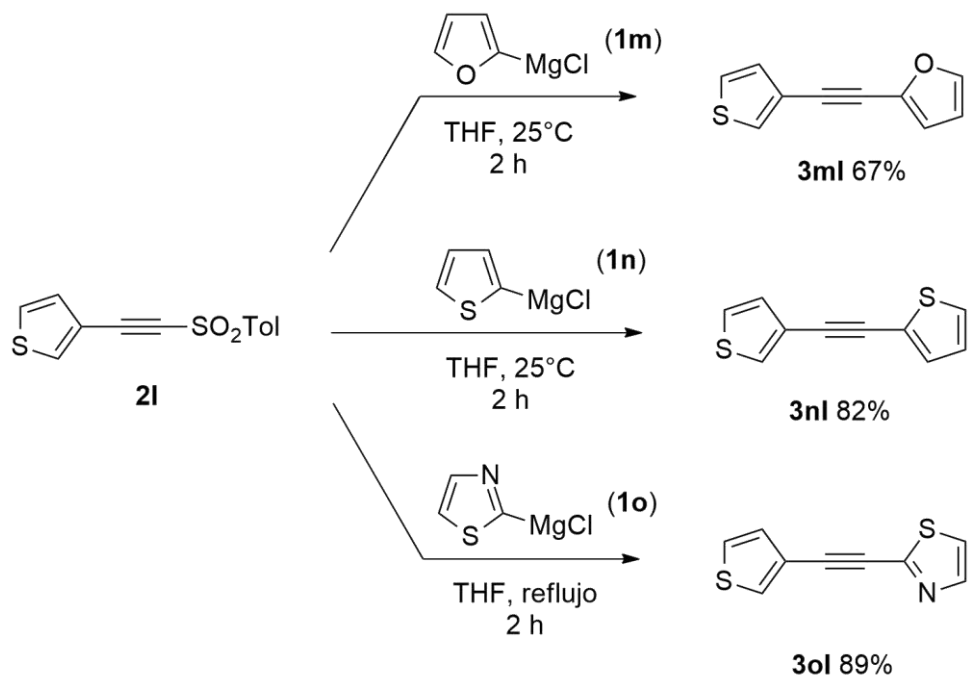
Esquema 1.25. Reacción de **2I** con reactivos organometálicos.

Con el resultado anterior, se procedió a evaluar la reactividad de diferentes derivados heteroaril-Grignards frente a la sulfona modelo **2A** a temperatura ambiente, obteniéndose en todos los casos excelentes resultados, comparables a los obtenidos utilizando los derivados litiados a -78°C (Esquema 1.26).



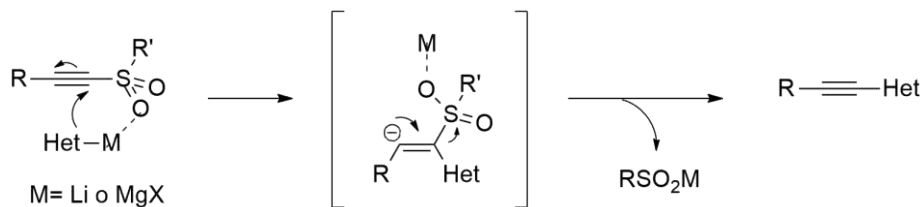
Esquema 1.26. Reacción de la alquinilsulfona **2A** con diferentes reactivos organomagnesianos.

Debido a la amplia aplicación de los acetilenos sustituidos por dos anillos heterocíclicos,¹ se intentó sintetizar este tipo de compuestos mediante la metodología utilizada hasta ahora, para lo cual se llevó a cabo la reacción de la sulfona **2I** con los organomagnesianos **1m**, **1n** y **1o**. Para los dos primeros casos la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente y para el caso del derivado de tiazol se realizó por calentamiento a ebullición en THF, nuevamente la base conjugada del tiazol es la más estable y por tanto, la menos reactiva, siendo necesario aumentar la temperatura de la reacción para poder obtener el producto. De esta forma se logró obtener los diheteroarilacetilenos correspondientes con buenos rendimientos (Esquema 1.27).



Esquema 1.27. Reacción de la sulfona **2I** con diferentes organomagnesianos.

Con base en los antecedentes descritos en la bibliografía¹¹ se propuso el mecanismo mostrado en el Esquema 1.28. La asociación del metal a uno de los oxígenos de la sulfona precede al ataque nucleofílico “intramolecular” al carbono α a la sulfona. Por último, la eliminación de la sulfona como un sulfinato de litio o magnesio produce el correspondiente alquino. La habilidad del grupo R para poder estabilizar la carga negativa en el intermediario explica la diferencia en la reactividad mostrada en la Tabla 2 al reaccionar diferentes sulfonas con el 2-litiofurano.



Esquema 1.28. Mecanismo propuesto para la reacción de alquilación de heterociclos.

1.5 CONCLUSIONES.

De los resultados anteriores se puede concluir que:

- Se preparó una serie de 9 alquiniulfonas **2**, sustituidas con diferentes grupos unidos al triple enlace, las cuales fueron obtenidas a escala preparativa mediante el uso de tres diferentes metodologías.
- Se logró la alquilación regioselectiva de diversos heterociclos a partir de sus derivados litiados y organomagnesianos con buenos rendimientos; con lo cual se contribuyó a ampliar el alcance del uso de los sulfonilacetilenos **2** como agentes alquilantes.
- Esta metodología puede ser considerada una alternativa al empleo de la reacción de Sonogashira en la preparación de arilalquinos.
- Los resultados obtenidos en este proyecto se publicaron en la revista *Chemical Communications*, **2015**, *51*, 346.

1.6 PARTE EXPERIMENTAL.

1.6.1 Materiales y métodos generales.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) fueron adquiridos en un espectrómetro Bruker de 300 MHz para ^1H y 75 MHz para ^{13}C . Los desplazamientos químicos son reportados en ppm relativas a TMS para ^1H y CDCl_3 para ^{13}C . La cromatografía en capa fina fue realizada utilizando placas Merck Kieselgel G60 F254 y visualizadas bajo luz ultravioleta o utilizando revelador de KMnO_4 . La purificación de los productos se llevó a cabo en columnas de cromatografía flash utilizando silicagel de 230 a 400 mesh como fase estacionaria. Los disolventes utilizados como fase móvil fueron purificados mediante destilación. El Et_2O y el THF se adquirieron en forma anhidra y la diisopropilamina fue secada sobre CaH_2 y destilada previamente antes de ser usada.

Las alquínilsulfonas se prepararon siguiendo los procedimientos descritos previamente en la literatura.^{12, 13} Los derivados organolitados fueron preparados mediante metalación directa con *n*-BuLi o *t*-BuLi (titulados utilizando ácido difenilacético) en THF o Et_2O siguiendo los procedimientos descritos en la literatura.¹²⁻¹⁴ El resto de los reactivos fueron utilizados sin ninguna purificación previa.

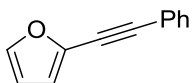
1.6.2 Procedimiento general A. Síntesis de alquinos con reactivos organolíticos.

Una disolución de la alquínilsulfona **2** (0.2 mmol) en THF (1 mL) o Et_2O (1 mL) se adicionó sobre una disolución del reactivo organolítico (0.4 mmol) en THF (1 mL) o Et_2O (1 mL) bajo atmósfera de argón. Después de 15 min, la mezcla de reacción se hidrolizó con 1 mL de disolución saturada de NH_4Cl y la mezcla resultante se extrajo con Et_2O (3 x 3 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía flash.

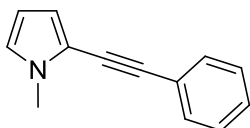
1.6.3 Procedimiento general B. Síntesis de alquinos con reactivos de Grignard (organomagnesianos).

Una disolución de 1,2-dibromoetano (0.9 mmol) en THF (1 mL) se adicionó a un matraz que contenía Mg (0.9 mmol) bajo atmósfera de argón y la mezcla se agitó hasta que la solución dejó de burbujear. Después, se enfrió a 0°C y se adicionó una disolución del reactivo organolítico (0.3 mmol) en THF (3 mL). La reacción se llevó a temperatura ambiente y después de 10 min se adicionó una disolución de la alquínilsulfona **2** (0.1 mmol) en THF (1 mL). Se monitoreó la reacción por

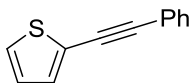
cromatografía de capa fina y cuando ésta ha terminado se hidrolizó con 1 mL de disolución saturada de NH_4Cl . La mezcla resultante se extrajo con Et_2O (3 x 3mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía flash.



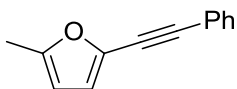
2-(Feniletinil)-furano (3aA). Este producto se obtuvo a partir de la sulfona **2A** y furano siguiendo el procedimiento A en 89% de rendimiento y por el procedimiento B, en 96% de rendimiento. Se purificó mediante cromatografía flash (hexano-AcOEt 15:1). El producto es un aceite amarillo. Los datos espectroscópicos de **3aA** coincidieron con los reportados en la literatura.¹⁵ RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.55-7.54 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (t, $J = 3.2$ Hz, 3H), 6.66 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.44-6.42 (m, 1H).



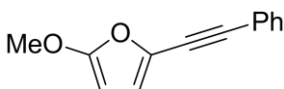
1-Metil-2-(feniletinil)-pirrol (3bA). Este producto se obtuvo a partir de la sulfona **2A** y N-metilpirrol siguiendo el procedimiento A en 69% de rendimiento. Se purificó mediante cromatografía flash (hexano-AcOEt 99:1). El producto es un aceite café. Los datos espectroscópicos de **3aA** coincidieron con los reportados en la literatura.¹⁶ RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.54-7.47 (m, 2H), 7.40-7.28 (m, 3H), 6.69 (dd, $J = 2.7, 1.7$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 3.75, 1.65$ Hz, 1H), 6.13 (dd, $J = 3.66, 2.73$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H).



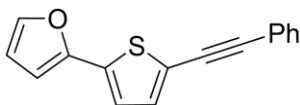
2-(Feniletinil)-tiofeno (3cA). Este producto se obtuvo a partir de la sulfona **2A** y tiofeno siguiendo el procedimiento A en 87% de rendimiento y por el procedimiento B, en 82% de rendimiento. Se purificó mediante cromatografía flash (hexano-AcOEt 15:1). El producto es un sólido amarillo. Los datos espectroscópicos de **3cA** coincidieron con los reportados en la literatura.¹⁷ RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.54-7.50 (m, 2H), 7.35-7.33 (m, 3H), 7.30-7.28 (m, 2H), 7.01 (dd, $J = 4.9, 3.9$ Hz, 1H).



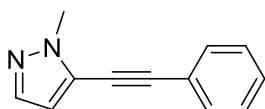
5-(Feniletinil)-2-metilfurano (3dA). Este producto se obtuvo a partir de la sulfona **2A** y 2-metilfurano siguiendo el procedimiento A en 84% de rendimiento. Se purificó mediante cromatografía flash (hexano-AcOEt 15:1). El producto es un aceite café. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.45-7.42 (m, 2H), 7.27-7.25 (m, 3H), 6.48 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.95 (dd, $J = 3.2, 1.0$, 1H), 2.26 (s, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 153.8, 135.4, 131.3, 128.4, 128.3, 122.6, 116.5, 107.2, 92.9, 79.8, 13.9.; TOF EM IE+: calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}$ $[\text{M}]^+$ 182.0732, encontrado 182.0724.



5-(Feniletinil)-2-metoxifurano (3eA). Este producto se obtuvo a partir de la sulfona **2A** y 2-metoxifurano siguiendo el procedimiento A en 86% de rendimiento. Se purificó mediante cromatografía flash (hexano-AcOEt 9:1). El producto es un aceite café. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.43-7.40 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 3H), 6.49 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 161.4, 131.8, 131.1, 128.3, 128.4, 122.7, 117.7, 92.5, 81.8, 79.8, 57.8.

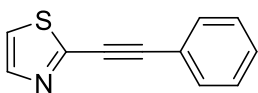


2-(5-(Feniletinil)tiofen-2-il)furano (3fA). Este producto se obtuvo a partir de la sulfona **2A** y 2-(tiofen-2-il)furano siguiendo el procedimiento A en 60% de rendimiento. Se purificó mediante cromatografía flash (hexano-AcOEt 8:1). El producto es un aceite café. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.46-7.43 (m, 2H), 7.35-7.34 (m, 1H), 7.28-7.26 (m, 3H), 7.12 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.38 (dd, $J = 3.4, 1.8$ Hz); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 148.8, 142.1, 135.0, 132.6, 131.4, 128.5, 128.4, 122.9, 122.3, 121.8, 111.8, 105.9, 94.1, 82.7; TOF EM IE+: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{OS}$ $[\text{M}]^+$ 250.0452, encontrado 250.0452.



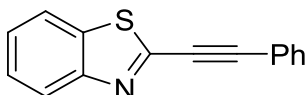
5-(Feniletinil)-1-metilpirazol (3gA). Este producto se obtuvo a partir de la sulfona **2A** y 1-metilpirazol siguiendo el procedimiento A en 96% de rendimiento. Se purificó mediante cromatografía flash (hexano-AcOEt 15:1). El producto es un sólido amarillo. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.42-7.39 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 3H), 6.35 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 138.5, 131.5,

129.0, 128.5, 125.6, 122.1, 110.1, 96.5, 77.6, 37.3; TOF EM IE+: calculado para $C_{12}H_{10}N_2$ $[M]^+$ 182.0844, encontrado 182.0840.



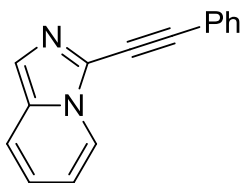
2-(Feniletinil)tiazol (3hA). Este producto se obtuvo a partir de la sulfona **2A** y tiazol siguiendo el procedimiento A en 87% de rendimiento. Se purificó mediante cromatografía flash (hexano-AcOEt 9:1). El producto es un sólido

café. Los datos espectroscópicos de **3hA** coincidieron con los reportados en la literatura.¹⁸ RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.78 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.56-7.48 (m, 2H), 7.30-7.29 (m, 4H); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 148.9, 143.6, 132.0, 129.5, 128.5, 121.5, 120.7, 93.9, 82.3; TOF EM IE+: calculado para $C_{11}H_7NS$ $[M]^+$ 185.0299, encontrado 185.0291.



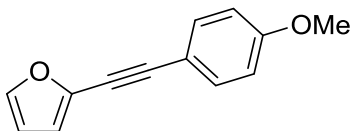
2-(Feniletinil)benzotiazol (3iA). Este producto se obtuvo a partir de la sulfona **2A** y benzotiazol siguiendo el procedimiento A en 64% de rendimiento. Se purificó mediante cromatografía flash (hexano-AcOEt

15:1). El producto es un aceite amarillo. Los datos espectroscópicos de **3iA** coincidieron con los reportados en la literatura.¹⁹ RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (td, J = 7.2, 1.0 Hz, 1H), 7.45-7.39 (m, 4H).

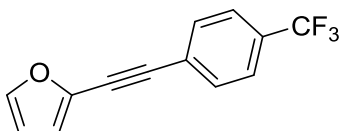


3-(Feniletinil)-3,8a-dihidroimidazo[1,5-a]piridina (3jA). Este producto se obtuvo a partir de la sulfona **2A** y la 3,8a-dihidroimidazo[1,5-a]piridina siguiendo el procedimiento A en 90% de rendimiento. Se purificó mediante cromatografía flash (hexano-AcOEt 15:1). El producto es un sólido

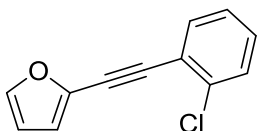
café. Los datos espectroscópicos de **3jA** coincidieron con los reportados en la literatura.²⁰ RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.11 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H) 7.54-7.51 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 3H) 6.75 (ddd, J = 9.1, 6.5, 1.0 Hz, 1H), 6.64 (td, J = 6.9, 1.1 Hz, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 131.6, 131.2, 128.9, 128.5, 122.7, 122.5, 122.2, 121.4, 120.4, 118.5, 113.7, 95.7, 78.3; TOF EM IE+: calculado para $C_{15}H_{10}N_2$ $[M]^+$ 218.0844, encontrado 218.0834.



2-(4-Metoxifeniletinil)furano (3aB). Este producto se obtuvo a partir de la sulfona **2B** y furano siguiendo el procedimiento A en 58% de rendimiento. Se purificó mediante cromatografía flash (hexano-AcOEt 15:1). El producto es un aceite café. Los datos espectroscópicos de **3aB** coincidieron con los reportados en la literatura.²¹ RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.87 (d *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.41 (dd, *J* = 3.0, 1.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H).



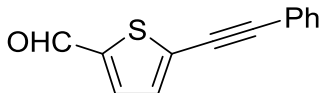
2-(4-(Trifluorometil)feniletinil)furano (3aC). Este producto se obtuvo a partir de la sulfona **2C** y furano siguiendo el procedimiento A en 95% de rendimiento. Se purificó mediante cromatografía flash (hexano-AcOEt 15:1). El producto es un aceite amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.61 (s, 4H), 7.46 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 3.4, 2.0 Hz, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 144.2, 136.6, 131.5, 130.3 (q, *J*_{C-F} = 32.6 Hz), 126.2, 125.3 (q, *J*_{C=} = 3.7 Hz), 123.9 (q, *J*_{C-F} = 270.4), 116.2, 111.2, 91.9, 81.7; TOF EM IE+: calculado for C₁₃H₇OF₃ [M]⁺ 236.0449, encontrado 236.0448.



2-(2-Clorofenietinil)furano (3aD). Este producto se obtuvo a partir de la sulfona **2D** y furano siguiendo el procedimiento A en 76% de rendimiento. Se purificó mediante cromatografía flash (hexano-AcOEt 15:1). El producto es un aceite café. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.48 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.24-7.15 (m, 3H), 6.65 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.38-6.37 (m, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 144.0, 136.8, 135.7, 133.1, 129.6, 129.3, 126.5, 122.4, 116.0, 111.1, 90.0, 84.3.

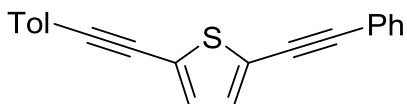


2-(Triisopropilsilyletinil)furano (3aG). Este producto se obtuvo a partir de la sulfona **2G** y furano siguiendo el procedimiento A en 54% de rendimiento. Se purificó mediante cromatografía flash (hexano-AcOEt 15:1). El producto es un aceite café. Los datos espectroscópicos de **3aB** coincidieron con los reportados en la literatura.⁵ RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.35 (s, 1H), 6.59 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 1.17-1.06 (m, 21H).



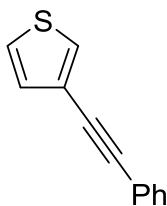
5-(Feniletinil)tiofen-2-carbaldehido (5). A una disolución de 2-(feniletinil)tiofeno **3cA** (0.2 mmol) en THF (1 mL) a -78°C , se adicionó *n*-BuLi 2.5 M en hexano (0.2 mmol) y la mezcla se agitó por 10 min.

Después se llevó a temperatura ambiente y se agregó dimetilformamida seca (1.0 mmol). Se continuó la agitación hasta que la materia prima desapareció completamente (monitoreado por cromatografía de capa fina). Se hidrolizó la reacción adicionando 1 mL de solución saturada de NH_4Cl , se extrajo con Et_2O (3 x 3 mL), la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía flash (hexano-AcOEt 8:1). El producto es un sólido café. Los datos espectroscópicos de **5** coincidieron con los reportados en la literatura.²² RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 9.87 (s, 1H), 7.67 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 3H), 7.31 (d, J = 4 Hz, 1H).



