



Universidad de Oviedo

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica

**NUEVOS PROCESOS SINTÉTICOS
ORGANOCATALIZADOS Y EN AUSENCIA DE
METALES**

Tesis Doctoral

BELÉN POLADURA VALLINA

-Oviedo 2014-

RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: Nuevos Procesos Sintéticos Organocatalizados y en Ausencia	Inglés: Novel Organocatalyzed and Metal Free Synthetic Processes
2.- Autor	
Nombre: Belén Poladura Vallina	
Programa de Doctorado: Síntesis y Reactividad Química	
Órgano responsable: Universidad de Oviedo	

RESUMEN (en español)

A lo largo de esta Memoria se describe el estudio de nuevos procesos que permiten la obtención de compuestos de elevado interés sintético, como pueden ser las cetonas α -sulfeniladas, acetatos vinílicos y derivados de aminoalcoholes enantiopuros.

Así, en el primer capítulo se describe la reacción de α -sulfenilación de cetonas cíclicas empleando disulfuro de tetrametilthiouram como agente sulfenilante, promovido por la guanidina bicíclica 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (TBD). Este proceso ha permitido la desimetrización de ciclohexanonas proquirales sustituidas en posición 4. Por otro lado, también se ha estudiado un método de desprotección de las cetonas α -sulfeniladas que permitió aislar los correspondientes 1,2-mercaptoalcoholes.

En el segundo capítulo se recogen los resultados obtenidos en la síntesis de acetatos vinílicos mediante un proceso de oxidación tipo Baeyer-Villiger de metilcetonas α,β -insaturadas empleando Oxone® como agente oxidante. Otros aspectos de la reacción, como el curso estereoquímico, han sido ampliamente estudiados, constatando que el proceso tiene lugar con retención de la configuración de los productos de partida.

En el tercer capítulo se exponen los resultados referentes a la apertura asimétrica de meso-aziridinas empleando como nucleófilo ácido benzoico y (S)-TRIP como organocatalizador. Este nuevo proceso organocatalizado ha permitido llevar a cabo la síntesis de derivados de 1,2-aminoalcoholes enantiopuros.

RESUMEN (en Inglés)

This work describes the study of novel synthetic processes to obtain compounds of high synthetic interest like α -sulfenilated ketones, vinyl acetates and enantiopure aminoalcohol derivatives.

Chapter 1 describes the α -sulfenilation reaction of cyclic ketones using tetramethylthiuram disulfide as sulfenilated agent promoted by the bicyclic guanidine 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene (TBD). This process allows the desymetrization of prochiral 4-sustituted cyclohexanones. Also, a method for the successive deprotection of the α -sulfenilated ketones, to afford the 1,2-mercaptoalcohols has been studied.

Chapter 2 summarizes the results from the synthesis of vinyl acetates trough a

Baeyer-Villiger type oxidation processes of α,β -insaturated methylketones using Oxone® as oxidant. Further aspects of the reaction, like the study of the stereochemistry course, have also been reported.

In Chapter 3, the results of the asymmetric ring-opening of meso-aziridines employing benzoic acid as nucleophile and (S)-Trip as organocatalyst is reported. This new organocatalyzed process has allowed carrying out the synthesis of enantiopure protected 1,2-aminoalcohols.

SR/A. DIRECTOR/A DE DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA E INORGÁNICA

SR/A. PRESIDENTE/A DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN QUÍMICA ORGANOMETÁLICA (Mención de Calidad)

ÍNDICE

ÍNDICE

Lista de Figuras	1
Lista de Tablas	2
Lista de Esquemas	4
Lista de Abreviaturas y acrónimos	7
Publicaciones	9

CAPÍTULO 1 11**ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS** 13

Introducción 15

Guanidinas 16

La guanidina bicíclica 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno, **1** 18Procesos de α -sulfenilación de cetonas 19 α -Sulfenilación de cetonas *vía* enolatos 21 α -Sulfenilación de cetonas *via* enaminas 25**OBJETIVOS** 30**DISCUSION DE RESULTADOS** 34

Introducción 35

Optimización de las condiciones de reacción	36
Generalización de la reacción	40
Proceso de <i>bis</i> -sulfenilación catalítica	47
Aplicaciones sintéticas de las cetonas α -sulfeniladas 20	48
Propuesta Mecanística	58
Conclusiones	60
PARTE EXPERIMENTAL	61
GENERAL	63
Proceso de α -sulfenilación de cetonas líquidas	66
Proceso de α -sulfenilación de cetonas 18l-o	70
Procedimiento general para la reducción estereoselectiva del grupo funcional cetona de los compuestos α -sulfenilados 20	73
Procedimiento general para la reducción total completa de las cetonas α -sulfeniladas 20	77
CAPÍTULO 2	81
ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	83
Introducción	85
La reacción de oxidación de Baeyer-Villiger	86
Oxone [®] en procesos tipo Baeyer-Villiger	88

Síntesis de acetatos vinílicos	92
OBJETIVOS	99
DISCUSION DE RESULTADOS	101
Oxidación de cetonas α,β -insaturadas	103
Propuesta Mecanística	115
Conclusiones	117
PARTE EXPERIMENTAL	119
Síntesis de las metil cetonas α,β -insaturadas 35b-w	121
Síntesis de las metilcetonas α,β -insaturadas 35x-z	131
Preparación de las cetonas α,β -insaturadas 43a-c	132
Procedimiento general para la síntesis de los ésteres vinílicos 37a-z, 42 y 45a-c	133
CHAPTER 3	149
LITERATURE REVISION	151
Introduction	153
Brønsted acid catalysis	153
Aziridines	161
Nucleophilic ring-opening of aziridines with carboxylic acids	166

AIM OF THE PROJECT	167
RESULTS AND DISCUSSION	171
Introduction	173
Enantioselective ring opening of meso-aziridines	173
Mechanistic proposal	184
Conclusions	185
EXPERIMENTAL SECTION	197
GENERAL	189
Synthesis of aziridines 61a-c and 69	191
General procedure for (<i>S</i>)-TRIP-catalyzed desymmetrization of <i>meso</i> -aziridines	195

Listas de Figuras

Figura 1. A) Estructura general de las guanidinas. B) Posibles estructuras resonantes de los cationes guanidinio.....	16
Figura 2. Posibles conformaciones de las guanidinas tetrasustituidas, mostrando la direccionalidad de los enlaces de H.	17
Figura 3. Estructuras de la arginina 2 y del netropsin 3.....	17
Figura 4. Estructura Ortep de Rayos X del compuesto 21 obtenida mediante difracción de Rayos X de monocristal.	39
Figura 5. Estructuras de los compuestos 20g y 20g´.....	42
Figura 6. Asignación estereoquímica de los compuestos 20i-k.	45
Figura 7. Asignación estereoquímica del compuesto 24l mediante difracción de Rayos X y experimentos nOe.	55

Listas de Tablas

Tabla 1. <i>Optimización del sistema catalítico.</i>	37
Tabla 2. <i>Estudio de los disolventes y las condiciones de reacción en la α-sulfenilación de la ciclohexanona 18a catalizada por la TBD 1.</i>	40
Tabla 3. <i>Alcance de la reacción de α-sulfenilación de cetonas.</i>	41
Tabla 4. <i>Desimetrización de ciclohexanonas 4-sustituídas.</i>	44
Tabla 5. <i>Desimetrización de ciclohexanonas 4-sustituídas sólidas.</i>	46
Tabla 6. <i>Estudio de las condiciones de la desprotección de 20a dirigida a la síntesis de 22a.</i>	49
Tabla 7. <i>Estudio de las condiciones de reducción del compuesto 20a.</i>	52
Tabla 8. <i>Reducción de los compuestos 20.</i>	53
Tabla 9: <i>Protocolo one pot para la reducción de los compuestos 20i-m.</i>	57
Tabla 10. <i>Primeras reacciones de oxidación de la metilcetona 35a.</i>	104
Tabla 11. <i>Optimización de la reacción de oxidación de metilcetonas α,β-insaturadas.</i>	106
Tabla 12. <i>Preparación de las metilcetonas 35.</i>	107
Tabla 13. <i>Oxidación de las metilcetonas α,β-insaturadas, 35, a los correspondientes acetatos vinílicos 37 promovida por Oxone[®].</i>	108
Tabla 14. <i>Ampliación de la reacción de oxidación de metilcetonas.</i>	112
Tabla 15. <i>Reacción de oxidación de metilcetonas α,β-insaturadas alifáticas.</i>	113
Tabla 16. <i>Reacción de oxidación de las cetonas α,β-insaturadas 43a-c.</i>	115
Table 17. <i>Screening of activated aziridines for the desymmetrization of meso-aziridines.</i>	175
Table 18. <i>Inicial screening of the reaction conditions.</i>	178

Table 19. *Screening of temperaturas.* 180

Table 20. *Final optimization of the conditions of desymmetrization of meso-aziridines.*
..... 181

Lista de Esquemas

Esquema 1. Estructura del TBD 1 e interacción entre la TBD protonada y una función carboxilato.	18
Esquema 2. Sulfenilación de compuestos carbonílicos vía S_N2	20
Esquema 3. Sulfenilación de enolatos y enaminas.	21
Esquema 4. α -Sulfenilación del enolatos de litio de cetonas cíclicas.	21
Esquema 5. Sulfenilación de la 2-metilciclohexanona empleando cloruro de sulfenilo 6.	22
Esquema 6. α -Sulfenilación de cetonas promovida por NCS.	23
Esquema 7. Polisulfenilación de la 2-fenilacetofenona.	23
Esquema 8. Sulfenilación de cetonas con <i>N</i> -feniltiocaprolactama 9.	24
Esquema 9. Sulfenilación de acetofenona.	24
Esquema 10. Reacción de α -sulfenilación de cetonas cíclicas.	25
Esquema 11. α -Sulfenilación de β -cetoésteres cíclicos promovida por quinina.	26
Esquema 12. α -Sulfenilación organocatalítica asimétrica de β -cetoésteres cíclicos catalizada por 13.	27
Esquema 13. Sulfenilación de cetonas lineales empleando TMTDS 15.	27
Esquema 14. Reacción aldólica entre la ciclohexanona 18a y aldehídos aromáticos o heteroaromáticos catalizada por (<i>S</i>)-prolina 16 y la sal de guanidinio 17.	31
Esquema 15. Condiciones iniciales de reacción.	36
Esquema 16. Reacción de α -sulfenilación de la ciclohexanona 18a en DMSO.	38
Esquema 17. Reacción entre la 2-metilciclopentanona (18e) y el TMTDS (15) catalizada por TBD (1).	42
Esquema 18. Reacción de la 3-metilciclohexanona 18h.	43

Esquema 19. <i>Obtención del producto 21.</i>	48
Esquema 20. <i>Reducción del producto 20a al tiol 23a.</i>	49
Esquema 21. <i>Reducción de 20a a -20 °C.</i>	50
Esquema 22. <i>Dimerización espontánea del compuesto 23a en atmósfera oxidante.</i>	50
Esquema 23. <i>Reducción en dos pasos de los compuestos 20.</i>	51
Esquema 24. <i>Reducción del grupo carbamilo del compuesto 24a.</i>	56
Esquema 25. <i>Reducción one pot del compuesto 20i.</i>	56
Esquema 26. <i>Propuesta mecánica.</i>	59
Esquema 27. <i>Reacción de Baeyer-Villiger.</i>	86
Esquema 28. <i>Ejemplos de oxidaciones llevadas a cabo por Oxone®.</i>	89
Esquema 29. <i>Obtención de lactonas en presencia de Oxone® y alúmina húmeda.</i>	90
Esquema 30. <i>Oxidación de cetonas con Oxone® en líquidos iónicos.</i>	91
Esquema 31. <i>Oxidación de ciclohexanona en presencia de TBAB.</i>	91
Esquema 32. <i>Síntesis de la γ-aril-γ-butirolactona 28 promovida por Oxone®.</i>	92
Esquema 33. <i>Adición de ácidos carboxílicos a alquinos terminales catalizada por complejos de rutenio.</i>	93
Esquema 34. <i>Obtención de acetatos vinílicos por reacción de Heck.</i>	94
Esquema 35. <i>Obtención de acetatos vinílicos a través de carbenos de cromo.</i>	95
Esquema 36. <i>Hidrogenación catalítica del alquino 40.</i>	111
Esquema 37. <i>Síntesis de las metilcetonas α,β-insaturadas alifáticas 35x-z.</i>	113
Esquema 38. <i>Reacción de oxidación del cinamaldehído 39u al formiato 42 promovida por Oxone®.</i>	114

Lista de Esquemas

Esquema 39. <i>Síntesis de las cetonas α,β-insaturadas 43a-c</i>	114
Esquema 40. <i>Mecanismo propuesto para la oxidación de cetonas α,β-insaturadas promovida por Oxone[®]</i>	116
Scheme 41. <i>Role of the catalyst in kinetic resolution</i>	157
Scheme 42. <i>Resolution of secondary alcohols proposed by Yamada and Takasu</i>	157
Scheme 43. <i>Mechanism of DKR by reductive amination of branched aldehydes</i>	158
Scheme 44. <i>DKR by reductive amination of branched aldehydes</i>	159
Scheme 45. <i>Dearcemization concept through multiphasic system</i>	160
Scheme 46. <i>Deracemization of 3H-indolines</i>	160
Scheme 47. <i>Uses of aziridines in organocatalysis</i>	164
Scheme 48. <i>Activation of carboxylic acids via hetero-dimerization with phosphoric acids</i>	169
Scheme 49. <i>Catalyst degradation observed by reaction with non-activated aziridines</i>	174
Scheme 50. <i>Reaction on cyclohexylaziridine 55</i>	174
Scheme 51. <i>Screening of the catalyst for the ring-opening of meso-aziridines</i>	177
Scheme 52. <i>Starting scope of the ring-opening of meso-aziridines 61</i>	182
Scheme 53. <i>Ring-opening of meso-aziridine 69a</i>	182
Scheme 54. <i>Scope of the ring-opening of meso-aziridines with carboxylic acids</i>	183
Scheme 55. <i>Proposed mechanism for ring opening of aziridine with carboxylic acids</i>	185
Scheme 56. <i>Synthesis of aziridines 61a-c and 69</i>	191

Lista de Abreviaturas y acrónimos

Å	Angstrom(s)	Ed.	edición
Ac	acetilo	<i>ee</i>	exceso enantiomérico
Ar	arilo	EMAR	espectroscopía de masas de alta resolución
BINOL	1,1'-bi-2,2'-naftol	EMBR	espectroscopía de masas de baja resolución
bmim	butilmetilimidazolinio		
Bn	bencilo	equiv	Equivalente (s)
<i>n</i> Bu	butilo	ESI	ionización por electrospray
c	cuatriplete	Et	etilo
cat.	catalizador	exc.	exceso
co-cat.	co-catalizador	GP	grupo protector
conc.	concentración	h	hora (s)
Cy	ciclohexilo	HMBC	heteronuclear multiple-bond correlation
d	doblete	HMPA	hexametilfosforamida
δ	desplazamiento químico en partes por millón	HSQC	heteronuclear single quantum correlation
dd	doble doblete	Hz	hercio(s)
ddd	doble doblete desdoblado	hp	heptuplete
DEPT	distorsionless enhancement by polarization transfer	<i>i</i> Pr	isopropilo
DMF	dimetilformamida	IR	infrarrojo
DMSO	dimetilsulfóxido	<i>J</i>	constante de acoplamiento (<i>Hz</i>)
dtd	doble triplete desdoblado		

Abreviaturas y acrónimos

LI	líquido iónico		
m	multiplete	q	quintuplete
<i>m</i>	<i>meta</i>	R _f	factor de retención
<i>m/z</i>	relación masa/carga	RMN	resonancia magnética nuclear
<i>m</i> CPBA	ac. <i>meta</i> -cloroperbenzoico	Rto.	rendimiento
Me	metilo	s	singulete
min.	minuto(s)	T	temperatura
NOE	efecto nuclear Overhauser	<i>t</i>	tiempo
NOESY	espectroscopía de efecto nuclear Overhauser	t	tripleto
Nu	nucleófilo	tt	triple tripleto
<i>o</i>	<i>orto</i>	ta	temperatura ambiente
<i>p</i>	<i>para</i>	<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butilo
P _f	punto de fusión	THF	tetrahidrofurano
Ph	fenilo	Ts	tosilo
<i>n</i> Pr	propilo		

PUBLICACIONES

Una parte de los resultados de esta Memoria se encuentran recogidos en las siguientes publicaciones:

Poladura, B.; Martínez-Castañeda, A.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; del Amo, V. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6438-6446.

Poladura, B.; Martínez-Castañeda, A.; Rodríguez-Solla, H.; Llavona, R.; Concellón, C.; del Amo, V. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2810-2813.

CAPÍTULO 2

ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

Introducción

A lo largo de este apartado se hará una introducción acerca de la familia de compuestos que se pueden englobar como guanidinas. En especial, se hará hincapié en las características de la guanidina bicíclica 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (TBD, **1**). Finalmente se realizará un resumen sobre las principales metodologías de α -sulfenilación de cetonas presentes en la bibliografía.

Guanidinas

Las guanidinas son un grupo de compuestos orgánicos que comparten un grupo funcional común, cuya estructura general es $(R_1R_2N)(R_3R_4N)C=NR_5$ (Figura 1). El enlace central de este grupo funcional corresponde a una imina, cuyo carbono está conectado a dos átomos de nitrógeno aminales.

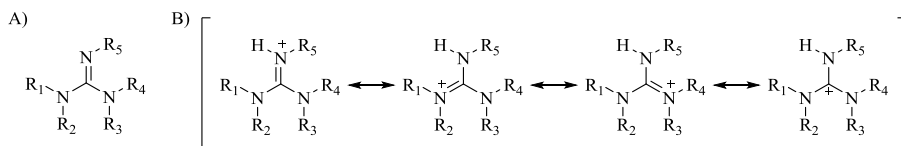


Figura 1. A) Estructura general de las guanidinas. B) Posibles estructuras resonantes de los cationes guanidinio

La alta basicidad de las guanidinas viene determinada por la gran estabilidad termodinámica de sus ácidos conjugados. Así, el correspondiente ácido conjugado de la guanidina representada en la Figura 1A, puede deslocalizar la carga positiva entre los tres átomos de nitrógeno y el carbono central. De este modo, en el caso de la guanidina más simple de todas las posibles, (Figura 1, $R_1-R_5=H$), el pK_a de su ácido conjugado correspondiente, la sal de guanidinio, es de 13.6 unidades. La sustitución en los átomos de nitrógeno para formar estructuras más complejas permite obtener compuestos con propiedades diferentes debido no sólo a factores estéricos sino también a factores electrónicos. Un ejemplo son los enlaces de hidrógeno que pueden formar las correspondientes sales de guanidinio a través de los nitrógenos aminales. La dirección del enlace de hidrogeno está influenciado por los sustituyentes de la guanidina. La Figura 2 muestra las distintas conformaciones [descritas como (E,E) , (E,Z) y (Z,Z)] que una guanidina tetrasustituida puede adoptar, y las diferentes direcciones en las cuales el enlace de hidrógeno puede tener lugar.

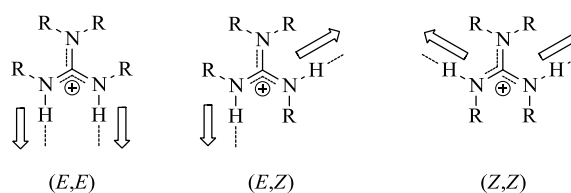


Figura 2. Posibles conformaciones de las guanidinas tetrasustituidas, mostrando la direccionalidad de los enlaces de H.

Existe un gran número de productos naturales que contienen una unidad guanidina en su estructura. Un ejemplo sencillo es la arginina **2**, un aminoácido natural que está presente en un gran número de proteínas. Otro producto natural que contiene la función guanidina como parte de su estructura, es el netropsin **3** (Figura 3), un oligopéptido con restos guanidinio acíclicos, descubierto en la década de 1950 y empleado desde entonces como antibiótico.

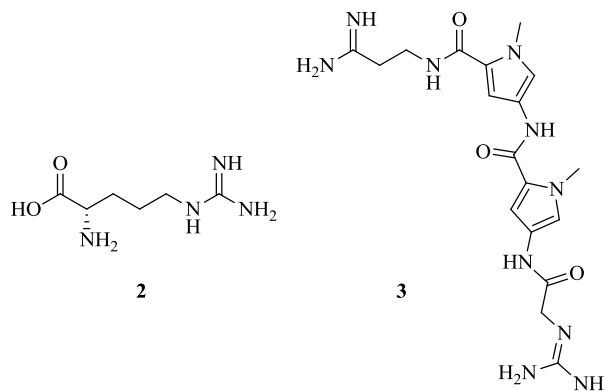
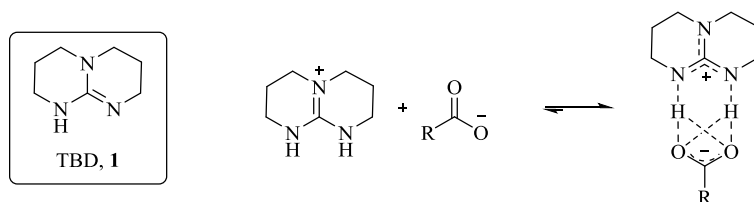


Figura 3. Estructuras de la arginina **2** y del netropsin **3**.

La guanidina bicíclica 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno, 1

Las guanidinas bicíclicas en las que los tres átomos de nitrógeno se encuentran insertados en una estructura bicíclica de decalina, presentan elevada rigidez y restricción conformacional. Un ejemplo es la guanidina bicíclica 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno **1** (TBD, Esquema 1).¹ Cuando el TBD se encuentra protonado, gracias a la conformación (*E,E*), los dos hidrógenos ácidos se encuentran preorganizados, de acuerdo con un patrón dador-dador de enlace de hidrógeno (DD), que les permite enlazarse, de manera no covalente, con funciones carboxilato, que presentan una estructura complementaria aceptor-aceptor (AA) como por ejemplo los aniones carboxilato u otros oxoaniones (Esquema 1). De este modo, en el complejo [guanidina·carboxilato] pueden establecerse interacciones por enlace de hidrógeno tanto primarias como secundarias, reforzadas por interacciones coulombicas debido a la formación de un par iónico. Como resultado, este tipo de complejos presentan una elevada estabilidad, con altas constantes de asociación (incluso en disolventes polares y competitivos), mucho mayores que las de los complejos [urea·carboxilato] o [tiourea·carboxilato].²



Esquema 1. Estructura del TBD **1** e interacción entre la TBD protonada y una función carboxilato.

¹ Precio Aldrich TBD: 5g/ 25.10€ (Octubre 2013)

² Linton, B.; Hamilton, A. D. *Tetrahedron* **1999**, 55, 6027-6038.

Debido a su excelente habilidad para formar enlaces de hidrógeno dobles con una gran variedad de sustratos y a su pK_a (26.0 en acetonitrilo), la guanidina bicíclica 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno **1**, o TBD, es quizás, de todas las guanidinas no quirales, la más utilizada en organocatálisis. A estas ventajas hay que añadir que es comercial, barata y es posible trabajar con ella en ausencia de condiciones inertes de reacción. El TBD **1** cataliza procesos tales como reacciones tipo Michael,³ la reacción nitroaldólica,⁴ la reacción de Wittig,⁵ la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons,⁵ la formación de enlaces fósforo-carbono,⁶ la ciclocondensación de acilhidracinas,⁷ la reacción aldólica⁸ y reacciones de polimerización de ésteres cíclicos.⁹

Procesos de α -sulfenilación de cetonas

Una parte importante en la síntesis orgánica contemporánea es el desarrollo de nuevas metodologías capaces de producir *building blocks* de

³ (a) Horváth, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4423-4426; (b) Ye, W.; Xu, J.; Tan, C.-T.; Tan, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6875-6878.

⁴ Chinchilla, R.; Nájera, C.; Sánchez-Agulló, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1393-1402.

⁵ Simoni, D.; Rossi, M.; Rondanin, R.; Mazzali, A.; Baruchello, R.; Malagutti, C.; Roberti, M.; Invidiata F. P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3765-3768.

⁶ (a) Simoni, D.; Rondanin, R.; Morini, M.; Baruchello, R.; Invidiata, F. P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1607-1610; (b) Jiang, Z.; Zhang, Y.; Ye, W.; Tan, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 51-54.

⁷ Mahé, O.; Frath, D.; Dez, I.; Marsais, F.; Levacher, V.; Brière, J.-F. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3648-3651.

⁸ (a) Ghobril, C.; Sabot, C.; Mioskowski, C.; Baati, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4104-4108; (b) Martínez-Castañeda, A.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; del Amo, V. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1976-1981.

⁹ (a) Lohmeijer, B. G. G.; Pratt, R. C.; Leibfarth, F.; Logan, J. W.; Long, D. A.; Dove, A. P.; Nederberg, F.; Choi, J.; Wade, C. G.; Waymouth, R. M.; Hedrick, J. L. *Macromolecules* **2006**, *39*, 8574-8583; (b) Chuma, A.; Horn, H. W.; Swope, W. C.; Pratt, R. C.; Zhang, L.; Lohmeijer, B. G. G.; Wade, C. G.; Waymouth, R. M.; Hedrick, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6749-6754; (c) Alsarraf, J.; Ammar, Y. A.; Robert, F.; Cloutet, E.; Cramail, H.; Landais, Y. *Macromolecules* **2009**, *45*, 2249-2256; (d) Sadik, T.; Massardier, V.; Becquart, F.; Taha, M. *Polymer* **2012**, *53*, 4584-4594.

interés a partir de productos de partida simples y fácilmente disponibles. Los compuestos carbonílicos α -sulfenilados son intermedios sintéticos particularmente atractivos para tal fin, siendo empleados en numerosas transformaciones orgánicas y bioquímicas.¹⁰ Además, sus derivados han demostrado ser importantes para la industria agroquímica y farmacéutica.¹¹

La síntesis tradicional de compuestos carbonílicos α -sulfenilados implica la sustitución del átomo de halógeno del correspondiente precursor α -halogenado por aniones sulfuro, a través de un proceso de reacción S_N2 o S_N1 (Esquema 2).¹⁰ Estos intermedios a menudo son tóxicos, difíciles de manejar y generan una cantidad estequiométrica de residuos.

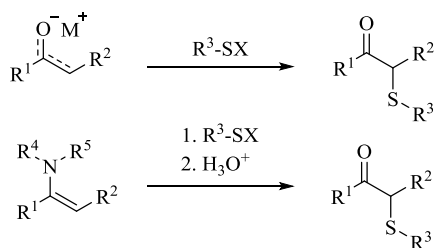


Esquema 2. Sulfenilación de compuestos carbonílicos vía S_N2 .

Alternativamente, estos compuestos se pueden obtener mediante reacciones de α -sulfenilación de enolatos y enaminas, siendo estas metodologías las más empleadas (Esquema 3).

¹⁰ (a) Trost, B. M. *Chem. Rev.* **1978**, 78, 363-382; (b) Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **1978**, 11, 453-461.

¹¹ (a) Cremllyn, R. J. *An introduction to Organo-Sulfur Chemistry*, Wiley & Son, New York, **1996**; (b) Kondo, T.; Mitsudo, T. A. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3205-3220; (c) Toru, T.; Bolm, C. *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis*, Wiley & Son, New York, **2008**.

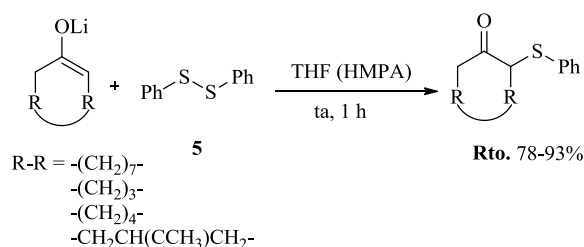


Esquema 3. *Sulfenilación de enolatos y enaminas.*

Por ser el tema principal de este capítulo, la revisión que se expone a continuación se ha centrado en las reacciones de α -sulfenilación de cetonas. Sin ánimo de hacer una revisión bibliográfica exhaustiva, se han recogido aquellas reacciones de α -sulfenilación de cetonas que tienen lugar *vía* enolatos y *vía* enaminas, por ser los procesos que guardan mayor similitud con los descritos en este capítulo.

α -Sulfenilación de cetonas *vía* enolatos

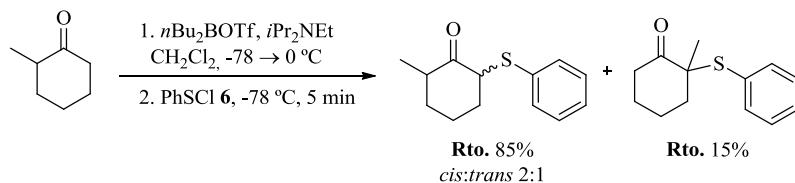
Trost y colaboradores desarrollaron un procedimiento general para la sulfenilación directa de enolatos de cetonas cíclicas empleando como fuente de sulfuro el difenildisulfuro **5** (Esquema 4).¹² Esta reacción resultó muy sensible a la estequiometría de la reacción, al disolvente (empleando en muchos casos HMPA como co-disolvente), al orden de adición de los reactivos y al tiempo de reacción.



Esquema 4. *α -Sulfenilación del enolatos de litio de cetonas cíclicas.*

¹² Trost, B. M.; Salzmann, T. N.; Hiroi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 4887-4902.

Otro tipo de agentes sulfenilantes empleados en este tipo de reacciones son los cloruros de sulfenilo. En este caso, la reacción de α -sulfenilación de cetonas transcurre a través de la formación del enolato más estable, generado mediante el uso de triflato de dibutilboro ($n\text{Bu}_2\text{BOTf}$) como ácido de Lewis, y posterior reacción con el cloruro de fenilsulfenilo **6** a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 5 minutos.¹³ Los productos se obtienen con baja o nula diastereoselección, y como se puede ver en el Esquema 5, cuando se emplean cetonas cíclicas sustituidas, como la 2-metilciclohexanona, se obtienen mezclas de regioisómeros.

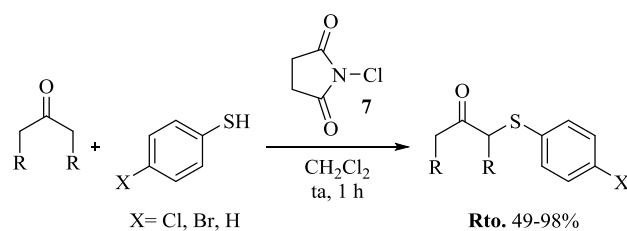


Esquema 5. Sulfenilación de la 2-metilciclohexanona empleando cloruro de sulfenilo **6**.

El cloruro de fenilsulfenilo **6** es un agente de sulfenilación que presenta una alta toxicidad y es fácilmente hidrolizable. En este contexto, Yadav y colaboradores llevaron a cabo la síntesis de cetonas α -sulfeniladas generando *in situ* los cloruros de sulfenilo, a partir de los correspondientes tioles, empleando *N*-clorosuccinimida (**7**, NCS) como agente electrofílico de cloración.¹⁴ La NCS (**7**) promueve el *umpolung* de reactividad del tiol para dar lugar a los correspondientes cloruros de sulfenilo, los cuales reaccionan rápida y fácilmente con cetonas alifáticas, lineales y cíclicas, obteniéndose los compuestos α -sulfenilados con buenos rendimientos (Esquema 6).

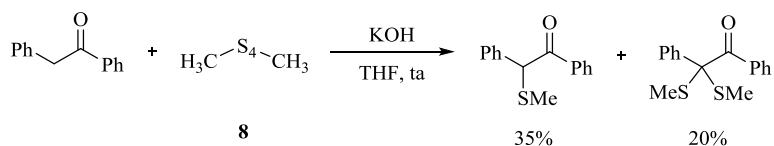
¹³ Paterson, I.; Osborne, S. *Synlett* **1991**, 145-146.

¹⁴ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Jain, R.; Baishya, G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3015-3018.



Esquema 6. α -Sulfenilación de cetonas promovida por NCS.

Cuando se emplean dialquil polisulfuros para sulfenilar cetonas, a menudo se observan polisulfenilaciones. Un ejemplo es el uso de dimetil tetrasulfuro, **8**, para la sulfenilación de la 2-fenilacetofenona. Esta reacción no es selectiva y como resultado se obtiene el producto α -sulfenilado y el α,α -disulfenilado (Esquema 7).¹⁵

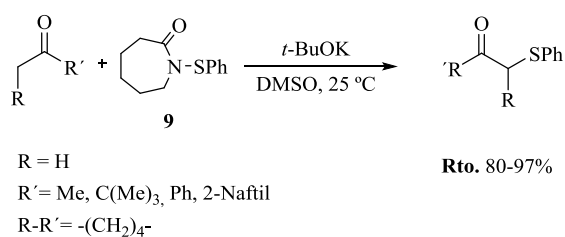


Esquema 7. Polisulfenilación de la 2-fenilacetofenona.

La *N*-tiofenilcaprolactama **9** también se ha empleado como agente sulfenilante, reaccionando con enolatos de cetonas cíclicas o de metilcetonas, tales como *tert*-butilmetilcetona o acetofenona, generados con *tert*-butóxido de potasio (Esquema 8). La reacción transcurre en pocos minutos con rendimientos comprendidos entre un 30 y un 98%, pero cabe destacar que la generalidad de la reacción es muy limitada.¹⁶

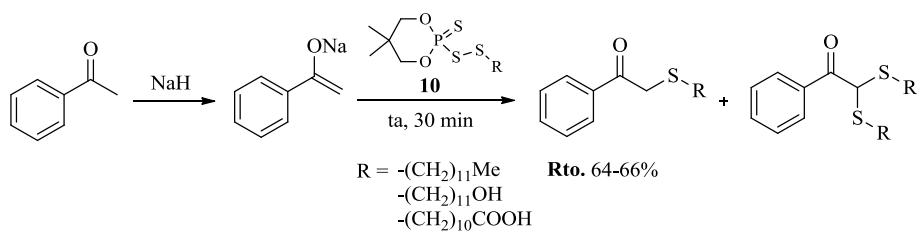
¹⁵ Morel, G.; Marchand, E.; Foucard, A. *Synthesis* **1980**, 918-921.

¹⁶ Foray, G.; Peññory, A. B.; Rossy, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2035-2038.



Esquema 8. *Sulfenilación de cetonas con N-feniltiocaprolactama 9.*

Otra manera de sulfenilar enolatos es empleando los disulfuros complejos **10** como agentes sulfenilantes.¹⁷ En el caso de las cetonas se producen polisulfenilaciones, como ocurre con la acetofenona, donde además del producto monosulfenilado se obtiene en más de un 30% el compuesto disulfenilado (Esquema 9).¹⁸ En este caso, el agente de sulfenilación no es comercial, sino que tiene que ser preparado tras varias etapas de reacción.



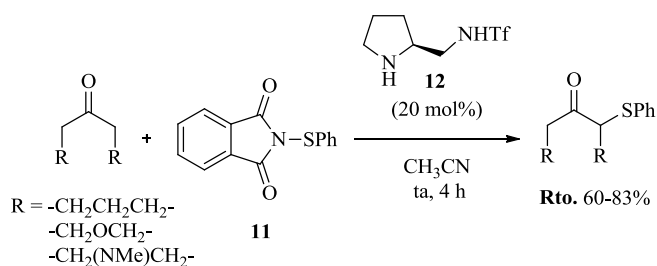
Esquema 9. *Sulfenilación de acetofenona.*

¹⁷ Kertmen, A.; Lach, S.; Ranchon, J.; Witt, D. *Synthesis* **2009**, 1459-1462.

¹⁸ Okragla, E.; Demkowicz, S.; Ranchon, J.; Witt, D. *Synthesis* **2009**, 1720-1724.

α -Sulfenilación de cetonas *via* enaminas

Liao y colaboradores llevaron a cabo la primera reacción organocatalizada de sulfenilación de cetonas.¹⁹ Así, la reacción entre cetonas cíclicas y *N*-(tiofenil)ftalimida, **11**, en presencia de un 20 mol% del organocatalizador **12**, condujo a los correspondientes compuestos carbonílicos α -sulfenilados con rendimientos comprendidos entre el 60 y el 88% (Esquema 10). Esta metodología no es válida en el caso de cetonas acíclicas, puesto que las reacciones dieron lugar a mezclas de reacción complejas. Cabe destacar que los productos de reacción aislados no presentaron quiralidad alguna, a pesar de que se utilizó un catalizador quiral para promover dicha transformación.



