



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

**“REACCIONES DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLARES A VINIL SULFÓXIDOS
ACTIVADOS”**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. DAVID CRUZ CRUZ



TUTOR: FRANCISCO YUSTE LÓPEZ AÑO: 2010

La presente tesis de doctorado se realizó en el laboratorio 2-1 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Francisco Yuste López, con el apoyo económico del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), a través de una beca de doctorado (No. de registro 195740). Parte de los resultados se obtuvieron en el Departamento de Química Orgánica, C-1, de la Universidad Autónoma de Madrid, en el grupo del Dr. José Luis García Ruano.

Parte de los resultados que aquí se reportan fueron presentados en un congreso internacional y han generado dos publicaciones.

Congreso:

- 50 th Anniversary Meeting, Challenges in Organic Chemistry. **Eighth Tetrahedron Symposium**. 26-29 June 2007, Berlin, Germany.
J. L. García Ruano, A. Fraile, M. Rosario Martín, F. Yuste, D. Cruz. “**1,3-Dipolar Cycloadditions to 3-(*p*-Tolylsulfinyl)-5,6-dihydropyran-2-one**”

Publicaciones:

- David Cruz Cruz, Angélica Hernández Linares, Francisco Yuste, M. Rosario Martín, José Luis García Ruano. **Short and Practical Syntheses of (*S*)-(+)-3-(*p*-Tolylsulfinyl)furan-2(5*H*)-one and (*S*)-(+)-3-(*p*-Tolylsulfinyl)-5,6-dihydropyran-2-one**. *Synthesis* **2009**, 1095-1098.
- David Cruz Cruz, Francisco Yuste, M. Rosario Martín, Amelia Tito, José Luis García Ruano. **1,3-Dipolar Cycloaddition of Diazoalkanes to (*S*)-(+)-3-[(4-Methylphenyl)sulfinyl]-5,6-dihydropyran-2-one**. **Synthesis of Optically Pure Cyclopropanes by Denitrogenation of Sulfinyl and Sulfonyl Pyrazolines**. *Journal of Organic Chemistry* **2009**, 74, 3820-3826.

AGRADECIMIENTOS

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

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el apoyo económico recibido a través de una beca de doctorado (No. de registro 195740).

Al Dr. Francisco Yuste López por permitirme trabajar bajo su asesoría no sólo a lo largo del presente proyecto, sino de todos aquellos que nos hemos propuesto y que como éste, han culminado exitosamente. Todos ellos representan parte importante de mi formación profesional.

A los Dres. Benjamín Ortiz Mendoza y Rubén T. Sánchez Obregón por todo el apoyo recibido dentro y fuera del laboratorio, ya sea técnico, teórico e incluso personal. Su experiencia ha sido de gran valor en el desarrollo del presente trabajo.

Al Dr. José Luis García Ruano por haberme dado la oportunidad trabajar en su grupo de investigación, por todas las facilidades recibidas a lo largo de mi estancia en la Universidad Autónoma de Madrid y por contribuir, con sus comentarios, al enriquecimiento de este proyecto.

A la Dra. M. Rosario Martín R. por haberme compartido su experiencia no sólo en reacciones 1,3-dipolares, de las cuales es especialista, sino de una gran parte de la química teórica y experimental, por permitirme trabajar bajo su asesoría durante seis meses.

Al Dr. Alberto Fraile C. y Q. Alberto Núñez O. por el gran apoyo recibido en el laboratorio C-I-203 de la UAM, por manifestar siempre su ayuda desinteresada y no sólo por ser excelentes compañeros, sino por ser grandes amigos.

A la Q. M. de los Angeles Peña G. y la M. en C. Elizabeth Huerta S. por toda su disponibilidad y apoyo para la obtención de los análisis por Resonancia Magnética Nuclear de 300 MHz.

To David A. Ramos M. for his support during the last six months. You have done a great job in the long way of English language apprenticeship.

Al Comité Tutorial: Dr. Eusebio Juaristi y Cosío y Dr. J. Alfredo Vázquez M.

CONTENIDO**Índice de Compuestos iv****Abreviaturas vii****Resumen viii****Abstract ix****Prefacio x**

CAPÍTULO 1 ASPECTOS GENERALES: REACCIÓN DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR Y EL GRUPO SULFINILO COMO INDUCTOR QUIRAL 1

- 1.1 Reacción de Cicloadición 1,3-Dipolar 1**
 - 1.1.1 Generalidades 1
 - 1.1.2 Clasificación de los Dipolos 1,3 2
 - 1.1.3 Reacciones de Cicloadición 1,3-Dipolares Asimétricas 4
- 1.2 El Grupo Sulfinilo como Inductor Quiral 6**
 - 1.2.1 Generalidades 6
 - 1.2.2 Síntesis de Sulfóxidos Quirales 7
- 1.3 Cicloadiciones 1,3-Dipolares Asimétricas Empleando al Grupo Sulfinilo como Inductor Quiral 7**
 - 1.3.1 Generalidades 7

CAPÍTULO 2 JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS 10

- 2.1 Justificación 10**
- 2.2 Objetivos 10**

CAPÍTULO 3 SÍNTESIS DE DIPOLARÓFILOS Y DIPOLOS 13

- 3.1 Síntesis de Dipolarófilos 13**
 - 3.1.1 Síntesis de la (\pm)-3-(*p*-tolilsulfinil)-5,6-dihidropiran-2-ona 13
 - 3.1.2 Síntesis de la (*S*)-(+)-3-(*p*-tolilsulfinil)-5,6-dihidropiran-2-ona 14

- 3.2 Síntesis de Precursores y Dipolos 20**
 - 3.2.1 Síntesis de Diazoalcanos 20
 - 3.2.2 Síntesis de Nitronas 20
 - 3.2.3 Síntesis de Iluros de Azometino 21

CAPÍTULO 4 CICLOADICIONES CON DIAZOALCANOS 23

- 4.1 Antecedentes 23**
- 4.2 Reacciones de (+)-1 con Diazometano 30**
- 4.3 Reacciones de (+)-1 con Diazoetano 31**
- 4.4 Transformación de los Aductos Bajo Condiciones Térmicas y en Presencia de Ácidos de Lewis 32**
- 4.5 Asignación Configuracional de los Productos Obtenidos e Interpretación de los Resultados Estereoquímicos 36**
- 4.6 Oxidación de los Aductos con AMCPB 42**
- 4.7 Conclusiones 44**

CAPÍTULO 5 CICLOADICIONES CON NITRONAS 46

- 5.1 Antecedentes 46**
- 5.2 Reacción de (+)-1 con la α -fenil-N-metilnitrona 52**
- 5.3 Reacción de (+)-1 con el 5-óxido de la 11H-dibenzo[*b,e*]azepina 52**
- 5.4 Transformación de los Aductos 56**
- 5.5 Conclusiones 57**

CAPÍTULO 6 CICLOADICIONES CON ILUROS DE AZOMETINO 58

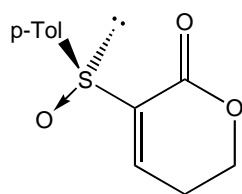
- 6.1 Antecedentes 58**
- 6.2 Reacciones de (+)-1 con el Iluro de Azometino Derivado del bromuro de 5-[2-(acetiloxi)etil]-3-(2-etoxi-2-oxoetil)-4-metil-1,3-tiazol-3-io 63**
- 6.3 Reacciones de (+)-1 con el Iluro de Azometino Derivado del bromuro de 2-(2-etoxi-2-oxoetil)isoquinolinio 64**
- 6.4 Conclusiones 65**

CAPÍTULO 7 PARTE EXPERIMENTAL 66

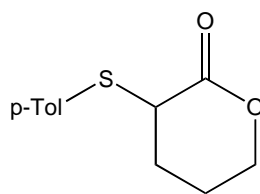
- 7.1 Métodos Generales 66**
- 7.2 Síntesis de Dipolarófilos 67**
- 7.3 Síntesis de Precursores y Dipolos 72**

7.3.1	Síntesis de Diazoalcanos	72
7.3.2	Síntesis de Nitronas	72
7.3.3	Síntesis de Precursores de Iluros de Azometino	73
7.4	Cicloadiciones con Diazoalcanos	74
7.5	Transformación de las Pirazolinas 72-75-<i>exo</i>	76
7.5.1	Transformación de las Pirazolinas 72-75- <i>exo</i> Bajo Condiciones Térmicas	76
7.5.2	Tratamiento de las Pirazolinas 72-75- <i>exo</i> con Yb(OTf) ₃	77
7.5.3	Tratamiento de las Pirazolinas 72-75- <i>exo</i> con AMCPB	79
7.6	Cicloadiciones con Nitronas	81
7.6.1	Desulfinitación de los Aductos <i>endo-A</i> y <i>endo-B</i>	82
7.7	Cicloadiciones con Iluros de Azometino	83
ANEXO 1	DATOS DE RAYOS-X	85

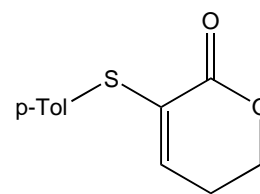
ANEXO 2	PUBLICACIONES	95
----------------	----------------------	-----------



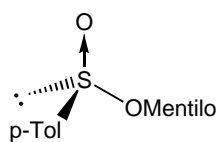
1



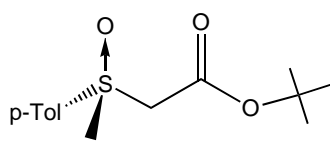
3



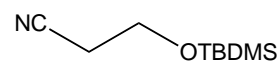
4



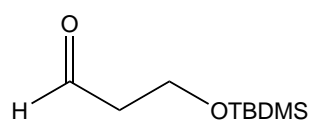
11



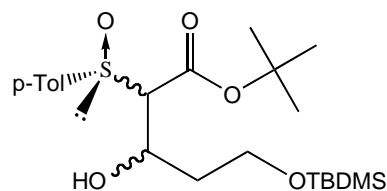
12



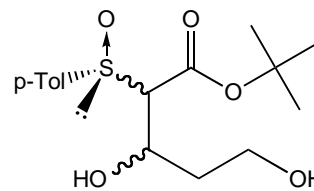
17



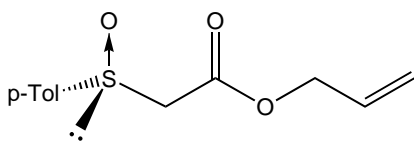
18



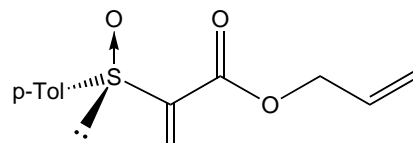
19



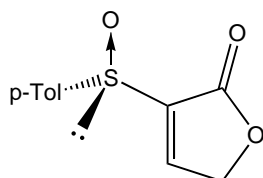
20



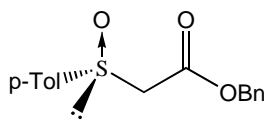
22



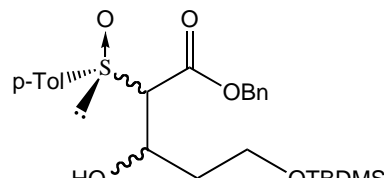
23



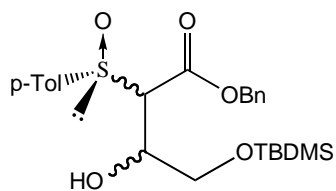
24



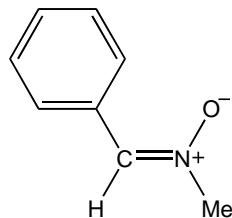
25



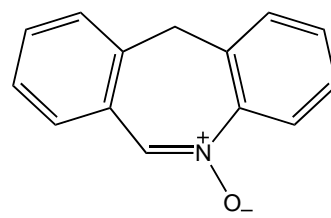
26



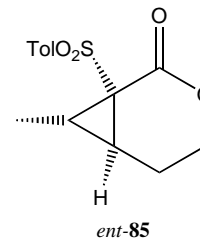
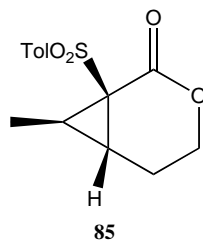
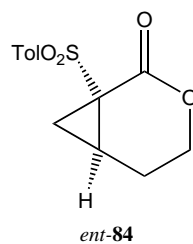
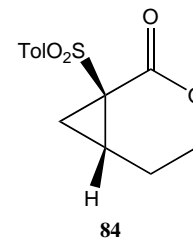
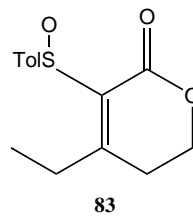
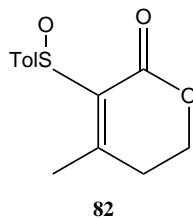
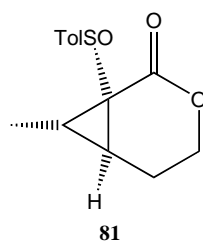
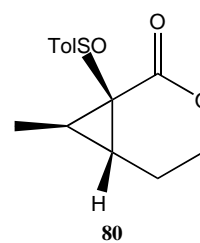
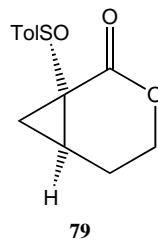
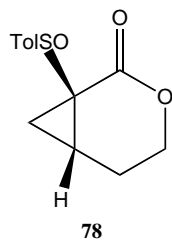
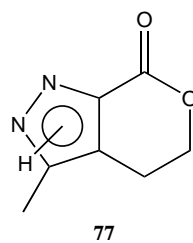
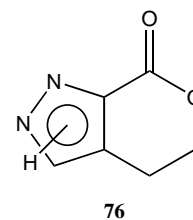
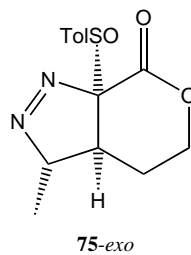
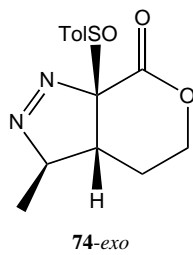
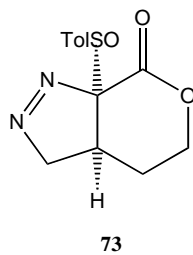
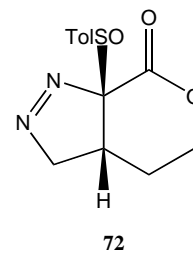
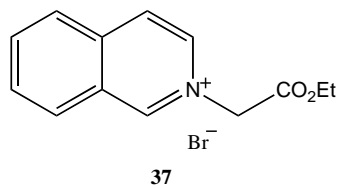
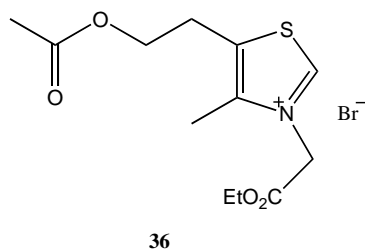
28

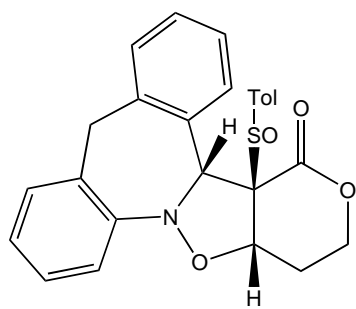
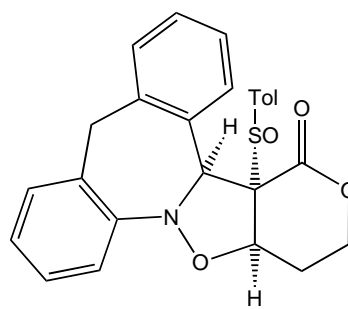
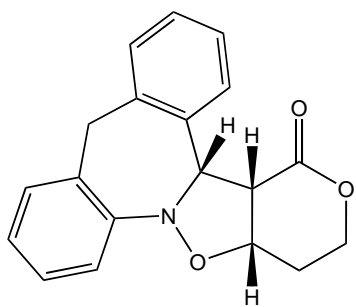
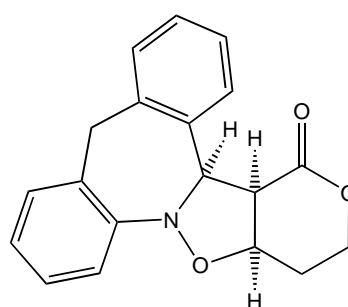
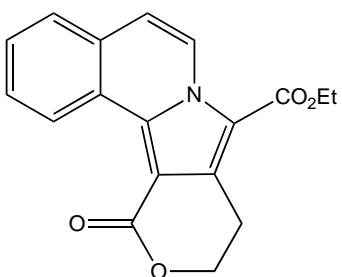


33



34



*endo-A**endo-A'***106****107****131**

ABREVIATURAS

AMCPB	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
Bn	Bencilo
Cuant.	Rendimiento cuantitativo
δ	Desplazamiento químico en ppm
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DIBAL	Hidruro de diisobutilaluminio
<i>ed</i>	Exceso diastereoisomérico
<i>ee</i>	Exceso enantiomérico
EM	Espectrometría de masas
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
ET	Estado de transición
Exp.	Experimento
FAB⁺	Ionización mediante bombardeo atómico rápido
Hz	Hertzios
IE	Ionización por impacto electrónico
IR	Espectroscopia en el infrarrojo
LDA	Diisopropilamiduro de litio
Ment	Mentilo
P.f.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia magnética nuclear
T	Temperatura
t	Tiempo
t. a.	Temperatura ambiente
TBDMS	<i>ter</i> -Butildimetilsililo
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
Tol/<i>p</i>-Tol	<i>p</i> -Tolilo

RESUMEN

En la presente tesis se muestran los resultados obtenidos de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolares de la (*S*)-(+)-3-[(4-metilfenil)sulfinil]-5,6-dihidropirán-2-ona **1** con diferentes dipolos como diazoalcanos, nitronas e iluros de azometino; para llevar a cabo dichas reacciones, se desarrolló una nueva metodología para la obtención de **1**, la cual resultó ser más eficiente a la ya reportada, así mismo, la aplicación de dicha metodología se extendió hacia la obtención de la 3-(*p*-tolilsulfinil)furan-2(5*H*)ona **24** de la cual se conoce su importancia para la construcción de bloques sintéticos.

Las reacciones de cicloadición 1,3-dipolares de **1** con diazoalcanos transcurren con completa regioselectividad, selectividad π -facial y en el caso de las reacciones con diazoetano con completa *endo*-selectividad, todas con buenos rendimientos. En todos los casos fue posible invertir la selectividad π -facial en presencia de Yb(OTf)₃, lo que permitió la síntesis estereodivergente de pirazolininas. La desnitrogenación de las sulfinil pirazolininas ópticamente puras con Yb(OTf)₃ para obtener los correspondientes ciclopropanos transcurrió con completa retención de la configuración, sin embargo, tanto la quimioselectividad como los rendimientos sólo fueron moderados. Estos resultados se mejoraron partiendo de las sulfonil pirazolininas, las cuales generaron las correspondientes 3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-onas ópticamente puras con rendimientos del 65 al 95%.

Por otro lado, la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de **1** con el 5-óxido de la 11*H*-dibenzo[*b,e*]azepina se llevó a cabo con completa regioselectividad y selectividad π -facial. La selectividad *endo-exo* está ligada principalmente a las condiciones de reacción debido a la cicloversión presente en el proceso, sin embargo, dicha característica resulta de gran importancia debido a que los productos de la reacción están mediados bajo condiciones de control cinético o termodinámico. Una vez que se obtuvieron las correspondientes sulfinil isoxazoloazepinas fue posible la desulfinilación de las mismas mediante reducción con Al-Hg.

Finalmente, no fue posible aislar los correspondientes aductos resultado de la reacción de cicloadición de **1** con el iluro de azometino derivado del bromuro de 2-(2-etoxi-2-oxoetil)isoquinolinio. Sin embargo, se logró identificar el 12-oxo-9,10,11,12-tetrahidroisoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-carboxilato de etilo, del cual no se tienen reportes, por lo que ésta puede ser una buena metodología para la obtención de este tipo de compuestos.

ABSTRACT

In the present work, the 1,3-dipolar reactions with the (*S*)-(+)-3-[(4-methylphenyl)sulfinyl]-5,6-dihydropyran-2-one **1** and diazoalkanes, nitrones and diazomethine ylides are described. A new methodology to obtain **1** was developed which turned out to be more efficient than previous synthesis. This methodology was extended towards the synthesis of 3-(*p*-tolylsulfinyl)furan-2(*5H*)one **24**, which is known to be important for the construction of synthetic blocks.

Whole 1,3-dipolar cycloadditions of **1** with diazoalkanes were carried out with complete regioselectivity and π -facial selectivity, when the reactions were carried out with diazoethane, a complete *endo*-selectivity was observed, all with good yields. The π -facial selectivity was inverted when the reaction was performed with Yb(OTf)₃, it was possible to obtain pyrazolines by stereodivergent synthesis. The denitrogenation of optically pure sulfinyl pyrazolines with Yb(OTf)₃ into the corresponding cyclopropanes occurred with complete retention of configuration, but with moderate chemoselectivity and yields. These results were significantly improved starting from sulfonyl pyrazolines, which afforded optically pure 3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-ones with yields ranking from 65% to 95%.

Set aside, the cycloaddition reaction of **1** with the 11*H*-dibenzo[*b,e*]azepine-5-oxide occurred with complete regioselectivity and π -facial selectivity. The *endo-exo* selectivity depends on the conditions reaction because the process occurred with cycloreversibility, which turns out to be a very important property because the products are mediated under thermodynamics or kinetic conditions. Once obtained the corresponding sulfinyl isoxazoloazepines, it is desulfinylation became possible by reduction with Al-Hg.

Finally, the corresponding adducts of the cycloaddition reaction of **1** with the 2-(2-ethoxy-2-oxoethyl)isoquinolinium bromide azomethine ylide derivative were not possible to isolate. However, it was possible to identify the ethyl 12-oxo-9,10,11,12-tetrahydroisindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-carboxylate, which had never been reported so far and can be a good methodology to obtain these kinds of compounds.

PREFACIO

Durante décadas las reacciones de cicloadición han figurado prominentemente en el campo de la química orgánica. Estas reacciones ofrecen soluciones a numerosos problemas sintéticos. El conocimiento actual acerca de los principios de las cicloadiciones ha dado como resultado un gran avance tanto en el ámbito teórico como en el experimental.

El amplio trabajo realizado por Rolf Huisgen y colaboradores a principios de los años 60's, condujo al concepto general de cicloadición 1,3-dipolar. Los enlaces que participan en el proceso de cicloadición dan lugar a productos considerablemente más complejos que los reactantes. A la fecha, pocas reacciones han competido con este proceso, y gracias a ello, las cicloadiciones 1,3-dipolares se han mantenido como el método más simple e importante para la construcción de una gran variedad de heterocícllos de cinco miembros.¹

La gran variedad de heterocícllos a los que se puede acceder mediante estas reacciones se debe a la posibilidad de combinar numerosos dipolarófilos (dobles o triples enlaces, ya sea carbono-carbono o carbono-X, donde X puede ser O, N y S) con los más de 18 dipolos conocidos a la fecha.

Más allá de la capacidad que presentan las cicloadiciones 1,3-dipolares para producir heterocícllos de cinco miembros, su importancia se extiende hacia otras áreas de la síntesis orgánica. Por ejemplo, los cicloadductos se pueden transformar en una gran variedad de moléculas orgánicas funcionalizadas, ya sea cíclicas o acíclicas. Por otro lado, su carácter concertado ha hecho posible la capacidad de generar nuevos centros quirales de forma estereoespecífica en una sola operación. La configuración de los nuevos estereocentros dependerá de la geometría del dipolo y del dipolarófilo, de las caras π de ambos y de la topografía (*endo*, *exo*) de la cicloadición. Dadas estas propiedades, las reacciones 1,3-dipolares representan uno de los campos más productivos de la síntesis orgánica moderna.²

En la misma década en que Huisgen desarrolló su investigación acerca del proceso de cicloadición 1,3-dipolar, la química de los compuestos organoazufrados quirales comenzó a recibir gran atención, a pesar de que el descubrimiento de dichos compuestos se llevó a cabo muchos años antes. Inicialmente, este tipo de compuestos sirvieron como modelo en estudios acerca del curso estereoquímico en reacciones de sustitución nucleofílica en el átomo de azufre. Sin embargo, más tarde se reconocería a estos compuestos por su gran valor en síntesis asimétrica, dado que muchas reacciones transcurren con alto grado de estereocontrol a través de auxiliares quirales, los cuales, pueden ser removidos fácilmente una vez que ha cumplido su función mediante métodos reductivos o de eliminación.

-
1. Huisgen, R. *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Padwa, A., Ed.; Wiley: New York, 1984; Vol. 1.
 2. Kobayashi, S.; Jorgensen, K. A. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*; Ed. Wiley-VCH: Weinheim, 2002.

Durante las últimas cuatro décadas, se han descrito en la literatura más de 40 clases diferentes de compuestos organoazufrados quirales y se han desarrollado un gran número de procedimientos para la síntesis de compuestos enantioméricamente puros. Cada año se publican una gran variedad de compuestos quirales de interés, como productos naturales, fármacos o agroquímicos mediante síntesis asimétrica a través del empleo de compuestos organoazufrados quirales. Particularmente, uno de los grupos que ha adquirido gran interés ha sido el grupo sulfóxido debido a su versatilidad sintética y capacidad para controlar reacciones estereoselectivas.

Si bien el empleo de sulfóxidos quirales ha sido extensamente investigado en una gran variedad de reacciones, su utilización en reacciones 1,3-dipolares asimétricas ha sido poco explorado, a pesar de los buenos resultados que han arrojado y a su alto potencial para la obtención estereoselectiva de heterocícllos de cinco miembros. El programa iniciado recientemente por García Ruano *et al.* con el propósito de explorar las ventajas y limitaciones del empleo del grupo sulfinilo como auxiliar quiral en reacciones 1,3-dipolares asimétricas, ha demostrado que dicho grupo no sólo es capaz de controlar eficientemente el curso estereoquímico del proceso, sino que además contribuye a un aumento en la velocidad de reacción. Es por ello, que a la fecha, el interés sobre este tipo de reacciones comience a incrementarse. El presente trabajo, representa una extensión al programa de investigación mencionado anteriormente, cuyo fin está centrado en el desarrollo de un nuevo sulfinil derivado para ser probado como dipolarófilo en reacciones 1,3-dipolares asimétricas con diversos dipolos como diazoalcanos, nitronas e iluros de azometino; así mismo, en algunos casos se estudia la transformación de los aductos obtenidos, en compuestos de mayor interés sintético.

Para darle un mejor seguimiento a la investigación, el presente trabajo está dividido en siete capítulos, el primero de ellos está centrado en las generalidades del proceso de cicloadición 1,3-dipolar, así como las generalidades del grupo sulfinilo como inductor quiral; en el segundo capítulo se presenta una breve justificación del trabajo y los objetivos generales y particulares que se plantearon para esta investigación; el tercer capítulo está dedicado a la síntesis de los dipolos y dipolarófilos utilizados en las reacciones de cicloadición; los capítulos del cuarto al sexto están dedicados a las reacciones de cicloadición con los diferentes dipolos (diazoalcanos, nitronas e iluros de azometino). En cada uno de estos capítulos se presentan los trabajos que se han realizado con anterioridad y que involucran el empleo de vinil sulfóxidos en reacciones 1,3-dipolares con el tipo de dipolo en cuestión; posteriormente se presentan los resultados obtenidos de nuestra investigación así como la discusión de los mismos y las conclusiones derivadas de los resultados. Finalmente, en el séptimo capítulo se desarrolla la parte experimental de todos los compuestos obtenidos.

**ASPECTOS GENERALES: REACCIÓN DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR Y
EL GRUPO SULFINILO COMO INDUCTOR QUIRAL**

1.1 Reacción de Cicloadición 1,3-Dipolar

1.1.1 Generalidades

1.1.2 Clasificación de los Dipolos 1,3

1.1.3 Reacciones de Cicloadición 1,3-Dipolares Asimétricas

1.2 El Grupo Sulfinilo como Inductor Quiral

1.2.1 Generalidades

1.2.2 Síntesis de Sulfóxidos Quirales

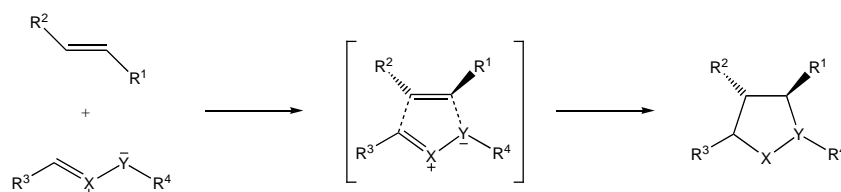
**1.3 Cicloadiciones 1,3-Dipolares Asimétricas Empleando al Grupo Sulfinilo como
Auxiliar Quiral**

1.3.1 Generalidades

1.1 REACCIÓN DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR

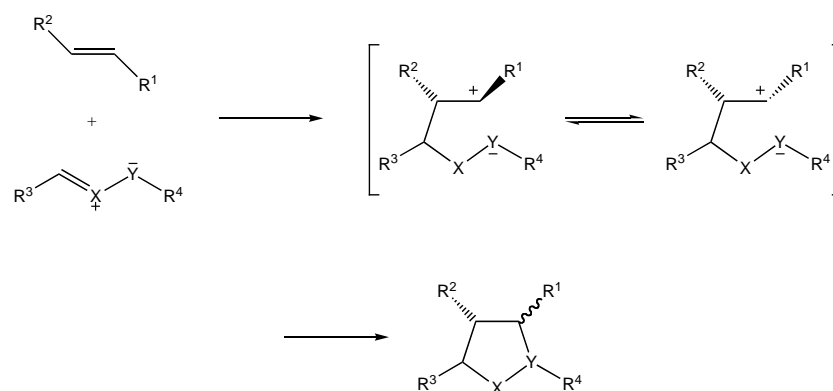
1.1.1 Generalidades

Una reacción de cicloadición 1,3-dipolar puede definirse como la adición de una especie representada mediante estructuras de octeto zwitteriónicas, denominada dipolo 1,3, a sistemas con múltiples enlaces, denominados dipolarófilos. Dos electrones π del dipolarófilo y cuatro del dipolo participan en un proceso concertado en donde el número de enlaces σ se incrementa a expensas de los enlaces π . La adición es estereoconservativa (suprafacial) y las cargas formales se pierden en un proceso $[\pi 4_s + \pi 2_s]$ (Esquema 1.1).³



Esquema 1.1 Representación general de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar.

Por otro lado, en algunos casos poco comunes, la estereoquímica del alqueno no necesariamente se conserva a consecuencia de un proceso no concertado por lo que se obtienen mezclas de productos (Esquema 1.2).



Esquema 1.2 Cicloadición 1,3-dipolar no concertada.

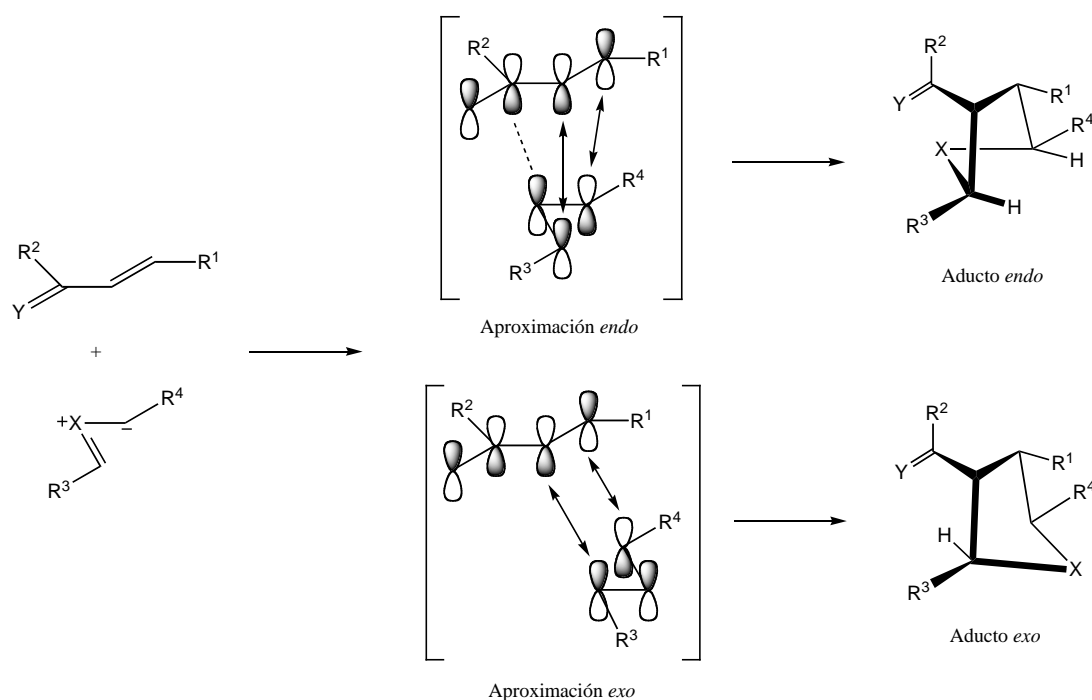
El estado de transición de una cicloadición 1,3-dipolar concertada está controlado por los orbitales frontera de los sustratos, es decir, la reacción entre dipolos y dipolarófilos involucran ya sea interacciones $LUMO_{\text{dipolo}}/HOMO_{\text{dipolarófilo}}$ o bien $HOMO_{\text{dipolo}}/LUMO_{\text{dipolarófilo}}$ dependiendo de la naturaleza del dipolo y del dipolarófilo.⁴

3. Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3235.

4. Gothelf, K. V.; Jorgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863.

Basado en las energías de los orbitales frontera del dipolo y el dipolarófilo, Sustmann ha clasificado las reacciones 1,3-dipolares en tres tipos. En el tipo I, la interacción más importante corresponde al $\text{HOMO}_{\text{dipolo}}/\text{LUMO}_{\text{dipolarófilo}}$, en el tipo II ambas interacciones HOMO/LUMO son importantes, mientras que en el tipo III el proceso está dominado por las interacciones $\text{LUMO}_{\text{dipolo}}/\text{HOMO}_{\text{dipolarófilo}}$.⁵

En las reacciones de cicloadición 1,3-dipolares en las que participan alquenos, es posible la formación de diastereoisómeros; esto se debe principalmente a la aproximación del dipolo al alqueno ya sea de modo *endo* o *exo*. En términos generales, el estado de transición *endo* se encuentra estabilizado sobre la aproximación *exo* debido a la presencia de interacciones secundarias entre los orbitales moleculares (Esquema 1.3). Sin embargo, efectos estéricos también pueden ser un factor determinante en dicha selectividad *endo/exo*.



Esquema 1.3 Aproximaciones *endo* y *exo* de un dipolo a un dipolarófilo.

1.1.2 Clasificación de los Dipolos 1,3

La característica principal que mantienen en común todos los dipolos 1,3 es la semejanza que guardan con respecto a un anión alílico, es decir, cuatro electrones en tres orbitales π paralelos, sin embargo, a diferencia de los aniones alílicos donde el carbono central se encuentra libre de carga formal, la carga del átomo central de los dipolos 1,3 compensa la carga negativa que se encuentra distribuida en los átomos terminales. Por otro lado, dos de los cuatro electrones π del dipolo pueden localizarse en el átomo central eliminando su carga, y mediante esta operación se crean estructuras de sexteto para los átomos terminales.

5. Sustmann, R. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 2717.

Mientras que los átomos terminales de un anión alílico siempre son nucleofílicos, los de un dipolo 1,3 pueden ser nucleofílicos y electrofílicos. Esta ambivalencia se puede observar representando al dipolo mediante estructuras de sexteto y resulta importante para el entendimiento de su reactividad (Figura 1.1).¹

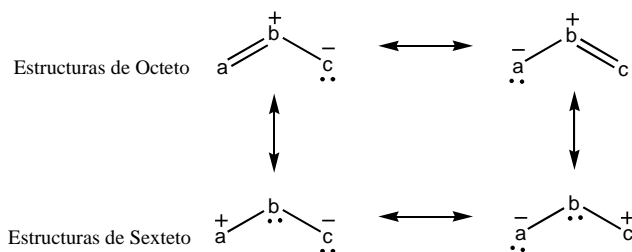


Figura 1.1 Estructuras de octeto y sexteto para los dipolos de tipo alílico.

Dentro de los dipolos 1,3 se encuentran aquellos que contienen un enlace π adicional perpendicular al orbital molecular del tipo anión alílico; a los dipolos que poseen esta característica se les conoce como del tipo propargílico-alenílico (Figura 1.2).

Dado que los dipolos 1,3 contienen principalmente elementos de los grupos IV, V y VI del segundo periodo, y considerando las características que debe cumplir el átomo central, el número de estructuras que pueden obtenerse mediante las permutaciones posibles son seis de tipo propargílico-alenílico y doce de tipo alílico. En la Tabla 1 se muestran algunos ejemplos de los dipolos 1,3 más conocidos clasificados en los dos grupos ya mencionados.