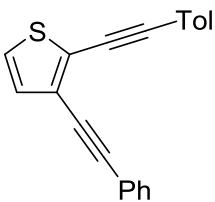
2-(Feniletinil)-5-(*p*-toliletinil)tiofeno (4cAH). A una disolución de 2-(feniletinil)tiofeno **3cA** (0.2 mmol) en THF (1 mL) a -78°C , se adiciono *n*-BuLi (0.2 mmol, 2.5 M en hexano) y la mezcla se agitó

por 10 min. Después se llevó a temperatura ambiente y se agregó la sulfona **2H** (0.3 mmol) en THF (1 mL). Se continuó la agitación hasta que la materia prima desapareció completamente (monitoreado por cromatografía de capa fina). Se hidrolizó la reacción adicionando 1 mL de solución saturada de NH_4Cl , se extrajo con Et_2O (3 x 3 mL), la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía flash (hexano). El producto es un sólido amarillo. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.55-7.51 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.37-7.35 (m, 3H), 7.18-7.13 (m, 4H), 2.37 (s, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 138.9, 131.8, 131.6, 131.4, 129.2, 128.6, 128.4, 125.0, 124.4, 122.7, 119.5, 94.3, 94.0, 82.4, 81.7, 21.6; TOF EM IE+: calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{S}$ $[\text{M}]^+$ 298.0816, encontrado 298.0818.



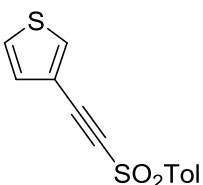
3-(Feniletinil)tiofeno (3kA). Este producto se obtuvo a partir de la sulfona **2A** y 3-bromotiofeno siguiendo el procedimiento A en 99% de rendimiento. También se obtuvo por el procedimiento B a partir de la sulfona **2I** y bromuro de fenilmagnesio (89% de rendimiento). Se purificó mediante cromatografía flash (hexano-AcOEt

10:1). El producto es un sólido blanco. Los datos espectroscópicos de **3aB** coincidieron con los reportados en la literatura.²³ RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.45-7.42 (m, 3H), 7.27-7.20 (m, 4H), 7.12 (dd, *J*= 1.2, 5.0 Hz, 1H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 131.6, 129.9, 128.6, 128.4, 128.2, 125.4, 123.3, 122.3, 88.9, 84.5.



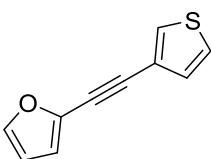
3-(Feniletinil)-2-(*p*-toliletinil)tiofeno (4kAH). A una disolución de **3kA** (0.2 mmol) en THF (1 mL) se adicionó *n*-BuLi (0.2 mmol) y se agitó por 10 min. Después se llevó a temperatura ambiente y se agregó la sulfona **2H** (0.3 mmol) en THF (1 mL). Se continuó la agitación hasta que la materia prima desapareció completamente (monitoreado por cromatografía de capa fina). Se hidrolizó la

reacción adicionando 1 mL de solución saturada de NH₄Cl, se extrajo con Et₂O (3 x3 mL), la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía flash (hexano) obteniéndose con 57% de rendimiento. El producto es un aceite amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.58-7.55 (m, 2H), 7.46 (d, *J*= 7.9 Hz, 2H), 7.36-7.34 (m, 3H), 7.21-7.16 (m, 3H), 7.12-7.09 (m, 1H), 2.38 (s, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 138.9, 131.6, 131.4, 129.5, 129.2, 128.4, 126.6, 126.4, 125.8, 123.2, 119.8, 97.9, 93.5, 84.1, 81.4, 21.6; TOF EM IE+: calculado para C₂₁H₁₄S [M]⁺ 298.0816, encontrado 298.0812.



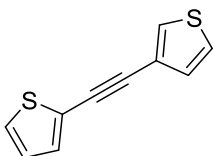
3-(Tosiletinil)tiofeno (1I). Este producto se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la literatura.¹³ Se purificó mediante cromatografía flash (hexano-AcOEt 6:1) obteniéndose con 50% de rendimiento. El producto es un sólido café.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.93 (d, *J*= 8.3 Hz, 2H), 7.72 (d, *J*= 3.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*= 8.3 Hz, 2H), 7.30 (dd, *J*= 3.0, 5.1 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*= 5.1 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 145.4, 138.9, 134.5, 130.0, 129.7, 127.5, 126.5, 117.2, 88.6, 85.6, 21.7.

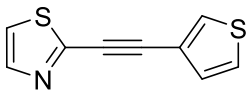


2-(Tiofen-3-iletinil)furano (3ml). Este producto se obtuvo a partir de la sulfona **2I** y furano siguiendo el procedimiento B en 67% de rendimiento. Se purificó mediante cromatografía flash (hexano-AcOEt 6:1). El producto es un aceite café.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.55 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 3.0, 5.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 3.3, 2.0 Hz, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 143.6, 137.1, 129.7, 129.3, 125.5, 121.3, 115.1, 111.0, 84.4, 78.9; TOF EM IE+: calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{OS}$ $[\text{M}]^+$ 174.0139, encontrado 174.0143.



2-(Tiofen-3-iletinil)tiofeno (3nl). Este producto se obtuvo a partir de la sulfona **2I** y bromuro de 2-tienilmagnesio siguiendo el procedimiento A en 72% de rendimiento. Se purificó mediante cromatografía flash (hexano-AcOEt 10:1). El producto es un sólido blanco. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.57 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.23 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 3.0, 6.0 Hz, 1H): RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 131.8, 129.7, 128.7, 127.1, 127.0, 125.4, 123.3, 121.9, 88.17, 82.1; TOF EM IE+: calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{S}_2$ $[\text{M}]^+$ 189.9911, encontrado 189.9918.



2-(Tiofen-3-iletinill)tiazol (3ol). Este producto se obtuvo a partir de la sulfona **2I** y tiazol siguiendo el procedimiento B en 89% de rendimiento. Se purificó mediante cromatografía flash (hexano-AcOEt 6:1). El producto es un sólido café. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.77 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.60-7.58 (m, 1H), 7.29 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 2.9, 5.0 Hz, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 148.8, 143.5, 130.8, 129.7, 125.8, 120.6, 120.5, 89.3, 81.9; TOF EM IE+: calculado para $\text{C}_9\text{H}_5\text{NS}_2$ $[\text{M}]^+$ 190.9863, encontrado. 190.9861.

1.7 BIBLIOGRAFÍA:

1. L. Marzo, I. Pérez, F. Yuste, J. Alemán, J. L. García Ruano *Chem. Commun.* **2015**, 51, 346.
2. L. Brandsma, *Preparative Acetylenic Chemistry*, Elsevier, Amsterdam, **1988**.
3. R. Chinchilla, C. Nájera *Chem. Rev.* **2007**, 107, 874.
4. I. V. Seregin, V. Ryabova, V. Gevorgyan *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7742.
5. a) J. P. Brand, J. Charpentier, J. Waser *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9346.
b) J. P. Brand, J. Waser *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 7304.
c) Y. Li, J. P. Brand, J. Waser *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 6743.
d) Y. Li, J. Waser *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 1763.
6. T. de Haro, C. Nevado *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1512.
7. T. G. Back *Tetrahedron*, **2001**, 57, 5263.
8. R. L. Smorada, W. E. Truce *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3445.
9. a) J. J. Eisch, M. Behrooz *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4851.
b) J. J. Eisch, M. Behrooz, S. K. Dua *J. Organomet. Chem.* **1985**, 285, 121.
10. J. L. García Ruano, C. Schöpping, C. Alvarado, J. Alemán *Chem. - Eur. J.* **2010**, 16, 8968.
11. J. L. García Ruano, J. Alemán, L. Marzo, C. Alvarado, M. Tortosa, S. Díaz-Tendero, A. Fraile *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 51, 2712.
12. V. Nair, A. Augustine, T. D. Suja *Synthesis*, **2002**, 2259.
13. H. Shimada, S. Kikuchi, S. Okuda, K. Haraguchi, H. Tanaka *Tetrahedron*, **2009**, 65, 6008.
14. a) C. J. Helal, P. A. Magriotis, E. J. Corey *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 10938.
b) T. Kitamura, M. Kotani, Y. Fujiwara *Synthesis*, **1998**, 1416.
c) R. Tykwinsky, B. L. Williamson, D. R. Fischer, P. J. Sang, A. M. Arif *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5235.
15. A. Orita, N. Yoshioka, P. Struwe, A. Braier, A. Beckmann, J. Otera *Chem. - Eur. J.* **1999**, 5, 1355.
16. B. E. Moulton, A. C. Whitwood, A. K. Duhme-Klair, J. M. Lynam, I. J. S. Fairlamb *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5320.
17. K. Park, G. Bae, J. Moon, J. Choe, K. H. Song, S. Lee *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6244.
18. S. Saleh, M. Picquet, P. Meunier, J. Hierso *Tetrahedron*, **2009**, 65, 7146.
19. B. Pacheco Berciano, S. Lebrequier, F. Besselièvre, S. Piguel *Org. Lett.* **2010**, 12, 4038.
20. F. Shibahara, Y. Dohke, T. Murai *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 5381.

21. M. L. N. Rao, D. N. Jadhav, P. Dasgupta *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2048.
22. A. Orita, F. Ye, G. Babu, T. Ikemoto, J. Otera *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 716.
23. C. W. D. Gallop, M.-T. Chen, O. Navarro *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3724.

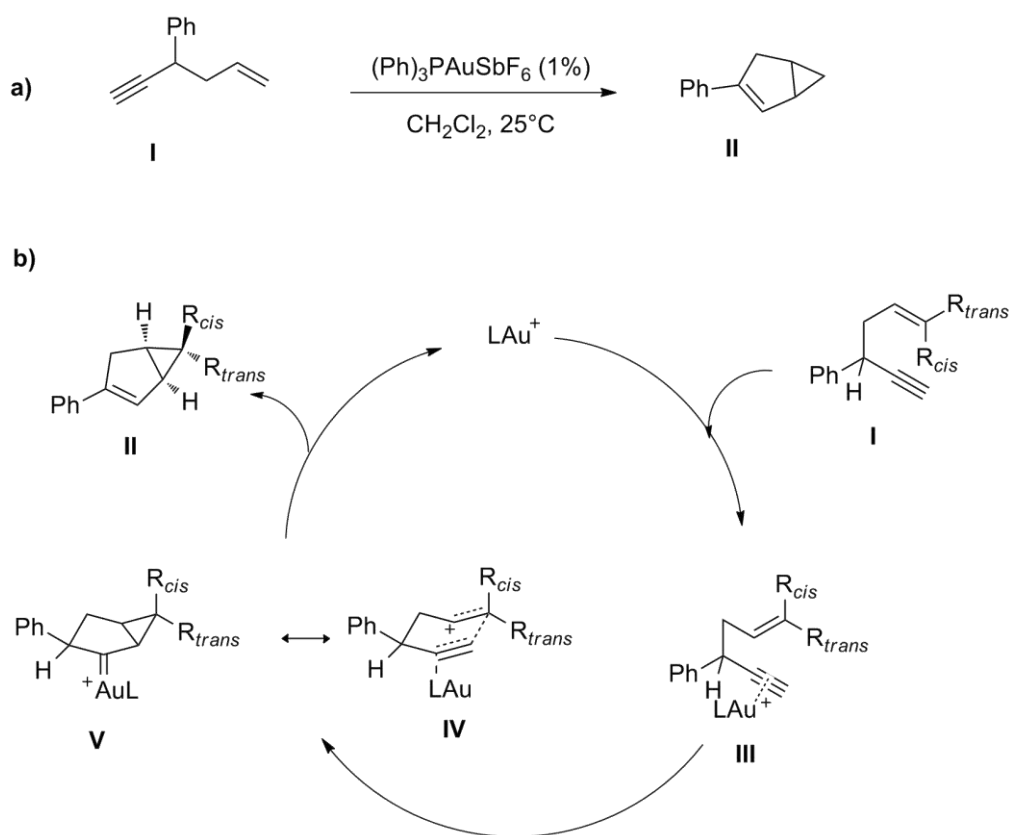
CAPÍTULO 2

REACCIONES DE CUATERNIZACIÓN DE POSICIONES BENCÍLICAS ALQUINILADAS.

2.1. INTRODUCCIÓN.

2.1.1 Importancia de los 1,5 eninos, 1,5 diinos y 1,4 arilalquinos.

Los 1,5 eninos, 1,5 diinos y 1,4 arilalquinos son compuestos ampliamente utilizados como materias primas en reacciones de ciclación catalizadas por metales de transición.¹ Por ejemplo, en 2004 Toste y col.² reportaron la isomerización de los 1,5 eninos **I** para obtener los biciclo[3.1.0]hexenos **II** mediada por catalizadores de oro (Esquema 2.1, inciso **a**). Este tipo de reacciones permite la obtención de compuestos difícilmente accesibles por otras metodologías. En el mecanismo de la isomerización catalizada por oro (Esquema 2.1, inciso **b**), el catalizador de oro catiónico se coordina al alquino formando el intermediario **III**; posteriormente el doble enlace se adiciona nucleofilicamente al triple enlace obteniéndose el catión **IV**, el cual puede estar en equilibrio con el carbeno **V**. El biciclo[3.1.0]hexeno **II** se produce por el intercambio del hidrógeno α al tripe enlace con la liberación del catalizador para reiniciar el ciclo.



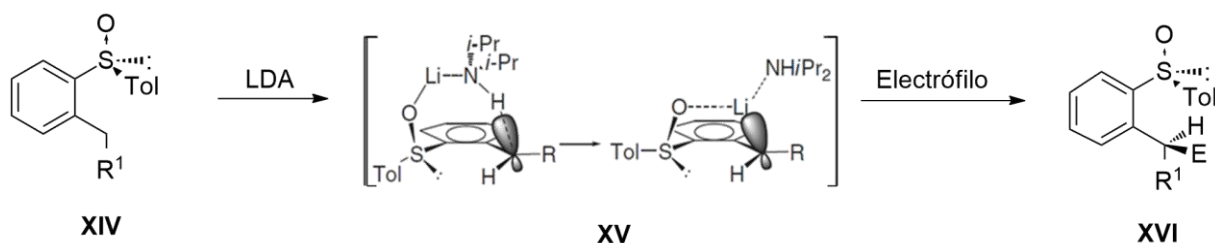
Esquema 2.1. Isomerización de 1,5 eninos a biciclo[3.1.0]hexenos.

El mecanismo de reacción (Esquema 2.2) inicia con la coordinación del catalizador al triple enlace para formar el intermediario **VIII**, el ataque nucleofílico del doble enlace produce el intermediario cíclico **IX**, el cual por sucesivas transposiciones a través de los biciclos **X**, **XI**, y **XII** genera el carbeno **XIII**; la eliminación del catalizador produce los ciclohexadienos **VII** y la continuación del ciclo catalítico. Es importante mencionar que el uso de sustratos que contienen centros quirales cuaternarios unidos al triple enlace debe producir ciclohexadienos ópticamente puros.

2.1.2 Construcción de centros quirales a partir de carbaniones *o*-sulfinilbencílicos.

La construcción planificada de moléculas cuya estructura contenga centros quirales cuaternarios, en especial aquellos sustituidos completamente por átomos de carbono continúa siendo un gran desafío. Dentro de las estrategias más comunes para la síntesis de este tipo de compuestos se encuentran el uso de catalizadores y auxiliares quirales.

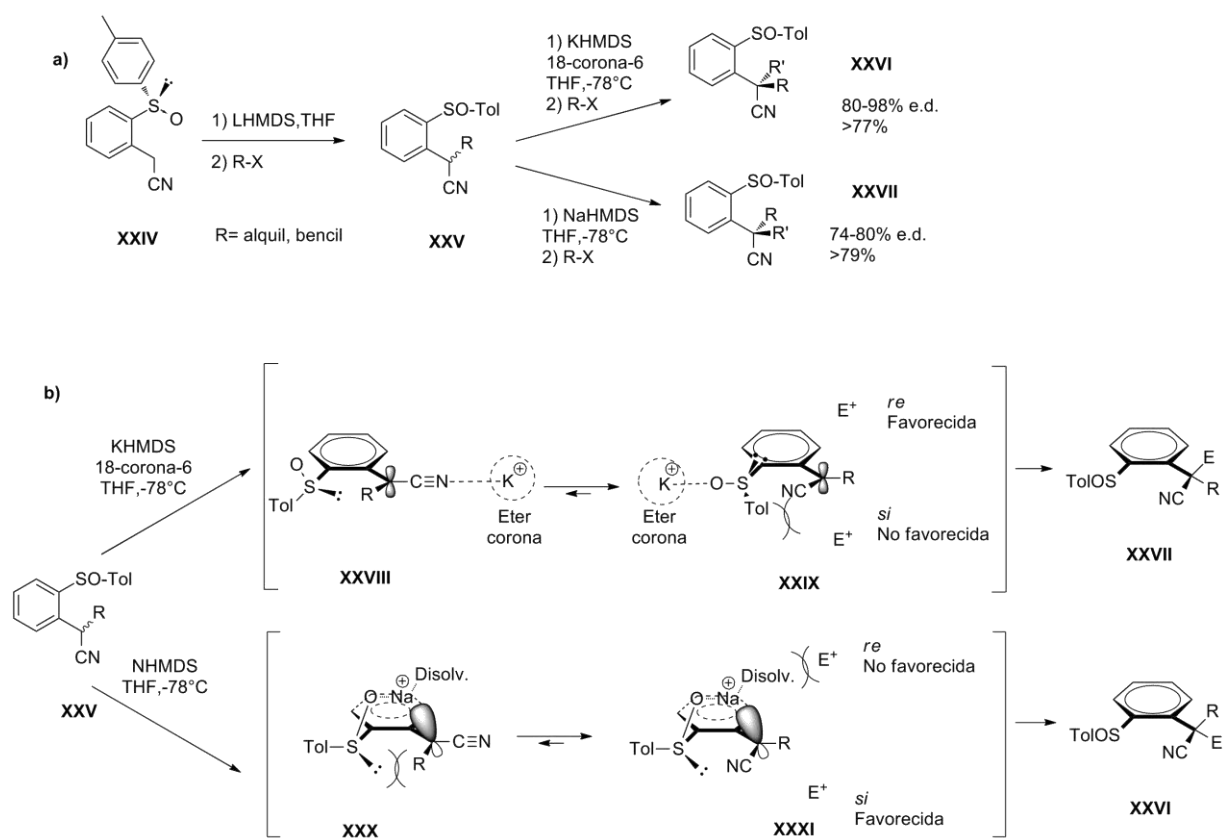
En el 2000, García Ruano y col.,⁴ reportaron la síntesis de centros bencílicos quirales **XVI** mediante la adición de diferentes electrófilos a los carbaniones *o*-sulfinilbencílicos **XV** (Esquema 2.3) formados previamente a partir de la desprotonación del carbono bencílico de los sulfóxidos **XIV**. Esta reacción transcurre de forma diastereoselectiva debido a que en el estado de transición el organolítico es configuracionalmente estable porque se encuentra estabilizado por la formación de un ciclo entre el oxígeno del sulfóxido, el litio y el anión bencílico. Este ciclo bloquea una de las caras por las cuales se puede acercar el electrófilo, permitiendo obtener centros quirales con excesos diastereoisoméricos mayores al 96%.



Esquema 2.3. Formación de centros bencílicos quirales a partir de los sulfóxidos **XIV**.

Mediante la utilización de diversos electrófilos y sustituyentes en el carbono bencílico se ha logrado la síntesis de una gran diversidad de estructuras (Esquema 2.4). El uso de aldehídos como electrófilos conduce a la formación de alcoholes con configuraciones relativas *syn* o *anti* (**XVII**) dependiendo de la naturaleza del sustituyente en el aldehído, el uso de *N*-sulfiniliminas conduce a la obtención de

mezclas diastereoméricas 1:1 de **XXV** mediante el empleo de dos diferentes condiciones básicas. Las condiciones **a** utilizan KHMDS y éter 18-corona-6 en THF a -78°C y bajo las condiciones **b** se usa NHMDS como base en THF a -78°C . Estas dos condiciones de desprotonación conducen a la formación de dos distintos tipos de aniones bencílicos que demuestran estereodivergencia en sus reacciones con haluros de alquilo. En el primer caso, se forma un anión bencílico planar, en donde el catión potasio es secuestrado por el éter corona y el grupo toloilo del sulfóxido impide el acercamiento del electrófilo por la cara *si* del anión intermediario (**XXIX**), favoreciendo el acercamiento del electrófilo por la cara opuesta y conduciendo a la formación del producto **XXVII**. Cuando se utiliza como base NaHMDS, el catión sodio se coordina con el oxígeno del sulfóxido y con el anión bencílico con estructura piramidal formando un ciclo que bloquea la cara *re* del intermediario (**XXXI**), lo que favorece la aproximación del electrófilo por la cara *si*, dando lugar a la formación del producto **XXVI**.