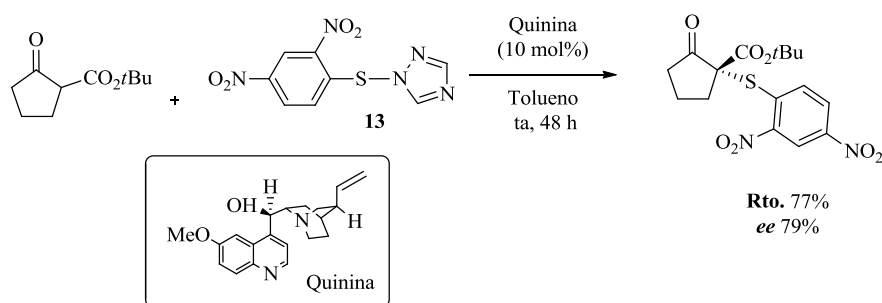
Esquema 10. Reacción de α -sulfenilación de cetonas cíclicas.

En el 2005, Jørgensen y colaboradores emplearon quinina como organocatalizador para la α -sulfenilación enantioselectiva de enlaces C-H activados en lactonas, lactamas y compuestos β -dicarbonílicos.²⁰ El 1-bencilsulfanil[1,2,4]triazol **13**, usado como fuente electrofílica de sulfuros, fue utilizado previamente en la α -sulfenilación enantioselectiva de aldehidos con

¹⁹ Wang, W.; Li, H.; Wanf, J.; Liao, L. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8229-8231.

²⁰ Sobhani, S.; Fielenbach, D.; Marigo, M.; Wabnitz, T. C.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5689-5694.

buenos resultados.²¹ Así, se llevó a cabo la α -sulfenilación de β -cetoésteres cíclicos, obteniéndose los correspondientes β -cetoésteres sulfenilados con enantioselectividades y rendimientos de moderados a buenos. Un inconveniente que presenta esta reacción es la inestabilidad del agente sulfenilante, el cual debe almacenarse a 0 °C bajo atmósfera inerte, lo que desde un punto de vista práctico no resulta conveniente ni atractivo (Esquema 11).

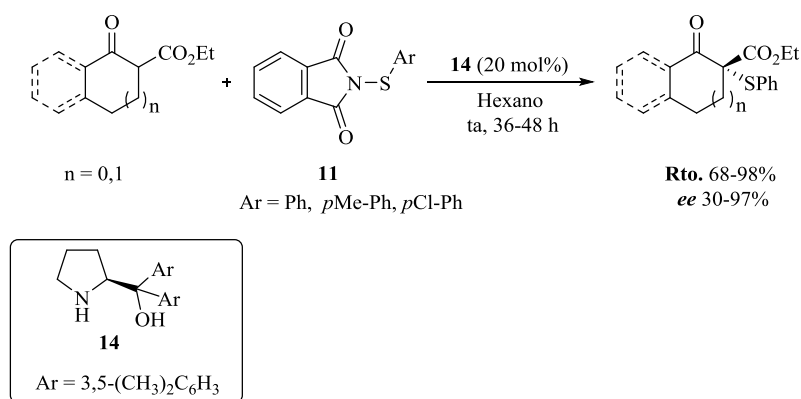


Esquema 11. α -Sulfenilación de β -cetoésteres cíclicos promovida por quinina.

Otra metodología para la sulfenilación de β -cetoésteres emplea como catalizador un derivado del prolinol, **14**, y como fuente de sulfuros diferentes *N*-(tioaril)ftalimidias **11**. De este modo la α -sulfenilación de β -cetoésteres, llevada a cabo por Zhu y colaboradores, da lugar a los compuestos α -sulfenilados con rendimientos comprendidos entre el 68 y el 89% y enantioselectividades entre el 30 y el 97% (Esquema 12).²²

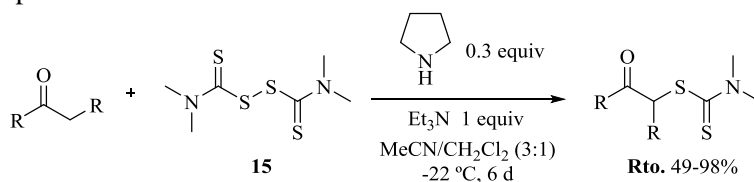
²¹ Marigo, M.; Wabnitz, T. C.; Fielenbach, D.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 794-797.

²² Fang, L.; Lin, A.; Hu, H.; Zhu, C. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7039-7043.



Esquema 12. α -Sulfenilación organocatalítica asimétrica de β -cetoésteres cíclicos catalizada por **13**.

Posteriormente, durante el trabajo experimental recogido en el presente capítulo, Enders y colaboradores publicaron la α -sulfenilación directa de cetonas catalizada por pirrolidina empleando disulfuro de tetrametiluram (**15**, TMTDS) como agente de sulfenilación electrofílica.²³ Cuando se emplean cetonas lineales la reacción se lleva a cabo a $-22\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante tiempos largos de reacción (Esquema 13). En el caso de cetonas cíclicas, como la ciclohexanona, la ciclopentanona y la tetrahidropiranona, se observa reacción sin catalizador a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, obteniéndose los productos α -sulfenilados con rendimientos del 47, 73 y 83%, respectivamente.

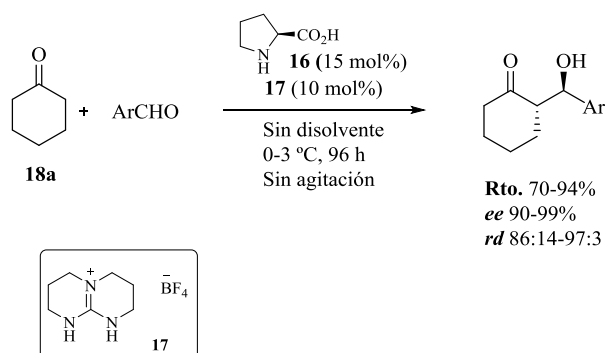


Esquema 13. Sulfenilación de cetonas lineales empleando TMTDS **15**.

²³ Enders, D.; Rembiak, A.; Liebich, J. X. *Synthesis* **2011**, 281-286.

OBJETIVOS

En 2010, nuestro grupo de investigación comenzó una nueva línea de trabajo en el campo de la organocatálisis, basada en el empleo de la guanidina TBD **1** y sus sales como aditivos de la (*S*)-prolina (**16**) en diversas transformaciones orgánicas.²⁴ El sistema formado por (*S*)-prolina y la sal de TBD **17** (tetrafluoroborato de guanidinio), produjo excelentes resultados en la reacción aldólica entre la ciclohexanona **18a** y aldehídos aromáticos o heteroaromáticos (Esquema 14).^{22a}



Esquema 14. Reacción aldólica entre la ciclohexanona **18a** y aldehídos aromáticos o heteroaromáticos catalizada por (*S*)-prolina **16** y la sal de guanidinio **17**.

El objetivo que nos planteamos al inicio de este proyecto fue emplear nuestro sistema catalítico en la reacción de α -sulfenilación enantioselectiva de cetonas cíclicas empleando disulfuro de tetrametiluram **15** (TMTDS) como fuente electrofílica de sulfuros.

²⁴ (a) Martínez-Castañeda, A.; Poladura, B.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; del Amo, V. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3032–3035; (b) Martínez-Castañeda, A.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; del Amo, V. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10375–10381; (c) Martínez-Castañeda, A.; Poladura, B.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; del Amo, V. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5188–5190; (d) Martínez-Castañeda, A.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; del Amo, V. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1976–1981.

Es importante destacar que, al inicio de este proyecto, el trabajo realizado por Enders y colaboradores todavía no había sido publicado. Hasta ese momento el TMTD **15** había sido empleado en la síntesis de tioles aromáticos y heteroaromáticos (a partir de reactivos de Grignard²⁵ funcionalizados o especies organometálicas de zinc²⁶) pero no en reacciones de α -sulfenilación de compuestos carbonílicos.

El TMTDS **15** presenta numerosas ventajas respecto a los agentes sulfenilantes previamente descritos, entre las que se encuentran: estabilidad al aire, ausencia de toxicidad y bajo coste,²⁷ por lo que decidimos llevar a cabo la reacción de α -sulfenilación enantioselectiva de cetonas cíclicas empleando este reactivo como fuente de sulfuros.

²⁵ Krasovskiy, A.; Gavryushin, A.; Knochel, P. *Synlett* **2005**, 2691-2693.

²⁶ Krasovskiy, A.; Gavryushin, A.; Knochel, P. *Synlett* **2006**, 792-794.

²⁷ Precio Aldrich del TMTDS **15**: 100g/16.30 € (Octubre de 2013).

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

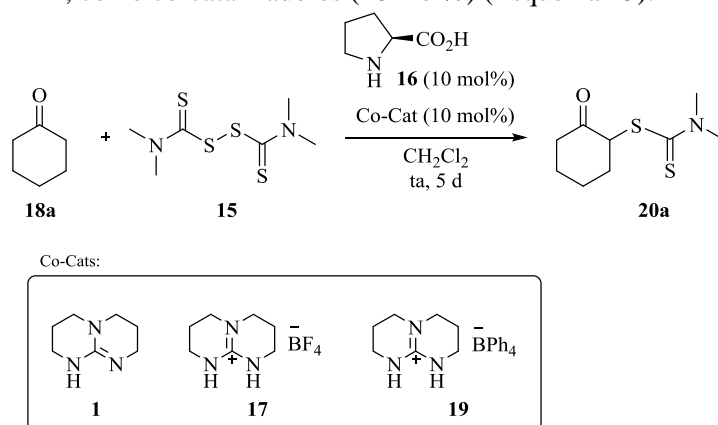
Introducción

A lo largo de este apartado se muestra cómo se ha puesto a punto una nueva metodología para preparar cetonas α -sulfeniladas empleando disulfuro de tetrametiltiuram **15** (TMTDS) como agente sulfenilante y 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (TBD) **1** como catalizador. Así mismo, se relata como llevar a cabo la reacción de bisulfenilación de cetonas y, por último, se describen las aplicaciones sintéticas de los productos obtenidos.²⁸

²⁸ Poladura, B.; Martínez-Castañeda, A.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; del Amo, V. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6438-6446.

Optimización de las condiciones de reacción

Basándonos en las condiciones de la reacción aldólica desarrollada por nuestro grupo,²⁴ se inició el estudio de la reacción de α -sulfenilación de cetonas empleando como reactivo limitante el TMTDS (**15**) y, como sustrato modelo un exceso de 10 equivalentes de ciclohexanona (**18a**). Como catalizador se utilizó un 10 mol% de (*S*)-prolina (**16**). Se probaron distintas sales de TBD, así como la propia TBD, como co-catalizadores (10 mol%) (Esquema 15).



Esquema 15. Condiciones iniciales de reacción.

Como se puede ver en la Tabla 1, cuando se emplea (*S*)-prolina (**16**) como catalizador y como aditivos el tetrafluoroborato de guanidinio **17** o el tetrafenilborato de guanidinio **19**, se obtiene el producto sulfenilado **20a** con conversiones del 40 y del 58% respectivamente, tras 5 días de reacción a temperatura ambiente en diclorometano (entradas 1 y 4). Sin embargo, cuando se emplea como co-catalizador TBD **1** se obtiene el producto sulfenilado **20a** con conversión completa (entrada 6). Así mismo, se llevaron a cabo los correspondientes blancos de reacción, observándose que la reacción transcurre con una conversión del 53% cuando se emplea únicamente (*S*)-prolina (entrada 2), mientras que no se observa reacción alguna empleando únicamente TBD o

alguna de sus sales (entradas 3, 5 y 7). Desafortunadamente, el producto **20a** obtenido resultó ser racémico en todos los casos.

Tabla 1. Optimización del sistema catalítico.^a

C1CCCCC1=O (**18a**) + CN(C)C(S)S(S)C(S)N(C)C (**15**) $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{ta}, 5 \text{ d}]{\text{Co-Cat (10 mol\%)}}$ C1CCCCC1C(S)C(S)N(C)C (**20a**)

(S)-Pro **16** (10 mol%), Co-Cat (10 mol%)

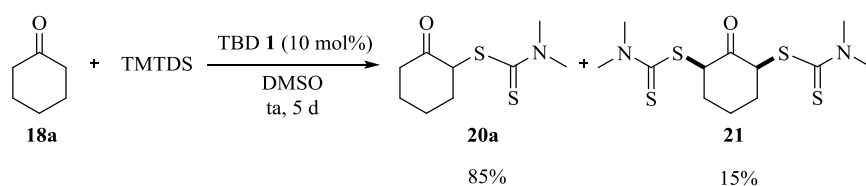
Entrada	Cat. (10%)	Co-Cat. (10%)	Conv. (%) ^b
1	(S)-Pro 16	17	40
2	(S)-Pro 16	-	53
3	-	17	0
4	(S)-Pro 16	19	58
5	-	19	0
6	(S)-Pro 16	1	>99
7	-	1	0

(a) Condiciones generales de reacción: ciclohexanona **18a** (4.0 mmol), TMTDS **15** (0.4 mmol), catalizador (0.04 mmol), co-catalizador (0.04 mmol), CH₂Cl₂ (2 mL), agitando a temperatura ambiente (20 °C) durante 120 h. (b) Conversión respecto al reactivo limitante **15**, determinada mediante espectrometría ¹H-RMN de los crudos de reacción.

A pesar de que la (*S*)-prolina es un reactivo relativamente económico,²⁹ emplearlo como catalizador en un proceso no enantioselectivo supone un mal uso del catalizador. Por este motivo se desechó su utilización en esta transformación. Aun así, debido a la importancia que tienen las cetonas α-sulfeniladas en síntesis orgánica, nos propusimos encontrar un sistema catalítico análogo al anteriormente descrito que condujese a la formación de los correspondientes productos α-sulfenilados **20**.

²⁹ Precio Aldrich (*S*)-Prolina: 100g/108.50 € (octubre de 2013).

Gracias a la experiencia adquirida por nuestro grupo de investigación en el uso de la guanidina TBD **1**, somos conscientes de que los disolventes juegan un papel muy importante en reacciones catalizadas por esta guanidina. Por este motivo, y debido a que el TBD **1** demostró ser importante para obtener una conversión completa del producto **20a** (Tabla 1, entrada 6), se llevó a cabo una prueba empleando DMSO como disolvente y TBD como catalizador, descartando el uso de prolina (Esquema 16). La reacción se completó tras 5 días de reacción a temperatura ambiente, obteniéndose además del producto **20a**, el producto disulfenilado **21** con una relación **20a:21** de 85:15.



Esquema 16. Reacción de α -sulfenilación de la ciclohexanona **18a** en DMSO.

Las estructuras de los compuestos **20a** y **21** se analizaron mediante técnicas espectroscópicas de RMN. En el caso de **20a** la estructura se confirmó por analogía con el trabajo de Enders y colaboradores.²³ En el caso del producto disulfenilado **21**, tan sólo se observó la presencia de un isómero en los espectros de ¹H-RMN. Mediante difracción de Rayos X de monocristal se determinó la estructura del compuesto α,α' -disulfenilado **21** y se confirmó que el isómero obtenido era el *cis* (Figura 4).^{30,31 32}

³⁰ (a) CCDC 946589 contiene información cristalográfica adicional para el compuesto **21**. Esta información se puede obtener libremente vía: www.ccd-c.cam.ac.uk/conts/retrieving.html (o en el Centro de Datos de Cambridge, 12 Union Road, Cambridge, CB21EZ, UK; fax (+44)1223-336-033, o por e-mail en la dirección deposit@ccdc.cam.ac.uk); (b) CCDC 946589 contiene información cristalográfica adicional para el compuesto **21**.

³¹ Los cristales fueron obtenidos mediante cristalización de los correspondientes productos en una mezcla de hexano con un 1% de diclorometano.

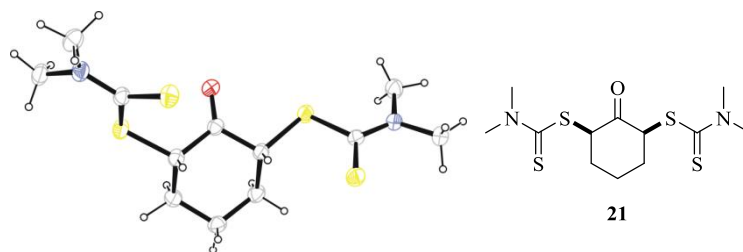


Figura 4. Estructura Ortep de Rayos X del compuesto **21** obtenida mediante difracción de Rayos X de monocristal.

A la vista de estos resultados, y continuando con nuestra línea de investigación, se decidió seguir explorando el potencial de la guanidina **TBD 1** como catalizador.

Demostrada la importancia que presentaba el disolvente, se continuó con la optimización de las condiciones de reacción estudiando una serie de disolventes orgánicos comunes, y agua, para constatar que el DMSO era la mejor opción (Tabla 2). Así, no se observó reacción cuando se empleó tolueno, acetonitrilo, alcohol isopropílico o agua (Tabla 2, entradas 1-4). En el caso del metanol y de la dimetilformamida (DMF) se obtuvieron conversiones moderadas (Tabla 2, entradas 5 y 6). Por último, cuando la reacción se llevó a cabo en ausencia de disolvente se obtuvo una relación de los productos **20a:21** de 98:2 y una conversión del 94% (Tabla 2, entrada 7). El aumento de la temperatura a 30°C implicó una disminución en el tiempo de reacción de 5 días a 24 h (Tabla 2, entrada 8). Además, a esta temperatura la carga del catalizador fue convenientemente reducida a 5 mol% (Tabla 2, entrada 9).

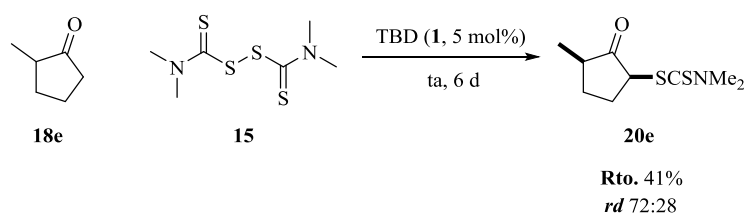
³² La autora quiere agradecer al Prof. Santiago García Granda y a la Dra. M. Rosario Díaz (Dto. Química Física y Analítica, Universidad de Oviedo) por la determinación de la estructura del compuesto **21** mediante análisis por difracción de Rayos X.

Tabla 3. Alcance de la reacción de α -sulfenilación de cetonas.^a

Entrada	R	Producto	Rto. (%) ^b
1	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		20a 84
2	-CH ₂ CH ₂ -		20b 93
3	-CH ₂ OCH ₂ -		20c 94
4	-		20d 84

(a) Condiciones generales de reacción: cetona (4.0 mmol), TMTDS **15** (0.4 mmol), TBD **1** (0.02 mmol), sin disolvente, agitando a 30 °C durante 24 h. (b) Rendimiento del producto purificado mediante cromatografía flash.

Continuando con el estudio de la reacción, se pretendió poner a punto la α -sulfenilación de derivados más complejos. Así, la reacción entre la 2-metilciclopentanona (**18e**) y el TMTDS (**15**) a 30 °C durante 6 días condujo al producto 2-oxo-3-metilciclohexilditiocarbamato (**20e**) con una relación de diastereoisómeros (*rd*) de 72:28 y un rendimiento del 41% (Esquema 17). Cuando se empleó la 2-metilciclohexanona, **18f**, no se produjo reacción alguna.



Esquema 17. Reacción entre la 2-metilciclopentanona (**18e**) y el TMTDS (**15**) catalizada por TBD (**1**).

A continuación se llevó a cabo la reacción de α -sulfenilación de la 3-metilciclopentanona (**18g**). En este caso la reacción resultó no ser regioselectiva, obteniéndose una mezcla de los dos productos α -sulfenilados **20g** y **20g'** con sus respectivos diastereoisómeros (Figura 5). La relación de regioisómeros y sus relaciones diastereoisoméricas no se pudieron determinar mediante $^1\text{H-RMN}$, debido a que las señales de ambos compuestos resultaron ser isócronas.

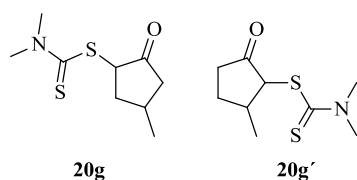
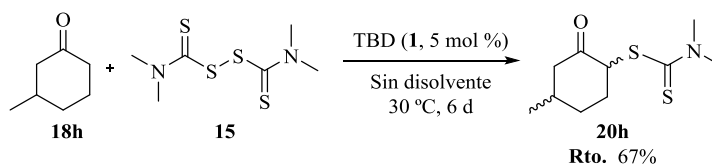


Figura 5. Estructuras de los compuestos **20g** y **20g'**.

Sin embargo, cuando se empleó la 3-metilciclohexanona **18h** como sustrato de partida la reacción sí fue regioselectiva, obteniéndose el regioisómero **20h**, con un rendimiento del 67%, como una mezcla de diastereoisómeros cuya relación no se ha podido determinar mediante $^1\text{H-RMN}$ debido a la isocronía de las señales de ambos compuestos (Esquema 18).



Esquema 18. Reacción de la 3-metilciclohexanona **18h**.

Continuando con este trabajo, el siguiente objetivo fue estudiar esta reacción en cetonas proquirales para poder llevar a cabo un proceso de desimetrización. Las reacciones de desimetrización son una forma eficaz de preparar estructuras sintéticas complejas de manera estereocontrolada. Siendo típicas de transformaciones enzimáticas, las desimetrizaciones de compuestos proquirales también se han podido llevar a cabo mediante el uso de sistemas organocatalíticos.³³

Así pues, cuando se hizo reaccionar la 4-metilciclohexanona, **18i**, con el TMTDS, **15**, empleando las condiciones estándar de reacción, el correspondiente producto sulfenilado **20i** se aisló como una mezcla de isómeros *syn/anti*, en una relación de diastereoisómeros de 92:8, con un rendimiento del 81% (Tabla 4, entrada 1). Asimismo, considerando la eficacia de nuestro método, se decidió explorar la α -sulfenilación de otras ciclohexanonas 4-sustituidas proquirales. De este modo las cetonas 4-etil y 4-propilciclohexanona, **18j** y **18k**, dieron lugar a los respectivos productos **20j** y **20k** con rendimientos y diastereoselectividades parecidas, favoreciéndose en ambos casos la formación del diastereoisómero *syn* (Tabla 4, entradas 2 y 3).

³³ (a) Rampachary, D. B.; Barbas, C. F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1577-1580; (b) Luo, S.; Zhang, L.; Mi, X.; Qiao, Y.; Cheng, J.-P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9350-9352; (c) Oh, S. H.; Rho, H. S.; Lee, J. W.; Lee, J. E.; Youk, S. H.; Chin, J.; Song, C. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7872-7875; (d) Peschiulli, A.; Gun'ko, Y.; Connon, S. J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2454-2457; (e) Peschiulli, A.; Quigley, C.; Gun'ko, Y. K.; Connon, S. J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6409-6412; (f) Companyó, X.; Valero, G.; Crovetto, L.; Moyano, A.; Rios, R. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6564-6568.

Tabla 4. Desimetrización de ciclohexanonas 4-sustituidas.^a

Entrada	R	Producto	<i>rd</i> (<i>syn/anti</i>) ^b	Rto. (%) ^c	
1	-CH ₃		20i	92:8	81
2	-CH ₂ CH ₃		20j	88:12	91
3	-CH ₂ CH ₂ CH ₃		20k	88:12	84

(a) Condiciones generales de reacción: cetona (4.0 mmol), TMTDS (**15**, 0.4 mmol), TBD (**1**, 0.02 mmol), sin disolvente, agitando a temperatura ambiente (30 °C) durante 72 h. (b) La relación *syn/anti* se determinó en los crudos de reacción mediante espectroscopía ¹H-RMN. (c) Rendimiento del producto purificado y aislado mediante cromatografía en gel de sílice, obtenido como mezcla de diastereoisómeros.

La relación de diastereoisómeros de los productos **20i-k** se determinó por análisis de ¹H-RMN de los crudos de reacción, mediante la deconvolución y comparación de los valores de las integrales de los protones del C2 para los isómeros *syn* y *anti*.

La determinación de la estereoquímica relativa de dichos isómeros se llevó a cabo mediante experimentos bidimensionales de RMN (COSY, HSQC y HMBC) y experimentos nOe (NOESY), donde se observó un fuerte contacto espacial entre los protones H₁ y H₂ en los productos **20i-k** (Figura 6). Estos

compuestos, adoptan presumiblemente la estructura tipo silla ilustrada en la Figura 6, con ambos sustituyentes ocupando la posición ecuatorial, la cual está termodinámicamente favorecida.

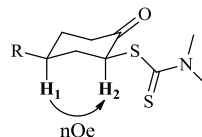
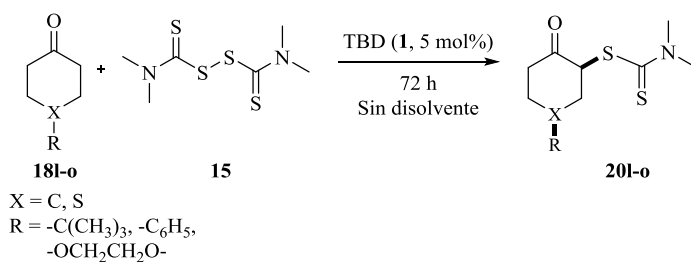


Figura 6. Asignación estereoquímica de los compuestos **20i-k**.

Para continuar con el estudio del rango de sustratos tolerados por esta reacción, se decidió usar cetonas que a temperatura ambiente se encuentran en estado sólido. Con el objetivo de seguir trabajando en ausencia de disolventes orgánicos, se procedió a realizar la reacción a una temperatura por encima del punto de fusión de cada sustrato de partida, de manera que la propia cetona actuase también a modo de disolvente, como ocurría en el caso de las cetonas líquidas **18i-k** discutidas anteriormente. Como se puede ver en la Tabla 5, siguiendo este procedimiento, se obtuvieron con excelentes rendimientos y diastereoselectividades *syn* los productos **20l** y **20m**, procedentes de la α -sulfenilación de las correspondientes cetonas 4-*tert*-butil- y 4-fenilciclohexanona, **18l** y **18m** respectivamente (Tabla 5, entradas 1 y 2). También fueron convenientemente α -sulfeniladas, empleando este método, las cetonas **18n** y **18o** (Tabla 5, entradas 3 y 4).

Tabla 5. Desimetrización de ciclohexanonas 4-sustituidas sólidas.^a



Entrada	20	T (°C)	rd (<i>syn/anti</i>) ^b	Rto. (%) ^c	
1		20l	55	98:2	97
2		20m	80	>99:1	95
3		20n	65	-	94
4		20o	80	-	73

(a) Condiciones generales de reacción: cetona (4.0 mmol), TMTDS (**15**, 0.4 mmol), TBD (**1**, 0.02 mmol), sin disolvente, a la temperatura especificada en cada caso, durante 72 h. (b) La relación *syn/anti* se determinó en los crudos de reacción mediante espectroscopía ¹H-RMN. (c) Rendimiento del producto purificado y aislado mediante columna cromatográfica.

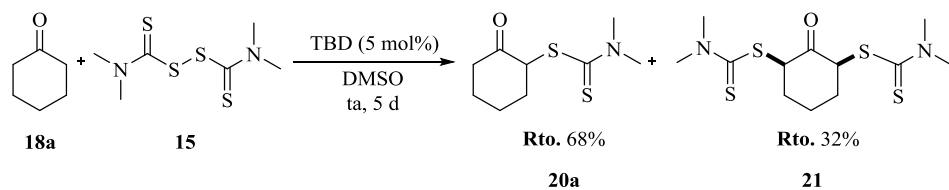
A la vista de estos resultados, y de los resultados recogidos en la Tabla 4, se puede afirmar que el tamaño de los sustituyentes en posición 4 aumenta ligeramente la diastereoselección de la reacción, siendo más diastereoselectivas aquellas reacciones llevadas a cabo sobre los sustratos **20l** y **20m**.

La relación de diastereoisómeros de las cetonas **20l** y **20m** fue determinada por el análisis de los crudos de reacción mediante espectrometría de ^1H -RMN. La configuración relativa de estas ciclohexanonas fue asignada por experimentos nOe (NOESY), observándose las mismas interacciones que las anteriormente descritas para los compuestos **20i-j** en la Figura 6.

Proceso de *bis*-sulfenilación catalítica.

Como se recordará (Tabla 2), cuando se hizo reaccionar ciclohexanona **18a**, con TMTDS, **15**, en presencia de un 10 mol% de TBD, **1**, empleando DMSO como disolvente, se obtuvo una mezcla de los productos mono- y α,α' -disulfenilado, **20a** ó **21** en una relación 85:15 (Esquema 16). La presencia de estos últimos productos parecía indicar que el TBD podría actuar como base para extraer ambos protones α y α' de la ciclohexanona dando lugar a la formación del producto difuncionalizado. Tomando como base esta hipótesis, se trató de forzar las condiciones de reacción para favorecer la formación del compuesto α,α' -disulfenilado **21**. La puesta a punto de esta nueva síntesis fue motivada por las posibilidades sintéticas que podían ofrecer los productos finales.

Se comenzó el estudio de este proceso empleando la ciclohexanona (**18a**) como reactivo limitante. Cambios en la naturaleza del disolvente o en la temperatura no produjeron reacción alguna. Sin embargo al aumentar la concentración de la cetona, hasta 1 M en DMSO, se obtuvo una conversión del 47%, aunque desafortunadamente la relación de productos **20a:21** observada siguió siendo de 85:15. El mejor resultado se obtuvo cuando se volvió a emplear TMTDS como reactivo limitante, aun así, variando la estequiometría, los tiempos y temperaturas de reacción. En cualquier caso, a pesar de que la conversión de la reacción era completa, no se consiguió aumentar la presencia del producto deseado **21**, siendo 68:32 la mayor relación alcanzada (Esquema 19).



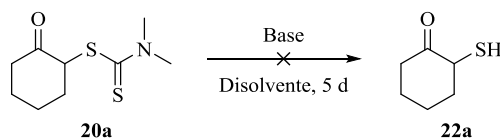
Esquema 19. Obtención del producto **21**.

En vista de los resultados negativos descritos anteriormente, se decidió tratar de obtener el disulfuro deseado **21**, a partir del compuesto mono-sulfenilado **20a** de manera secuencial. Sin embargo, no se produjo ninguna mejora en el proceso.

Aplicaciones sintéticas de las cetonas α -sulfeniladas **20**

La ciclohexanona α -sulfenilada **20a**, fue adoptada como sustrato modelo para el estudio de la conversión del grupo tiocarbamato en varios tio-derivados. Originalmente se persiguió la desprotección de **20a** para dar lugar a la correspondiente 2-mercaptocetona **22a**. El empleo de hidróxido de litio (LiOH) o de sodio (NaOH) para llevar a cabo dicha desprotección, descrito por el grupo de Knochel para sustratos aromáticos no funcionalizados,²⁵ resultó ser ineficaz en nuestro compuesto modelo **20a**. Como se puede ver en la Tabla 6, cambios en la naturaleza de la base o del disolvente resultaron igualmente ineficaces, observándose la descomposición del producto de partida en todos los casos, la formación de mezclas de reacción complejas.

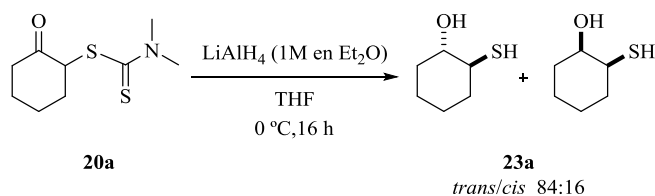
Tabla 6. Estudio de las condiciones de la desprotección de **20a** dirigida a la síntesis de **22a**.^a



Entrada	Base	Equiv.	Disolvente	T (°C)	Conv. (%) ^b
1	LiOH	1.5	EtOH	ta	-
2	LiOH	3	EtOH	40	-
3	LiOH	5	EtOH	50	-
4	NaOH	1.5	EtOH	ta	-
5	NaOH	3	EtOH	40	-
6	NaOH	5	EtOH	50	-
7	KOH	1.5	EtOH	ta	-
8	KOH	3	EtOH	40	-
9	KOH	5	EtOH	50	-
10	NaOMe	1.5	MeOH	ta	-
11	NaOMe	3	MeOH	40	-
12	NaOMe	5	MeOH	50	-

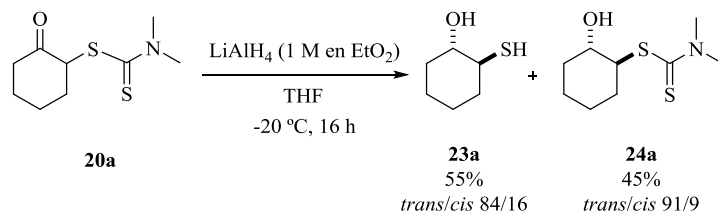
(a) Condiciones generales de reacción: cetona (0.2 mmol), disolvente (0.4 mL), agitando durante 120 h a la temperatura especificada en cada caso. (b) En todos los casos se observa la descomposición del producto de partida **20a** o la formación de mezclas de reacción complejas.

A continuación, se decidió emplear LiAlH_4 (1M, en Et_2O seco) para llevar a cabo el proceso de desprotección. Así el tratamiento de **20a** con 2 equiv. de LiAlH_4 durante 16 h a 0 °C, condujo al 2-mercaptociclohexanol, **23a**, como una mezcla de diastereoisómeros con una relación diastereoisomérica de 84:16 en favor del diastereoisómero *trans* (Esquema 20).



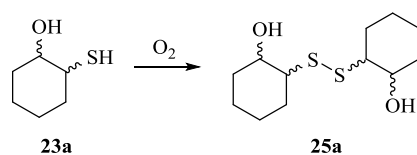
Esquema 20. Reducción del producto **20a** al tiol **23a**.

Para intentar aumentar la diastereoselección de la reacción se disminuyó la temperatura a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. En este caso, la desprotección del tiocarbamato no se completó, obteniéndose además del 2-mercaptociclohexanol (**23a**, *rd* 73:27), el alcohol **24a** con una relación de diastereoisómeros *trans:cis* de 91:9. Ambos productos se encuentran en una relación **23a:24a** de 55:45 (Esquema 21). Este resultado nos indica que, como era de esperar, la cetona se reduce antes que el grupo tiocarbamoilo, siendo la reducción de la cetona la responsable de la diastereoselección del proceso.



Esquema 21. Reducción de **20a** a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

El producto **23a** resultó no ser estable al aire, observándose su dimerización en atmósfera oxidante dando lugar al compuesto **25a** en pocas horas (Esquema 22).

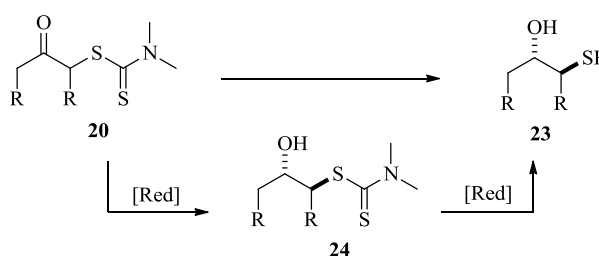


Esquema 22. Dimerización espontánea del compuesto **23a** en atmósfera oxidante.

A la vista de estos resultados, como se muestra en el siguiente esquema (Esquema 23), se consideró la posibilidad de efectuar la reducción de las

cetonas α -sulfeniladas **20** en los correspondientes 2-mercaptoalcoholes **23** en dos etapas:

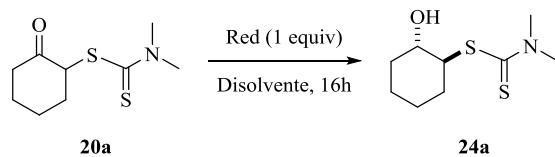
- 1) reducción selectiva del grupo funcional cetona al alcohol secundario **24** para fijar la estereoquímica
- 2) desprotección (reducción) de la función tiocarbamoilo sobre el intermedio **24**.



Esquema 23. Reducción en dos pasos de los compuestos **20**.

En la siguiente tabla se describe la optimización de la primera etapa, la reducción de la función cetona (Tabla 7). Cuando **20a** se trató con una cantidad equimolar de LiAlH_4 (1M, en Et_2O seco) a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ durante 16 h, el correspondiente 1-hidroxi-2-tiocarbamoilciclohexano, **24a**, se obtuvo como único producto de reacción con una relación de diastereoisómeros *trans/cis* 71:29 (Tabla 7, entrada 1). Cuando se utilizaron otros agentes reductores como el NaBH_4 o el LiBH_4 , la relación de diastereoisómeros obtenida fue menor, 62:38 en ambos casos (Tabla 7, entradas 2 y 3), mientras que cuando se usó NaBH(OAc)_3 no se observó reacción (Tabla 7, entrada 4). Teniendo en cuenta estos resultados, se escogió el LiAlH_4 como agente reductor para seguir optimizando la reacción ya que además de dar lugar a una relación de diastereoisómeros mayor, la reacción presentó menos impurezas que con los otros reductores empleados. Cuando se disminuyó la temperatura de reacción a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ se observó un notable incremento de la diastereoselección (Tabla 7, entrada 5). Sin embargo, la temperatura óptima para esta reducción fue de $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ya que permitió alcanzar valores de diastereoselección de 92:8 (Tabla 7, entrada 6).