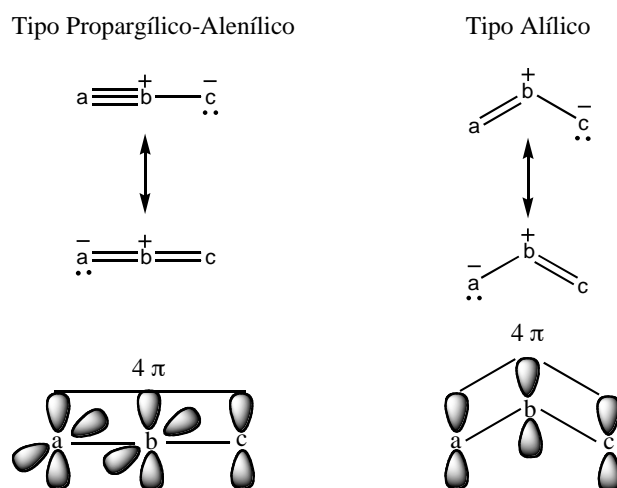


Figura 1.2 Representación esquemática de los tipos de dipolos 1,3.

Probablemente el aspecto más importante de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolares es el control de la diastereo- y enantioselectividad. La estereoquímica de estas reacciones es posible controlarla mediante la elección de los sustratos adecuados, ya sea empleando un dipolo quiral, un dipolarófilo quiral o bien un

catalizador quiral. Así mismo, la importancia de estos métodos no sólo radica en la capacidad para discriminar alguna de las caras π del dipolarófilo, sino que además exista un control de la regioselectividad y de la selectividad *endo/exo*

Tabla 1 Clasificación de los Dipolos 1,3

<i>Tipo Propargílico-Alenílico</i>	<i>Tipo Alílico</i>
$\text{—C}\equiv\text{N}^+\text{—}\ddot{\text{C}}\text{—}$ \longleftrightarrow $\ddot{\text{C}}\text{=}\overset{+}{\text{N}}\text{=C}$ Iluros de nitrilo	$\text{C}=\overset{+}{\text{N}}\text{—}\ddot{\text{C}}\text{—}$ \longleftrightarrow $\ddot{\text{C}}\text{—}\overset{+}{\text{N}}\text{=C}$ Iluros de Azometino
$\text{—C}\equiv\text{N}^+\text{—}\ddot{\text{N}}\text{—}$ \longleftrightarrow $\ddot{\text{C}}\text{=}\overset{+}{\text{N}}\text{=}\ddot{\text{N}}\text{—}$ Nitriliminas	$\text{C}=\overset{+}{\text{N}}\text{—}\ddot{\text{N}}\text{—}$ \longleftrightarrow $\ddot{\text{C}}\text{—}\overset{+}{\text{N}}\text{=}\ddot{\text{N}}\text{—}$ Azometiniminio
$\text{—C}\equiv\text{N}^+\text{—}\ddot{\text{O}}\text{—}$ \longleftrightarrow $\ddot{\text{C}}\text{=}\overset{+}{\text{N}}\text{=O}$ Óxidos de Nitrilo	$\text{C}=\overset{+}{\text{N}}\text{—}\ddot{\text{O}}\text{—}$ \longleftrightarrow $\ddot{\text{C}}\text{—}\overset{+}{\text{N}}\text{=O}$ Nitronas
$\text{N}\equiv\text{N}^+\text{—}\ddot{\text{C}}\text{—}$ \longleftrightarrow $\ddot{\text{N}}\text{=}\overset{+}{\text{N}}\text{=C}$ Diazoalcanos	$\text{N}=\overset{+}{\text{N}}\text{—}\ddot{\text{N}}\text{—}$ \longleftrightarrow $\ddot{\text{N}}\text{—}\overset{+}{\text{N}}\text{=}\ddot{\text{N}}\text{—}$ Aziminas
$\text{N}\equiv\text{N}^+\text{—}\ddot{\text{N}}\text{—}$ \longleftrightarrow $\ddot{\text{N}}\text{=}\overset{+}{\text{N}}\text{=}\ddot{\text{N}}\text{—}$ Azidas	$\text{N}=\overset{+}{\text{N}}\text{—}\ddot{\text{O}}\text{—}$ \longleftrightarrow $\ddot{\text{N}}\text{—}\overset{+}{\text{N}}\text{=O}$ Azoxi Compuestos
$\text{N}\equiv\text{N}^+\text{—}\ddot{\text{O}}\text{—}$ \longleftrightarrow $\ddot{\text{N}}\text{=}\overset{+}{\text{N}}\text{=O}$ Óxido Nitroso	$\text{O}=\overset{+}{\text{N}}\text{—}\ddot{\text{O}}\text{—}$ \longleftrightarrow $\ddot{\text{O}}\text{—}\overset{+}{\text{N}}\text{=O}$ Nitro Compuestos
	$\text{C}=\overset{+}{\text{O}}\text{—}\ddot{\text{C}}\text{—}$ \longleftrightarrow $\ddot{\text{C}}\text{—}\overset{+}{\text{O}}\text{=C}$ Iluros de Carbonilo
	$\text{C}=\overset{+}{\text{O}}\text{—}\ddot{\text{N}}\text{—}$ \longleftrightarrow $\ddot{\text{C}}\text{—}\overset{+}{\text{O}}\text{=}\ddot{\text{N}}\text{—}$ Carboniliminas
	$\text{C}=\overset{+}{\text{O}}\text{—}\ddot{\text{O}}\text{—}$ \longleftrightarrow $\ddot{\text{C}}\text{—}\overset{+}{\text{O}}\text{=O}$ Óxidos de Carbonilo
	$\text{N}=\overset{+}{\text{O}}\text{—}\ddot{\text{N}}\text{—}$ \longleftrightarrow $\ddot{\text{N}}\text{—}\overset{+}{\text{O}}\text{=}\ddot{\text{N}}\text{—}$ Nitrosiminas
	$\text{N}=\overset{+}{\text{O}}\text{—}\ddot{\text{O}}\text{—}$ \longleftrightarrow $\ddot{\text{N}}\text{—}\overset{+}{\text{O}}\text{=O}$ Nitrosóxidos
	$\text{O}=\overset{+}{\text{O}}\text{—}\ddot{\text{O}}\text{—}$ \longleftrightarrow $\ddot{\text{O}}\text{—}\overset{+}{\text{O}}\text{=O}$ Ozono

1.1.3 Reacciones de Cicloadición 1,3-Dipolares Asimétricas

En una reacción de cicloadición 1,3-dipolar, cuando un complejo metálico (ácido de Lewis) se coordina ya sea al dipolo o al dipolarófilo, la diferencia de energía entre el LUMO-HOMO de las especies reactivas disminuye; el resultado es una disminución de la energía del LUMO de una de las especies. Este decremento de energía se traduce en un incremento en la reactividad (Figura 1.3). Además, cuando un ácido de Lewis se coordina a alguna de las especies involucradas ocurre un cambio en los coeficientes de los orbitales moleculares de los átomos involucrados, lo cual puede tener efecto en la regioselectividad de la reacción, aunque también, es posible que el impedimento estérico sea un factor decisivo de dicha regioselectividad.

En una reacción de cicloadición asimétrica catalizada por ácidos de Lewis, la enantioselectividad se puede controlar mediante la combinación de sustratos quirales con un ácido de Lewis aquiral o quiral (doble inducción asimétrica), o bien utilizando un ácido de Lewis quiral y sustratos aquirales.

Finalmente, de los estudios hasta ahora disponibles, se ha demostrado que ciertos auxiliares quirales, unidos al dipolo o al dipolarófilo, son capaces de contribuir al aumento de la reactividad, al mismo tiempo que controlan la regio- y estereoselectividad dependiendo de su naturaleza.

Es por ello, que durante los últimos años las cicloadiciones 1,3-dipolares asimétricas han sido una de las herramientas más poderosas para la construcción de heterocícllos de cinco miembros enantioselectivamente puros. Su éxito se ha visto reflejado en el gran número de trabajos publicados que existen a la fecha y que han puesto de manifiesto su gran potencial en síntesis asimétrica.^{4,6}

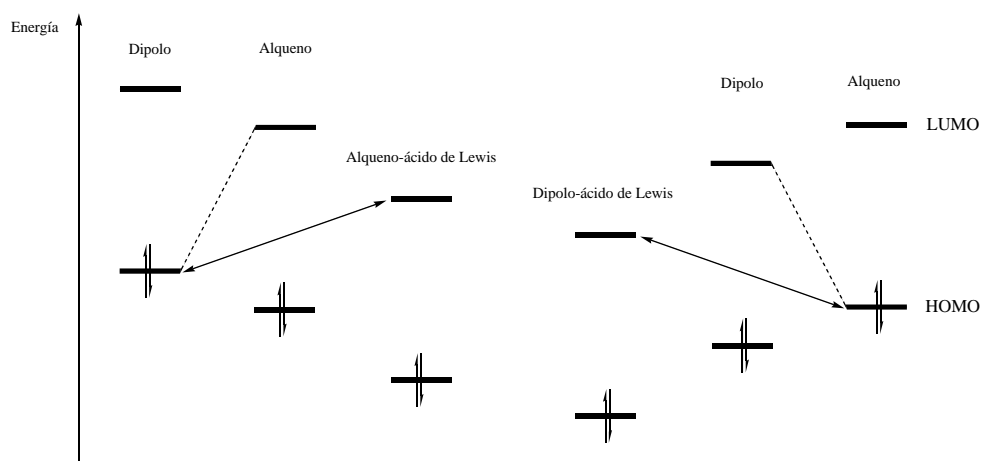


Figura 1.3 Cambio de energía en los orbitales frontera por coordinación de un ácido de Lewis ya sea en el dipolo (derecha) o en el dipolarófilo (izquierda).

-
6. a) Karlsson, S.; Högborg, H.-E. *Org. Prep. Proced. Int.* **2001**, 33, 103. b) Kanemasa, S. *Synlett* **2002**, 1371. c) Brogini, G.; Molteni, G.; Terraneo, A.; Zecchi, G. *Heterocycles* **2003**, 59, 823.

1.2 EL GRUPO SULFINILO COMO INDUCTOR QUIRAL

1.2.1 Generalidades

Durante décadas, la síntesis total de moléculas quirales ha sido uno de los objetivos más importantes dentro de la química orgánica debido a que muchas sustancias como fármacos y aditivos alimenticios, entre otros, se requieren en su forma ópticamente pura. En este contexto, la utilidad sintética de los sulfóxidos quirales ha jugado un papel importante. A partir de la década de los 80's la síntesis de dichos compuestos ha sido motivo de gran interés.⁷

La importancia del grupo sulfinilo radica principalmente en la capacidad que tiene para controlar efectivamente numerosas transformaciones asimétricas. Su eficacia como auxiliar quiral en reacciones diastereoselectivas se debe principalmente a diferencias estéricas y estereoelectrónicas existentes en los sustituyentes unidos al átomo de azufre estereogénico: un par de electrones libre, un átomo de oxígeno y dos grupos ya sea alquilo o arilo proporcionan un ambiente quiral capaz de diferenciar las caras diastereotópicas de un centro de reacción próximo o lejano.⁸ Por otro lado, el átomo de oxígeno del grupo sulfinilo se puede coordinar a un ion metálico, formando un intermediario diastereomérico rígido, el cual puede experimentar subsecuentes reacciones estereoselectivas. Finalmente, una vez que se ha llevado a cabo el proceso de inducción asimétrica, el grupo sulfinilo puede ser removido bajo condiciones suaves, ya sea por métodos reductivos o de eliminación.

A la fecha, se han investigado un gran número de síntesis asimétricas empleando sulfóxidos quirales^{6,9} en un amplio rango de reacciones tales como la reducción de β -cetosulfóxidos,^{9b} adiciones de Michael de nucleófilos a sulfóxidos α,β -insaturados, formación de enlaces C-C empleando carbaniones estabilizados por el grupo sulfinilo,^{7a,10} reacciones de Diels-Alder a vinil sulfóxidos^{9b} o cicloadiciones 1,3-dipolares utilizando sulfóxidos como dipolarófilos.^{3,4,11}

-
7. a) Walker, A. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 961. b) Solladié, G. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol 6. c) Procter, D. J. *Chem Soc. Perkin Trans. I* **2001**, 335.
 8. Carreño, M. C. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1717.
 9. a) Andersen, K. K. *The Chemistry of Sulfoxides*; Patai, S.; Rappoport, Z., Stirling, C. J. M., Eds.; Wiley: New York, NY, 1998; Chapter 3. b) Solladié, G.; Carreño, M. C. *Organosulfur Chemistry. Synthetic Aspects*; Page, P. C. B., Ed.; Academic: New York, 1995; Chapter 1, pp 1-47.
 10. a) Solladié, G. *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Ed.; Academic: New York, NY, 1983; Vol. 2. b) Cinquini, M.; Cozzi, F.; Montanari, F. *Organic Sulfur Chemistry, Theoretical and Experimental Advances*; Bernardi, F., Csizmandia, G., Mangini, A., Eds.; Elsevier: Amsterdam, 1985. c) Hua, D. H. *Advances in Carbanion Chemistry*; Sineckus, V., Ed.; JAI: London, 1992; Vol 1. d) Hua, D. H. *Adv. Heterocycl. Nat. Prod. Synth.* **1996**, 3, 151.
 11. Pellissier, H. *Tetrahedron* **2006**, 62, 5559.

1.2.2 Síntesis de Sulfóxidos Quirales

Como ya se mencionó, los sulfóxidos quirales han sido objeto de gran interés durante las últimas tres décadas. Desde principios de los 90's aparecen nuevas metodologías de obtención de sulfóxidos ópticamente activos y desde entonces se encuentran disponibles diversos métodos de preparación, tales como la resolución óptica,¹² oxidación asimétrica de sulfuros no simétricos,¹³ oxidación biológica asimétrica¹³ y la adición nucleofílica de ligantes alquilo o arilo a sulfinatos quirales diastereoméricamente puros,¹⁴ como el método de Andersen, el cual hasta ahora es considerado el método más general e importante para la síntesis de una gran variedad de sulfóxidos enantioméricamente puros.¹⁵ Dicho método consiste en la reacción de un compuesto organometálico apropiado con el (*S*)-*p*-toluensulfinato de mentilo comercialmente disponible. La utilidad de este método se debe principalmente a la disponibilidad del agente sulfinilante, obtenido como una mezcla de epímeros en el átomo de azufre, los cuales pueden ser separados mediante repetidas recristalizaciones. La reacción entre el reactivo organometálico y el sulfinato enantioméricamente puro ocurre con inversión total de la configuración en el átomo de azufre.^{15,16}

1.3 CICLOADICIONES 1,3-DIPOLARES ASIMÉTRICAS EMPLEANDO AL GRUPO SULFINILO COMO AUXILIAR QUIRAL

1.3.1 Generalidades

Las cicloadiciones 1,3-dipolares que involucran centros estereogénicos en el dipolo o en el dipolarófilo han figurado dentro de la síntesis asimétrica como una de las herramientas más poderosas para la formación regio- y estereoselectiva de heterocíclon de cinco miembros.⁴ En ese sentido, el uso de acrilatos como dipolarófilos quirales ha sido ampliamente estudiado, aunque, el empleo de vinil sulfóxidos como dipolarófilos quirales ha sido poco investigado, a pesar de que dichos compuestos se han utilizado con éxito como dienófilos en numerosas reacciones de Diels-Alder.¹⁷

12. Drabowicz, J.; Kielbasinski, P.; Mikolajczyk, M. *The Chemistry of Sulfones and Sulfoxides*; Patai, S., Rappoport, Z., Stirling, C. J. M., Eds.; Wiley: New York, NY, 1988.

13. Legros, J.; Dehli, J. R.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 19.

14. Kagan, H. B.; Rebiere, F.; Samuel, O. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1991**, *58*, 89.

15. Andersen, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 93.

16. Andersen, K. K.; Gaffield, W.; Papanikolau, N. E.; Foley, J. W.; Perkins, R. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5637.

17. García Ruano, J. L.; Cid, B.; *Top. Curr. Chem.* **1999**, *204*, 1.

En 1982, Koizumi *et al.* reportaron por primera vez el empleo de vinil sulfóxidos en cicloadiciones 1,3-dipolares asimétricas. El (*R*)-(+)-*p*-tolil vinil sulfóxido mostró alto grado de inducción cuando se hizo reaccionar con dos tipos de nitronas acíclicas.¹⁸ La reacción genera sólo dos de los aductos con rendimientos moderados y excesos diastereoméricos de 80-90%. A pesar de estos resultados, no fue sino nueve años después que se publicó un nuevo trabajo en donde los mismos autores describen la reacción de una sulfinilmaleimida quiral con el 1-óxido de la 3,4,5,6-tetrahidropiridina,¹⁹ en la que se forma una mezcla de cuatro aductos en proporciones 60:24:10:6.

La introducción de sustituyentes en disposición *cis* con respecto al grupo sulfinilo ha permitido controlar también la selectividad facial. Este es el caso de los éteres de enol de la 3-flúor-1-(*p*-tolilsulfinil)-2-propanona²⁰ y de los *p*-tolilsulfiniletlenos 2-alkil sustituidos²¹ que reaccionan con nitronas acíclicas o cíclicas con estereoselectividad elevada. Por otro lado, en 1996, García Ruano *et al.*, inician un programa de investigación para explorar las ventajas y limitaciones de los vinil sulfóxidos en cicloadiciones 1,3-dipolares asimétricas. En un primer estudio se reportó por primera vez una reacción de cicloadición asimétrica con diazometano y vinil sulfóxidos.²² Dicho estudio pone de manifiesto el efecto benéfico que tiene el grupo sulfinilo tanto en reactividad como en selectividad facial. Años más tarde, el mismo grupo describió la primera cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino con el (*S*)-2-(*p*-tolilsulfinil) acrilato de metilo.²³ La reacción transcurre con completa regioselectividad y *endo* selectividad. Así mismo, la reacción entre la (*S*)-2-*p*-tolilsulfinil-2-ciclopentenona con iluros de azometino generados a partir de ésteres de iminio transcurre con completa regio- y *endo* selectividad.²⁴ Dichas metodologías representan un nuevo procedimiento para la síntesis estereoselectiva de pirrolidinas altamente sustituidas.

Un poco más estudiadas han sido las cicloadiciones 1,3-dipolares con diazoalcanos, en particular las cicloadiciones con 5-alcóxifuran-2(5*H*)-onas en donde el grupo sulfinilo se encuentra unido directamente al doble enlace, ya sea en C-3

-
18. Koizumi, T.; Hirai, H.; Yoshii, E. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4004.
 19. Takahashi, T.; Fujii, A.; Sugita, J.; Hagi, T.; Kitano, K.; Arai, Y.; Koizumi, T.; Shiro, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1379.
 20. Bravo, P.; Broché, L.; Farina, A.; Fronza, G.; Meille, S. V.; Merli, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2131.
 21. a) Louis, C.; Hootelé, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2149. b) Louis, C.; Hootelé, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 109.
 22. García Ruano, J. L.; Fraile, A.; Martín, M. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1943.
 23. García Ruano, J. L.; Tito, A.; Peromingo, M. T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 981.
 24. García Ruano, J. L.; Tito, A.; Peromingo, M. T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10013.

o C-4.²⁵⁻²⁸ Dichas reacciones proceden con completa regioselectividad y en la mayoría de los casos el grupo sulfinilo es capaz de controlar ambas selectividades, π -facial y *endo/exo*. Un comportamiento similar se observó cuando se utilizaron (*Z*)-3-*p*-tolilsulfinilacrilonitrilos como dipolarófilos para la obtención de las correspondientes Δ^1 -cianopirazolinas.^{29,30}

En el intento por preparar pirroloazepinas e isoxazoloazepinas quirales con posible actividad biológica, en 2004 el mismo grupo de investigación llevó a cabo reacciones de cicloadición 1,3-dipolares asimétricas con la correspondiente nitrona derivada de la 6, 11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepina y los dos epímeros en C-5 de la 5-etoxi-3-(*p*-tolilsulfinil)furan-2(5*H*)-ona.³¹ La reacción conduce a la formación de las correspondientes furoisoxazoloazepinas. En uno de los casos tanto la regioselectividad como las selectividades *endo* y π -facial fueron completas, dando lugar a la obtención de un solo cicloadducto. Un año más tarde, se reportó un análisis más detallado acerca del papel que juega el grupo sulfinilo en el curso de las reacciones de estas *p*-tolilsulfinilfuranonas con nitronas cíclicas y acíclicas.³²

Más recientemente, se ha extendido el estudio de las cicloadiciones 1,3-dipolares de las 5-etoxi-3-(*p*-tolilsulfinil)furan-2(5*H*)-onas, con iluros de carbonilo³³ y dipolos generados a partir de alenoatos y PPh_3 ³⁴ (reacción de Lu³⁵); ambos procesos ocurren con completa regioselectividad, selectividad π -facial y de forma *endo*-selectiva.

-
25. García Ruano, J. L.; Bercial González, G.; Martín Castro, A. M.; Martín, M. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1993.
 26. García Ruano, J. L.; Peromingo, M. T.; Alonso, M.; Fraile, A.; Martín, M. R.; Tito, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8942.
 27. García Ruano, J. L.; Fraile, A.; González, G.; Martín, M. R.; Clemente, F. R.; Gordillo, R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6522.
 28. García Ruano, J. L.; Peromingo, M. T.; Martín, M. R.; Tito, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3295.
 29. García Ruano, J. L.; Alonso de Diego, S. A.; Blanco, D.; Martín Castro, A. M.; Martín, M. R.; Rodríguez Ramos, J. H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3173.
 30. García Ruano, J. L.; Alonso de Diego, S. A.; Martín, M. R.; Torrente, E.; Martín Castro, A. M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4945.
 31. García Ruano, J. L.; Andrés Gil, J. I.; Fraile, A.; Martín Castro, A. M.; Martín, M. R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4653.
 32. García Ruano, J. L.; Fraile, A.; Martín Castro, A. M.; Martín, M. R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8825.
 33. García Ruano, J. L.; Fraile, A.; Martín, M. R.; Núñez, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6536.
 34. García Ruano, J. L.; Núñez, A.; Martín, M. R.; Fraile, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9366.
 35. Zhang, C.; Lu, X. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2906.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2.1 Justificación

2.2 Objetivos

2.1 JUSTIFICACIÓN

Las propiedades que presentan las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar, así como la gran contribución del grupo sulfinilo como inductor quiral en síntesis asimétrica, justifican en gran medida la presente investigación. En particular, el grupo sulfinilo y las reacciones 1,3-dipolares han demostrado ser herramientas poderosas en el campo de la síntesis orgánica debido a su versatilidad y a la eficiencia con la cual transcurren los procesos en los que se encuentran involucrados. A través de los años, ambos han contribuido a la resolución de numerosos problemas sintéticos.

La revisión bibliográfica de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolares de los vinil sulfóxidos como dipolarófilos quirales revela una moderada explotación en síntesis asimétrica, a pesar de su elevado potencial. Por otro lado, de los datos disponibles se puede deducir, una buena reactividad en los dipolarófilos, ya que el grupo sulfinilo contribuye a su activación, así como una completa regioselectividad y estereoselectividad que puede llegar a ser muy buena, pero que se encuentra ligada a la estructura particular del sulfóxido.

Lo anterior, pone de manifiesto la necesidad de contribuir al desarrollo de nuevas metodologías en esta área, que permitan el acceso de forma eficiente a nuevos productos con elevada pureza óptica. En este sentido decidimos dirigir nuestra atención no sólo en reacciones de cicloadición 1,3-dipolares empleando vinil sulfóxidos como dipolarófilos quirales, sino a demostrar el potencial que presentan los aductos derivados de dichas cicloadiciones.

2.2 OBJETIVOS

El análisis de los resultados previos acerca de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolares con vinil sulfóxidos nos permitió plantearnos, como objetivo general para la presente investigación, realizar un estudio sistemático de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolares asimétricas con un vinil sulfóxido específico. Para ello, se requiere de un candidato sulfinílico quiral para ser evaluado en dichas reacciones y que reúna una serie de condiciones como:

- Debe ser estable y su síntesis sencilla, puesto que será el sustrato de partida de todas las reacciones.
- El equilibrio conformacional en torno al enlace C-S debe estar muy desplazado hacia una conformación, para permitir un control eficaz de la selectividad π -facial.
- Debe exhibir grupos activantes adicionales al grupo sulfinilo para garantizar una reactividad adecuada.

Con estas condiciones en mente, se eligió a la (*S*)-(+)-3-[(4-metilfenil)sulfinil]-5,6-dihidropiran-2-ona **1** como dipolarófilo central para llevar a cabo la presente investigación (Figura 2.1).

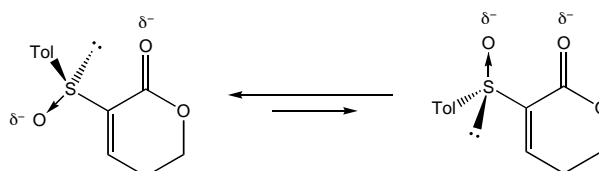


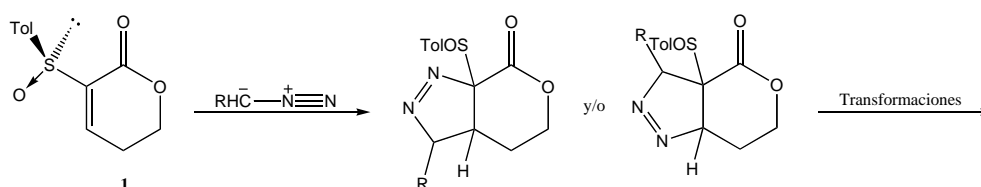
Figura 2.1 Equilibrio conformacional de **1**.

Su estructura de piranona aporta el sustituyente activante adicional y simultáneamente promueve el desplazamiento del equilibrio conformacional en torno al enlace C-S para evitar la repulsión electrostática entre los oxígenos carbonílico y sulfinílico.

A pesar de que la síntesis de **1** es conocida, uno de los objetivos específicos de la presente tesis doctoral fue llevar a cabo una síntesis más eficiente de dicho sustrato. Por otra parte, una vez que se dispusiera del compuesto **1**, el siguiente objetivo concreto sería realizar un estudio metodológico completo de las reacciones de dicho sustrato frente a diferentes dipolos, analizar el papel que juega el grupo sulfinilo en el curso estereoquímico de las reacciones, así como la influencia que ejercen las condiciones de reacción sobre las reacciones de cicloadición.

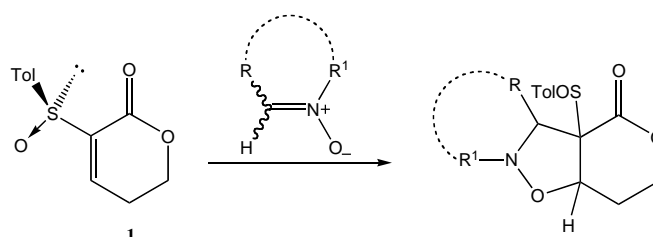
Los dipolos cuyo estudio se consideró en la presente tesis fueron los siguientes:

1) Diazoalcanos



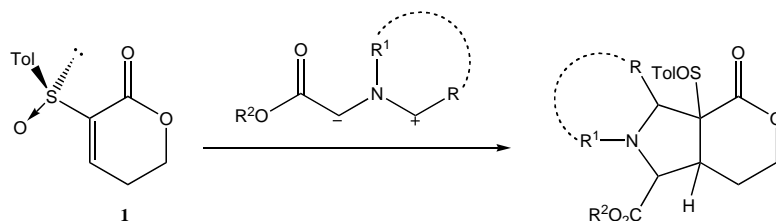
En estas reacciones se forman pirazolinas como aductos. En el caso de poder controlar su regioselectividad y estereoselectividad, se dispondría de sustratos con dos o tres centros quirales contiguos, dependiendo de la estructura del dipolo. La estructura química de los aductos resultantes sugiere que se pueda estudiar su transformación vía reacciones de extrusión de nitrógeno.

2) Nitronas



A pesar de que el curso de las reacciones con nitronas ya ha sido investigado, nuestro interés en estas reacciones se centró en conocer el alcance de **1** como dipolarófilo. Por otro lado, la estructura isoxazolidínica de los aductos resultantes les confiere cierto interés adicional.

3) Iluros de Azometino



La estructura de pirrolidina de los aductos resultantes les confiere un interés especial. Además que, reacciones de este tipo han sido poco investigadas.

SÍNTESIS DE DIPOLARÓFILOS Y DIPOLOS

3.1 Síntesis de Dipolarófilos

3.1.1 *Síntesis de la* (\pm)-3-(*p*-tolilsulfinil)-5,6-dihidropiran-2-ona

3.1.2 *Síntesis de la* (*S*)-(+)- 3-(*p*-tolilsulfinil)-5,6-dihidropiran-2-ona

3.2 Síntesis de precursores y dipolos

3.2.1 *Síntesis de Diazoalcanos*

3.2.2 *Síntesis de Nitronas*

3.2.3 *Síntesis de Iluros de Azometino*

3.1 SÍNTESIS DE DIPOLARÓFILOS

En el presente trabajo, se estudió como dipolarófilo a la 3-(*p*-tolilsulfinil)-5,6-dihidropiran-2-ona **1** indicada en la Figura 3.1

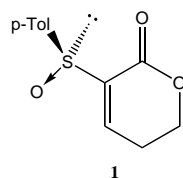
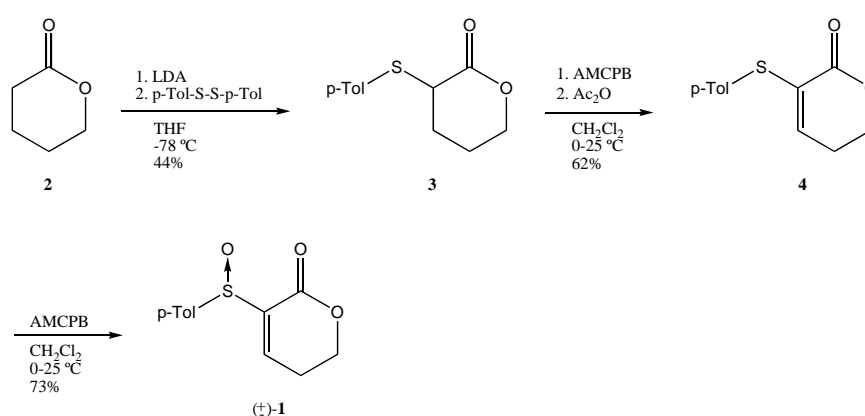


Figura 3.1 3-(*p*-Tolilsulfinil)-5,6-dihidropiran-2-ona

3.1.1 Síntesis de la (±)-3-(*p*-tolilsulfinil)-5,6-dihidropiran-2-ona

Previo a las reacciones de cicloadición 1,3-dipolares antes mencionadas con la 3-(*p*-tolilsulfinil)-5,6-dihidropiran-2-ona enantioméricamente pura, se estudió el comportamiento de la misma en su forma racémica para analizar el alcance que tiene dicha piranona como dipolarófilo. El vinil sulfóxido enantioméricamente puro (+)-**1**, así como el racémico, han sido descritos previamente por Posner *et al.*³⁶ El procedimiento sintético para la preparación de (±)-**1** está basado principalmente en una modificación a la metodología propuesta por Kato *et al.*³⁷ para la obtención de la 2-(feniltio)-2-penten-5-ólida. La estrategia sintética consiste en la preparación de **3** mediante la introducción de la función tioéter en C-α de la δ-valerolactona **2**, para después llevar a cabo una primera oxidación al correspondiente sulfóxido con AMCPB seguido de una reacción de Pummerer con anhídrido acético para acceder a **4**. Finalmente, con una segunda oxidación se obtiene el producto deseado en 20% de rendimiento global (Esquema 3.1).



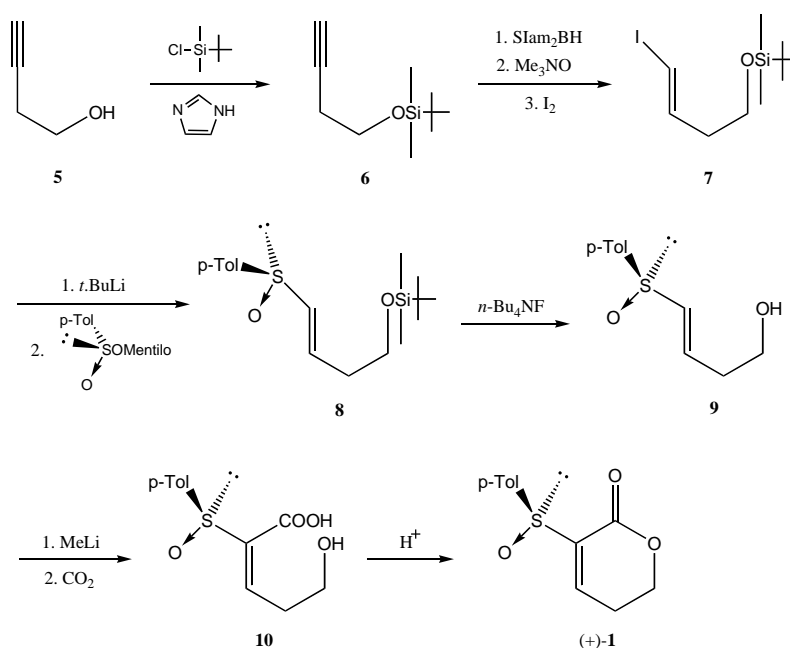
Esquema 3.1 Síntesis de (±)-**1**

36. Posner, G. H.; Weitzberg, M.; Hamill, T. G.; Aisrvatham, E.; Cun-heng, H.; Clardy, J. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2919.

37. Kato, M.; Ouchi, A.; Yoshikoshi, A. *Chem. Lett.* **1983**, 1511.

3.1.2 Síntesis de la (S)-(+)- 3-(*p*-tolilsulfinil)-5,6-dihidropiran-2-ona

Como ya se mencionó anteriormente, al igual que (\pm)-**1**, la 3-(*p*-tolilsulfinil)-5,6-dihidropiran-2-ona enantioméricamente pura ya ha sido reportada por Posner *et al.*; sin embargo, dicha metodología implica seis pasos, y un rendimiento global del 17% (Esquema 3.2).



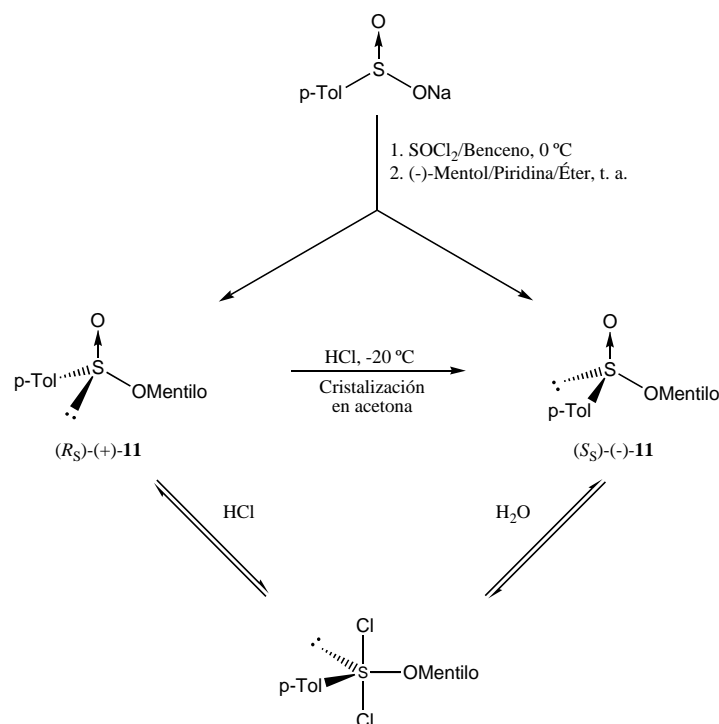
Esquema 3.2 Síntesis de (+)-**1** descrita por Posner *et al.*³⁶

Debido a que el procedimiento descrito anteriormente no representa una metodología eficiente, decidimos llevar a cabo la preparación de (+)-**1** mediante una nueva ruta sintética que pudiera realizarse en un menor número de pasos y con rendimientos más altos, ya que sería el material de partida de nuestra investigación.

Como es conocido, la adición nucleofílica de ligantes alquilo o arilo a sulfonatos quirales diastereoméricamente puros representa uno de los métodos más eficientes para la preparación de sulfóxidos ópticamente activos. En ese sentido, la etapa inicial de la síntesis de (+)-**1** consistió en la preparación del (*S*,1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-*p*-toluensulfonato de mentilo (-)-**11**. La adición posterior del nucleófilo apropiado a (-)-**11** conducirá a la formación del correspondiente sulfóxido enantioméricamente puro necesario para la obtención del producto deseado.