Esquema 2.5. Reacciones de cuaternización estereodivergente del sulfóxido **XXV**.

El grupo nitrilo unido al carbono bencílico logra estabilizar la formación del carbanión formado, por lo que esta metodología permite una ruta sencilla y eficaz para la obtención de centros bencílicos cuaternarios quirales.

2.2 JUSTIFICACIÓN.

Los 1,5 eninos, 1,5 diinos y 1,4 arilalquinos son compuestos ampliamente utilizados como compuestos de partida en reacciones de isomerización catalizadas por metales de transición. Estas reacciones producen derivados cíclicos con patrones de sustitución difícilmente accesibles por otras metodologías. La presencia de centros cuaternarios en este tipo de moléculas es requerida para aumentar la reactividad por el efecto de Thorpe-Ingold. En la mayoría de los casos, se utilizan centros cuaternarios no estereogénicos, lo cual limita el alcance de este tipo de reacciones. El uso de carbonos quirales cuaternarios permitiría el estudio del efecto que ejerce este centro en la estereoquímica de la reacción.

La síntesis de moléculas que contienen en su estructura centros quirales cuaternarios ha sido siempre un desafío para los químicos sintéticos. Dentro de las estrategias sintéticas utilizadas se encuentran el uso de catalizadores con ligantes quirales y el uso de inductores quirales; uno de ellos es el grupo sulfinilo, el cual ha sido usado recurrentemente en reacciones de funcionalización de carbonos bencílicos debido a los excelentes resultados que ofrece. El interés de encontrar nuevos métodos de síntesis para 1,5 eninos, 1,5 diinos y 1,4 arilalquinos que contengan centros cuaternarios y que estos sean asimétricos, lo cual se consigue utilizando el grupo sulfinilo como inductor quiral justifica el trabajo presentado en este segundo capítulo.

2.3 OBJETIVOS.

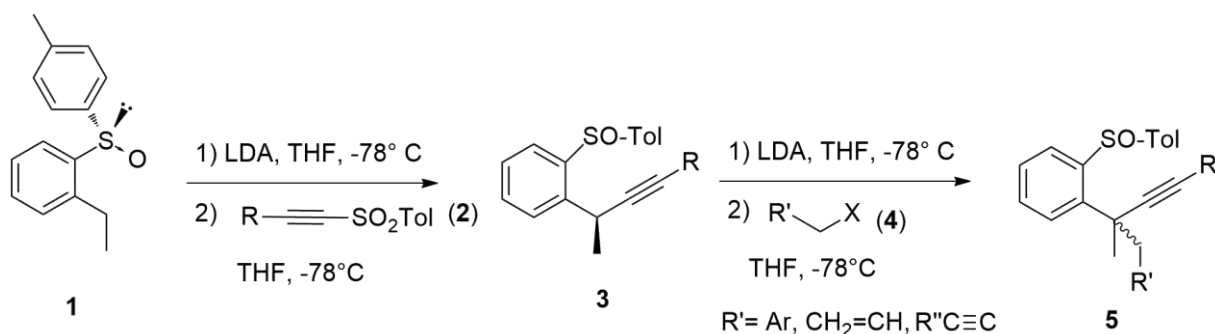
Con el propósito de contribuir al desarrollo de nuevas estrategias sintéticas para la obtención de 1,5 eninos, 1,5 diinos y 1,4 arilalquinos que contengan un centro cuaternario asimétrico se plantearon los siguientes objetivos:

- Sintetizar el sulfóxido **1**, así como las alquínilsulfonas **2A-C**, las cuales son los precursores de la materia prima.
- Sintetizar los sulfóxidos alquínilados **3A-C**, los cuales contienen en su estructura un carbono bencilpropargílico terciario.
- Someter los sulfóxidos alquínilados **3A-C** a las condiciones de la reacción de cuaternización con diversos halogenuros de alquilo, arilo vinilo y propargilo **4**; evaluar los rendimientos y diastereoselectividades obtenidas y optimizar las condiciones de reacción.
- Determinar la configuración absoluta del nuevo centro quiral formado.
- Someter los productos formados a la reacción de remoción del auxiliar quiral.
- Publicar los resultados de este proyecto en una revista de alto impacto.

2.4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

2.4.1 Estrategia sintética propuesta.

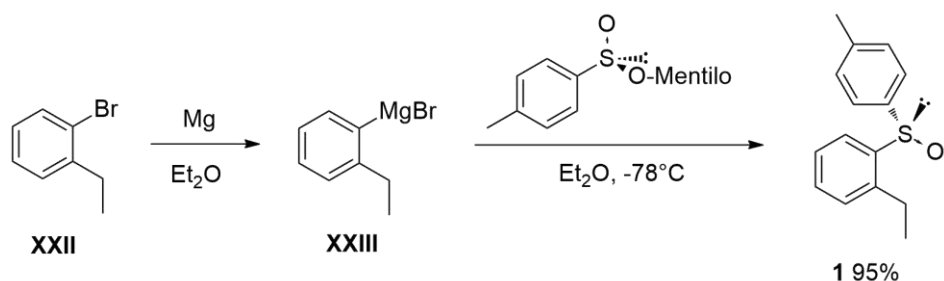
Para llevar a cabo el estudio de las reacciones de cuaternización de posiciones bencílicas alquiniladas se propuso la estrategia sintética mostrada en el Esquema 2.6. Esta secuencia se inicia a partir del carbanión bencílico derivado del (*S*)-*p*-tolil-(2-etilfenil)sulfóxido (**1**) que incorpora eficientemente varios electrófilos de manera completamente estereoselectiva (ver Esquema 2.4). Para alquinilar la posición bencílica se utilizaron arilsulfonilacetilenos los cuales son excelentes reactivos alquilantes de diversos compuestos organolíticos.⁸ Estas sulfonas experimentan la adición nucleófila a la posición α (en lugar de la esperada adición conjugada) seguida por la eliminación del grupo sulfonilo con la consecuente regeneración del triple enlace. Así, la reacción de **1** con LDA en THF a -78°C seguida por la adición de la alquini sulfona **2** conducirá a la formación de los sulfóxidos alquinilados **3**. El tratamiento de **3** con LDA en THF debe generar el anión bencil propargílico correspondiente, el cual podría reaccionar con diferentes halogenuros bencílicos, alílicos o propargílicos **4**, para formar así los productos **5** que tendrían en su estructura un centro cuaternario quiral.



Esquema 2.6. Ruta sintética propuesta para las reacciones de cuaternización de posiciones bencílicas alquiniladas.

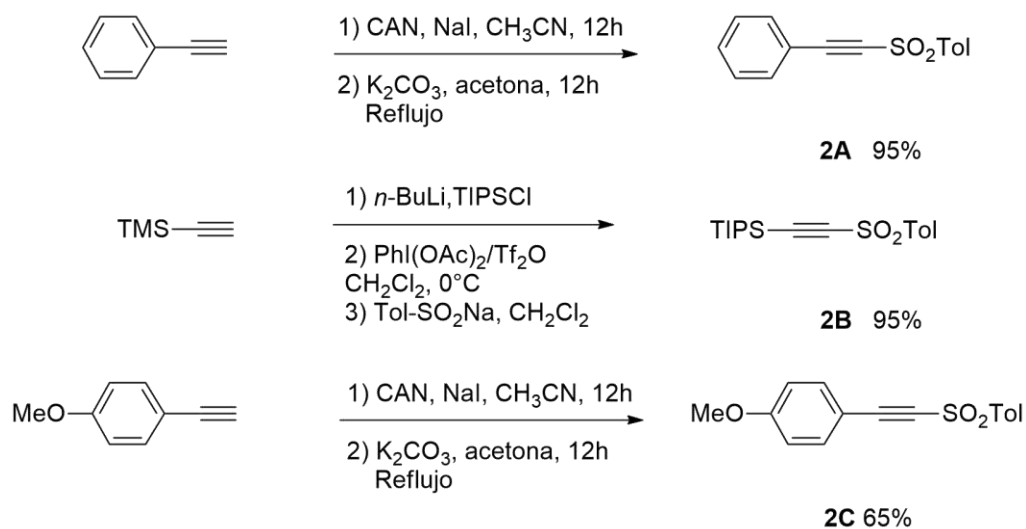
2.4.2 Preparación de las materias primas.

La síntesis del sulfóxido **1** se llevó a cabo mediante la síntesis de Andersen partiendo de 1-bromo-2-etilbenceno (**XXXII**). La adición del correspondiente reactivo de Grignard (**XXXIII**) sobre una disolución de (*S*)-*p*-toluensulfonato de mentilo en Et_2O previamente enfriada a -78°C , dio lugar al (*S*)-2-*p*-tolilsulfonil etilbenceno (**1**) con un rendimiento del 95% (Esquema 2.7).



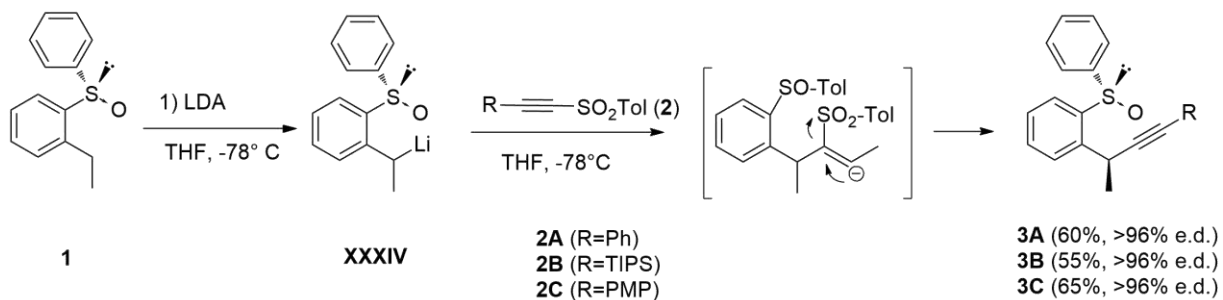
Esquema 2.7. Preparación del sulfóxido **1**.

Asimismo se llevó a cabo la síntesis de las alquínilsulfonas **2A-C** que contienen directamente unido al triple enlace los grupos fenilo, *p*-metoxifenilo y TIPS, respectivamente (Esquema 2.8). La preparación de estas alquínilsulfonas se describe detalladamente en el capítulo 1 de esta tesis.



Esquema 2.8. Síntesis de las alquínilsulfonas **2A-C**.

Una vez obtenido el sulfóxido **1** y las alquínilsulfonas **2A-C**, se dio paso a la preparación de los sulfóxidos **3**. La reacción de **1** con LDA a -78°C en THF da lugar a un cambio en la coloración de la disolución (pasa de incoloro a morado muy intenso) característico de la formación del anión bencílico **XXXIV**. La adición subsecuente de la alquínilsulfona **2A-C** produjo los sulfóxidos alquínilados **3A-C** (Esquema 2.9) en rendimientos moderados del 55 al 65% y alta diastereoselectividad, superior al 96%, lo que se pudo determinar al observar solo uno de los diastereoisómeros posibles en el espectro de RMN ^1H del crudo de reacción.

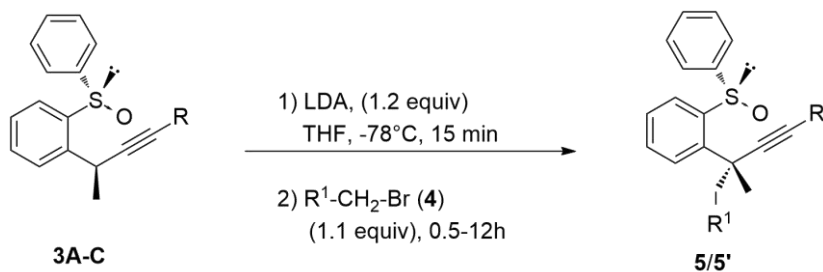


Esquema 2.9. Síntesis de los sulfóxidos alquilados **3A-C**.

2.4.3 Reacciones de cuaternización de los sulfóxidos **3**.

La reacción de los sulfóxidos **3A-C** con LDA a -78°C en THF generó los bencilcarbaniones correspondientes. La formación de estos carbaniones es muy rápida (aproximadamente 15 min) y se detecta fácilmente al observar un cambio en la coloración de la solución, de incoloro a negro. Después de transcurrido ese tiempo, se adicionó el electrófilo a -78°C y se mantuvo esa temperatura hasta que la coloración desapareció. Las reacciones se monitorearon mediante cromatografía en capa fina (0.5 a 12 h) y los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 2.1. La primera reacción que se estudió fue la de **3A** empleando como electrófilo bromoetano. Una vez formado el anión se adicionó el electrófilo y se dejó reaccionar hasta que la coloración desapareció, sin embargo, solo se obtuvo una mezcla compleja en la cual no se pudo observar la presencia del producto esperado (por ^1H RMN del crudo). Lo mismo sucedió cuando se utilizó bromobutano a pesar de diversos intentos modificando temperaturas y tiempos de reacción. No obstante, el empleo de bromuro de bencilo dio como resultado la obtención de una mezcla 9:1 de los productos de bencilación (**5Aa/5'Aa**) de la cual se pudo aislar el isómero mayoritario **5Aa** diastereomericamente puro en 70% de rendimiento, después de la purificación cromatográfica (Tabla 2.1, entrada 1). La relación diastereoisomérica de los productos fue determinada a partir del espectro de ^1H RMN del crudo de reacción utilizando como referencia la señal del metileno unido al centro cuaternario recién creado. Las reacciones de **3A** con **4b** y **4c** presentaron resultados similares dando como resultado las mezclas diastereoisoméricas **5Ab/5'Ab** y **5Ac/5'Ac**, respectivamente (Tabla 2.1, entrada 2 y 3). En contraste, cuando se utilizan nitro derivados (entradas 4 y 5), tanto el rendimiento como la diastereoselectividad disminuyen drásticamente.

Tabla 2.1. Reacciones de sulfóxidos **3A-C** con electrófilos **4a-l**.



Entrada	R	R ¹	Productos (r.d.) ^[a]	Tiempo [h]	Rendimiento [%] ^[b]
1	Ph (3A)	C ₆ H ₅ - (4a)	5Aa/5'Aa (9:1)	2	70
2	Ph (3A)	4-NC-C ₆ H ₄ - (4b)	5Ab/5'Ab (8:1)	1	78
3	Ph (3A)	3-OMe-C ₆ H ₄ - (4c)	5Ac/5'Ac (13:1)	1	75
4	Ph (3A)	2-NO ₂ - C ₆ H ₄ - (4d)	5Ad/5'Ad (3:1)	2	51
5	Ph (3A)	4-NO ₂ - C ₆ H ₄ - (4e)	5Ae/5'Ae (4:1)	12	24
6	Ph (3A)	C ₆ H ₅ - (4a) ^[c]	5Aa/5'Aa (5:1)	4	50
7	Ph (3A)	4-NO ₂ - C ₆ H ₄ - (4e) ^[c]	5Ae/5'Ae (2:1)	4	12
8	Ph (3A)	2-OMe,4-NO ₂ -C ₆ H ₄ - (4f) ^[c]	5Af/5'Af (6:1)	2	51
9	Ph (3A)	4-OMe-C ₆ H ₄ - (4g) ^[c]	5Ag/5'Ag (13:1)	12	40
10	Ph (3A)	4-Me,3-NO ₂ -C ₆ H ₄ (4h) ^[c]	5Ah/5'Ah (3:1)	2	42
11	Ph (3A)	C ₆ H ₅ - (4a) ^[d]	5Aa/5'Aa (9:1)	0.25	80
12	Ph (3A)	CH ₂ =CH- (4i)	5Ai/5'Ai (15:1)	0.5	84
13	Ph (2A)	Me-CH=CH- (4j)	5Aj/5'Aj (12:1)	1	72
14	Ph (3A)	Ph-CH=CH- (4k)	5Ak/5'Ak (8:1)	2	83
15	Ph (3A)	Me-C≡C- (4l)	5Al/5'Al (>49:1)	0.5	67
16	TIPS (3B)	4-NC-C ₆ H ₄ - (4b)	5Bb/5'Bb (2:1)	2	40
17	PMP (3C)	4-NC- C ₆ H ₄ - (4b)	5Cb/5'Cb (9:1)	12	41

^[a] Relación diaestereoisomérica determinada por espectroscopía de ¹H RMN en el crudo de reacción. ^[b] Rendimientos del diaestereoisómero mayoritario después de la purificación. ^[c]

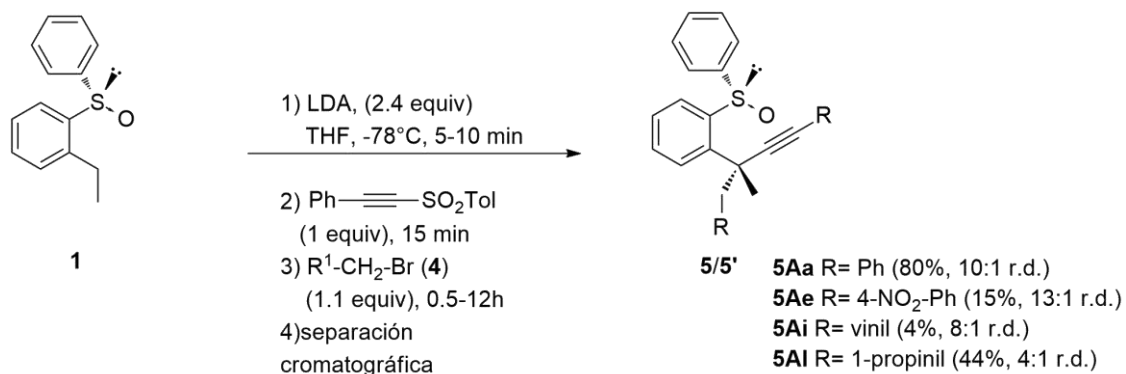
Reacciones efectuadas con cloruros de bencilo en lugar de bromuros de bencilo. ^[d] Se usaron 5 equivalentes de bromuro de bencilo (**4a**).

El uso de cloruros de bencilo en lugar de bromuros como electrófilos genera una disminución en los rendimientos y en la estereoselectividad debido probablemente a su menor reactividad (entradas 6-10). El uso de un exceso de electrófilo (5 equivalentes) reduce el tiempo de reacción y provoca una ligera mejoría en el rendimiento (comparar entradas 1 y 11). A pesar de que este exceso dificulta la determinación de la relación diastereoisomérica, éste se podría recomendar en aquellos casos donde el exceso del bromuro sea fácilmente recuperable.

El uso de halogenuros alílicos (**41-k**, entradas 12-14) como electrófilos produce mejores resultados en cuanto a rendimientos y estereoselectividades que los bromuros de bencilo proporcionando un ruta simple para obtener 1,5-eninos diastereomericamente puros **5A-Ak** con buenos rendimientos. El mejor resultado en cuanto a relación diastereoisomérica se obtuvo al utilizar un bromuro propargílico, el 1-bromo-2-butino (**4l**, entrada 15), el cual produjo solo uno de los isómeros posibles, el diino **5Al** en 67% de rendimiento. Por último, se estudió el efecto del sustituyente en el alquino, para lo cual se utilizaron los sulfóxidos **3B** y **3C**, los cuales tienen unido al triple enlace los grupos TIPS y el *p*-metoxifenilo, respectivamente (entradas 16 y 17). Para el primer caso, se observó la disminución de la diastereoselectividad así como del rendimiento con respecto a las reacciones de **4b** con **3A** (entrada 2), debido probablemente al impedimento estérico que provoca un grupo tan voluminoso, mientras que para el caso del sulfóxido **3C** se observa que la diastereoselectividad se conserva, pero el grupo electrodonador en el anillo aromático provoca la desestabilización del anión y por ende la disminución del rendimiento.