Tabla 7. Estudio de las condiciones de reducción del compuesto **20a**.^a



Entrada	Reductor	Disolvente	T (°C)	<i>rd</i> ^b (<i>trans/cis</i>)	Rto (%) ^c
1	LiAlH ₄	THF	-20	71:29	87
2	LiBH ₄	MeOH	ta	62:38	61
3	NaBH ₄	MeOH	ta	62:38	64
4	NaBH(OAc) ₃	MeOH	ta	-	-
5	LiAlH ₄	THF	-40	85:15	89
6	LiAlH ₄	THF	-78	92:8	90

(a) Condiciones generales de reacción: compuesto **20a** (0.3 mmol), reductor (0.3 mmol), disolvente (3 mL), agitando a la temperatura indicada durante 16 h. (b) La relación diastereoisomérica se determinó en los crudos de reacción mediante espectroscopía ¹H-RMN. La relación diastereoisomérica se refiere a la disposición relativa de los centros estereogénicos C-OH y C-SR. (c) Rendimiento del producto purificado y aislado mediante cromatografía.

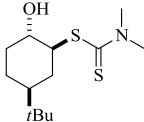
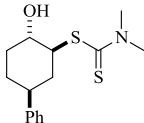
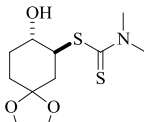
Una vez puesta a punto la metodología que permitió aislar el mercaptoalcohol **24a** en las mejores condiciones de rendimiento y estereoselección, como siguiente objetivo, se llevó a cabo la generalización de este proceso. Así, en la Tabla 8, se muestra una serie de cetonas α -sulfeniladas **20**, previamente sintetizadas, las cuales fueron sometidas a las mejores condiciones de reacción para obtener los correspondientes 1-hidroxi-2-carbamoil análogos **24**, con rendimientos elevados. Además, todos estos productos presentaron, sin excepción, una remarcable relación diastereoisomérica favorable al diastereoisómero 1,2-*trans*. Hay que destacar los productos **24i-m**, en los cuales se ha conseguido fijar la estereoquímica relativa de tres centros estereogénicos (entradas 3-7).

Tabla 8. Reducción de los compuestos **20**.^a

Entrada	20	Producto	<i>rd</i> (<i>trans/cis</i>) ^b	Rto. (%) ^c	
1	20a		24a	92:8	90
2	20b		24b	93:7	91
3	20i		24i	97:3	93
4	20j		24j	92:8	90
5	20k		24k	97:3	95

(a) Condiciones generales de reacción: compuesto **20** (0.3 mmol), LiAlH₄ (1 M en Et₂O seco, 0.3 mL, 0.3 mmol), THF seco (3 mL), agitando a -78 °C durante 16 h. (b) La relación de diastereoisómeros *trans/cis* se determinó en los crudos de reacción mediante espectroscopía de ¹H-RMN. La relación diastereoisomérica se refiere a la disposición relativa de los centros estereogénicos C-OH y C-SR. (c) Rendimientos obtenidos después de la purificación de los productos mediante cromatografía.

Continuación Tabla 8. Reducción de los compuestos **20**.^a

Entrada	20	Producto	<i>rd (trans/cis)</i> ^b	Rto. (%) ^c	
6	20l		24l	96:4	95
7	20m		24m	96:4	96
8	20o		24o	>99:1	87

(a) Condiciones generales de reacción: compuesto **20** (0.3 mmol), LiAlH₄ (1 M en Et₂O seco, 0.3 mL, 0.3 mmol), THF seco (3 mL), agitando a -78 °C durante 16 h. (b) La relación de diastereoisómeros *trans/cis* se determinó en los crudos de reacción mediante espectroscopía de ¹H-RMN. La relación diastereoisomérica se refiere a la disposición relativa de los centros estereogénicos C-OH y C-SR. (c) Rendimientos obtenidos después de la purificación de los productos mediante cromatografía.

La estereoquímica de los productos **24i-m** se asignó por analogía con la reducción de la 2-carbamoilciclohexanona **20a** al correspondiente alcohol **24a**, en la que el alcohol resultante presenta una disposición relativa *trans* respecto al grupo tiurano. Además, experimentos bidimensionales de RMN y nOe (NOESY) en los productos **24i-m**, revelaron una elevada constante de acoplamiento transoide ³J_{H-H} para los protones H₁-H₂ (10-15 Hz) junto con una relación en el espacio entre los protones H₂-H₄, lo cual satisface la estructura tipo silla descrita en la Figura 7. Además la estructura del compuesto **24l** fue confirmada mediante difracción de Rayos X de monocristal (Figura 7).³⁴ Los

³⁴ CCDC 946588 contiene información cristalográfica adicional para el compuesto **23l**. Esta información se puede obtener libremente, ver referencia 35a.

crisales fueron obtenidos mediante cristalización de dicho compuesto en una mezcla de hexano con un 1% de diclorometano.³⁵

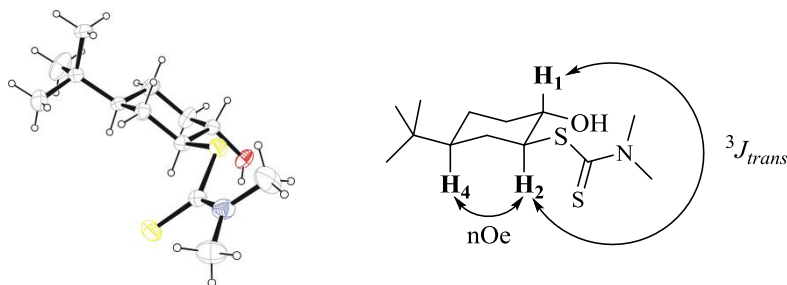
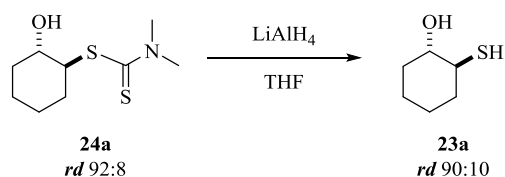


Figura 7. Asignación estereoquímica del compuesto **24I** mediante difracción de Rayos X y experimentos nOe.

Una vez puestas a punto las mejores condiciones de reducción del grupo cetona, con objeto de desenmascarar la función tiol, se llevaron a cabo estudios iniciales con el compuesto **24a**. Así, éste se disolvió en THF seco y se hizo reaccionar a temperatura ambiente con 1.5 equiv de LiAlH_4 sólido. Tras la pertinente purificación se obtuvo el *trans*-1-mercaptociclohexan-2-ol, **23a**, con un rendimiento global del 89% y una relación diastereoisomérica de 90:10 (Esquema 24). La estructura de **23a** se confirmó comparando los datos espectroscópicos obtenidos con los presentes en la bibliografía,³⁶ demostrando ser correcta la asignación estereoquímica realizada.

³⁵ La autora quiere agradecer al Prof. Santiago García Granda y a la Dra. M. Rosario Díaz (Dpto. Química Física y Analítica, Universidad de Oviedo) por la determinación de la estructura del compuesto **24I** mediante análisis por difracción de Rayos X.

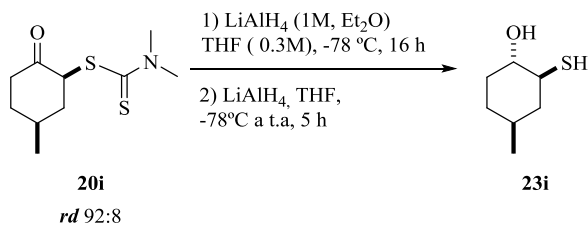
³⁶ (a) Adams, H.; Bell, R.; Cheung, Y.-Y.; Jones, D. N.; Tomkinson, N. C. O. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4129-4142; (b) Li, Z.; Zhou, Z.; Li, K.; Wang, L.; Zhou, Q.; Tang, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7609-7611.



Esquema 24. Reducción del grupo carbamoilo del compuesto **24a**.

Puesto que el agente empleado para la reducción de la cetona y para la desprotección del tiurano era el mismo en ambos casos (LiAlH_4), se decidió llevar a cabo un proceso *one pot*. En dicho proceso se reduciría en una primera etapa la cetona **20** al alcohol **24**, fijándose de este modo la estereoquímica, y en la segunda etapa se transformaría la función tiocarbamoilo en el correspondiente tior **23**.

Inicialmente, la cetona **20i** fue elegida como sustrato modelo (Esquema 25). Una disolución de la cetona **20i**, en THF seco, fue tratada con una cantidad equimolecular de LiAlH_4 (1M en Et_2O) a -78°C durante 16 h. A continuación, se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se adicióno más LiAlH_4 . Tras 5 h de reacción se obtuvo el tior **23i** con un excelente rendimiento y total diastereoselectividad tras la hidrólisis y purificación mediante cromatografía.



Esquema 25. Reducción *one pot* del compuesto **20i**.

La misma secuencia *one pot* fue aplicada con éxito a las cetonas **20j-m** (Tabla 9). Hay que destacar que los productos **23j-m** fueron aislados de forma

diastereopura tras su purificación, como un solo diastereoisómero, en el que se ha fijado la disposición relativa de 3 centros estereogénicos.

Tabla 9: Protocolo one pot para la reducción de los compuestos **20i-m**.^a

Entrada	20	Producto	<i>rd</i> (trans/cis) ^b	Rto. (%) ^c	
1 ^d	20i		23i	98:2	87
2	20j		23j	>99:1	83
3	20k		23k	>99:1	91
4	20l		23l	>99:1	88
5	20m		23m	>99:1	93

(a) Condiciones generales de reacción: compuesto **20i-m** (0.3 mmol), LiAlH₄ (1 M en Et₂O seco, 0.3 mL, 0.3 mmol), THF seco (3 mL), agitando a -78 °C durante 16 h, luego LiAlH₄ (0.45 mmol), de -78 °C a temperatura ambiente, 5 h. (b) La relación de diastereoisómeros *trans/cis* se determinó en los crudos de reacción mediante espectroscopía de ¹H-RMN. La relación diastereoisomérica se refiere a la disposición relativa de los centros estereogénicos C-OH y C-SR. (c) Rendimientos obtenidos después de la purificación de los productos mediante cromatografía de columna.

Propuesta Mecanística

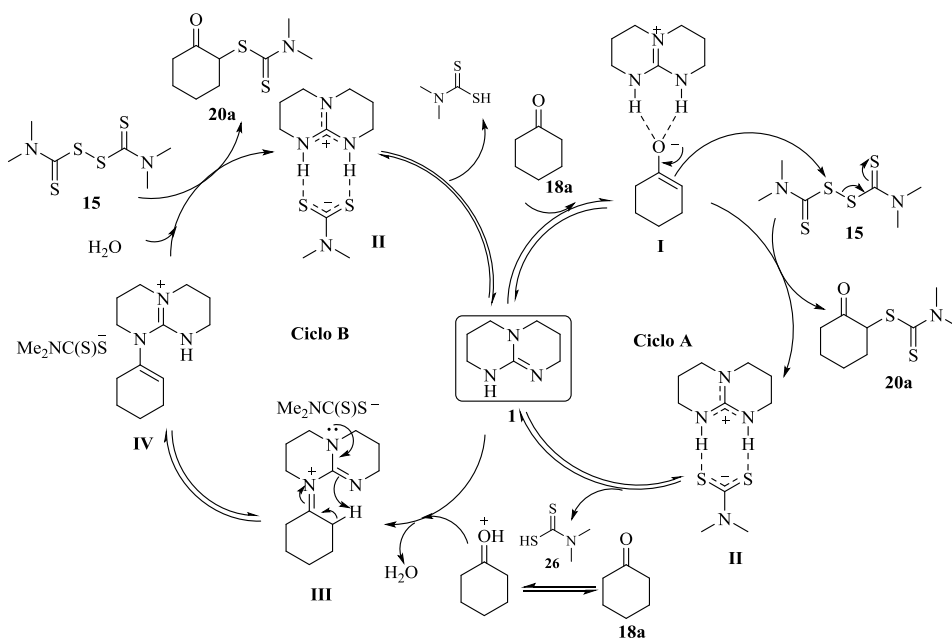
Para tratar de explicar los resultados obtenidos en la reacción de α -sulfenilación de las cetonas **18**, se ha propuesto un mecanismo basado en la participación de dos ciclos catalíticos centrados en la guaninida TBD **1**, que actuarían de manera simultánea y competitiva. Cada ciclo tendría en cuenta un aspecto diferente del catalizador. En uno de ellos el TBD, **1**, actuaría como base, transcurriendo *vía* enolato, y en el otro actuaría como nucleófilo, transcurriendo *vía* enamina.^{8a}

Se ha llamado **Ciclo A** a aquel que transcurre *vía* enolato. Como se explicará más adelante, el **Ciclo B** depende de la formación del **Ciclo A** para que se produzca.

En el Esquema 26 se puede ver, ejemplificado con la ciclohexanona **18a**, el mecanismo propuesto. El **Ciclo A** de dicho mecanismo comenzaría con la extracción rápida del protón enolizable de la ciclohexanona **18a** por el TBD. El enolato formado estaría estabilizado por el catión guanidinio, dando lugar al intermedio **I**. Mediante ataque nucleófilo de dicho enolato al TMTDS (**15**) se generaría el producto **20a** y se liberaría una molécula de ditiocarbamato que se complejaría con el catión guanidinio formando el complejo **II**. Dicho intermedio estaría en equilibrio con la guanidina **1** y con el ácido ditiocarbámico **25**. En este punto el catalizador puede volver a actuar como base, comenzando un nuevo **Ciclo A**, o puede actuar como nucleófilo iniciando el **Ciclo B** gracias a la formación de ácido en el medio.

En el **Ciclo B**, la adición nucleófila del TBD **1** sobre la ciclohexanona, **18a**, protonada mediante catálisis ácida por el ácido ditiocarbámico **25**, generaría el intermedio tipo sal de iminio **III**, eliminandose una molécula de agua. Tras tautomería iminio-enamina se formaría el intermedio nucleófilo tipo enamina **IV**. Mediante ataque nucleófilo del intermedio **IV** al TMTDS e hidrólisis, se obtendría de nuevo el producto **20a**, y se generaría de nuevo la sal **II**, la cual, como ocurría en el **Ciclo A**, estaría en equilibrio con el ácido ditiocarbámico **26** y con el TBD **1**. Finalizado este ciclo la molécula de TBD

podría empezar de nuevo otro **Ciclo** catalítico **A** actuando como base, o bien podría actuar como nucleófilo y comenzar otro **Ciclo** catalítico **B**.



Esquema 26. Propuesta mecanística.

Conclusiones

Se ha desarrollado un protocolo simple y eficiente para la α -sulfenilación de cetonas cíclicas. Este procedimiento emplea como agente sulfenilante disulfuro de tetrametiltiuram y cantidades catalíticas de TBD, en ausencia de disolvente y con temperaturas de reacción suaves.

Esta metodología ha sido implementada con éxito en diferentes ciclohexanonas proquirales sustituidas en posición 4 para dar los correspondientes derivados 2-tiocarbamoil-4-sustituidos con altos rendimientos y diastereoselectividad *syn*.

Se ha desarrollado un proceso de desprotección de las cetonas α -sulfeniladas sintetizadas en los correspondientes 1,2-mercaptoalcoholes que procede con buen control estereoquímico.

PARTE EXPERIMENTAL

GENERAL

A.- Condiciones de trabajo y disolventes

Todas las operaciones que implicaron la manipulación de compuestos sensibles a la humedad fueron realizadas en atmósfera inerte de nitrógeno (99.9999%), utilizando para trasvasar sus disoluciones jeringas de vidrio o de plástico, indistintamente. Los aparatos de vidrio fueron secados y evacuados antes de ser utilizados en las reacciones realizadas en atmósfera inerte.

Las mezclas frigoríficas utilizadas para las reacciones a baja temperatura fueron preparadas utilizando nitrógeno líquido y acetona o dietiléter, en función de la temperatura de trabajo requerida.

Todos los disolventes fueron destilados con anterioridad a su utilización, y para las reacciones realizadas en atmósfera inerte fueron secados previamente de la siguiente manera:³⁷

- Tetrahidrofurano: fue secado haciéndolo refluir sobre sodio hilado bajo atmósfera inerte, y utilizando benzofenona como indicador, siendo destilados inmediatamente antes de ser utilizados.
- *N,N*-Dimetilformamida (DMF) fue secada mediante agitación sobre MgSO₄, bajo atmósfera de nitrógeno, durante 24 horas antes de ser destilada dos veces bajo presión reducida. Se mantuvo en un matraz Schlenk seco bajo atmósfera de nitrógeno y resguardándolo de la luz.

B.- Reactivos de partida

Los reactivos comerciales fueron adquiridos con la mejor calidad comercial posible y fueron utilizados sin posterior purificación a menos que se especifique lo contrario. Los aldehídos líquidos fueron, en todos los casos, destilados bajo presión reducida antes de su uso.

³⁷ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. en *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, **1980**.

El hidruro de litio y aluminio fue adquirido comercialmente en disolución 1 M en éter.

C.- Cromatografía

Las purificaciones por cromatografía de columna fueron realizadas utilizando gel de sílice 60 de 230-400 mallas, como soporte.

La cromatografía de capa fina fue realizada usando placas de gel de sílice 60 con indicador F_{254} , sobre soporte de aluminio, revelándose por exposición a luz UV o a una disolución de permanganato sódico en agua y posterior calentamiento.

No fue necesario destilar los disolventes empleados para cromatografía, debido a que fueron adquiridos con un elevado grado de pureza.

D.- Técnicas analíticas

-Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN)

Fueron utilizados los siguientes espectrómetros: Bruker AC-300, Bruker DPX-300 y Bruker AMX-400.

Los valores de los desplazamientos químicos (δ) están expresados en partes por millón (ppm), empleando como referencia la señal residual del disolvente deuterado.³⁸

Los valores de las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hercios (Hz) en todos los casos. Las abreviaturas utilizadas para indicar la multiplicidad de las señales son las siguientes: (s) = singulete; (sa) = singulete ancho; (d) = doblete; (t) = triplete; (dd) = doble doblete; (dt) = doble triplete; (ddd) = doble doblete desdoblado; (tt) = triple triplete; (c) = cuatriplete; (q) = quintuplete; (hp) = heptuplete; (m) = multiplete.

Los excesos diastereoisoméricos se determinaron por integración de las señales de ^1H RMN.

-Espectrometría de masas

³⁸ Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512-7515.

Fue empleado un espectrómetro Agilent 5973N A, para obtener los espectros de baja resolución (EMBR), y un espectrómetro Finnigan-Mat 95-S, para los de alta resolución (EMAR). En ambos casos, se llevaron a cabo la ionización de los compuestos mediante fragmentación por impacto electrónico (70 eV), bombardeo con átomos rápidos (FAB) e ionización química a atmósfera inerte (APCI), o por electrospray (ESI), introduciendo la muestra directamente o a través del cromatógrafo de gases.

-Espectrometría infrarroja (IR)

Fueron utilizados los espectrómetros Mattson 3000 FTIR y Perkin Elmer 1720-X FTIR. Se usaron muestras puras entre ventanas de NaCl. Sólo son indicadas las absorciones más características, en cm^{-1} .

-Puntos de fusión (P_f)

Los puntos de fusión fueron realizados en un aparato Büchi-Tottoli.

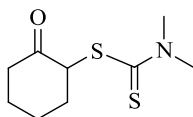
-Cromatografía líquida (HPLC)

Las cromatografías líquidas de alta eficacia (HPLC), se registraron en un cromatógrafo Agilent 1100 Series con un detector V-UV Diode-Array. En el caso de las medidas de los excesos enantioméricos mediante esta técnica, fueron usadas columnas de relleno quiral Chiracel OD-H (0.46 x 25 cm, Daicel Chem. Ind.) o bien Chiracel AD-H (0.46 x 25 cm, Daicel Chem. Ind.).

Proceso de α -sulfenilación de cetonas líquidas

Se pesan de forma conjunta en un tubo de ensayo el triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno **1** (3.0 mg, 0.02 mmol), y el disulfuro de tetrametiluram (96 mg, 0.4 mmol). Sobre dicha mezcla se adiciona la cetona (4 mmol), se cierra el tubo y la suspensión resultante se agita en un baño de agua a 30 °C. El progreso de la reacción se sigue mediante TLC, y a la mezcla de reacción resultante se le añade NH₄Cl (ac. sat., 5 mL) y se extrae con CH₂Cl₂ (2 x 15 mL) y se lava con NaHCO₃ (ac. sat. 2 x 15 mL). Las fases orgánicas, se combinan, se secan con MgSO₄ y los disolventes y el exceso de cetona se eliminan a presión reducida. Los crudos de reacción se purifican mediante cromatografía en sílica gel obteniendo las correspondientes cetonas α -sulfeniladas **20a-d**, **20i-k**, **21**.

2-(Dimetilaminotiocarboniltio)ciclohexanona (**20a**)



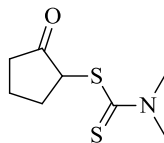
Sólido blanco
P_f 96 °C
 C₉H₁₅OS₂ (217.35 g/mol)
R_f 0.35 (hexano:AcOEt 3:1)
IR 2928, 1699, 1253 cm⁻¹

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4.97 (dd, J = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.59-2.49 (m, 3H), 2.19-2.09 (m, 1H), 1.99-1.64 (m, 4H);

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 206.2 (C), 195.3 (C), 62.5 (CH), 45.7 (CH₃), 42.5 (CH₂), 41.9 (CH₃), 35.4 (CH₂), 27.8 (CH₂), 25.9 (CH₂);

EMBR (ESI⁺-TOF): m/z (%): 220 (7), 242 (100);

EMAR (ESI⁺-TOF): m/z calc. para [C₉H₁₆NOS₂]⁺ ([M+H]⁺) 218.0591, encontrada 218.0669.

2-(Dimetilaminotiocarboniltio)ciclopentanona (20b)

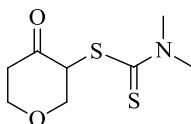
Sólido marrón
 $C_8H_{13}NOS_2$ (203.32 g/mol)
 P_f 87 °C
 R_f 0.25 (hexano:AcOEt 3:1)
 IR 2928, 1732 cm^{-1}

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.73 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.70-2.58 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.33-2.20 (m, 1H), 2.14-2.07 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 2H);

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 213.8 (C), 195.2 (C), 57.8 (CH), 46.2 (CH_3), 41.8 (CH_3), 37.3 (CH_2), 31.1 (CH_2), 20.7 (CH_2);

EMBR (ESI^+ -TOF): m/z (%): 228 (100);

EMAR (ESI^+ -TOF): m/z calc. para $[C_8H_{14}NOS_2]^+$ ($[M+H]^+$) 204.0439, encontrada 204.0511.

2-(Dimetilaminotiocarboniltio)tetrahidro-4H-piran-4-ona (20c)

Sólido amarillo
 $C_8H_{13}NO_2S_2$ (219.32 g/mol)
 P_f 90 °C
 R_f 0.25 (hexano:AcOEt 3:1)
 IR 2928, 1699 cm^{-1}

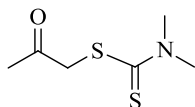
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.16 (dd, $J = 10.6, 6.9$ Hz, 1H), 4.45 (ddd, $J = 11.9, 7.1, 0.9$ Hz, 1H), 4.35-4.27 (m, 1H), 3.79 (td, $J = 11.6, 2.9$ Hz, 1H), 3.59 (t, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.93-2.81 (m, 1H), 2.62-2.56 (m, 1H);

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 201.7 (C), 193.6 (C), 72.4 (CH_2), 68.4 (CH_2), 60.7 (CH), 46.0 (CH_3), 43.5 (CH_2), 41.9 (CH_3);

EMBR (ESI^+ -TOF): m/z (%): 218 (65), 220 (100), 222 (20);

EMAR (ESI^+ -TOF): m/z calc. para $[C_8H_{14}NO_2S_2]^+$ ($[M+H]^+$) 220.0388, encontrada 220.0468.

2-(Dimetilaminotiocarbonil)propan-2-ona (20d)



Sólido amarillo
P_f 67 °C
 C₆H₁₁OS₂ (177.29 g/mol)
R_f 0.25 (hexano:AcOEt 3:1)
IR 2928, 1680 cm⁻¹

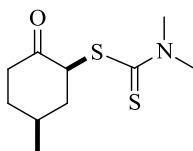
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4.21 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.36 (s, 3H);

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 202.4 (C), 195.8 (C), 47.5 (CH₂), 46.1 (CH₃), 42.0 (CH₃), 28.8 (CH₃);

EMBR (ESI⁺-TOF): *m/z* (%): 176 (45), 178 (100);

EMAR (ESI⁺-TOF): *m/z* calc. para [C₆H₁₂NOS₂]⁺ ([M+H]⁺) 178.0282, encontrada 178.0353.

(2*S,4*S**)-2-(Dimetilaminotiocarbonil)-4-metilciclohexanona (20i)**



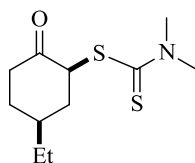
Sólido amarillo
P_f 95 °C
 C₁₀H₁₇NOS₂ (231.38 g/mol)
R_f 0.32 (hexano:AcOEt 3:1)
IR 2928, 1702 cm⁻¹

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 5.01 (dd, *J* = 13.5, 5.8 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.65-2.43 (m, 3H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.58-1.20 (m, 2H), 1.00 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H);

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 206.4 (C), 195.5 (C), 61.8 (CH), 45.8 (CH₃), 43.3 (CH₂), 42.0 (CH₃), 41.7 (CH₂), 35.8 (CH₂), 32.9 (CH₂), 21.3 (CH₃);

EMBR (ESI⁺-TOF): *m/z* (%): 232 (100);

EMAR (ESI⁺-TOF): *m/z* calc. para [C₁₀H₁₈NOS₂]⁺ ([M+H]⁺) 232.0752, encontrada 232.0829.

(2S*,4S*)-2-(Dimetilaminotiocarboniltio)-4-etilciclohexanona (20j)

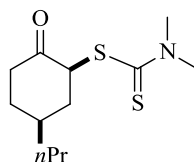
Aceite amarillo
 $C_{11}H_{19}NOS_2$ (245.40 g/mol)
 R_f 0.45 (hexano:AcOEt 3:1)
 IR 2928, 1702 cm^{-1}

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.02 (dd, $J = 13.6, 5.7$ Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.61-2.52 (m, 3H), 2.21-2.11 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 1H), 1.51-1.30 (m, 4H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H);

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 206.7 (C), 195.6 (C), 61.9 (CH), 45.8 (CH_3), 42.0 (CH_3), 41.7 (CH_2), 41.1 (CH_2), 39.4 (CH), 33.4 (CH_2), 28.7 (CH_2), 11.9 (CH_3);

EMBR (ESI⁺-TOF): m/z (%) 246 (100);

EMAR (ESI⁺-TOF): m/z calc. para $[C_{11}H_{20}NOS_2]^+$ ($[M+H]^+$) 246.0908, encontrada 246.0980.

(2S*,4S*)-2-(Dimetilaminotiocarboniltio)-4-propilciclohexanona (20k)

Aceite amarillo
 $C_{12}H_{21}NOS_2$ (259.43 g/mol)
 R_f 0.45 (hexano:AcOEt 3:1)
 IR 2928, 1704 cm^{-1}

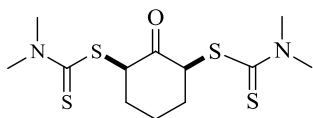
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.02 (dd, $J = 13.4, 5.7$ Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.61-2.51 (m, 3H), 2.16-2.05 (m, 1H), 2.00-1.87 (m, 1H), 1.55-1.24 (m, 6H), 0.94-0.89 (m, 3H);

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 206.5 (C), 195.5 (C), 61.9 (CH), 45.7 (CH_3), 41.9 (CH_3), 41.6 (CH_2), 41.3 (CH_2), 38.0 (CH_2), 37.4 (CH), 33.7 (CH_2), 20.5 (CH_2), 14.4 (CH_3);

EMBR (ESI⁺-TOF): m/z (%) 260 (100);

EMAR (ESI⁺-TOF): m/z calc. para $[C_{12}H_{22}NOS_2]^+$ ($[M+H]^+$) 260.1065, encontrada 260.1141.

***syn*-2,6-[bis-(Dimetilaminotiocarbonil)]ciclohexanona (21)**



Sólido blanco
P_f 103 °C
 C₁₂H₂₀N₂OS₄ (336.56 g/mol)
R_f 0.35 (hexano:AcOEt 3:1)
IR 2928, 1690 cm⁻¹

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5.28-5.05 (m, 2H), 3.54 (s, 6H), 3.42 (s, 6H), 2.80-2.59 (m, 2H), 2.23-1.94 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 2H);

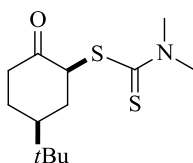
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 201.3 (C), 194.8 (2 x C), 62.6 (2 x CH), 45.4 (2 x CH₃), 41.6 (2 x CH₃), 35.8 (2 x CH₂), 25.9 (CH₂);

EMBR (ESI⁺-TOF): *m/z* (%): 337 (100);

EMAR (ESI⁺-TOF): *m/z* calc. para [C₁₂H₂₁N₂OS₄]⁺ ([M+H]⁺) 337.0537, encontrada 337.0539.

Proceso de α-sulfenilación de cetonas 181-o

Se pesan de forma conjunta en un tubo de ensayo triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno **1** (3.0 mg, 0.02 mmol), y disulfuro de tetrametiluram (TMTDS, **15**) (96 mg, 0.4 mmol). Una de las cetonas **181-o** (sólidas a temperatura ambiente) (4 mmol) se añade sobre dicha mezcla, se cierra el tubo y se calienta hasta el punto de fusión de la correspondiente cetona, tal y como se muestra en la Tabla 5. El progreso de la reacción se sigue mediante TLC, y a la mezcla de reacción resultante se le añade NH₄Cl (ac. sat., 5 mL) y se extrae con CH₂Cl₂ (2 x 15 mL) y se lava con NaHCO₃ (ac. sat. 2 x 15 mL). Las fases orgánicas, se combinan, se secan con MgSO₄ y los disolventes y el exceso de cetona se eliminan a presión reducida. Los crudos de reacción se purifican mediante cromatografía en sílica gel obteniendo las correspondientes cetonas α-sulfeniladas **201-o**.

(2S*,4S*)-2-(Dimetilaminotiocarbonil)io)-4-(tert-butil)-ciclohexanona (20l)

Sólido amarillo

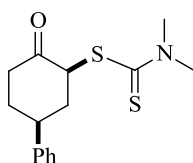
P_f 95 °C**C**₁₃**H**₂₃**NOS**₂ (273.46 g/mol)**R_f** 0.53 (hexano:AcOEt 3:1)**IR** 2928, 1702 cm⁻¹

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 5.00 (dd, *J* = 12.5, 5.1 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.60-2.56 (m, 3H), 2.18-2.14 (m, 1H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.64-1.56 (m, 2H), 0.92 (s, 9H);

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 206.7 (C), 195.5 (C), 62.3 (CH), 47.9 (CH), 45.7 (CH₃), 41.9 (CH₃), 41.7 (CH₂), 36.7 (CH₂), 32.8 (C), 28.6 (CH₂), 27.5 (3 x CH₃);

EMBR (ESI⁺-TOF): *m/z* (%) 274 (100);

EMAR (ESI⁺-TOF): *m/z* calc. para [C₁₃H₂₄NOS₂]⁺ ([M+H]⁺) 274.1221, encontrada 274.1290.

(2S*,4S*)-2-(Dimetilaminotiocarbonil)io)-4-fenil-ciclohexanona (20m)

Sólido naranja

P_f 103 °C**C**₁₅**H**₁₉**NOS**₂ (293.45 g/mol)**R_f** 0.4 (hexano:AcOEt 3:1)**IR** 2928, 1700, 1628 cm⁻¹

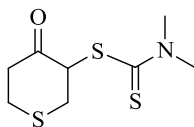
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.37-7.20 (m, 5H), 5.21 (dd, *J* = 13.2, 5.7 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.32 (tt, *J* = 12.1, 3.5 Hz, 1H), 2.80-2.67 (m, 3H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 2H);

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 205.7 (C), 195.3 (C), 143.8 (C), 128.9 (2 x CH), 127.7 (CH), 127.0 (2 x CH), 62.1 (CH), 45.8 (CH₃), 43.9 (CH), 42.4 (CH₂), 42.0 (CH₃), 41.9 (CH₂), 34.7 (CH₂);

EMBR (ESI⁺-TOF): *m/z* (%) 294 (100), 216 (5);

HRMS (ESI⁺-TOF): *m/z* calc. para [C₁₅H₂₀NOS₂]⁺ ([M+H]⁺) 294.0908, encontrada 294.0982.

2-(Dimetilaminotiocarbonilto)tetrahidro-4H-tiopian-4-ona (20n)



Sólido marrón
P_f 90 °C
 C₈H₁₃NOS₃ (235.39 g/mol)
R_f 0.35 (hexano:AcOEt 3:1)
IR 2928, 1702 cm⁻¹

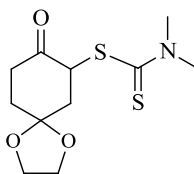
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5.18 (dd, *J* = 11.4, 5.1 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.44-3.38 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.10-2.90 (m, 5H);

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 203.8 (sa, C), 194.1 (C), 63.9 (CH), 45.9 (CH₃), 45.6 (CH₂), 42.1 (CH₃), 37.4 (CH₂), 31.1 (CH₂);

EMBR (ESI⁺-TOF): *m/z* (%) 236 (100), 242 (39);

EMAR (ESI⁺-TOF): *m/z* calc. para [C₈H₁₄NOS₃]⁺ ([M+H]⁺) 236.0238, encontrada 236.0237.

2-(Dimetilaminotiocarbonilto)-4-(1,4-dioxolano)-ciclohexanona (20o)



Sólido amarillo
P_f 94 °C
 C₁₁H₁₇NO₃S₂ (275.39 g/mol)
R_f 0.18 (hexano:AcOEt 3:1)
IR 2928, 1707 cm⁻¹

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 5.18 (dd, *J* = 13.6, 6.0 Hz, 1 H), 4.16-4.03 (m, 2H), 3.99-3.94 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.88-2.77 (m, 1H), 2.48-2.57 (m, 1H), 2.00-2.09 (m, 3H);

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 204.5 (C), 194.5 (C), 106.87 (C), 64.9 (CH₂), 64.7 (CH₂), 58.1 (CH), 45.5 (CH₃), 41.7 (CH₃), 40.7 (CH₂), 38.0 (CH₂), 34.7 (CH₂);

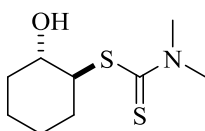
EMBR (ESI⁺-TOF): *m/z* (%) 276 (100);

EMAR (ESI⁺-TOF): *m/z* calc. para [C₁₁H₁₈NO₃S₂]⁺ ([M+H]⁺) 276.0650, encontrada 276.0729.

Procedimiento general para la reducción estereoselectiva del grupo funcional cetona de los compuestos α -sulfenilados **20**

Se disuelve en THF (3 mL) la correspondiente cetona **20** (0.3 mmol) y se enfria a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. A continuación, se añade una disolución de LiAlH_4 (1M en dietil éter, 0.3 mL, 0.3 mmol), y se deja agitar durante 16 horas. Una vez transcurrido este tiempo, se añade AcOEt (15 mL) a la mezcla, se filtra sobre Celita[®] y a continuación se extrae con Et_2O (2 x 15 mL) y se lava con HCl 1M (ac., 15 mL). Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre MgSO_4 , se filtran y por último se eliminan disolventes a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, obteniéndose los correspondientes alcoholes **24**.

(1S*,2S*)-Dimetilcarbamoeditoato de 2-hidroxiciclohexilo (**24a**)



Sólido blanco

Pf $135\text{ }^{\circ}\text{C}$

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NOS}_2$ (219.37 g/mol)

R_f 0.25 (hexano:AcOEt 3:1)

IR 3315, 2928 cm^{-1}

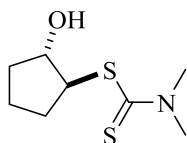
¹H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 4.06 (ddd, $J = 15.8, 10.4, 5.8$ Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.51 (ddd, $J = 14.6, 10.3, 4.3$ Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.40 (sa, 1H), 2.22-2.13 (m, 1H), 1.83-1.69 (m, 2H), 1.57-1.25 (m, 5H);

¹³C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 198.0 (C), 75.0 (CH), 52.2 (CH), 45.9 (CH_3), 42.2 (CH_3), 36.3 (CH_2), 32.2 (CH_2), 26.4 (CH_2), 24.6 (CH_2);

EMBR (ESI^+ -TOF): m/z (%) 220 (4), 242 (100);

EMAR (ESI^+ -TOF): m/z calc. para $[\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NNaOS}_2]^+$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 242.0649, encontrada 242.0650.