El (*S*,1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-*p*-toluensulfonato de mentilo se obtuvo por reacción del (-)-mentol con el cloruro de *p*-toluensulfinilo, preparado previamente con el *p*-toluensulfonato de sodio y cloruro de tionilo. La reacción conduce a la formación de los dos diastereoisómeros posibles, epiméricos en el átomo de azufre, cuyo equilibrio

en medio ácido a baja temperatura y posterior cristalización en acetona permitió la obtención del diastereoisómero de configuración *S* (Esquema 3.3).³⁸



Esquema 3.3 Síntesis del (*S_S*,1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-*p*-toluensulfinato de mentilo

Una vez que se obtuvo (-)-**11**, la síntesis de (+)-**1** se intentó llevar a cabo mediante el planteamiento retrosintético representado en el Esquema 3.4. Dicha estrategia se eligió debido al fácil acceso al (+)-*p*-toluensulfonilacetato de *ter*-butilo **12**, pues dicho producto se obtiene en buen rendimiento por medio de la adición nucleofílica del anión del acetato de *ter*-butilo a (-)-**11**.³⁹ La reacción de Knoevenagel entre **12** y el 3-oxopropionato de etilo **13** generaría el correspondiente producto de condensación **14**, que mediante la reducción selectiva del éster etílico y posterior hidrólisis del éster *ter*-butílico produciría **16** cuyo equilibrio se podría desplazar hacia el producto cíclico (+)-**1** en medio ácido. Todos los intentos para preparar el 3-oxopropionato de etilo mediante los métodos descritos^{40,41} no fueron satisfactorios, y debido a ello, se decidió llevar a cabo la reacción de condensación con el 3-(*t*-butildimetilsililoxi)propanal **18**. La obtención de **18** se logró eficientemente a partir del 3-hidroxipropionitrilo (Esquema 3.5). La condensación entre el (+)-*p*-toluensulfonilacetato de *t*-butilo **12** y el 3-(*t*-butildimetilsililoxi)propanal **18** genera los cuatro diastereoisómeros posibles en **19**. Una de las ventajas que presentaba dicho

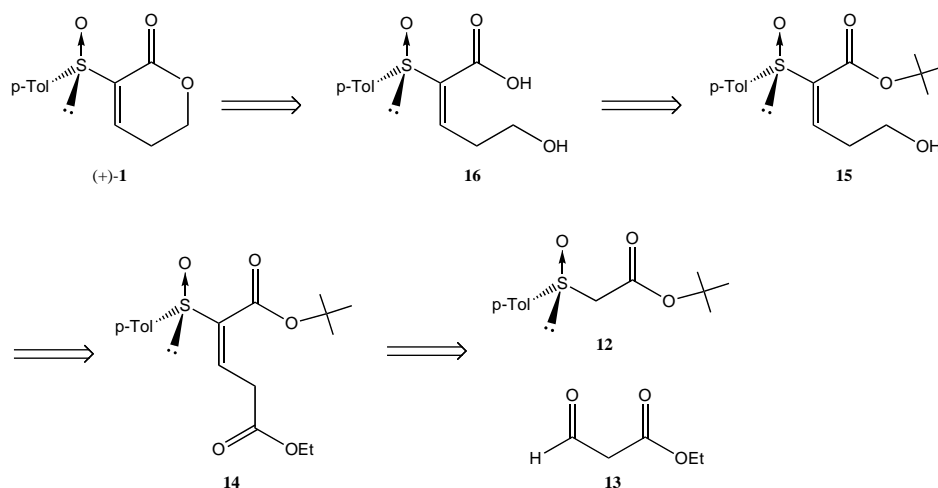
38. Solladié, G.; Hutt, J.; Girardin, A. *Synthesis* **1987**, 173.

39. Mioskowski, C.; Solladié, G. *Tetrahedron* **1980**, 36, 227.

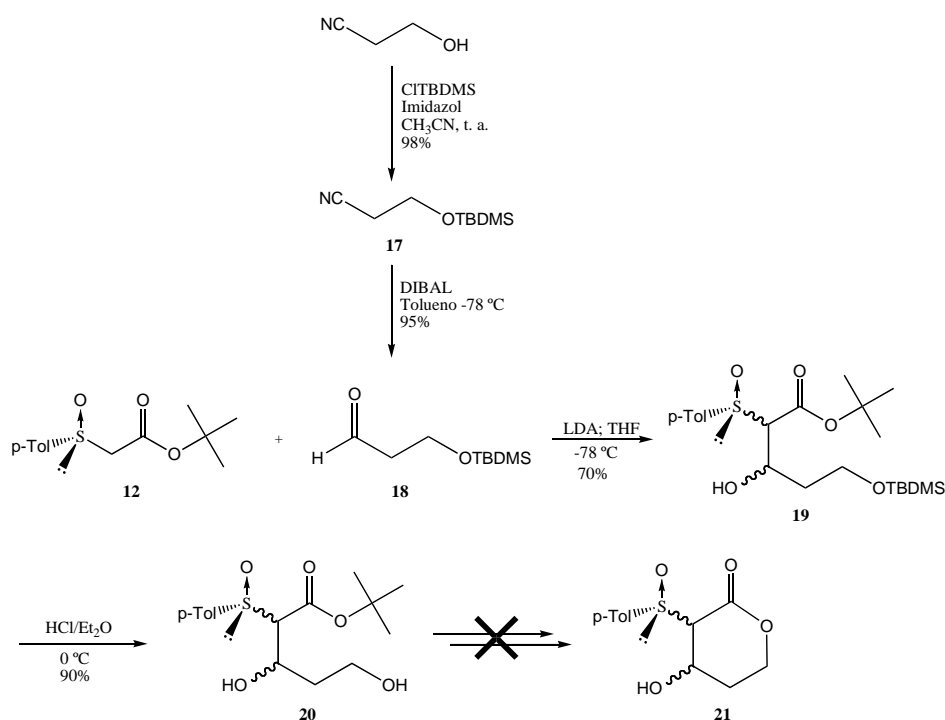
40. Sato, M.; Yoneda, N.; Katagiri, N.; Watanabe, H.; Kaneko, C. *Synthesis* **1986**, 672.

41. Hauer, H.; Ritter, T.; Grotemeier, G. *Arch. Pharm.* **1995**, 328, 737.

producto es que podía llevarse a cabo la ciclización previa a la deshidratación correspondiente, ya que si la deshidratación se llevara a cabo directamente, sólo un isómero configuracional sería capaz de formar el anillo. Con el fin de llevar a cabo la desprotección del alcohol primario y la hidrólisis del éster *ter*-butílico en un mismo paso, se probaron diferentes ácidos bajo distintas condiciones (CF_3COOH , HF , HCOOH , $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$, $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ y HCl/MeOH), sin embargo, sólo se obtuvo el producto de desprotección del alcohol primario **20**. Todos los esfuerzos por llevar a cabo la hidrólisis del éster *ter*-butílico en **20** bajo diferentes condiciones no fueron satisfactorios.

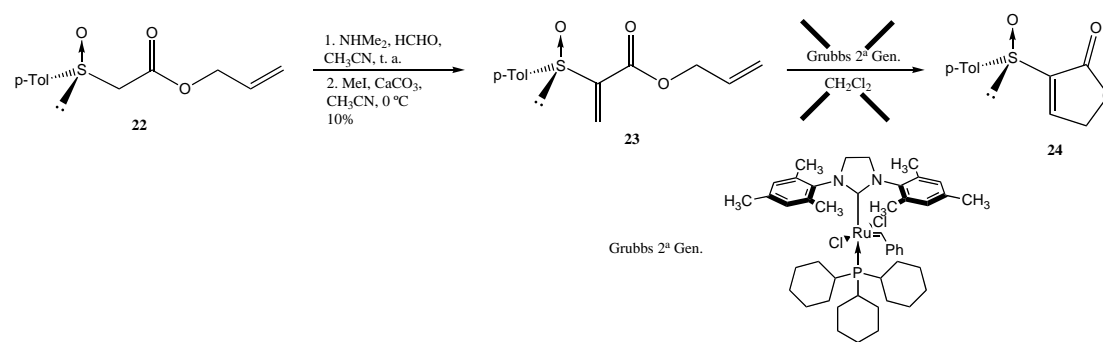


Esquema 3.4 Planteamiento retrosintético para la obtención de (+)-1



Esquema 3.5 Propuesta sintética para la obtención de (+)-1

Como una alternativa adicional, se analizó la posibilidad de preparar (+)-**1** empleando como estrategia sintética la metátesis de olefinas (Esquema 3.6). Para ello, se propuso preparar primero el compuesto **24**. La idea de preparar dicho compuesto modelo se debió principalmente a la disponibilidad de los reactivos, y en caso que la metodología fuera exitosa, se podría extrapolar el método a la obtención de (+)-**1**. El compuesto de partida **22** se obtuvo a través de la condensación entre el enolato de litio del acetato de alilo y el (*S*_S)-(-)-sulfonato de metilo **11** con 50% de rendimiento. La reacción de **22** con dimetilamina (solución acuosa al 40%), formaldehído (solución acuosa al 37%) y posterior tratamiento con MeI y CaCO₃ en CH₃CN generó el compuesto **23**. Una vez obtenido **23**, se intentó llevar a cabo la reacción de metátesis intramolecular utilizando 1% mol del catalizador de Grubbs de segunda generación. Desafortunadamente, bajo diferentes condiciones de reacción, no fue posible llegar al producto deseado.

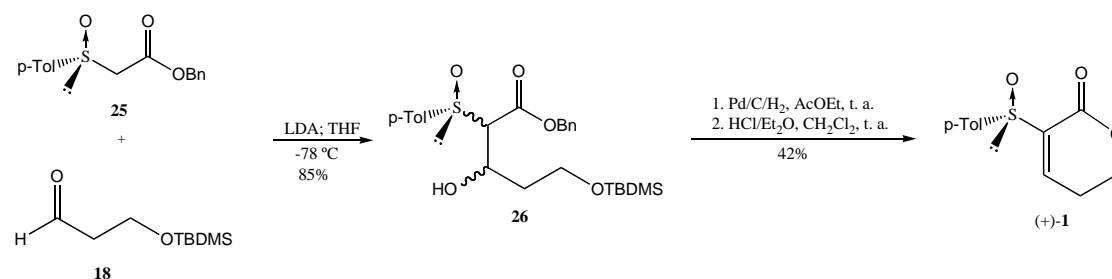


Esquema 3.6 Planteamiento sintético para la obtención de **24** mediante una reacción de metátesis

Finalmente, el compuesto deseado (+)-**1**, se obtuvo a través del (+)-*p*-toluensulfonilacetato de bencilo **25** por medio de una estrategia sintética similar a la del Esquema 3.5. Mediante la adición nucleofílica del enolato de magnesio del acetato de bencilo a (-)-**11**, es posible acceder a **25** en 67% de rendimiento.⁴² Al igual que **12**, la condensación del 3-(*ter*-butildimetilsililoxi)propanal **18** con **25** genera los cuatro diastereoisómeros posibles de **26**. El tratamiento de **26** con 3 equivalentes en peso de Pd/C al 10% bajo atmósfera de H₂ y posterior tratamiento con HCl/Et₂O produce la piranona deseada en un 42% de rendimiento y un *ee* >98%. El tratamiento ácido, posterior a la hidrogenólisis, promueve tres pasos consecutivos, desprotección del grupo O-TBDMS, ciclización y deshidratación (Esquema 3.7).⁴³

42. Alonso, I.; Carretero, J. C.; García Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1499.

43. Cruz Cruz, D.; Hernández Linares, A., Yuste, F.; Martín, M. R.; García Ruano, J. L.; *Synthesis*, **2009**, 1095.



Esquema 3.7 Síntesis de (+)-1

El *ee* del producto obtenido mediante esta metodología se determinó por RMN de ¹H utilizando el (+)-tris[3-(trifluorometilhidroximetil)canforato de yterbio como reactivo de desplazamiento. En la Figura 3.2 se muestran las señales correspondientes al CH₃-Ar del producto racémico (a) y del producto obtenido mediante la metodología descrita anteriormente (b). En (a) se observan dos señales simples en 3.8 y 3.9 ppm, que deben corresponder a ambos enantiómeros, mientras que en (b) sólo se observa una señal simple en 3.9 ppm.

Comparado con el procedimiento descrito anteriormente por Posner *et al.* (Esquema 3.2), esta nueva metodología nos permitió acceder a (+)-1 en un menor número de pasos y con un rendimiento total superior. Dadas las ventajas que presentó dicha metodología, decidimos extrapolar estos resultados hacia la síntesis de la 3-(*p*-tolililsulfinil)furan-2(5*H*)ona **24** (Esquema 3.8). La razón que nos motivó a realizar esta investigación adicional fue principalmente para explorar el alcance del proceso, al mismo tiempo que sería posible resolver los problemas asociados con la preparación de **24**. La importancia de dicho compuesto se ha visto reflejada en su utilidad para la preparación de sintones quirales. Sin embargo, la principal razón por la que ha sido poco estudiado se debe a que su síntesis no ha sido sencilla. A la fecha, existen tres procedimientos para preparar **24**, el primero, descrito por Posner *et al.*⁴⁴ se lleva a cabo en siete pasos y con un rendimiento total del 13%. Más tarde, Holton *et al.*⁴⁵ llevaron a cabo la síntesis en cuatro pasos, con un rendimiento total del 24%. Finalmente, el grupo de García Ruano⁴⁶ obtuvo el correspondiente producto en cinco pasos y 27% de rendimiento total. El principal problema que presentan estas metodologías es la falta de reproducibilidad de los rendimientos en el último paso. En este paso clave, la carboxilación α- al grupo sulfinilo del 3-(*p*-tolililsulfinil)prop-2-en-1-ol enantioméricamente puro da una mezcla de productos olefínicos *E* y *Z*, de los cuales sólo el isómero *E* es capaz de conducir a **24**.

44. Posner, G. H.; Kogan, T. P.; Haines, S. R.; Frye, L. L. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2627.

45. Holton, R. A.; Kim, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2191.

46. Carretero, J. C.; García Ruano, J. L.; Martín Cabrejas, L. M. *Tetrahedron* **1997**, 53, 14115.

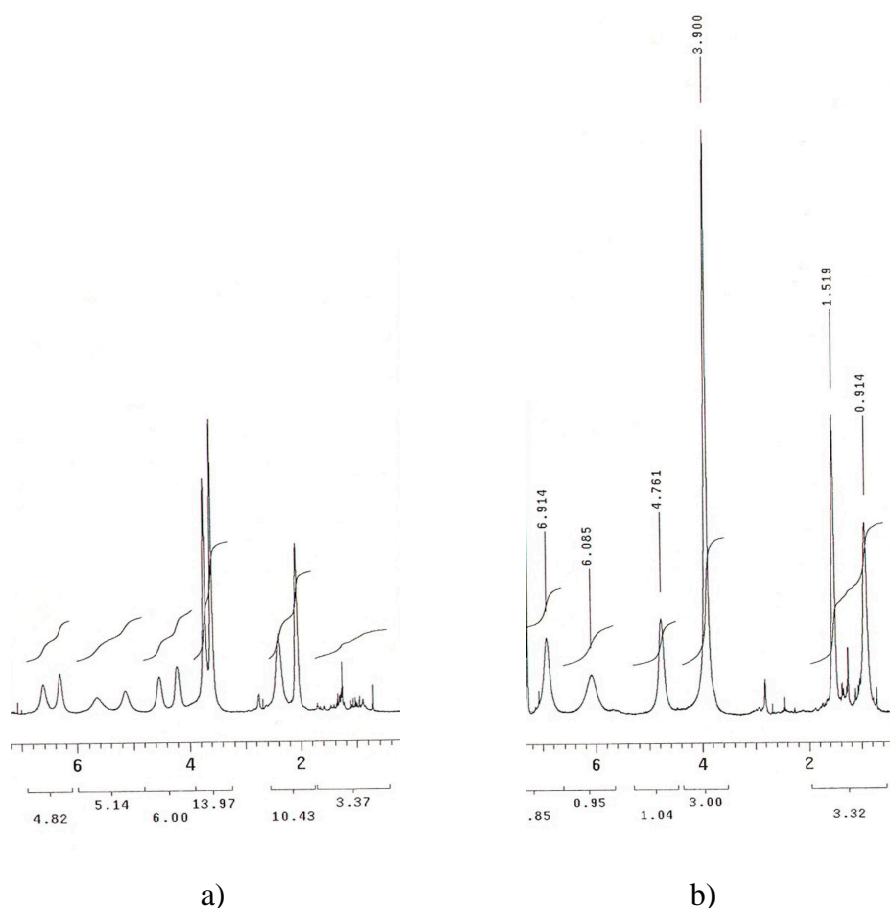
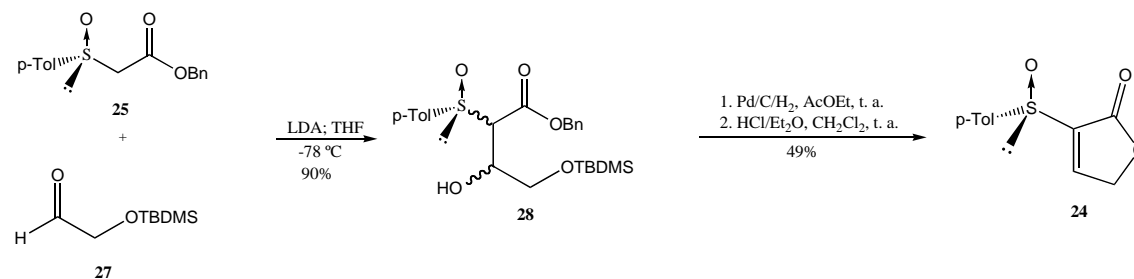


Figura 3.2 a) ^1H RMN, 500 MHz, (\pm)-**1** con $\text{Yb}(\text{tfc})_3$; b) ^1H RMN, 500 MHz, (+)-**1** con $\text{Yb}(\text{tfc})_3$.

En el Esquema 3.8 se presentan los resultados obtenidos. La condensación entre **25** y el 2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etanal (**27**) comercialmente disponible, produce los cuatro diastereoisómeros posibles de **28** en 90% de rendimiento, mientras que la hidrogenólisis de **28** con Pd/C y posterior tratamiento ácido conduce al producto deseado en 49% de rendimiento.⁴³ Con estos resultados queda demostrado que la nueva metodología es general y resulta más eficiente que aquellas reportadas previamente. La preparación ya sea de (+)-**1** o de **24** a partir de **25** depende únicamente de la elección del aldehído adecuado.

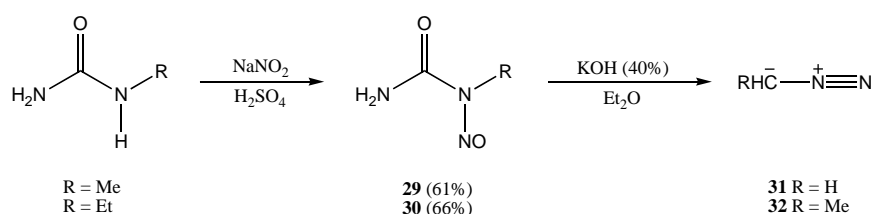


Esquema 3.8 Síntesis de **24**

3.2 SÍNTESIS DE PRECURSORES Y DIPOLOS

3.2.1 Síntesis de diazoalcanos

Para generar los diazoalcanos se han descrito diversos métodos, de los cuales los más utilizados parten de un *N*-nitroso derivado.⁴⁷ El tratamiento de la *N*-alquil-*N*-nitroso urea **29** ó **30** con hidróxido de potasio (Esquema 3.9) fue el método utilizado en el presente trabajo para generar diazometano y diazoetano en solución etérea, en una concentración 0.6 M aproximadamente.



Esquema 3.9 Síntesis de diazoalcanos

La preparación de las *N*-alquil-*N*-nitrosoureas (**29** y **30**) se llevó a cabo siguiendo el procedimiento descrito en la literatura,⁴⁸ por nitrosación con nitrito de sodio en medio ácido de las *N*-alquilureas correspondientes, las cuales son comerciales.

Este método es muy sencillo, rápido y no requiere de calentamiento, ya que el diazoalcano se forma a baja temperatura, lo cual minimiza el riesgo de explosiones. También resulta ventajoso el hecho de que la disolución etérea resultante puede utilizarse directamente.

3.2.2 Síntesis de nitronas

En la bibliografía se ha descrito la preparación de nitronas a partir de distintos productos de partida, siendo los más usuales la oxidación de hidroxilaminas *N,N*-disustituídas con un agente oxidante adecuado⁴⁹ (el óxido de mercurio amarillo ha sido el más utilizado), la oxidación de aminas secundarias⁵⁰ que tiene la ventaja de

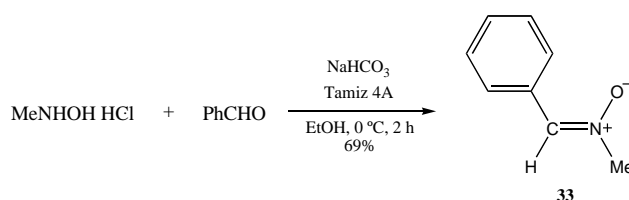
47. a) Adamson, D. W.; Kenner, J. J. *Chem Soc.* **1937**, 1551. b) Arndt, F. *Organic Syntheses, Coll. Vol. II*, **1943**, 165. c) DeBoer, J.; Backer, H. J. *Organic Syntheses*, **1956**, 36, 16. d) McPhee, W. D.; Klingsberg, E. *Organic Syntheses Coll. Vol III*, **1955**, 119. e) Redemann, C. E.; Rice, F. D.; Roberts, R.; Ward, H. P. *Organic Syntheses Coll. Vol. III* **1955**, 244. f) McKay, A. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 1974.

48. Arndt, F. *Organic Synthesis Coll. Vol II* **1943**, 461.

49. a) Thesing, J.; Sirrenberg, W. *Chem. Ber.* **1959**, 92, 1748. b) Murahashi, S. I.; Mitsui, H.; Watanabe, T.; Zenki, S. I. *Tetrahedron* **1983**, 24, 1049.

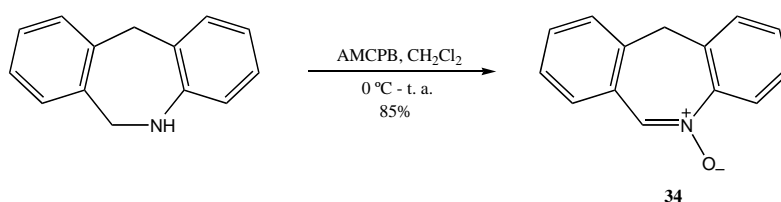
50. a) Murahashi, S. I.; Shiota, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2383. b) Joseph, R.; Sudalai, A.; Ravindranathan, T. *Synlett* **1995**, 1177.

partir de productos fácilmente accesibles y permite obtener nitronas con buen rendimiento, y finalmente el método que implica la condensación de *N*-alquil o *N*-arilhidroxilaminas con aldehídos y cetonas.⁵¹ A través de esta última metodología se obtuvo la α -fenil-*N*-metilnitrona **33** mediante el tratamiento del clorhidrato de la *N*-metilhidroxilamina con benzaldehído y NaHCO₃ en etanol y tamiz molecular (4 Å) a 0 °C; el producto deseado se obtiene con un 69% de rendimiento después de 2 h de reacción (Esquema 3.10).



Esquema 3.10 Síntesis de la α -fenil-*N*-metilnitrona

La oxidación de la 6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepina con dos equivalentes de AMCPB nos permitió acceder al 5-óxido de la 11*H*-dibenzo[*b,e*]azepina **34** con un rendimiento del 85% después de su aislamiento por cromatografía⁵² (Esquema 3.11).



Esquema 3.11 Síntesis del 5-óxido de la 11*H*-dibenzo[*b,e*]azepina

3.2.3 Síntesis de iluros de azometino

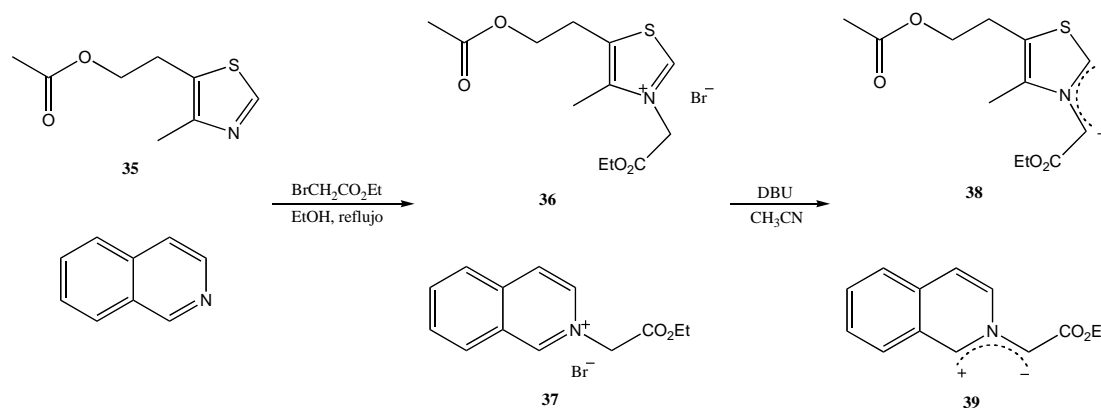
Los iluros de azometino son especies inestables que se generan *in situ* en el medio de reacción.⁵³ En la literatura se encuentra descrita su preparación a partir de iminas derivadas de α -aminoácidos por tratamiento con LiBr/amina⁵⁴ o por calentamiento.⁵⁵ También se han descrito otros métodos de los cuales, los más

51. a) Brüning, I.; Grashey, R.; Hauck, H.; Huisgen, R.; Seidl, H. *Organic Syntheses* **1966**, *46*, 127. b) DeShong, P.; Leginus, J. M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3421. c) Robl, J. A.; Hwu, J. R. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5913.
52. Andrés, J. I.; Alcáraz, J.; Díaz, A.; Fernández, J.; Gil, P.; Iturrino, L.; Matesanz, E.; Meert, T. F.; Megens, A.; Sipido, V. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 243.
53. Lown, J. W. en *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Padwa, A.; Ed. Wiley, New York, NY, **1984**; Vol. 2, p 657.
54. a) Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Yoshiota, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1384. b) Kanemasa, S.; Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3633. c) Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Raimondi, L.; Pilati, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1329.
55. a) Gigg, R. *Chem Soc. Rev.* **1987**, *16*, 89. b) Grigg, R.; McMeekin, P.; Sridharan, V. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13331.

utilizados son la termólisis⁵⁶ o fotólisis^{56a,56b,57} de aziridinas y el tratamiento con base de sales de iminio.⁵⁸

Los *N*-iluros heteroaromáticos han sido muy utilizados como dipolos por conducir a sistemas con heterociclos condensados que presentan un átomo de nitrógeno común a dos ciclos, los cuales no pueden obtenerse fácilmente por otras rutas. Los iluros más utilizados de este tipo han sido los derivados de isoquinolina, aunque en la literatura existen antecedentes de cicloadiciones de iluros de tiazolio y la posterior transformación de los aductos en el ácido kaínico y derivados. En todos los casos, los iluros de azometino heteroaromáticos se generan a partir de las correspondientes sales cuaternarias por tratamiento con base.

Las sales de tiazolio **36** y la sal de isoquinolinio **37** precursoras de los correspondientes iluros de azometino se obtuvieron por tratamiento del tiazol **35** y la Isoquinolina, respectivamente, con bromoacetato de etilo a reflujo de etanol (Esquema 3.12) siguiendo el procedimiento descrito en la literatura.⁵⁹ Los dipolos **38** y **39** se generan por tratamiento de la sal correspondiente con DBU.



Esquema 3.12 Síntesis de iluros de azometino

56. a) Huisgen, R.; Scheer, W.; Huber, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1753. b) Woller, P. B.; Cromwell, N. H. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 888. c) González, G.; Martín, M. V.; Paredes, M. C. *Heterocycles* **2000**, *52*, 237.
57. a) Garner, P.; Ho, W. B. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3973. b) Garner, P.; Cox, P. B.; Anderson, J. T.; Protasiewicz, J.; Zaniewski, R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 493.
58. a) Huisgen, R.; Grashey, R.; Steingruber, E. *Tetrahedron Lett.* **1963**, 1441. b) Landberg, B. E.; Lown, J. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1975**, 1326. c) Kraus, G. A.; Nagy, J. O. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3537. d) Szöllösy, Á.; Tischer, T.; Kádas, I.; Töke, L.; Tóth, G. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7279.
59. a) Potts, K. T.; Choudhury, D. R.; Westby, T. R. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 187. b) Monn, J. A.; Valli, M. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2773.

CICLOADICIONES CON DIAZOALCANOS

4.1 Antecedentes

4.2 Reacciones de (+)-1 con diazometano

4.3 Reacciones de (+)-1 con diazoetano

4.4 Transformación de los aductos bajo condiciones térmicas y en presencia de ácidos de Lewis

4.5 Asignación configuracional de los productos obtenidos e interpretación de los resultados estereoquímicos

4.6 Oxidación de los aductos con AMCPB

4.7 Conclusiones

4.1 ANTECEDENTES

Los diazoalcanos son 1,3-dipolos del tipo propargilo-alenífico que pueden representarse mediante las siguientes estructuras resonantes (Figura 4.1).

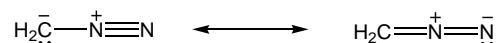
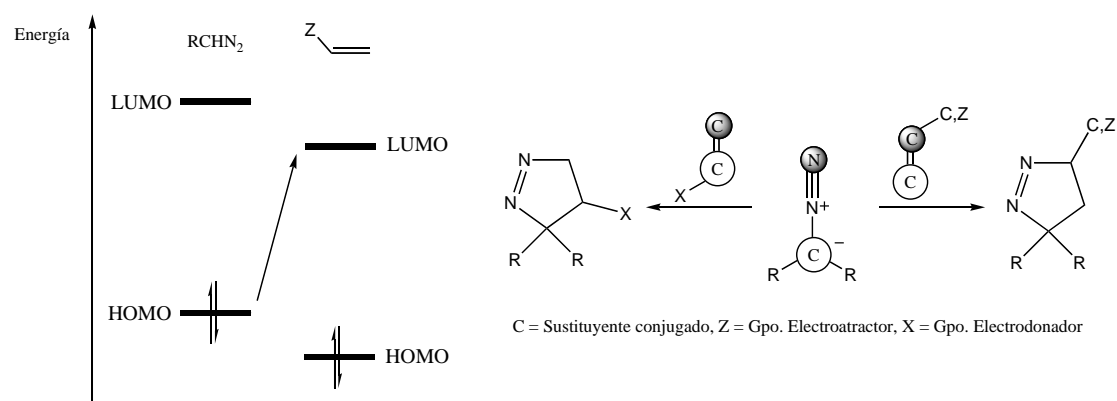


Figura 4.1 Estructuras resonantes del diazometano

Según la clasificación de Sustmann,⁵ las cicloadiciones con diazoalcanos pertenecen al tipo I, en el que la interacción más importante corresponde al HOMO_{dipolo}-LUMO_{dipolarófilo}, por lo que sustituyentes electroattractores en el dipolarófilo aceleran la adición puesto que disminuyen el contenido energético del LUMO (Esquema 4.1).

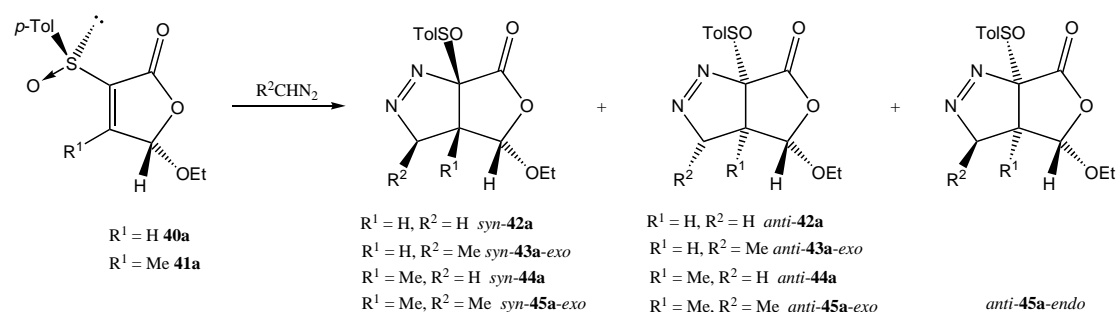


Esquema 4.1 Cicloadiciones del tipo I

El factor que determina la regioselectividad de estas reacciones depende de la magnitud relativa de los coeficientes atómicos de los centros reactivos en la interacción dominante. De los dos estados de transición regioisoméricos, será más estable el que dé lugar al solapamiento entre los extremos del dipolo y dipolarófilo que posean mayor valor de los coeficientes en sus orbitales HOMO y LUMO, respectivamente. En el Esquema 4.1 se muestran los regioisómeros que se deben obtener predominantemente en las reacciones de diazoalcanos con alquenos monosustituídos. Cuando el sustituyente es donador de electrones (X), el mayor coeficiente en el LUMO del dipolarófilo corresponde al C- α , mientras que si el sustituyente es atractor de electrones (Z), el C- β es el que posee mayor coeficiente en el LUMO. Por ello, dado que en los diazoalcanos el mayor coeficiente del HOMO corresponde al extremo carbonado, los regioisómeros mayoritarios serán diferentes en cada caso tal y como se indica.

En la bibliografía existen numerosos antecedentes de cicloadiciones de diazoalcanos a alquenos deficientes en electrones, tanto de estructura cíclica como de cadena abierta.⁶⁰ Sin embargo, las adiciones descritas de estos dipolos a vinil sulfóxidos son relativamente escasas. En 1996, García Ruano *et al.* realizaron el primer estudio acerca de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolares asimétricas de diazometano a vinil sulfóxidos,²² en particular, con las (*S_S*)-5-etoxi-3-*p*-tolilsulfinilfuran-2(5*H*)-onas (**40a-b**) y sus correspondientes 4-metil derivados **41a-b**. La reacción procede con completa regio- y diastereoselectividad. Con estos resultados, se inició una extensa investigación teórica y experimental acerca del comportamiento de las (*S_S*)-5-etoxi-3-*p*-tolilsulfinilfuran-2(5*H*)-onas **40a-b** y **41a-b** frente a las reacciones 1,3-dipolares con diazometano y diazoetano (Tablas 2 y 3).²⁷

Tabla 2 Adiciones de diazometano y diazoetano a **40a** y **41a**



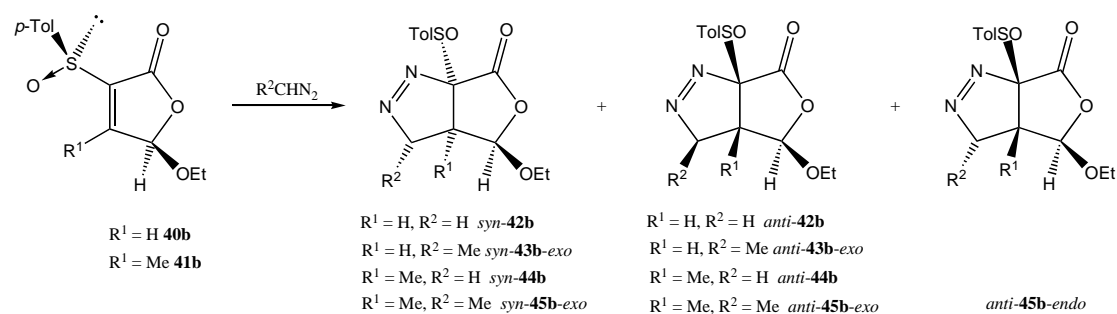
Exp.	R ¹	R ²	Disolvente	T (°C)	t	syn:anti (<i>exo:endo</i>)
1	H	Me	Et ₂ O	0	5 min.	95:5
2	H	Me	Et ₂ O	-40	5 min.	96:4
3	H	Me	Et ₂ O	-78	5 min.	96:4
4	H	Me	CH ₃ CN/Et ₂ O	0	5 min.	60:40
5	H	Me	CH ₃ CN/Et ₂ O	-40	5 min.	48:52
6	H	H	Et ₂ O	0	5 min.	100:0
7	H	H	CH ₃ CN/Et ₂ O	0	5 min.	50:50
8	H	H	CH ₃ CN/Et ₂ O	-40	5 min.	40:60
9	Me	Me	Et ₂ O	0	1.5 h	100:0
10	Me	Me	CH ₃ CN/Et ₂ O	0	1 h	84:16 (12:4)
11	Me	Me	CH ₃ CN/Et ₂ O	-40	5.5 h	82:18 (13:5)
12	Me	H	Et ₂ O	0	1.5 h	100:0
13	Me	H	CH ₃ CN/Et ₂ O	0	1 h	75:25
14	Me	H	CH ₃ CN/Et ₂ O	-40	6.5 h	74:26

60. Regitz, M.; Heydt, H. en *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Padwa, A.; Ed. Wiley, New York, NY, **1984**; Vol. 1, p 394.

En dicho estudio se pone de manifiesto que la presencia del grupo sulfinilo incrementa considerablemente la reactividad de las furan-2(5*H*)-onas. Además, la adición transcurre con completa regioselectividad y rendimientos casi cuantitativos. La selectividad π -facial está determinada por la configuración del grupo sulfinilo, así como por la configuración en C-5. Los aductos *syn* se obtienen a partir de los compuestos **40a** y **41a** en disolventes apolares (Tabla 2), mientras que los aductos *anti* se obtienen mayoritariamente a partir de **40b** y **41b** con disolventes polares (Tabla 3).