Considerando que las reacciones empleadas para obtener los sulfóxidos **3**, así como las de cuaternización para obtener **5** son de la misma naturaleza, esto es, el empleo de una base no nucleofílica (LDA) para promover la formación de un anión bencílico y la posterior adición de un electrófilo (Esquema 2.6), se consideró que éstas podían ser realizadas en un proceso *one-pot* evitando así aislar el sulfóxido **3** y de esta forma mejorar los rendimientos y la diastereoselectividad. Así, se partió del sulfóxido **1** sobre el cual se adicionaron 2.4 equivalentes de LDA a -78°C en THF y después de 5-10 min y de observar el cambio de coloración que indica la formación del primer anión, se adicionó 1 equivalente de la alquiniilsulfona **2A** y se dejó reaccionar por aproximadamente 15 min, observándose el avance de la reacción mediante cromatografía en capa fina, e identificando el cambio en la coloración de la disolución (la cual pasa de morado a negro). Posteriormente, se enfrió a -98°C y se adicionó el halogenuro correspondiente continuando la agitación y monitoreando el

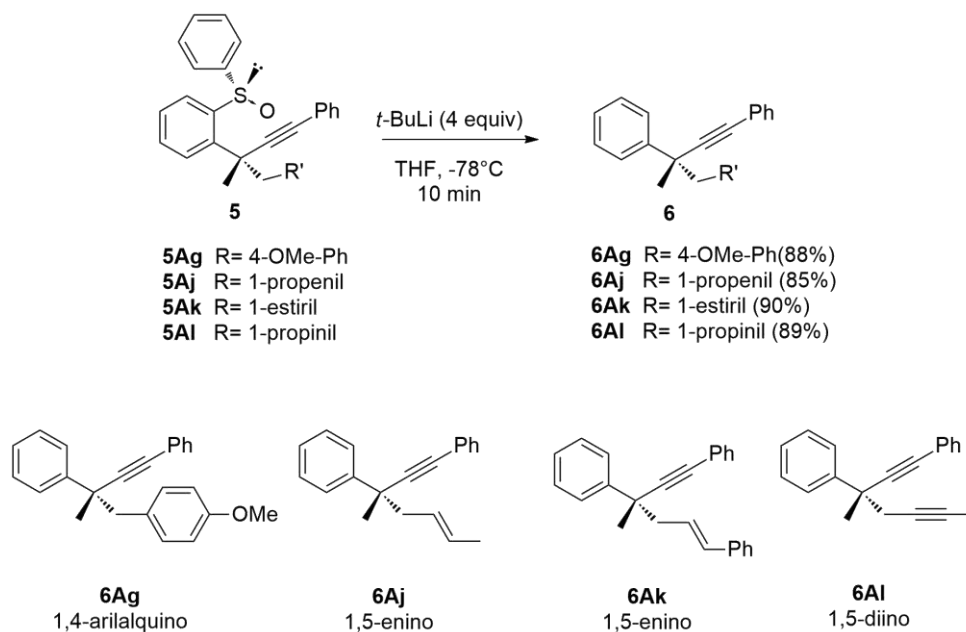
cambio mediante cromatografía en capa fina (aproximadamente 15 min). Los resultados obtenidos se presentan en el Esquema 2.10.



Esquema 2.10. Síntesis *one-pot* de los sulfóxidos **5**.

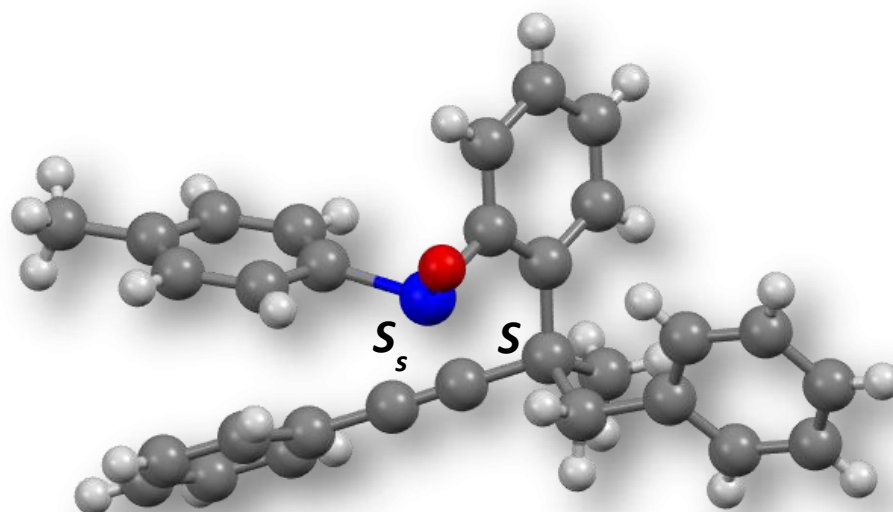
El primer ensayo de la reacción en *one-pot* se realizó utilizando bromuro de bencilo como electrófilo. Los resultados fueron ligeramente mejores a los obtenidos en la metodología en dos pasos en cuanto a rendimiento y estereoselectividad. Sin embargo, en la preparación de **5Ae** empleando la secuencia *one-pot* no hubo mejoría, al contrario, se obtuvo menor rendimiento y diastereoselectividad que en la secuencia de dos etapas. Los mismos resultados se obtuvieron en las reacciones de **1** con los bromuros **4i** y **4l** por lo que se decidió dejar a un lado el uso de esta metodología.

Por último, la eliminación del grupo sulfinilo permitió la obtención de 1,4-arilalquinos, 1,5-eninos y 1,5-diinos enantiopuros conteniendo un centro cuaternario en la posición propargílica. La remoción del grupo sulfóxido se llevó a cabo de una manera muy eficiente utilizando un exceso de *t*-BuLi en THF a -78°C. Los resultados obtenidos en la reacción de desulfinilación se muestran en el Esquema 2.11. La utilidad de este procedimiento se ilustra en la preparación de **6Ag** (1-4-arilalquino), **6Aj** y **6Ak** (1,5-eninos) y **6Al** (1,5-diino).



Esquema 2.11. Reacción de desulfonilación para obtener 1,4-arilalquinos, 1,5-eninos y 1,5-diinos.

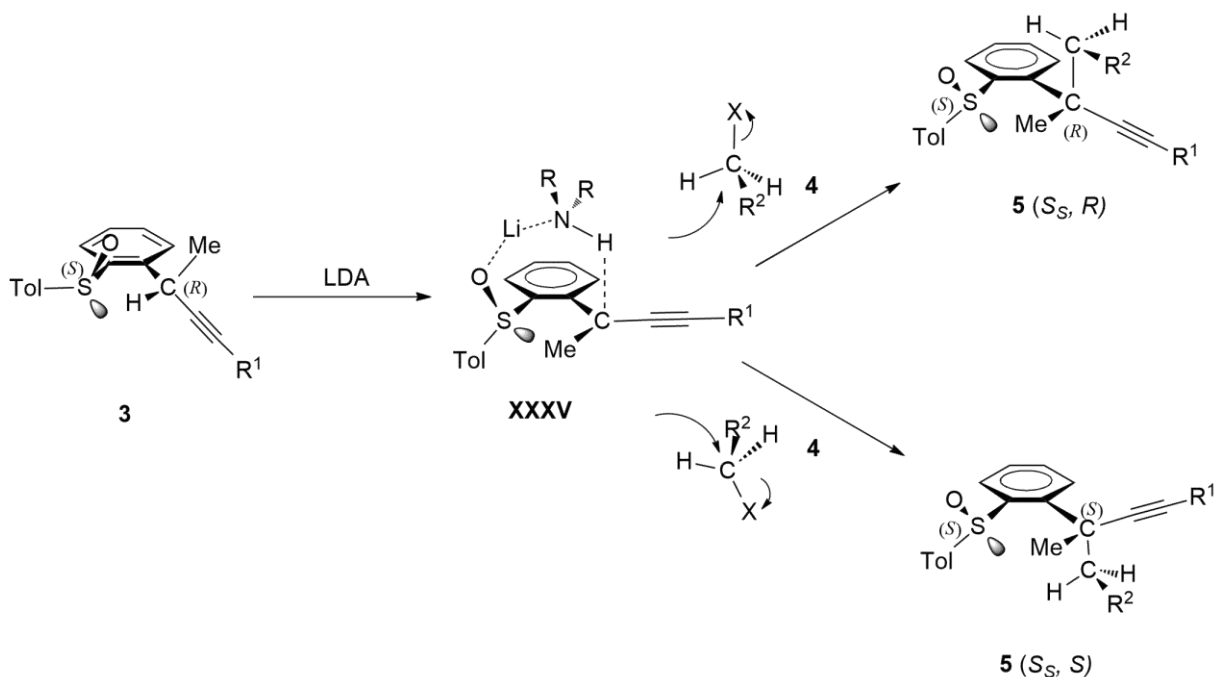
El diastereoisómero mayoritario de la reacción con bromuro de bencilo (**5Aa**) resultó ser un sólido cristalino a diferencia de todos los demás productos, los cuales fueron aceites. Su cristalización permitió realizar un estudio de difracción de rayos-X y la asignación inequívoca de su configuración absoluta como (*S*, *S*). La estructura de **5Aa** se muestra en el Esquema 2.12.



Esquema 2.12. Estructura ORTEP de **5Aa**.

Teniendo en cuenta la semejanza de los espectros de RMN ^1H y ^{13}C , los signos de las rotaciones ópticas de cada uno de los diastereoisómeros mayoritarios (todos fueron negativos) y las condiciones idénticas de reacción y purificación utilizadas, se asignó la misma configuración a todos los diastereoisómeros mayoritarios.

Una vez conocida la configuración absoluta se propuso el mecanismo de reacción mostrado en el Esquema 2.13. El sulfóxido alquínido **3** es desprotonado en el carbono bencílico por acción del LDA, y el anión **XXXV** es estabilizado mediante la formación de un ciclo con el oxígeno del grupo sulfóxido y la LDA, el cual bloquea la cara *Re* del anión evitando que el electrófilo **4** pueda aproximarse y promoviendo la reacción por la cara menos impedida estéricamente, lo cual justifica a la formación del diastereoisómero mayoritario descrito anteriormente.



Esquema 2.13: Mecanismo de reacción propuesto.

De acuerdo a los resultados presentados en la Tabla 2.1, partiendo del carbanión derivado de **3A** se obtuvieron valores diversos en cuanto a la relación diastereoisomérica, que van desde un ed >98% (**4l**, entrada 15) hasta un 33% (**4e**, entrada 7). Estas diferencias pueden deberse a baja reactividad de algunos electrófilos por factores estéricos (en el caso del sulfóxido **3B**), a la diferencia de reactividad en cuanto al halógeno en el electrófilo ($\text{Br} > \text{Cl}$), y en otros casos a la interacción del metal con los pares electrónicos de algunos de los grupos funcionales, en particular los nitro derivados.

2.5 CONCLUSIONES.

- Se logró la cuaternización de carbonos bencil propargílicos de forma diastereoselectiva, y utilizando exitosamente al grupo sulfinilo como inductor quiral.
- Se determinó la configuración absoluta del centro quiral formado mediante difracción de rayos X, lo cual permitió proponer el mecanismo de reacción descrito anteriormente.
- Se llevó a cabo la remoción del auxiliar quiral con excelentes rendimientos, lo que permitió la obtención de 1,5 eninos, 1,5 diinos y 1,4 arilalquinos, los cuales son compuestos de gran interés como materiales de partida en procesos de ciclación catalizada por metales de transición.
- Los resultados obtenidos se publicaron en la revista *European Journal of Organic Chemistry*, **2015**, 3314.

2.6 PARTE EXPERIMENTAL

2.6.1 Materiales y métodos generales.

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato de puntos de fusión Culatti en tubos capilares abiertos y no están corregidos. Las reacciones sensibles a la humedad se realizaron en matraces de vidrio secado a la flama y bajo atmósfera de argón y se monitorearon utilizando cromatografía en capa fina utilizando placas Merck Kieselgel G60 F254 y visualizadas bajo luz ultravioleta o utilizando como revelador ácido fosfomolibdico. Los disolventes fueron secados utilizando los procedimientos descritos en la literatura. Las purificaciones por cromatografía flash fueron realizadas empleando silica gel 60 (230-400 mesh ASTM). Las rotaciones ópticas fueron determinadas a 20 °C y la concentración esta expresada en g/100 mL. Los espectros de RMN ¹H y ¹³C fueron adquiridos en un espectrómetro Jeol Eclipse de 300 y 75 MHz respectivamente utilizando cloroformo deuterado como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como estándar interno. Los espectros de masas fueron determinados a 70eV y 190 °C. Los sulfóxidos **1** y **3A-C** fueron preparados mediante a los procedimientos descritos en la literatura.^{4,9}

2.6.2 Procedimiento general para las reacciones de cuaternización.

2.6.2.1 Procedimiento General A. Reacciones de cuaternización de los sulfóxidos 3A-C.

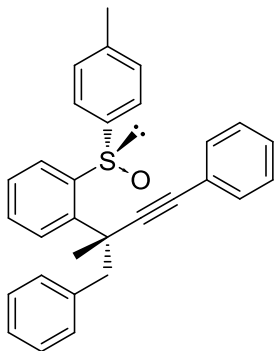
Sobre una disolución de LDA previamente preparada a partir de *n*-BuLi (0.139 mL de una solución 2.3 M en hexano, 0.32 mmol, 1.1. equiv.) y diisopropilamina (0.574 mmol, 1.8 equiv) en THF (2 mL) a -78 °C, se adicionó una disolución del sulfóxido correspondiente **3A-C** (0.29 mmol, 1 equiv) en THF (2 mL). Después de 15 min en agitación se adicionó una solución de **4** (0.32 mmol, 1.1 equiv) en THF (1 mL). Cuando la reacción se completó, se adicionó 1 mL de solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se juntaron y secaron con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash.

2.6.2.2 Procedimiento General B. Reacciones de cuaternización del sulfóxido **1** (reacciones *one-pot*).

Sobre una disolución de LDA previamente preparada a partir de *n*-BuLi (0.21 mL de una solución 2.3 M en hexano, 0.48 mmol, 2.4 equiv) y diisopropilamina (0.86 mmol, 1.8 equiv) en THF (2 mL) a -78 °C, se adicionó una disolución del sulfóxido **1**, (0.2 mmol, 1 equiv) en THF (2 mL). Después de 15 min se adicionó una solución de la alquinilsulfona **2A** (0.2 mmol, 1 equiv) en THF (1 mL). Transcurridos 15

min la solución se enfrió a -98 °C y se adicionó una solución de **4** (0.22 mmol, 1.1 equiv) en THF (2 mL). Cuando la reacción terminó (monitoreada por CCF) se adicionaron 2 mL de solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se juntaron y secaron con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash.

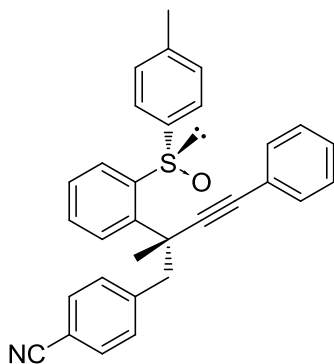
1-(2-[2-((S)-p-Tolilsulfinil)-2-(S)-metil-4-fenilbut-3-in-1-il]benceno 5Aa/5'Aa.



Este producto se obtuvo a partir de **3A** y bromuro de bencilo (**4a**) mediante el procedimiento general A en 70% de rendimiento y mediante el procedimiento general B en 80% de rendimiento. Se purificó mediante cromatografía en columna flash (60:1 CH₂Cl₂/AcOEt). **Diastereoisómero mayoritario 5Aa:** sólido amarillo (p. f. 117-121 °C). [α]_D -280.7 (c 1.0, CH₂Cl₂).

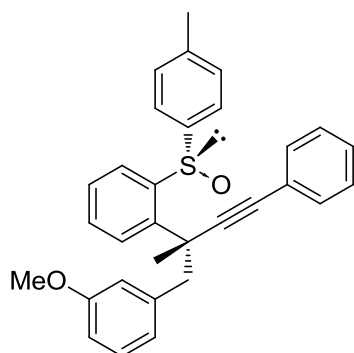
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.87-7.44 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.44 – 7.40 (m, 2H), 7.27 - 7.06 (m, 13H), 3.66 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.46 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.83 (s, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 146.0, 144.2, 142.9, 142.2, 140.42, 136.6, 131.3, 131.2, 131.0, 129.4, 129.3, 128.9, 127.9, 127.9, 127.7, 126.8, 126.2, 125.9, 123.1, 96.3, 86.2, 50.2, 40.4, 29.7, 21.2. HRMS (ESI⁺): *m/z* calculado para C₃₀H₂₆OSNa [M+Na]: 457.1588; encontrado: 457.1592. **Diastereoisómero minoritario 5'Aa:** RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.95-7.92 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.45-7.06 (m, 15H), 3.59 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.30 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.90 (s, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 145.3, 144.4, 142.9, 140.7, 137.0, 131.5, 130.9, 129.7, 129.5, 129.5, 128.8, 128.3, 128.2, 128.0, 127.4, 126.8, 126.0, 123.3, 94.7, 87.1, 49.7, 42.2, 30.4, 21.3.

4-(2(S)-Metil-4-fenil-2-(2-((S)-p-tolilsulfinil)fenil)but-3-in-1-il)benzonitrilo 5Ab.



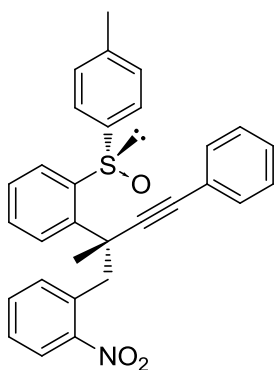
El diastereoisómero mayoritario se obtuvo a partir de **3A** y 4-(bromometil)-benzonitrilo (**4b**) mediante el procedimiento general A en 78% de rendimiento. Se purificó mediante cromatografía en columna flash (7:3 Hexano/AcOEt). El producto es un aceite amarillo. [α]_D -211.5 (c 0.48, CHCl₃). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ

7.81 (dd, $J = 7.2, 2.1$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.47–7.39 (m, 5H), 7.32–7.00 (m, 9H), 3.68 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.79 (s, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 146.0, 143.3, 142.3, 142.1, 140.4, 131.5, 131.5, 131.5, 131.1, 129.6, 129.4, 129.3, 128.1, 128.0, 126.1, 125.7, 122.5, 118.9, 110.8, 95.3, 86.6, 68.1, 49.9, 40.1, 27.7. HRMS (ESI $^+$): m/z calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{NOS}$ [M+H]: 460.1735; encontrado: 460.1720.



1-(1-(3-Metoxifenil)-2-(S)-metil-4-fenilbut-3-in-2-il)-2-((S)-p-tolilsulfinil)benceno 5Ac.

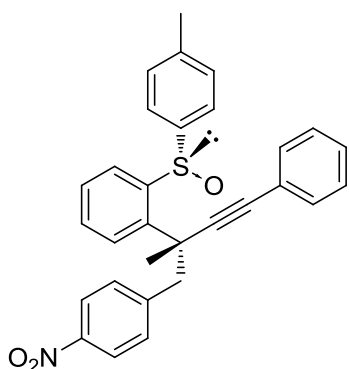
El diastereoisómero mayoritario se obtuvo a partir de **3A** y bromuro de 3-metoxibencilo (**4c**) mediante el procedimiento general A en 75% de rendimiento. Se purificó mediante cromatografía en columna flash (7:3 Hexano/AcOEt). El producto es un aceite amarillo. $[\alpha]_D -223$ (c 0.27, CHCl_3). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.84–7.79 (m, 1H), 7.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.42–7.37 (m, 2H), 7.34–7.29 (m, 1H), 7.19–7.03 (m, 8H), 6.76 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.60 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.81 (s, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 159.1, 146.2, 144.2, 143.0, 140.3, 138.1, 131.4, 131.3, 129.4, 129.4, 129.0, 128.6, 128.0, 127.9, 126.3, 126.1, 123.5, 123.1, 116.1, 112.9, 96.5, 86.2, 55.2, 50.2, 40.4, 27.9, 21.3. HRMS (ESI $^+$): m/z calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{S}$ [M+H]: 465.1888; encontrado: 465.1872.



1-(2-(S)-Metil-1-(2-nitrofenil)-4-fenilbut-3-in-2-il)-2-((S)-p-tolilsulfinil)benceno 5Ad.