(1*S,2*S**)-Dimetilcarbamoeditoato de 2-hidroxiciclopentilo (24b)**



Sólido marrón
P_f 128 °C
 C₈H₁₅NOS₂ (205.34 g/mol)
R_f 0.3 (hexano:AcOEt 3:1)
IR 3320, 2930 cm⁻¹

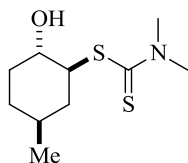
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 4.29-4.23 (m, 1H), 3.97 (ddd, *J* = 11.1, 8.0, 3.0 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.98-1.82 (m, 2H), 1.80-1.54 (m, 4H);

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 198.2 (C), 81.3 (CH), 57.5 (CH), 45.4 (CH₃), 42.2 (CH₃), 34.0 (CH₂), 30.0 (CH₂), 24.1 (CH₂);

EMBR (ESI⁺-TOF): *m/z* (%) 228 (100);

EMAR (ESI⁺-TOF): *m/z* calc. para [C₈H₁₅NONaS₂]⁺ ([M+Na]⁺) 228.0493, encontrada 228.0487.

(1*S,2*S**,5*S**)-Dimetilcarbamoeditoato de 2-hidroxi-5-metilciclohexilo (24i)**



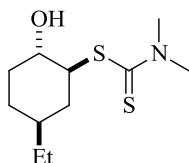
Sólido blanco
P_f 132 °C
 C₁₀H₁₉NOS₂ (233.38 g/mol)
R_f 0.25 (hexano:AcOEt 3:1)
IR 3298, 2928 cm⁻¹

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 4.12 (ddd, *J* = 12.9, 10.6, 4.4 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H) 3.48 (ddd, *J* = 15.6, 10.8, 4.4 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.21-2.08 (m, 2H), 1.99 (sa, 1H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.51 (ddd, *J* = 24.3, 13.3, 3.7 Hz, 1H), 1.24 (dd, *J* = 24.7, 12.8 Hz, 1H), 1.03 (ddd, *J* = 25.5, 13.5, 3.4 Hz, 1H), 0.93 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H);

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 198.0 (C), 75.2 (CH), 58.0 (CH), 45.9 (CH₃), 42.2 (CH₃), 40.8 (CH₂), 36.1 (CH₂), 33.3 (CH + CH₂), 22.0 (CH₃);

EMBR (ESI⁺-TOF): *m/z* (%) 234 (10), 256 (100);

EMAR (ESI⁺-TOF): *m/z* calc. para [C₁₀H₁₉NONaS₂]⁺ ([M+Na]⁺) 256.0806, encontrada 256.0811.

(1S*,2S*,5S*)-Dimetilcarbamoeditoato de 2-hidroxi-5-etilciclohexilo (24j)

Sólido blanco

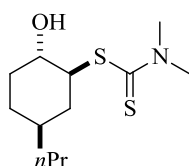
 P_f 135 °C $C_{11}H_{21}NOS_2$ (247.41 g/mol) R_f 0.25 (hexano:AcOEt 3:1)IR 3334, 2928 cm^{-1}

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.11 (ddd, $J = 12.8, 10.5, 4.0$ Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.49 (ddd, $J = 15.2, 10.8, 4.4$ Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.23-2.14 (m, 2H), 1.95-1.72 (m, 2H), 1.56-1.36 (m, 2H), 1.31-1.15 (m, 3H), 1.04-0.91 (m, 1H), 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H);

^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): δ 197.8 (C), 75.3 (CH), 58.0 (CH), 45.8 (CH_3), 42.1 (CH_3), 39.8 (CH), 38.4 (CH_2), 36.0 (CH_2), 30.7 (CH_2), 29.2 (CH_2), 11.8 (CH_3);

EMBR (ESI⁺-TOF): m/z (%) 248 (4), 270 (100);

EMAR (ESI⁺-TOF): m/z calc. para $[C_{11}H_{21}NONaS_2]^+$ ($[M+Na]^+$) 270.0962, encontrada 270.0968.

(1S*,2S*,5S*)-Dimetilcarbamoeditoato de 2-hidroxi-5-propilciclohexilo (24k)

Sólido blanco

 P_f 136 °C $C_{12}H_{23}NOS_2$ (261.44 g/mol) R_f 0.25 (hexano:AcOEt 3:1)IR 3327, 2928 cm^{-1}

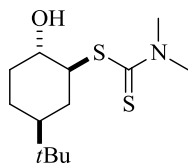
1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.11 (ddd, $J = 13.0, 10.5, 4.0$ Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.53-3.44 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.22-2.12 (m, 2H), 1.88-1.41 (m, 5H), 1.38-1.14 (m, 4H), 0.98 (ddd, $J = 25.3, 13.4, 3.5$ Hz, 1H), 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H);

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 197.9 (C), 75.3 (CH), 58.1 (CH), 45.8 (CH_3), 42.1 (CH_3), 38.8 (CH_2), 38.7 (CH_2), 37.8 (CH), 36.0 (CH_2), 31.1 (CH_2), 20.3 (CH_2), 14.4 (CH_3);

EMBR (ESI⁺-TOF): m/z (%) 284 (100);

EMAR (ESI⁺-TOF): m/z calc. para $[C_{12}H_{23}NONaS_2]^+$ ($[M+Na]^+$) 284.1119, encontrada 284.1125.

(1*S,2*S**,5*S**)-Dimetilcarbamoeditoato de 5-*tert*-butil-2-hidroxi-ciclohexilo (24l)**



Sólido amarillo
P_f 143 °C
 C₁₃H₂₅NOS₂ (275.46 g/mol)
R_f 0.2 (hexano:AcOEt 3:1)
IR 3298, 2928 cm⁻¹

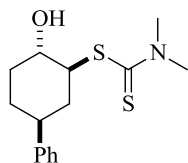
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 4.14-4.04 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.47 (ddd, *J* = 15.3, 10.8, 4.5 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.29 (sa, 1H), 2.27-2.16 (m, 2H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.53-1.41 (m, 1H), 1.34-1.24 (m, 2H), 1.15-1.03 (m, 1H), 0.87 (s, 9H);

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 197.9 (C), 75.3 (CH), 58.7 (CH), 48.3 (CH), 45.8 (CH₃), 42.1 (CH₃), 36.3 (CH₂), 33.6 (CH₂), 32.7 (C), 27.8 (3 x CH₃), 25.5 (CH₂);

EMBR (ESI⁺-TOF): *m/z* (%) 276 (15), 298 (100);

EMAR (ESI⁺-TOF): *m/z* calc. para [C₁₃H₂₅NONaS₂]⁺ ([M+Na]⁺) 298.1275, encontrada 298.1278.

(1*S,2*S**,5*S**)-Dimetilcarbamoeditoato de 2-hidroxi-5-fenilciclohexilo (24m)**



Sólido amarillo
P_f 148 °C
 C₁₅H₂₁NOS₂ (295.46 g/mol)
R_f 0.25 (hexano:AcOEt 3:1)
IR 3340, 2928, 1628 cm⁻¹

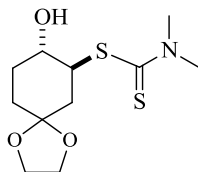
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.33-7.27 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 3H), 4.29 (ddd, *J* = 12.8, 10.6, 3.9 Hz, 1H), 3.63 (ddd, *J* = 15.0, 10.6, 4.4 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.80 (tt, *J* = 12.0, 3.4 Hz, 1H), 2.39-2.28 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.76 (dd, *J* = 25.4, 12.7 Hz, 1H), 1.74-1.51 (m, 4H);

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 197.5 (C), 145.2 (C), 128.7 (2 x CH), 126.9 (2 x CH), 126.6 (CH), 74.6 (CH), 58.1 (CH), 45.8 (CH₃), 44.3 (CH), 42.1 (CH₃), 39.8 (CH₂), 36.2 (CH₂), 32.1 (CH₂);

EMBR (ESI⁺-TOF): *m/z* (%) 318 (100);

EMAR (ESI⁺-TOF): *m/z* calc. para [C₁₅H₂₁NONaS₂]⁺ ([M+Na]⁺) 318.0962, encontrada 318.0959.

Etilen acetal de (3*S,4*S**)-6-hidroxi-3-oxo-ciclohexildimetilcarbamoeditioato (24o)**



Sólido rojo

P_f 132 °C

$C_{11}H_{19}NO_3S_2$ (277.40 g/mol)

R_f 0.18 (hexano:AcOEt 3:1)

IR 3335, 2928 cm^{-1}

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.34 (ddd, $J = 12.4, 9.9, 4.3$ Hz, 1H), 4.05-3.89 (m, 4H), 3.60 (ddd, $J = 14.3, 10.0, 4.4$ Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.79 (sa, 1H), 2.23 (ddd, $J = 13.1, 4.0, 3.1$ Hz, 1H), 2.14-2.08 (m, 1H), 1.86-1.72 (m, 3H), 1.69-1.57 (m, 1H);

^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): δ 197.4 (C), 108.1 (C), 73.7 (CH), 64.8 (CH_2), 64.7 (CH_2), 54.9 (CH), 45.8 (CH_3), 42.1 (CH_3), 39.1 (CH_2), 33.0 (CH_2), 32.1 (CH_2);

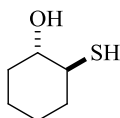
EMBR (ESI⁺-TOF): m/z (%) 300 (100);

EMAR (ESI⁺-TOF): m/z calc. para $[C_{11}H_{19}NO_3NaS_2]^+$ ($[M+Na]^+$) 300.0704, encontrada 300.0697.

Procedimiento general para la reducción total completa de las cetonas α -sulfeniladas 20

Se disuelve en THF (3 mL) la correspondiente cetona **20** (0.3 mmol) y se enfria a -78 °C. A continuación, se añade una disolución de $LiAlH_4$ (1M en dietil éter, 0.3 mL, 0.3 mmol), y se deja agitar durante 16 horas. Transcurrido este tiempo se permite que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente (20 °C) y se añade $LiAlH_4$ en polvo (17 mg, 0.45 mmol). Tras 5 horas de reacción se adiciona acetato de etilo, se filtra sobre Celita[®] y a continuación se extrae con Et_2O (2 x 15 mL) y se lava con HCl 1M (ac., 15 mL). Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y por último se eliminan disolventes a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía flash (hexano/EtAcO, 3:1), obteniéndose los correspondientes alcoholes **23**.

(1*S,2*S**)-2-mercaptociclohexanol (23a)**

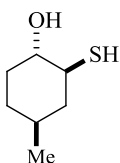


Aceite incoloro
 $C_6H_{12}OS$ (132.22 g/mol)
 R_f 0.25 (hexano:AcOEt 3:1)
IR 3335, 2928 cm^{-1}

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.20 (ddd, $J = 14.0, 10.0, 4.3$ Hz, 1H), 2.58-2.44 (m, 1H), 2.22-2.04 (m, 2H), 1.97 (sa, 1H), 1.85-1.65 (m, 2H), 1.42 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H) 1.39-1.19 (m, 4H);

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 77.0 (CH), 48.0 (CH), 36.8 (CH_2), 34.3 (CH_2), 26.9 (CH_2), 25.0 (CH_2).

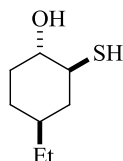
(1*S,2*S**,4*S**)-2-mercapto-4-metilciclohexan-1-ol (23i)**



Aceite incoloro
 $C_7H_{14}OS$ (146.25 g/mol)
 R_f 0.25 (hexano:AcOEt 3:1)
IR 3355, 2928, 2580 cm^{-1}

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.18 (ddd, $J = 14.7, 10.4, 4.4$ Hz, 1H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.30 (sa, 1H), 2.14-2.03 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 1H), 1.57-1.45 (m, 1H), 1.41 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 1.38-1.28 (m, 1H), 1.14-0.99 (m, 2H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H);

^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): δ 77.0 (CH), 47.6 (CH), 45.3 (CH_2), 33.9 (CH_2), 33.6 (CH), 33.5 (CH_2), 21.9 (CH_3).

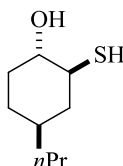
(1S*,2S*,4S*)-4-etil-2-mercaptociclohexan-1-ol (23j)

Aceite incoloro

 $C_8H_{16}OS$ (160.28 g/mol) R_f 0.25 (hexano:AcOEt 3:1)IR 3355, 2928, 2583 cm^{-1}

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.17 (ddd, $J = 14.7, 10.3, 4.3$ Hz, 1H), 2.59-2.48 (m, 2H), 2.17-2.11 (m, 1H), 2.09-2.03 (m, 1H), 1.80-1.74 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 1.40-1.24 (m, 4H), 1.09-0.94 (m, 2H), 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H);

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 77.2 (CH), 47.7 (CH), 43.0 (CH_2), 40.2 (CH), 33.9 (CH_2), 31.1 (CH_2), 39.3 (CH_2), 11.9 (CH_3).

(1S*,2S*,4S*)-2-mercapto-4-propilciclohexan-1-ol (23k)

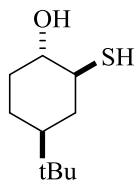
Aceite incoloro

 $C_9H_{18}OS$ (174.30 g/mol) R_f 0.25 (hexano:AcOEt 3:1)IR 3335, 2928, 2588 cm^{-1}

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.17 (ddd, $J = 14.7, 10.3, 4.3$ Hz, 1H), 2.59-2.48 (m, 2H), 2.17-2.11 (m, 1H), 2.09-2.03 (m, 1H), 1.80-1.74 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 1.40-1.24 (m, 4H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.09-0.94 (m, 2H), 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H);

^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): δ 77.2 (CH), 47.7 (CH), 43.3 (CH_2), 38.8 (CH_2), 38.2 (CH), 33.9 (CH_2), 31.5 (CH_2), 20.4 (CH_2), 14.6 (CH_3).

(1*S,2*S**,4*S**)-4-*tert*-butil-2-mercaptociclohexan-1-ol (23l)**

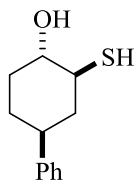


Aceite incoloro
 $C_{10}H_{20}OS$ (188.33 g/mol)
 R_f 0.23 (hexano:AcOEt 3:1)
IR 3345, 2928, 2588 cm^{-1}

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.16 (ddd, $J = 14.7, 10.3, 4.4$ Hz, 1H), 2.59-2.49 (m, 1H), 2.40 (sa, 1H), 2.23-2.08 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.46 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 1.34-1.23 (m, 1H), 1.21-1.05 (m, 3H), 0.86 (s, 9H);

^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): δ 77.2 (CH), 48.8 (CH), 48.4 (CH), 38.1 (CH_2), 34.2 (CH_2), 32.7 (C), 27.9 (3 x CH_3), 25.9 (CH_2).

(1*S,2*S**,4*S**)-4-fenil-2-mercaptociclohexan-1-ol (23i)**



Aceite amarillo
 $C_{12}H_{16}OS$ (208.32 g/mol)
 R_f 0.2 (hexano:AcOEt 3:1)
IR 3330, 2928, 2620, 2588 cm^{-1}

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.29 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 3H), 3.34 (td, $J = 10.2, 4.4$ Hz, 1H), 2.79-2.62 (m, 2H), 2.57 (sa, 1H), 2.39-2.30 (m, 1H), 2.27-2.16 (m, 1H), 2.03-1.87 (m, 1H), 1.73-1.55 (m, 3H), 1.51 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H);

^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): δ 145.3 (C), 128.8 (2 x CH), 127.0 (2 x CH), 126.7 (CH), 76.7 (CH), 47.7 (CH), 44.8 (CH), 44.1 (CH_2), 34.2 (CH_2), 30.5 (CH_2).

CAPÍTULO 2

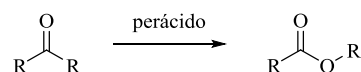
ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

Introducción

Los *Antecedentes Bibliográficos* descritos en esta sección se dividen en tres partes bien diferenciadas. Por un lado se hará una introducción a la reacción de oxidación de Baeyer-Villiger. A continuación se resumirá el papel que juega el Oxone[®] en procesos tipo Baeyer-Villiger, y por último se hará una pequeña revisión bibliográfica de las principales metodologías empleadas para la síntesis de acetatos vinílicos.

La reacción de oxidación de Baeyer-Villiger

En 1899 Adolf von Baeyer y su estudiante Victor Villiger describieron el uso del monopersulfato de potasio (KHSO₅) como un nuevo oxidante para la conversión de cetonas cíclicas, como la mentona, la carvomentona y el alcanfor, en sus correspondientes lactonas, con rendimientos del 50% en 24 horas de reacción.³⁹ Así la transformación de cetonas en ésteres, o de cetonas cíclicas en lactonas, mediante el uso de perácidos se denominó reacción de Baeyer-Villiger (Esquema 27). Hoy en día estos procesos son muy utilizados en síntesis orgánica para la preparación de compuestos de alto interés sintético como esteroides, antibióticos, feromonas y monómeros para polimerizaciones.⁴⁰ Más de 100 años después de su descubrimiento, la reacción de Baeyer-Villiger es todavía objeto de estudio y optimización, buscándose nuevos oxidantes que aporten mayor quimioselectividad y eficiencia.⁴¹



Esquema 27. Reacción de Baeyer-Villiger.

La reacción de Baeyer-Villiger es un proceso muy utilizado en síntesis orgánica debido a sus propiedades:

- Gran versatilidad, ya que permite la oxidación de gran cantidad de compuestos carbonílicos.
- Tolerancia a un gran número de grupos funcionales.
- Amplio número de oxidantes disponibles.

³⁹ (a) Baeyer, A.; Villiger, V. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, *39*, 3625-3633; (b) Huisgen, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1986**, *25*, 297-311.

⁴⁰ (a) Krow, G. R. *Org. React.* **1993**, *43*, 251-296; (b) Strukul, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1199-1209; (c) Renz, M.; Meunier, B. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *4*, 737-750; (d) ten Brink, G.-J.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4105-4213; (e) Michelin, R. A.; Sgarbossa, P.; Scarso, A.; Strukul, G. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 646-660.

⁴¹ Corma, A.; Nemeth, L. T.; Renz, M.; Valencia, S. *Nature* **2001**, *412*, 423-425.

- Regioselectividad predecible debido al orden de migración de grupos: alquilo terciario > ciclohexilo > alquilo secundario \approx bencilo \approx fenilo > alquilo primario > metilo.⁴²

Existe una amplia variedad de oxidantes que pueden ser usados para llevar a cabo las oxidaciones Baeyer-Villiger. Su reactividad se puede clasificar de la siguiente manera: ácido trifluoroperacético > ácido monopermaleico > ácido monoperftálico > ácido *p*-nitroperbenzoico > ácido *m*-cloroperbenzoico \approx ácido perfórmico >> ácido peracético >> peróxido de hidrógeno > peróxido de *t*-butilo.⁴²

La reacción de Baeyer-Villiger también tiene una serie de inconvenientes:

- Falta de quimio- y enantioselectividad.
- Los agentes oxidantes más usados en la reacción de Baeyer-Villiger son perácidos, y a pesar de la eficacia demostrada por estos agentes oxidantes, su empleo a gran escala representa un riesgo elevado debido a su alta toxicidad.⁴³ Por otra parte, estos reactivos tienen un elevado coste, lo cual limita su aplicación a escala industrial.
- Formación de subproductos: el uso de perácidos da lugar a la formación de carboxilatos como subproductos, los cuales han de ser reciclados o eliminados. Se obtiene un equivalente de sal por cada equivalente de perácido utilizado.

⁴² (a) Hawthorne, M. F.; Emmons, W. D.; McCallum, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 6393-6398; Para otros grupos funcionales consultar, por ejemplo: (b) Chida, N.; Tobe, T.; Ogawa, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7249-7252; (c) Butkus, E.; Stoncius, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2001**, 1885-1888.

⁴³ Brougham, P.; Cooper, M. S.; Cummerson, D. A.; Heaney, H.; Thompson, N. *Synthesis* **1987**, 1015-1017.

- Estos procesos oxidativos se llevan a cabo típicamente con reactivos y/o disolventes halogenados, los cuales son poco respetuosos con el medio ambiente.⁴⁴

Oxone[®] en procesos tipo Baeyer-Villiger

La existencia de ácidos peroxigenados de azufre es conocida desde hace más de 150 años. Sin embargo, tal existencia no fue demostrada hasta 1898 por Caro.⁴⁵ Tres años después, Baeyer y Villiger demostraron que el ácido de Caro era el ácido peroximonosulfúrico (H₂SO₅, **27**).⁴⁶ El ácido peroxisulfúrico, y sus sales potásicas, son conocidos por sus propiedades como agentes oxidantes, sin embargo no habían sido usados en síntesis orgánica debido a que son especies potencialmente explosivas, difícil de aislar, purificar e identificar.⁴⁷ Hoy en día, el KHSO₅ es un reactivo comercial bajo los nombres de Oxone[®] o Carcoat, en forma de sal triple (2KHSO₅·KHSO₄·K₂SO₄), la cual es estable, fácil de manejar, no es tóxica y además es barata. En esta sal triple el anión peroximonosulfato (HSO₅⁻) es el oxidante activo de la mezcla. Otro aspecto a destacar es que los subproductos que se generan tras su uso tampoco son tóxicos. Como resultado, esta sal se emplea como un reactivo de rutina en reacciones de epoxidación, de desprotección de grupos funcionales, de halogenación, oxidaciones de alcoholes a aldehídos, de aldehídos a ácidos carboxílicos, reacción de Baeyer-Villiger y en otros procesos de oxidación empleados en la síntesis de productos químicos finos (Esquema 28).⁴⁸

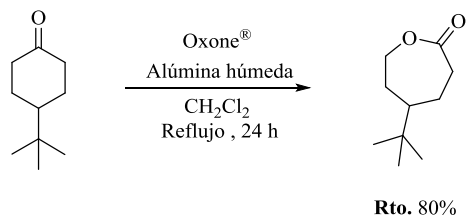
⁴⁴ (a) Ran, N.; Zhao, L.; Chen, Z.; Tao, J. *Green Chem.* **2008**, *10*, 361-372; (b) Anastas, P.; Eghbali, N. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 301-339.

⁴⁵ Caro, H. *Angew. Chem.* **1898**, 845-846.

⁴⁶ Baeyer, A.; Villiger, V. *Ber.* **1901**, *34*, 853-862.

⁴⁷ Epifano, F.; Marcotullio, M. C.; Curini, M. *Trends Org. Chem.* **2003**, *10*, 21-34.

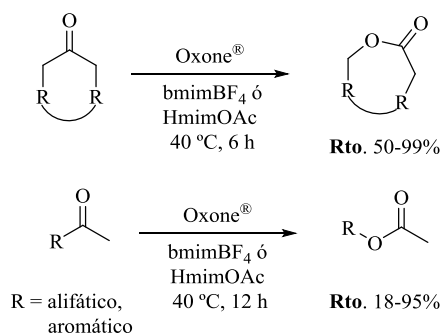
⁴⁸ Hussain, H.; Green, I. R.; Ahmed, I. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3329-3371.



Esquema 29. Obtención de lactonas en presencia de Oxone[®] y alúmina húmeda.

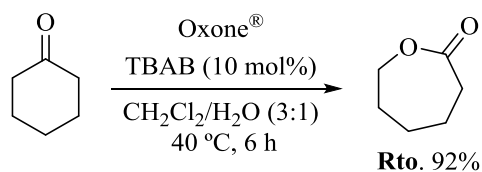
Llevar a cabo las reacciones en presencia de líquidos iónicos es una forma de evitar el uso de disolventes orgánicos, tales como diclorometano, acetonitrilo o cloroformo. En este contexto, Chrobok describió la obtención de ésteres y lactonas mediante la reacción de oxidación de Baeyer-Villiger a partir de las correspondientes cetonas, empleando como disolventes los líquidos iónicos tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolio (bmimBF₄) y acetato de 1-metilimidazolio (HmimOAc).⁵⁰ Las correspondientes lactonas fueron obtenidas con rendimientos comprendidos entre el 50 y el 99%. En la reacción de oxidación de cetonas acíclicas, los ésteres correspondientes fueron aislados con rendimientos que oscilan entre el 18%, en el caso de ésteres aromáticos, y el 95% para ésteres alifáticos ramificados (Esquema 30).

⁵⁰ (a) Chrobok, A. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6212-6216; (b) Chrobok, A. *Synthesis* **2011**, 391-395.



Esquema 30. Oxidación de cetonas con Oxone[®] en líquidos iónicos.

El bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) ha sido usado como catalizador de transferencia de fase en la obtención de la ϵ -caprolactona a partir de ciclohexanona empleando Oxone[®] como agente oxidante.⁵¹ La reacción se lleva a cabo en 6 h a 40 °C en una mezcla CH₂Cl₂:H₂O (3:1), obteniéndose la ϵ -caprolactona en un 92% (Esquema 31). El TBAB, además de transferir el Oxone[®] a la fase orgánica, impide que la lactona sufra hidrólisis.



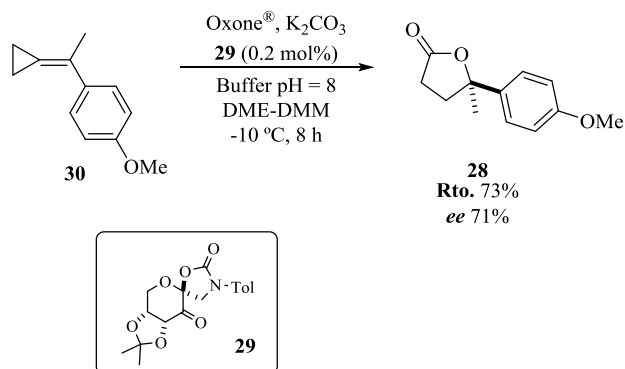
Esquema 31. Oxidación de ciclohexanona en presencia de TBAB.

Un ejemplo de la utilidad de este reactivo en síntesis orgánica se encuentra recogido en el estudio realizado por Wang y colaboradores.⁵² En dicho estudio se llevó a cabo la síntesis enantioselectiva de butirolactonas, como

⁵¹ Baj, S.; Chrobok, A.; Siewniak, A. *Appl. Catal. A: Gen.* **2011**, 395, 49-52.

⁵² Wang, B.; Shen, Y.-M.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9519-9521.

la lactona **28**, empleando como catalizador el compuesto quiral **29** y Oxone® como agente oxidante (Esquema 32). Mediante una reacción en cascada del compuesto **30** (vía epoxidación, apertura y expansión de anillo, y finalmente oxidación Baeyer-Villiger), se obtiene la lactona **28** con un rendimiento del 73% y un *ee* del 71%.



Esquema 32. Síntesis de la γ -*aryl*- γ -butirolactona **28** promovida por Oxone®.

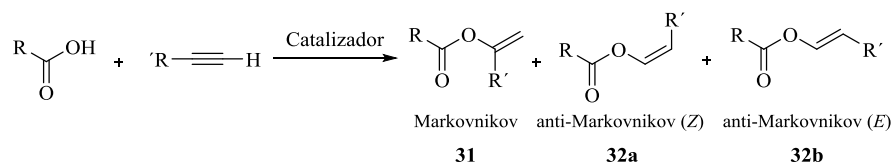
Síntesis de acetatos vinílicos

Desde la primera preparación de un éster vinílico (el acetato vinílico, en 1912), la vinilación ha surgido como una herramienta importante para la síntesis orgánica.⁵³ Tradicionalmente esta familia de compuestos se sintetiza a través de metodologías que emplean metales de transición.⁵⁴ Una de las más usadas es la adición de ácidos carboxílicos a alquinos terminales mediante el uso de

⁵³ Henkelmann, J. *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds: Applications-Developments*, **2000**, 269-280.

⁵⁴ (a) Bruneau, C.; Neveux, M.; Kabouche, Z.; Ruppin, C.; Dixneuf, P. H. *Synlett* **1991**, 755-760; (b) Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Chem. Commun.* **1997**, 507-512; (c) Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 311-323. (d) Brune, C.; Dixneuf, P. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2176-2203.

catalizadores de zinc, mercurio, paladio o rodio.⁵⁵ Sin embargo, los mejores sistemas para llevar a cabo estas reacciones son aquellos que emplean catalizadores de rutenio. Estos sistemas presentan, por lo general, problemas de selectividad, puesto que la reacción de adición puede resultar a menudo en los tres posibles enol ésteres isoméricos **31**, **32a** y **32b** (Esquema 33).



Esquema 33. Adición de ácidos carboxílicos a alquinos terminales catalizada por complejos de rutenio.

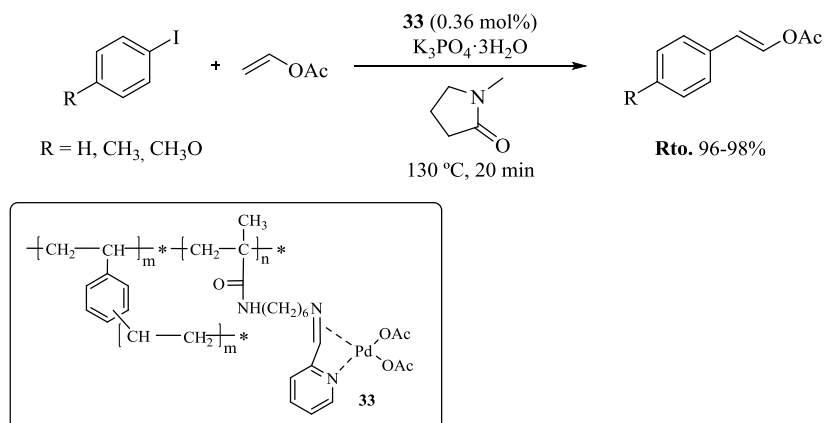
Así, desde que en 1983 Rotem y Shvo describieron esta reacción de adición empleando un catalizador de rutenio ($\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$),⁵⁶ el control de la regioselectividad y de la estereoquímica de esta reacción ha sido objeto de estudio en numerosas ocasiones.⁵⁷ La mayoría de los sistemas catalíticos investigados producen selectivamente el aducto tipo Markovnikov **31** o el aducto anti-Markovnikov (Z)- **32a**, sin embargo los sistemas que producen ésteres enólicos (E)-, como **32b**, no han sido tan bien estudiados.

⁵⁵ (a) Rothman, E.; Hecht, S.; Pfeffer, P.; Silbert, L. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3551-3552; (b) Hudrlik, P.; Hudrlik, A. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4254-4258; (c) Bianchini, C.; Meli, A.; Peruzzini, M.; Zanobini, F.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. *Organometallics* **1990**, *9*, 1155-1160; (d) Lu, X.; Zhu, G.; Ma, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7205-7206.

⁵⁶ Rotem, M.; Shvo, Y. *Organometallics* **1983**, *2*, 1689-1691.

⁵⁷ (a) Doucet, H.; Martin-Vanca, B.; Bruneau, C.; Dixneuf, P.; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7247-7255; (b) Schwab, P.; Grubbs, R.; Ziller, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100-110; (c) Dias, E.; Nguyen, S.; Grubbs, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887-3897; (d) Schuster, M.; Blechert, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2036-2056; (e) Ivin, K. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1998**, *133*, 1-16.

Otra forma de obtener acetatos vinílicos es a través de la reacción de Heck, empleando catalizadores de paladio.⁵⁸ En este sentido Sun y colaboradores desarrollaron un catalizador heterogéneo de paladio, **33**, el cual se encuentra coordinado a un polímero poroso funcionalizado a través de bases de Schiff.⁵⁹ Este catalizador presentó una alta actividad en una serie de reacciones de acoplamiento cruzado entre las que se incluye la reacción de Heck. De este modo se obtuvieron una serie de acetatos vinílicos aromáticos con excelentes rendimientos (Esquema 34).



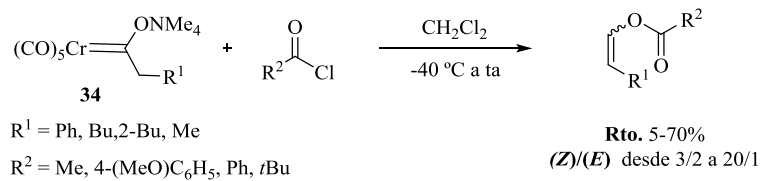
Esquema 34. Obtención de acetatos vinílicos por reacción de Heck.

Otra forma de obtener acetatos vinílicos, es a través de los carbenos de cromo estabilizados **34**, los cuales reaccionan con cloruros de ácido a -40 °C para formar ésteres vinílicos, mayoritariamente (*Z*)- (Esquema 35).⁶⁰ Los rendimientos obtenidos con esta metodología oscilan entre el 5 y el 70% en el mejor de los casos, y las relaciones de isómeros (*Z*)/(*E*) varían entre 3:2 y 20:1.

⁵⁸ Ye, C.; Xiao, J.-C.; Twamley, B.; La Londe, A.D.; Norton, M. G.; Shreeve, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5095–5100.

⁵⁹ Sun, Q.; Zhu, L. F.; Sun, Z. H.; Meng, X. J.; Xiao, F. S. *Sci. China Chem.* **2012**, 55, 2095-2103.

⁶⁰ Söderberg, B. C.; Turbeville, M. J. *Organometallics* **1991**, 10, 3951-3953.



Esquema 35. *Obtención de acetatos vinílicos a través de carbenos de cromo.*

OBJETIVOS

De manera tradicional la síntesis de acetatos vinílicos se lleva a cabo empleando metales de transición. Esto implica trabajar con catalizadores caros y elaborados que presentan baja generalidad. En muchos casos los productos deseados demuestran problemas de regioselectividad, obteniéndose mezclas de los acetatos vinílicos (*Z*)- y (*E*)-, entre otros productos.

Dada la importancia que presentan los acetatos vinílicos en la industria y en síntesis orgánica, nos propusimos llevar a cabo la primera síntesis de acetatos vinílicos en ausencia de metales de transición, a través de la oxidación de Baeyer-Villiger de metilcetonas α,β -insaturadas promovida por Oxone[®]. Hay que señalar que este reactivo es comercial, de muy bajo coste y, que hasta el momento, no había sido empleado para la preparación de este tipo de sustratos.⁶¹

⁶¹ Precio Oxone[®]: 100g/32€ (Octubre 2013)

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

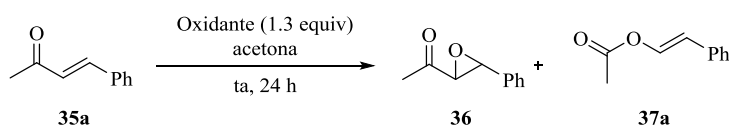
Oxidación de cetonas α,β -insaturadas

Este proyecto surgió como consecuencia de la búsqueda de una metodología que nos permitiera epoxidar, de manera sencilla, metilcetonas α,β -insaturadas para ser utilizadas, posteriormente, como sustratos en reacciones organocatalizadas llevadas a cabo por nuestro grupo de investigación.⁶² Para ello se tomó como sustrato modelo la (*E*)-4-fenil-3-butanen-2-ona **35a**, por ser un reactivo comercial, y se hizo reaccionar con una serie de agentes oxidantes durante 24 h a temperatura ambiente, empleando acetona como disolvente

⁶² Pouraldi, A.R. *Mendeleev Commun.* **2010**, *20*, 113-115.

(Tabla 10). Cuando se emplearon hipoclorito de calcio ($\text{Ca}(\text{ClO})_2$), hidroperóxido de *tert*-butilo (*t*BuOOH), peróxido de hidrógeno (H_2O_2) o el complejo [H_2O_2 ·urea], no se observó ningún tipo de reacción (Tabla 10, entradas 2-5). Cuando se utilizó ácido *m*-cloroperbenzoico (mCPBA) como oxidante se obtuvo una mezcla compleja de reacción en la que se consiguió distinguir el epóxido **36** en un 9% de conversión y el acetato vinílico **37a**, procedente de la reacción de oxidación tipo Baeyer-Villiger, en un 18% de conversión (Tabla 10, entrada 1). El último oxidante que se probó fue el Oxone[®] (Tabla 10, entrada 6), obteniéndose **37a** como único producto de reacción con una conversión de tan sólo el 9%. Considerada la importancia de este proceso y, debido a que la reacción de oxidación de Baeyer-Villiger promovida por Oxone[®] para este tipo de sustratos no había sido descrita hasta el momento, nos propusimos estudiar a fondo esta reacción.