En todos los casos la selectividad *exo* es completa, excepto aquellas reacciones en que el acercamiento del dipolo se lleva a cabo de forma *anti* al grupo EtO-. Por otro lado, aunque se asume que la selectividad *exo* observada en las reacciones con diazoetano se debe principalmente a interacciones estéricas, los factores electrónicos pueden llegar a ser significativos en el control de la selectividad π -facial. Así mismo, dichos factores se pueden modular mediante la elección del disolvente adecuado. Los resultados obtenidos del estudio teórico de estas reacciones son consistentes con el comportamiento experimental observado.

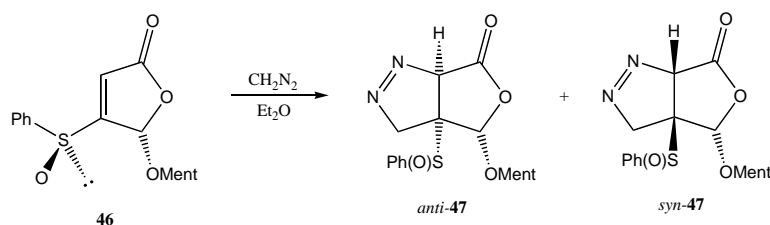
Tabla 3. Adiciones de diazometano y diazoetano a **40b** y **41b**



Exp.	R ¹	R ²	Disolvente	T (°C)	t	syn:anti (<i>exo</i> : <i>endo</i>)
1	H	Me	Et ₂ O	0	5 min.	15:85
2	H	Me	Et ₂ O	-40	5 min.	8:92
3	H	Me	Et ₂ O	-78	5 min.	7:93
4	H	Me	CH ₃ CN/Et ₂ O	0	5 min.	8:92
5	H	Me	CH ₃ CN/Et ₂ O	-40	5 min.	5:95
6	H	H	Et ₂ O	0	5 min.	17:83
7	H	H	Et ₂ O	-40	5 min.	9:91
8	H	H	Et ₂ O	-78	5 min.	7:93
9	H	H	CH ₃ CN/Et ₂ O	0	5 min.	15:85
10	H	H	CH ₃ CN/Et ₂ O	-40	5 min.	9:91
11	Me	Me	Et ₂ O	0	3 h	0:100 (66:34)
12	Me	Me	CH ₃ CN/Et ₂ O	-40	3 h	0:100 (78:22)
13	Me	H	Et ₂ O	0	3 h	0:100
14	Me	H	CH ₃ CN/Et ₂ O	-40	3 h	5:95

Simultánea a esta investigación, el mismo grupo de trabajo llevó a cabo un estudio para analizar el comportamiento de la (5*S,S*)-5-[(1*R*)-mentiloxi]-4-fenilsulfinilfuran-2(5*H*)-ona **46** frente a reacciones 1,3-dipolares con diazoalcanos.²⁵ En dicho estudio se demuestra que la reactividad de las 5-alcoxi-2(5*H*)-furanonas se ve también mejorada considerablemente por la presencia del grupo sulfinilo en C-4. Por otro lado, la regioselectividad del proceso depende de la naturaleza del dipolo; cuando la reacción se lleva a cabo con diazometano se observan únicamente los aductos resultado de la formación del enlace N_{dipolo}-C(3)_{furanona}, lo cual indica que la regioselectividad está controlada completamente por el grupo carbonilo (Tabla 4). Sin embargo, cuando la reacción se lleva a cabo con diazoetano la regioselectividad se invierte debido a factores estéricos, observándose principalmente los aductos resultado de la formación del enlace N_{dipolo}-C(4)_{furanona} (Tabla 5).

Tabla 4. Adición de diazometano a **46**

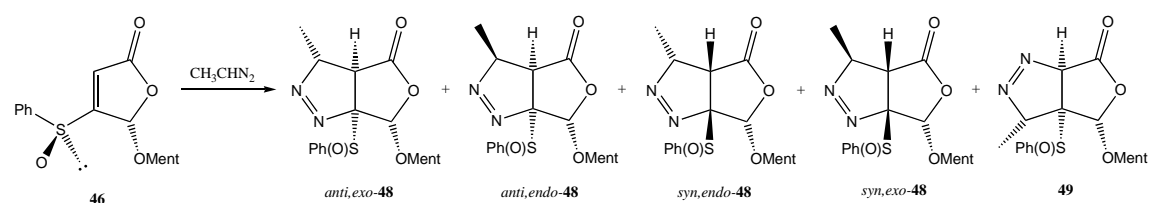


Exp.	T °C	Catalizador	t	Proporción <i>anti</i> - 47 : <i>syn</i> - 47	<i>de</i> (%)
1	-20	---	15 min	68:32	36
2	-20 ^a	---	15 min	100:0	100
3	-50	---	5 h	85:15	70
4	-78	---	8 h	95:5	92
5	0	ZnBr ₂	1 min	100:0	100
6	-78	ZnBr ₂	7 h	100:0	100

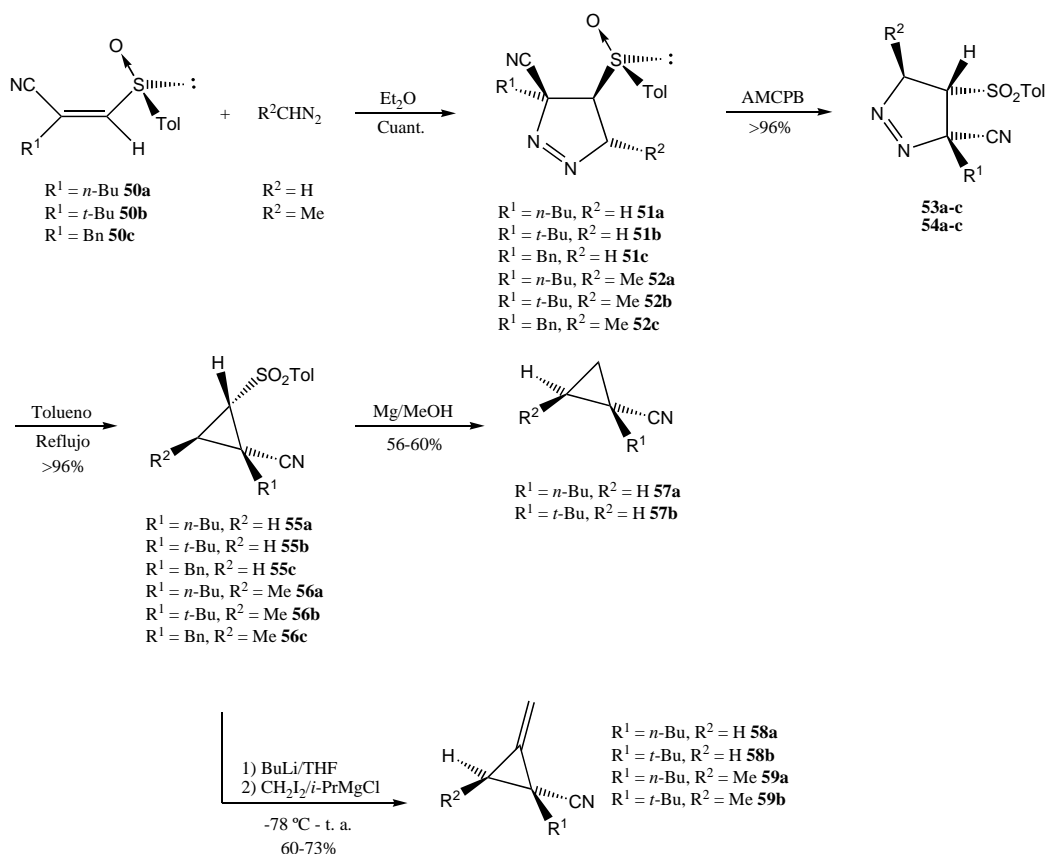
^a Disolvente CH₃CN

La selectividad π -facial de las cicloadiciones es completa con diazometano, mientras que con diazoetano sólo es moderada.

Más recientemente, la síntesis de ciclopropanos a través de la extrusión de nitrógeno de sulfinil o sulfonil pirazolininas ha atraído la atención debido a que los vinil sulfóxidos han mostrado ser excelentes precursores para la síntesis estereoselectiva de pirazolininas. Un caso en particular, es la formación de ciclopropanos ópticamente puros a partir de las sulfonil pirazolininas **53a-c** y **54a-c** (Esquema 4.2).³⁰ Inicialmente, en un estudio previo se obtuvieron las correspondientes Δ^1 -sulfinilpirazolininas precursoras, mediante las adiciones 1,3-dipolares de diazometano y diazoetano a (*Z*)-3-*p*-tolilsulfinilacrilonitrilos **50**.²⁹ En dicho estudio se observa que las reacciones transcurren con rendimientos cuantitativos y con completo control de la regioselectividad, selectividad *endo/exo* y π -facial (Esquema 4.2).

Tabla 5. Adición de diazoetano a **46**

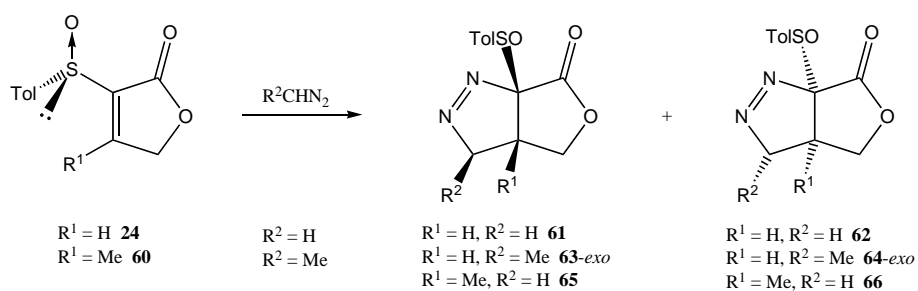
Exp.	T °C	Disolvente	t min	Proporción (%)				49
				<i>anti,exo</i>	<i>anti,endo</i>	<i>syn,endo</i>	<i>syn,exo</i>	
1	-20	Et ₂ O	5	59	14	4	8	15
2	-20	CH ₃ CN	5	53	14	6	8	19
3	-20	Et ₂ O/ZnBr ₂	5	62	16	4	8	10
4	-78	Et ₂ O	68	61	11	3	6	19
5	-78	Et ₂ O/ZnBr ₂	15	65	9	3	6	17

**Esquema 4.2** Síntesis de ciclopropanos a través de sulfonyl pirazolinas

Por otro lado, la síntesis estereodivergente de pirazolinas resultado de la adición de diazometano y diazoetano a la (*S*)-3-*p*-tolilsulfinilfuran-2(5*H*)-ona **24**, así como su 4-metil derivado **60**²⁶ ha permitido acceder a los correspondientes ciclopropanos diastereoméricamente puros.²⁸ En dicha investigación, se analiza el

efecto que provocan diversos ácidos de Lewis en el proceso de cicloadición 1,3-dipolar. En la mayoría de los casos se obtienen dos productos en proporciones variables. La selectividad π -facial de las adiciones está determinada completamente por el grupo sulfinilo. A baja temperatura y en disolventes apolares dicha selectividad es completa y se puede invertir si la reacción se lleva a cabo en presencia de $\text{Eu}(\text{OTf})_3$ o $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, siendo éste último el más eficiente para este propósito (Tabla 6).

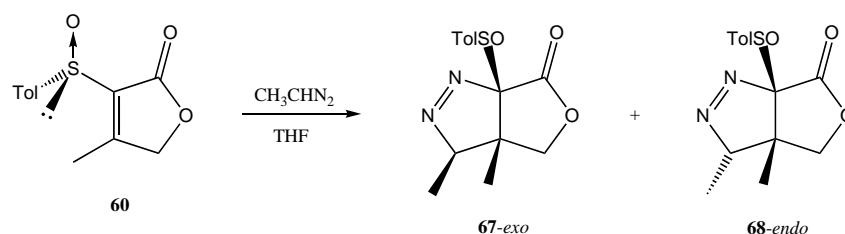
Tabla 6. Adiciones de diazometano y diazoetano a **24** y **60**



Exp.	R ¹	R ²	Disolvente	T °C	Ácido de Lewis (equiv)	t	Productos (proporción)
1	H	H	CH ₃ OH	-40		30 min	61 (75): 62 (25)
2	H	H	CH ₃ CN	-40		30 min	61 (78): 62 (22)
3	H	H	Tolueno	-40		45 min	61 (87): 62 (13)
4	H	H	THF	-40		30 min	61 (100): 62 (0)
5	H	H	THF	-78		2.5 h	61 (100): 62 (0)
6	H	H	THF	-78	BF ₃ .OEt (1.2)	55 min	61 (92): 62 (8)
7	H	H	THF	-78	Eu(fod) ₃ (1.2)	35 min	---
8	H	H	THF	-78	Eu(OTf) ₃ (1.2)	45 min	61 (30): 62 (70)
9	H	H	THF	-40	ZnBr ₂ (1.2)	40 min	61 (92): 62 (8)
10	H	H	THF	-78	Yb(OTf) ₃ (0.5)	50 min	61 (30): 62 (70)
11	H	H	THF	-78	Yb(OTf) ₃ (1.0)	30 min	61 (13): 62 (87)
12	H	Me	THF	-20		5 min	63 (94): 64 (6)
13	H	Me	THF	-40		5 min	63 (95): 64 (5)
14	H	Me	THF	-78		5 min	63 (100): 64 (0)
15	H	Me	THF	-78	Yb(OTf) ₃ (0.5)	5 min	63 (21): 64 (79)
16	H	Me	THF	-78	Yb(OTf) ₃ (1.0)	5 min	63 (1): 64 (99)
17	H	Me	THF	-78	Yb(OTf) ₃ (1.5)	5 min	63 (10): 64 (90)
18	Me	H	THF	0		55 min	65 (98): 66 (2)
19	Me	H	THF	-10		65 min	65 (100): 66 (0)
20	Me	H	THF	0	Eu(OTf) ₃ (1.2)	55 min	65 (28): 66 (72)
21	Me	H	THF	0	Yb(OTf) ₃ (1.2)	50 min	65 (25): 66 (75)
22	Me	H	THF	-20	Yb(OTf) ₃ (1.2)	80 min	65 (10): 66 (90)
23	Me	H	THF	-40	Yb(OTf) ₃ (1.0)	75 min	65 (7): 66 (93)

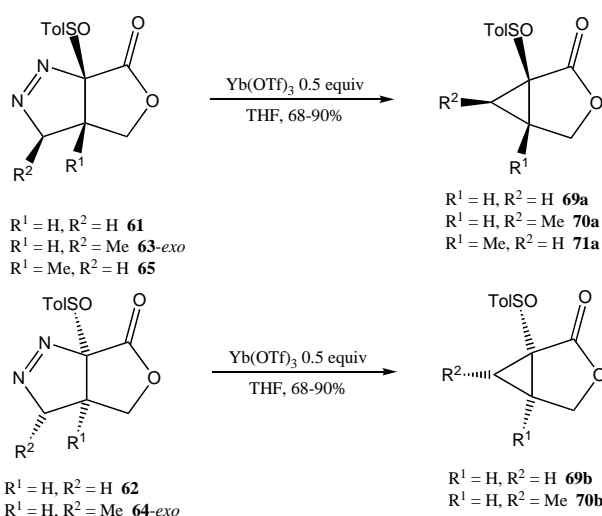
La selectividad *endo/exo* para las reacciones con diazoetano es completa cuando la reacción se lleva a cabo con el compuesto **24** mientras que con **60** se observa la formación de ambos productos, resultado del acercamiento *endo* y *exo* en proporciones iguales debido principalmente a factores estéricos; sin embargo, la selectividad π -facial es completa aún a temperatura ambiente (Tabla 7).

Tabla 7. Adición de diazoetano a **60**



Exp.	T	t	Proporción 67-exo : 68-endo
1	t. a.	55 min	50:50
2	0 °C	72 min	50:50
3	-10 °C	100 min	50:50

La capacidad para llevar a cabo eficientemente la síntesis estereoselectiva de pirazolinas ha permitido la preparación de ciclopropanos ópticamente puros.^{28,30} A partir de los resultados anteriores, se han obtenido quimio- y estereoselectivamente furociclopropanos bicíclicos mediante la reacción de las correspondientes pirazolinas con cantidades subestequiométricas de Yb(OTf)₃; bajo estas condiciones, la desnitrógenación se lleva a cabo con completa retención de la configuración (Esquema 4.3).²⁸ El empleo combinado de esta reacción con las cicloadiciones de diazoalcanos a las (*S*)-*p*-tolilsulfinilfuran-2(5*H*)-onas provee uno de los procedimientos más eficientes para preparar sulfinil ciclopropanos diastereoméricamente puros.

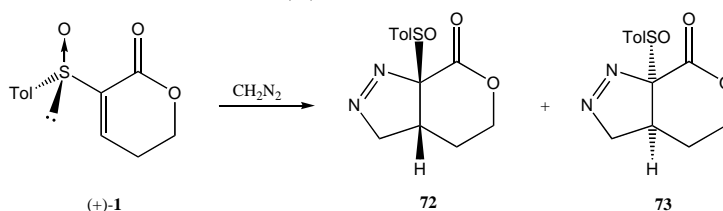


Esquema 4.3 Reacciones de desnitrógenación de las pirazolinas **61-65** con Yb(OTf)₃

4.2 REACCIONES DE (+)-1 CON DIAZOMETANO

Una vez que se obtuvo satisfactoriamente el (*S*)-(+)-3-[(4-metilfenil)sulfinil]-5,6-dihidropirano-2-ona [(+)-**1**], a través de una nueva metodología, y (\pm)-**1** mediante el método descrito, se llevaron a cabo reacciones de cicloadición 1,3-dipolar con diazoalcanos. Inicialmente, se realizaron las reacciones con diazometano y (\pm)-**1** bajo diferentes condiciones para explorar el alcance de la reacción, así como también para habituarse al tipo de productos resultantes de la cicloadición. A pesar de la inestabilidad de los aductos obtenidos, el comportamiento dipolarófilo de la piranona (\pm)-**1** frente a diazometano arrojó buenos resultados en la obtención de las correspondientes pirazolininas. Una vez realizado este estudio se llevaron a cabo las reacciones de cicloadición con el sustrato ópticamente activo (+)-**1** (Tabla 8).

Tabla 8. Adición de diazometano a (+)-**1**



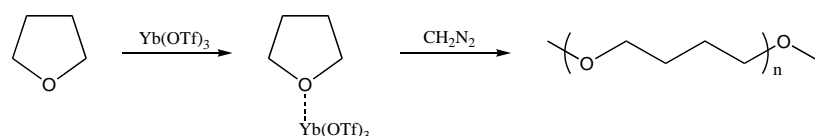
Exp.	Disolvente	Ácido de Lewis	T °C	t, min	Proporción ^a 72:73	Rend. ^b (%)
1	Et ₂ O/MeOH		0	10	95:5	92
2	Et ₂ O/MeOH		-40	15	>95:<2	95
3	Et ₂ O/MeOH		-78	20	>98:<2	97
4	CH ₃ CN		-40	15	95:5	92
5	THF		-78	15	>98:<2	97
6	THF	Yb(OTf) ₃	-78	30	20:80	
7	Et ₂ O/MeOH	Yb(OTf) ₃	-78	30	~40:~60	
8	CH ₃ CN	Yb(OTf) ₃	-40	30	50:50	

^aDeterminado por RMN de ¹H. ^bRendimiento del producto aislado **72**.

El tratamiento de una solución del vinil sulfóxido (+)-**1** en una mezcla Et₂O/MeOH (12:1) con una disolución etérea de diazometano a 0 °C conduce en sólo diez minutos a la formación cuantitativa de las pirazolininas **72** y **73** en una proporción 95:5. La regioselectividad de la adición es completa, obteniéndose únicamente el regioisómero que proviene de la unión del extremo carbonado del dipolo a la posición β respecto de los grupos atractores de electrones. El compuesto **72** se asignó a aquel que debe provenir del acercamiento del dipolo por la cara C_α-*si* de (+)-**1**; por el contrario **73** será aquel que provenga del acercamiento por la cara C_α-*re*. Con el fin de incrementar la selectividad π-facial de la reacción, se llevó a cabo la adición del diazometano a más baja temperatura, observándose una mejora en la selectividad, llegando a alcanzar una proporción >98:<2 a -78 °C. Un comportamiento similar se

observó cuando la reacción se realizó en CH_3CN a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ y en THF a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Sin embargo, una de las ventajas de utilizar una mezcla $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$ como disolvente es la baja solubilidad de las pirazolinas resultantes de la reacción en dicha mezcla de disolventes, por lo que una vez concluida la reacción es posible aislar el producto mayoritario únicamente por filtración. Además, mediante este procedimiento se evita mantener a las pirazolinas en solución ya que esto provoca su rápida descomposición al correspondiente pirazol, producto de la eliminación del sulfóxido.

Cuando la reacción se efectuó en presencia de un equivalente de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ se observó una ligera disminución en la reactividad y la participación del ácido de Lewis provoca que la selectividad π -facial se invierta. Los mejores resultados se obtuvieron cuando la reacción se llevó a cabo en THF a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ en donde los productos **72** y **73** alcanzan una proporción 20:80. Sin embargo, bajo estas condiciones se observó la descomposición parcial del disolvente en un producto polimérico resultado de la coordinación del $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ al oxígeno del THF y posterior apertura del anillo por parte del diazometano (Esquema 4.4). Dada la inestabilidad de **73**, la obtención de dicho producto impidió su purificación, pero el subproducto polimérico puede ser removido una vez que la pirazolina se transforma en un producto más estable.



Esquema 4.4 Descomposición del THF

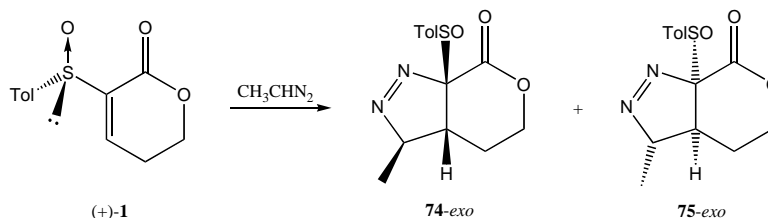
4.3 REACCIONES DE (+)-**1** CON DIAZOETANO

En vista de los resultados obtenidos con diazometano, resultó de interés ampliar el estudio a otros diazoalcanos, que en el proceso de cicloadición generasen tres centros estereogénicos. Por ello se decidió estudiar las reacciones de diazoetano con (+)-**1**.

Bajo diferentes condiciones, todas las reacciones de (+)-**1** con diazoetano se completan en 15 minutos para dar una mezcla de dos productos (Tabla 9). Cuando la reacción se llevó a cabo en una solución $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (12:1) se obtuvo una mezcla de la pirazolina que debe provenir del acercamiento del diazoetano por la cara C_α -*si*, identificada como **74-exo** y un compuesto minoritario que en principio se pensó que debía ser la pirazolina resultante del acercamiento del dipolo por la cara C_α -*re*. Sin embargo, dicho producto no se forma cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, por lo que no fue posible identificarlo. Al igual que las reacciones con diazometano, la selectividad π -facial aumenta al disminuir la temperatura de reacción. Cuando la reacción se efectuó en presencia de un equivalente de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ nuevamente la selectividad facial se invirtió, dando lugar mayoritariamente a la pirazolina identificada como **75-exo**, proveniente del acercamiento del dipolo por la cara C_α -*re* de (+)-**1**. En comparación con las reacciones con diazometano, la

selectividad facial bajo estas condiciones es superior, alcanzando una proporción de **74-*exo*** y **75-*exo*** de >10:<90. En este caso, el producto de descomposición del THF se obtuvo en menor proporción, permitiendo la purificación de la pirazolina **75-*exo***.

Tabla 9. Adición de diazoetano a (+)-**1**



Exp.	Disolvente	Ácido de Lewis	T °C	Proporción ^a			Rend. (%)
				74-<i>exo</i>	75-<i>exo</i>	Otro	
1	Et ₂ O/MeOH		0	95		5	95
2	Et ₂ O/MeOH		-78	>98		<2	97
3	THF		0	95		5	95
4	THF		-78	>98		<2	97
5	THF	Yb(OTf) ₃	-78	<10	>90		>80
6	Et ₂ O/MeOH	Yb(OTf) ₃	-78	~60	~40		95

^aDeterminado por RMN de ¹H.

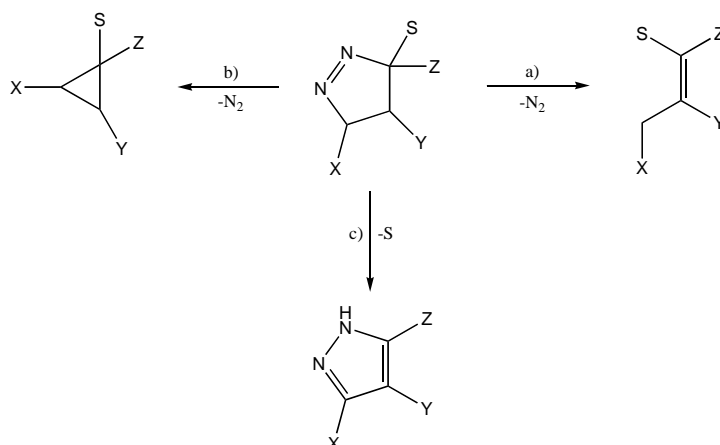
4.4 TRANSFORMACIÓN DE LOS ADUCTOS BAJO CONDICIONES TÉRMICAS Y EN PRESENCIA DE ÁCIDOS DE LEWIS

Las transformaciones que sufren las Δ^1 -pirazolininas dependen tanto de los sustituyentes del anillo heterocíclico como de las condiciones a las que se someta al compuesto. Así, las Δ^1 -pirazolininas pueden evolucionar de forma espontánea por isomerización o deshidrosulfonilación a las correspondientes Δ^2 -pirazolininas o pirazoles, respectivamente; mientras que por pérdida de nitrógeno a alquenos y ciclopropanos. En el Esquema 4.5 se indican las transformaciones previsibles para las Δ^1 -3-sulfonilpirazolininas que presentan un grupo atractor de electrones en el carbono que soporta el grupo sulfonilo.

Las transformaciones indicadas como a) y b) son las que presentan mayor interés desde el punto de vista preparativo si tienen lugar de forma selectiva. La extrusión térmica, fotoquímica o catalítica de nitrógeno de las Δ^1 -pirazolininas ha sido utilizada en la preparación de derivados ciclopropánicos.^{61,62} Habitualmente se forman mezclas, aunque, la proporción se puede modular dependiendo del sustrato.

61. Engel, P. S. *Chem Rev.* **1980**, *80*, 99.

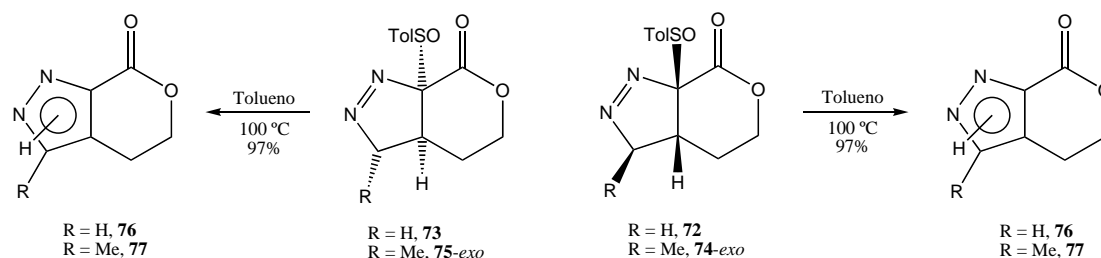
62. a) McGreer, D. E.; Wu, W. S. *Can. J. Chem.* **1967**, *45*, 461. b) McGreer, D. E.; Mc Kinley, J. W. *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 105. c) McGreer, D. E.; Masters, I. M. E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1975**, 1792.



Esquema 4.5 Transformación de las pirazolinas

Una vez que se obtuvieron con éxito las correspondientes pirazolinas, se decidió estudiar su comportamiento bajo condiciones térmicas y catalíticas, con el fin de obtener productos de mayor interés.

Contrario a lo esperado, cuando las pirazolinas **72** ó **73** se disolvieron en tolueno y se calentaron a 100 °C durante 30 min, se observó en lugar de la extrusión de nitrógeno, la transformación casi cuantitativa al correspondiente pirazol (Esquema 4.6). Lo anterior indica que la desulfonilación está fuertemente favorecida bajo estas condiciones. El mismo comportamiento se observó cuando la reacción se llevó a cabo con las pirazolinas **74-*exo*** y **75-*exo***.



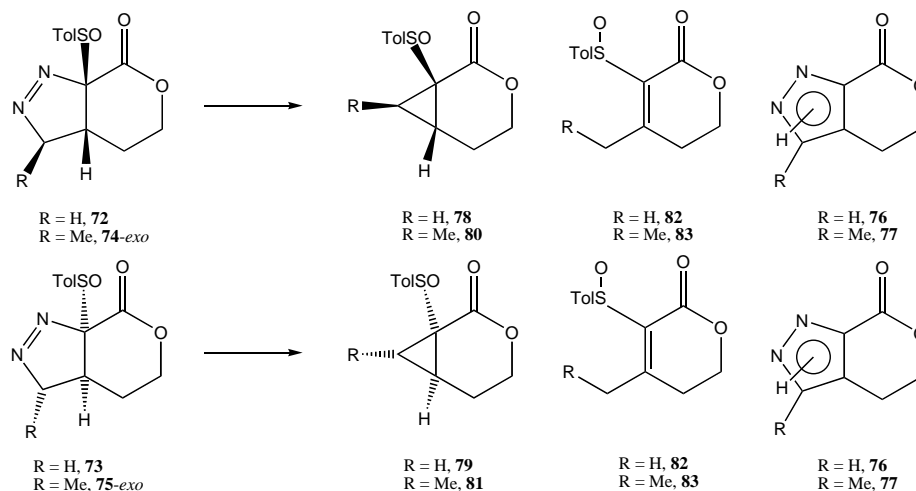
Esquema 4.6 Descomposición térmica de las pirazolinas **72-75-*exo***

Como ya se mencionó, el tratamiento de sulfonilfuropirazolinas con cantidades subestequiométricas de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ representa un método eficiente para la obtención de los correspondientes ciclopropanos. Basados en estos antecedentes, decidimos llevar a cabo un estudio acerca de la reacción de extrusión de nitrógeno mediante el tratamiento de las pirazolinas **72-75-*exo*** con $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ bajo diferentes condiciones.

Los resultados de dicho estudio se presentan en la Tabla 10. Cuando la pirazolina **72** se trató con 0.5 equivalentes de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ a temperatura ambiente en THF, se observó en 10 min, la formación del ciclopropano identificado como **78** y la *p*-tolilsulfonil-4-metil-5,6-dihidropirán-2-ona **82** en una proporción 70:30, respectivamente. Bajo estas condiciones no se observó la formación del pirazol **76**, lo

que indica que la extrusión de nitrógeno está totalmente favorecida en presencia del $\text{Yb}(\text{OTf})_3$.

Tabla 10. Descomposición de las pirazolinas **72-75-*exo*** bajo condiciones térmicas y en presencia de ácidos de Lewis



Exp.	Pirazolina	Disolv.	Ácido de Lewis (equiv)	T, °C	t	Productos (proporción) ^a	Rend. %
1	72	Tolueno		100	30 min	76	97
2	73	Tolueno		100	30 min	76	97
3	72	THF	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (0.5)	25	10 min	78(70)82(30)	66 ^b
4	73	THF	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (0.5)	25	10 min	79(70)82(30)	65 ^b
5	72	THF	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (0.5)	-40	24 h	78(80)82(20)	73 ^b
6	73	THF	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (0.5)	-40	24 h	79(80)82(20)	70 ^b
7	72	THF	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (1)	25	10 min	78(70)82(30)	66 ^b
8	73	THF	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (1)	25	10 min	79(70)82(30)	65 ^b
9	72	THF	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (3)	25	10 min	78(70)82(30)	66 ^b
10	73	THF	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (3)	25	10 min	79(70)82(30)	65 ^b
11	72	THF	ZnBr_2	25	20 min	----	---

12	74-<i>exo</i>	Tolueno		100	30 min	77	97
13	75-<i>exo</i>	Tolueno		100	30 min	77	97
14	74-<i>exo</i>	THF	Yb(OTf) ₃ (0.5)	25	1 h	80(45)83(55)	37 ^b
15	75-<i>exo</i>	THF	Yb(OTf) ₃ (0.5)	25	3 h	81(45)83(55)	35 ^b
16	74-<i>exo</i>	THF	Yb(OTf) ₃ (0.5)	-20	48 h	80(40)83(50)77(10)	
17	75-<i>exo</i>	THF	Yb(OTf) ₃ (0.5)	-20	48 h	81(40)83(50)77(10)	
18	74-<i>exo</i>	THF	Yb(OTf) ₃ (1)	25	30 min	80(45)83(55)	37 ^b
10	75-<i>exo</i>	THF	Yb(OTf) ₃ (1)	25	30 min	81(45)83(55)	35 ^b
20	74-<i>exo</i>	THF	Yb(OTf) ₃ (3)	25	30 min	80(45)83(55)	37 ^b
21	75-<i>exo</i>	THF	Yb(OTf) ₃ (3)	25	30 min	81(45)83(55)	35 ^b
22	74-<i>exo</i>	THF	ZnBr ₂	25	20 min	-----	
23	74-<i>exo</i>	THF	Eu(fod) ₃ (1)	25	3 d	77	97

^aDeterminado por ¹H RMN. ^bRendimiento del ciclopropano aislado.

Con el propósito de aumentar la proporción del ciclopropano, se disminuyó la temperatura de reacción. A -40 °C el tiempo de reacción aumenta considerablemente y la mezcla ciclopropano/olefina alcanza una relación 80:20, pero desafortunadamente, a más baja temperatura la reacción no procede. Por otro lado, tanto la quimioselectividad como la velocidad de reacción son independientes del número de equivalentes de Yb(OTf)₃. El aumento en el número de equivalentes del ácido de Lewis sólo provoca la descomposición de la olefina. El mismo comportamiento se observó cuando la reacción se realizó con la pirazolina **73**.

Cuando la reacción se llevó a cabo con las pirazolinas **74-*exo*** y **75-*exo*** se observó una disminución en la reactividad en comparación con las pirazolinas **72** y **73**. Por otro lado, la quimioselectividad se invirtió, siendo mayoritaria la olefina **83**. A -20 °C la reacción se completa entre 48-53 h manteniéndose la misma proporción olefina/ciclopropano y además se observó la formación del correspondiente pirazol, tal vez debido al tiempo que permanece la pirazolina en solución. Finalmente, un aumento en el número de equivalentes de Yb(OTf)₃ provoca un aumento en la velocidad de reacción en ambas pirazolinas.

Contrario a lo observado con las pirazolinas **72-75-*exo***, los ciclopropanos resultantes de la reacción de extrusión de nitrógeno presentan gran estabilidad, por lo que es posible su purificación, ya sea por cristalización o cromatografía. Sin embargo, todos los intentos por aislar las olefinas **82** y **83** fueron infructuosos debido a su inestabilidad. Además, cuando las reacciones se llevaron a cabo con más de un equivalente de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ su descomposición es aún más rápida.

Con el fin de incrementar la proporción de ciclopropano, se probaron el ZnBr_2 y el $\text{Eu}(\text{fod})_3$ como ácidos de Lewis, pero no se obtuvieron los resultados esperados. Cuando la reacción se llevó a cabo en presencia de ZnBr_2 únicamente se observaron productos de descomposición, mientras que con $\text{Eu}(\text{fod})_3$ se obtuvo el correspondiente pirazol.

4.5 ASIGNACIÓN CONFIGURACIONAL DE LOS PRODUCTOS OBTENIDOS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS ESTEREOQUÍMICOS

Una vez que se obtuvieron las pirazolinas **72-75-*exo*** a través de la cicloadición 1,3-dipolar de (+)-**1** con diazometano y diazoetano y se realizó su transformación en los correspondientes ciclopropanos **78-81**, se llevó a cabo un estudio tanto para asignar la configuración absoluta a cada uno de los compuestos obtenidos como para determinar el curso estereoquímico mediante el cual transcurren las reacciones de cicloadición y de extrusión.

Las configuraciones absolutas de la (*S_S*)-1-(*p*-tolilsulfinil)-3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-ona **78** y de la (*S_S*)-7-metil-1-(*p*-tolilsulfinil)-3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-ona **80** se establecieron inequívocamente mediante análisis por difracción de rayos-X como (1*R*,6*R*) y (1*R*,6*R*,7*R*), respectivamente (Figura 4.2).