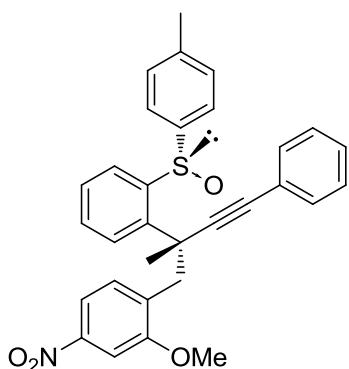
El diastereoisómero mayoritario se obtuvo a partir de **3A** y bromuro de 2-nitrobencilo (**4d**) mediante el procedimiento general A en 51% de rendimiento. Se purificó mediante cromatografía en columna flash (7:3 Hexano/AcOEt). El producto es un aceite amarillo. $[\alpha]_D -117.1$ (c 0.31, CHCl_3). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.87–7.80 (m, 3H), 7.48–7.35 (m, 6H), 7.29–7.27 (m, 2H), 7.15–7.11 (m, 3H), 7.08–6.99 (m, 3H), 4.05 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.75 (s, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 150.8, 145.8, 143.6,

142.6, 140.3, 134.2, 131.8, 131.6, 131.1, 129.6, 129.3, 129.2, 128.4, 128.1, 127.9, 126.6, 126.2, 125.8, 124.5, 122.6, 95.0, 87.2, 44.4, 41.1, 27.9, 21.1. HRMS (ESI⁺): m/z calculado para C₃₀H₂₆NO₃S [M+H]: 480.1633; encontrado: 480.1619.



1-(2-(S)-Metil-1-(4-nitrofenil)-4-fenilbut-3-in-2-il)-2-((S)-p-tolilsulfinil)benceno 5Ae.

El diastereoisómero mayoritario se obtuvo a partir de **3A** y bromuro de 4-nitrobencilo (**4e**) mediante el procedimiento general A en 24% de rendimiento y por el procedimiento general B en 15% de rendimiento. Se purificó mediante cromatografía en columna flash (7:3 Hexano/AcOEt). El producto es un aceite amarillo. $[\alpha]_D -234.5$ (c 0.11, CHCl₃). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.08 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.82 (dd, $J = 7.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.69 – 6.69 (m, 14H), 3.74 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.81 (s, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 147.2, 146.2, 144.3, 143.3, 142.4, 140.6, 131.7, 131.7, 131.2, 129.8, 129.5, 129.5, 128.3, 128.2, 126.2, 125.8, 123.0, 122.6, 95.3, 86.8, 49.8, 40.3, 27.9, 21.3. HRMS (ESI⁺): m/z calculado para C₃₀H₂₆O₃S [M+H]: 480.1633; encontrado: 480.1618.

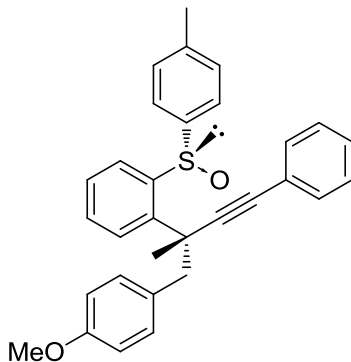


2-Metoxi-1-(2-(S)-metil-4-fenil-2-(2-((S)-p-tolilsulfinil)fenil)but-3-in-1-il)-4-nitrobenceno 5Af.

El diastereoisómero mayoritario se obtuvo a partir de **3A** y 1-(clorometil)-2-metoxi-4-nitrobenceno (**4f**) mediante el procedimiento general A en 51% de rendimiento. Se purificó mediante cromatografía en columna flash (7:3 Hexano/AcOEt). El producto es un aceite amarillo. $[\alpha]_D -182.6$ (c 0.195, CHCl₃). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.32 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J = 9.1, 2.8$ Hz, 1H), 7.89 – 7.83 (m, 1H), 7.43 – 7.38 (m, 5H), 7.19 – 7.00 (m, 7H), 6.82 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.69 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.82 (s, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 163.1, 146.2, 143.9, 143.1, 140.8, 140.3, 133.9, 131.4, 131.3,

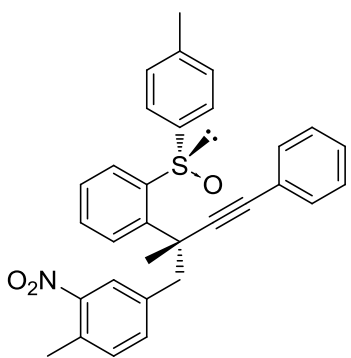
129.4, 129.0, 128.3, 128.1, 128.1, 126.5, 126.4, 125.8, 124.8, 122.7, 109.9, 95.6, 87.0, 55.9, 42.5, 40.8, 27.9, 21.2. HRMS (ESI⁺): m/z calculado para C₃₁H₂₈NO₄S [M+H]: 510.1739; encontrado: 510.1722.

1-(1-(4-Metoxifenil)-2-(S)-metil-4-fenilbut-3-in-2-il)-2-((S)-p-tolilsulfinil)benceno 5Ag.

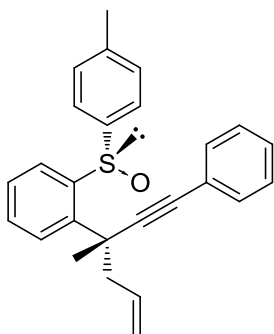


El diastereoisómero mayoritario se obtuvo a partir de **3A** y cloruro de 4-metoxibencilo (**4g**) mediante el procedimiento general A en 40% de rendimiento. Se purificó mediante cromatografía en columna flash (7:3 Hexano/AcOEt). El producto es un aceite amarillo. $[\alpha]_D^{25}$ -224.5 (c 0.2, CHCl₃). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.83 – 7.80 (m, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.23 – 7.02 (m, 10H), 6.75 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H) 3.57 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.78 (s, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 158.5, 145.9, 144.2, 142.9, 140.2, 131.9, 131.2, 129.5, 129.3, 128.9, 128.7, 128.6, 128.2, 127.9, 127.8, 126.2, 125.9, 113.9, 96.5, 86.0, 65.0, 55.2, 49.3, 27.6, 21.2. HRMS (ESI⁺): m/z calculado para C₃₁H₂₉O₂S [M+H]: 465.1888; encontrado: 465.1876.

2-Metil-4-(2(S)-metil-4-fenil-2-(2-((S)-p-tolilsulfinil)fenil)but-3-in-1-il)-1-nitrobenceno 5Ah.

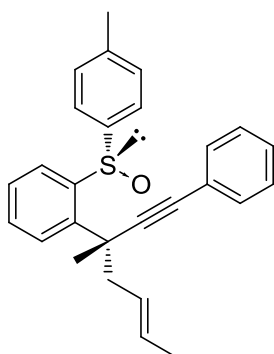


El diastereoisómero mayoritario se obtuvo a partir de **3A** y 4-(clorometil)-2-metil-1-nitrobenceno (**4h**) mediante el procedimiento general A en 42% de rendimiento. Se purificó mediante cromatografía en columna flash (7:3 Hexano/AcOEt). El producto es un aceite amarillo. $[\alpha]_D^{25}$ -124.2 (c 0.545, CHCl₃). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.90 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.86–7.82 (m, 1H), 7.46–7.41 (m, 4H), 7.22–7.11 (m, 6H), 7.10–7.05 (m, 4H), 3.70 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.37 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.80 (s, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 145.3, 142.9, 141.9, 139.8, 135.4, 134.8, 131.5, 130.9, 130.6, 129.0, 128.9, 128.80, 128.6, 127.5, 127.4, 126.9, 126.1, 125.6, 125.1, 122.0, 94.6, 86.4, 48.5, 39.7, 27.1, 20.6, 19.6. HRMS (ESI⁺): m/z calculado para C₃₁H₂₈NO₃S [M+H]: 494.1789; encontrado: 494.1780.



1-(3-(S)-Metil-5-fenilhex-5-en-1-in-3-il)-2-((S)-p-tolilsulfinil)benceno 5Ai.

El diastereoisómero mayoritario se obtuvo a partir de **3A** y bromuro de alilo (**4i**) mediante el procedimiento general A en 84% de rendimiento y por el procedimiento general B en 44% de rendimiento. Se purificó mediante cromatografía en columna flash (7:3 Hexano/AcOEt). El producto es un aceite incoloro. $[\alpha]_D -126.6$ (c 0.35, CHCl₃). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.81 – 7.74 (m, 1H), 7.49 (td, $J = 7.5, 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 4H), 7.22 – 7.14 (m, 5H), 7.10 – 7.05 (m, 2H), 5.94 – 5.75 (m, 1H), 5.21 – 5.05 (m, 2H), 3.09 (dd, $J = 13.9, 6.8$ Hz, 1H), 2.87 (dd, $J = 13.8, 7.5$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.84 (s, 2H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 145.9, 144.2, 143.0, 140.3, 134.7, 133.6, 131.5, 131.4, 129.5, 129.4, 128.9, 128.0, 128.0, 126.2, 126.0, 119.0, 96.0, 85.6, 48.8, 39.5, 28.4, 21.3. HRMS (ESI⁺): m/z calculado para C₂₆H₂₅OS [M+H]: 385.1626; encontrado: 385.1612.

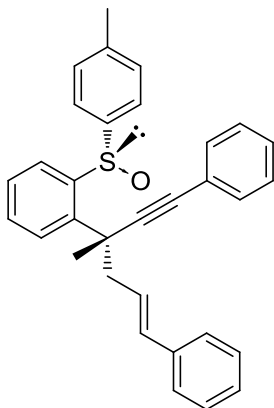


1-(3-(S)-Metil-1-fenilhept-5-en-1-in-3-il)-2-((S)-p-tolilsulfinil)benceno 5Aj.

El diastereoisómero mayoritario se obtuvo a partir de **3A** y bromuro de crotilo (**4j**) mediante el procedimiento general A en 72% de rendimiento. Se purificó mediante cromatografía en columna flash (7:3 Hexano/AcOEt). El producto es un aceite amarillo. $[\alpha]_D -144.6$ (c 0.57, CHCl₃). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.77 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.55 – 7.34 (m, 6H), 7.28 – 7.12 (m, 4H), 7.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.72 – 5.34 (m, 2H), 3.07 – 2.96 (m, 1H), 2.84 – 2.78 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.65 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 145.8, 144.4, 143.0, 140.1, 131.3, 131.2, 129.9, 129.6, 129.5, 129.26, 128.6, 127.9, 127.8, 127.8, 126.0, 125.9, 96.3, 85.3, 47.5, 39.6, 28.2, 21.1, 18.0. HRMS (ESI⁺): m/z calculado para C₂₇H₂₇OS [M+H]: 399.1782; encontrado: 399.1773.

(E)-(4-(S)-Metil-4-(2-((S)-p-tolilsulfinil)fenil)hex-1-en-5-in-1,6-

diil)dibenceno 5Ak.

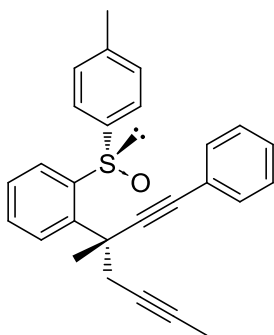


El diastereoisómero mayoritario se obtuvo a partir de **3A** y bromuro de cinamilo (**4k**) mediante el procedimiento general A en 83% de rendimiento.

Se purificó mediante cromatografía en columna flash (7:3 Hexano/AcOEt). El producto es un aceite amarillo claro. $[\alpha]_D -90$ (c 0.23, CHCl₃). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (dd, $J = 7.3, 2.1$ Hz, 1H), 7.58 – 7.34 (m, 6H), 7.38 – 7.11 (m, 9H), 7.09 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.52 – 6.40 (m, 1H), 6.27 – 6.14 (m, 1H), 3.26

(dd, $J = 14.2, 6.3$ Hz, 1H), 3.04 (dd, $J = 14.2, 6.3$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.89 (s, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 145.6, 144.1, 142.7, 140.3, 137.3, 133.9, 131.4, 131.4, 129.5, 129.3, 128.8, 128.4, 127.9, 127.9, 127.2, 126.2, 126.1, 125.9, 125.2, 123.0, 95.9, 85.7, 47.8, 39.8, 28.3, 21.2. HRMS (ESI⁺): m/z calculado para C₃₂H₂₉OS [M+H]: 461.1939; encontrado: 461.1942.

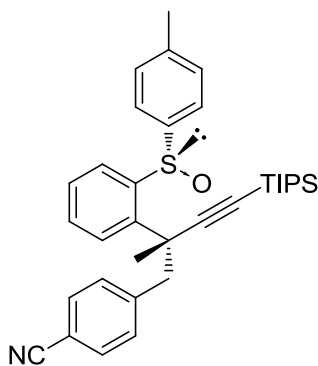
1-(3-(S)-Metil-1-fenilhepta-1,5-diin-3-il)-2-((S)-p-tolilsulfinil)benceno 5Al.



El diastereoisómero mayoritario se obtuvo a partir de **3A** y 1-bromo-2-butino (**4l**) mediante el procedimiento general A en 67% de rendimiento y por el procedimiento general B en 44% de rendimiento. Se purificó mediante cromatografía en columna flash (7:3 Hexano/AcOEt). El producto es un aceite incoloro. $[\alpha]_D -120.5$ (c 0.25, CHCl₃).

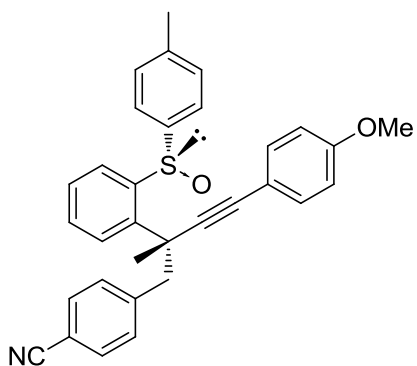
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.77 (dd, $J = 7.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.50 – 7.35 (m, 5H), 7.22 – 7.12 (m, 4H), 7.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.10 (q, $J = 2.4$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.74

(t, $J = 2.4$ Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 145.7, 143.4, 143.1, 140.3, 131.5, 131.3, 129.4, 129.4, 129.1, 128.0 (2C), 126.5, 126.2, 123.1, 95.6, 85.5, 79.4, 74.9, 39.7, 35.3, 28.9, 21.3, 3.6. HRMS (ESI⁺): m/z calculado para C₂₇H₂₅OS [M+H]: 397.1626; encontrado: 397.1613.



4-(2(S)-Metil-2-(2-((S)-p-tolilsulfinil)fenil)-4-(trisiopropilsilil)but-3-in-1-il) benzonitrilo 5Bb.

El diastereoisómero mayoritario se obtuvo a partir de **3B** y 4-(bromometil)-benzonitrilo (**4b**) mediante el procedimiento general A en 40% de rendimiento. Se purificó mediante cromatografía en columna flash (8:2 Hexano/AcOEt). El producto es un aceite amarillo claro. $[\alpha]_D -147.4$ (c 0.43, CHCl_3). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.67 – 7.60 (m, 2H), 7.47 (t, $J = 7.8$ Hz, 4H), 7.37 – 7.33 (m, 3H), 7.24 – 7.17 (m, 3H), 3.57 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.45 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.08 – 1.05 (m, 3H), 0.96 – 0.88 (m, 18H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 146.4, 143.2, 142.2, 140.6, 131.6, 131.6, 131.54, 130.2, 129.5, 129.5, 129.5, 126.4, 126.2, 119.0, 113.4, 110.7, 88.0, 50.5, 41.5, 29.0, 21.4, 18.6, 18.6, 11.3. HRMS (ESI $^+$): m/z calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{OSSi}$ [M+H]: 540.2756; encontrado: 540.2736.

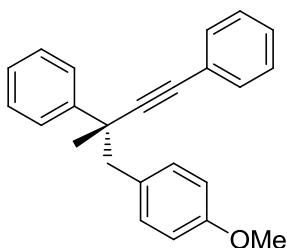


4-(4-(4-Metoxifenil)-2(S)-metil-2-(2-((S)-p-tolilsulfinil)fenil)but-3-in-1-il) benzonitrilo 5Cb.

El diastereoisómero mayoritario se obtuvo a partir de **3C** y 4-(bromometil)-benzonitrilo (**4b**) mediante el procedimiento general A en 41% de rendimiento. Se purificó mediante cromatografía en columna flash (6:4 Hexano/AcOEt). El producto es un aceite amarillo. $[\alpha]_D -136.1$ (c 0.18, CHCl_3). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.82 – 7.79 (m, 1H), 7.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.42 – 7.38 (m, 3H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.78 (s, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 159.6, 146.3, 143.6, 142.6, 142.3, 140.5, 132.7, 131.7, 131.5, 131.5, 129.7, 129.5, 129.3, 126.2, 125.7, 119.0, 114.8, 113.8, 110.8, 94.1, 86.7, 55.3, 50.2, 40.2, 27.9, 21.3. HRMS (ESI $^+$): m/z calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{S}$ [M+H]: 490.1840; encontrado: 490.1828.

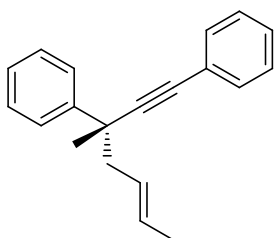
1.6.3 Procedimiento general para las reacciones de desulfonilación.

A una solución del sulfóxido **5** (0.1 mmol) en THF (2 mL) bajo atmósfera de argón a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se adicionó una solución de *t*-BuLi 1.76 M en pentano (0.4 mmol, 4 equiv). La reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 10 min. Se adicionaron 2 mL de solución saturada de NH_4Cl , se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó con Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente.



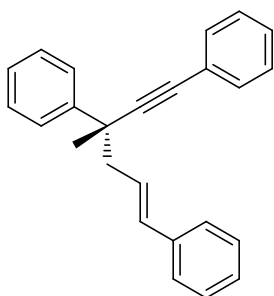
(R)-(4-(4-Metoxifenil)-3-metilbut-1-in-1,3-diil)dibenceno 6Ag.

El producto **6Ag** se obtuvo a partir del sulfóxido **5Ag** siguiendo el procedimiento general en 88% de rendimiento. Se purificó mediante cromatografía en columna flash (98:2 Hexano/AcOEt). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +11$ (c 0.3, CHCl_3). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.58 – 7.49 (m, 2H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 7.41 – 7.20 (m, 6H), 6.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.06 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 1.69 (s, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 158.3, 145.1, 131.7, 131.6, 129.9, 128.3, 128.1, 127.8, 126.6, 126.6, 123.9, 112.9, 94.9, 85.0, 55.2, 50.1, 42.3, 28.4. HRMS (ESI $^+$): m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{O}_1$ [M+H]: 327.1749; encontrado: 327.1757.



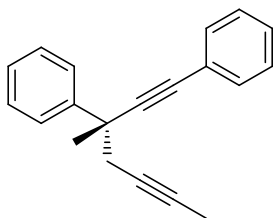
(R,E)-(3-Metilhept-5-en-1-in-1,3-diil)dibenceno 6Aj.

El producto **6Aj** se obtuvo a partir del sulfóxido **5Aj** siguiendo el procedimiento general en 85% de rendimiento. Se purificó mediante cromatografía en columna flash (98:2 Hexano/AcOEt). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +9$ (c 0.62, CHCl_3). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.62 – 7.55 (m, 2H), 7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.37 – 7.29 (m, 5H), 7.25 – 7.23 (m, 1 H), 5.57 – 5.44 (m, 2H), 2.65 – 2.51 (m, 2H), 1.65 – 1.63 (m, 6H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 145.7, 131.7, 128.5, 128.3, 128.2, 127.8, 127.2, 126.4, 126.3, 124.0, 95.2, 83.9, 47.6, 41.0, 28.9, 18.1. HRMS (ESI $^+$): m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}$ [M+H]: 261.1643; encontrado: 261.1650.



(*R,E*)-(3-Metilhex-5-en-1-in-1,3,6-triil)tribenceno 6Ak.

El producto **6Ak** se obtuvo a partir del sulfóxido **5Ak** siguiendo el procedimiento general en 90% de rendimiento. Se purificó mediante cromatografía en columna flash (98:2 Hexano/AcOEt). $[\alpha]_D^{25} +12.1$ (c 0.15, CHCl_3). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.65 – 7.59 (m, 2H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.40 – 7.15 (m, 11H), 6.43 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.23 (ddd, $J = 15.7, 7.6, 6.8$ Hz, 1H), 2.85 – 2.68 (m, 2H), 1.71 (s, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 145.4, 137.7, 133.1, 131.8, 128.5, 128.4, 128.3, 127.9, 127.1, 126.7, 126.6, 126.3, 126.2, 123.9, 94.8, 84.3, 53.5, 48.1, 41.2, 29.0. HRMS (ESI $^+$): m/z calculado para $\text{C}_{50}\text{H}_{23}$ [M+H]: 323.1800; encontrado: 323.1805.