Tabla 10. Primeras reacciones de oxidación de la metilcetona **35a**.^a

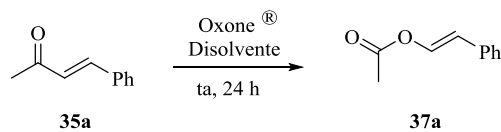


Entrada	Oxidante	Conversión (%) ^b	Conversión (%) ^c
1	<i>m</i> CPBA	9	18
2	$\text{Ca}(\text{ClO})_2$	-	-
3	H_2O_2	-	-
4 ^d	H_2O_2 ·urea	-	-
5 ^e	<i>t</i> BuOOH	-	-
6	Oxone [®]	-	9

(a) Condiciones generales de reacción: cetona α,β -insaturada **35a** (0.3 mmol), oxidante (0.39 mmol), en acetona (0.6 mL), 24 h a temperatura ambiente. (b) Conversión de la cetona insaturada **35a** en el epóxido **36**, determinado mediante espectroscopia de ¹H-RMN de los crudos de reacción. (c) Conversión de la cetona insaturada **35a** en el acetato vinílico **37a**, determinado mediante espectroscopia de ¹H-RMN de los crudos de reacción. (d) H_2O_2 30% en peso en agua. (e) *t*BuOOH fue usado como una disolución 5.0 M en decano.

Se comenzó la optimización de la reacción de oxidación de Baeyer-Villiger de la metilcetona α,β -insaturada **35a** empleando acetona como disolvente y aumentando a 1.5 el número de equiv de Oxone[®] (Tabla 11, entrada 2). Sin embargo, tras 24 horas de reacción, el aumento del valor de la conversión no fue significativo. A continuación, empleando 1.5 equiv de Oxone[®], se llevó a cabo la reacción en diferentes disolventes. Cuando se utilizó una mezcla de diclorometano/H₂O (10:1) no se observó reacción (Tabla 11, entrada 3). Cuando la oxidación se realizó en etanol, se detectó el producto en una compleja mezcla de reacción, en la cual no se pudo determinar su conversión por ¹H-RMN (Tabla 11, entrada 4). Los resultados obtenidos en acetonitrilo/H₂O (10:1) y DMF fueron comparables en términos de la conversión de la cetona **35a** al acetato vinílico **37a** (Tabla 11, entradas 5 y 6, respectivamente). Al aumentar la cantidad de Oxone[®] a 2 equiv. las conversiones aumentaron a un 92% en el caso de acetonitrilo/H₂O (Tabla 11, entrada 7) y a un 96% cuando se empleó DMF. El producto **37a** obtenido se caracterizó como el acetato de (*E*)-estirilo mediante ¹H-RMN, comparando los datos de las constantes de acoplamiento con los previamente descritos en la bibliografía para dicho compuesto.⁶³

⁶³ Opstal, T.; Verpoort, F. *Synlett* **2003**, 314-320.

Tabla 11. Optimización de la reacción de oxidación de metilcetonas α,β -insaturadas.^a

Entrada	Oxone [®] (equiv)	Disolvente	Conv. (%) ^b
1	1.3	acetona	9
2	1.5	acetona	13
3	1.5	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O (10:1)	0
4 ^c	1.5	EtOH	-
5	1.5	CH ₃ CN/H ₂ O (10:1)	77
6	1.5	DMF	83
7	2	CH ₃ CN/H ₂ O (10:1)	92
8	2	DMF	96

(a) Condiciones generales de reacción: cetona α,β -insaturada **35a** (0.3 mmol), Oxone[®] (cantidad establecida en la tabla), disolvente (0.6 mL), 24 h a temperatura ambiente. (b) Porcentaje de conversión de la cetona insaturada **35a** en el acetato de vinilo **37a**, determinado mediante espectroscopia de ¹H-RMN de los crudos de reacción. (c) El producto **37a** fue detectado mediante espectroscopia de ¹H-RMN en una complicada mezcla de reacción.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción se decidió estudiar la generalidad y aplicabilidad de esta reacción. Para ello, en primer lugar, se llevó a cabo la oxidación de diversas metilcetonas α,β -insaturadas conjugadas con estructuras aromáticas **35b-w**. A pesar de que la (*E*)-4-fenilbut-3-en-2-ona **35a** es comercial, no ocurre lo mismo con el resto de cetonas α,β -insaturadas **35b-z** empleadas en este trabajo. Así, las metilcetonas α,β -insaturadas **35b-w** se prepararon mediante una modificación de la reacción de Wittig entre la sal de fosonio **38** y el correspondiente aldehído **39**, tal y como se encuentra recogido en la Tabla 12.⁶⁴

⁶⁴ McNulty, J.; McLeod, D. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8794-8798.

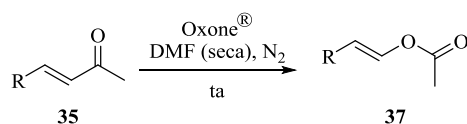
Tabla 12. Preparación de las metilcetonas **35**.^a

Entrada	R	35	t (h)	Rto. (%) ^b
1	4-F-C ₆ H ₄	35b	48	82
2	4-Cl-C ₆ H ₄	35c	24	83
3	4-Br-C ₆ H ₄	35d	24	90
4	3-Cl-C ₆ H ₄	35e	24	85
5	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	35f	48	94
6	4-Me-C ₆ H ₄	35g	48	82
7	4-Et-C ₆ H ₄	35h	48	74
8	4-CO ₂ Me-C ₆ H ₄	35i	24	88
9		35j	96	64
10		35k	96	67
11	4-CN-C ₆ H ₄	35l	24	85
12	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	35m	24	72
13	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	35n	14	79
14	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	35o	24	75
15	3-OH-C ₆ H ₄	35p	48	75
16	1-naftil	35q	72	76
17	2-naftil	35r	72	72
18		35s	48	62
19		35t	48	73
20		35u	48	83
21		35v	72	81
22		35w	48	79

(a) Condiciones de reacción: aldehído **39** (2 mmol), sal de fosfonio **38** (2.2 mmol), (*S*)-prolina **16** (0.3 mmol), NaHCO₃ (2.2 mmol), CH₂Cl₂ (8 mL) a temperatura ambiente. (b) Rendimiento del producto purificado mediante cromatografía.

A pesar de que 2 equiv de Oxone[®] fueron suficientes para llevar a cabo la oxidación de la metilcetona **35a** al producto **37a**, con el resto de cetonas empleadas **35b-w** fueron necesarios 3 ó 5 equiv del oxidante para obtener conversiones completas en tiempos de reacción razonables (Tabla 13). Dichas reacciones fueron seguidas cuidadosamente por cromatografía de capa fina. Además, dichos productos **37** resultaron muy sensibles al agua presente en el medio de reacción, observándose la hidrólisis del grupo funcional éster. Por este motivo, las reacciones se llevaron a cabo en atmósfera inerte, empleando DMF seco, y se evitaron tratamientos acuosos a la hora de trabajar las reacciones. Un ejemplo de la sensibilidad de estos compuestos es el caso del acetato de estirilo **37a**, en el cual a pesar de presentar una conversión del 96% en el crudo de reacción, el rendimiento del producto puro aislado fue sólo del 73%.

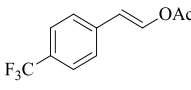
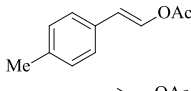
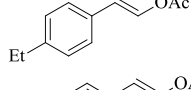
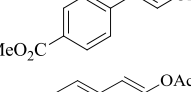
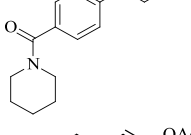
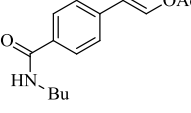
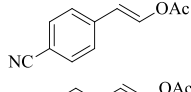
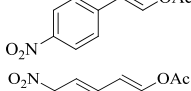
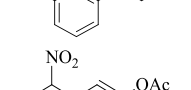
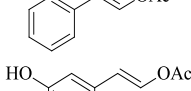
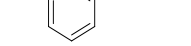
Tabla 13. Oxidación de las metilcetonas α,β -insaturadas, **35**, a los correspondientes acetatos vinílicos **37** promovida por Oxone[®].^a



Entrada	Producto	Oxone [®] (equiv)	t (h)	Rto. (%) ^b	
1		37a	2	24	73
2		37b	3	21	80
3		37c	3	16	89
4		37d	3	17	88
5		37e	5	24	73

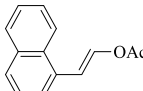
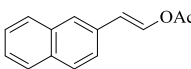
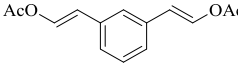
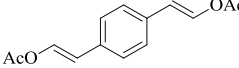
(a) Condiciones generales de reacción: cetona α,β -insaturada **35a-t** (0.5 mmol), Oxone[®] (cantidad establecida en la tabla), DMF seco (1 mL), bajo atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente (20 °C). (b) Rendimientos obtenidos después de la purificación de los productos mediante cromatografía flash sobre gel de sílice.

Continuación Tabla 13. Oxidación de las metilcetonas α,β -insaturadas, **35**, a los correspondientes acetatos vinílicos **37** promovida por Oxone[®].^a

Entrada	Producto	Oxone [®] (equiv)	t (h)	Rto. (%) ^b	
6		37f	5	24	57
7		37g	3	24	68
8		37h	3	18	92
9		37i	5	24	70
10		37j	3	24	94
11		37k	5	19	80
12		37l	5	24	45
13		37m	5	72	45
14		37n	5	24	59
15		37o	5	48	49
16		37p	3	14	95

(a) Condiciones generales de reacción: cetona α,β -insaturada **35a-t** (0.5 mmol), Oxone[®] (cantidad establecida en la tabla), DMF seco (1 mL), bajo atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente (20 °C). (b) Rendimientos obtenidos después de la purificación de los productos mediante cromatografía flash sobre gel de sílice.

Continuación Tabla 13. Oxidación de las metilcetonas α,β -insaturadas, **35**, a los correspondientes acetatos vinílicos **37** promovida por Oxone[®].^a

Entrada	Producto	Oxone [®] (equiv)	t (h)	Rto (%) ^b	
17		37q	3	14	76
18		37r	3	19	76
19		37s	6	20	58
20		37t	10	7	85

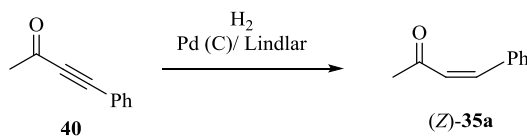
(a) Condiciones generales de reacción: cetona α,β -insaturada **35a-t** (0.5 mmol), Oxone[®] (cantidad establecida en la tabla), DMF seco (1 mL), bajo atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente (20 °C). (b) Rendimientos obtenidos después de la purificación de los productos mediante cromatografía flash sobre gel de sílice.

Como se puede ver en la Tabla 13, la oxidación tiene lugar con buenos rendimientos cuando el sustituyente aromático tiene halógenos en su estructura (F, Cl y Br) o posee el grupo trifluorometilo (CF₃) (Tabla 13, entradas 2-6). En los casos en los que el grupo arilo contiene cadenas alifáticas como metilo, **35g**, o etilo, **35h**, los correspondientes ésteres vinílicos **37g** y **37h** fueron obtenidos con rendimientos del 68 y del 92% respectivamente (Tabla 13, entradas 7 y 8). La reacción transcurre en presencia de grupos desactivantes fuertes, como la función ester, en el caso de la cetona **35i**, o grupos electroattractores como en las cetonas **35j** y **35k**, en las que la función amida (secundaria o terciaria) se encuentra presente en el anillo aromático. En estos casos los acetatos vinílicos se obtuvieron con rendimientos del 70, del 80 y del 94%, respectivamente (Tabla 13, entradas 9-11). Cuando el anillo aromático de la cetona de partida tiene grupos nitro o nitrilo, particularmente en la posición 2 ó 4, la reacción resultó ser más lenta, obteniéndose menores conversiones y por lo tanto menores rendimientos (Tabla 13, entradas 12-15). Por otra parte, la cetona **35p** con un grupo hidroxilo en posición 3 resultó ser un excelente sustrato para esta

reacción, obteniéndose el acetato **37p** con un rendimiento del 95% (Tabla 13, entrada 16). Derivados poliaromáticos como las cetonas **35q** y **35r** también conducen a los correspondientes acetatos **37q** y **37r**, respectivamente, con buenos rendimientos (Tabla 13, entradas 17 y 18). Por último los productos de partida **35s** y **35t**, en los cuales dos restos de metilcetona α,β -insaturada se encuentran presentes en el mismo anillo aromático, fueron oxidados correctamente, obteniendo los productos **37s** y **37t** con rendimientos del 58 y 85% respectivamente (Tabla 13, entradas 19 y 20).

Las constantes de acoplamiento para los protones olefínicos de los productos **37b-t** coincidieron con valores típicamente transoides ($^3J_{H-H} = 12.6$ a 12.9 Hz), por lo que se asignó la estereoquímica (*E*) a los dobles enlaces C-C.

Para comprobar si se conservaba la estereoquímica de la reacción, se intentó llevar a cabo el mismo experimento pero empleando el isómero (*Z*) de la metilcetona α,β -insaturada **35a**. Así, el alquino **40** se intentó reducir mediante hidrogenación catalítica en presencia del catalizador de Lindlar (Esquema 36). Aunque la reacción efectivamente da lugar al producto (*Z*)-**35a**, tal y como se comprobó por $^1\text{H-RMN}$ del crudo de reacción, dicho producto isomeriza de manera espontánea en (*E*)-**35a**. Por este motivo el experimento deseado no se pudo llevar a cabo.⁶⁵

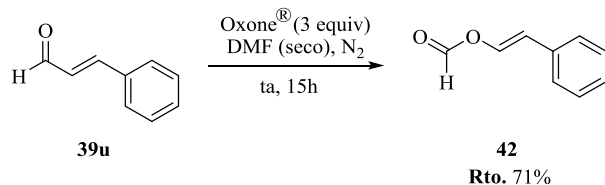


Esquema 36. Hidrogenación catalítica del alquino **40**.

Para seguir explorando el alcance de la reacción se decidió emplear sistemas diénicos conjugados. En este sentido, la metilcetona $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -diinsaturada **35u**, se pudo oxidar al acetato vinílico **37u** con un rendimiento del 71% (Tabla 14, entrada 1). El producto obtenido retuvo la configuración (*E,E*)

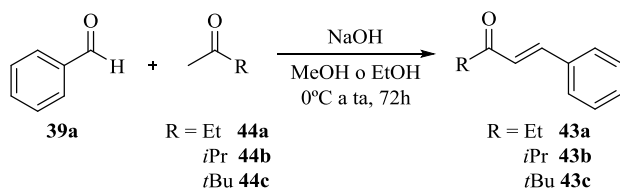
⁶⁵ Hauwert, P.; Maestri, G.; Sprengers, J. W.; Catellani, M.; Elsevier, C. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3223-3226.

Otro aspecto destacable fue constatar que el cinamaldehído, **39u**, también sufre la reacción de Baeyer-Villiger bajo nuestras condiciones de reacción, obteniéndose el formiato vinílico **42** como producto mayoritario de la reacción, con un rendimiento aislado del 71% (Esquema 38).⁶⁸



Esquema 38. Reacción de oxidación del cinamaldehído **39u** al formiato **42** promovida por Oxone[®].

Por último, dada la variedad de sustratos admitidos por esta reacción, se decidió probar la oxidación en otras cetonas α,β -insaturadas como las etil, *iso*-propil y *tert*-butil cetonas **43a-c**, respectivamente. Su síntesis se llevó a cabo a través de la condensación aldólica entre el benzaldehído **39a** y las metilcetonas **44a-c** (Esquema 39)⁶⁹



Esquema 39. Síntesis de las cetonas α,β -insaturadas **43a-c**.

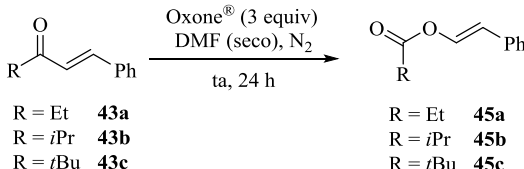
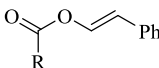
Cuando se hicieron reaccionar las cetonas α,β -insaturadas **43a-c** con 3 equiv de Oxone[®], se obtuvieron, tras 24 horas de reacción a temperatura

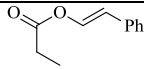
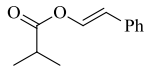
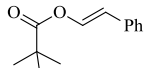
⁶⁸ Syper, L. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2853-2871.

⁶⁹ Cao, Y.-Q.; Dai, Z.; Zhang, R.; Chen, B.-H. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 1045-1049.

ambiente, los ésteres vinílicos **45a-c** con rendimientos comprendidos entre el 67 y el 84% (Tabla 16, entradas 1-3). De este modo, el resultado de este proceso de oxidación no se ve influenciado por el tamaño relativo del resto alifático de las cetonas α,β -insaturadas de partida. Así, no se observaron diferencias significativas cuando la reacción se llevó a cabo con metil- (**37a**), etil- (**45a**), isopropil- (**45b**) o tertbutilcetonas (**45c**).

Tabla 16. Reacción de oxidación de las cetonas α,β -insaturadas **43a-c**.^a

	Oxone [®] (3 equiv) DMF (seco), N ₂ ta, 24 h	
R = Et 43a R = <i>i</i> Pr 43b R = <i>t</i> Bu 43c		R = Et 45a R = <i>i</i> Pr 45b R = <i>t</i> Bu 45c

Entrada	Ester vinílico	Rto. (%) ^b
1		45a 82
2		45b 84
3		45c 67

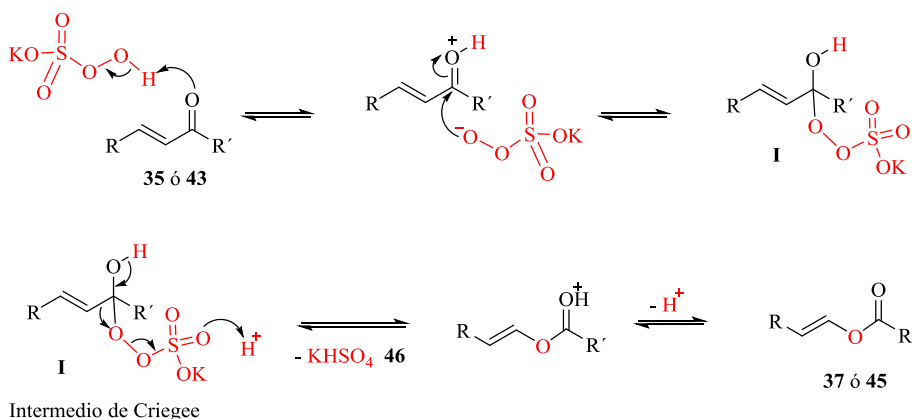
(a) Condiciones generales de reacción: cetona α,β -insaturada **43a-b** (0.5 mmol), Oxone[®] (1.5 mmol), DMF seco (1 mL), bajo atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente (20 °C), 24 h. (b) Rendimientos obtenidos después de la purificación de los productos mediante cromatografía flash sobre gel de sílice.

Propuesta Mecanística

Los resultados obtenidos parecen indicar que la reacción sigue el mecanismo propio de una oxidación Bayer-Villiger (Esquema 40).⁷⁰ En un primer paso se produciría la protonación del grupo carbonilo de las cetonas **35** por el Oxone[®], lo que facilita su ataque nucleófilo por parte del

⁷⁰ (a) Criegee, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1948**, 560, 127-135; (b) Doering, W. E.; Dorfman, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 5595-5958; (c) Goodman, R. M.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9392-9393.

peroxomonosulfato para generar el aducto tetrahédrico **I**, conocido como intermedio de Criegee, en el cual el grupo migratorio (la función vinilo en nuestro caso) está en posición antiperiplanar respecto al enlace O-O y al par de electrones del grupo hidroxilo. El aducto **I** sufre un posterior reordenamiento concertado para producir el correspondiente éster y liberar el hidrogenosulfato de potasio (**46**) como subproducto. Tras una desprotonación final, se obtienen los ésteres vinílicos.



Esquema 40. Mecanismo propuesto para la oxidación de cetonas α,β -insaturadas promovida por Oxone[®].

La densidad electrónica y los efectos estéricos influyen en la habilidad migratoria de los diferentes restos R unidos a la función cetona, pero todavía no se entienden completamente los factores que la controlan. A pesar de que el mecanismo de la oxidación de Baeyer-Villiger fue descrito hace 60 años, hoy en día aún se sigue investigando.⁷¹ A la vista de los resultados obtenidos en este trabajo, se podría afirmar que en la reacción de Baeyer-Villiger la función vinilo tiene preferencia de migración frente a cualquier grupo alquilo (Me, Et, Pr, *t*Bu).

⁷¹ Mora-Diez, N.; Keller, S.; Alvarez-Idaboy, J. R. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 3682-3690.

Conclusiones

Se ha desarrollado una nueva síntesis directa, general y en ausencia de metales de acetatos vinílicos a partir de metilcetonas α,β -insaturadas que transcurre a través de una reacción de Baeyer-Villiger empleando Oxone[®] como agente oxidante. Esta transformación tolera una gran variedad de grupos funcionales y patrones de sustitución, y los productos obtenidos retienen la estereoquímica de las metilcetonas α,β -insaturadas empleadas como productos de partida.

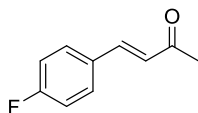
Esta metodología se ha podido extender a otras cetonas α,β -insaturadas, y al cinamaldehído, con excelentes resultados.

PARTE EXPERIMENTAL

Síntesis de las metil cetonas α,β -insaturadas **35b-w**⁷²

Se pesan en un matraz cloruro de (2-oxopropil)-trifenilfosfonio (**38**, 780.6 mg, 2.2 mmol), NaHCO₃ (184.2 mg, 2.2 mmol) y (*S*)-prolina (**16**, 34.6 mg, 0.3 mmol) y se disuelven en CH₂Cl₂ (8 mL). A continuación se adiciona el aldehído correspondiente **39** (2 mmol), y la solución resultante se agita a temperatura ambiente hasta que la reacción se completa (seguimiento por TLC). La mezcla de reacción se filtra y los disolventes se eliminan a presión reducida. Los crudos de reacción se purifican mediante cromatografía en gel de sílice obteniéndose las correspondientes cetonas α,β -insaturadas **35b-w**.

(*E*)-4-(4-Fluorofenil)but-3-en-2-ona (**35b**)



Líquido incoloro
 C₁₀H₉FO (164.18 g/mol)
 R_f 0.57 (hexano:AcOEt 3:1)

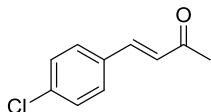
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.54-7.44 (m, 3H), 7.11-7.04 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H);

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 198.4 (C), 164.3 (d, *J*_{C-F} = 251.7 Hz, C), 142.3 (CH), 130.4 (C), 130.4 (d, *J*_{C-F} = 8.5 Hz, 2 x CH), 127.2 (CH), 116.4 (d, *J*_{C-F} = 22.0 Hz, 2 x CH), 27.9 (CH₃);

¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): δ -109.19 (s).

⁷² McNulty, J.; McLeod, D. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8794-8798.

(E)-4-(4-Clorofenil)but-3-en-2-ona (35c)

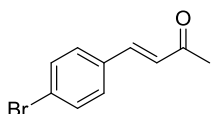


Sólido blanco
C₁₀H₉ClO (180.63 g/mol)
R_f 0.55 (hexano:AcOEt 3:1)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.49-7.43 (m, 3H), 7.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.68 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H);

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 198.6 (C), 142.1 (CH), 136.7 (C), 133.2 (C), 129.7 (2 x CH), 129.5 (2 x CH), 127.7 (CH), 27.9 (CH₃).

(E)-4-(4-Bromofenil)but-3-en-2-ona (35d)

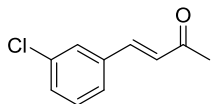


Sólido blanco
C₁₀H₉BrO (225.08 g/mol)
R_f 0.55 (hexano:AcOEt 3:1)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.53-7.50 (m, 2H), 7.45-7.37 (m, 3H), 6.68 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H);

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 198.1 (C), 141.9 (CH), 133.4 (C), 132.2 (2 x CH), 129.7 (2 x CH), 127.6 (CH), 124.8 (C), 27.8 (CH₃).

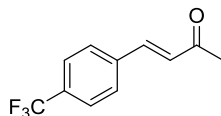
(E)-4-(3-Clorofenil)but-3-en-2-ona (35e)



Sólido blanco
C₁₀H₉ClO (180.63 g/mol)
R_f 0.55 (hexano:AcOEt 3:1)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.59-7.22 (m, 5H), 6.71 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H);

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 198.2 (C), 141.9 (CH), 136.6 (C), 135.3 (C), 130.6 (CH), 130.5 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 126.7 (CH), 28.1 (CH₃).

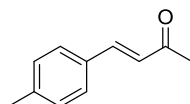
(E)-4-(4-(Trifluorometil)fenil)but-3-en-2-ona (35f)⁷³

Sólido blanco
 $C_{11}H_9F_3O$ (214.19 g/mol)
 R_f 0.55 (hexano:AcOEt 3:1)

¹H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.64 (s, 4H), 7.51 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H);

¹³C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 198.0 (C), 141.3 (CH), 138.6 (C), 131.8 (c, $J_{C-H} = 32.5$ Hz, C), 129.6 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 126.4 (CH), 126.2 (q, $J_{C-H} = 3.8$ Hz, C), 27.9 (CH₃);

¹⁹F RMN (282 MHz, $CDCl_3$): δ -62.91 (s).

(E)-4-(p-Tolil)but-3-en-2-ona (35g)

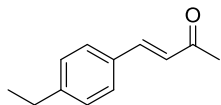
Sólido amarillo pálido
 $C_{11}H_{12}O$ (160.22 g/mol)
 R_f 0.56 (hexano:AcOEt 3:1)

¹H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.51 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.70 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.39 (s, 3H);

¹³C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 198.8 (C), 143.8 (CH), 141.3 (C), 131.9 (C), 130.0 (2 x CH), 128.6 (2 x CH), 126.6 (CH), 27.7 (CH₃), 21.8 (CH₃).

⁷³ (a) Buszek, K. R.; Brown, N. *Org.Lett.* **2007**, 9, 707-710; (b) Happer, D. A. R.; Steenson, B. E.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1988**, 19-24.

(E)-4-(4-Etilfenil)but-3-en-2-ona (35h)

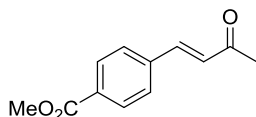


Sólido amarillo pálido
 $C_{12}H_{14}O$ (174.24 g/mol)
 R_f 0.55 (hexano:AcOEt 3:1)

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.52 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.28-7.21 (m, 2H), 6.71 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 2.70 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H);

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 198.5 (C), 147.3 (C), 143.6 (CH), 131.9 (C), 128.5 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 126.3 (CH), 28.8 (CH_2), 27.4 (CH_3), 15.3 (CH_3).

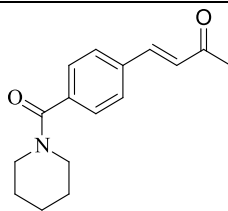
(E)-4-(3-Oxobut-1-en-1-ilo)benzoato de metilo (35i) ⁱError! Marcador no definido.



Sólido blanco
 $C_{12}H_{12}O_3$ (204.22 g/mol)
 R_f 0.46 (hexano:AcOEt 3:1)

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.39 (s, 3H);

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 198.2 (C), 166.5 (C), 141.9 (CH), 138.8 (C), 131.7 (C), 130.3 (2 x CH), 129.2 (CH), 128.3 (2 x CH), 52.5 (CH_3), 27.9 (CH_3).

(E)-4-(4-(Piperidin-1-carbonil)fenil)but-3-en-2-ona (35j)

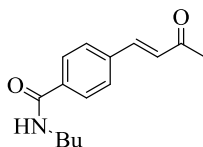
Sólido blanco
P_f 177 °C
 C₁₆H₁₉NO₂ (257.33 g/mol)
R_f 0.35 (hexano:AcOEt 3:1)
IR 2928, 1694, 1677, 1628 cm⁻¹

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.66 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 3.63 (sa, 2H), 3.28 (sa, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.73-1.35 (m, 6H);

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 198.2 (C), 169.5 (C), 142.4 (CH), 138.5 (C), 135.6 (C), 128.4 (2 x CH), 128.1 (CH), 127.6 (2 x CH), 48.8 (CH₂), 43.3 (CH₂), 27.8 (CH₂), 26.6 (CH₂), 25.7 (CH₂), 24.7 (CH₃);

EMBR (ES⁺): *m/z* (%) = 258 (100), 259 (18);

EMAR (ES⁺): *m/z* calc. para [C₁₆H₂₀NO₂]⁺ ([M+H]⁺) 258.1494, encontrada 258.1490.

(E)-N-Butil-4-(3-oxobut-1-en-1-il)benzamida (35k)

Sólido blanco
P_f 235 °C
 C₁₅H₁₉NO₂ (245.32 g/mol)
R_f 0.35 (hexano:AcOEt 1:1)
IR 3354, 2928, 1694, 1677, 1628 cm⁻¹

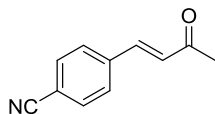
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.63-7.53 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 6.42 (sa, 1H), 3.52-3.39 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.68-1.53 (m, 2H), 1.47-1.33 (m, 2H), 1.00-0.89 (m, 3H);

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 198.4 (C), 167.0 (C), 142.3 (CH), 137.5 (C), 136.7 (C), 128.8 (CH), 128.6 (2 x CH), 127.9 (2 x CH), 40.3 (CH₂), 32.0 (CH₂), 28.1 (CH₂), 20.5 (CH₃), 14.1 (CH₃);

EMBR (ES⁺): *m/z* (%) = 246 (100), 247 (10);

EMAR (ES⁺): *m/z* calc. para [C₁₅H₂₀NO₂]⁺ ([M+H]⁺) 246.1494, encontrada 246.1485

(E)-4-(3-Oxobut-1-en-1-il)benzonitrilo (35l)⁷⁴

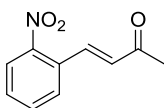


Sólido blanco
C₁₁H₉NO (171.20 g/mol)
R_f 0.55 (hexano:AcOEt 3:1)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H);

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 197.6 (C), 140.6 (CH), 138.8 (C), 132.7 (2 x CH), 129.8 (CH), 128.5 (2 x CH), 118.3 (C), 113.5 (C), 27.9 (CH₃).

(E)-4-(2-Nitrofenil)but-3-en-2-ona (35m)⁷⁵



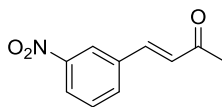
Sólido amarillo
C₁₀H₉NO₃ (191.19 g/mol)
R_f 0.50 (hexano:AcOEt 3:1)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.10–8.04 (m, 1H), 7.99 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.73–7.62 (m, 2H), 7.61–7.52 (m, 1H), 6.58 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H);

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 198.3 (C), 148.29 (C), 139.2 (CH), 133.9 (CH), 132.2 (CH), 131.0 (C), 130.7 (CH), 129.3 (CH), 125.3 (CH), 27.3 (CH₃).

⁷⁴ Masuyama, Y.; Sakai, T.; Kato, T.; Kurusu, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1994**, 67, 2265-2272.

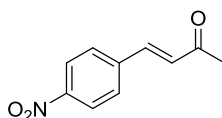
⁷⁵ Shokat, K.; Uno, T.; Schultz, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2261-2270.

(E)-4-(4-Nitrofenil)but-3-en-2-ona (35n)⁷⁵

Sólido amarillo
 $C_{10}H_9NO_3$ (191.19 g/mol)
 R_f 0.50 (hexano:AcOEt 3:1)

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.40 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.24 (ddd, $J = 8.2, 2.2, 1.0$ Hz, 1H), 7.88-7.82 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 6.83 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H);

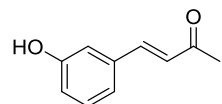
^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 197.9 (C), 140.5 (CH), 136.6 (C), 134.1 (CH), 130.4 (CH), 129.7 (CH), 125.0 (CH), 122.9 (CH), 122.5 (C), 28.4 (CH_3).

(E)-4-(4-Nitrofenil)but-3-en-2-ona (35o)⁷⁵

Sólido amarillo
 $C_{10}H_9NO_3$ (191.19 g/mol)
 R_f 0.50 (hexano:AcOEt 3:1)

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.26 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H);

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 197.6 (C), 148.6 (C), 140.7 (C), 140.1 (CH), 130.4 (CH), 128.8 (2 x CH), 124.2 (2 x CH), 28.0 (CH_3).

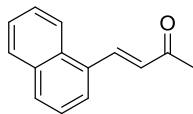
(E)-4-(3-Hidroxifenil)but-3-en-2-ona (35p)

Sólido amarillo
 $C_{10}H_{10}O_2$ (162.19 g/mol)
 R_f 0.54 (hexano:AcOEt 1:1)

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.50 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 2H), 6.96-6.93 (m, 1H), 6.71 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.28 (sa, 1H), 2.42 (s, 3H);

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 199.8 (C), 156.8 (C), 144.3 (CH), 136.1 (C), 130.5 (CH), 127.5 (CH), 121.4 (CH), 118.4 (CH), 114.9 (CH), 27.8 (CH_3).

(E)-4-(Naftalen-1-il)but-3-en-2-ona (35q)⁷⁵

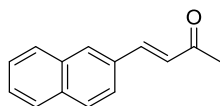


Sólido amarillo
C₁₄H₁₂O (196.26 g/mol)
R_f 0.50 (hexano:AcOEt 5:1)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.40 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 8.25–8.16 (m, 1H), 7.99–7.86 (m, 2H), 7.80 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.67–7.45 (m, 3H), 6.85 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H);

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 198.2 (C), 140.1 (CH), 133.7 (C), 131.7 (C), 131.5 (C), 130.8 (CH), 129.5 (CH), 128.8 (CH), 126.9 (CH), 126.3 (CH), 125.5 (CH), 125.1 (CH), 123.1 (CH), 27.9 (CH₃).

(E)-4-(Naftalen-2-il)but-3-en-2-ona (35r)⁷⁶

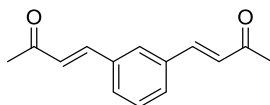


Sólido amarillo
C₁₄H₁₂O (196.25 g/mol)
R_f 0.48 (hexano:AcOEt 5:1)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.99–7.91 (m, 1H), 7.90–7.80 (m, 3H), 7.69 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.71–7.67 (m, 1H), 7.59–7.45 (m, 2H), 6.85 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H);

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 168.4 (C), 136.9 (CH), 133.9 (C), 133.1 (C), 131.9 (C), 128.7 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 126.7 (CH), 126.3 (CH), 126.2 (CH), 123.7 (CH), 115.8 (CH), 21.1 (CH₃).

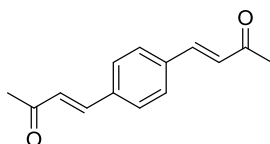
⁷⁶ Ho, M.-H.; Ho, T.-I.; Lu, R. S. H. *Org. Lett.* **2001**, 3, 409-411.

(3E,3'E)-4,4'-(1,3-Fenileno)bis(but-3-en-2-ona) (35s)⁶⁷

Sólido blanco
 $C_{14}H_{14}O_2$ (214.26 g/mol)
 R_f 0.52 (hexano:AcOEt 3:1)

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.68-7.66 (m, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 16.3 Hz, 2H), 7.46-7.39 (m, 1H), 6.74 (d, J = 16.3 Hz, 2H), 2.38 (s, 6H);

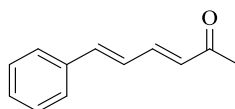
^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 198.3 (2 x C), 142.5 (2 x CH), 135.6 (2 x C), 130.1 (2 x CH), 129.9 (CH), 128.2 (3 x CH), 28.0 (2 x CH_3).

(3E,3'E)-4,4'-(1,4-Fenileno)bis(but-3-en-2-ona) (35t)⁶⁷

Sólido blanco
 $C_{14}H_{14}O_2$ (214.26 g/mol)
 R_f 0.54 (hexano:AcOEt 3:1)

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.57 (s, 4H), 7.49 (d, J = 16.3 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 16.3 Hz, 2H), 2.39 (s, 6H);

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 198.5 (2 x C), 142.4 (2 x CH), 136.8 (2 x C), 129.1 (4 x CH), 128.3 (2 x CH), 28.1 (2 x CH_3).