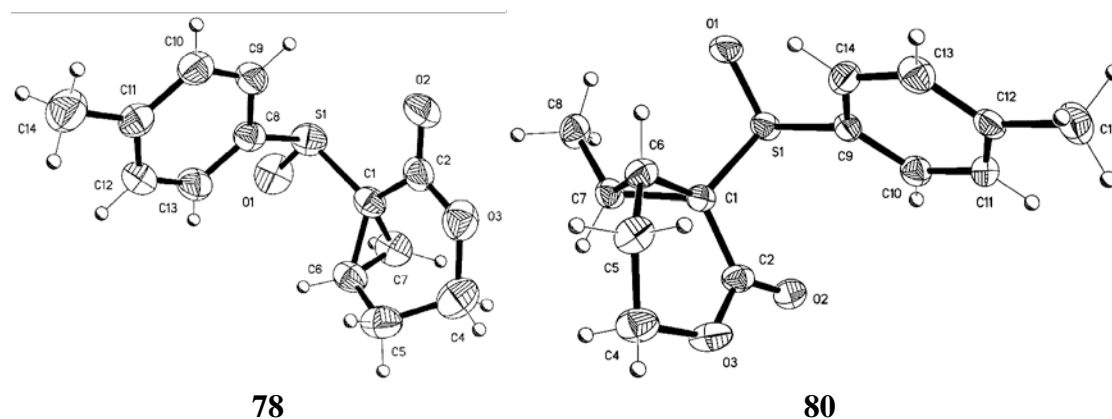


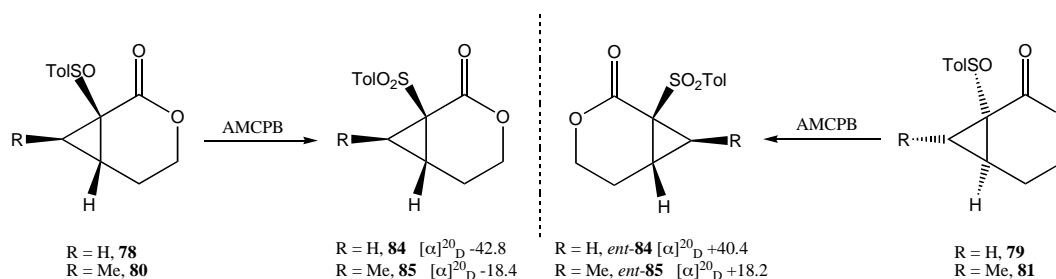
Figura 4.2 Estructura de rayos-X de **78** y **80**

La asignación configuracional de los ciclopropanos **79** y **81** se llevó a cabo mediante correlación química a través de la oxidación de los sulfinilciclopropanos **78** y **80** a los correspondientes sulfonilciclopropanos (Esquema 4.7).

El tratamiento por separado de los sulfinilciclopropanos **78** y **79** con dos equivalentes de AMCPB condujo a la formación de los sulfonilciclopropanos **84** y *ent*-**84**. La suposición de que ambos compuestos son enantiómeros se confirmó mediante sus valores de rotación óptica, siendo -42.8° para **83** y $+40.4^\circ$ para *ent*-**84**.

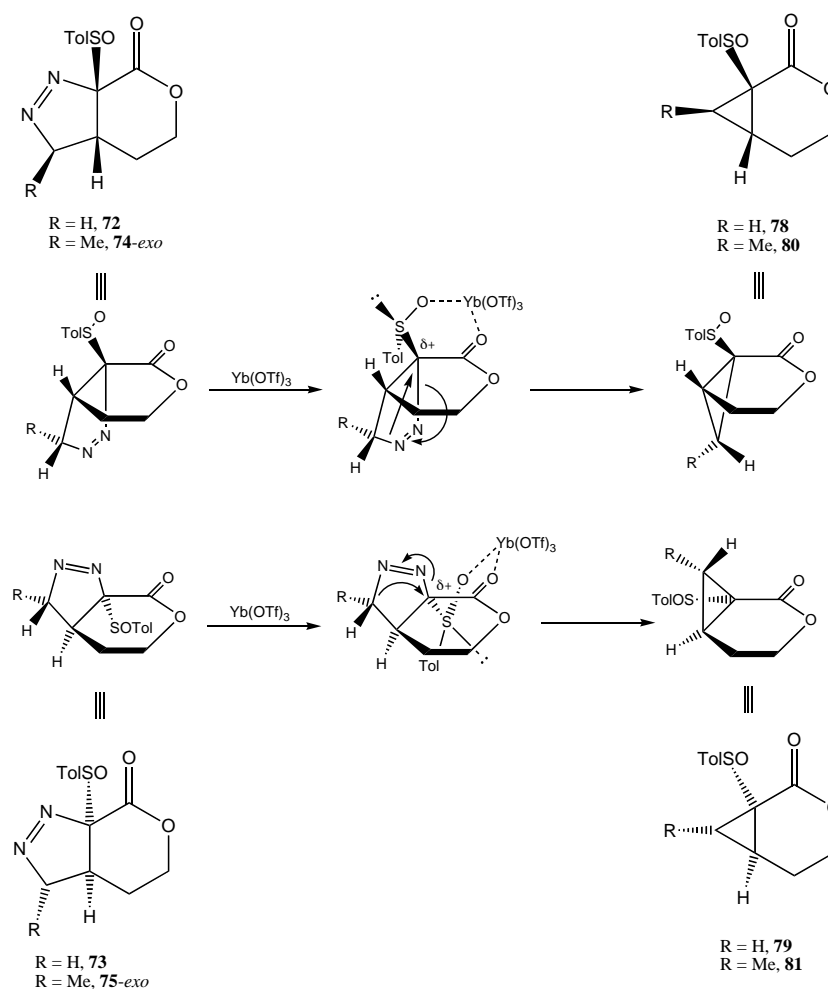
El mismo tratamiento se llevó a cabo con los sulfinilciclopropanos **80** y **81**, observándose un comportamiento similar. Los sulfonilciclopropanos **85** y *ent*-**85** resultantes de la reacción de oxidación presentan valores de rotación óptica -18.4° y $+18.2^\circ$ respectivamente.

Por los resultados anteriormente expuestos, se puede afirmar que el sulfinilciclopropano **79** presenta una configuración absoluta (1*S*,6*S*), mientras que para **81** es (1*S*,6*S*,7*S*), opuestas a **78** y **80**, respectivamente.



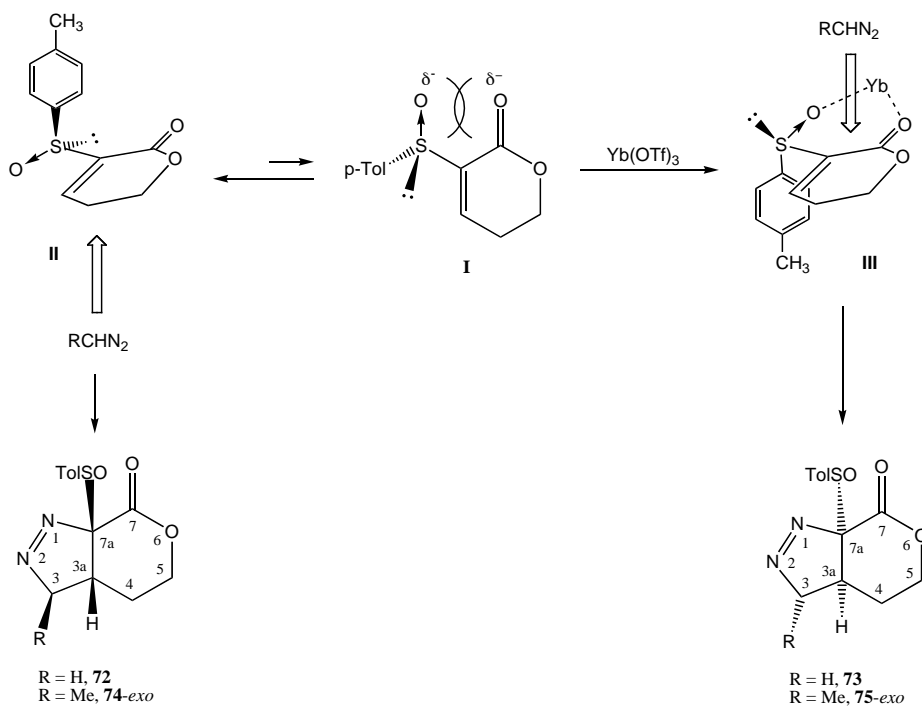
Esquema 4.7 Correlación química para determinar la configuración absoluta de **78** y **80**

Una vez que se asignaron las configuraciones absolutas de todos los ciclopropanos, fue posible establecer la configuración absoluta de las pirazolinas precursoras. En estudios previos, se ha informado el mecanismo mediante el cual procede la reacción de ciclopropanación estereoselectiva con $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ a partir de pirazolinas. Inicialmente, el metal forma una especie quelatada con los oxígenos sulfinílico y carbonílico, lo cual incrementa la deficiencia electrónica en el C- α a los grupos electroattractores, provocando la migración concertada del carbono adyacente al nitrógeno de la pirazolina. Mediante este proceso, la formación de ciclopropanos se lleva a cabo con retención de la configuración. El Esquema 4.8 describe el mecanismo propuesto mediante el cual ocurre la reacción de extrusión de nitrógeno de las pirazolinas **72-75-*exo***. Acorde a este razonamiento, para que los sulfinilciclopropanos **78-81** presenten las configuraciones absolutas mencionadas, la reacción de extrusión debe ocurrir a partir de las sulfinilpirazolinas que guarden la misma estereoquímica, dado que la reacción transcurre con retención de la configuración.



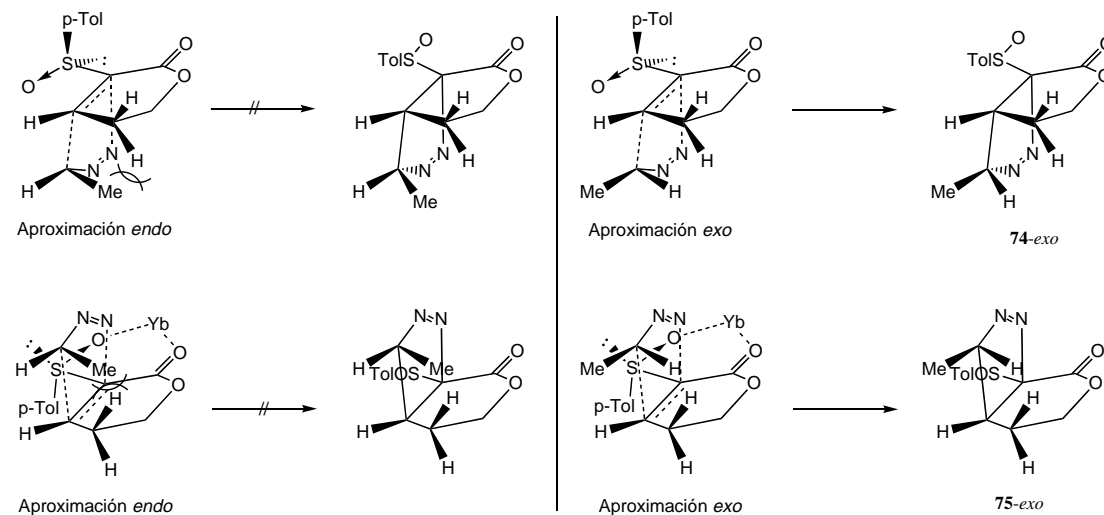
Esquema 4.8 Curso estereoquímico de la reacción de extrusión de nitrógeno

Las configuraciones absolutas asignadas a cada una de las pirazolinas se basaron en el razonamiento propuesto del curso estereoquímico de la cicloadición 1,3-dipolar de diazoalcanos a (+)-**1**. La selectividad π -facial observada en las reacciones de (+)-**1** con diazometano y diazoetano se dedujo por su comportamiento conformacional esperado. En el Esquema 4.9 se describe la que presumiblemente es la conformación más estable alrededor del enlace C-S. La repulsión electrostática entre los oxígenos sulfinílico y carbonílico desestabiliza el rotámero **I** y favorecen la conformación *s-cis* (**II**), por lo tanto, la cara por la que se aproxima el diazometano o diazoetano es aquella en la que las interacciones estéricas son mínimas (C_{α} -*si*), formándose los aductos **72** y **74-*exo***. Cuando la reacción se llevó a cabo en presencia de $Yb(OTf)_3$ la conformación *s-trans* es la preferida debido a la formación de la especie quelatada **III**. Este cambio en el arreglo espacial del grupo *p*-Tol- provoca que el acercamiento del diazometano o diazoetano a (+)-**1** sea por la cara C_{α} -*re*, invirtiéndose la selectividad π -facial y generando los aductos **73** y **75-*exo***.



Esquema 4.9 Curso estereoquímico de la cicloadición 1,3-dipolar de diazoalcanos

La reactividad *exo* que se presenta en las reacciones de cicloadición con diazoetano, se debe probablemente a interacciones estéricas entre el metilo del dipolo y el C-4 de (+)-**1**. En el Esquema 4.10 se representan las dos posibles aproximaciones del diazoetano a la cara menos impedida de (+)-**1** o bien (+)-**1**/Yb(OTf)₃.



Esquema 4.10 Aproximación favorecida de diazoetano a (+)-**1**

En la aproximación *endo*, las interacciones estéricas Me/CH₂ impiden la formación del correspondiente aducto, mientras que las interacciones Me/H son lo

suficientemente débiles como para favorecer la aproximación del diazoetano al dipolarófilo para generar los aductos **74-*exo*** y **75-*exo***.

Adicionalmente al razonamiento del curso de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar y de extrusión de nitrógeno para formar los correspondientes ciclopropanos, es importante analizar tanto el desarrollo de la reacción de extrusión de nitrógeno para generar las olefinas **82** y **83** como el de la formación de los pirazoles **76** y **77** (Tabla 10) con el fin de interpretar la quimioselectividad observada dependiendo de las condiciones empleadas en el proceso de transformación de las pirazolininas resultantes de las reacciones de cicloadición.

Como ya se mencionó anteriormente, la asociación del Yb(OTf)₃ a los oxígenos sulfinílico y carbonílico de las pirazolininas favorece la formación de los correspondientes ciclopropanos. Cuando la asociación del metal se lleva a cabo en el N-2 de las pirazolininas, la disminución de la densidad electrónica en el C-3 facilita el rompimiento del enlace N(2)-C(3), formando ya sea el carbocatión primario (para **72** y **73**) o secundario (para **74-*exo*** y **75-*exo***), el cual evoluciona al carbocatión más estable por migración de hidrógeno. Estas especies, permiten que la extrusión de nitrógeno se realice fácilmente dando origen a las olefinas **82** y **83** (Esquema 4.11).

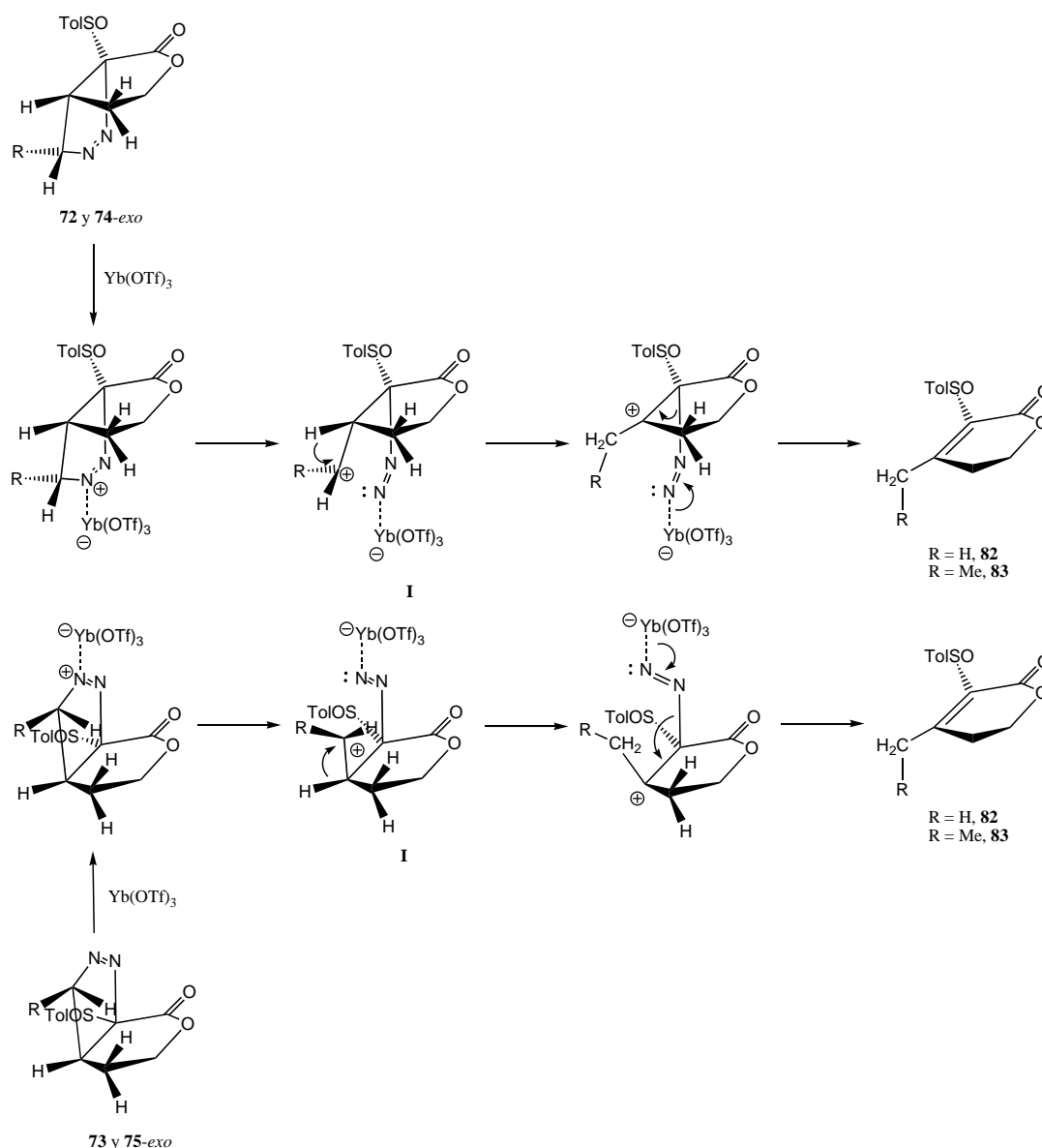
Finalmente, el curso de la descomposición de las pirazolininas bajo condiciones térmicas puede racionalizarse si se asume que el sistema bicíclico de los compuestos **72-75-*exo*** adopta la conformación más estable en la que el oxígeno del grupo sulfinilo se encuentra cercanamente eclipsado con el H-3. Así mediante este estado de transición, la cicloeliminación de ácido *p*-toluensulfénico se lleva a cabo fácilmente, generando los correspondientes pirazoles **76** y **77** (Esquema 4.12)

De los resultados obtenidos de las reacciones de descomposición de las pirazolininas **72-75-*exo*** bajo diferentes condiciones (Tabla 10) y del razonamiento del curso de las reacciones que involucran la formación de cada uno de los productos obtenidos se desprende lo siguiente:

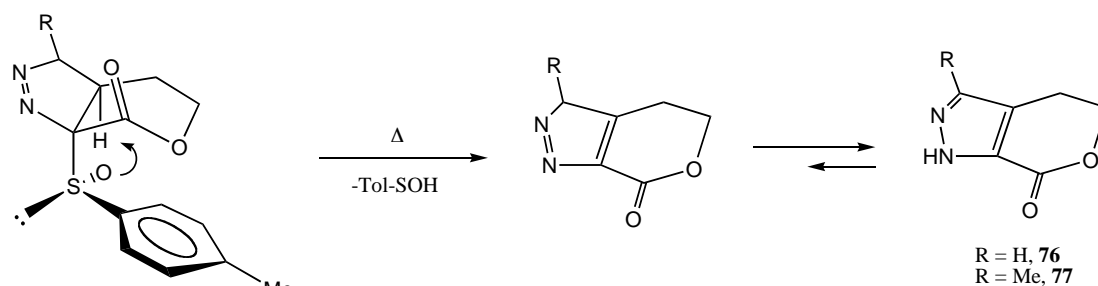
- a) Bajo condiciones térmicas, la formación de los correspondientes pirazoles depende exclusivamente de la conformación más estable de las pirazolininas, en donde el oxígeno sulfinílico y el H-3 se encuentran cercanamente eclipsados, favoreciendo la eliminación de ácido *p*-toluensulfénico (Esquema 4.12).
- b) La formación de los correspondientes ciclopropanos depende exclusivamente de la deficiencia electrónica en el C-7a de las pirazolininas, ya que esto favorece la migración concertada del C-3. Por otro lado, la formación de las olefinas **82** y **83** depende de la deficiencia electrónica en el C-3 de las pirazolininas, provocando la extrusión de nitrógeno con formación de un enlace π . Cuando las reacciones se llevan a cabo en presencia de Yb(OTf)₃, la asociación más efectiva es aquella en la que los oxígenos sulfinílico y carbonílico quelatan al metal, observándose una proporción ciclopropano/olefina de hasta 80:20 con las pirazolininas **72** y **73**. Sin embargo, cuando la reacción se lleva a cabo con las pirazolininas **74-*exo*** y **75-*exo*** la migración del C-3 para la formación de los

ciclopropanos es más difícil debido a razones estéricas, y por este motivo se observa una mayor proporción de la olefina **83** con respecto a la de los ciclopropanos. El aumento en el número de equivalentes de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ no provoca un cambio en la proporción ciclopropano/olefina, debido tal vez, a que la asociación del metal se lleva a cabo rápidamente una vez que se adiciona a los sustratos.

- c) El bajo poder quelatante del $\text{Eu}(\text{fod})_3$ no provoca una disminución suficiente de la densidad electrónica tanto en el C-7a como en el C-3 como para conducir a la formación ya sea de los ciclopropanos o de las olefinas.



Esquema 4.11 Formación de las olefinas **82** y **83**.



Esquema 4.12 Formación de los pirazoles **76** y **77**

4.6 OXIDACIÓN DE LOS ADUCTOS CON AMCPB

Como es bien conocido, los ciclopropanos son intermediarios extremadamente versátiles dentro de la química orgánica sintética debido a su reactividad.^{63,64} Por otro lado, esta clase de cicloalcanos se encuentra presente como la base estructural en una gran variedad de productos naturales y sintéticos con importantes aplicaciones farmacéuticas.⁶⁵ Por tal motivo, nuestro interés en las reacciones de descomposición de las pirazolininas se enfocó principalmente hacia la obtención de los ciclopropanos.

Una vez que se analizó el curso de la reacción de extrusión de nitrógeno en presencia de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, decidimos dirigir nuestras investigaciones hacia la formación exclusiva o predominante de los ciclopropanos.

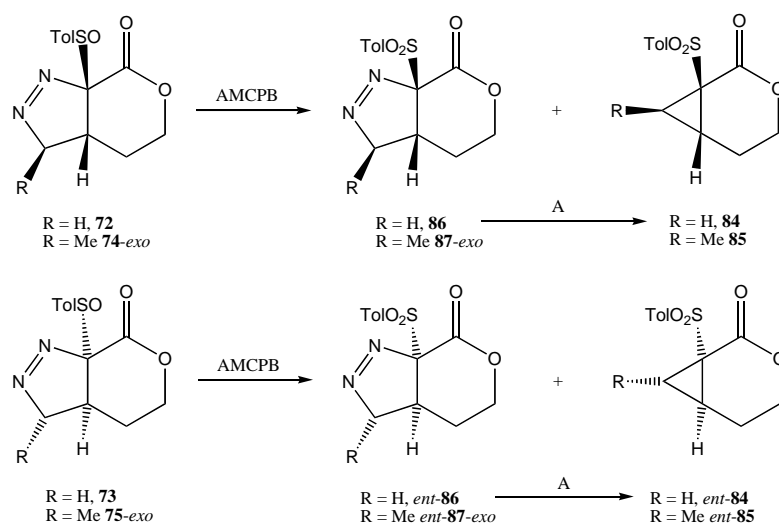
Tomando en cuenta que la formación de los correspondientes ciclopropanos a partir de las pirazolininas **72-75-*exo*** depende exclusivamente de la deficiencia electrónica del C- α a los grupos electroattractores y que dicha deficiencia se incrementa cuando el $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ se quelata a los oxígenos sulfinílico y carbonílico, decidimos oxidar las sulfinilpirazolininas a sulfonilpirazolininas, previo al tratamiento con el ácido de Lewis, con el objetivo de incrementar aún más la deficiencia electrónica en el C-7a y facilitar la migración del C-3 necesaria para la formación del respectivo carbociclo de tres miembros.

En la Tabla 11 se presentan los resultados del tratamiento de las pirazolininas **72**, **73**, **74-*exo*** y **75-*exo*** con AMCPB. Cuando la pirazolinina **72** se trató con 2 equivalentes del perácido a 0 °C se observó la desaparición del material de partida en

63. a) Gnad, F.; Reiser, O. *Chem Rev.* **2003**, *103*, 1603. b) Reissig, H. U.; Zimmer, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151. c) Lebel, H.; Marcoux, J. F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977. d) Reichelt, A.; Martin, S. F. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 433. e) Yu, M.; Pagenkopf, B. L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 321. f) Wong, H. N. C.; Hon, M. Y.; Tse, C. W.; Yip, Y. C. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 165.
64. a) Ogoshi, S.; Nagata, M.; Kurosawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5350. b) Liu, L.; Montgomery, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5348. c) Ma, S.; Zhang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 183.
65. Faust, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2251.

24 horas, dando una mezcla 70:30 de la sulfonilpirazolina **86** y el sulfonilciclopropano **84**. Sin embargo, cuando la reacción continúa durante 6 horas más, es posible obtener a **84** como único producto con rendimiento del 77%. Por otro lado, si la reacción se detiene a las 24 horas y se adicionan 0.5 equivalentes de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ la transformación al correspondiente sulfonilciclopropano ocurre en 5 min. y con rendimiento cuantitativo.

Tabla 11. Tratamiento de las pirazolinas **72-75-*exo*** con AMCPB



Exp.	Pirazolina	T, °C	t	Productos (Proporción) ^a	A	Producto (Rend. %)
1	72	0	30 h	84		84 (77)
2	72	0	24 h	86 (70) 84 (30)	$\text{Yb}(\text{OTf})_3^b$	84 (100)
3	73	0	24 h	<i>ent-86</i> (70) <i>ent-84</i> (30)	$\text{Yb}(\text{OTf})_3^b$	<i>ent-84</i> (95)
4	74-<i>exo</i>	0	7 d	85 (78) 77 (22)		85 (65)
5	75-<i>exo</i>	0	7 d	<i>ent-85</i> (78) 77 (22)		<i>ent-85</i> (65)
6	74-<i>exo</i>	25	19 h	85 (78) 77 (22)		85 (65)
7	75-<i>exo</i>	25	19 h	<i>ent-85</i> (78) 77 (22)		<i>ent-85</i> (65)

^a Determinada por ^1H RMN. ^b Condiciones: 0.5 equiv de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ en THF, t. a., 5 min.

Un comportamiento similar se observó cuando la reacción se llevó a cabo con la pirazolina **73** para obtener el sulfonilciclopropano *ent-84*. Por otro lado, cuando las pirazolinas **74-*exo*** y **75-*exo*** se trataron con AMCPB, a 0 °C, no se observaron las sulfonilpirazolinas, en lugar de ello, se observó desde el inicio de la reacción una mezcla de los correspondientes sulfonilciclopropanos, **85** y *ent-85*, y el pirazol **22**. El consumo total del material de partida se llevó a cabo en 7 días, obteniéndose una mezcla 78:22 de sulfonilciclopropano/pirazol. El aumento de la temperatura a 25 °C provoca una disminución considerable del tiempo de reacción sin verse alterada la proporción sulfonilciclopropano/pirazol.

La configuración absoluta de los sulfonilciclopropanos obtenidos a partir de las sulfinilpirazolinas se determinó por comparación de los valores de rotación óptica y de los datos espectroscópicos de aquellos sulfonilciclopropanos obtenidos por oxidación de los sulfinilciclopropanos correspondientes.

4.7 CONCLUSIONES

De los resultados anteriores se puede concluir lo siguiente:

La reacción de cicloadición 1,3-dipolar térmica entre (+)-**1** y diazometano o diazoetano para obtener las pirazolinas **72** y **74-*exo*** transcurre con completa selectividad π -facial y excelentes rendimientos. La selectividad π -facial puede ser explicada en base al comportamiento conformacional del dipolarófilo. La conformación más estable es aquella en que la repulsión electrostática de los átomos de oxígeno sulfinílico y carbonílico es mínima (*s-cis*), favoreciendo la aproximación de los dipolos a este rotámero por la cara en donde las interacciones con el grupo *p*-tolilo son mínimas. Cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de Yb(OTf)₃, la conformación preferida es la *s-trans* debido a la formación de especies quelatadas. El cambio en el arreglo espacial del grupo *p*-tolilo provoca la inversión de la selectividad π -facial, obteniéndose los aductos **73** y **75-*exo*** con buenos rendimientos y excesos diastereoisoméricos del 60% y > 80% respectivamente. Por otro lado, la selectividad *endo-*exo** de las cicloadiciones con diazoetano también es completa, observándose sólo los aductos resultado de la aproximación *exo*. Los factores estéricos pueden ser responsables de la selectividad observada, ya que mientras que en la aproximación *endo* el estado de transición se encuentra desestabilizado debido a las interacciones entre el C-5 del dipolarófilo y el CH₃- del dipolo, en la aproximación *exo* no existen factores que lo desestabilicen.

A pesar de que la obtención de los pirazoles **76** y **77** no representa ningún beneficio en síntesis asimétrica, a la fecha no existe ningún método de preparación para dichos compuestos, por lo que mediante la cicloadición 1,3-dipolar entre el fácilmente disponible (\pm)-**1** y diazometano o diazoetano y posterior calentamiento de las pirazolinas resultantes es posible obtenerlos con excelentes rendimientos.

La reacción de extrusión de nitrógeno de las sulfinilpirazolinas en presencia de Yb(OTf)₃, para obtener los correspondientes ciclopropanos, transcurre con retención de la configuración con rendimientos que van de buenos a moderados. Bajo estas condiciones, la reacción conlleva a la formación de las olefinas **82** y **83**, siendo éstas los productos mayoritarios cuando la reacción se lleva a cabo con las pirazolinas **74-*exo*** y **75-*exo***. Sin embargo, cuando las sulfinil pirazolinas se tratan con AMCPB, se obtienen los correspondientes sulfonilciclopropanos con rendimientos que van de buenos a excelentes. Este comportamiento proporciona evidencia suficiente de que la formación de los ciclopropanos depende de deficiencia electrónica en el C-7a de las pirazolinas.

El presente estudio demuestra que esta metodología es eficiente para preparar ciclopropanos derivados de piranonas enantioméricamente puros.

CICLOADICIONES CON NITRONAS

5.1 Antecedentes

5.2 Reacciones de (+)-1 con la α -fenil-N-metilnitrona

5.3 Reacciones de (+)-1 con el 5-óxido de la 11H-dibenzo[b,e]azepina

5.4 Transformación de los aductos

5.5 Conclusiones

5.1 ANTECEDENTES

Durante años, las reacciones con nitronas han constituido una parte importante en la historia de las reacciones de cicloadición. Las cicloadiciones 1,3-dipolares de nitronas con alquenos han recibido considerable atención en síntesis asimétrica durante los últimos 20 años.^{4,6,66} Una de las razones por las que las nitronas han tenido gran éxito en síntesis es que, contrario a la mayoría de los dipolos 1,3, muchas nitronas son compuestos estables que no requieren formación *in situ*. Dicha cicloadición representa uno de los métodos más generales para la síntesis de oxazolidinas, las cuales debido a la labilidad del enlace N-O bajo condiciones reductoras suaves, han sido extensamente empleadas como equivalentes sintéticos de β-aminoalcoholes en un gran número de síntesis de distintos tipos de productos naturales tales como alcaloides, aminoácidos y aminoazúcares.⁶⁷

Según la clasificación de Huisgen,¹ las nitronas son dipolos de tipo alílico que pueden representarse mediante las formas resonantes mostradas en la Figura 5.1, siendo las más estables por poseer el octeto electrónico completo.

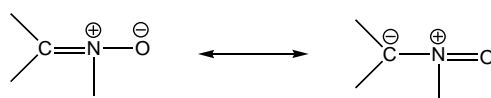


Figura 5.1 Estructuras resonantes de las nitronas

Las cicloadiciones con nitronas pertenecen al tipo II de la clasificación de Sustmann,⁵ en la que las interacciones más importantes corresponden tanto al HOMO_{dipolo}-LUMO_{dipolarófilo} como al LUMO_{dipolo}-HOMO_{dipolarófilo}. El que se dé una u otra interacción depende tanto de la naturaleza del dipolo como del dipolarófilo. Así, cuanto mayor es el carácter atractor de electrones del sustituyente presente en el dipolarófilo, más se favorece la interacción HOMO_{dipolo}-LUMO_{dipolarófilo}. Esto se debe a que disminuye la energía del LUMO_{dipolarófilo} y por tanto, la diferencia de energía entre el HOMO_{dipolo} y el LUMO_{dipolarófilo}, estabilizando así el estado de transición y por consiguiente, aumentando la reactividad (Figura 5.2).⁶⁸

66. Frederickson, M. *Tetrahedron* **1997**, 53, 403.

67. a) Tufariello, J. J. *Acc. Chem. Res.* **1979**, 12, 396. b) Brogini, G. *Synthesis* **1999**, 905.

68. Tufariello, J. J. en *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Padwa, A.; Ed. Wiley, New York, NY, **1984**; Vol. 2, pp 102-104.

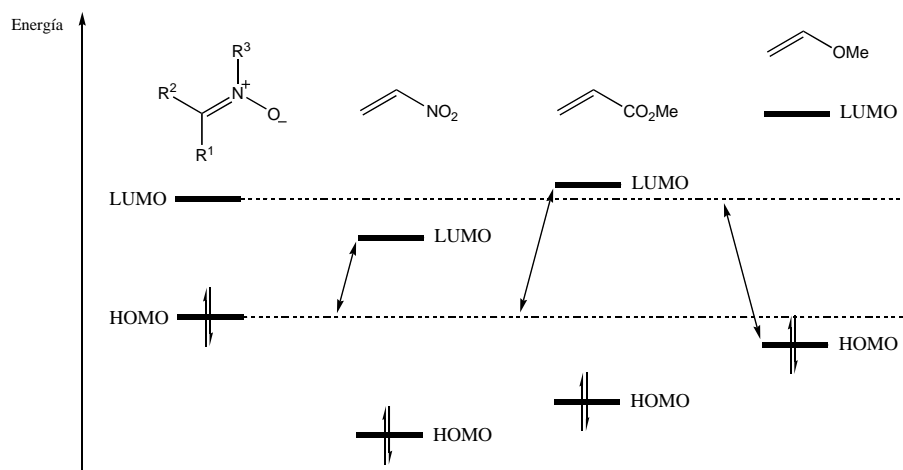
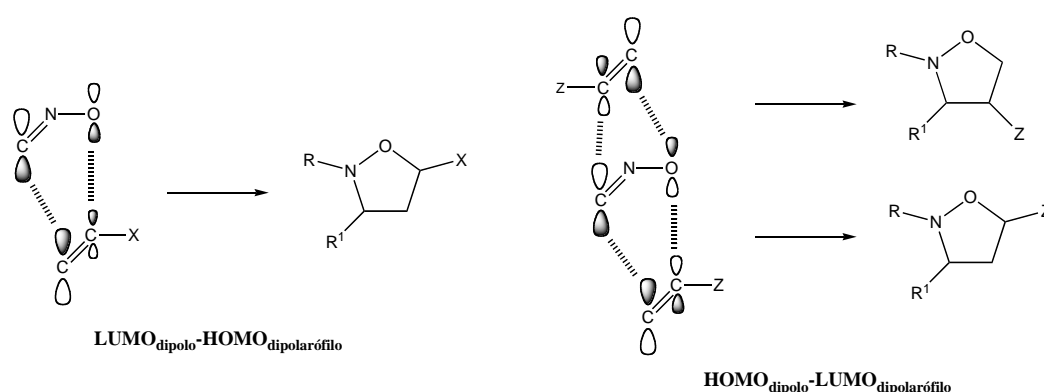


Figura 5.2 Cicloadiciones 1,3-dipolares con nitronas

Una vez determinado cual es el par HOMO-LUMO que presenta la menor diferencia energética y por tanto cual es la interacción dominante, la teoría de perturbaciones nos permite predecir la regioselectividad de las cicloadiciones, considerando la magnitud de los coeficientes de los orbitales en los centros de reacción y emparejando los mayores coeficientes de uno y otro componente. Así, cuando la cicloadición está controlada por la interacción $\text{LUMO}_{\text{dipolo}}\text{-HOMO}_{\text{dipolarófilo}}$ se deben obtener únicamente las isoxazolinas 5-sustituídas (Esquema 5.1) debido a la gran diferencia entre los coeficientes atómicos del dipolo.⁶⁹ Sin embargo, para olefinas deficientes de electrones, en las que la interacción dominante es $\text{HOMO}_{\text{dipolo}}\text{-LUMO}_{\text{dipolarófilo}}$, la obtención de las isoxazolinas 4- ó 5-sustituídas no es fácil de predecir, puesto que generalmente la diferencia entre los coeficientes atómicos en el HOMO del dipolo es pequeña (Esquema 5.1).