(*R*)-(3-Metilhepta-1,5-diin-1,3-diil)dibenceno 6Al.

El producto **6Al** se obtuvo a partir del sulfóxido **5Al** siguiendo el procedimiento general en 89% de rendimiento. Se purificó mediante cromatografía en columna flash (98:2 Hexano/AcOEt). $[\alpha]_D^{25} +8.2$ (c 0.28, CHCl_3). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.67 – 7.59 (m, 2H), 7.51 – 7.44 (m, 2H), 7.40 – 7.21 (m, 6H), 2.71 (dq, $J = 5.0, 2.5$ Hz, 2H), 1.79 – 1.77 (m, 6H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 144.7, 131.8, 128.2, 127.9, 126.8, 126.3, 125.6, 123.8, 94.8, 83.4, 78.3, 75.8, 53.5, 30.4, 28.1, 3.7. HRMS (ESI $^+$): m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}$ [M+H]: 258.1409; encontrado: 258.1414.

2.7 BIBLIOGRAFÍA.

1. Para revisiones generales, ver: (a) Zhang, L.; Sun, J.; Kozmin, S. A. *Adv. Synt. Cat.* **2006**, *348*, 2271. (b) Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326. (c) Michelet, V.; Toullec, P.Y.; Genêt, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268. (d) L. Isakovic, J. A. Ashenhurst, J. L. Gleason, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4189. (e) P. Li, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16628.
2. M. R. Luzung, J. P. Markham, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 10858.
3. J. Sun, M. P. Conley, L. Zhang, S. Kozmin. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 9705.
4. J. L. García Ruano, M. C. Carreño, M. A. Toledo, M. T. Aranda, J. Fischer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 2736.
5. J. L. García Ruano, A. Parra, J. Alemán, "Sulfur-bearing Lithium Compounds in Modern Synthesis", en *Lithium Compounds in Organic Synthesis. From Fundamentals to Applications*, Editado por R. Luisi y V. Capriati, Wiley, Weinheim, Alemania, 2014, capítulo 8, p. 225-270.
6. I. Pérez, F. Yuste, R. Sánchez-Obregón, R. A. Toscano, J. Alemán, L. Marzo, A. M. Martín Castro, I. Alonso, J. L. García Ruano, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3314.
7. J. L. García Ruano, A. M. M, Martín-Castro, F. Tato, E. Torrente, A. M. Poveda, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 6317.
8. J. L. García Ruano, J. Alemán, A. Parra, L. Marzo, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1577.
9. J. L. García Ruano, L. Marzo, V. Marcos, C. Alvarado, J. Alemán, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 9775.

ANEXOS:
PUBLICACIONES

A straightforward alkylation of Li and Mg metalated heterocycles with sulfonylacetylenes†

Cite this: *Chem. Commun.*, 2015, 51, 346

Received 25th September 2014,
Accepted 5th November 2014

DOI: 10.1039/c4cc07574a

www.rsc.org/chemcomm

Coupling of alkynyl moieties to heterocyclic rings, without using transition metals, can be easily performed by the reaction of aryl or heteroaryl sulfonylacetylenes with heteroaryl-Li compounds or their corresponding less reactive magnesium derivatives.

Heteroarylated acetylenic structures are widespread in the field of materials science, as well as in many biologically interesting compounds¹ (Fig. 1). In the latter field, they are present in a large number of products with biological activity like carlina oxide² (I) with antimicrobial properties, the metabotropic glutamate receptor II,³ related to the learning and memory processes,

or the dopamine receptor (III),⁴ which is used against schizophrenia. Particularly interesting are diheteroarylated acetylenic moieties, like those containing a thienyl residue, which are also present in pharmacologically interesting compounds. Thus, thiophene and furane rings are joined to the triple bond in the tryptase inhibitor IV,⁵ used for treating allergic or inflammatory disorders, whereas thiophene and thiazole form part of the structure of the mGlu5 receptors V.⁶ In addition, the 2,3'-dithiophene-acetylene moiety is present in the IKK-2 inhibitor VI⁷ and in the anti-tumour agent VII.⁸

The most employed methodology for the synthesis of heteroaryl acetylenes involves the use of the well-known Sonogashira reaction,⁹ starting from heterocyclic halides and aryl or heteroaryl acetylenes and using palladium as the catalyst. As an alternative, the direct alkylation of heteroaromatic compounds with alkynyl halides was developed (inverse Sonogashira),¹⁰ but it is restricted to highly activated C-H heterocycles (e.g. thiazole). Very recently, other strategies, like the use of hypervalent iodine reagents with Au^I as the catalyst¹¹ (eqn (a), Scheme 1) and the oxidative cross-coupling of terminal alkynes with heteroarenes,¹² have been reported (eqn (b), Scheme 1). However, the use of the hypervalent iodine is only valid for preparing SiiPr₃ alkynyl derivatives¹¹ and the oxidative cross-coupling¹² is mainly circumscribed to the synthesis of 2-arylalkynyl 5-substituted thiophenes (rather modest yields were obtained with furane and pyrrol derivatives). Thus, these

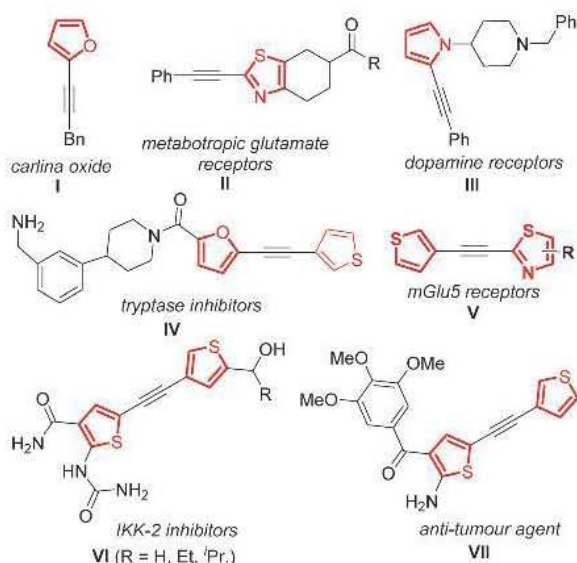


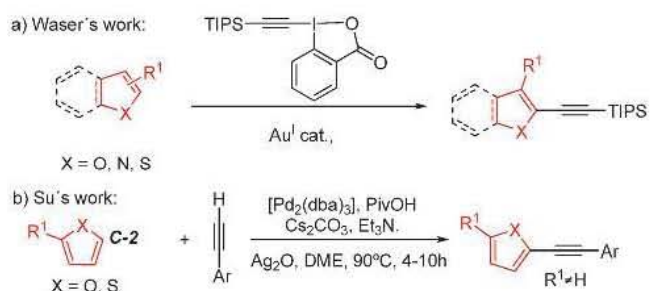
Fig. 1 Heteroaryl alkynes of biological interest.

Departamento de Química Orgánica (Módulo 1), Facultad de Ciencias,
Universidad Autónoma de Madrid, Cantoblanco, 28049-Madrid, Spain.

E-mail: jose.aleman@uam.es, joseluis.garcia.ruano@uam.es;

Web: www.uam.es/jose.aleman

† Electronic supplementary information (ESI) available: Experimental. See DOI: 10.1039/c4cc07574a



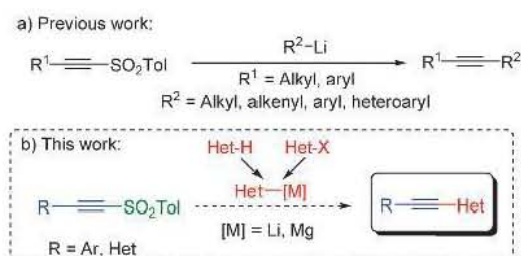
Scheme 1 Recent approaches for the direct alkylation of heterocycles.

methods preclude the synthesis of monosubstituted heterocycles, bearing only the alkynyl moiety, which is the case of many of the compounds shown in Fig. 1. Moreover, these alternative methods cannot be used for incorporating acetylenic chains into the less activated positions or the heterocyclic rings and therefore cannot be considered as general alternatives to the Sonogashira reaction for alkynylating heterocycles.

All these methodologies require the use of transition metals for the formation of the Csp–Csp² bond, which was recognized as a handicap for pharmaceutical companies,¹³ which indicated the convenience of finding alternative methods for C–C coupling, avoiding the use of transition metals as catalysts. In 2012, our group reported the unexpected electrophilic behavior of arylsulfonylacetylenes that undergo an unusual α -attack (*anti*-Michael addition) in reactions with organolithiums, followed by elimination of the ArSO₂[–] moiety to allow the alkynylation of lithiated Csp² or Csp³ (eqn (a), Scheme 2).¹⁴ This transition-metal free methodology was applied regardless of the source of the organolithiums (alkyl-lithium derivatives^{14b} or arenes with activated C–H^{14a}). Our goal in this work is the use of this methodology to prepare different alkynyl heterocycles (eqn (b), Scheme 2), paying special attention to the regioselective synthesis of dialkynyl heterocycles (useful in materials science) and diheteroaryl acetylenes (present in pharmacologically interesting compounds, see Fig. 1). As some of the studied substrates were not stable in the presence of organolithiums, the behavior of the less reactive Grignard reagents was studied, which provided surprisingly good results.

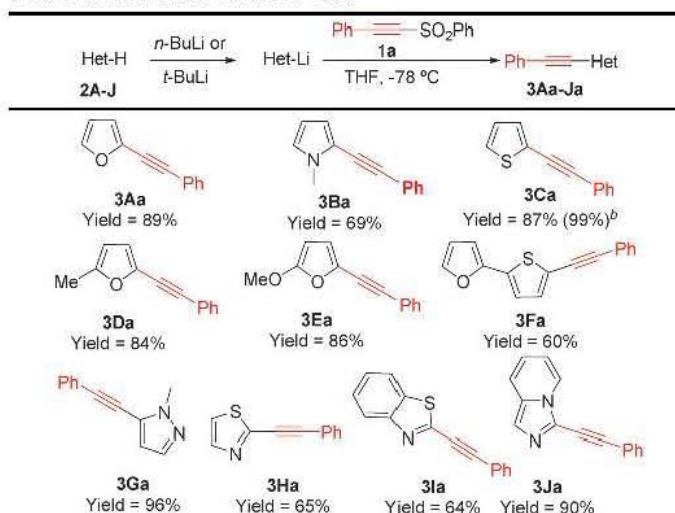
We initiated our study by considering the results previously obtained in the preparation of the 2-phenylethynyl heterocycles **3Aa**, **3Ba**, and **3Ca** (Table 1).^{14a} Typically, the α -lithiation is performed with *n*-BuLi or *t*-BuLi in THF or ether at 0 °C, and the alkynylation with sulfone **1a** at –78 °C in THF.¹⁵ Similar conditions were successfully used to prepare the alkynyl derivatives **3Da** and **3Ea**, from the 2-substituted furanes **2D** and **2E**, in excellent yields (Table 1). At this point, we studied the behavior of **2F** and observed the exclusive formation of **3Fa** in 60% yield (Table 1), evidencing that the activation provided by the thiophene was clearly higher than that of the furane ring. The preparation of other monoalkynylated heterocycles (Table 1), like those derived from *N*-methylpyrazol (**3Ga**), thiazole (**3Ha**), benzothiazole (**3Ia**), and imidazopyridine (**3Ja**), gave excellent yields under smooth conditions. In all the cases, the incorporation of the alkynyl residue only took place in the more activated position.

Our next step was to study the influence of the substituents at the aryl group of *p*-tolylsulfonylacetylenes **1a–g** on the reactivity



Scheme 2 Previous report and present work.

Table 1 Alkynylation of different heterocycles (**2A–M**) based on their C–H activation with *t*-BuLi or *n*-BuLi^a



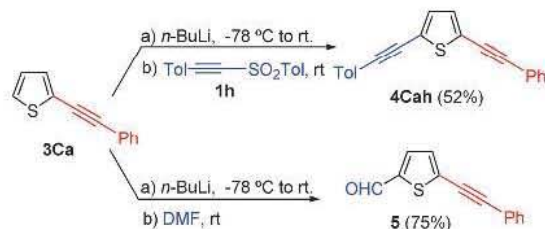
^a All the reactions were performed with 0.2 mmol of **1a** and 0.4 mmol of **2A–J**. ^b Reaction carried out at the 2.34 mmol scale.

Table 2 Reactions of Li-**2A** with the *p*-tolylsulfonylacetylenes **1a–g**^a

Entry	Sulfone	Product	Yield (%)
1	1a (R = C ₆ H ₅)	3Aa	89
2	1b (R = <i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄)	3Ab	58
3	1c (R = <i>p</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄)	3Ac	95
4	1d (R = <i>o</i> -Cl-C ₆ H ₄)	3Ad	76
5	1e (R = Cy)	3Ae	— ^b
6	1f (R = <i>t</i> -Bu)	3Af	— ^b
7	1g (R = TIPS)	3Ag	54

^a All the reactions were performed with 0.2 mmol of **1a–g** and 0.4 mmol of **2A**. ^b Reaction mixtures mainly containing Michael addition products.

of the *anti*-Michael addition. For this study 2-Li furan (Li-**2A**) was chosen to react with different alkynylsulfones under standard conditions shown in Table 1 (THF, –78 °C) in a 10 min reaction (Table 2). Electron donating groups decreased the reactivity (58% yield of **3Ab**, compare entries 1 and 2), whereas electron-withdrawing groups increased it (95% yield of **3Ac**, compare entries 1 and 3), which is not unexpected taking into account the effect of these groups on the electrophilic character of the triple bond. The reaction was also compatible with the presence of *ortho*-substituents (76% yield of **3Ad**, entry 4). The donating character of the alkyl groups could explain the failure of the reactions with **1e** and **1f** to obtain the *anti*-Michael products **3Ae** and **3Af** (entries 5 and 6). The negative influence of the steric effects of these substituents must be less relevant because the even larger TIPS group, present at **1g**, was not a handicap in its reaction with Li-**2A** (**3Ag** is formed in 54% yield, entry 7), probably due to its favourable electronic effects (see later). Compound **3Ag** is important because it can be deprotected and functionalized, thus making possible the preparation of alkyl acetylenes that cannot be obtained by direct reaction.

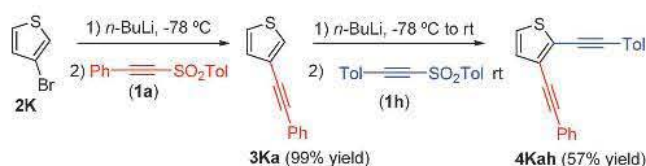


Scheme 3 Functionalization of monoalkynyl heterocycles.

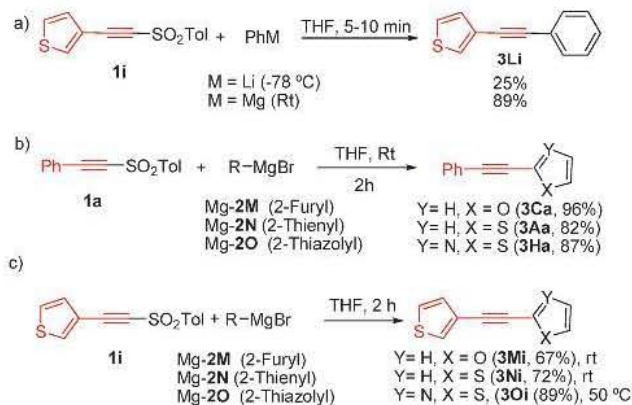
The absence of 2,5-dialkynylfuranes in the reaction mixtures obtained from unsubstituted heterocycles **2** (Tables 1 and 2) suggests the lower reactivity of their monoalkynyl derivatives **3** and allows their use as starting materials in subsequent functionalization processes based on the C–H activation of the other α -position (C-5).¹⁶ In this sense, starting from **3Ca**, we were able to prepare 2,5-dialkynylthiophenes like **4Cah**, bearing two different acetylenic moieties at the activated positions (eqn (b), Scheme 3), which are not easily obtained with other methodologies. The introduction of other electrophiles like CHO by reaction with DMF (**5** in Scheme 3) was also possible. In both cases, the reactions of the monoalkynyl thiophene **3Ca** with the electrophiles were performed at rt (at lower temperatures the reactions did not work), which revealed its lower reactivity with respect to the unsubstituted thiophene **2C**, which could be alkynylated at -78 °C, as was indicated in Table 1.

At this point, we investigated the possibilities of our reaction for introducing the alkynyl moieties into the non-activated positions of the heterocycles, starting from the appropriate haloderivative and generating the corresponding organolithium by lithium–halogen exchange. Thus, starting from 3-bromothiophene (**2K**), the Li–Br exchange with *n*-BuLi took place quickly (less than 15 minutes) at -78 °C (Scheme 4) and was followed by the addition of **1a** at -78 °C that cleanly afforded **3Ka** in almost quantitative yield.¹⁷

The incorporation of a second alkynyl group in the heteroaryl ring of **3Ka** with two activated C–H heterocycles (at C-2 and C-5) would yield dialkynyl thiophenes, the formation of two regioisomers being possible. To our delight, deprotonation of **3Ka** with *n*-BuLi at -78 °C, followed by reaction with the sulfone **1h** at rt, only yielded the 2,3-dialkynyl derivative **4Kah** (57% yield) in a completely regioselective way. The reactivity of **3Ka** and **3Ca**, both monoalkynyl derivatives, was lower (reactions with **1** require rt) than that of the thiophene **2C** (reaction with **1** took place at -78 °C). However, the formation of the organolithiums from **3Ka** and **3Ca** was easier (-78 °C) than from **3C** (0 °C to rt).¹⁸ This suggests a stabilizing influence of the alkynyl group on the organolithium, which decreases its reactivity.¹⁹ The properties and reactivity associated with the spatial proximity of the two acetylenic moieties on C-2 and C-3 of the thiophene ring have been useful in materials science and bionatural products.²⁰

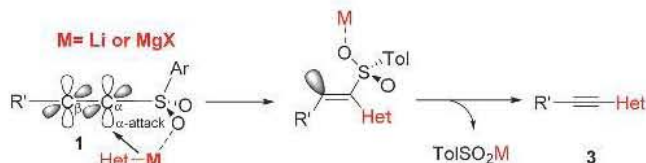


Scheme 4 Double alkylation of 3-bromo thiophene.

Scheme 5 Reaction of sulfones **1a** and **1i** with Grignard compounds.

Once we checked the potential of our method in the synthesis of heteroaryl aryl acetylenes, our next goal was to obtain diheteroaryl acetylenes. The synthesis of these compounds required the preparation of heteroaryl alkynyl sulfones to be used as starting products in reactions with the heteroarylolithiums. We focus our attention on sulfones containing the thiophene ring, like **1i**,²¹ which would give access to the skeleton of the diheteroaryl acetylenes **IV–VII** shown in Fig. 1. Reaction of **1i** with PhLi (Li-**2L**) at -78 °C in THF provided the expected acetylene **3Ka**, but in low yield (25%), along with a large number of unidentified byproducts (eqn (a), Scheme 5). Reactions with other heteroarylolithiums derived from **2M–2O** were even less fruitful. These results suggest that **1i** is not stable in the presence of organolithiums. Taking into account that Grignard reagents are less reactive and, in some cases, more selective than organolithium compounds,²² we studied the reaction of **1i** with PhMgCl (Mg-**2L**). The reaction did not work at -78 °C and 0 °C but **3Ka** was afforded in an excellent 89% yield when it was conducted at rt (eqn (a), Scheme 5). Then we explored the reactivity of different heteroaryl Grignard derivatives (Mg-**2M–O**) with the phenylethynyl sulfone **1a**. These reactions were very clean in all the cases (only one product was detected by NMR in the reaction crudes) yielding alkynes **3Aa**, **3Ca**, and **3Ha** in excellent yields after 2 h at rt (eqn (b), Scheme 5). This reveals that the Grignard reagents, working at rt, are as efficient as the organolithiums at -78 °C in their *anti*-Michael reactions with alkynyl sulfones. Thus, Grignard compounds Mg-**2M**, Mg-**2N**, and Mg-**2O** provided the corresponding diheteroaryl acetylenes (**3Mi** and **3Ni** at rt and **3Oi** at 50 °C) in good yields (decomposition products were not detected), which confirmed the potential of our methodology to prepare diheteroaryl acetylenes (eqn (c), Scheme 5).