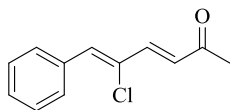
(3E, 5E)-6-Fenil-3,5-hexadien-2-ona (35u)⁶⁷

Sólido amarillo
 $C_{12}H_{12}O$ (172.23 g/mol)
 R_f 0.55 (hexano:AcOEt 5:1)

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.50 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.34-7.16 (m, 2H), 6.99-6.93 (m, 2H), 6.25 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H);

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 198.4 (C), 143.5 (CH), 141.3 (CH), 136.5 (C), 131.0 (2 x CH), 129.5 (CH), 129.2 (CH), 127.6 (CH), 127.2 (2 x CH), 27.5 (CH_3)

(3E, 5Z)-5-Cloro-6-fenilhexa-3,5-dien-2-ona (35v)



Sólido amarillo
C₁₂H₁₁ClO (206.68 g/mol)
R_f 0.55 (hexano:AcOEt 5:1)
IR 1665, 1628 cm⁻¹

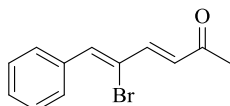
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.78-7.74 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 3H), 7.32 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.63 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H);

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 197.9 (C), 142.2 (CH), 136.7 (CH), 133.9 (C), 130.3 (2 x CH), 129.6 (CH), 129.0 (C), 128.6 (CH), 128.5 (2 x CH), 28.7 (CH₃);

EMBR (ES⁺): m/z (%) = 207 (100), 209 (40);

EMAR (ES⁺): m/z calc. para [C₁₂H₁₂ClO]⁺ ([M+H]⁺) 207.0577, encontrada 207.0579.

(3E, 5Z)-5-Bromo-6-fenilhexa-3,5-dien-2-ona (35w)



Sólido amarillo
C₁₂H₁₂BrO (251.13 g/mol)
R_f 0.53 (hexano:AcOEt 5:1)
IR 1665, 1628 cm⁻¹

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.80-7.76 (m, 2H), 7.45-7.37 (m, 3H), 7.35-7.26 (m, 2H), 6.66 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H);

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 197.7 (C), 143.5 (CH), 140.1 (CH), 135.0 (C), 131.0 (CH), 130.4 (2 x CH), 129.8 (CH), 128.7 (2 x CH), 120.7 (C), 21.0 (CH₃);

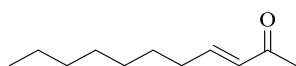
EMBR (ES⁺): m/z (%) = 251 (100), 253 (100);

EMAR (ES⁺): m/z calc. para [C₁₂H₁₃BrO]⁺ ([M+H]⁺) 252.0072, found 252.0088.

Síntesis de las metilcetonas α,β -insaturadas 35x-z

A una disolución del correspondiente aldehído **39** (3 mmol) en acetona (**18b**, 3 mL) se le añade trifluoroacetato de morfolina **41** (121 mg, 0.6 mmol). La mezcla de reacción se agita a 75 °C en un vial sellado. Cuando la reacción finaliza se enfría a temperatura ambiente, y se hidroliza con una disolución saturada de NaHCO₃ (15 mL). La fase acuosa se extrae con dietil éter (3 x 15 mL) y las fases orgánicas se secan sobre Na₂SO₄ y se eliminan disolventes a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice.

(*E*)-3-Undecen-2-ona (35x)⁶⁷

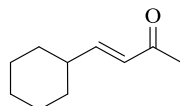


Líquido incoloro
C₁₁H₂₀O (168.28 g/mol)
R_f 0.26 (hexano:AcOEt 5:1)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6.79 (dt, $J = 16.0, 6.9$ Hz, 1H), 6.05 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.23-2.18 (m, 5H), 1.47-1.44 (m, 2H), 1.29-1.26 (m, 8H), 0.87 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H);

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 198.9 (C), 148.8 (CH), 131.4 (CH), 32.6 (CH₂), 31.9 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.1 (CH₂), 28.2 (CH₂), 22.8 (CH₃), 14.2 (CH₃).

(*E*)-Ciclohexil-3-buten-2-ona (35y)⁶⁷

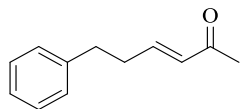


Líquido incoloro
C₁₀H₁₆O (152.24 g/mol)
R_f 0.25 (hexano:AcOEt 5:1)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6.71 (dd, $J = 16.2, 6.8$ Hz, 1H), 5.98 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.86-1.58 (m, 5H), 1.38-1.01 (m, 5H);

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 199.5 (C), 153.7 (CH), 129.1 (CH), 40.9 (CH), 32.1 (2 x CH₂), 26.9 (CH₃), 26.3 (CH₂), 26.1 (2 x CH₂).

(E)-6-Fenil-3-hexen-2-ona (35z)⁶⁷



Líquido incoloro
 $C_{12}H_{14}O$ (174.24 g/mol)
 R_f 0.30 (hexano:AcOEt 5:1)

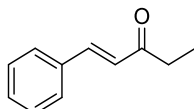
¹H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32-7.27 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 3H), 6.82 (dt, $J = 16.0, 6.8$ Hz, 1H), 6.10 (dt, $J = 16.0, 1.5$ Hz, 1H), 2.79 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.58-2.52 (m, 2H), 2.26 (s, 3H);

¹³C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 198.9 (C), 147.4 (CH), 140.9 (C), 132.0 (CH), 128.8 (2 x CH), 128.6 (2 x CH), 126.5 (CH), 34.7 (CH₂), 34.4 (CH₂), 27.0 (CH₃).

Preparación de las cetonas α,β -insaturadas 43a-c

A una disolución de la correspondiente cetona **44** (5 mmol) en metanol o etanol (4 mL) a 0 °C se le añade benzaldehído (0.6 mL, 6 mmol). A continuación se añade lentamente una disolución acuosa de NaOH (2 mL, 1 M). Tras 24 h de reacción a temperatura ambiente se añaden 15 mL de agua, se extrae la fase orgánica con AcOEt (3 x 15 mL) y se lava con una disolución de HCl (ac., 10 mL, 1 M), agua (2 x 15 mL) y brine (15 mL). Las fases orgánicas se secan sobre Na_2SO_4 y se eliminan disolventes a presión reducida. Tras purificación de los crudos de reacción mediante cromatografía en gel de sílice se obtienen las cetonas α,β -insaturadas **43a-c** puras.

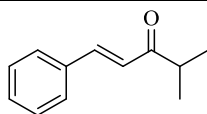
1-Fenil-1-penten-3-ona (43a)⁶⁹



Aceite incoloro
 $C_{11}H_{12}O$ (160.22 g/mol)
 R_f 0.5 (hexano:AcOEt 5:1)

¹H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.63 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 3H), 6.83 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.95 (c, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H);

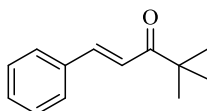
¹³C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 207.0 (C), 144.3 (CH), 137.6 (C), 133.0 (2 x CH), 131.3 (2 x CH), 130.8 (CH), 123.8 (CH), 38.5 (CH₂), 19.8 (CH₃).

4-Metil-1-fenil-1-penten-3-ona (43b)⁶⁹

Aceite amarillo
 $C_{12}H_{14}O$ (174.24 g/mol)
 R_f 0.5 (hexano:AcOEt 5:1)

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.63 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.59–7.51 (m, 2H), 7.42–7.36 (m, 3H), 6.83 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.95 (hp, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.19 (s, 3H);

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 206.0 (C), 144.7 (CH), 137.0 (C), 132.6 (CH), 131.2 (2 x CH), 130.7 (2 x CH), 123.3 (CH), 41.5 (CH), 20.8 (2 x CH_3).

4,4-Dimetil-1-fenil-1-penten-3-ona (43c)⁶⁹

Sólido blanco
 $C_{13}H_{16}O$ (188.27 g/mol)
 R_f 0.5 (hexano:AcOEt 5:1)

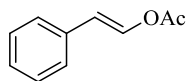
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.71 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.62–7.53 (m, 2H), 7.45–7.33 (m, 3H), 7.16 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 1.25 (s, 9H).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 204.4 (C), 143.1 (CH), 135.2 (C), 130.4 (CH), 129.1 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 121.0 (CH), 43.5 (C), 26.6 (3 x CH_3).

Procedimiento general para la síntesis de los ésteres vinílicos 37a-z, 42 y 45a-c

Se disuelve la cetona α,β -insaturada **35** ó **43** ó el cinamaldehído **39u** (0.5 mmol) en DMF seca (1.0 mL) en un tubo de ensayo cerrado bajo atmósfera de nitrógeno, y se añade el Oxone[®] (cantidad establecida en Tabla 13) a la disolución. Cuando la cetona de partida se consume (seguimiento por TLC), la mezcla de reacción se filtra sobre Celita[®] y se lava con tolueno (15 mL). Se eliminan disolventes bajo presión reducida y el crudo de reacción se filtra sobre gel de sílice, obteniéndose los correspondientes ésteres vinílicos puros.

Acetato de (*E*)-estirilo (37a)⁷⁷

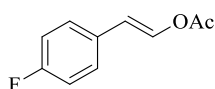


Aceite incoloro
 $C_{10}H_{10}O_2$ (162.19 g/mol)
 R_f 0.35 (hexano:AcOEt 10:1)

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.77 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 7.28-7.12 (m, 5H), 6.32 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.12 (s, 3H);

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 168.4 (C), 136.6 (CH), 134.5 (C), 129.1 (2 x CH), 127.8 (CH), 126.6 (2 x CH), 115.7 (CH), 21.1 (CH_3).

Acetato de (*E*)-4-fluoroestirilo (37b)



Aceite incoloro
 $C_{10}H_9FO_2$ (180.18 g/mol)
 R_f 0.30 (hexano:AcOEt 10:1)
IR 2986, 1752, 1675 cm^{-1}

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.77 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.04-6.96 (m, 2H), 6.36 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.19 (s, 3H);

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 168.3 (C), 162.5 (d, $J_{C-F} = 246.9$ Hz, C), 136.3 (CH), 130.5 (C), 128.1 (d, $J_{C-F} = 7.9$ Hz, 2 x CH), 116.0 (d, $J_{C-F} = 21.7$ Hz, 2 x CH), 114.5 (CH), 21.1 (CH_3);

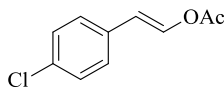
^{19}F RMN (282 MHz, $CDCl_3$): δ -115.5 (s);

EMBR (ES^+): m/z (%) = 181 (100);

EMAR (ES^+): m/z calc. para $[C_{14}H_{13}O_2]^+$ ($[M+H]^+$) 181.0665, encontrada 181.0669.

⁷⁷ Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512-7515.

Acetato de (*E*)-4-cloroestirilo (37c)



Sólido blanco
P_f 35 °C
 C₁₀H₉ClO₂ (196.63 g/mol)
R_f 0.30 (hexano:AcOEt 10:1)
IR 2986, 1752, 1675 cm⁻¹

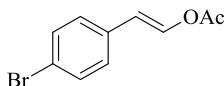
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.83 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 4H), 6.34 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H);

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 168.2 (C), 136.9 (CH), 133.3 (C), 133.0 (C), 129.2 (2 x CH), 127.7 (2 x CH), 114.5 (CH), 21.0 (CH₃);

EMBR (ES⁺): *m/z* (%) = 197 (100), 199 (30);

EMAR (ES⁺): *m/z* calc. para [C₁₀H₁₀ClO₂]⁺ ([M+H]⁺) 197.0369, encontrada 197.0350.

Acetato de (*E*)-4-bromoestirilo (37d)



Sólido blanco
P_f 64 °C
 C₁₀H₉BrO₂ (241.08 g/mol)
R_f 0.30 (hexano:AcOEt 10:1)
IR 2986, 1752, 1675 cm⁻¹

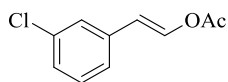
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.84 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.32 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H);

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 168.2 (C), 137.0 (CH), 133.4 (C), 132.1 (2 x CH), 128.0 (2 x CH), 121.4 (C), 114.5 (CH), 21.0 (CH₃);

EMBR (ES⁺): *m/z* (%) = 241 (100), 243 (100);

EMAR (ES⁺): *m/z* calc. para [C₁₀H₁₀BrO₂]⁺ ([M+H]⁺) 240.9864, encontrada 240.9833.

Acetato de (*E*)-3-cloroestirilo (37e)



Aceite amarillo pálido
 $C_{10}H_9ClO_2$ (196.63 g/mol)
 R_f 0.30 (hexano:AcOEt 10:1)
 IR 2986, 1752, 1675 cm^{-1}

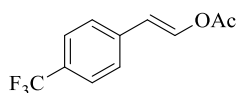
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 7.31-7.30 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 3H), 6.32 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.20 (s, 3H);

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 168.2 (C), 137.5 (CH), 136.4 (C), 135.0 (C), 130.3 (CH), 127.7 (CH), 126.5 (CH), 124.6 (CH), 114.4 (CH), 21.0 (CH_3);

EMBR (ES^+): m/z (%) = 197 (100);

EMAR (ES^+): m/z calc. para $[C_{10}H_9ClO_2]^+$ ($[M+H]^+$) 197.0369, encontrada 197.0372.

Acetato de (*E*)-4-(trifluoro)estirilo (37f)



Sólido blanco
 P_f 39 °C
 $C_{11}H_9F_3O_2$ (230.19 g/mol)
 R_f 0.30 (hexano:AcOEt 10:1)
 IR 2966, 1752, 1675 cm^{-1}

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.40 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H);

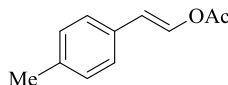
^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 168.1 (C), 138.3 (C), 138.2 (CH), 129.6 (d, $J_{C-F} = 32.4$ Hz, C), 126.6 (2 x CH), 126.0 (q, $J_{C-F} = 3.8$ Hz, 2 x CH), 124.5 (d, $J_{C-F} = 271.8$ Hz, C), 114.3 (CH), 21.0 (CH_3);

^{19}F RMN (282 MHz, $CDCl_3$): δ -63.5 (s);

EMBR (ES^+): m/z (%) = 231 (100);

EMAR (ES^+): m/z calc. para $[C_{11}H_9F_3O_2]^+$ ($[M+H]^+$) 231.0633, encontrada 231.0644.

Acetato de (*E*)-4-metilestirilo (37g)⁷⁸



Sólido amarillo pálido

P_f 46 °CC₁₁H₁₂O₂ (176.21 g/mol)**R_f** 0.36 (hexano:AcOEt 10:1)**IR** 2986, 1752, 1675 cm⁻¹

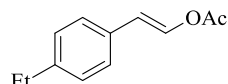
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.86 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.42 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.23 (s, 3H);

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 168.4 (C), 137.6 (C), 136.0 (CH), 131.5 (C), 129.7 (2 x CH), 126.5 (2 x CH), 115.5 (CH), 21.5 (CH₃), 21.1 (CH₃);

EMBR (ES⁺): *m/z* (%) = 177 (100); 199 (50);

EMAR (ES⁺): *m/z* calc. para [C₁₁H₁₃O₂]⁺ ([M+H]⁺) 177.0916, encontrada 177.0894.

Acetato de (*E*)-4-etilestirilo (37h)



Sólido amarillo pálido

P_f 49 °CC₁₂H₁₄O₂ (190.24 g/mol)**R_f** 0.36 (hexano:AcOEt 10:1)**IR** 2986, 1752, 1675 cm⁻¹

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.28 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.64 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H);

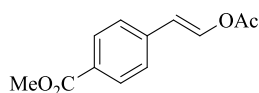
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 168.4 (C), 144.0 (C), 136.0 (CH), 131.7 (C), 128.5 (2 x CH), 126.5 (2 x CH), 115.5 (CH), 28.9 (CH₂), 21.1 (CH₃), 15.9 (CH₃);

EMBR (ES⁺): *m/z* (%) = 190 (100);

EMAR (ES⁺): *m/z* calc. para [C₁₂H₁₅O₂]⁺ ([M+H]⁺) 191.1072, encontrada 191.1078.

⁷⁸ Ye, S.; Leong, W. K. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 1117-1120.

Acetato de (*E*)-4-metoxicarbonilestirilo (37i)



Sólido blanco
P_f 70 °C
 C₁₂H₁₂O₄ (220.22 g/mol)
R_f 0.35 (hexano:AcOEt 10:1)
IR 2986, 1760, 1752, 1675, 1628 cm⁻¹

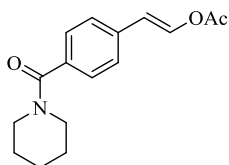
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.41 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.21 (s, 3H);

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 168.0 (C), 167.0 (C), 139.3 (C), 138.2 (CH), 130.3 (2 x CH), 129.2 (C), 126.3 (2 x CH), 114.7 (CH), 52.3 (CH₃), 21.0 (CH₃);

EMBR (ES⁺): *m/z* (%) = 208 (65), 221 (100), 224 (60);

EMAR (ES⁺): *m/z* calc. para [C₁₂H₁₃O₄]⁺ ([M+H]⁺) 221.0814, encontrada 221.0799.

Acetato de (*E*)-4-(piperidin-1-carbonil)estirilo (37j)



Sólido blanco
P_f 170 °C
 C₁₆H₁₉NO₃ (273.33 g/mol)
R_f 0.40 (hexano:AcOEt 5:1)
IR 2986, 1752, 1675, 1668, 1628 cm⁻¹

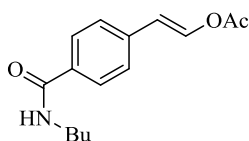
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.86 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 7.33 (s, 4H), 6.37 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.64-3.40 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.65-1.57 (m, 6H);

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 170.2 (C), 168.2 (C), 137.3 (CH), 135.7 (C), 135.6 (C), 127.7 (2 x CH), 126.4 (2 x CH), 114.8 (CH), 48.9 (CH₂), 43.4 (CH₂), 26.7 (CH₂), 26.0 (CH₂), 24.8 (CH₂), 21.0 (CH₃);

EMBR (ES⁺): *m/z* (%) = 274 (100);

EMAR (ES⁺): *m/z* calc. para [C₁₆H₂₀NO₃]⁺ ([M+H]⁺) 274.1443, encontrada 274.1431.

Acetato de (E)-4-(butilcarbamoilo)estirilo (37k)



Sólido blanco

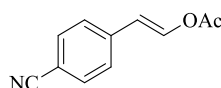
P_f 227 °CC₁₅H₁₉NO₃ (261.32 g/mol)**R_f** 0.35 (hexano:AcOEt 5:1)**IR** 3354, 2986, 1752, 1694, 1675, 1628 cm⁻¹

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.90 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.39 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 6.13 (sa, 1H), 3.45 (td, *J* = 7.2, 5.7 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.65-1.54 (m, 2H), 1.47-1.35 (m, 2H), 0.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H);

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 168.1 (C), 167.2 (C), 137.7 (CH), 137.6 (C), 133.7 (C), 127.5 (2 x CH), 126.4 (2 x CH), 114.6 (CH), 40.0 (CH₂), 32.0 (CH₂), 21.0 (CH₃), 20.4 (CH₂), 14.0 (CH₃);

EMBR (ES⁺): *m/z* (%) = 262 (100);**EMAR** (ES⁺): *m/z* calc. para [C₁₀H₂₀NO₃]⁺ ([M+H]⁺) 262.1365, encontrada 262.1360.

Acetato de (E)-4-cianoestirilo (37l)⁷⁹



Sólido blanco

P_f 81 °CC₁₁H₉NO₂ (187.20 g/mol)**R_f** 0.32 (hexano:AcOEt 10:1)**IR** 2986, 2230, 1752, 1675, 1628 cm⁻¹

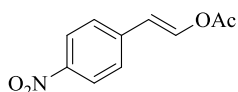
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.94 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.38 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H);

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 168.0 (C), 139.5 (C), 139.0 (CH), 132.8 (2 x CH), 126.9 (2 x CH), 119.1 (C), 114.1 (CH), 111.0 (C), 21.0 (CH₃);

EMBR (ES⁺): *m/z* (%) = 188 (100), 187 (65);**EMAR** (ES⁺): *m/z* calc. para [C₁₁H₁₀NO₂]⁺ ([M+H]⁺) 188.0712, encontrada 188.0714.

⁷⁹ Sun, Q.; Zhu, L. F.; Sun, Z. H.; Meng, X. J.; Xiao, F.-S. *Sci. China Chem.* **2012**, *55*, 2095-2103.

Acetato de (*E*)-4-nitroestirilo (37m)



Sólido amarillo
P_f 92 °C
 C₁₀H₉NO₄ (207.19 g/mol)
R_f 0.31 (hexano:AcOEt 10:1)
IR 2986, 1752, 1675, 1628, 1589 cm⁻¹

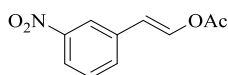
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.00 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.43 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H);

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 167.9 (C), 147.1 (C), 141.6 (C), 139.6 (CH), 126.9 (2 x CH), 124.5 (2 x CH), 113.7 (CH), 21.0 (CH₃);

EMBR (ES⁺): *m/z* (%) = 208 (100), 207 (40);

EMAR (ES⁺): *m/z* calc. para [C₁₀H₁₀NO₄]⁺ ([M+H]⁺) 208.0610, encontrada 208.0601.

Acetato de (*E*)-3-nitroestirilo (37n)



Sólido blanco
P_f 96 °C
 C₁₀H₉NO₄ (207.19 g/mol)
R_f 0.30 (hexano:AcOEt 10:1)
IR 2986, 1752, 1675, 1628, 1628 cm⁻¹

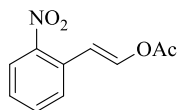
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.17 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (ddd, *J* = 8.2, 2.4, 1.1 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H);

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 168.0 (C), 149.0 (C), 138.6 (CH), 136.5 (C), 132.1 (CH), 130.0 (CH), 122.3 (CH), 121.2 (CH), 113.5 (CH), 21.0 (CH₃);

EMBR (ES⁺): *m/z* (%) = 208 (25), 219 (100);

EMAR (ES⁺): *m/z* calc. para [C₁₀H₁₀NO₄]⁺ ([M+H]⁺) 208.0610, encontrada 208.0605.

Acetato de (*E*)-2-nitroestirilo (37o)⁸⁰



Sólido amarillo

P_f 95 °CC₁₀H₉NO₄ (207.19 g/mol)**R_f** 0.30 (hexano:AcOEt 10:1)**IR** 2986, 1752, 1675, 1628, 1580 cm⁻¹

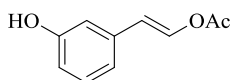
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 7.57-7.55 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H);

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 168.1 (C), 148.1 (C), 139.4 (CH), 133.6 (CH), 130.1 (C), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 125.4 (CH), 111.5 (CH), 21.0 (CH₃);

EMBR (ES⁺): *m/z* (%) = 208 (100), 207 (40).

EMAR (ES⁺): *m/z* calc. para [C₁₀H₁₀NNaO₄]⁺ ([M+Na]⁺) 230.0429, encontrada 230.0426.

Acetato de (*E*)-3-hidroxiestirilo (37p)



Sólido blanco

P_f 104C₁₀H₁₀O₃ (178.19 g/mol)**R_f** 0.30 (hexano:AcOEt 5:1)**IR** 3389, 2986, 1752, 1675, 1628 cm⁻¹

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.83 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.89-6.82 (m, 2H), 6.72 (ddd, *J* = 8.0, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 5.30 (sa, 1H), 2.20 (s, 3H);

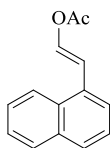
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 168.7 (C), 156.2 (C), 136.8 (CH), 136.0 (C), 130.3 (CH), 119.4 (CH), 115.4 (CH), 114.9 (CH), 113.1 (CH), 21.1 (CH₃);

EMBR (ES⁺): *m/z* (%) = 179 (100);

EMAR (ES⁺): *m/z* calc. para [C₁₀H₁₁O₃]⁺ ([M+H]⁺) 179.0708, encontrada 179.0704.

⁸⁰ Somei, M.; Shoda, T. *Heterocycles* **1981**, *16*, 1523-1525.

Acetato de (*E*)-2-(naftalen-1-il)vinilo (37q)⁸¹



Sólido blanco
P_f 90
 C₁₄H₁₂O₂ (212.25 g/mol)
R_f 0.30 (hexano:AcOEt 10:1)
IR 2986, 1752, 1675, 1628 cm⁻¹

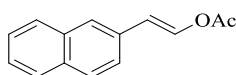
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.07-8.03 (m, 1H), 7.88-7.83 (m, 1H), 7.82 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 7.81-7.77 (m, 1H), 7.57-7.43 (m, 4H), 7.12 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H);

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 168.3 (C), 136.9 (CH), 133.9 (C), 133.1 (C), 131.9 (C), 128.7 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 126.7 (CH), 126.3 (CH), 126.2 (CH), 123.7 (CH), 115.7 (CH), 21.1 (CH₃);

EMBR (ES⁺): *m/z* (%) = 213 (100);

EMAR (ES⁺): *m/z* calc. para [C₁₄H₁₃O₂]⁺ ([M+H]⁺) 213.0916, encontrada 213.0908.

Acetato de (*E*)-2-(naftalen-2-il)vinilo (37r)



Sólido blanco
P_f 82
 C₁₄H₁₂O₂ (212.25 g/mol)
R_f 0.30 (hexano:AcOEt 10:1)
IR 2986, 1752, 1675, 1628 cm⁻¹

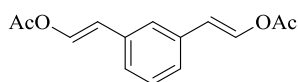
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.01 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.82-7.77 (m, 3H), 7.71 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 6.56 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H);

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 168.3 (C), 136.9 (CH), 133.9 (C), 133.1 (C), 131.9 (C), 128.7 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 126.7 (CH), 126.3 (CH), 126.2 (CH), 123.7 (CH), 115.8 (CH), 21.1 (CH₃);

EMBR (ES⁺): *m/z* (%) = 213 (100);

EMAR (ES⁺): *m/z* calc. para [C₁₄H₁₃O₂]⁺ ([M+H]⁺) 213.0916, encontrada 213.0917.

⁸¹ Cabri, W.; Candiani, I.; Bedeschi, A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3558-3563.

(Diacetato de (1E,1'E)-1,3-fenilenbis(eteno-2,1-diilo) (37s)

Sólido blanco

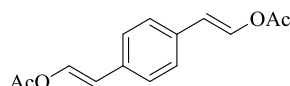
P_f 89 °C**C**₁₄**H**₁₄**O**₄ (246.26 g/mol)**R_f** 0.25 (hexano:AcOEt 10:1)**IR** 2986, 1752, 1675, 1628 cm⁻¹

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.85 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 7.28-7.18 (m, 4H), 6.36 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 2.20 (s, 6H);

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 168.3 (2 x C), 136.9 (2 x CH), 134.9 (2 x C), 129.4 (CH), 125.5 (2 x CH), 124.5 (CH), 115.3 (2 x CH), 21.1 (2 x CH₃);

EMBR (ES⁺): *m/z* (%) = 247 (100);

EMAR (ES⁺): *m/z* calc. para [C₁₄H₁₅O₄]⁺ ([M+H]⁺) 247.0970, encontrada 247.0955.

(Diacetato de (1E,1'E)-1,4-fenilenbis(eteno-2,1-diilo) (37t)

Sólido blanco

P_f 87 °C**C**₁₄**H**₁₄**O**₄ (246.26 g/mol)**R_f** 0.25 (hexano:AcOEt 10:1)**IR** 2986, 1752, 1675, 1628 cm⁻¹

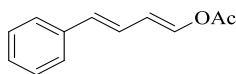
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.84 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 7.27 (s, 4H), 6.36 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 2.19 (s, 6H);

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 168.3 (2 x C), 136.6 (2 x CH), 133.6, (2 x C), 126.8 (4 x CH), 115.2 (2 x CH), 21.1 (2 x CH₃);

EMBR (ES⁺): *m/z* (%) = 247 (100);

EMAR (ES⁺): *m/z* calc. para [C₁₄H₁₅O₄]⁺ ([M+H]⁺) 247.0970, encontrada 247.0955.

Acetato de (1E,3E)-4-fenilbuta-1,3-dien-1-ilo ⁸²



Sólido amarillo
P_f 40 °C
 C₁₂H₁₂O₂ (198.23 g/mol)
R_f 0.25 (hexano:AcOEt 10:1)
IR 2986, 1752, 1675, 1628 cm⁻¹

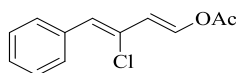
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.52 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 7.40-7.21 (m, 5H), 6.71 (ddd, *J* = 15.7, 10.9, 0.7 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.21 (ddd, *J* = 12.4, 10.9, 0.7 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H);

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 168.3 (C), 139.0 (CH), 137.7 (C), 132.6 (CH), 129.0 (2 x CH), 127.8 (CH), 126.5 (2 x CH), 124.0 (CH), 116.2 (CH), 21.0 (CH₃);

EMBR (ES⁺): *m/z* (%) = 199 (100);

EMAR (ES⁺): *m/z* calc. para [C₁₂H₁₂O₂]⁺ ([M+H]⁺) 199.0837, encontrada 199.0839.

Acetato de (1E,3Z)-3-cloro-4-fenilbuta-1,3-dien-1-ilo (37v)



Sólido amarillo
P_f 49 °C
 C₁₂H₁₁ClO₂ (222.67 g/mol)
R_f 0.25 (hexano:AcOEt 10:1)
IR 2986, 1752, 1675, 1628 cm⁻¹

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.79 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.31-7.18 (m, 3H), 6.52 (s, 1H), 6.26 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H);

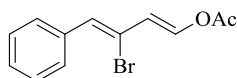
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 167.8 (C), 139.9 (CH), 135.0 (C), 129.8 (2 x CH), 128.6 (2 x CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 127.3 (C), 116.3 (CH), 21.0 (CH₃);

EMBR (ES⁺): *m/z* (%) = 223 (100);

EMAR (ES⁺): *m/z* calc. para [C₁₂H₁₂ClO₂]⁺ ([M+H]⁺) 223.0526, encontrada 223.0523.

⁸² Dudnik, A. S.; Schwier, T.; Gevorgyan, V. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1859-1870.

Acetato de (1E,3Z)-3-bromo-4-fenilbuta-1,3-dien-1-ilo (37w)



Sólido amarillo

Pf 56 °C

C₁₂H₁₁BrO₂ (267.12 g/mol)R_f 0.25 (hexano:AcOEt 10:1)IR 2986, 1752, 1675, 1628cm⁻¹

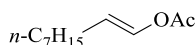
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.87 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.40-7.29 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 6.35 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H);

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 167.8 (C), 141.7 (CH), 135.9 (C), 131.4 (CH), 129.7 (2 x CH), 128.5 (3 x CH), 118.1 (C), 117.6 (CH), 21.0 (CH₃);

EMBR (ES⁺): m/z (%) = 268 (100), 270 (100);

EMAR (ES⁺): m/z calc. para [C₁₂H₁₂BrO₂]⁺ ([M+H]⁺) 267.0021, encontrada 267.0032.

Acetato de (E)-non-1-en-1-ilo (37x)⁸³



Aceite incoloro

C₁₁H₂₀O₂ (184.28 g/mol)R_f 0.35 (hexano:AcOEt 10:1)IR 2986, 1752, 1675 cm⁻¹

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.05 (dt, J = 12.4, 1.5 Hz, 1H), 5.41 (dt, J = 12.4, 7.5 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.39-1.27 (m, 10H), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H);

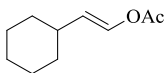
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 168.7 (C), 135.7 (CH), 115.5 (CH), 32.1 (CH₂), 29.9 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.3 (CH₂), 27.6 (CH₂), 23.0 (CH₂), 21.1 (CH₃), 14.4 (CH₃);

EMBR (ES⁺): m/z (%) = 185 (100), 186 (25);

EMAR (ES⁺): m/z calc. para [C₁₁H₂₁O₂]⁺ ([M+H]⁺) 185.1542, encontrada 185.1534.

⁸³ Ito, S.; Munakata, K.; Nakamura, A.; Nozaki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14606-14607.

Acetato de (*E*)-ciclohexilvinilo (37y)⁸⁴



Aceite incoloro
 $C_{10}H_{16}O_2$ (168.24 g/mol)
 R_f 0.35 (hexano:AcOEt 10:1)
 IR 2986, 1752, 1675 cm^{-1}

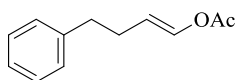
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.08 (dd, $J = 12.6, 1.1$ Hz, 1H), 5.38 (dd, $J = 12.5, 7.6$ Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.04-1.92 (m, 1H), 1.74-1.62 (m, 5H), 1.33-1.03 (m, 5H);

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 168.7 (C), 134.6 (CH), 121.2 (CH), 36.9 (CH), 33.5 (2 x CH_2), 26.3 (CH_2), 26.2 (2 x CH_2), 21.1 (CH_3);

EMBR (ES^+): m/z (%) = 167 (100);

EMAR (ES^+): m/z calc. para $[C_{10}H_{15}O_2]^+$ ($[M-H]^+$) 167.1072, encontrada 167.1072.

Acetato de (*E*)-4-fenilbut-1-ilo (37z)



Aceite incoloro
 $C_{12}H_{14}O_2$ (190.24 g/mol)
 R_f 0.35 (hexano:AcOEt 10:1)
 IR 2986, 1752, 1675 cm^{-1}

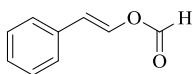
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35–7.27 (m, 2H), 7.25–7.16 (m, 3H), 7.15–7.06 (m, 1H), 5.46 (dt, $J = 12.5, 7.4$ Hz, 1H), 2.75–2.69 (m, 2H), 2.45–2.28 (m, 2H), 2.12 (s, 3H);

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 168.6 (C), 141.6 (C), 136.2 (CH), 128.8 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 126.3 (CH), 114.4 (CH), 36.4 (CH_2), 29.5 (CH_2), 21.7 (CH_3);

EMBR (ES^+): m/z (%) = 191 (100);

EMAR (ES^+): m/z calc. para $[C_{12}H_{15}O_2]^+$ ($[M+H]^+$) 191.1072, encontrada 191.1075.

⁸⁴ Kowalski, C. J.; Haque, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1325-1327.

Formiato de (*E*)-fenilestirilo (42)⁸⁵

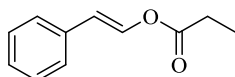
Aceite incoloro
 $C_9H_8O_2$ (148.16 g/mol)
 R_f 0.35 (hexano:AcOEt 10:1)
 IR 2986, 1752, 1675 cm^{-1}

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.11 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 7.36-7.23 (m, 5H), 6.51 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H);

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 158.0 (C), 135.0 (CH), 133.9 (C), 129.1 (2 x CH), 128.1 (CH), 126.7 (2 x CH), 117.3 (CH);

EMBR (ES⁺): m/z (%) = 149 (100);

EMAR (ES⁺): m/z calc. para $[C_9H_9O_2]^+$ ($[M+H]^+$) 149.0524, encontrada 149.0596.

Propionato de (*E*)-estirilo (45a)

Aceite incoloro
 $C_{11}H_{12}O_2$ (176.21 g/mol)
 R_f 0.4 (hexano:AcOEt 10:1)
 IR 2986, 1752, 1675 cm^{-1}

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.89 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 7.43-7.18 (m, 5H), 6.45 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.71 (c, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H);

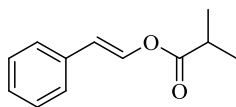
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 175.5 (C), 136.8 (CH), 135.0 (C), 129.1 (2 x CH), 127.9 (CH), 126.9 (2 x CH), 116.1 (CH), 38.8 (CH₂), 20.4 (CH₃);

EMBR (ES⁺): m/z (%) = 177 (100);

EMAR (ES⁺): m/z calc. para $[C_{11}H_{13}O_2]^+$ ($[M+H]^+$) 177.0837, encontrada 177.0840.

⁸⁵ Syper, L. *Tetrahedron* **1987**, 43, 2853-2871.

Isobutirato de (*E*)-estirilo (45b)



Aceite incoloro
 $C_{12}H_{14}O_2$ (190.24 g/mol)
 R_f 0.4 (hexano:AcOEt 10:1)
IR 2986, 1752, 1675 cm^{-1}

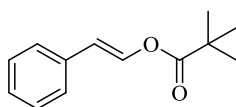
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.90 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 7.43–7.18 (m, 5H), 6.44 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.71 (hp, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.21 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H);

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 174.5 (C), 136.9 (CH), 134.7 (C), 129.1 (2 x CH), 127.7 (CH), 126.6 (2 x CH), 115.5 (CH), 34.3 (CH), 19.2 (2 x CH_3);

EMBR (ES^+): m/z (%) = 191 (100);

EMAR (ES^+): m/z calc. para $[C_{12}H_{15}O_2]^+$ ($[M+H]^+$) 191.0994, encontrada 191.0997.