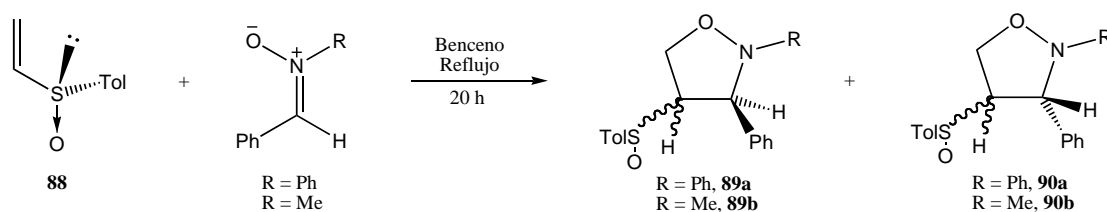


Esquema 5.1 Regioselectividad de las cicloadiciones con nitronas

69. a) Houk, K. N.; Sims, J.; Duke Jr., R. E.; Strozier, R. W.; George, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7287. b) Houk, K. N.; Sims, J.; Watts, C. R.; Luskus, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7301.

La importancia que representan la cicloadiciones 1,3-dipolares con nitronas en síntesis asimétrica se ha visto reflejada en el gran número de trabajos que existen a la fecha, entre los que es posible encontrar cicloadiciones con nitronas cíclicas y acíclicas quirales, con dipolarófilos quirales, organocatalíticas, catalizadas con metales, empleando auxiliares quirales o bien cicloadiciones intramoleculares asimétricas.³

Al igual que los diazoalcanos, las nitronas son los dipolos 1,3 más estudiados, lo cual puede deberse a su gran estabilidad y al interés de las isoxazolidinas en síntesis orgánica. En la primera cicloadición descrita de nitronas a vinil sulfóxidos, Koizumi, reporta excelentes resultados.¹⁸ En dicha investigación, los excesos diastereoisoméricos que se lograron en la reacción del (*R*)-(+)-*p*-tolil vinil sulfóxido **88** con la *N*-metil- y la *N*-fenil- α -fenilnitrona (Esquema 5.2), pusieron de manifiesto la eficacia del grupo sulfínico como inductor quiral en este tipo de reacciones. Además, la obtención de un único regioisómero que procede del ataque del oxígeno de la nitrona sobre el carbono β respecto del sulfóxido revela el fuerte efecto director del grupo sulfínico.



Esquema 5.2 Adición de *N*-metil y *N*-fenil- α -fenilnitrona al vinil sulfaxido **88**

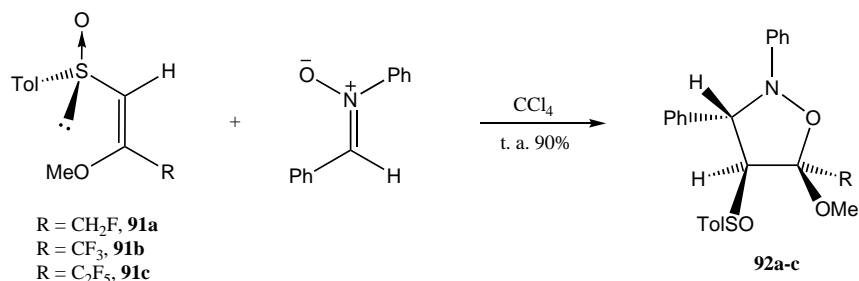
La excelente regioselectividad encontrada en este primer trabajo se confirmó en el resto de antecedentes sobre adiciones de nitronas a vinil sulfóxidos.^{19,20,21,70,71}

De las investigaciones descritas hasta ahora acerca de las adiciones de nitronas a vinil sulfóxidos, se han obtenido una gran variedad de resultados. De dichos resultados se puede decir que la selectividad π -facial depende tanto de la sustitución como de la estereoquímica del dipolarófilo. Cuando el vinil sulfóxido no presenta ningún sustituyente se obtiene, como aducto mayoritario, el que procede del ataque de la nitrona por la cara menos impedida del doble enlace en la conformación que presenta el oxígeno sulfínico en disposición *s-trans* (Esquema 5.2). Por otro lado, en el trabajo realizado por Bravo *et al.*²⁰ en el que llevan a cabo cicloadiciones con la *N*-fenil- α -fenilnitrona y éteres de enol de las 3-fluoro-1-sulfínico-2-propanonas, se observa que cuando el vinil sulfóxido presenta un sustituyente oxigenado en la posición β y su estereoquímica es *Z*, la reacción es totalmente diastereoselectiva.

70. Bened, A.; Durand, R.; Pioch, D.; Geneste, P.; Guimon, C.; Guillouzo, G. P.; Declercq, J. P.; Germain, G.; Briard, P.; Rambaud, J.; Roques, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1984**, 1.

71. Aggarwal, V. K.; Grainger, R. S.; Adams, H.; Spargo, P. L. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3481.

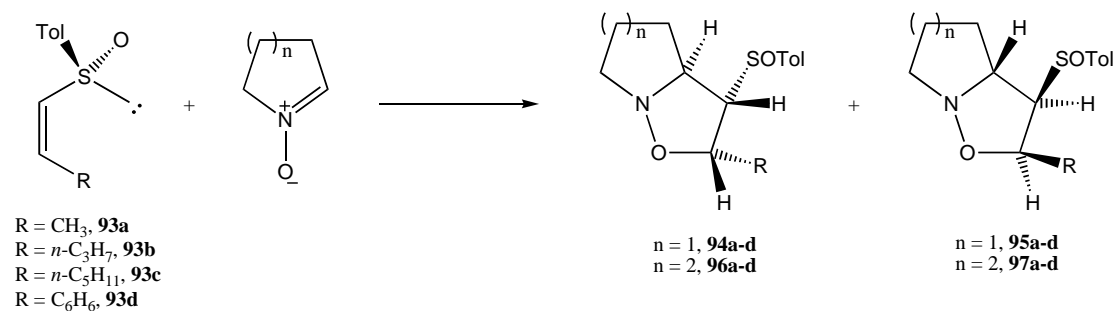
La isoxazolidina resultante proviene del ataque de la nitrona al sulfóxido por la cara que ocupa el par electrónico, asumiendo como conformación de partida la que posee el oxígeno sulfinílico en disposición *s-trans*, la cual sitúa a los átomos de oxígeno lo más alejados posible (Esquema 5.3)



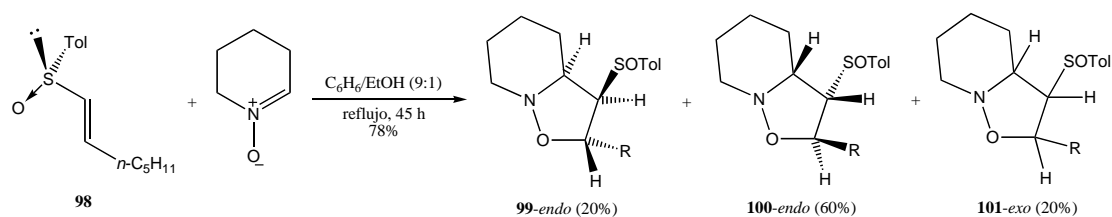
Esquema 5.3 Adición de la *N*-fenil- α -fenilnitrona a **91a-c**

Sin embargo, cuando el vinil sulfóxido presenta un sustituyente alquilo en posición β , se obtienen diferentes resultados dependiendo de la estereoquímica del alqueno.²¹ Cuando la estereoquímica es *Z*, las selectividades faciales son superiores a las obtenidas cuando se parte de vinil sulfóxidos *E* (*ed* \geq 74%-100%). Esto es debido a que cuando la estereoquímica del vinil sulfóxido es *Z*, el giro en torno al enlace C-S está mucho más restringido que cuando la estereoquímica del alqueno es *E* (Tabla 12 y Esquema 5.4)

Tabla 12. Adición de nitronas cíclicas a **93a-d**

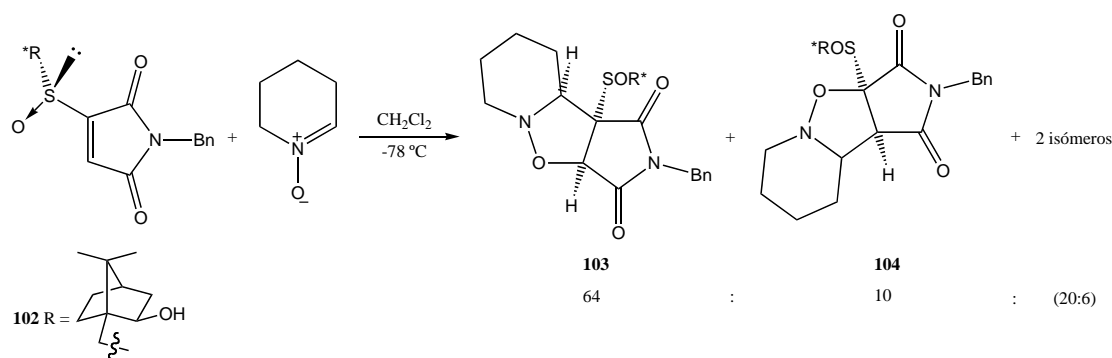


Exp.	R	n	Disolv.	T	t	Productos (proporción)
1	CH ₃	1	Et ₂ O	25 °C	17 d	94a (83) 95a (13)
2	<i>n</i> -C ₃ H ₇	2	Et ₂ O	25 °C	8 d	96b (94) 97b (6)
3	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	2	Et ₂ O	25 °C	8 d	96c (94) 97c (6)
4	C ₆ H ₅	2	Et ₂ O	25 °C	8 d	96d (94) 97d (6)
5	<i>n</i> -C ₃ H ₇	2	Et ₂ O/EtOH (9:1)	reflujo	70 h	96b (100)
6	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	2	Et ₂ O/EtOH (9:1)	reflujo	70 h	96c (100)



Esquema 5.4 Adición del 1-óxido de la 2,3,4,5-tetrahidropiridina a **98**

El primer trabajo sobre reacciones de nitronas con vinil sulfóxidos que presentan un grupo carbonilo en el doble enlace fue el descrito por Koizumi en 1991.¹⁹ Este autor estudió las reacciones de la sulfinilmaleimida indicada en el Esquema 5.5 con los 1-óxidos del 3,4-dihidro-2*H*-pirrol y de la 2,3,4,5-tetrahidropiridina. Con la primera se obtiene una mezcla de productos que no pueden separarse y con la segunda, se obtiene una mezcla de cuatro aductos, de los cuales pudo aislarse puro el mayoritario y trazas de uno de los minoritarios. La configuración absoluta del aducto mayoritario indica que el dipolo ataca preferentemente según el modo *endo* por la cara opuesta a la ocupada por el grupo *R, en la conformación *s-cis* del dipolarófilo (Esquema 5.5)

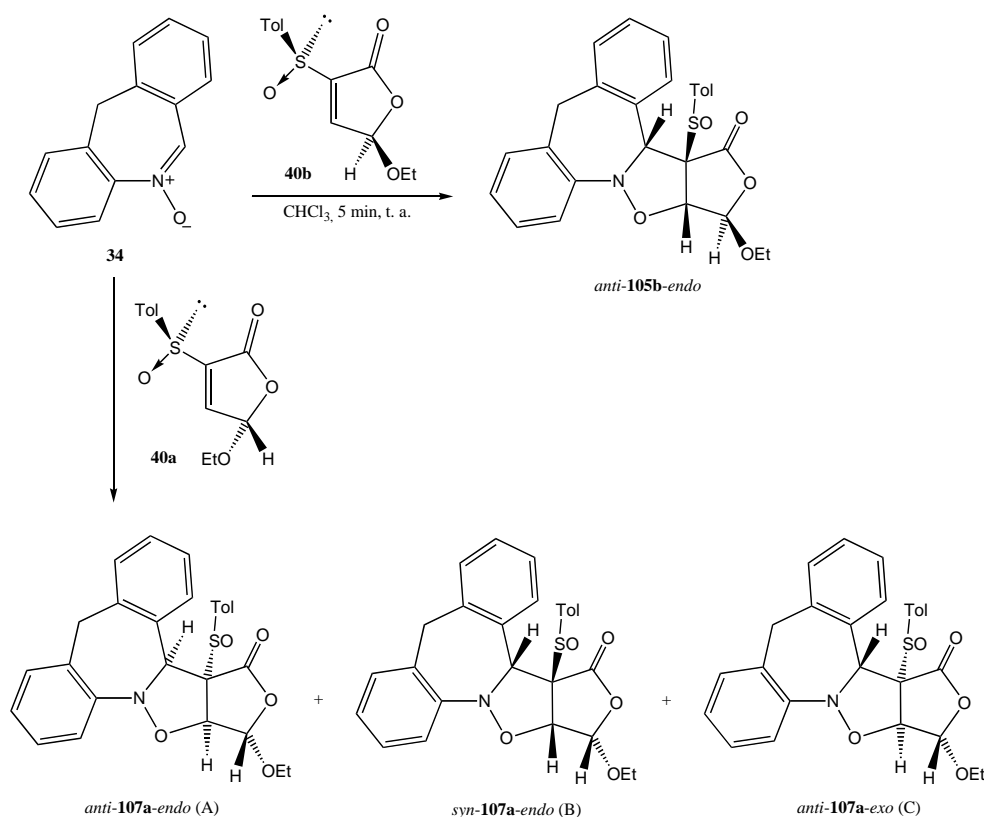


Esquema 5.5 Adición del 1-óxido de la 2,3,4,5-tetrahidropiridina a **102**

Por otro lado, más recientemente García Ruano *et al.* reportaron la adición del *N*-óxido de la 11*H*-dibenzo[*b,e*]azepina **34** a ambos epímeros en C-5 de la 3-*p*-tolilulfonil-5-etoxifuran-2(5*H*)-ona **40a** y **40b**.³¹ La selectividad π -facial y la selectividad *endo/exo* es completa cuando la reacción se llevó a cabo con el dipolarófilo **40b**, dando como único producto el *anti*-**105b-endo** (Esquema 5.6). Por otro lado, la cicloreversión observada permite obtener el aducto *anti*-**107a-endo** en buena proporción a partir de **40a** (Tabla 13). A través de esta metodología fue posible la obtención de pirroloazepinas altamente funcionalizadas vía las isoxazoloazepinas derivadas de dichas cicloadiciones.

En 2005, el mismo grupo de investigación llevó a cabo un estudio acerca del proceso de cicloreversión de las reacciones de **40a** y **40b** con nitronas cíclicas y acíclicas.³² Los mejores resultados se obtuvieron con la sulfonil furanona **40b**. Los aductos resultantes de las reacciones 1,3-dipolares sufren fácilmente cicloreversión y la proporción final de dichos compuestos depende de las condiciones experimentales,

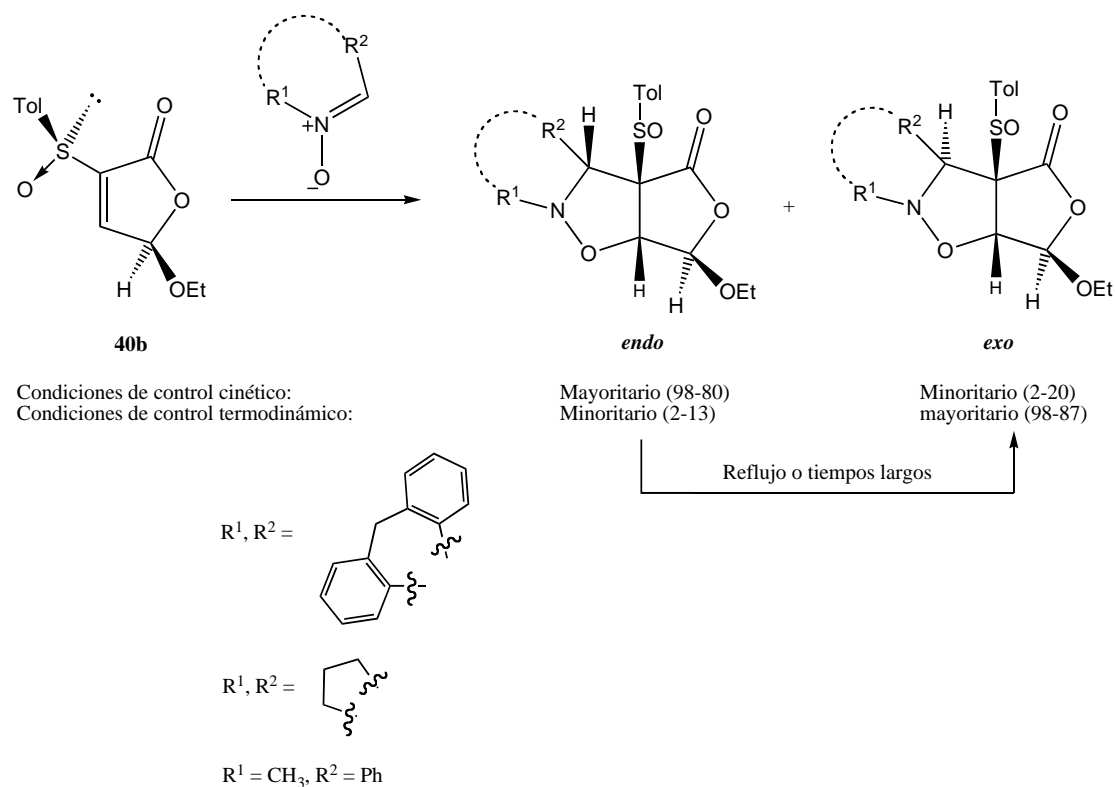
ya sea para favorecer el producto de control cinético o el de control termodinámico (Esquema 5.7). Como estos cambios incrementan o invierten la estereoselectividad, esta metodología puede ser utilizada con propósitos sintéticos.



Esquema 5.6 Adición de **34** a **40a-b**

Tabla 13. Proporción diastereoisomérica obtenida de la reacción de **34** con **40a** bajo diferentes condiciones

Exp.	Disolvente	T, °C	t	Proporción A:B:C
1	CHCl ₃	25	10 min	43:38:19
2	CHCl ₃	25	1h	54:34:12
3	CHCl ₃	25	18 h	70:22:8
4	Tolueno	100	5 min	72:19:9



Esquema 5.7 Proceso general de la reacción de **40b** con nitronas cíclicas y acíclicas.

5.2 REACCIÓN DE (+)-1 CON LA α -FENIL-N-METILNITRONA

En un estudio inicial se llevó a cabo la reacción de (+)-1 con la α -fenil-*N*-metilnitrona. Cuando la reacción se realizó a temperatura ambiente en CHCl_3 se observó una reactividad muy baja de (+)-1, requiriéndose alrededor de 10 días para la formación del aducto primario; sin embargo, la transformación del material de partida es de sólo alrededor del 10%. Si la reacción transcurre por más tiempo, el aducto primario sufre descomposición aunque después de 20 días el material de partida no se consume significativamente. El aumento de la temperatura sólo conduce a la formación de productos de descomposición.

Dados los resultados anteriores se decidió continuar con el estudio de la siguiente nitrona para ver si los resultados eran más satisfactorios.

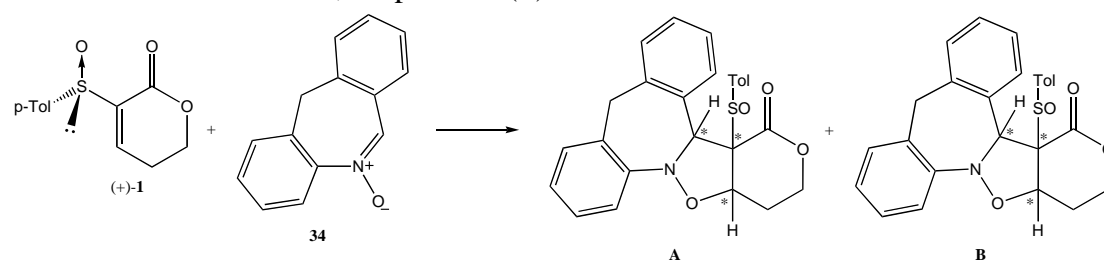
5.3 REACCIÓN DE (+)-1 CON EL 5-ÓXIDO DE LA 11*H*-DIBENZO[*b,e*]AZEPINA

Siguiendo con el estudio del comportamiento de (+)-1 en las reacciones de cicloadición 1,3-dipolares con nitronas, se llevaron a cabo las reacciones con el 5-óxido de la 11*H*-dibenzo[*b,e*]azepina.

La reacción entre la nitrona **34** y (+)-1 produce dos únicos aductos en proporción variable dependiendo de las condiciones de reacción. Dichos aductos, fácilmente separables por cristalización y cromatografía en columna, fueron nombrados inicialmente como **A** y **B**.

La Tabla 14 muestra los resultados obtenidos en la reacción de cicloadición. Cuando la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente en CHCl_3 se observó la conversión de un 60% del material de partida en 27 h; después de este tiempo, incluso 6 días después, no se observó mayor consumo de (+)-**1**. A las 27 h, la proporción diastereomérica **A/B** es 34:64, sin embargo, después de 48 h la proporción aumenta hasta un 30:70. Cuando la reacción se llevó a cabo a reflujo de CHCl_3 , se observó el consumo total del material de partida en tan sólo 5 min con una proporción diastereomérica 83:17. Los mismos resultados se observaron cuando se utilizó tolueno como disolvente a temperatura ambiente. La proporción 83:17 se obtuvo a altas concentraciones en 5 horas de reacción; por otro lado, a más baja concentración, la reacción se completa en 2 horas pero con una proporción 77:23. Finalmente, los mejores resultados se obtuvieron en THF a 0 °C, dando una proporción **A/B** de 87:13.

Tabla 14. Cicloadición 1,3-dipolar de (+)-**1** con **34**



Exp.	Disolvente	T	t	Proporción A:B
1	CHCl_3	25 °C	4 h	67:33
2	CHCl_3	25 °C	18 h	50:50
3	CHCl_3	25 °C	27 h	35:65
4	CHCl_3	25 °C	48 h	30:70
5	CHCl_3	25 °C	7 d	34:64
6	CHCl_3	Reflujo	5 min	83:17
7	Tolueno	25 °C	2 h	77:23
8	Tolueno	25 °C	5 h	83:17
9	Tolueno	Reflujo	2 h	---
10	THF	25 °C	1 h	85:15
11	THF	0 °C	1 h	87:13

De los resultados anteriores se puede deducir que el proceso de cicloadición 1,3-dipolar entre (+)-**1** y **34** sufre cicloreversión, lo cual concuerda con la observación de que este fenómeno es una propiedad de las isoxazolidinas derivadas de olefinas que contienen dos grupos electroattractores geminales.⁷² La estereoselectividad observada depende de las condiciones de reacción, es decir, que los productos que se forman están controlados por factores cinéticos y termodinámicos, siendo **A** el producto de control cinético, mientras que **B** el de control termodinámico.

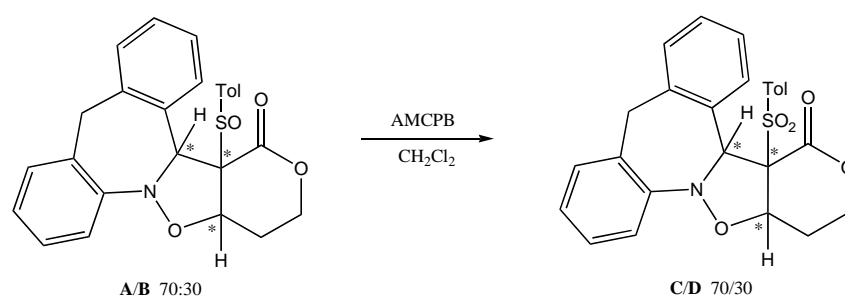
72. Huang, Z.-Z.; Kang, Y.-B.; Zhou, J.; Ye, M.-C.; Tang, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1677.

Cuando la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente en CHCl_3 , el proceso de cicloversión impide el consumo total del material de partida; si se aumenta la temperatura a reflujo, (+)-**1** se consume totalmente en 5 min para dar mayoritariamente el producto de control cinético **A**. Por este resultado se esperaba que cuando la reacción se llevara a cabo a reflujo durante tiempos más largos se obtendría mayoritariamente **B**, sin embargo, cuando la reacción se mantuvo por 12 h a reflujo se observó una proporción **A/B** 80:20. Lo anterior probablemente se deba a que a esa temperatura el proceso de cicloadición-cicloversión es demasiado rápido, provocando que la formación de **B** no se logre fácilmente.

Cuando se utiliza tolueno como disolvente se obtiene una proporción 77:23 en favor del producto de control cinético. Dicha proporción no se ve alterada bajo condiciones de control termodinámico debido a que el producto **A** es poco soluble en tolueno y precipita en el medio de reacción una vez que se forma. Por lo tanto, se decidió llevar a cabo la reacción a concentraciones altas, mejorando la proporción **A/B** hasta un 83:17 en 5 h de reacción.

A pesar de que los aductos **A** y **B** resultado del proceso de cicloadición entre **34** y (+)-**1** son sólidos, no se ha logrado llevar a cabo un análisis por difracción de rayos-X que permita la asignación de sus configuraciones absolutas.

Con el fin de determinar la estereoquímica de las sulfinil isoxazoloazepinas **A** y **B**, se llevó a cabo el tratamiento de una mezcla 70:30 de dichos compuestos con 2 equivalentes de AMCPB y analizar la estereoisomería de las correspondientes sulfonyl isoxazoloazepinas resultantes **C** y **D**. Una vez realizada la reacción de oxidación, la mezcla obtenida se analizó por RMN ^1H . En dicho análisis se observó la formación de una mezcla diastereomérica **C/D** con la misma proporción de las sulfinil isoxazoloazepinas de partida (Esquema 5.8).

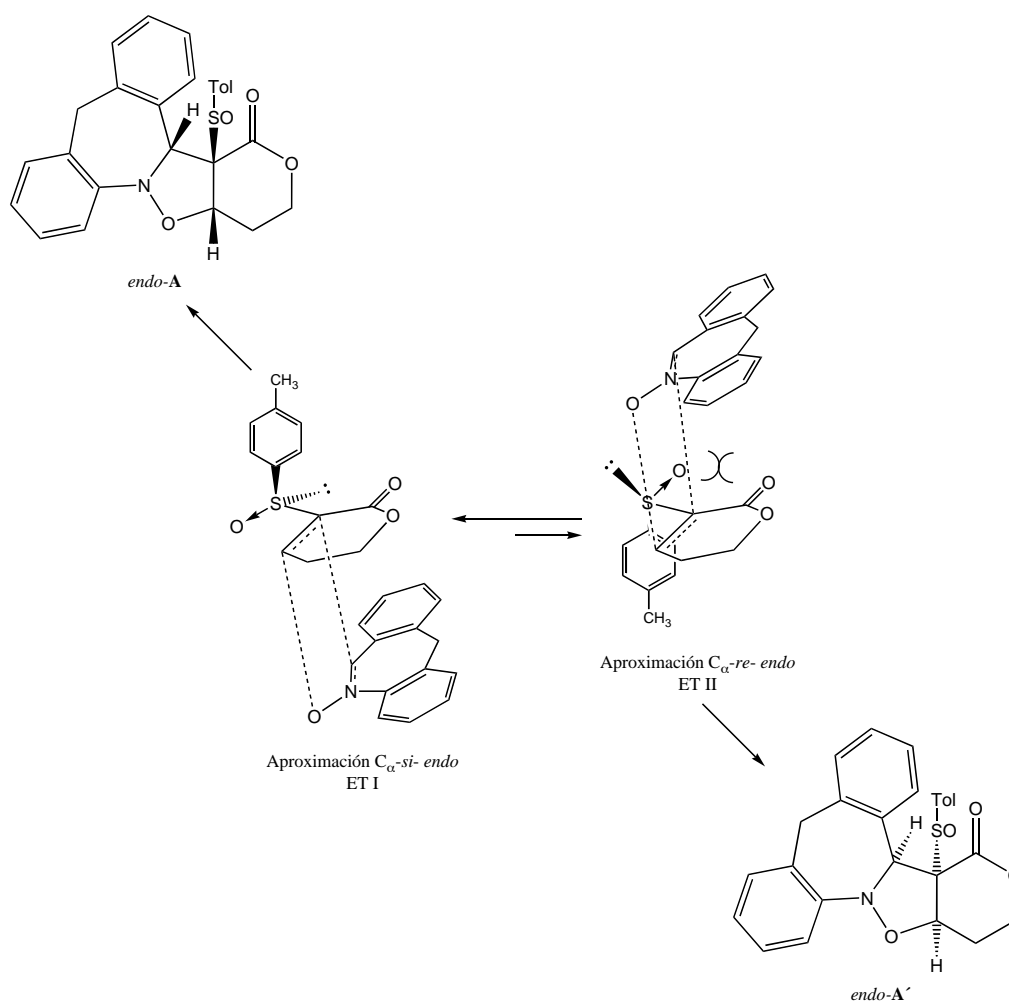


Esquema 5.8 Oxidación de las sulfinil isoxazoloazepinas **A** y **B**

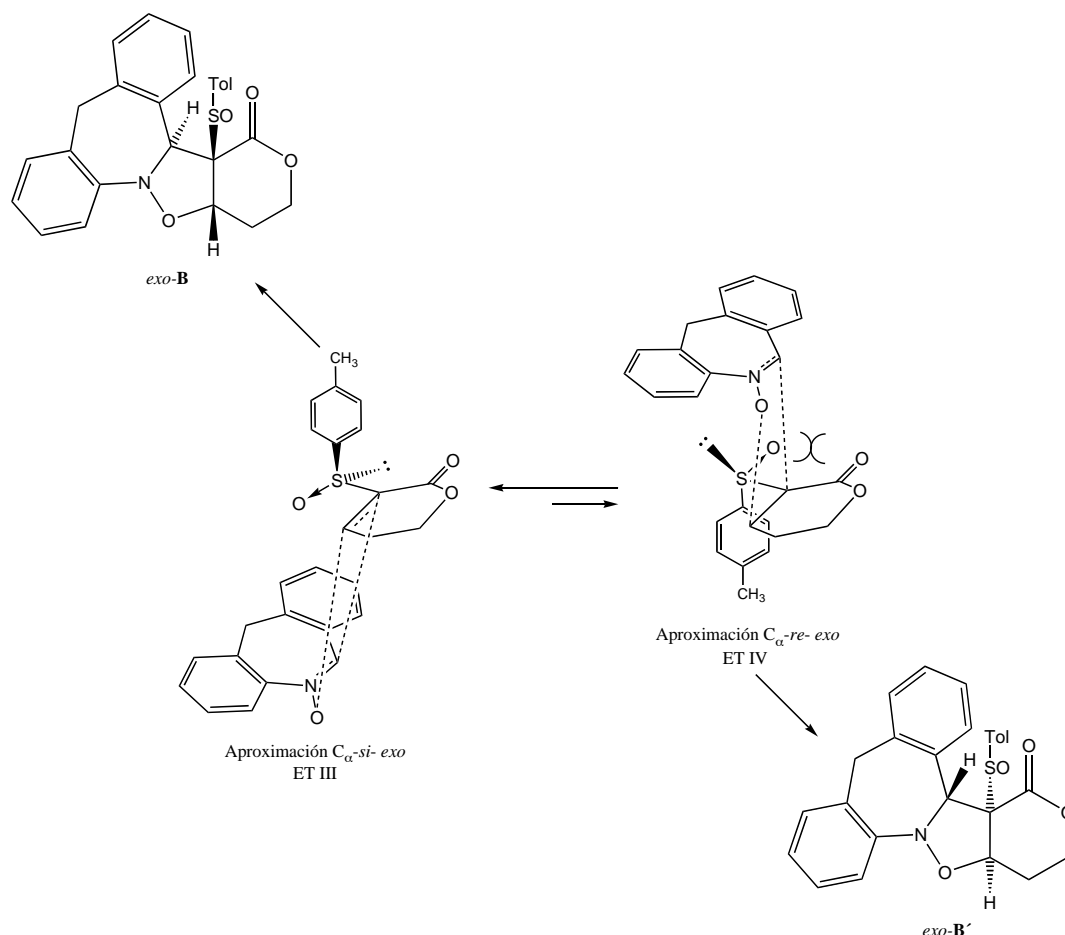
De los resultados obtenidos de la reacción de oxidación se deduce que ambos productos **C** y **D** son diastereoisómeros entre sí, lo que significa que las configuraciones absolutas de los carbonos C-4a, C-4b y C-15a en las sulfinil isoxazoloazepinas **A** y **B** deben ser tales que al eliminar la quiralidad en el átomo de azufre no se generen productos enantioméricos, es decir, las configuraciones absolutas en dichos carbonos no deben ser exactamente opuestas entre sí.

Como se mencionó anteriormente, bajo condiciones adecuadas, el proceso de cicloadición evoluciona para formar el producto de control cinético **A**, mismo que sufre cicloversión para dar lugar al producto de control termodinámico **B**. En los Esquemas 5.9 y 5.10 se encuentran representadas las posibles aproximaciones de **34** a (+)-**1**. En todos los estados de transición el acercamiento de **34** se lleva a cabo por la cara menos impedida de (+)-**1** a través las conformaciones *s-cis* y *s-trans*.

Como ya se ha mencionado en capítulos anteriores, el equilibrio conformacional alrededor del enlace C-S en (+)-**1** se encuentra desplazado hacia el rotámero *s-cis* en el que los oxígenos sulfínico y carbonílico se encuentran lo más alejados posibles para evitar las repulsiones electrostáticas entre ambos. De acuerdo con este razonamiento, la formación de los productos resultado de la adición del dipolo por la cara C_{α} -*si* del vinil sulfóxido (ET I y ET III) estarán favorecidos sobre aquellos en los que el acercamiento de la nitrona se lleve a cabo por la cara C_{α} -*re* (ET II y ET IV). Por otro lado, aunque la adición del dipolo puede llevarse a cabo ya sea de modo *endo* o *exo*, es conocido que el modo de adición *endo* se encuentra favorecido sobre la adición *exo*, siempre y cuando no existan factores estéricos que impidan dicha adición.



Esquema 5.9 Adición *endo* de **34** a (+)-**1**



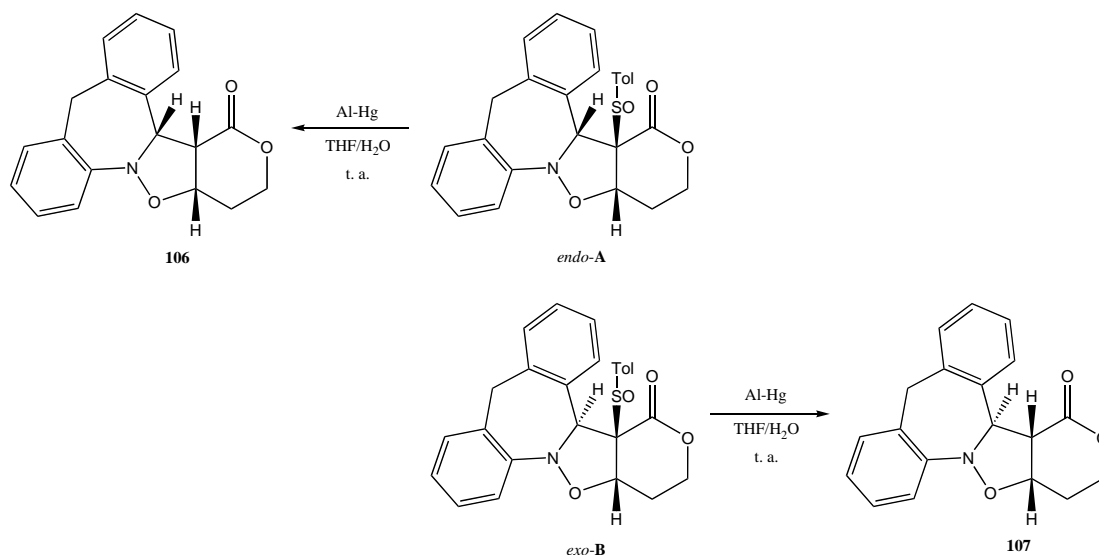
Esquema 5.10 Adición *exo* de **34** a (+)-**1**

De lo anterior, y de los resultados obtenidos del proceso de cicloadición 1,3-dipolar se puede deducir que bajo condiciones de control cinético el producto que se forma mayoritariamente es el cicloaducto *endo-A* debido a que el estado de transición para la formación de dicho producto (ET I) es el más favorecido de los cuatro posibles. Sin embargo, la disposición *cis* de los sustituyentes de los nuevos centros estereogénicos desestabilizan la sulfinil isoxazoloazepina resultante, produciéndose cicloreversión para dar lugar a la formación del producto de control termodinámico más estable *exo-B* a través del estado de transición ET III. Esta deducción concuerda con el hecho de que al oxidar una mezcla de las sulfinil isoxazoloazepinas **A** y **B** a las correspondientes sulfonil isoxazoloazepinas se obtenga una mezcla diastereomérica **C** y **D** con las mismas proporciones de los sustratos de partida (Esquema 5.8).

5.4 TRANSFORMACIÓN DE LOS ADUCTOS

Una vez que el grupo sulfinilo demostró ser un auxiliar quiral útil en la reacción 1,3-dipolar entre (+)-**1** y **34**, y con el fin de obtener las correspondientes isoxazoloazepinas enantioméricamente puras, se planteó llevar a cabo la desulfinilación de los aductos derivados de la reacción de cicloadición. Cuando los compuestos *endo-A* y *exo-B* se trataron por separado con amalgama de aluminio en una mezcla THF/ H_2O 9:1, se obtuvieron los correspondientes productos

desulfinilados **106** y **107**, los cuales guardarán la misma estereoquímica que *endo-A* y *exo-B*, respectivamente (Esquema 5.11). Por otro lado, cuando una mezcla de las sulfinil isoxazoloazepinas obtenidas directamente de la reacción de cicloadición se trataron bajo las mismas condiciones de reducción se obtuvo una mezcla de las isoxazoloazepinas **106** y **107**, separables fácilmente por cromatografía en columna sin que sufran cicloreversión.