The mechanism proposed for the *anti*-Michael reactions of RLi with substituted sulfonylacetylenes¹⁵ (Scheme 6), supported by theoretical calculations, involves the association of the lithium with the sulfinyl oxygens as the previous step of the intramolecular α -attack of the R group on the triple bond and the subsequent elimination of the metal sulfonate (Scheme 6). The ability of the R' to stabilize the carbanionic intermediate would explain the behaviour of the different substrates shown in Table 2. The lower reactivity and chelating ability of Grignard derivatives Mg-**2** with respect to those of Li-**2** could show that the first ones require higher temperatures to obtain good conversions. Moreover, these differences in reactivity also support the nucleophilic character of the α -attack.²³



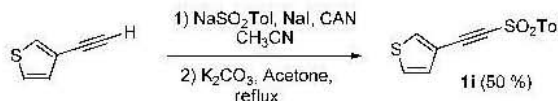
Scheme 6 Mechanistic proposal for the reaction of sulfonylacetylenes **1** with organolithium and organomagnesium reagents.

In conclusion we have demonstrated that the *anti*-Michael addition of RLi or R-MgX²⁴ to sulfonylacetylenes constitutes an efficient methodology to obtain different aryl-heteroaryl and diheteroaryl acetylenes under very mild conditions. The broad scope, excellent yields, and simplicity of the experimental procedure, which does not require transition metals, are the main features of this methodology. The present work can be considered as a general alternative to the Sonogashira reaction in alkylation reactions of heterocycles without using transition metals.

Financial support from the Spanish Government (CTQ2012-35957) is gratefully acknowledged. J. A. thanks the MICINN for a "Ramon y Cajal" contract. I. P. thanks Conacyt-México for a predoctoral fellowship and F. Y. thanks Conacyt-México and DGAPA-UNAM for a sabbatical fellowship. L. M. thanks the Spanish government for a FPU fellowship.

Notes and references

- Acetylene Chemistry: Chemistry, Biology and Material Science*, ed. F. Diederich, P. J. Stang and R. R. Tykwinski, Wiley-VCH, Weinheim, 2005.
- F. Herrmann, R. Hamoud, F. Sporer, A. Tahrani and M. Wink, *Planta Med.*, 2011, **77**, 1905.
- M. Packiarajan, M. Grenon, S. Zorn, A. T. Hopper, A. D. White, G. Chandrasena, X. Pu, R. M. Brodbeck and A. J. Robichaud, *J. Med. Chem.*, 2013, **23**, 4037.
- C. Haubmann, H. Hübner and P. Gmeiner, *J. Med. Chem. Lett.*, 1999, **9**, 3143.
- M. J. Costanzo, S. C. Yabut, H.-C. Zhang, K. B. White, L. de Garavilla, Y. Wang, L. K. Minor, B. A. Tounge, A. N. Barnakov, F. Lewandowski, C. Milligan, J. C. Spurlino, W. M. Abraham, V. Boswell-Smith, C. P. Pagee and B. E. Maryanoff, *J. Med. Chem. Lett.*, 2008, **18**, 2114.
- A. Hopper, A. Sams, M. Graven, K. Gitte, M. Packiarajan and M. Grenon, *US Pat. Appl. Publ.*, US 20110092475 A1 20110421, 2011.
- D. Bonafoux, S. Bonar, L. Christine, M. Clare, A. Donnelly, J. Guzova, N. Kishore, P. Lennon, A. Libby, S. Mathialagan, W. McGhee, S. Rouw, C. Sommers, M. Tollefson, C. Tripp, R. Weier, S. Wolfson and Y. Min, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, **15**, 2870.
- (a) R. Romagnoli, P. G. Baraldi, O. Cruz-Lopez, M. Tolomeo, A. Di Cristina, R. M. Pipitone, S. Grimaudo, J. Balzarini, A. Brancale and E. Hamel, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011, **21**, 2746; (b) G. Liang, S. Aldous, G. Merriman, J. Levell, J. Pribish, J. Cairns, X. Chen, S. Maignan, M. Mathieu, J. Tsay, K. Sides, S. Rebello, B. Whitely, I. Morize and H. W. Pauls, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, **22**, 1049.
- For recent reviews, see: (a) H. Doucet and J.-C. Hiervo, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2007, **46**, 834; (b) R. Chinchilla and C. Nájera, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**, 5084.
- (a) S. H. Kim and S. Chang, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 1868; (b) A. S. Dudnik and V. Gevorgyan, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2010, **49**, 2096; (c) A. S. Dudnik and V. Gevorgyan, *Eur. J. Org. Chem.*, 2010, 6495; (d) I. V. Seregin, V. Ryabova and V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 7742; (e) Y. Gu and X.-M. Wang, *Tetrahedron Lett.*, 2009, **50**, 763; (f) N. Matsuyama, K. Hirano, T. Satoh and M. Miura, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 4156; (g) F. Besselièvre and S. Piguel, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2009, **48**, 9553.
- (a) J. P. Brand, J. Charpentier and J. Waser, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2009, **48**, 9346; (b) J. P. Brand and J. Waser, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2010, **49**, 7304; (c) Y. Li and J. Waser, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2013, **9**, 1763. For a review on the electrophilic alkylation of the same group, see: J. P. Brand and J. Waser, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 4165.
- (a) X. Jie, Y. Shang, P. Hu and W. Su, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2013, **125**, 3718; (b) For other related reactions with indoles, see: L. Yang, L. Zhao and C.-J. Li, *Chem. Commun.*, 2010, **46**, 4184.
- D. J. C. Constable, P. J. Dunn, J. D. Hayler, G. R. Humphrey, J. L. Leazer Jr., R. J. Lindeman, K. Lorenz, J. Manley, B. A. Pearlman, A. Wells, A. Zaks and T. Y. Zhang, *Green Chem.*, 2007, **9**, 411.
- (a) J. L. García Ruano, J. Alemán, L. Marzo, C. Alvarado, M. Tortosa, S. Díaz-Tendero and A. Fraile, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2012, **51**, 2712; (b) J. L. García Ruano, J. Alemán, L. Marzo, C. Alvarado, M. Tortosa, S. Díaz-Tendero and A. Fraile, *Chem. – Eur. J.*, 2012, **18**, 8414.
- These yields were obtained starting from 0.2 mmol of **2A–2C** but the reaction can be scaled up (**3Ca** was obtained in 95% yield on a 2.34 mmol scale).
- Other C–H functionalizations are not selective strategies and a mixture of the two activated positions would be found. Therefore, only substituted thiophenes in the 2 position (with the 2' position free to be activated) can be used as starting materials (see e.g. ref. 12).
- The standard reaction time for the Br–Li exchange process was 15 minutes. Longer reaction times for the Br–Li exchange gave equilibria of 3-Li-**2K** and 2-Li-**2K**, and consequently the corresponding mixture of monoalkynyl derivatives was formed.
- This was confirmed by studying deuteration reactions at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ of the Li carbanions generated from **3Ca** and **3Ka** at the same temperature. This results in the exclusive formation of the **5-D** and **2-D** derivatives respectively. The reaction of thiophene with *n*-BuLi at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ only yielded decomposition products, presumably due to the opening of the ring with the organolithium (see e.g. K. Chernichenko, N. Emelyanov, I. Gridnev and V. G. Nenajdenko, *Tetrahedron*, 2011, **67**, 6812), whereas the reaction at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ produces its 2-Li derivative (insensitive to the opening), which is quantitatively deuterated with ND₄Cl.
- It can be explained by assuming an $-I$ effect of the alkynyl group (weaker for longer distance) that stabilizes the lithium carbanion but reduces its reactivity. The complete regioselectivity observed in the alkylation reaction of **3Ka** indicates that this stabilization is clearly higher for C(2)–Li than for C(5)–Li, which supports the above statement. Another possible explanation of this regioselectivity would involve the formation of a mixture of C(2)–Li and C(5)–Li derivatives of **3Ka**, with the first one being the most reactive. Nevertheless this could be discarded by the exclusive deuteration at C-2 observed by protonation with ND₄Cl (see ref. 18).
- For materials science, see: (a) P.-L. T. Boudreault, J. W. Hennek, S. Loser, R. Ponce Ortiz, B. J. Eckstein, A. Facchetti and T. J. Marks, *Chem. Mater.*, 2012, **24**, 2929; (b) M. J. O'Connor, R. B. Yelle, L. N. Zakharov and M. M. Haley, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 4424. For organic synthesis, see: (c) S. Naoe, Y. Suzuki, K. Hirano, Y. Inaba, S. Oishi, N. Fujii and H. Ohno, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 4907; (d) M. M. Hansmann, M. Rudolph, F. Rominger, A. Stephen and K. Hashmi, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2013, **52**, 2593.
- Sulfone **1i** was prepared in two steps from the commercially available 3-ethynyl thiophene by reaction with sodium toluene sulfinate and NaI in the presence of CAN, followed by reaction with K₂CO₃ in refluxing acetone, according to the procedure reported by Nair *et al.* (V. Nair, A. Augustine and T. D. Suja, *Synthesis*, 2002, 2259). Other heteroarylsulfonyl acetylenes could not be prepared by this procedure, because the starting ethynyl derivatives are not commercially available. We have tried to prepare them, but in the isolation step we found serious problems due to their high volatility.



- (a) P. Knochel, W. Dohle, N. Gommermann, F. F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis and V. A. Vu, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2003, **42**, 4302; (b) H. Ila, O. Baron, A. J. Wagner and P. Knochel, *Chem. Commun.*, 2006, 583. For a precedent of the alkylation of Grignards with alkynyl sulfones, see: R. L. Smorada and W. E. Truce, *J. Org. Chem.*, 1979, **44**, 3444.
- The radical character suggested for the α -addition would not explain the lower reactivity of the Grignard derivatives (see: J. L. García Ruano, J. Alemán, A. Parra and L. Marzo, *Eur. J. Org. Chem.*, 2014, 1577).
- We are currently working on a full article concerning the use of the Grignard reagents in alkylation reactions with sulfonyl acetylenes, which will be published in the near future.

DOI: 10.1002/ejoc.201500004

Synthesis of Enantiopure 1,5-Enynes and 1,5-Diynes with Propargylic Quaternary Centers

Ignacio Pérez,^[a] Francisco Yuste,^{*[a]} Rubén Sánchez-Obregón,^[a] Rubén A. Toscano,^[a] José Alemán,^[b] Leyre Marzo,^[b] Ana M. Martín Castro,^[b] Inés Alonso,^[b] and José Luis García Ruano^{*[b]}

Keywords: Alkynes / Chiral auxiliaries / Diastereoselectivity / Sulfoxides / Enynes

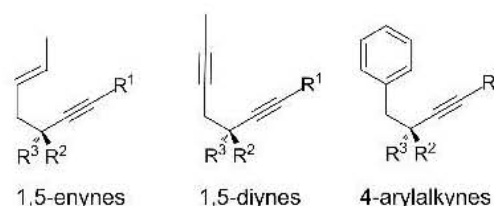
Diastereoselective quaternization of *ortho*-sulfinylbenzyl-methylpropargylic carbanions has been carried out with various allylic, propargylic, and benzylic halides. The stereoselectivity is efficiently controlled by the sulfinyl group, act-

ing as a remote chiral auxiliary. Desulfinylation of the resulting compounds with *t*BuLi provides access to enantiopure 1,5-enynes, 1,5-diynes, and 4-arylalkynes bearing all-carbon quaternary propargylic centers.

Introduction

1,5-Enynes,^[1] 1,5-diynes,^[2] and β -arylalkynes^[3] are important compounds that are widely used as starting materials in cyclization processes catalyzed by transition metals.^[4] The presence of a quaternary center in the carbon fragment connecting the two π -systems (Scheme 1) is usually required for improving the reactivity by the Thorpe–Ingold effect.^[5] In most of the studied cases this is not a stereogenic center ($R^2 = R^3 = \text{Me}$ or CO_2Me), which seriously limits the scope of the reactions. To overcome this limitation, it would be beneficial to start from configurationally homogeneous enynes or diynes containing quaternary centers ($R^2 \neq R^3$, Scheme 1) which, in turn, would allow a study of the control exerted by the configuration of this center on the stereoselectivity of the intramolecular cyclizations. The degree of stereocontrol would likely increase in concert with an increasing difference in the size of the substituents.

The development of new methods for the asymmetric synthesis of quaternary carbon centers, especially those bearing only carbon substituents, is a challenge that has recently attracted the interest of many research groups,^[6] who have investigated the behavior of different chiral auxiliaries and catalysts. Carbanions derived from [2-(*p*-tolylsulfinyl)ethyl]benzene^[7] are known to be very efficient in the



Scheme 1. Useful alkynes for cyclization reactions catalyzed by transition metals.

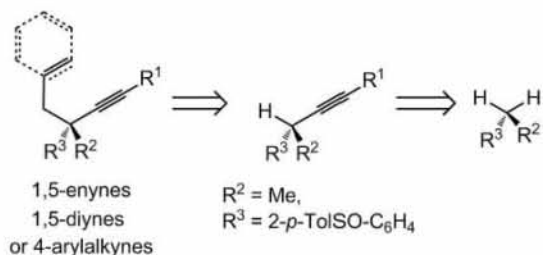
configurational control of many of their reactions with different electrophiles.^[8] However, their alkyl derivatives failed in the synthesis of all-carbon quaternary benzylic centers. This failure must be due to acidity problems, because the stereoselective quaternization of 2-alkyl-2-[2-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl]acetone nitriles with different alkylating electrophiles was possible.^[9] Indeed, such a quaternization enabled us to synthesize 1,6-enynes and their use thereof in asymmetric Pauson–Khand cyclization processes.^[10] However, the efficiency of the sulfinyl group for controlling the stereoselectivity of these cycloadditions was rather moderate, perhaps because the quaternary center was too far from the two multiple bonds. In this regard, the compounds depicted in Scheme 1, bearing propargylic quaternary carbon centers, should be more efficient; however, to our knowledge, such compounds have not been reported in optically pure form. The preparation of enantiopure all-carbon propargylic quaternary centers has mainly been effected by S_N2' processes involving the catalyzed reactions of alkynylaluminum compounds on activated *gem*-disubstituted olefins (trisubstituted allylic phosphates).^[11] However, these reactions can only provide 1,4-enynes. In this paper, we describe the first stereocontrolled quaternization of appropriate propargylic tertiary carbanions (Scheme 2) with highly reactive halides (propenyl, propargyl, or benzyl halides), which

[a] Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Cd. Universitaria, Coyoacán 04510, México D. F.
E-mail: yustef@unam.mx
www.iquimica.unam.mx/FY

[b] Departamento de Química Orgánica (módulo 1), Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de Madrid, 28049 Madrid, Spain
E-mail: joseluis.garcia.ruano@uam.es
www.uam.es/JLGR

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201500004>.

remote sulfinyl group, acting as chiral auxiliary, is mainly responsible for the stereoselectivity control. These reactions provide compounds of Scheme 1, bearing enantiopure all-carbon quaternary propargylic centers integrated in 1,5-enyne, 1,5-diyne, or β -aryllalkyne structures.



Scheme 2. Retro-synthesis for compounds shown in Scheme 1.

Results and Discussion

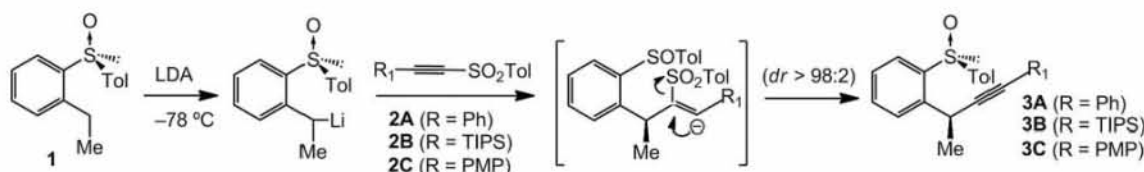
Our synthetic sequence started from the benzylic lithium carbanions derived from (*S*)-2-*p*-tolylsulfinyl ethylbenzene (**1**), which are known to be very efficient in incorporating many electrophiles in a completely stereoselective manner. To alkynylate the benzylic position, we used arylsulfonyl-acetylenes, which are excellent alkynylating reagents of diverse organolithium compounds.^[12] These sulfones undergo nucleophilic addition at the α -position (instead of the expected conjugated addition) followed by elimination of the sulfonyl group,^[13] thus regenerating the triple bond (Scheme 3). For example, benzyllithium derivatives readily undergo such alkynylation reactions.^[14] Thus, reaction of **1** with lithium diisopropylamide (LDA) and subsequent addition of the sulfonyl acetylenes **2A–C** gave the alkynylation products (**3A–C**, Scheme 3) in good yields and very high stereoselectivity (only one diastereoisomer was detected by NMR analysis).

Lithium benzylcarbanions derived from sulfoxides **3A–C** were readily obtained by reaction with LDA at -78°C in tetrahydrofuran (THF) (Table 1). The formation of these carbanions is very rapid (complete in ca. 15 min) and can be easily recognized because of their intense coloration.^[15] The electrophilic agents (alkyl halides) were then added at -78°C and that temperature was maintained until the coloration disappeared (0.5 to 12 h). The first reaction that was studied was that of **3A** with EtBr. Only complex mixtures that did not contain the desired product were obtained, irrespective of the variation of both reaction times and temperatures. Analogous unsuccessful results were ob-

tained with *n*BuBr. The reaction of **3A** with benzyl bromide **4a** however, provided a 9:1 mixture of the benzylated products (**5Aa/5'Aa**), from which diastereomerically pure **5Aa** was isolated in 70% yield (Table 1, entry 1),^[16] after chromatographic separation. Similarly satisfactory results were obtained in the reactions of **3A** with **4b** and **4c**, affording mixtures **5Ab/5'Ab** and **5Ac/5'Ac**, respectively (entries 2 and 3). In contrast, only moderate product yields were obtained starting from the 2-nitro-derivative **4d** (entry 4) and even lower product yields resulted from 4-nitrobenzyl bromide **4e** (entry 5). The influence of the substituents on the reaction times (cf. entries 2 and 5) is not clear, but in any case, it is not large.^[17] The use of benzyl chlorides (entries 6–10) instead of bromides as starting materials had a significant influence on the reactivity, with chlorides being less reactive than bromides (cf. entries 1 and 6) and providing lower yields. Finally, we studied the influence of increasing the amount of the electrophile on the course of the reaction. As expected, the use of an excess of benzyl bromide (5 equiv.) reduced the reaction time and increased the yield (cf. entries 1 and 11). Given that the excess of electrophile can be recovered, this modification could be useful in some cases.

Concerning the stereoselectivity, the use of bromides led to higher *de* than the use of the corresponding chlorides (cf. Table 1, entries 1 and 6 or 5 and 7), and use of substrates with a nitro group strongly decreased the stereoselectivity (cf. entry 1 with 4, or 6 with 7), whereas substrates with electron-donating groups increased the stereoselectivity (cf. entry 1 with 3 or 6 with 9). The use of allylic halides (**4i–k**, entries 12–14) as electrophiles provided even better results (yields and stereoselectivities) than with benzyl bromides, thus providing a simple route to obtain diastereomerically pure 1,5-enynes **5Ai–Ak** in good yields. Reactions were also satisfactory with propargylic bromide **4l**, which afforded diastereomerically pure (by NMR) 1,5-diyne **5Al** in 67% yield (entry 15).^[18] Finally, we studied the influence of the substituents at the triple bond at **3** on the course of the reaction. Compounds **3B** and **3C** reacted with **4b** to provide moderate yields of **5Bb** and **5Cb**, respectively (entries 16 and 17). The most significant difference of these reactions with respect to those of **4b** with **3A** (entry 2) was the strong decrease in the diastereoselectivity observed in reactions with the TIPS derivative **3B** (entry 16). This result suggests a negative influence of the size of the substituent on the stereoselectivity (see below).