Pivalato de (*E*)-estirilo (45c)



Sólido blanco
 P_f 48 °C
 $C_{13}H_{16}O_2$ (204.27 g/mol)
 R_f 0.4 (hexano:AcOEt 10:1)
IR 2986, 1752, 1675 cm^{-1}

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.89 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 7.48–7.07 (m, 5H), 6.45 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.33 (s, 9H);

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 175.8 (C), 137.0 (CH), 134.6 (C), 129.0 (2 x CH), 127.6 (CH), 126.5 (2 x CH), 115.4 (CH), 39.1 (C), 27.3 (3 x CH_3);

EMBR (ES^+): m/z (%) = 205 (100);

EMAR (ES^+): m/z calc. para $[C_{13}H_{17}O_2]^+$ ($[M+H]^+$) 205.1150, encontrada 205.1152.

CHAPTER 3

LITERATURE REVISION

Introduction

This section is a brief introduction to the Brønsted acid catalysis and the types of catalysts are used, making emphasis in the use of chiral phosphoric acids in different areas of this catalysis. Also it will be discussed about aziridines, focusing in the ring-opening of *meso*-aziridines.

Brønsted acid catalysis

In recent years the number of methods available for high-yielding and enantioselective transformation of organic compounds has increased exponentially. The hystoric roots of organocatalysis finds their origins in the

use of low-molecular weight compounds in the attempt both to understand and to mimic the catalytic activity and selectivity of enzymes. The first example on using amino acids as catalysts for aldol reactions was reported back in 1931, revealing that the key difference between covalent catalysis and non-covalent catalysis was already recognized and categorized as an alternative mechanistic pathway.

Far from the classical point of view of catalysis, based on transition metal catalysis and enzyme catalysis, the newly introduced organocatalysis in which chiral organic molecules are used as catalysts for the stereocontrolled assembly of structurally diverse molecules, has emerged as a powerful tool in contemporary organic synthesis.

In general, organocatalysts have several advantages, over other approaches: their robustness and non-toxicity. Because of their general inertness of most of organocatalyst towards moisture and oxygen, demanding reaction conditions, such as low temperature, inert atmosphere, or absolute solvents are not required.

In this context, the use of chiral Lewis acid catalysts is a well-established and successful catalysts to achieve asymmetric induction in a large variety of organic moieties. Among various types of organocatalysts, the Brønsted acid catalysts have already achieved the use in organic synthesis in terms of reactivities and selectivities provided by the already known metalchiral ligand type asymmetric catalysts.⁸⁶ In general, catalysis by chiral Brønsted acids can operate by two types of mechanisms: 1) proton transfer prior to the rate limiting step (specific acid catalysis); 2) proton transfer in the rate limiting step (general acid catalysis or hydrogen bond catalysis). The first is characteristic of stronger acids, such as phosphoric acids **47**, while the latter is characteristic of

⁸⁶ For reviews on Brønsted acid catalysis, see: (a) Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289-296; (b) Pihko, P. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2062-2064; (c) Bolm, C.; Rantanen, T. Schiffrers, I.; Zani, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1758-1763; (d) Pihko, P. M. *Lett. Org. Chem.* **2005**, *2*, 398-403; (e) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520-1543; (f) Akiyama, T.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999-1010.

weaker acids, such as thioureas, **48**, or TADDOL derivatives, **49** (Figure 8). A clear line cannot be drawn between the two without detailed mechanistic study, and a catalyst that acts as a specific acid in one transformation may act as a general acid in another.^{68f}

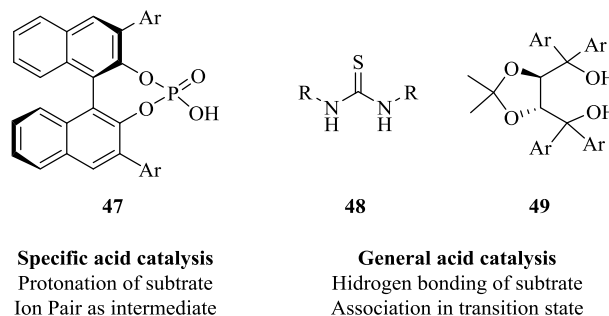


Figure 8. Types of Brønsted acid catalysis.

The emergence of phosphates as powerful Brønsted acid catalysts for the synthesis of optically active compounds has become a new and exciting area of contemporary synthetic organic chemistry. In particular, since the pioneering studies of the groups of Akiyama and Terada in 2004 on the application of BINOL-derived phosphoric acids as powerful Brønsted acid catalysts in Mannich-type reactions^{87,88,89a} and aza-Friedel–Crafts alkylations,^{89b} the development of novel BINOL phosphate-catalyzed reactions has been continuously studied and enabled great progress in recent years.⁸⁹

Several research groups have reported the application of BINOL phosphates in numerous highly enantioselective transformations. In most of the

⁸⁷ Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566-1568.

⁸⁸ (a) Uraguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356-5357; (b) Uraguchi, D. Sorimachi, K.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11804-11805.

⁸⁹ For reviews, see: (a) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744-5758; (b) Terada, M. *Chem. Commun.* **2008**, 4097-4112; (c) M. Terada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, *83*, 101-119; (d) Kampen, D.; Reisinger, C. M.; List, B. *Top. Curr. Chem.* **2009**, *291*, 395-456.

cases the key aspect of this type of catalysts is the bifunctional character (Brønsted acid/Lewis base) of the phosphoric acid moiety (Figure 9).⁹⁰

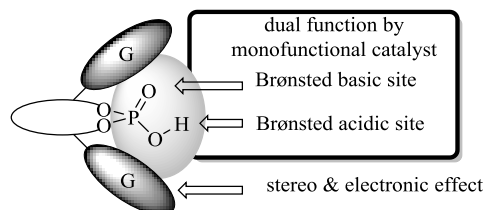


Figure 9. Bifunctional character of BINOL-derived phosphates.

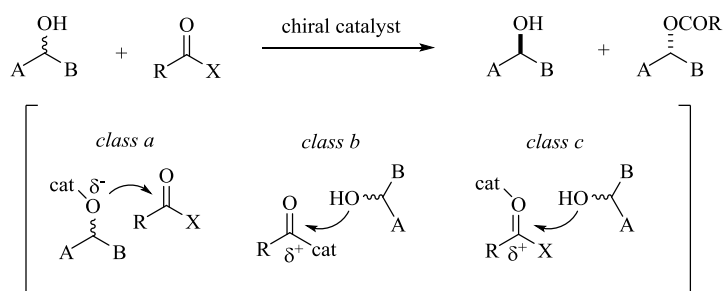
Below are reported three key examples of remarkable use of chiral phosphoric acids in different areas of catalysis.

Kinetic resolution

Recently, Yamada and Takasu have reported the first kinetic resolution example of secondary alcohols by chiral phosphoric acid-catalyzed acylation, where the catalyst showed to be crucial for the resolution.⁹¹ In general the role of the catalyst could be classified in two ways: 1) Enhancement of the nucleophilicity of alcohols as a metal alkoxide bearing a chiral ligand (class a), and 2) in situ generation of chiral acylating reagents by nucleophilic chiral organocatalyst (class b). Also, as proposed by Yamada and Takasu, a chiral Brønsted acid is capable to activate the acylating agent by hydrogen bonding and simultaneously discriminate the enantiomers of alcohols (class c) (Scheme 41).

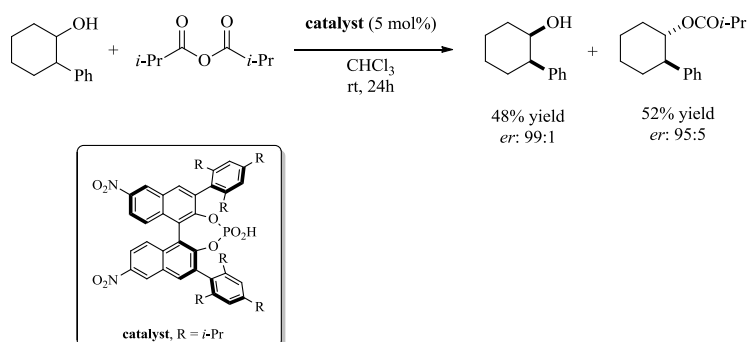
⁹⁰ (a) Yamanaka, M.; Itoh, J.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6756-6764; (b) Simon, L.; Goodman, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4070-4077.

⁹¹ Harada, S.; Kuwano, S.; Yamaoka, Y.; Yamada, K.; Takasu, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 10227-10230.



Scheme 41. Role of the catalyst in kinetic resolution.

This method provides effective access to optically pure 2-arylcycloalkanols analogues which are structural motifs of biologically significant compounds, such as lycorine. New electronically tuned binaphthyl-based phosphoric acid were developed by installing nitro groups at the 6,6'-positions of TRIP, enabling the resolution of *cis*-2-arylcycloalkanols with a high selectivity even at ambient temperature (Scheme 42). Hydrogen bonding most likely plays a crucial role in the selectivity and acceleration of the acylation reaction time. The reaction procedure is simple and does not require additives, such as a stoichiometric amount of base, as previously described in literature.



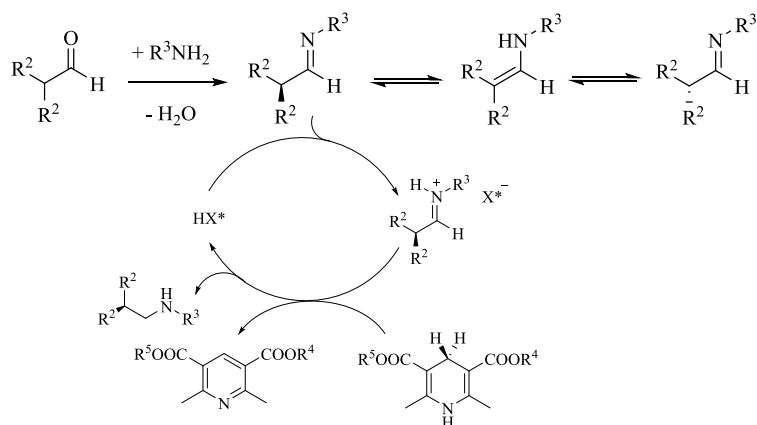
Scheme 42. Resolution of secondary alcohols proposed by Yamada and Takasu.

In the suggested mechanism the chiral phosphoric acid would catalyse acylation not only as a Brønsted acid to activate the anhydride by protonation,

but also as a general base to enhance the nucleophilicity of the alcohol, confirming a crucial role for the hydrogen bonding in the transition state.

Dynamic kinetic resolution (DKR)

TRIP is also capable to catalyze successfully the direct reductive amination of *R*-branched aldehydes in an efficient dynamic kinetic resolution, despite the general tendency of the starting materials to racemize easily. List and co-workers reported how, under reductive amination conditions, an (*R*)-branched aldehyde substrate would undergo first a fast racemization in the presence of the amine and acid catalyst *via* an imine/enamine tautomerization, followed by faster reductive amination of one of the two imine enantiomers, then resulting in an enantiomerically enriched product *via* a dynamic kinetic resolution (scheme 43).⁹²

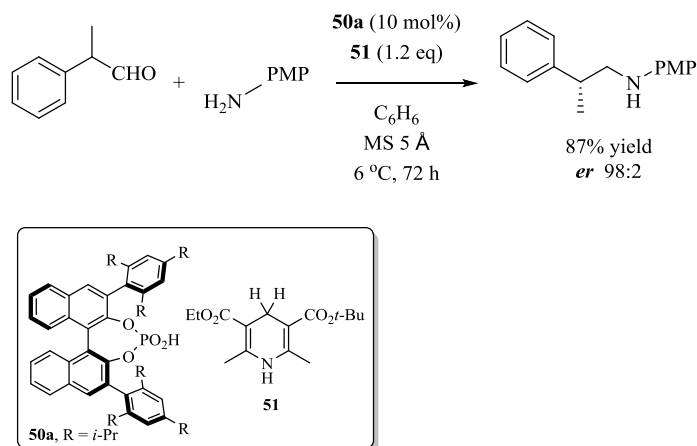


Scheme 43. Mechanism of DKR by reductive amination of branched aldehydes.

The TRIP chiral phosphoric acid catalyst **50a** revealed to be particularly successful for the reductive amination of aldehyde with *p*-anisidine in the

⁹² Hoffmann, S.; Nicoletti, M.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13074-13075.

presence of Hantzsch ester **51** to give the desired amine product. Further conditions and substrate optimisation brought to the example reported in Scheme 44, where the amine product is obtained in 87% of yield and 96% of enantiomeric excess (Scheme 44).



Scheme 44. DKR by reductive amination of branched aldehydes.

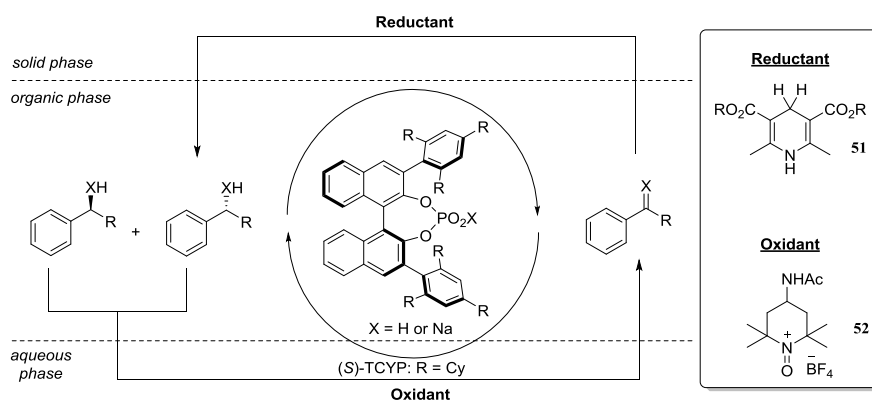
Deracemization

It is feasible to achieve deracemization of organic compounds through the formation of common achiral intermediate by oxidation and its following reduction. In this context the phosphoric acid it is working as vehicle between the multiphasic systems and also as catalyst for the reduction.

Toste reported the use of a triphasic system for the deracemization of 3H-indolines, in which the substrate is dissolved in organic reaction solvent, and the oxidant and the reductant exist mainly as solids out of solution (Scheme 45).⁹³ In this general panorama chiral phosphoric anions have been shown to

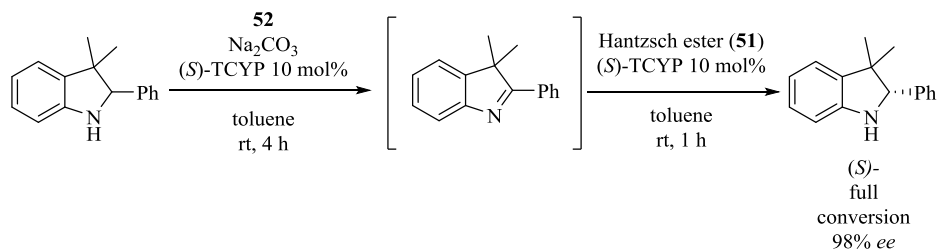
⁹³ Lackner, A. D.; Samant, A. V.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14090-14093.

promote the reaction of insoluble cationic electrophiles with soluble substrates in nonpolar solvents, and their conjugate acids are well known catalysts for the enantioselective reduction of imines through activation towards hydride delivery.



Scheme 45. Dercemization concept through multiphasic system.

3H-indoline was used as substrate, which is oxidized by oxopiperidinium salt (**52**) under anionic phase transfer conditions, and then its enantioselective reduction by the Hantzsch ester (**51**) in presence of chiral phosphoric acids. The general methodology is capable to achieve de-racemization in high yield and high enantiomeric excess (Scheme 46).



Scheme 46. Deracemization of 3H-indolines.

Aziridines

Aziridines represent one of the most valuable three membered ring systems in modern synthetic chemistry because of its recognized versatility as a significant nitrogen-containing building block for chemical elaboration and functional group transformations.⁹⁴ Its intrinsic reactivity is due to ring strain energy (26.7 kcal/mol for the unsubstituted aziridine) which makes such functionality an important component in synthesis and in natural products way of action towards biological substrates.

Many natural products and biologically active compounds contain such functionality, which makes them valuable compounds with antibiotic and antitumor properties.⁹⁵ In this context, remarkable examples are aziridine-containing molecules such as azinomycins,⁹⁶ mitomycins,⁹⁷ ficellomycin,⁹⁸ miraziridine,⁹⁹ and azicemicins¹⁰⁰ (Figure 10).

⁹⁴ (a) Tanner, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1994**, *33*, 599-619; (b) Yudin, A. K. *Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.

⁹⁵ (a) Dureault, A.; Tranchepain, I.; Depezay, J. C. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5324-5330; (b) Hudlicky, T.; Luna, H.; Price, J. D.; Rulin, F. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4683-4687; (c) Reetz, M. T.; Jaeger, R.; Drewlies, R.; Hubel, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1991**, *30*, 103-106; (d) Tanner, D.; He, H. M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6079-6086; (e) Lautens, M.; Fagnou, K.; Zunic, V. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3465-3468; (f) Gust, R.; Keilitz, R.; Schmidt, K. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2325-2337.

⁹⁶ (a) Coleman, R. S. *Synlett* **1998**, 1031-1039; (b) Coleman, R. S.; Li, J.; Navarro, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1736-1739; (c) Coleman, R. S.; Perez, R. J.; Burk, C. H.; Navarro, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13008-13017.

⁹⁷ (a) Kasai, M.; Kono, M. *Synlett* **1992**, 778-790; (b) Coleman, R. S.; Chen, W. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1141-1144.

⁹⁸ (a) Argoudelis, A. D.; Reusser, F.; Whaley, H. A.; Baczynskyj, L.; Mizsak, S. A.; Wnuk, R. J. *J. Antibiot.* **1976**, *29*, 1001-1006; (b) Reusser, F. *Biochemistry* **1977**, *16*, 3406-3412; (c) Kuo, M. S.; Yurek, D. A.; Mizsak, S. A. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 357-360.

⁹⁹ Nakao, Y.; Fujita, M.; Warabi, K.; Matsunaga, S.; Fusetani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10462-10463.

¹⁰⁰ (a) Fukuyama, T.; Yang, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8303-8304; (b) Benbow, J. W.; Schulte, G. K.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1992**, *31*, 915-917; (c) Kinoshita, N.; Ikeda, T.; Sawa, R.; Takahashi, Y.; Naganawa, H.; Sawa, T.; Hamada, M.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 1772-1774; (d) Tsuchida, T.; Inuma, H.; Kinoshita, N.; Ikeda, T.; Sawa, T.;

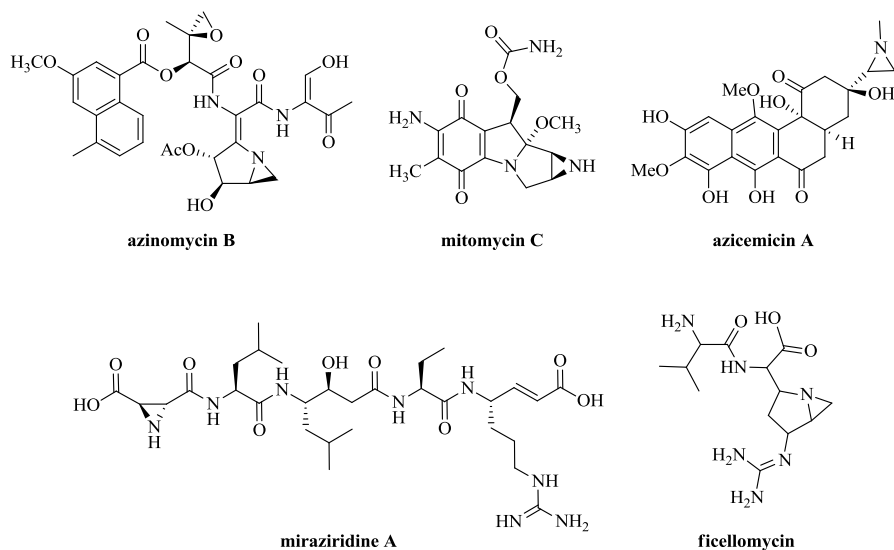


Figure 10. Structure of some aziridine containing natural products.

Aziridines can be divided into two classes depending on the nature of the *N*-substituent (Figure 11).¹⁰¹ Activated aziridines, such as *N*-tosyl and *N*-acyl aziridines, contain a strongly electronegative substituent that facilitates their ring-opening chemistry. Nonactivated aziridines, such as alkyl aziridines, which are missing a substituent capable to stabilize the anion resulting from the ring opening.



Figure 11. Activated and nonactivated aziridines

Hamada, M.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 217-221; (e) Tsuchida, T.; Sawa, R.; Takahashi, Y.; Iinuma, H.; Sawa, T.; Naganawa, H.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 1148-1152.

¹⁰¹ Ham, G. E. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3052-3055.

Also aziridines have a significantly larger barrier regarding the nitrogen inversion with respect to other amines (18.9 kcal/mol for the unsubstituted compared to 5-6 kcal/mol for most amine). This gives rise to two distinguishable invertomers: one with the nitrogen substituent *cis* to the carbon substituent and another with a *trans* relationship between the two substituents, as described in the work reported Atkinson.¹⁰² The *cis*-invertomer was found to be the sole kinetically formed specie, which could be converted to the thermodynamically more stable *trans*-invertomer upon heating. (Figure 12)

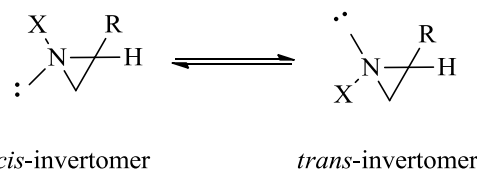
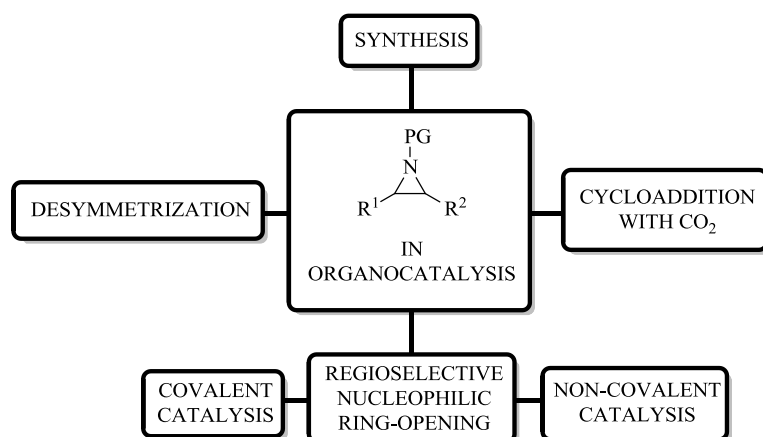


Figure 12. Cis and trans invertomers of the aziridine group.

Since the appearance of the organocatalysis the interest of the synthetic community on the aziridines has been focused on their ring-opening.¹⁰³ These transformations have allowed regio- and stereoselective installation of a wide range of functional groups in a 1,2-relationship to nitrogen, which found use for their synthetic application in organic synthesis or as organocatalysts as well.

¹⁰² (a) Atkinson, R. S.; Malpass, J. R. *J. Chem. Soc. Perkin trans 1* **1977**, 2242-2249; (b) Atkinson, R. S.; Grimshire, M. J.; Kelly B. J. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 2875-2886; (c) Atkinson, R. S.; Williams, P. J. *J. Chem. Soc. Perkin trans 1* **1996**, 1951-1956; (d) Atkinson, R. S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1519-1559.

¹⁰³ (a) Stamm, H. *J. Prakt. Chem., Chem. Ztg.* **1999**, *341*, 319-331; (b) McCoull W.; Davis, F. A. *Synthesis*, **2000**, 1347-1365; (c) Hu, X. E. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2701-2743.



Scheme 47. Uses of aziridines in organocatalysis.

The direct access to optically active 1,2-diamines,¹⁰⁴ 1,2-amino alcohols,¹⁰⁵ 1,2-cyano amines¹⁰⁶ and 1,2-amino sulfides¹⁰⁷ by nucleophilic ring opening of aziridine electrophiles requires either the use of enantiomerically enriched aziridines or an enantioselective method for ring opening of appropriate *meso* compounds. The desymmetrization process converts prochiral/*meso* molecules into optically active products (Figure 13).

¹⁰⁴ Rowland, E. B.; Rowland, G. B.; Rivera-Otero, E.; Antilla, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12084-12085.

¹⁰⁵ Hamilton, G. L.; Kanai, T.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14984-14986.

¹⁰⁶ Wu, B.; Gallucci, J. C.; Parquette, J. R.; Babu, T. V. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1126-1129.

¹⁰⁷ Larson, S. E.; Baso, J. C.; Li, G.; Antilla, J. C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5186-5189.

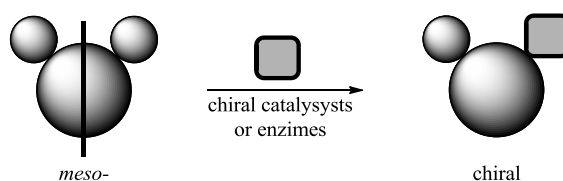


Figure 13: The catalyzed enantioselective desymmetrization.

Although the asymmetric ring opening of *meso* epoxides is well established and is currently employed in the enantioselective synthesis of 1,2-difunctionalized fine chemicals,¹⁰⁸ the desymmetrization of *meso*-aziridines with different nucleophiles exhibits a much smaller portfolio of examples reported in literature. In terms of general principles, owing to the similarly large ring strain, the ring opening of aziridines should be about as much as facile as the one of the epoxides, especially when the aziridine nitrogen atom is activated electronically by electron-withdrawing substituents, such as acyl or tosyl groups. However, as it was previously discussed, the substituent on the N atom can be aligned either *cis* or *trans* to other ring substituents through pyramidal inversion at this position, which leads to competitive transition states in the case of Lewis acid catalyzed reactions and can thus complicate a subsequent selective reaction. Furthermore, although several examples using a chiral Lewis acid catalyst have appeared in the literature, most of them suffered of high catalyst loading, crucial substrate scope limitation, prolonged reaction times, excess amount of reagents, and the need for expensive and/or heavy metal salts to be employed.¹⁰⁹

¹⁰⁸ For recent reviews, see: (a) Schneider, C. *Synthesis* **2006**, 3919-3944; (b) Nielsen, L. P. C.; Jacobsen, E. N. *Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis* (Ed.: A. K. Yudin), Wiley-VCH, Weinheim, **2006**; (c) Pastor, I.; Yus, M. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1-29.

¹⁰⁹ (a) Li, Z.; Fernández, M.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1611-1613; (b) Mita, T.; Fujimori, I.; Wada, R.; Wen, J.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11252-11253; (c) Arai, K.; Lucarini, S.; Salter, M. M.; Ohta, K.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8103-8111; (d) Wu, B.; Gallucci, J. C.; Parquette, J. R.; Babu, T. V. R.

Nucleophilic ring-opening of aziridines with carboxylic acids

Many examples of the ring-opening of aziridines by carbon,¹¹⁰ nitrogen,¹¹¹ oxygen,¹¹² sulfur¹¹³ and halogen¹¹⁴ nucleophilic reagents in the presence of catalytic amounts of small acids or bases such as BF₃·Et₂O, AcOH, TsOH, TFA, PBu₃, TMEDA, TBAF, Bu₄NHSO₄, pyridine *N*-oxide, and *N*-heterocyclic carbenes have been published. However, the enantioselective ring-opening of *meso*-aziridines in presence of chiral organocatalysts has emerged as a research field only in recent years. The organocatalysts utilized in these transformations are different in structural features, such as cinchona alkaloid derivatives,¹¹⁵ chiral phosphoric acids,¹¹⁶ chiral amino alcohols,¹¹⁷ chiral thioureas, chiral guanidines, and chiral 1,2,3-triazolium chlorides. Despite different nucleophiles have been used for this reaction, to the best of our knowledge just few and only regioselective methodologies have been described employing carboxylic acids as nucleophiles. Therefore, to date there is still no evidence of such enantioselective transformation on *meso*-aziridines.

Angew. Chem., Int. Ed. **2009**, *48*, 1126-1129; (e) Schneider, C. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, 2082-2084.

¹¹⁰ (a) Blyumin, E. V.; Gallon, H. J.; Yudin, A. K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4677-4680; (b) Minakata, S.; Okada, Y.; Oderaotoshi, Y.; Komatsu, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3509-3512.

¹¹¹ (a) Fan, R. -H.; Hou, X. -L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 726-730; (b) Wu, J.; Hou, X. -L.; Dai, L. -X. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1344-1348.

¹¹² (a) Hou, X. -L.; Fan, R. -H.; Dai, L. -X. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5295-5300; (b) Liu, Y. -K.; Li, R.; Yue, L.; Li, B. -J.; Chen, Y. -C.; Wu, Y.; Ding, L. -S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1521-1524.

¹¹³ (a) Alagiri, K.; Prabhu, K. R. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6922-6925; (b) Minakata, S.; Hotta, T.; Oderaotoshi, Y.; Komatsu, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7471-7472.

¹¹⁴ (a) Fan, R.-H.; Zhou, Y.-G.; Zhang, W.-X.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 335-338; (b) Kalow, J. A.; Schmitt, D. E.; Doyle, A. G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4177-4183; (c) Narender, M.; Surendra, K.; Krishnaveni, N. S.; Somi Reddy, M.; Rao, K. R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7995-7997.

¹¹⁵ (a) Luo, Z.-B.; Hou X.-L.; Dai, L.-X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 443-446; (b) Wang, Z.; Sun, X.; Ye, S.; Wang, W.; Wang, B.; Wu, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 964-969.

¹¹⁶ (a) Rowland, E. B.; Rowland, G. B.; Rivera-Otero, E.; Antilla, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12084-12085; (b) Sala G. D.; Lattanzi, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3330-3333; (c) Larson, S. E.; Baso, J. C.; Li, G.; Antilla, J. C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5186-5189.

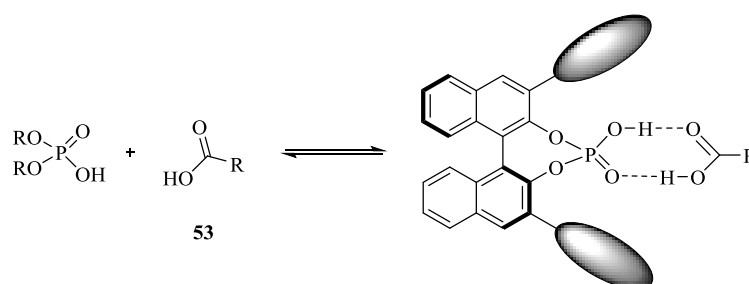
¹¹⁷ Lattanzi, A.; Sala, G. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1845-1848.

AIM OF THE PROJECT

Many compounds containing the vicinal amino alcohol moiety are present in many natural product structures and possess a wide range of biological and pharmacological activities.

It is well assessed how simple carboxylic and phosphoric acids diesters, are capable to readily form dimers, but their sterically more demanding cousins, the BINOL phosphoric acid derivatives, are generally present as monomers in solution. For instance, the crystal structure of the phosphoric acid catalyst TRIP shows how, probably due to steric reasons, a water molecule is needed to bridge the dimer. On this basis it was hypothesized the possibility of hetero dimerization of such phosphoric acid with a small molecule of carboxylic acid, which could enter the catalytic pocket without repulsive forces.

The aim of the project is based on the formation *in situ* of a hetero dimer phosphor-carboxylic acid, which is responsible to increase the nucleophilicity of the carboxylic acid itself (scheme 49). Since initial NMR studies supported the hypothesis of interaction by hetero dimerization between TRIP phosphoric acid (**50a**) and carboxylic acid (**53**), the work carried out during the period of my internship consisted in the synthetic application of such system, and specifically directed to the asymmetric ring opening of aziridines.



Scheme 48. Activation of carboxylic acids via hetero-dimerization with phosphoric acids.

RESULTS AND DISCUSSION

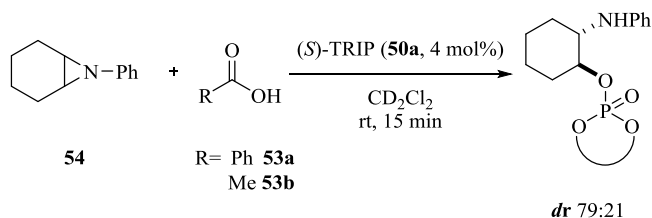
Introduction

In this section it will be described the ring-opening of *meso*-aziridines with carboxylic acids, activated by (*S*)-TRIP (**50**), as nucleophiles. This work has been carried out at the Max-Planck-Institut für Kohlenforschung as a result of an internship in the group of Prof. Benjamin List.

Enantioselective ring opening of *meso*-aziridines

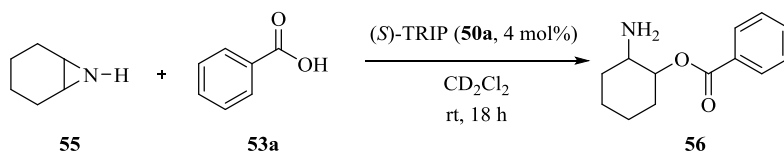
It was known that the reaction between 7-phenyl-7-azabicyclo[4.1.0]heptane **54** and benzoic acid **53a** occurs spontaneously in

dichloromethane.¹¹⁸ In this context we decided to carry out this reaction in presence of (*S*)-TRIP **50a** to catalyze this process and make it enantioselective through activation of the carboxylic acid. Unfortunately, at first attempt the catalyst degraded after 15 min of the reaction between the aziridine **54** and 1.6 equiv of benzoic or acetic acid (**53a** and **53b** respectively) at room temperature in dichloromethane (Scheme 49).



Scheme 49. Catalyst degradation observed by reaction with non-activated aziridines.

To understand the role of the protecting group in this reaction it was decided to perform the opening of the cyclohexyl aziridine **55** with benzoic acid (**53a**) in presence of 4 mol% of (*S*)-TRIP **50a** (Scheme 50). After 18 h the formation of the desired product **56** in 66% of yield was observed, which was comparable to the non catalyzed reaction. This result is highlighting as the high basicity of the free aziridine moiety is an essential motif to tune to achieve a successful catalysis.



Scheme 50. Reaction on cyclohexylaziridine **55**.

¹¹⁸ Kumar, M.; Gandhi, S.; Kalra, S. S.; Singh, V. K. *Synthetic Commun.* **2008**, *38*, 1527-1532.

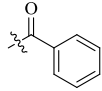
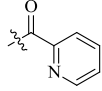
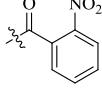
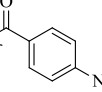
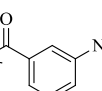
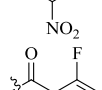
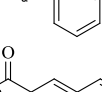
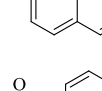
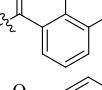
Therefore, it is crucial to accomplish the reaction in the presence of activated aziridines, since the non-activated ones resulted to be far too much basic for the reaction to happen catalytically. On this purpose, aziridines bearing different activating groups were screened to identify the role of the protecting group in the reaction (Table 17). Aziridines **57**, **58** or **59** did not result in the formation of a detectable amount of the desired ring-opening product (Table 17, entries 1-3) probably due to their lack of electrophilicity under the reaction conditions. On the other side, aziridine **60** showed background reaction as the more basic pyridine functionality is capable to deprotonate the benzoic acid making it more nucleophilic (Table 17, entry 4). In entries 5, 6 and 7, we were pleased to observe that protecting groups bearing strongly electron-withdrawing functionalities, such as the nitrophenyl group, were able to entirely suppress the background reaction, and the desired ring-opening pathway proceeded with conversions of 23, 10 and 15% for the aziridines **61-63**, respectively (Table 17, entries 5-7). The extremely electron withdrawing ortho fluoro phenyl group, afforded only 7% of conversion (Table 17, entry 8). Highly hindered protecting groups **65** and **66** resulted in low conversion (Table 17, entries 9, 10), further for aziridine **67**, derived from the anthracene, which showed a conversion of 12% (Table 17, entry 11).

Table 17. Screening of activated aziridines for the desymmetrization of meso-aziridines.^a

Entry	R	Conv ^b (%)
1		-
2		-

(a) Reaction conditions: aziridine (0.05 mmol), benzoic acid (**53a**, 0.08 mmol), (*S*)-TRIP (**50a**, 0.002 mmol), in dichlorometane (0.4 mL) at room temperature, 24h. (b) Conversion was determined in the crude mixture by ¹H-NMR spectrometry.