Esquema 5.11 Reacción de desulfinilación de *endo-A* y *exo-B*

5.5 CONCLUSIONES

De los estudios preliminares de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre el vinil sulfóxido (+)-**1** y el 5-óxido de la 11*H*-dibenzo[*b,e*]azepina se puede concluir que dicha reacción se lleva a cabo eficientemente, aunque sufre la cicloreversión esperada. La reacción transcurre con completa regioselectividad y buena selectividad π -facial. El proceso de cicloreversión resulta de gran importancia debido a que puede emplearse con fines sintéticos, dado que bajo las condiciones adecuadas es posible obtener ya sea el producto de control cinético o termodinámico. Así mismo, de los resultados obtenidos está claro que es necesario un estudio más profundo acerca del comportamiento del proceso y de la optimización de las condiciones, para obtener más eficientemente los aductos correspondientes. Por otro lado, la confirmación de las configuraciones absolutas de los productos **A** y **B** deberá efectuarse mediante métodos indirectos.

Finalmente, la obtención de las isoxazoloazepinas ópticamente puras **106** y **107** se llevó a cabo eficientemente. La obtención de dichos productos resulta de gran importancia debido a que la actividad biológica de moléculas que contienen un anillo de azepina modificado han sido investigados contra diversas enfermedades.⁷³

73. a) Guzikowski, A. P.; Espitia, S. A.; Hawkinson, J. E.; Huettner, J. E.; Nogales, D. F.; Woodward, R. M.; Weber, E.; Keana, C. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4643. b) Link, A.; Kunik, C. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1299.

CICLOADICIONES CON ILUROS DE AZOMETINO

6.1 Antecedentes

6.2 Reacciones de (+)-1 con el iluro de azometino derivado del bromuro de 5-[2-(acetiloxi)etil]-3-(2-etoxi-2-oxoetil)-4-metil-1,3-tiazol-3-io

6.3 Reacciones de (+)-1 con el iluro de azometino derivado del bromuro de 2-(2-etoxi-2-oxoetil)isoquinolinio

6.4 Conclusiones

6.1 ANTECEDENTES

Las cicloadiciones 1,3-dipolares con iluros de azometino constituyen una ruta eficaz para la construcción de una gran variedad de derivados de pirrolidinas complejas^{67b,74} que poseen varios centros estereogénicos, cuya formación tiene lugar de forma estereocontrolada.⁷⁵

Según la clasificación de Huisgen, los iluros de azometino, al igual que las nitronas, son dipolos de tipo alílico que pueden representarse mediante las formas resonantes mostradas en la Figura 6.1.

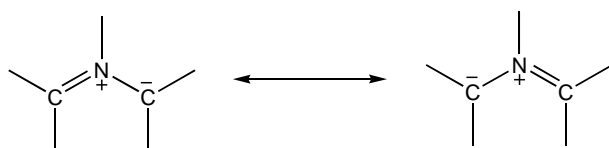


Figura 6.1 Estructuras resonantes de los iluros de azometino

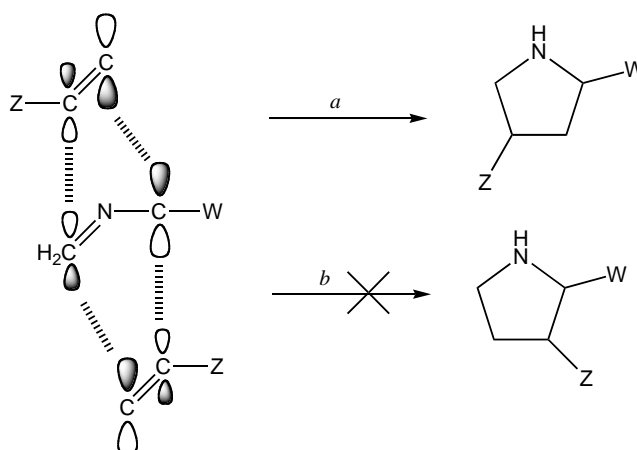
Los iluros de azometino, por regla general exhiben una baja reactividad con alquenos no sustituidos, mientras que la presencia de grupos atractores o donadores de electrones en el dipolarófilo aceleran la cicloadición. Debido a este comportamiento, Sustmann clasificó las cicloadiciones de los iluros de azometino como de tipo II, en las cuales tanto la interacción $\text{HOMO}_{\text{dipolo}}\text{-LUMO}_{\text{dipolarófilo}}$ como la $\text{LUMO}_{\text{dipolo}}\text{-HOMO}_{\text{dipolarófilo}}$ son importantes. El que la cicloadición esté gobernada por una u otra interacción dependerá de las diferencias energéticas entre ambas, siendo más favorable aquella cuya diferencia de energía sea menor.

Sin embargo, cálculos teóricos realizados por Houk *et al.* indican que los iluros de azometino son especies relativamente electronegativas caracterizadas por presentar sus HOMOs y LUMOs con valores de alta energía, por lo que estas especies reaccionan preferentemente con alquenos deficientes de electrones, estando por lo tanto gobernadas por la interacción $\text{HOMO}_{\text{dipolo}}\text{-LUMO}_{\text{dipolarófilo}}$,^{69a} es decir, del tipo I según Sustmann.

Una vez determinado que la cicloadición de alquenos deficientes de electrones es generalmente de tipo I, se puede predecir su regioquímica teniendo en cuenta la magnitud de los coeficientes de los orbitales atómicos de los centros reactivos. Como se ve en el Esquema 6.1, la aproximación “a”, en el cual se produce el solapamiento de los orbitales a través de los lóbulos con mayor coeficiente será favorecida, dando lugar a los regioisómeros 4-sustituídos.

74. a) Tsuge, O.; Kanemasa, S. en *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Katritzky, A. R.; Ed. Academic Press, **1989**. b) Dell, C. P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1998**, 3873.

75. Lown, J. W. en *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Padwa, A.; Ed. Wiley, New York, NY, **1984**; Vol. 1, pp 672-710.



Esquema 6.1 Regioselectividad de la adición controlada por el HOMO del iluro de azometino

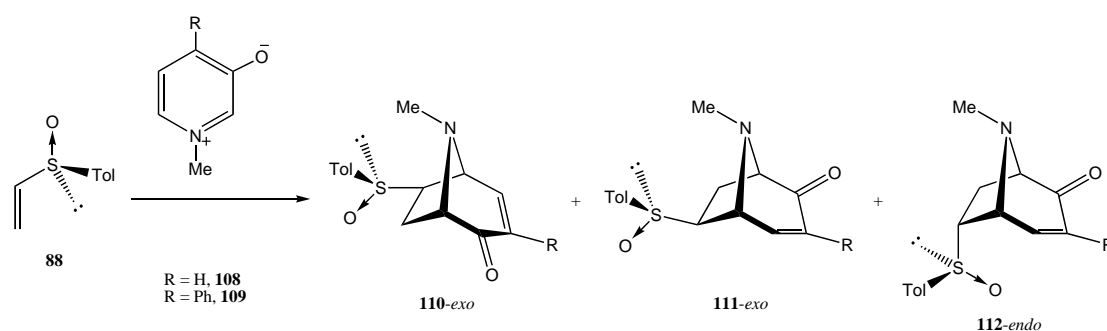
La primera aproximación hacia las reacciones de cicloadición con iluros de azometino se realizó a finales de la década de los 50's cuando se llevó a cabo la reacción entre el fumarato de dimetilo y los dipolos generados *in situ*, resultado de la β -desprotonación con trietilamina de las sales de *N-p*-nitrobenzil- o *N*-fenilacil-3,4-dihidroisoquinolinio. Desde entonces, las reacciones de cicloadición con iluros de azometino han figurado prominentemente como una poderosa herramienta sintética, la cual se ha extendido hacia la preparación de productos naturales y de una gran variedad de compuestos de interés biológico.⁷⁶ Sin embargo, las cicloadiciones 1,3-dipolares de dichos dipolos con vinil sulfóxidos han sido poco exploradas. El primer acercamiento hacia este tipo de reacciones se llevó a cabo en 1989 por Koizumi *et al.*, en donde se describe el comportamiento del (*R*)-(+)-*p*-tolil vinil sulfóxido **88** frente a las betaínas derivadas del 1-metil-3-óxido de piridinio.^{19,77} Los aductos obtenidos por la adición de este tipo de iluros a vinil sulfóxidos se han empleado en la síntesis de tropanonas funcionalizadas.^{19,77,78} En la Tabla 15 se muestran los resultados obtenidos en estas cicloadiciones, las cuales transcurren con completa regioselectividad y buena estereoselectividad facial; sin embargo, la selectividad *endo/exo* es baja, obteniéndose como producto mayoritario el que proviene de la aproximación *exo* de la betaína al vinil sulfóxido.

76. Nàjera, C.; Sansano, J. M. *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 1105.

77. a) Takahashi, T.; Kitano, K.; Hagi, T.; Nihonmatsu, H.; Koizumi, T. *Chem. Lett.* **1989**, *2*, 597.

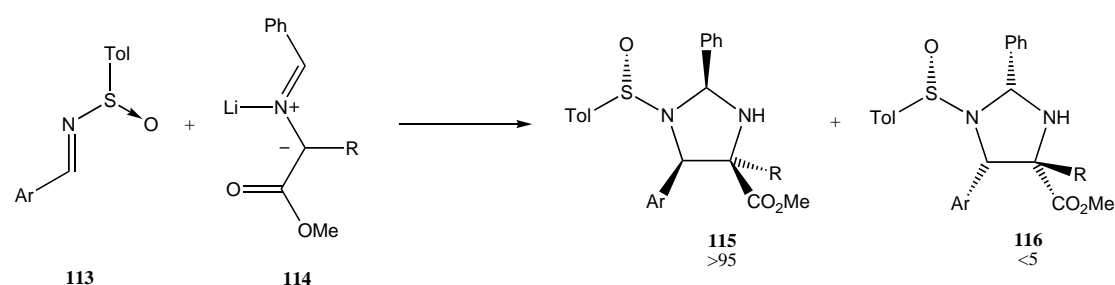
b) Araldi, G. L.; Prakash, K. R. C.; George, C.; Kozikowski, A. P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1997**, 1875. c) Prakash, K. R. C.; Trzcinska, M.; Jonson, K. M.; Kozikowski, A. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1443.

78. Kozikowski, A. P.; Araldi, G. L.; Prakash, K. R. C.; Zhang, M.; Jonson, K. M. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4973.

Tabla 15. Adición de **108** y **109** a **88**

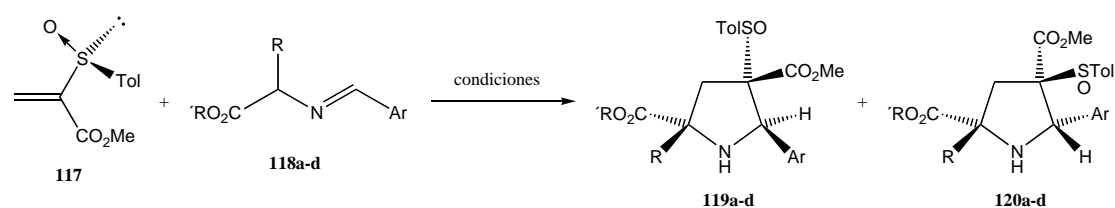
R	Proporción 110:111:112	<i>exo</i> <i>ed</i> (%)	<i>endo</i> <i>ed</i> (%)	<i>exo/endo</i>
H	36:7:29	68	100	60:40
Ph	44:11:22	60	100	70:30

Años más tarde, Viso *et al.*⁷⁹ ponen de manifiesto la eficacia del grupo sulfinilo frente a iluros de azometino en reacciones con sulfiniliminas, que transcurren con una excelente regio- y *exo* selectividad, además de una elevada diastereoselectividad facial (Esquema 6.2).

**Esquema 6.2** Cicloadición entre la sulfinilimina **113** y el iluro de azometino **114**

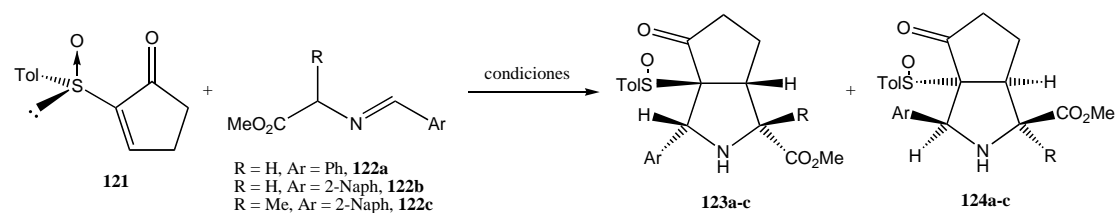
No es sino hasta 2002 que García Ruano *et al.* informan la primera cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino con vinil sulfóxidos doblemente activados.²³ En este primer estudio queda demostrado que las reacciones de cicloadición del (*S*)-2-*p*-tolilsulfinilacrilato de metilo **117** con iluros de azometino derivados de los correspondientes iminoésteres **118** transcurren con completa regio- y *endo*-selectividad, obteniéndose únicamente dos aductos. La selectividad facial puede ser controlada eficientemente mediante la elección del disolvente adecuado o solamente controlando la temperatura (Tabla 16). Finalmente, mediante la fácil desulfinilación de los aductos es posible acceder a los correspondientes 2,5-1*H*-pirroles ópticamente puros con buenos rendimientos.

79. Viso, A; Fernández de la Pradilla, R.; Guerrero-Strachan, C.; Alonso, M.; Martínez-Ripoll, M.; André, I. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2316.

Tabla 16. Adición de **118** a **117**

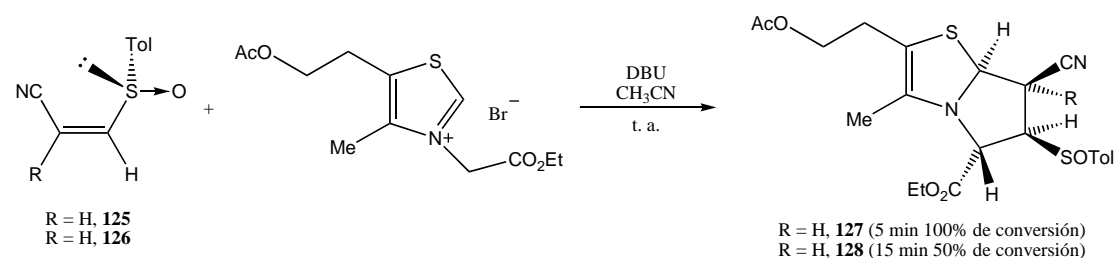
Exp.	Ar	R	R'	Disolv.	T (°C)	t (h)	Proporción 119:120
1	Ph	H	Me	THF	0	0.2	72:28
2	Ph	H	Me	CH ₃ CN	0	0.65	27:73
3	Ph	H	Me	CH ₃ CN	Reflujo	0.6	70:30
4	Naph	H	Me	THF	0	0.5	87:13
5	Naph	H	Me	CH ₃ CN	25	0.5	19:81
6	Naph	H	Me	CH ₃ CN	Reflujo	1	90:10
7	Naph	Me	H	THF	0	0.5	83:17
8	Naph	Me	H	CH ₃ CN	25	0.4	19:81
9	Naph	Me	H	CH ₃ CN	reflujo	1	94:6

Un año más tarde, el mismo grupo de investigación estudió las reacciones de cicloadición de los mismos iluros de azometino con la (*S*)-2-*p*-tolilsulfinil-2-ciclopentenona **121**,²⁴ obteniéndose resultados similares en cuanto a regio- y *endo*-selectividad. La reacción produce dos únicos aductos resultado de la adición de los dipolos por ambas caras del dipolarófilo en cantidades casi equimolares cuando se utiliza AgOAc y DBU o trietilamina como base. Sin embargo, cuando se utilizó únicamente LHMDS la selectividad π -facial fue completa, dando lugar a un solo aducto con rendimientos superiores al 90% (Tabla 17). Un estudio detallado acerca del proceso de cicloadición de estas especies en presencia de LHMDS reveló que dicha cicloadición no transcurre a través de un mecanismo 1,3-dipolar concertado, sino que lo hace mediante un proceso de adición nucleofílica/ciclización.

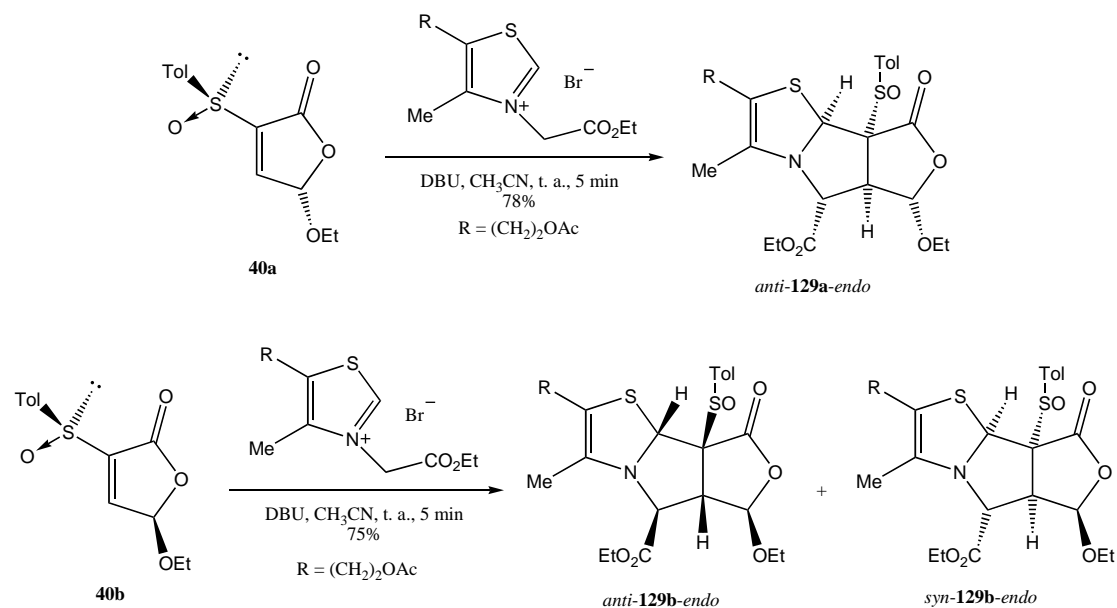
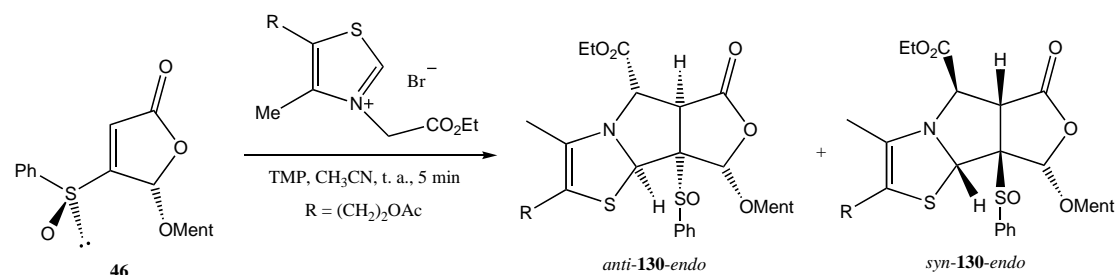
Tabla 17. Adición de iluros de azometino **122a-c** a **121**

Exp.	Ar	R	sal/base	Disolv.	T (°C)	t (h)	Proporción 123:124
1	Ph	H	AgOAc/DBU	CH ₃ CN	25	0.25	50:50
2	2-Naph	H	AgOAc/DBU	CH ₃ CN	0	1.5	58:42
3	2-Naph	Me	AgOAc/DBU	CH ₃ CN	25	0.8	51:49
4	2-Naph	Me	AgOAc/DBU	THF	0	1	50:50
5	2-Naph	H	AgOAc/Et ₃ N	CH ₃ CN	25	1.2	55:45
6	2-Naph	Me	LHMDS	THF	-78	1	> 98:< 2
7	Ph	H	LHMDS	THF	-78	1	> 98:< 2
8	2-Naph	H	LHMDS	THF	-78	1	> 98:< 2

Más recientemente, se ha informado el comportamiento de vinil sulfóxidos cíclicos y acíclicos en las reacciones 1,3-dipolares con iluros de azometino generados a partir de sales de tiazolio.⁸⁰ En ambos casos, la reacción transcurre con completa regioselectividad, la cual para el caso de los vinil sulfóxidos cíclicos se puede invertir modificando la posición del grupo sulfínico en el doble enlace. Por otro lado, el sulfóxido es el principal controlador de la *endo*-selectividad así como de la selectividad π -facial en reacciones con vinil sulfóxidos acíclicos, ya que para el caso de las reacciones con las 5-alcoxi-3-*p*-tolilsulfínico furan-2(5*H*)-onas dicha selectividad está controlada principalmente por la configuración del C-5, dando mayoritariamente o exclusivamente los aductos *anti* con respecto al grupo alcoxi (Esquemas 6.3, 6.4 y 6.5).

**Esquema 6.3** Reacción del iluro de tiazolio con los sulfínicoacrilonitrilos **125** y **126**

80. García Ruano, J. L.; Fraile, A.; Martín, M. R.; González, G.; Fajardo, C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8484.

Esquema 6.4 Reacción del iluro de tiazolio con **40a** y **40b**Esquema 6.5 Reacción del iluro de tiazolio con **46**

6.2 REACCIONES DE (+)-**1** CON EL ILURO DE AZOMETINO DERIVADO DEL BROMURO DE 5-[2-(ACETILOXI)ETIL-3-(2-ETOXI-2-OXOETIL)-4-METIL-1,3-TIAZOL-3-IO

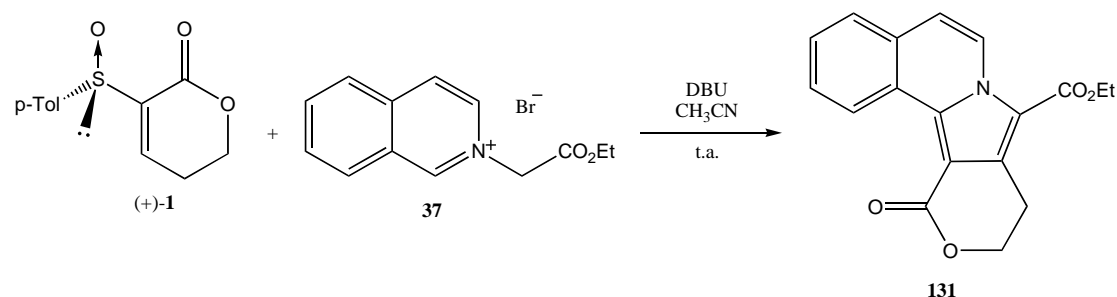
Inicialmente decidimos llevar a cabo la reacción de (+)-**1** con el iluro de azometino derivado del bromuro de 5-[2-(acetiloxi)etil-3-etoxi-2-(oxoetil)-4-metil-1,3-tiazol-3-io] bajo diferentes condiciones. Cuando la reacción se realizó a temperatura ambiente empleando como base DBU en CH₃CN se observó una baja reactividad de (+)-**1**, así como la formación de al menos tres productos que descomponen rápidamente. Se intentó identificar los productos obtenidos, pero debido a su gran inestabilidad esto no fue posible. Cuando la reacción se llevó a cabo a baja temperatura se observaron resultados similares.

Debido a los resultados preliminares poco satisfactorios fue muy difícil establecer el curso de la reacción. Es posible que la reacción proceda adecuadamente, sin embargo, debido a la inestabilidad de los que podrían ser los aductos esperados, no se pudo llevar a cabo un análisis adecuado. Además (+)-**1** es poco reactivo frente a este tipo de dipolos.

6.3 REACCIONES DE (+)-**1** CON EL ILURO DE AZOMETINO DERIVADO DEL BROMURO DE 2-(2-ETOXI-2-OXOETIL)ISOQUINOLINIO

Finalmente se estudió el comportamiento de (+)-**1** frente al iluro de azometino derivado del bromuro de 2-(2-etoxi-2-oxoetil)isoquinolinio. A diferencia del iluro de azometino evaluado anteriormente, se observó que el material de partida se consume rápidamente (5 min.) cuando la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente, observándose la formación de un solo producto. Sin embargo, bajo estas condiciones dicho producto evoluciona rápidamente hacia la formación de al menos tres productos. Cuando la reacción se lleva a cabo a baja temperatura, (+)-**1** se consume en mayor tiempo, pero una vez que el o los aductos formados alcanzan la temperatura ambiente, se observa el mismo efecto de descomposición. Todos los esfuerzos por obtener los aductos primarios de la reacción de cicloadición fueron infructuosos.

De los compuestos obtenidos al final del proceso fue posible aislar aquel que se obtuvo en mayor proporción (46% de rendimiento) y que fue identificado como la isoquinolinona resultado de la cicloadición 1,3-dipolar, eliminación del sulfóxido y posterior aromatización (Esquema 6.6).



Esquema 6.6 Adición del iluro de azometino derivado de la sal de iminio **37** a (+)-**1**

De los resultados obtenidos se puede deducir que el proceso de desulfonilación y aromatización se lleva a cabo espontáneamente a temperatura ambiente. Bajo estas condiciones, la reacción de cicloadición 1,3-dipolar es eficiente ya que la transformación del material de partida se completa en corto tiempo. Dado que fue imposible aislar los aductos primarios de la reacción, no se pudo establecer el curso estereoquímico de la misma dando por concluido este estudio.

6.4 CONCLUSIONES

A pesar del alto potencial que presentan las reacciones de cicloadición 1,3-dipolares con iluros de azometino, la incursión de los vinyl sulfóxidos en este campo ha sido escasa, tal vez debido a los resultados que se han obtenido. Uno de los objetivos principales del presente trabajo consistió en analizar el efecto del grupo sulfinilo en reacciones 1,3-dipolares y su potencial en síntesis asimétrica pero los resultados obtenidos con ambos iluros de azometino, no cumplieron dichos objetivos. Para el caso del iluro derivado del bromuro de 5-[2-(acetiloxi)etil-3-(2-etoxi-2-oxoetil)-4-metil-1,3-tiazol-3-io no se logró obtener ningún resultado satisfactorio debido a la baja reactividad de las especies involucradas y a que los productos formados descomponen rápidamente. Por otro lado, a pesar de que la reacción con el iluro derivado del bromuro de 2-(2-etoxi-2-oxoetil)isoquinolinio no representa una metodología efectiva en la preparación de compuestos ópticamente puros, su aplicación se puede extender hacia la preparación de pirroloisoquinolinas sustituidas, si bien para ello no se requiere de materias primas ópticamente puras.

PARTE EXPERIMENTAL

7.1 Métodos Generales

7.2 Síntesis de Dipolarófilos

7.3 Síntesis de Precursores y Dipolos

7.3.1 Síntesis de diazoalcanos

7.3.2 Síntesis de nitronas

7.3.3 Síntesis de precursores de iluros de azometino

7.4 Cicloadiciones con Diazoalcanos

7.5 Transformación de las Pirazolinas 72-75-exo

7.5.1 Tratamiento de las pirazolinas 72-75-exo bajo condiciones térmicas

7.5.2 Tratamiento de las pirazolinas 72-75-exo con Yb(OTf)₃

7.5.3 Tratamiento de las pirazolinas 72-75-exo con AMCPB

7.6 Cicloadiciones con Nitronas

7.6.1 Desulfonilación de los aductos endo-A y exo-B

7.7 Cicloadiciones con Iluros de Azometino

7.1 MÉTODOS GENERALES

Los disolventes empleados se secaron y destilaron mediante las técnicas habituales bajo atmósfera inerte; el tetrahidrofurano con sodio en presencia de benzofenona y el diclorometano con pentóxido de fósforo.

El seguimiento de las reacciones se llevó a cabo por cromatografía en capa fina utilizando cromatoplasmas de gel de sílice 60 de 0.20 mm de espesor (ALUGRAM SIL G/UV₂₅₄) Macherey-Nagel empleando como revelador radiación ultravioleta (lámpara mineralight UV L-58) así como sulfato cérico y solución etanólica de ácido fosfomolibdico seguido de calentamiento.

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

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

Las rotaciones ópticas fueron medidas en un polarímetro Jasco DIP-360. Para la medición se utilizó la línea D del sodio (589 nm); en cada caso se indica el disolvente utilizado así como la concentración (g/100 mL).

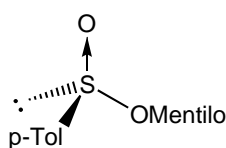
Los espectros de resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C se determinaron en espectrómetros Eclipse-300 Jeol, Bruker-300, Varian Unity-300 o Gemini-200 utilizando como disolvente CDCl₃ en concentraciones variables o el disolvente deuterado indicado según sea el caso. Los valores de desplazamientos químicos se indican en escala δ (ppm) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. La multiplicidad de las señales se indica como s (simple), d (doble), t (triple), c (cuádruple) y m (múltiple).

Los espectros en el infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrofotómetro Nicolet FT-IR Magna 750 en cloroformo o utilizando pastilla de bromuro de potasio.

Los espectros de masas (EM) se registraron en un espectrómetro Jeol JMS-AX505 utilizando condiciones de impacto electrónico (IE) a 70 eV.

7.2 SÍNTESIS DE DIPOLARÓFILOS

(1*R*,2*S*,5*R*,*S*_S)-(-)-*p*-Toluensulfinato de mentilo (**11**)³⁸

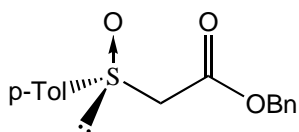


A una solución de 175 mL (2.45 mol) de cloruro de tionilo en 350 mL de benceno anhidro, bajo atmósfera de argón y a 0 °C, se adicionaron lentamente 150 g de *p*-toluensulfinato de sodio anhidro (0.84 mol) secado previamente mediante destilación azeotrópica con tolueno. Una vez finalizada la adición, se dejó que alcanzara la temperatura ambiente; se destiló el benceno y el exceso de cloruro de tionilo hasta un cuarto del volumen inicial. La mezcla remanente se disolvió en 350 mL de éter anhidro, se enfrió a 0 °C y se adicionó lentamente una solución de 132.4 g (0.84 mol) de (-)-mentol en 175 mL de piridina anhidra. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se agregó lentamente 300 mL de agua. Se separó la fase acuosa y la orgánica se lavó primero con HCl al 20% (3 x 150 mL) y después con 200 mL de una solución saturada de NaCl, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se disolvió en 300 mL de acetona, se agregó HCl concentrado (1 mL) y se dejó cristalizar a -20 °C. Los cristales obtenidos se filtraron y lavaron con acetona fría. Las aguas madres se evaporaron para repetir el mismo procedimiento cuantas veces fue necesario. Finalmente el producto se recrystalizó una vez más de acetona caliente obteniéndose 110 g (45% de rendimiento) de producto puro.

P.f.: 101-103 °C (Lit³⁸ 110 °C).

$[\alpha]_D^{20}$ -202.3 (*c* 2, acetona) [Lit. $[\alpha]_D^{20}$ -202.0 (*c* 2, acetona).

(+)-(*R*_S)-*p*-Tolilsulfinilacetato de bencilo (**25**)⁴²



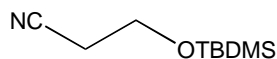
Una solución de diisopropilamina (12.39 g, 120 mmol) en 83 mL de éter dietílico se adicionó a una solución de bromuro de etilmagnesio [preparada de 2.97 g (120 mmol) de magnesio y 13.34 g (120 mmol) de bromuro de etilo en 120 mL de éter dietílico] bajo atmósfera de argón. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 h, se enfrió a 0 °C y se adicionó una solución de acetato de bencilo (7.66 g, 50 mmol) y (*S*)-(-)-*p*-toluensulfinato de mentilo **11** (6 g, 20 mmol) en 70 mL de éter dietílico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se adicionó una solución saturada de NH₄Cl (120 mL), se separaron las fases y la acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con H₂O (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash empleando como fase móvil un sistema hexano/acetato de etilo 80:20, obteniéndose 3.90 g (67% de rendimiento) de un aceite amarillo.

$[\alpha]_D^{20} +96.0$ (c 1.64, CHCl_3).

IR (KBr) ν_{max} : 1047, 1268, 1732, 2994, 3438 cm^{-1}

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 2.40 (s, 3H), 3.68 y 3.90 (sistema AB, 2H, $J = 13.4$ Hz), 5.11 (s, 2H), 7.26-7.35 (m, 7H), 7.52 (medio sistema AA'BB', 2H).

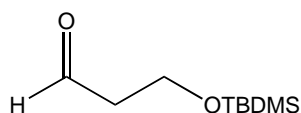
3-*ter*-Butildimetilsililoxipropanonitrilo (17)



A una solución de 3-hidroxiopropionitrilo (2 g, 28.13 mmol) en 10 mL de CH_3CN se agregó consecutivamente imidazol (11.49 g, 168.8 mmol) y cloruro de *ter*-butildimetilsililo (5.09 g, 33.76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se agregó hielo (50 g), se separaron las fases y la acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron a presión reducida. Al residuo se le agregó hexano (20 mL) y se filtró, el filtrado se evaporó a presión reducida, obteniéndose 5.2 g (100% de rendimiento) de un aceite transparente.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 0.101 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 2.54 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 3.84 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz).

3-*ter*-Butildimetilsililoxipropanal (18)



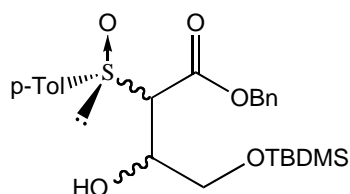
A una solución del 3-*ter*-butildimetilsililoxipropanonitrilo (2.14 g, 12.10 mmol) en 40 mL de tolueno anhidro enfriada a -78 °C, se adicionaron 24.2 mL (24.2 mmol) de una solución de DIBAL 1 M en tolueno. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 7 h, se agregó gota a gota etanol (15 mL), se subió la temperatura a 25 °C y se adicionó una solución 0.2 M de HCl (15 mL). La suspensión obtenida se filtró sobre Celita y se lavó sucesivamente con CH_2Cl_2 y hexano, se separaron las fases y la acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron a presión reducida obteniéndose 2 g (95% de rendimiento) de producto puro como un aceite transparente.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 0.065 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 2.60 (dt, 2H, $J = 2.2$ y 6.0 Hz), 3.99 (t, 2H, $J = 6.0$), 9.80 (t, 1H, $J = 2.2$ Hz).

Procedimiento General para la obtención de 28 y 26. Una solución del (+)-(*R*_S)-*p*-tolilsulfinilacetato de bencilo (2.88 g, 10 mmol) en 20 mL de THF se agregó gota a gota a una solución de LDA (10 mmol) en 20 mL de THF a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min y se agregó una solución de 30 mmol del *ter*-butildimetilsililoxiacetaldehído (para **28**) o *ter*-butildimetilsililoxipropanal (para **26**) en 20 mL de THF. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2.5 h. Una vez

finalizada la reacción, se agregaron 50 mL de una solución saturada de NH_4Cl , se separaron las fases y la acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y concentraron a presión reducida. El residuo se analizó por RMN y su purificación se llevó a cabo como se indica en cada caso.

(*R*_S)-4-(*ter*-Butildimetilsililoxi)-3-hidroxi-2[(4-metilfenil)sulfinil]-butanoato de bencilo (28**)**



El compuesto **28** se obtuvo como una mezcla de los cuatro posibles distereoisómeros. El producto se purificó por cromatografía flash empleando como fase móvil un sistema hexano/acetato de etilo 80:20 (90% de rendimiento).

Primer diastereoisómero menos polar

IR (película): 839, 1256, 1731, 2857, 2930, 3373 cm^{-1}

¹H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.01 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 2.38 (s, 3H), 3.68 (dd, 1H, $J = 4.5$ y 10.5 Hz), 3.74 (dd, 1H, $J = 4.5$ y 10.5 Hz), 3.81 (sa, 1H), 3.92 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 4.33-4.39 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 7.14-7.37 (m, 7H), 7.50 (medio sistema AA'BB', 2H).

¹³C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ -5.6, -5.5, 18.3, 21.5, 25.8, 65.0, 67.2, 71.4, 73.3, 125.3, 128.4 (3C), 129.8, 134.7, 138.0, 142.7, 165.5 ppm.

Segundo diastereoisómero menos polar

¹H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.82 (s, 9H), 2.37 (s, 3H), 3.63 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 3.67 (d, 1H, $J = 3.3$ Hz), 3.74 (dd, 1H, $J = 4.5$ y 10.5 Hz), 3.83 (dd, 1H, $J = 5.7$ y 10.5 Hz), 4.43-4.50 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 7.10-7.33 (m, 7H), 7.50 (medio sistema AA'BB', 2H).

¹³C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ -5.6, -5.5, 18.2, 21.4, 25.7, 64.9, 67.4, 69.2, 73.3, 125.0, 128.3, 128.5, 129.9, 134.5, 138.6, 142.5, 166.8 ppm.