Having investigated the scope of this two-step sequence for stereoselective quaternization of the benzylic carbon of **1**, which was used as a chiral template, we investigated the



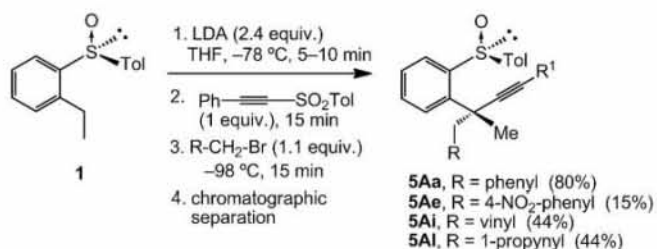
Scheme 3. Stereoselective alkynylation of sulfinylbenzyl carbanions with alkynyl sulfones.

Table 1. Reactions of sulfoxide **3A–C** with electrophiles **4a–l**.

Entry	R ¹	R ²	Products (<i>dr</i>) ^[a]	Time [h]	Yield [%] ^[b]
1	Ph (3A)	Ph- (4a)	5Aa/5'Aa (9:1)	2	70
2	Ph (3A)	4-NC-C ₆ H ₄ - (4b)	5Ab/5'Ab (8:1)	1	78
3	Ph (3A)	3-MeO-C ₆ H ₄ - (4c)	5Ac/5'Ac (13:1)	1	75
4	Ph (3A)	2-NO ₂ -C ₆ H ₄ - (4d)	5Ad/5'Ad (3:1)	2	51
5	Ph (3A)	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ - (4e)	5Ae/5'Ae (4:1)	12	24
6	Ph (3A)	Ph- (4a) ^[c]	5Aa/5'Aa (5:1)	4	50
7	Ph (3A)	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ - (4e) ^[c]	5Ae/5'Ae (2:1)	4	12
8	Ph (3A)	2-MeO-4-NO ₂ -C ₆ H ₃ - (4f) ^[c]	5Af/5'Af (6:1)	2	51
9	Ph (3A)	4-MeO-C ₆ H ₄ - (4g) ^[c]	5Ag/5'Ag (13:1)	12	40
10	Ph (3A)	4-Me-3-NO ₂ -C ₆ H ₄ (4h) ^[c]	5Ah/5'Ah (3:1)	2	42
11	Ph (3A)	Ph- (4a) ^[d]	5Aa/5'Aa (9:1)	0.25	80
12	Ph (3A)	CH ₂ =CH- (4i)	5Ai/5'Ai (15:1)	0.5	84
13	Ph (3A)	Me-CH=CH- (4j)	5Aj/5'Aj (12:1)	1	72
14	Ph (3A)	Ph-CH=CH- (4k)	5Ak/5'Ak (8:1)	2	83
15	Ph (3A)	Me-C≡C- (4l)	5Al/5'Al (>98:2)	0.5	67
16	TIPS (3B)	4-NC-C ₆ H ₄ - (4b)	5Bb/5'Bb (2:1)	2	40
17	PMP (3C)	4-NC-C ₆ H ₄ - (4b)	5Cb/5'Cb (9:1)	12	41

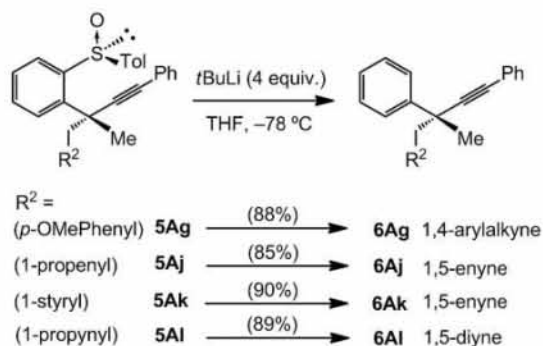
[a] Determined by integration of well-separated signals in the ¹H NMR spectra of the crude reaction. [b] Isolated yield of the major diastereoisomer after purification. [c] Reactions carried out with benzyl chlorides instead of benzyl bromides. [d] Benzyl bromide (**4a**; 5 equiv.) was used.

possibility of improving the yield by using a one-pot process, without isolating the intermediate **3**. In this sense, the crude mixture obtained from the reaction of the benzyl carbanion derived from **1** with phenylethynyl *p*-tolyl sulfone in THF at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, was cooled to $-98\text{ }^{\circ}\text{C}$ and then added to benzyl bromide **4a**. A similar mixture of **5Aa** and **5'Aa** to that obtained previously (Table 1, entry 1) was obtained. After chromatographic separation, the major product **5Aa** was isolated in 80% yield (Scheme 4), which was slightly better than that obtained in the two-step sequence. However, no improvement in the yield of **5Ae** (24%; Table 1, entry 5) was achieved by using the one pot sequence (15%; Scheme 4). Analogous unsuccessful results were obtained in reactions with **4i** and **4l** (Scheme 4), which both resulted in lower yields than those observed by using the two-step sequence (Table 1, entries 12 and 15).

Scheme 4. One-pot synthesis of quaternary propargylic compounds **5**.

To obtain the enantiomerically pure 1,4-arylalkynes, 1,5-enynes, and 1,5-diyne, bearing an all-carbon quaternary

center at the propargylic position, it was necessary to remove efficiently the sulfinyl group from **5**.^[19] Desulfinylation with *t*BuLi (excess) is a procedure that has been shown to be efficient for many compounds with similar structures studied in our group.^[14] In this case, we have illustrated the applicability of this procedure in the preparation of the **6Aj** and **6Ak** (1,5-enynes), **6Al** (1,5-diyne), and **6Ag** (1,4-arylalkyne) (Scheme 5).

Scheme 5. Desulfinylation of **5** to obtain 1,4-arylalkynes, 1,5-enynes, and 1,5-diyne.

The absolute configuration of the major diastereoisomer **5Aa** was unequivocally established as (*S*,*S*) by X-ray diffraction studies (see Scheme 6).^[20] Taking into account the similarities in the ¹H and ¹³C NMR spectra of the different isomers **5** listed in Table 1, and the identical experimen-

conditions used in their preparation, the same configuration has been assigned to the major isomer obtained in all cases. On this basis, we propose the stereochemical course indicated in Scheme 6. According to our previous DFT calculations,^[21] *ortho*-sulfinylated benzyl carbanions are strongly stabilized by forming a hydrogen bond with *i*Pr₂NH after abstraction of the proton. Starting from compounds (*S_S*,*R*)-**3**, the structure of intermediates **A** and **B**^[22] were optimized (see the Supporting Information). The formation of the former would be kinetically favored by assuming the association of LDA to the sulfinyl oxygen in a step prior to the intramolecular deprotonation of the benzylic position. In this case, the charge seems to be mainly localized towards the alkyne moiety, according to the hydrogen bond found in this position with the amine. This situation enhances the flexibility of the complex and would favor the approach of the electrophile from the *Re*-face of the carbanion, leading to the predominant formation of the (*S_S*,*S*)-**5** diastereoisomers.^[23] The alternative intermediate **B**, with the methyl group *syn* to the sulfinyl group, was found to be as stable as intermediate **A**, but with the charge localized more at the benzylic position, which is now involved in the hydrogen bond with the amine. The approach of the electrophile to the less hindered lower *Re*-face (*anti* to the metal and its ligands) would also lead to the formation of the (*S_S*,*S*)-**5** diastereoisomers. According to the results presented in Table 1, starting from the carbanion derived from **3A**, we have obtained quite different diastereomeric mixtures depending on the nature of the electrophile, ranging from *de* >98% (**4i**; entry 15) to 33% (**4e**; entry 7). These differences will presumably be related to the lower reactivity of some electrophiles because of steric factors (like those with **3B**), the nature of the halogen (chlorides less reactive than bromides), or, in some cases, decreasing stability of the lithiated intermediate **A** by association of the metal to the lone electron pairs present in some func-

tional groups (nitro derivatives). All these factors can activate alternative routes producing the (*S_S*,*R*)-**5'** diastereoisomers.

Conclusions

We have reported the quaternization of propargyl benzylic carbon centers with benzyl, allyl, and propargyl halides, and demonstrated the efficiency of a remote sulfinyl group in controlling the stereoselectivity of these reactions. Thus, a simple route to the preparation of enantiomerically pure 4-arylalkynes, 1,5-enynes, and 1,5-diynes, bearing a quaternary carbon at the propargylic position, has become available.

Experimental Section

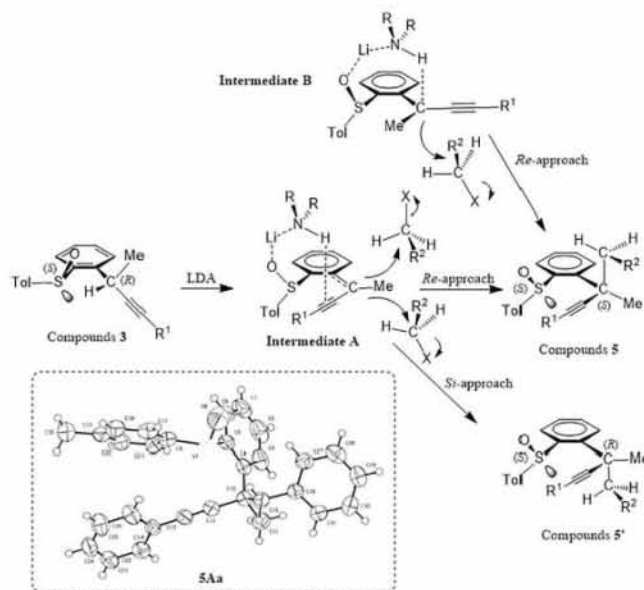
General Methods: Melting points were determined with a Culatti melting-point apparatus in open capillary tubes and are uncorrected. All moisture-sensitive reactions were performed in flame-dried glassware equipped with rubber septa under a positive pressure of argon and monitored by TLC. Solvents were dried according to reported procedures. Flash chromatography was performed by using silica gel 60 (230–400 mesh ASTM). The ¹H and ¹³C NMR spectra were obtained at 300 and 75 MHz, respectively, at room temperature in CDCl₃ using TMS as internal standard. Mass spectra were measured at 70 eV and 190 °C. Compounds **3A–C** were prepared according to previously reported procedures.^[14]

Quaternization Reactions of Sulfoxides **3A–C; General Procedure:** Over a solution of LDA previously prepared from *n*BuLi (2.3 M in hexane, 0.139 mL, 0.32 mmol, 1.1 equiv.) and diisopropylamine (0.522 mmol, 1.8 equiv.) in THF (2 mL) at –78 °C, a solution of sulfoxide **3A–C** (0.29 mmol, 1 equiv.) in THF (2 mL) was added. After 15 min, a solution of the alkyl bromide (or chloride) **4** (0.32 mmol, 1.1 equiv.) in THF (1 mL) was added. When the reaction was complete (TLC), a saturated aqueous NH₄Cl was added and the mixture was extracted with EtOAc (3 × 5 mL). The combined organic layers were dried with Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography.

1-[2-[(*R/S*)-2-Methyl-1,4-diphenylbut-3-yn-2-yl]-(*S*)-phenylsulfinyl]-4-methylbenzene (5Aa/5'Aa**):** The major diastereoisomer **5Aa** was obtained from **3A** (from the 9:1 diastereomeric mixture resulting from the application of Procedure A to bromide **4a**) after flash chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc, 60:1) as a yellow solid (m.p. 117–121 °C) in 70% yield. Under these conditions, the minor isomer **5'Aa** could also be isolated in diastereomerically pure form and it was characterized by NMR spectroscopy.

Major Diastereoisomer **5Aa:** ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.87–7.44 (m, 1 H), 7.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.44–7.40 (m, 2 H), 7.27–7.06 (m, 13 H), 3.66 (d, *J* = 13.3 Hz, 1 H), 3.46 (d, *J* = 13.2 Hz, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 1.83 (s, 3 H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 146.0, 144.2, 142.9, 142.2, 140.4, 136.6, 131.3, 131.2, 131.0, 129.4, 129.3, 128.9, 127.9, 127.9, 127.7, 126.8, 126.2, 125.9, 123.1, 96.3, 86.2, 50.2, 40.4, 29.7, 21.2 ppm. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd. for C₃₀H₂₆OSNa [M + Na] 457.1588; found 457.1592.

Minor Diastereoisomer **5'Aa:** ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.95–7.92 (m, 1 H), 7.62–7.59 (m, 2 H), 7.45–7.06 (m, 15 H), 3.59 (d, *J* = 13.1 Hz, 1 H), 3.30 (d, *J* = 13.1 Hz, 1 H), 2.37 (s, 3 H),



Scheme 6. Mechanistic proposal and ORTEP structure of **5Aa**.

1.90 (s, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 145.3, 144.4, 142.9, 140.7, 137.0, 131.5, 130.9, 129.7, 129.5, 129.5, 128.8, 128.3, 128.2, 128.0, 127.4, 126.8, 126.0, 123.3, 94.7, 87.1, 49.7, 42.2, 30.4, 21.3 ppm.

Supporting Information (see footnote on the first page of this article): Characterization of all compounds and theoretical calculations.

Acknowledgments

The authors thank M. I. Chávez, E. García-Ríos, E. Huerta, R. Patiño, M. A. Peña, F. J. Pérez, B. Quiroz, H. Ríos, and L. Velasco for their technical assistance and to Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT-México) for a doctoral fellowship to I. P. The authors also thank Prof. Joseph M. Muchowski for reviewing the manuscript. Financial support of this work by the Spanish Ministerio de Economía y Competitividad (MEC) (grant number CTQ-2012-35957) is gratefully acknowledged. J. A. acknowledges a Ramón y Cajal contract with the Spanish Government.

- For selected papers, see: a) V. Mamane, T. Gress, H. Krause, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8654; b) Y. Harrak, C. Blaszkyowski, M. Bernard, K. Cariou, E. Mainetti, V. Mouries, A. L. Dhimane, L. Fensterbank, M. Malacria, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8656; c) M. R. Luzung, J. P. Markham, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10858; d) E. Tudela, J. Gonzalez, R. Vicente, J. Santamaria, M. A. Rodriguez, A. Ballesteros, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 12097; e) M. J. Ardolino, M. S. Eno, J. P. Morken, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3413.
- For some selected works, see: a) T. Shibata, N. Nakagawa, Y. Ueno, K. Endo, *Organometallics* **2008**, *27*, 1342; b) J. Sun, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13512; c) B. Ramanaathan, A. J. Keith, D. Armstrong, A. L. Odom, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2957; d) S. Sugawara, K. Uemura, N. Tsukada, Y. Inoue, *J. Mol. Catal. A* **2003**, *195*, 55.
- 2-Aryl-alkynes have been used as starting materials for the synthesis of indenones; for a review, see: a) G. Qiu, J. Wu, *Synlett* **2014**, *25*, 2703. They have been used also for the synthesis of enynes, see: b) O. S. Morozov, A. F. Asachenko, D. V. Antonov, V. S. Kochurov, D. Y. Paraschuk, M. S. Nechaev, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2671.
- For general reviews, see: a) L. Zhang, J. Sun, S. A. Kozmin, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2271; b) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326; c) V. Michelet, P. Y. Toullec, J. P. Genêt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4338; d) L. Isakovic, J. A. Ashenhurst, J. L. Gleason, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4189; e) P. Li, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16628.
- a) R. M. Beesley, C. K. Ingold, J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc. Trans.* **1915**, *107*, 1080; b) S. M. Bachrach, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2466; c) Y. Coquerel, J. P. Deprés, A. E. Greene, J. Philouze, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *659*, 176; d) J. H. Rigby, V. Sainte Claire, *Synth. Commun.* **2012**, *25*, 4115.
- For reviews on the asymmetric creation of quaternary carbon centers, see: a) B. M. Trost, C. Jiang, *Synthesis* **2006**, 369; b) J. Christoffers, A. Baro, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1473; c) J. Christoffers, A. Baro, *Quaternary Stereocenters: Challenges and Solutions for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2005**; d) E. J. Corey, A. Guzman-Perez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 388; *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2092; e) K. Fuji, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2037; for other recent references, see: f) P. G. Cozzi, R. Hilgraf, N. Zimmermann, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5969; g) A. Steven, L. E. Overman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5488; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5584; h) Y. Kita, H. Fujioka, *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 701.
- a) J. L. García Ruano, M. C. Carreño, M. A. Toledo, J. M. Aguirre, M. T. Aranda, J. Fischer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2736; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2848; b) J. L. García Ruano, J. Alemán, M. T. Aranda, M. J. Arevalo, A. Padwa, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 19; c) S. Fustero, C. del Pozo, S. Catalán, J. Alemán, A. Parra, V. Marcos, J. L. García Ruano, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 641; d) J. L. García Ruano, C. Schöpping, C. Alvarado, J. Alemán, *Chem. Eur. J.* **2010**, *30*, 8968.
- J. L. García Ruano, A. Parra, J. Alemán, "Sulfur-Bearing Lithium Compounds in Modern Synthesis", in: *Lithium Compounds in Organic Synthesis* (Eds.: R. Luisi, V. Capriati), Wiley, Weinheim, Germany, **2014**, chapter 8, pp. 225–270.
- a) J. L. García Ruano, A. M. Martín-Castro, F. Tato, E. Torrente, A. M. Poveda, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6317; b) J. L. García Ruano, A. M. Martín-Castro, E. Torrente, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3597.
- J. L. García Ruano, E. Torrente, A. Parra, J. Alemán, A. M. Martín-Castro, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6583.
- J. A. Dabrowski, F. Gao, A. M. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4778.
- a) J. L. García Ruano, J. Alemán, L. Marzo, C. Alvarado, M. Tortosa, S. Díaz-Tendero, A. Fraile, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2712; b) J. L. García Ruano, J. Alemán, L. Marzo, C. Alvarado, M. Tortosa, S. Díaz-Tendero, A. Fraile, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8414; c) L. Marzo, A. Parra, M. Frias, J. Alemán, J. L. García Ruano, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4405; d) L. Marzo, J. Alemán, J. L. García Ruano, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2013**, *188*, 403; e) L. Marzo, I. Pérez, F. Yuste, J. Alemán, J. L. García Ruano, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 346.
- For a review of sulfonyl acetylenes as alkynylating reagents, see: J. L. García Ruano, J. Alemán, A. Parra, L. Marzo, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1577.
- J. L. García Ruano, L. Marzo, V. Marcos, C. Alvarado, J. Alemán, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9775.
- The contribution of the triple bond to the stability of these carbanions would explain their rapid formation, as well as the success in their quaternization, which is not possible from other tertiary dialkylbenzyl carbanions.
- The minor diastereoisomer could also be obtained in diastereomerically pure form by chromatographic separation ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 60:1) of the mixture.
- Reaction times could not be the best criteria for evaluating the reactivity. We suspect that stability of the carbanions derived from **3A-C** is very low and that they decompose when they are not able to react quickly with the electrophile. Thus, the yields will not necessarily be improved upon extending the reaction times. In consequence, yields could be better than reaction times as indicators of the reactivity.
- We have also studied the behavior of the ethyl 2-bromoacetate with excellent results (65% yield and *de* higher than 90%) providing alkynes with homochiral quaternary propargylic carbons, which could be interesting for asymmetric synthesis studies involving triple bonds.
- For desulfonylation processes involving organometallic species, see: a) M. Annunziata, M. Capozzi, C. Cardellicchio, F. Naso, P. Tortorella, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2843; b) M. Annunziata, M. Capozzi, F. Capitelli, C. Cardellicchio, *Cryst. Growth Des.* **2014**, *14*, 5442 and references cited therein.
- CCDC-1048925 (for **5Aa**) contains the supplementary crystallographic data (see SI for more details). These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.
- Y. Arroyo, A. Meana, M. A. Sanz-Tejedor, I. Alonso, J. L. García Ruano, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9874.
- In the model structure of intermediates **A** and **B** used for calculations, the tolyl group was changed into a Ph and Me_2O and Me_2NH were used as simplified lithium ligands (see the Supporting Information for details).

[23] A similar situation in which electronic effects, instead of only steric effects, mainly control the stability of transition states has been found in the case of fluorinated benzyl carbanions (Y. Arroyo, M. A. Sanz-Tejedor, A. Parra, I. Alonso, J. L. García Ruano, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6970). Transition states arising from the approach of the electrophile from the *Re* face of the benzylic position, *syn* to the metal and its ligands and

in *anti* conformation with respect to the more densely charged group (fluorine atom in that case or alkyne in the present case), probably to minimize dipole moment, was found to be more stable in all cases.

Received: January 9, 2015
Published Online: April 17, 2015