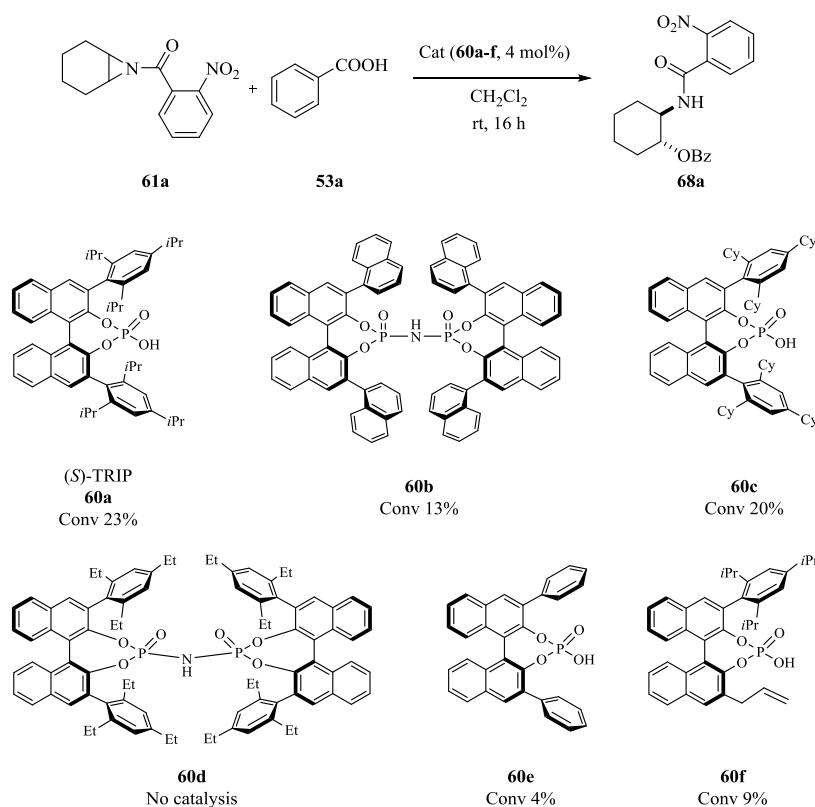
Table 17 continuation. Screening of activated aziridines for the desymmetrization of meso-aziridines.^a

Entry	R		Conv (%) ^b
3		59	-
4		60	-
5		61a	23
6		62	10
7		63	15
8		64	7
9		65	1.7
10		66	1.8
11		67	12

(a) Reaction conditions: aziridine (0.05 mmol), benzoic acid (**53a**, 0.08 mmol), (*S*)-TRIP (**50a**, 0.002 mmol), in dichlorometane (0.4 mL) at room temperature, 24h. (b) Conversion was determined in the crude mixture by ¹H-NMR spectrometry.

In Scheme 51 are illustrated the additional catalysts which were screened under the reaction conditions. Aziridine **61a** was used as model

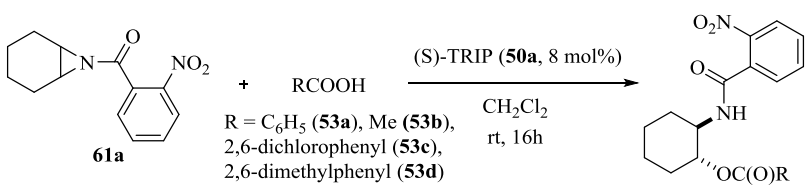
substrate for further conditions optimization (Table 17, entry 5). The highly hindered catalyst **60b** and **60d** although the decrease pka of the phosphoric amide proton were found to reduce the reaction conversion, probably due to their inability to create more stable heterodimer with the benzoic acid. On the other side, the less hindered catalyst **60f** and the catalyst **60e** missing the electron inducing groups on the aromatic substituents, showed a conversion of 9 and 4% respectively. Instead, catalysts **60a** and **60c** revealed the highest conversion of 23 and 20%, expressing a perfect balance between the electronic and hindering properties of the catalyst.



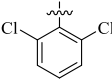

Scheme 51. Screening of the catalyst for the ring-opening of meso-aziridines.

The study on the desymmetrization of the *meso* aziridines proceeded with the evaluation of the carboxylic acid as nucleophile for the reaction. As shown in table 18, the reaction with 2,6-dichlorobenzoic acid resulted in background reaction due to its higher nucleophilicity, which permitted the reaction to go to completion in few hours without the presence of catalyst (table 20, entry 3). Instead, the less nucleophilic acetic and 2,4,6-trimethylbenzoic acids exhibited a conversion of 2 and 13%, respectively (table 18, entries 2 and 4). For further evaluation and optimization of the catalyst for the reaction, the benzoic acid was chosen to continue the study. When the catalyst loading was increased to 8 mol% an improvement in the conversion took place and the enantiomeric excess was 77% (Table 18, entry 5). Changes in concentration didn't show any modification in the reaction (Table 18, entry 6). Instead the increase of the amount of benzoic acid from 1.6 to 7 equivalents, was key to get a improvement in both conversion and enantiomeric excess (Table 18, entries 5, 7-12).

Table 18. *Initial screening of the reaction conditions.*^a



$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$ (**53a**), Me (**53b**),
 $2,6\text{-dichlorophenyl}$ (**53c**),
 $2,6\text{-dimethylphenyl}$ (**53d**)

Entry	Cat. (mol%)	R	Equiv Acid	Conv. (%) ^b	ee (%) ^c
1 ^d	4	C_6H_5	1.6	23	nd
2 ^d	4	Me	1.6	2	nd
3 ^d	4		1.6	-	nd
4 ^d	4		1.6	13	nd
5	8	C_6H_5	1.6	41	77

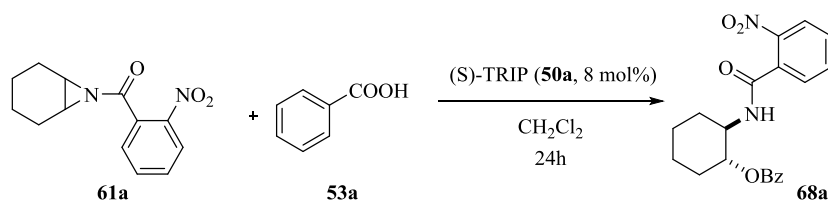
(a) Reaction conditions: aziridine (0.05 mmol), benzoic acid (0.08 mmol), S-TRIP (0.004 mmol), in dichloromethane (0.4 mL) at room temperature, 16h. (b) Conversion was determined in the crude mixture by ¹H-NMR spectrometry. (c) The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis using Daicel Chiralcel OD-3. (d) nd = not determined.

Continuation Table 18. Initial screening of the reaction conditions.^a

Entry	Cat. (mol%)	R	Equiv Acid	Conv. (%) ^b	ee (%) ^c
6 ^e	8	C ₆ H ₅	1.6	39	77
7	8	C ₆ H ₅	2	48	82
8	8	C ₆ H ₅	3	63	83
9	8	C ₆ H ₅	4	76	87
10	8	C ₆ H ₅	5	90	88
11	8	C ₆ H ₅	6	95	91
12	8	C ₆ H ₅	7	100	92
13	8	C ₆ H ₅	8	100	93
14	8	C ₆ H ₅	9	100	90
15	8	C ₆ H ₅	10	100	91

(a) Reaction conditions: aziridine (0.05 mmol), benzoic acid (0.08 mmol), S-TRIP (0.004 mmol), in dichlorometane (0.4 mL) at room temperature, 16h. (b) Conversion was determined in the crude mixture by ¹H-NMR spectrometry. (c) The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis using Daicel Chiralcel OD-3. (d) nd = not determined. (e) Reaction conditions: aziridine (0.1 mmol), benzoic acid (0.16 mmol), S-TRIP (0.008 mmol), in dichlorometane (0.4 mL) at room temperature, 16h.

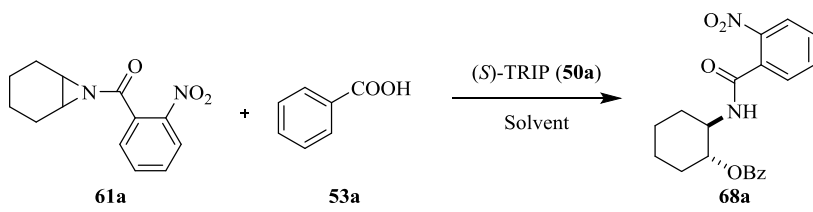
Aiming to enhance the enantioselectivity of the reaction, the effect of the temperature was investigated. At 0 °C, employing 5, 6 or 7 equivalents of benzoic acid, the enantiomeric excess remained constant at 95% (Table 19, entries 1-3), although only in presence of 7 equiv full conversion was observed. Decreasing the temperature to -10 or -20 °C did not improve the enantiomeric excess as expected, and after 24 h the conversion with 7 equiv of benzoic acid was only 48% (Table 19, entries 4-7).

Table 19. Screening of temperatures.^a

Entry	Equiv 53a	T (°C)	Conv. (%) ^b	ee (%) ^c
1	5	0	90	95
2	6	0	90	95
3	7	0	100	95
4	5	-10	47	94
5	7	-10	73	94
6	5	-20	44	87
7	7	-20	48	88

Reaction conditions: aziridine **61a** (0.05 mmol), benzoic acid **53a** (quantity determined in the table), S TRIP (**50a**, 0.004 mmol), dichloromethane (0.4 mL), 24 h. (b) Conversion was determined in the crude mixture by ¹H-NMR spectrometry. (c) The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis using Daicel Chiralcel OD-3.

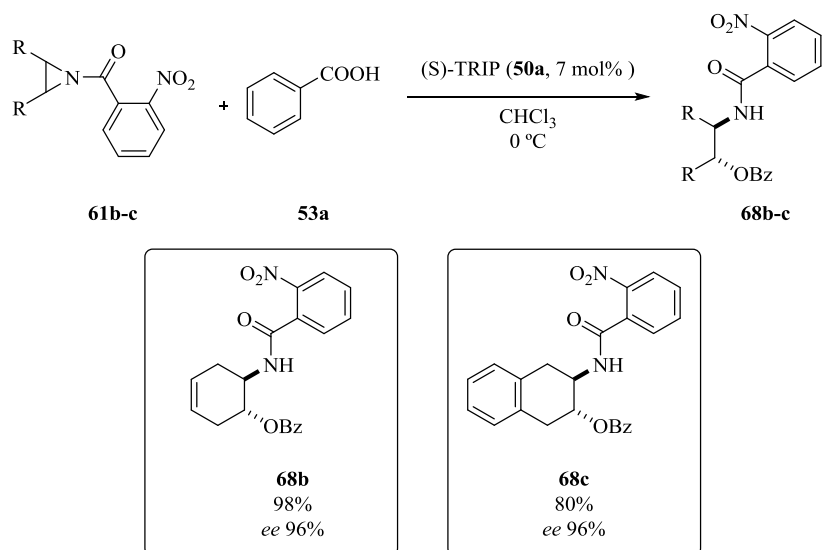
Following the temperature optimization, solvent effects were studied. Although the general tolerability of solvents in the reaction (with the exclusion of THF), chloroform afforded the product in highest yield and enantiomeric excess (Table 20, entries 1-4). At this point, final optimization of the reaction conditions afforded in entry 11, the product of desymmetrization of *meso* aziridines in 99% conversion and 99% enantiomeric excess (Table 20, entry 11). As reported in the table, using 5 equiv of benzoic acid the catalyst loading was decreased from 8 to 4 mol% at rt without any change in enantiomeric excess (Table 20, entries 5-7). The main difference between 6 or 4 equiv of benzoic acid was only in the time needed to achieve full conversion of product **68a** (Table 20, entries 8 and 9). Decreasing of temperature to 0 °C exhibited a general improvement of the enantiomeric excess, up to 99% *ee* (Table 20, entries 10-14), without any influence from the equiv of the benzoic acid employed. Decreased the catalyst loading to 6 mol% was crucial to shorten the reaction time to 16 h.

Table 20. Final optimization of the conditions of desymmetrization of *meso*-aziridines.^a


Entry	Equiv 53a	(S)-TRIP (mol%)	Solvent	t(h)	T (°C)	Conv (%) ^b	ee (%) ^b
1	5	8	CH ₂ Cl ₂	16	r.t.	85	88
2	5	8	CHCl ₃	16	r.t.	99	97
3	5	8	Toluene	16	r.t.	99	95
4	5	8	THF	16	r.t.	-	-
5	5	8	CHCl ₃	16	r.t.	99	97
6	5	6	CHCl ₃	16	r.t.	99	97
7	5	4	CHCl ₃	16	r.t.	99	97
8	6	4	CHCl ₃	16	r.t.	99	97
9	4	4	CHCl ₃	24	r.t.	99	97
10	5	8	CHCl ₃	16	0	99	97
11	5	6	CHCl ₃	16	0	99	99
12	5	4	CHCl ₃	24	0	99	99
13	6	6	CHCl ₃	16	0	99	99
14	6	4	CHCl ₃	24	0	99	99

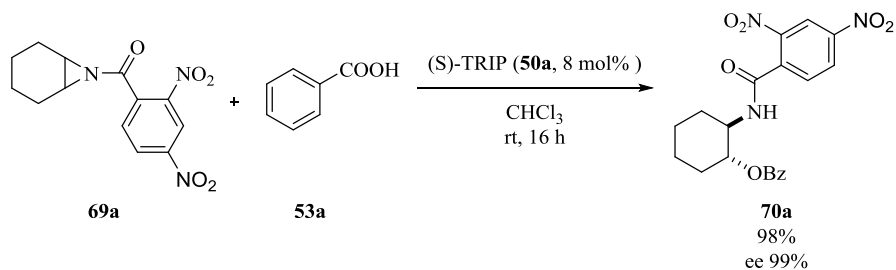
(a) Reaction conditions: aziridine (**61a**, 0.05 mmol), benzoic acid (**53a**) and S-TRIP (**50a**) quantity determined in the table, solvent (0.4 mL) (b) Conversion was determined in the crude mixture by ¹H-NMR spectrometry. (c) The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis using Daicel Chiralcel OD-3.

Once the reaction conditions were established, the study of the reaction scope started with cyclic *meso*-aziridines **61b** and **61c** (Scheme 52). Both products **68b** and **68c** were obtained in good yields, 98 and 80% respectively. The enantiomeric excess were excellent as well, 96% for both aziridines. The only difference lay in the reaction time to achieve full conversion, 48 h in case of aziridine **61b**, while aziridine **61c** needed 120 h.



Scheme 52. Starting scope of the ring-opening of meso-aziridines **61**.

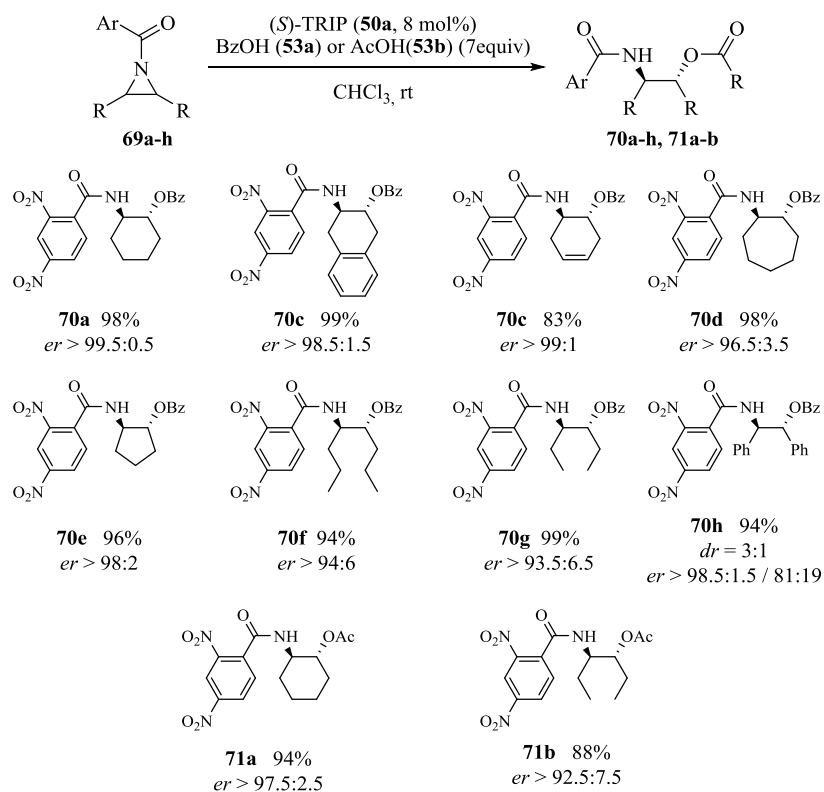
Further investigating the scope of the reaction through aziridine **69a**, bearing two nitro groups in 2 and 4 position of the protecting group, the reaction resulted in excellent yield and enantiomeric excess at room temperature (Scheme 53). Due to its higher synthetic applicability, this last substrate was chosen as model for the final assessment of the scope of the reaction.



Scheme 53. Ring-opening of meso-aziridine **69a**.

With the optimized methodology in hand it was possible to accomplish the synthesis of a series of cyclic and acyclic aziridines. As it is possible to

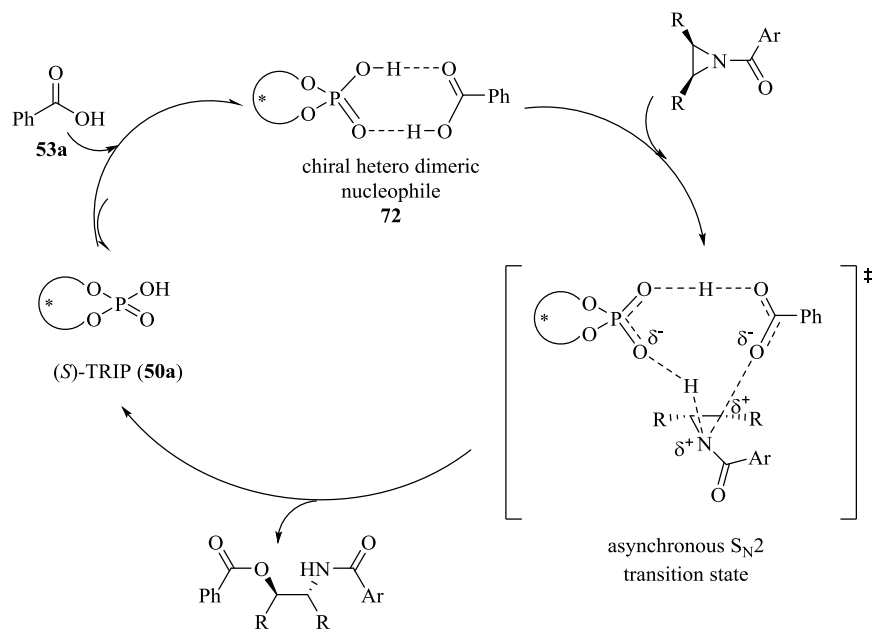
notice, the methodology possess high flexibility in terms of ring size for cyclic aziridines and substituents for acyclic ones. All the examples reported in Scheme 54 were desymmetrized with excellent yields and enantiomeric ratio, employing either benzoic or acetic acid.



Scheme 54. Scope of the ring-opening of meso-aziridines with carboxylic acids.

Mechanistic proposal

On the basis of the results obtained during our investigation, a catalytic cycle can be proposed (Scheme 55). The equilibrium between free phosphoric acid and the hetero dimer **72** is shifted to the right due to the high load of the carboxylic acid. The saturation of (*S*)-TRIP (**50a**) suppresses the degradation of the catalyst *via* reaction with the aziridine. Therefore the carboxylic acid plays a double role in the reaction by performing the ring opening and protecting the catalyst from degradation. The hetero dimer then engages in the nucleophilic attack, which possibly occurs *via* a concerted transition state, in which the aziridine receives additional Brønsted acid activation. While the hetero dimer has in principle two different possible nucleophilic sites, the carboxylate and the phosphate, reactivity of the phosphate moiety is sterically hindered. The product may then be formed *via* a highly asynchronous S_N2 pathway. The presence of a carbocationic species is unlikely because of the exclusivity of the *trans*-product in the desymmetrization, while the complete regioselectivity of the kinetic resolution reveals the presence of a strong localized δ^+ -charge at the reacting carbon.



Scheme 55 . Proposed mechanism for ring opening of aziridine with carboxylic acids.

Conclusions

The first highly enantioselective ring opening of *meso*-aziridines with carboxylic acids to afford valuable chiral protected 1,2-aminoalcohols has been described.

This methodology represents the first example in which a phosphoric acid catalyst ensures the enantioselectivity of the reaction directing the attack of the nucleophile rather than the approach to the electrophile.

EXPERIMENTAL SECTION

GENERAL

A.- Reagents and solvents

Unless otherwise stated, all reagents were purchased from commercial suppliers and used without further purification. All solvents used in the reactions were distilled from appropriate drying agents prior to use.

B.- Chromatography

Reactions were monitored by thin layer chromatography on silica gel pre-coated plastic sheets (0.2 mm, Machearey-Nagel).

Visualization was accomplished by irradiation with UV light at 254 nm and/or *p*-anisaldehyde stain (0.7 mL *p*-anisaldehyde, 250 mL EtOH, 9.5 mL conc. H₂SO₄, 2.7 mL glacial AcOH) or potassium permanganate stain (1.5 g KMnO₄, 10 g K₂CO₃, 1.25 mL 10% NaOH, 200 mL H₂O).

Column chromatography was performed on Merck silica gel (60, particle size 0.040-0.063 mm).

D.- Analytical techniques

-Nuclear magnetic resonance spectrometry (NMR)

Proton and carbon NMR spectra were recorded on Bruker AV-500 spectrometer in deuterated solvent.

Proton chemical shifts (δ) are reported in ppm relative to tetramethylsilane (TMS) with the solvent resonance employed as the internal standard (CDCl₃ δ 7.26, CD₂Cl₂ δ 5.32). Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, q = quartet, m = multiplet, c.m = centered multiplet), coupling constants (Hz) and integration. ¹³C chemical shifts are reported in ppm from tetramethylsilane (TMS) with the solvent resonance as the internal standard (CDCl₃ δ 77.23, CD₂Cl₂ δ 53.8).

-Mass spectrometry

High resolution mass spectra were determined on a Bruker APEX III FTMS (7 T magnet).

Chapter 3

- Optical rotation

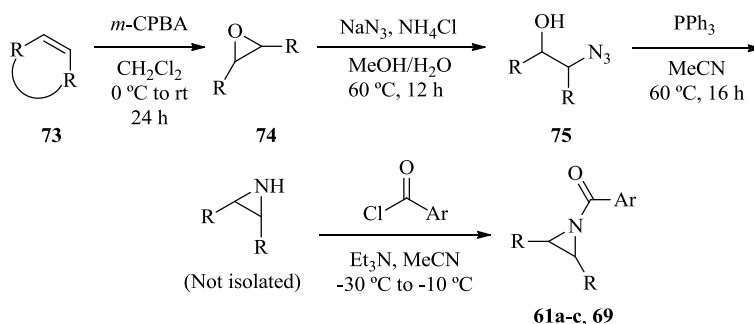
Optical rotations were determined with Autopol IV polarimeter (Rudolph Research Analytical) at 589 nm and 25 °C.

-Liquid chromatography

The enantiomeric excesses were determined by HPLC analysis employing a chiral stationary phase column specified in the individual experiment, by comparing the samples with the appropriate racemic mixtures.

Synthesis of aziridines **61a-c** and **69**

Meso-aziridines **61a-c** and **69** were prepared following literature methodologies as illustrated in Scheme 56.¹¹⁹



Scheme 56. Synthesis of aziridines **61a-c** and **69**.

Preparation of epoxides **74**

When not purchased from commercial sources, the starting epoxides **74** (Scheme 56) were prepared according with the following procedure.

m-Chloro perbenzoic acid ([70%], 1.2 equiv.) was added in small portions at 0 °C to a solution of the olefin **73** (5 mmol) in dichloromethane (25 ml) and the reaction was stirred at room temperature for 24 h. After the olefin was completely converted (TLC), the reaction was diluted with 25 ml of dichloromethane and the solution was washed with a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃, then with a 1 M aqueous solution of NaOH, with water and with brine solution. The recovered organic phase was dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed with rotatory evaporator. The obtained epoxides **74** were used without any further purification and considered as pure for the azidolysis described below.

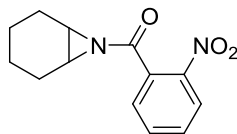
¹¹⁹ Fukuta, Y.; Mita, T.; Kanai, M.; Shibashaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6312-6313.

Preparation of aziridines 61a-c and 69

Sodium azide (2 equiv.) and ammonium chloride (1.5 equiv.) were added to a stirred solution of the corresponding epoxide (7-oxabicyclo[4.1.0]heptane (**74a**), 7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-ene (**74b**) or 1a,2,7,7a-tetrahydro-naphtho[2,3-b]oxirene (**74c**) (5 mmol) in a mixture of MeOH and H₂O (3:1) [0.25 M]. The reaction was heated to 60 °C and stirred for 12 h. When the epoxide was completely converted into the corresponding azido alcohol (TLC : mixtures hexane : MTBE, *p*-anisaldehyde stain) the reaction was cooled to room temperature and the methanol was removed by evaporation. Then the solution was extracted with dichloromethane and the organic phase was washed with brine solution, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the solvent was removed in vacuum. The azido alcohol **75** obtained was then used in the following step without further purification.

In a flame dried flask under argon, the 2-nitrobenzoyl or the 2,4-dinitrobenzoyl chloride was prepared by refluxing the corresponding benzoic acid (1 equiv.) in SOCl₂ (10 equiv.) overnight. The excess of thionyl chloride was then removed in vacuum to afford the desired benzoyl chloride as yellowish oil.

In a second flame dried flask a solution of the azido alcohol **75** in acetonitrile [0.25 M] was degassed with argon (25-30 min), then triphenylphosphine (1equiv.) was added and the mixture was stirred at 60 °C for 12 h. Then the reaction was cooled to -40 °C and triethylamine (1.2 equiv.) was added dropwise via syringe and then immediately a solution of the previously prepared benzoyl chloride in THF (5 ml) was slowly added to the mixture. The reaction was kept between -40 °C and -30 °C for 60 min and then the temperature was raised slowly to -10 °C and kept at this temperature for additional 30 min. Then water was added to the solution and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, with brine solution, and dried over anhydrous Na₂SO₄. The mixture was filtered and the solvent was then removed by rotary evaporator. The crude product was purified immediately via flash column silica gel.

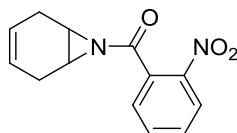
7-(2-nitrobenzoyl)-7-azabicyclo[4.1.0]heptane (61a)

White solid
 $C_{13}H_{14}N_2O_3$ (246.26 g/mol)
 R_f 0.35 (hexane:AcOEt 3:1)

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.74-7.64 (m, 2H), 7.60-7.54 (m, 1H), 2.94 (s, 2H), 1.94-1.75 (m, 4H), 1.53-1.42 (m, 2H), 1.38-1.21 (m, 2H);

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 178.4 (C), 147.7 (C), 133.6 (CH), 133.2 (C), 130.9 (CH), 129.6 (CH), 124.4 (CH), 37.6 (2 x CH), 24.0 (2 x CH_2), 20.1 (2 x CH_2);

HRMS: (m/z) calcd for $[C_{13}H_{14}N_2NaO_3]^+$ ($[M+Na]^+$) 269.0902, found 269.0910.

7-(2-nitrobenzoyl)-7-azabicyclo[4.1.0]hept-4-ene (61b)

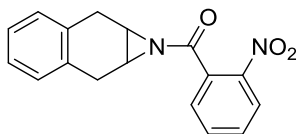
White solid
 $C_{13}H_{12}N_2O_3$ (244.08 g/mol)
 R_f 0.4 (hexane:AcOEt 4:1)

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95 (dd, J = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.68 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.59 (td, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.45 (q, J = 17.8 Hz, 4H);

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 177.9 (C), 147.5 (C), 133.3 (CH), 132.9 (C), 130.7 (CH), 129.4 (CH), 124.1 (CH), 122.1 (2 x CH), 36.5 (2 x CH), 24.1 (2 x CH_2);

HRMS: (m/z) calcd for $[C_{13}H_{12}N_2NaO_3]^+$ ($[M+Na]^+$) 267.0746, found 267.0754.

1-(2-nitrobenzoyl)-1a,2,7,7a-tetrahydro-1H-naphtho[2,3-b]aziridine (61c)



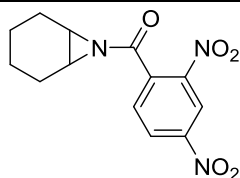
Brown solid
 $C_{17}H_{14}N_2O_3$ (294.31 g/mol)
 R_f 0.4 (hexane:AcOEt 4:1)

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.90 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.57 (dtd, $J = 17.1, 7.5, 1.4$ Hz, 2H), 7.47 (dd, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.20-7.13 (m, 2H), 7.09-7.01 (m, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.21 (d, $J = 16.5$ Hz, 2H), 3.12 (d, $J = 16.9$ Hz, 2H);

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 177.8 (C), 147.6 (C), 133.5 (CH), 132.8 (C), 132.3 (CH), 131.0 (CH), 129.5 (2 x C), 129.4 (2 x CH), 126.9 (2 x CH), 124.3 (CH), 37.7 (2 x CH), 29.6 (2 x CH_2);

HRMS: (m/z) calcd for $[C_{17}H_{14}N_2NaO_3]^+$ ($[M+Na]^+$) 317.0902, found 317.0902.

7-(2,4-dinitrobenzoyl)-7-azabicyclo[4.1.0]heptane (69)



Pale yellow solid
 $C_{13}H_{13}N_3O_5$ (291.26 g/mol)
 R_f 0.45 (hexane:AcOEt 4:1)

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.81 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.54 (dd, $J = 8.4, J = 2.1$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.05-2.95 (m, 2H), 1.95-1.8 (m, 4H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.38-1.28 (m, 2H);

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 176.0 (C), 148.5 (C), 147.7 (C), 138.4 (CH), 130.9 (CH), 128.1 (CH), 120.1 (CH), 38.1 (2 x CH), 23.8 (2 x CH_2), 19.9 (2 x CH_2);

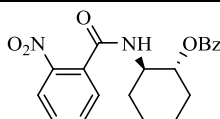
HRMS: (m/z) calcd for $[C_{13}H_{13}N_3NaO_5]^+$ ($[M+Na]^+$) 314.0747, found 314.0747.

General procedure for (*S*)-TRIP-catalyzed desymmetrization of *meso*-aziridines

To the corresponding aziridine (0.2 mmol) a solution of benzoic acid (1.4 mmol, 7 eq) and (*S*)-TRIP phosphoric acid (8 mol%) in chloroform was added. The mixture was stirred at room temperature until complete product formation (TLC eluent: hexane/MTBE = 2:3). The reaction was then diluted in hexanes and directly purified by flash column chromatography [eluent: mixtures hexane/MTBE]. The enantiomeric ratios of products were analyzed by HPLC on a chiral stationary phase.

NOTE: The racemic samples were prepared using as the catalyst a 1:1 mixture of (*S*)-TRIP and (*R*)-TRIP.

2-(2-nitrobenzamido)cyclohexyl benzoate (**68a**)



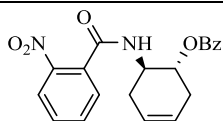
White solid
 $C_{20}H_{20}N_2O_5$ (368.38 g/mol)
 R_f 0.12 (hexane/MTBE 4:1)

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.09-8.02 (m, 2H), 7.99-7.92 (m, 1H), 7.62-7.53 (m, 1H), 7.53-7.40 (m, 4H), 7.19-7.11 (m, 1H), 6.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.99 (td, $J = 10.8, 4.5$ Hz, 1H), 4.30-4.18 (m, 1H), 2.44-2.32 (m, 1H), 2.21-2.11 (m, 1H), 1.92-1.77 (m, 2H), 1.69 (ddd, $J = 15.8, 12.6, 3.8$ Hz, 1H), 1.52-1.31 (m, 3H);

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 167.89 (C), 166.53 (C), 146.57 (C), 133.95 (CH), 133.63 (CH), 133.27 (C), 130.56 (CH), 130.45 (CH), 130.16 (C), 130.12 (CH), 128.78 (CH), 128.75 (CH), 128.72 (CH), 124.77 (CH), 75.54 (CH), 53.97 (CH), 32.07 (CH₂), 31.58 (CH₂), 24.56 (CH₂), 24.49 (CH₂);

HRMS: (m/z) calcd for $[C_{20}H_{20}N_2NaO_5]$ $[M+Na]^+$ 368.1372, found: 368.1372;

The enantiomeric ratio was determined by HPLC analysis using Daicel Chiralcel OD-3 column: *n*Hept:*i*PrOH = 90:10, flow rate 1 mL/min, $\tau_1 = 12.0$ min, $\tau_2 = 15.5$ min.

2-(2,4-dinitrobenzamido)cyclohexyl benzoate (68b)

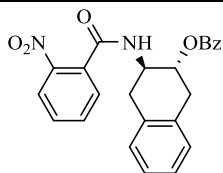
White solid
 $C_{20}H_{18}N_2O_5$ (366.37 g/mol)
 R_f 0.12 (hexane/MTBE 4:1)

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.09-8.02 (m, 2H), 7.99-7.92 (m, 1H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.59 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.68 (cm, 2H), 5.32-5.24 (m, 1H), 4.58-4.48 (m, 1H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.68-2.57 (m, 1H), 2.55-2.46 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 1H);

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 167.7 (C), 164.5 (C), 148.3 (C), 138.0 (CH), 133.8 (CH), 130.16 (C), 130.2 (CH), 129.9 (CH), 129.6 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 128.3 (CH), 124.7 (CH), 124.2 (CH), 120.2 (CH), 71.8 (CH), 50.3 (CH), 31.6 (CH₂), 31.1 (CH₂);

HRMS: (m/z) calcd for $[C_{20}H_{18}N_2NaO_5]^+$ $[M+Na]^+$ 389.1113, found: 389.1115;

The enantiomeric ratio was determined by HPLC analysis using Daicel Chiralcel OD-3 column: n Hept: i PrOH = 90:10, flow rate 1 mL/min, τ_1 = 9.22 min, τ_2 = 11.4 min.

2-(2,4-dinitrobenzamido)cyclohexyl benzoate (68c)

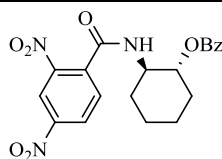
Yellow solid
 $C_{24}H_{20}N_2O_5$ (416.43 g/mol)
 R_f 0.12 (hexane/MTBE 4:1)

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.11-8.07 (m, 2H), 7.90-7.85 (m, 2H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 3H), 7.22-7.05 (m, 4H), 6.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.42 (td, J = 9.5 Hz, J = 5.9 Hz, 1H), 4.75-4.60 (m, 1H), 3.50 (dd, J = 16.5 Hz, J = 5.8 Hz, 1H), 3.32 (dd, J = 16.5 Hz, J = 5.8 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 16.5 Hz, J = 9.7 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 16.5 Hz, J = 9.7 Hz, 1H);

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 167.6 (C), 164.6 (C), 148.3 (C), 137.9 (C), 133.9 (CH), 132.7 (C), 132.6 (C), 130.16 (C), 130.2 (CH), 129.9 (CH), 129.5 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 128.3 (CH), 127.0 (CH), 127.0 (CH), 120.3 (CH), 71.9 (CH), 50.7 (CH), 34.6 (CH₂), 34.3 (CH₂);

HRMS: (m/z) calcd for $[C_{24}H_{20}N_2NaO_5]^+$ $[M+Na]^+$: 439.4228, found: 439.4228;

The enantiomeric ratio was determined by HPLC analysis using Daicel Chiralcel OD-3 column: n Hept: i PrOH = 92:8, flow rate 1 mL/min, τ_1 = 20.25 min, τ_2 = 35.34 min.

2-(2,4-dinitrobenzamido)cyclohexyl benzoate (70)

White solid

 $C_{20}H_{19}N_3O_7$ (413.38 g/mol) R_f 0.12 (hexane/MTBE 4:1)

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.76 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.32 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.57 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.97 (td, $J = 10.7$ Hz, 4.6 Hz, 1H), 4.28-4.15 (m, 1H), 2.42-2.30 (m, 1H), 2.22-2.10 (m, 1H), 1.95-1.78 (m, 2H), 1.75-1.63 (m, 1H), 1.55-1.34 (m, 3H);

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 167.9 (C), 164.3 (C), 148.2 (C), 146.7 (C), 138.1 (C), 133.7 (CH), 130.2 (CH), 129.9 (2 x CH), 129.8 (C), 128.7 (2 x CH), 128.3 (CH), 120.2 (CH), 75.5 (CH), 54.2 (CH), 31.9 (CH_2), 31.4 (CH_2), 24.4(CH_2), 24.3 (CH_2);

HRMS: (m/z) calcd for $[C_{20}H_{19}N_3O_7]^+$ $[M+Na]^+$: 436.1115, found 436.1115;

$[\alpha]_D^{25}$: +3.250° ($c=0.8$, $CHCl_3$);

The enantiomeric ratio was determined by HPLC analysis using Daicel Chiralcel AD-3 column: n Hept: i PrOH = 90:10, flow rate 1 mL/min, $\tau_1 = 18.0$ min, $\tau_2 = 27.5$ min.