Tercer diastereoisómero menos polar

¹H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.04 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 2.38 (s, 3H), 3.76 (dd, 1H, $J = 4.5$ y 10.8 Hz), 3.77 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 3.91 (dd, 1H, $J = 4.2$ y 10.5 Hz), 4.14-4.22 (m, 1H), 5.04 (sistema AB, 2H), 7.19-7.33 (m, 7H), 7.50 (medio sistema AA'BB', 2H).

¹³C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ -5.5 (2C), 18.2, 21.5, 25.8, 64.4, 67.4, 69.6, 70.7, 124.6, 128.3 (2C), 128.4, 129.9, 134.8, 138.0, 142.2, 166.3 ppm.

Diastereoisómero más polar

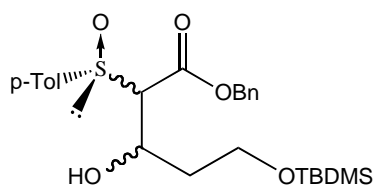
¹H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ -0.01 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 2.36 (s, 3H), 3.32 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 3.62 (dd, 1H, $J = 4.2$ y 10.8 Hz), 3.74 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 3.79 (dd, 1H, $J = 3.9$ y 10.5 Hz), 4.44-4.51 (m, 1H), 4.74 y 4.91 (sistema AB, 2H), 7.08-7.13 (m, 2H), 7.28-7.31 (m, 3H), 7.23 y 7.43 (sistema AA'BB', 4H).

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ -5.6, -5.5, 18.2, 21.4, 25.8, 64.8, 67.0, 69.0, 70.8, 124.4, 128.4 (2C), 128.4, 129.7, 134.7, 137.9, 141.7, 164.6 ppm.

$EM m/z$ (%) (IE): 463 (4) $[M+1]^+$, 405 (72), 139 (65), 91 (100).

Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{SSi}$: C, 62.30; H, 7.41; S, 6.93. Encontrado: C, 62.36; H, 7.38; S, 6.85.

(*R*_S)-5-(*ter*-Butildimetilsililoxi)-3-hidroxi-2[(4-metilfenil)sulfinil]-pentanoato de bencilo (26**)**



El compuesto **26** se obtuvo como una mezcla de los cuatro posibles distereoisómeros. El producto se purificó por cromatografía flash empleando como fase móvil un sistema hexano/acetato de etilo 80:20, obteniéndose dos mezclas de dos diastereoisómeros cada una (85% de rendimiento).

Mezcla de diastereoisómeros menos polares.

IR (película): 837, 1088, 1255, 1730, 2857, 2930, 3382 cm^{-1}

$^1H RMN$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.00 (s, 3H), 0.03 (s, ·H), 0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.65-2.00 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.59 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz), 3.60 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz), 3.72-3.84 (m, 2H), 3.88 (dd, 2H, J 4.8 y 6.3), 4.25 (sa, 1H), 4.36 (sa, 1H), 4.66 (dt, 2H, $J = 2.4$ y 8.7), 4.71 y 4.92 (sistema AB, 2H), 5.03 y 5.15 (sistema AB, 2H), 7.07-7.33 (m, 14H), 7.42 (medio sistema AA'BB', 2H), 7.53 (medio sistema AA'BB', 2H).

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ -5.6 (2C), -5.6 (2C), 18.1 (2C), 21.4 (2C), 25.8 (2C), 36.1 (2C), 61.0, 62.1, 67.0, 67.4, 68.8 (2C), 74.1, 74.8, 124.3, 124.7, 128.3 (2C), 128.4 (2C), 129.7, 129.9, 134.7, 134.9, 138.1 (2C), 141.6, 142.1, 164.6 (2C).

Mezcla de diastereoisómeros más polares.

$^1H RMN$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.04 (s, 6H), 0.06 (s, ·H), 0.07 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.76-1.81 (m, 2H), 1.84-1.92 (m, 2H), 2.38 (s, 6H), 3.58 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz), 3.77-3.90 (m, 5H), 4.53 (dt, 1H, $J = 3.0$ y 7.8 Hz), 4.65-4.69 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 5.00 (sistema AB, 2H), 7.14-7.38 (m, 14H), 7.51 (medio sistema AA'BB', 2H), 7.51 (medio sistema AA'BB', 2H).

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ -5.5 (2C), -5.4 (2C), 18.1, 18.2, 21.5, 25.8 (2C), 36.4, 37.0, 60.9, 61.1, 67.2, 67.3, 68.3, 75.9, 76.1, 125.2 (2C), 128.4 (2C), 128.5 (2C), 128.5 (2C), 129.8, 129.9, 134.7 (2C), 138.2, 138.7, 142.5, 142.7, 165.8, 166.6 ppm.

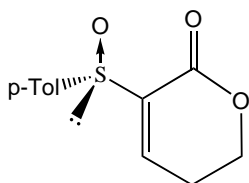
$EM m/z$ (%) (IE): 477 (5) $[M+1]^+$, 419 (15), 139 (69), 91 (100), 75 (35).

$HRMS m/z$ (FAB^+): calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{O}_5\text{SSi}$: 477.2131; encontrado: 477.2126.

Procedimiento general para la preparación de las sulfinil lactonas (+)-24** y (+)-**1**.** A una solución del correspondiente éster de bencilo [**28** (2.31 g, 5 mmol) ó **26** (3.80 g, 8 mmol) en acetato de etilo (250 mL para **28** ó 400 mL para **26**) se adicionó Pd/C al 10% (7.16 g para **28** ó 11.5 g para **26**). La mezcla se agitó vigorosamente bajo

3 atm de H₂, a temperatura ambiente, durante 20 h. Una vez transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se filtró sobre Celita, se lavó con etanol (3 x 100 mL) y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (25 mL) y se trató con una solución saturada de HCl en Et₂O (1.7 mL para **28** ó 2.5 mL para **26**). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó como se indica en cada caso.

(+)-(S)-3-[(4-Metilfenil)sulfinil]-5,6-dihidropiran-2-ona (1)



El compuesto **1** se obtuvo a partir de **26** siguiendo el método general.⁴³ El residuo se purificó por cromatografía flash empleando como fase móvil un sistema acetato de etilo/hexano 80:20, obteniéndose 0.079 g (42% de rendimiento) de un sólido blanco.

P.f.: 81-82 °C (Lit.³⁶ 93-94 °C).

[α]_D²⁰ +254.4 (c 0.27, CHCl₃) [Lit.³⁶ **[α]_D²⁰** +212.78 (c 0.27, CHCl₃)].

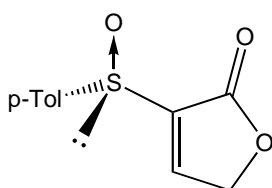
IR (KBr) ν_{\max} : 1049, 1086, 1708, 2918, 2966, 3048 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 2.38 (s, 3H), 2.63 (cd, 1H, *J* = 4.8 y 18.9 Hz), 2.73-2.86 (m, 1H), 4.28 (ddd, 1H, *J* = 4.8, 9.9 y 11.1 Hz), 4.42-4.50 (m, 1H), 7.28 y 7.65 (sistema AA'BB', 4H), 7.69 (ddd, 1H, *J* = 1.5, 3.5 y 5.5 Hz).

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 21.4, 24.8, 66.2, 125.5, 129.9, 139.3, 139.7, 142.3, 143.3, 160.1 ppm.

EM m/z (%) (IE): 236 (100%, M⁺), 188 (30), 139 (41), 123 (17), 107 (21), 91 (19).

(+)-(S)-3-[(4-Metilfenil)sulfinil]furan-2(5H)-ona (24)



El compuesto **24** se obtuvo a partir de **28** siguiendo el método general.⁴³ El residuo se disolvió en CHCl₃ y se agitó a temperatura ambiente durante 6 d. Una vez transcurrido este tiempo, se evaporó el disolvente y el residuo se cristalizó de Et₂O, obteniéndose 0.054 g (49% de rendimiento) de un sólido blanco.

P.f.: 121-125 °C (Lit.^{44,46} 121-125 °C).

[α]_D²⁰ +252.9 (c 1.3, CHCl₃) [Lit.^{44,46} **[α]_D²⁰** +244 (c 1.3, CHCl₃)].

IR (película) ν_{\max} : 997, 1043, 1144, 1340, 1772, 3013 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 2.40 (s, 3H), 4.90 (dd, 1H, *J* = 1.7 y 18.3 Hz), 5.03 (dd, 1H, *J* = 1.7 y 18.3 Hz), 7.33 y 7.69 (sistema AA'BB', 4H), 8.05 (t, 1H, *J* = 1.7 Hz).

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 21.5, 71.3, 125.1, 130.2, 137.7, 141.5, 143.0, 151.2, 167.0 ppm.

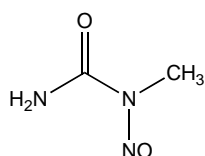
EM m/z (%) (IE): 236 (50%, M⁺), 174 (100), 139 (61), 117 (55), 91 (38), 65 (25).

7.3 SÍNTESIS DE PRECURSORES Y DIPOLOS

7.3.1 Síntesis de diazoalcanos

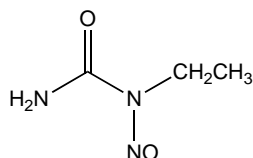
Procedimiento general para la preparación de las *N*-alquil-*N*-nitrosoureas.⁴⁸ A una mezcla de 168 g de hielo y 28 g (0.28 mol) de ácido sulfúrico concentrado se adicionó con agitación, una disolución de la correspondiente *N*-alquilurea (0.42 mol) y nitrito de sodio (0.42 mol) en 70 mL de agua, enfriada a 0 °C. La *N*-alquil-*N*-nitrosourea precipita en el medio de reacción, se separa por filtración y se lava con 20 mL de agua fría.

N-Metil-*N*-nitrosourea



Se obtiene siguiendo el método general a partir de la *N*-metilurea con un rendimiento del 60%.

N-Etil-*N*-nitrosourea

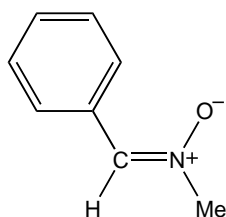


Se obtiene siguiendo el método general a partir de la *N*-etilurea con un rendimiento del 65%.

Procedimiento general para la obtención de los diazoalcanos.^{47b} En un matraz Erlenmeyer que contiene un sistema bifásico de 2.8 mL de una solución acuosa de hidróxido de potasio al 40% y 8.3 mL de éter, se enfría a 0 °C y se adiciona con agitación, la *N*-alquil-*N*-nitrosourea (8.1 mmol), se separan las fases y la solución etérea que contiene el diazoalcano se seca con lentejas de hidróxido de potasio. Esta solución tiene una concentración aproximadamente 0.6 M en el diazoalcano.

7.3.2 Síntesis de nitronas

(*Z*)-Óxido de *N*-bencilidenmetana (α -fenil-*N*-metilnitrona) (33)⁵¹



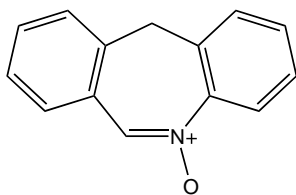
A una mezcla del clorhidrato de la *N*-metilhidroxilamina (1 g, 0.012 mol), bicarbonato de sodio (2 g, 0.024 mol) y tamiz molecular (4Å) en etanol (120 mL), enfriada a 0 °C, se adicionaron 1.22 mL (0.012 mol) de benzaldehído recién destilado. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, se filtró y el filtrado se concentró a presión

reducida. Su purificación se llevó a cabo por cromatografía flash empleando como fase móvil un sistema acetato de etilo/metanol 90:10, obteniéndose 1 g de un sólido blanco (69% de rendimiento).

P.f.: 81-83 °C (Lit.⁵¹ 84-86 °C).

¹H RMN δ: 3.89 (s, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.42 (m, 3H), 8.21 (m, 2H).

5-Óxido de 11H-dibenzo[*b,e*]azepina (34)⁵²



A una solución de la 6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepina (1 g, 5 mmol) en diclorometano (10 mL), enfriada a 0 °C, se adicionó gota a gota una solución de AMCPB (2.4 g, 10 mmol) en diclorometano (20 mL). La mezcla de reacción permaneció en agitación durante 2.5 h, se agregó una solución acuosa

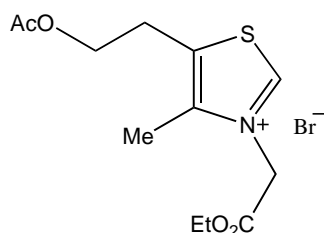
de Na₂CO₃ al 10%, se separaron las fases y la orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida. Su purificación se llevó a cabo por cromatografía flash empleando como fase móvil un sistema acetato de etilo/metanol 95:5, obteniéndose 0.91g de un sólido amarillo (85% de rendimiento).

P.f.: 87-90 °C

¹H RMN (200 MHz) δ: 3.87 (s, 2H), 7.45-7.25 (m, 7H), 8.10 (m, 1H), 8.62 (s, 1H).

7.3.3 Síntesis de precursores de iluros de azometino

Bromuro de 5-[2-(acetiloxi)etil]-3-(2-etoxi-2-oxoetil)-4-metil-1,3-tiazol-3-io (36)^{59b}



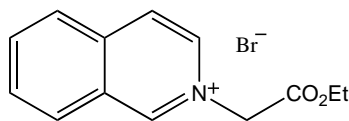
Una solución del acetato de 2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etilo (0.092 g, 5 mmol) y bromoacetato de etilo (0.083 g, 5 mmol) en etanol (2.5 mL) se calentó a reflujo durante 5 h. Se enfrió y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se recristalizó de etanol a -30 °C para dar 1.5 g de un sólido blanco (84% de rendimiento).

P.f.: 108-110 °C

IR (KBr): 1047, 1226, 1460, 1590, 1737cm⁻¹.

¹H RMN (300 MHz) DMSO-d₆ δ: 1.23 (t, 2H, *J* = 7.1 Hz), 2.00 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.28 (t, 2H, *J* = 5.9 Hz), 4.22 (m, 4H), 5.59 (s, 2H), 10.09 (s, 1H).

¹³C RMN (75 MHz) δ: 11.4, 14.2, 21.0, 26.0, 53.5, 62.8, 63.2, 134.2, 143.6, 159.9, 166.3 y 170.5 ppm.

Bromuro de 2-(2-etoxi-2-oxoetil)isoquinolinio (37)⁸¹

Una solución de isoquinolina (1 g, 7.9 mmol) y bromoacetato de etilo (1.3 g, 7.9 mmol) en etanol (5 mL) se calentó a reflujo durante 1.5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente precipitando la sal que se filtró y lavó con etanol para obtener 2.04 g de un sólido blanco (89% de rendimiento).

P.f.: 199-201 °C (desc.) (Lit.⁸¹ 199 °C).

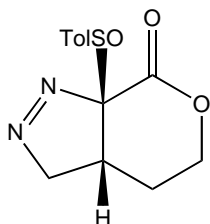
¹H RMN (200 MHz) DMSO-d₆ δ: 1.26 (t, 3H, *J* 7.0 Hz), 4.25 (c, 2H, *J* 7.0 Hz), 5.82 (s, 2H), 8.10 (m, 1H), 8.34 (m, 2H), 8.53 (m, 1H), 8.66 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 10.10 (s, 1H).

7.4 CICLOADICIONES CON DIAZOALCANOS**Reacciones con diazometano y diazoetano.**

Método A. A una solución de la (+)-(S)-3-[(4-metilfenil)sulfinil]-5,6-dihidropiran-2-ona, 0.05 g (0.21 mmol) en 5 mL del disolvente indicado en las Tablas 8 y 9 enfriada a la temperatura indicada en las Tablas 8 y 9 se agregó un exceso (5 mL) de una solución etérea de diazometano (0.6 M) o diazoetano (0.6 M). La reacción se agitó a la misma temperatura durante el tiempo indicado en las Tablas 8 y 9. Una vez concluída la reacción, se eliminó el exceso de diazoalcano y el disolvente a presión reducida. El residuo se analizó por ¹H RMN y se purificó como se indica en cada caso.

Método B. A una solución de Yb(OTf)₃ (0.13 g, 0.21 mmol) en el disolvente indicado en las Tablas 8 y 9 se adicionó una solución de la (+)-(S)-3-[(4-metilfenil)sulfinil]-5,6-dihidropiran-2-ona (0.05 g, 0.21 mmol) en 5 mL del mismo disolvente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se enfrió a -78 °C y se agregó un exceso (5 mL) de una solución etérea de diazometano (0.6 M) o diazoetano (0.6M). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h, se adicionó una solución saturada de tartrato de sodio y potasio, se separaron las fases y la acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se analizó por ¹H RMN y se purificó como se indica en cada caso.

81. Katritzky, A. R.; Grzeskowiak, N. E.; Alvarez-Builla, J. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1981**, 1180.

(3aR,7aR,S_S)-7a-[(4-Metilfenil)sulfinil]-3,3a,4,5-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-7(7aH)-ona (72).

El compuesto **72** se obtuvo a partir de (+)-**1** y diazometano mediante el método A. Su purificación se llevó a cabo por cristalización en éter, obteniéndose 0.053 g (97% de rendimiento) de un sólido blanco.

P.f.: 86-87 °C

$[\alpha]_D^{20}$ +93.1 (c 0.45, acetona)

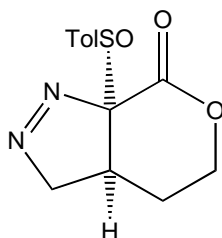
IR (KBr) ν_{\max} : 1084, 1722, 2951 and 3427 cm^{-1} .

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.35-1.48 (m, 1H), 1.75-1.84 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.73-2.83 (m, 1H), 2.98 (dt, 1H, *J* = 2.4 y 11.4 Hz), 3.87 (td, 1H, *J* = 4.2 y 11.4 Hz), 4.62 (dd, 1H, *J* = 2.7 y 18.6 Hz), 4.90 (dd, 1H, *J* = 8.4 y 18.6 Hz), 7.41 y 7.65 (sistema AA'BB', 4H).

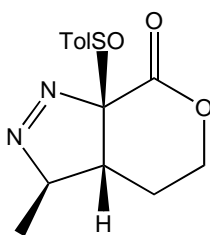
¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 21.5, 25.4, 27.3, 66.4, 86.8, 116.6, 125.5, 130.4, 134.1, 143.8, 160.

EM m/z (%) (*IE*): 278 (5%, M⁺), 246 (22), 214 (13), 139 (100), 138 (55), 108 (75), 53 (50).

HRMS m/z (*IE*): calculado para C₁₃H₁₄O₃N₂S: 278.0725; encontrado: 278.0736.

(3aS,7aS,S_S)-7a-[(4-Metilfenil)sulfinil]-3,3a,4,5-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-7(7aH)-ona (73).

El compuesto **73** se obtuvo a partir de (+)-**1** y diazometano mediante el método B. En esta reacción se observó la descomposición del THF dando un producto polimérico no identificado. Por lo tanto, no fue posible obtener los datos espectroscópicos de la correspondiente pirazolina.

(3R,3aR,7aR,S_S)-3-Metil-7a-[(4-metilfenil)sulfinil]-3,3a,4,5-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-7(7aH)-ona (74-*exo*).

El compuesto **74-*exo*** se obtuvo a partir de (+)-**1** y diazoetano mediante el método A. Su purificación se llevó a cabo por cristalización en éter, obteniéndose 0.056 g (97% de rendimiento) de un sólido blanco.

P.f.: 71-73 °C

$[\alpha]_D^{20}$ +284.9 (c 0.45, acetona)

IR (KBr) ν_{\max} : 1086, 1273, 1720, 2978 y 3413 cm^{-1} .

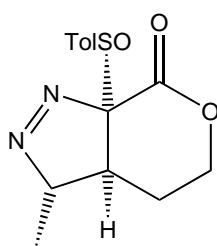
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.40-1.65 (m, 2H), 1.65 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 2.20 (ddd, 1H, *J* = 4.5 y 7.2 Hz), 2.45 (s, 3H), 3.14 (ddd, 1H, *J* = 3.3, 8.1 y 11.4 Hz), 3.82

(ddd, 1H, $J = 3.3, 7.2$ y 11.4 Hz), 4.65 (dc, 1H, $J = 4.5$ y 7.2 Hz), 7.38 y 7.63 (sistema AA'BB', 4H).

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ 17.6, 21.5, 26.5, 30.9, 65.8, 94.7, 117.0, 125.6, 130.2, 134.2, 143.6, 160.7.

EM m/z (%) (IE): 278 (12), 152 (84), 139 (100), 122 (70), 91 (69), 53 (68), 28 (64).

(3*S*,3*aS*,7*aS*,*S*₈)-3-Metil-7*a*-[(4-metilfenil)sulfinil]-3,3*a*,4,5-tetrahidropirano[3,4-*c*]pirazol-7(7*aH*)-ona (75-*exo*).



El compuesto **75-*exo*** se obtuvo a partir de (+)-**1** y diazoetano mediante el método B. Su purificación se llevó a cabo por cristalización de CH_2Cl_2 /hexano, obteniéndose 0.056 g (97% de rendimiento) de un sólido blanco.

P.f.: 87-90 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ +113.8 (c 0.45, acetona).

IR (KBr) ν_{max} : 1047, 1268, 1732, 2994 and 3438 cm^{-1} .

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.85 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.58-1.70 (m, 1H), 2.24-2.30 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 4.13 (ddd, 1H, $J = 3.3, 5.7$ y 11.4 Hz), 4.38 (m, 2H), 7.33 and 7.47 (sistema AA'BB', 4H).

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ 16.5, 21.5, 27.8, 33.8, 66.6, 93.5, 113.2, 126.6, 129.5, 135.4, 143.7, 162.5.

EM m/z (%) (IE): 278 (7%, $\text{M}^+ -14$), 264 (44), 152 (29), 139 (100), 125 (38), 91 (47), 53 (25).

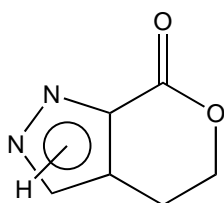
7.5 TRANSFORMACIÓN DE LAS PIRAZOLINAS 72-75-*exo*

7.5.1 Tratamiento de las pirazolininas 72-75-*exo* bajo condiciones térmicas

Descomposición de las pirazolininas 72-75-*exo* bajo condiciones térmicas.

Una solución de las pirazolininas **72**, **73**, **74-*exo*** ó **75-*exo*** (0.18 mmol) en 5 mL de tolueno anhidro se calentó a 100 °C durante 30 min. Se enfrió y se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto se purificó por cristalización en éter.

4,5-Dihidropirano[3,4-*c*]pirazol-7(3*H*)-ona (**76**).



El compuesto **76** se obtuvo a partir de la pirazolina **72** ó **73**, obteniéndose 0.026 g (98% de rendimiento) de un sólido blanco.

P.f.: 143-145 °C.

IR (KBr) ν_{max} : 1061, 1176, 1257, 1738, 2895, 3120,

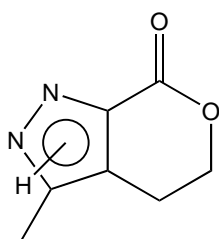
3480 cm^{-1}

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3.00 (t, 2H, $J = 5.7$ Hz), 4.61 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 7.79 (s, 1H); $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ 20.7, 120.9, 128.2, 161.2 ppm.

EM m/z (%) (IE): 138 (62%, M^+), 108 (97), 80 (20), 53 (100), 52 (24).

$HRMS$ m/z (FAB^+): calculado para $\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_2\text{N}_2$ [$M+1$]: 139.0508; encontrado: 139.0504.

3-Metil-4,5-dihidropirano[3,4-*c*]pirazol-7(3*H*)-ona (77).



El compuesto **77** se obtuvo a partir de la pirazolina **74-*exo*** ó **75-*exo***, obteniéndose 0.025 g (98% de rendimiento) de un sólido blanco.

$P.f.$: 160-162 $^{\circ}\text{C}$.

IR (KBr) ν_{max} : 1013, 1132, 1267, 1448, 1715, 2887, 3477 cm^{-1} .

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 2.30 (s, 3H), 2.82 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 4.53 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 13.01 (s, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ 9.8, 19.9, 69.3, 118.7, 161.0 ppm.

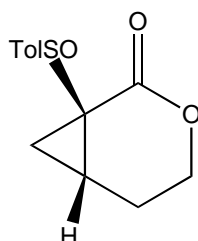
EM m/z (%) (IE): 152 (75%, M^+), 85 (22), 94 (20), 53 (100), 42 (67).

$HRMS$ m/z (FAB^+): calculado para $\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_4\text{N}_2$ [$M+1$]: 153.0664; encontrado: 153.0663.

7.5.2 Tratamiento de las pirazolinas **72-75-*exo*** con $\text{Yb}(\text{OTf})_3$

Método general para las reacciones de extrusión de nitrógeno en presencia de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$. A una solución de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (0.056 g, 0.09 mmol) en 2 mL de THF bajo atmósfera de argón se adicionó una solución de la pirazolina **72**, **73**, **74-*exo***, ó **75-*exo*** (0.18 mmol) en 3 mL de THF. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura indicada en la Tabla 10. Se agregó una solución saturada de tartrato de sodio y potasio y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10). Los extractos orgánicos se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron sobre Na_2SO_4 , se evaporaron a presión reducida y se purificaron como se indica en cada caso.

(1*R*,6*R*,*S*_s)-1-[(4-Metilfenil)sulfinil]-3-oxa-biciclo[4.1.0]heptan-2-ona (78).



El compuesto **78** se obtuvo a partir de **72**. Su purificación se llevó a cabo por cromatografía flash empleando como fase móvil un sistema acetato de etilo/hexano 80:20, obteniéndose 0.03 g (66% de rendimiento) de un sólido blanco.

$P.f.$: 140-142 $^{\circ}\text{C}$.

$[\alpha]_D^{20} +79.8$ (c 0.5, acetona).

IR (KBr) ν_{\max} : 1041, 1119, 1709, 2925, 3047 cm^{-1} .

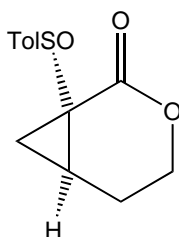
$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.73-1.84 (m, 1H); 1.81 (t, 1H, $J = 6.3$ Hz), 1.85 (dd, 1H, $J = 6.3$ y 8.7 Hz), 1.97-2.05 (m, 1H), 2.27-2.34 (m, 1H) 4.01-4.16 (m, 2H), 7.28 y 7.61 (sistema AA'BB', 4H).

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 75 MHz): δ 13.4, 14.3, 20.5, 21.4, 43.2, 64.3 125.1 129.7, 139.3, 142.1, 167.7 ppm.

EM m/z (%) (IE): 250 (100%, M^+), 234 (3), 222 (9), 139 (72), 111 (16), 92 (34), 53 (15).

HRMS m/z (FAB^+): calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{S}$ [$\text{M}+1$]: 251.0742; encontrado: 251.0740.

(1*S*,6*S*,*S*_S)-1-[(4-Metilfenil)sulfinil]-3-oxa-biciclo[4.1.0]heptan-2-ona (79).



El compuesto **79** se obtuvo a partir de **73**. Su purificación se llevó a cabo por cromatografía flash empleando como fase móvil un sistema acetato de etilo/hexano 80:20, obteniéndose 0.029 g (65% de rendimiento) de un aceite transparente.

$[\alpha]_D^{20} +120$ (c 0.5, acetona).

IR (película) ν_{\max} : 1015, 1121, 1715, 2927, 3435 cm^{-1} .

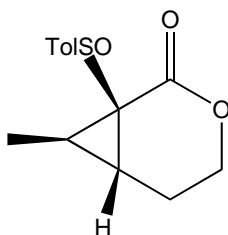
$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.48 (dd, 1H, $J = 9.0$ y 6.3 Hz), 1.63 (t, 1H, $J = 6.6$ Hz), 2.07-2.13 (m, 1H), 2.27 (ddt, 1H, $J = 3.3, 6.0$ y 14.7 Hz), 2.40 (s, 3H), 2.51 (m, 1H), 4.07 (dt, 1H, $J = 3.3$ y 12.0 Hz), 4.29-4.35 (m, 1H), 7.29 y 7.74 (sistema AA'BB', 4H).

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ 10.0, 20.4, 21.3, 21.4, 43.4, 64.4, 125.3, 129.5, 139.9, 141.7, 168.3 ppm.

EM m/z (%) (IE): 250 (100%, M^+), 234 (3), 222 (9), 139 (91), 111 (20), 92 (41), 53 (24).

HRMS m/z (FAB^+): calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{S}$ [$\text{M}+1$]: 251.0742; encontrado: 251.0740.

(1*R*,6*R*,7*R*,*S*_S)-7-Metil-1-[(4-metilfenil)sulfinil]-3-oxa-biciclo[4.1.0]heptan-2-ona (80).



El compuesto **80** se obtuvo a partir de **74-*exo***. Su purificación se llevó a cabo por cromatografía flash empleando como fase móvil un sistema acetato de etilo/hexano 80:20, obteniéndose 0.017 g (37% de rendimiento) de un sólido blanco.

P.f.: 151-152 °C.

$[\alpha]_D^{20} +142$ (*c* 0.5, acetona).

IR (KBr) ν_{\max} : 1042, 1282, 1706, 2926 cm^{-1} .

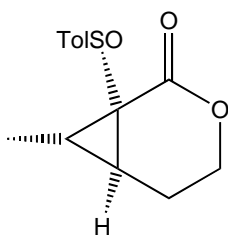
$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.54 (d, 1H, $J = 6.3$), 1.89 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.57-2.62 (m, 1H), 7.27 y 7.65 (sistema AA'BB', 4H).

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ 10.6, 18.5, 21.3, 21.4, 25.6, 47.1, 65.9, 126.1, 129.6, 140.3, 142.4, 166.9 ppm.

EM m/z (%) (IE): 264 (74%, M^+), 216 (8), 140 (45), 125 (100), 92 (41), 79 (24), 67(24), 41 (25).

HRMS m/z (FAB $^+$): calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{S}$ [$\text{M}+1$]: 265.0898; encontrado: 265.0895.

(1*S*,6*S*,7*S*,*S*₈)-7-Metil-1-[(4-metilfenil)sulfinil]-3-oxa-biciclo[4.1.0]heptan-2-ona (81).



El compuesto **81** se obtuvo a partir de **75-*exo***. Su purificación se llevó a cabo por cromatografía flash empleando como fase móvil un sistema acetato de etilo/hexano 80:20, obteniéndose 0.016 g (35% de rendimiento) de un sólido blanco.

P.f.: 184-186 °C.

$[\alpha]_D^{20} + 53.8$ (*c* 0.5, acetona).

IR (KBr) ν_{\max} : 1028, 1137, 1277, 1706, 2920 cm^{-1} .

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.04 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz), 2.06-2.14 (m, 2H), 2.17-2.25 (m, 1H), 2.29 (q, 1H, $J = 6.6$ Hz), 2.40 (s, 3H), 4.13 (dt, 1H, $J = 3.9$ y 12 Hz), 4.24-4.31 (m, 1H), 7.28 y 7.78 (sistema AA'BB', 4H).

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ 11.3, 20.2, 21.3, 26.2, 46.4, 65.6, 125.4, 129.5, 139.3, 140.7 y 167.8 ppm.

EM m/z (%) (IE): 264 (70%, M^+), 216 (7), 140 (50), 125 (100), 92 (42), 79 (21), 67 (30), 41 (26).

HRMS m/z (FAB $^+$): calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{S}$ [$\text{M}+1$]: 265.0898; encontrado: 265.0895.

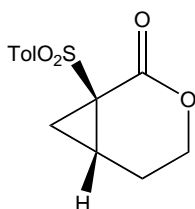
7.5.3 Tratamiento de las pirazolinas **72-75-*exo*** con AMCPB

Método A. A una solución de la pirazolina **72** ó **73** (0.05 g, 0.018 mmol) en 5 mL de CH_2Cl_2 a 0 °C se adicionó una solución de AMCPB (0.062 g, 0.36 mmol) en 5 mL de CH_2Cl_2 . La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 24 h y se agregó una solución acuosa de Na_2CO_3 al 10%. Se separaron las fases y la acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en 5 mL de THF y se adicionaron 0.039 g (0.063 mmol) de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, se adicionó una solución saturada de

tartrato de sodio y potasio, se separaron las fases y la acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida. El producto se purificó por cristalización en éter.

Método B. A una solución de la pirazolina **74-*exo*** (0.037g 0.13 mmol) ó **75-*exo*** (0.025g, 0.086 mmol) en 5 mL de CH₂Cl₂ se agregó una solución de AMCPB (2 equiv) en 4 mL de CH₂Cl₂ a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 h, se adicionó una solución acuosa de Na₂CO₃ al 10%, se separaron las fases y la acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash empleando como fase móvil un sistema acetato de etilo/hexano 60:40.

(1*R*,6*R*)-1-[(4-Metilfenil)sulfonyl]-3-oxa-biciclo[4.1.0]heptan-2-ona (84**).**



El compuesto **84** se obtuvo a partir de **72** mediante el método A, obteniéndose 0.05 g (100% de rendimiento) de un sólido blanco.

P.f.: 142 °C (desc.).

$[\alpha]_D^{20}$ -42.8 (*c* 0.25, acetona).

IR (KBr) ν_{\max} : 1154, 1302, 1727, 2931, 3417 cm⁻¹.

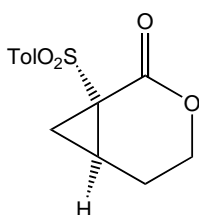
¹H *RMN* (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.87, 1H, *J* 6.6), 2.03-2.11 (m, 2H), 2.24-2.36 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.84-2.91 (m, 1H), 4.07 (dt, 1H, *J* = 3.6 y 12 Hz), 4.23-4.30 (m, 1H), 7.33 y 7.91 (sistema AA'BB', 4H).

¹³C *RMN* (CDCl₃, 75 MHz): δ 16.0, 20.7, 21.6, 22.5, 44.1, 64.9, 129.4, 129.6, 136.1, 144.9, 163.9 ppm.

EM m/z (%) (*IE*): 267 (1%, M⁺ +1), 202 (24), 187 (37), 157 (61), 143 (27), 91 (100), 65 (46), 53 (45), 41 (48).

HRMS m/z (*FAB*⁺): calculado para C₁₃H₁₅O₄S [M+1]: 267.0691; encontrado: 267.0692.

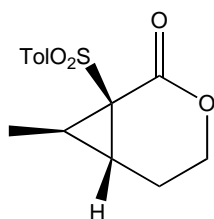
(1*S*,6*S*)-1-[(4-Metilfenil)sulfonyl]-3-oxa-biciclo[4.1.0]heptan-2-ona (*ent*-84**).**



El compuesto *ent*-**84** se obtuvo a partir de **73** mediante el método A, obteniéndose 0.048 g (95% de rendimiento) de un sólido blanco.

$[\alpha]_D^{20}$ +40.4 (*c* 0.25, acetona). Los datos espectroscópicos de *ent*-**84** fueron idénticos a los de **84**.

(1R,6R,7R)-7-Metil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-3-oxa-biciclo[4.1.0]heptan-2-ona (85).



El compuesto **85** se obtuvo a partir de **74-*exo*** mediante el método B, obteniéndose 0.024 g (65% de rendimiento) de un sólido blanco.

P.f.: 137-139 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ -18.4 (*c* 0.5, CHCl₃).

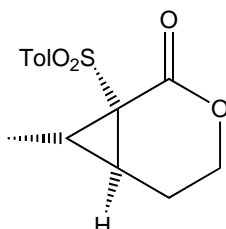
IR (KBr) ν_{\max} : 1150, 1309, 1733, 2930 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.60 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.97 (dc, 1H, *J* = 6.3 y 6.6 Hz), 1.93-2.08 (m, 1H), 2.28 (ddd, 1H, *J* = 5.1, 9.6 y 19.5 Hz), 2.74-2.79 (m, 1H), 4.14 (ddd, 1H, *J* = 4.2, 9.0 y 11.7 Hz), 4.22-4.29 (m, 1H), 7.33 y 7.93 (sistema AA'BB', 4H).

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 11.6, 21.6, 21.8, 48.1, 66.6, 129.3, 129.4, 136.9, 144.8, 164.3 ppm.

EM m/z (%) (*IE*): 281 (1%, M⁺), 215 (23), 201 (71), 125 (100), 91 (40), 79 (26), 67 (25), 41 (24).

(1S,6S,7S)-7-Metil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-3-oxa-biciclo[4.1.0]heptan-2-ona (*ent*-85).

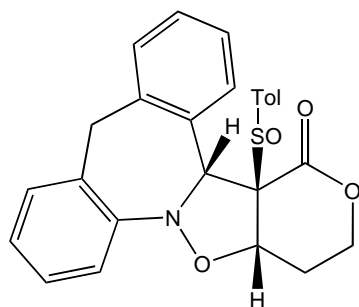


El compuesto *ent*-**85** se obtuvo a partir de **75-*exo*** mediante el método B, obteniéndose 0.024 g (65% de rendimiento) de un sólido blanco.

$[\alpha]_D^{20}$ +18.2 (*c* 0.5, CHCl₃). Los datos espectroscópicos de *ent*-**85** fueron idénticos a los de **85**.

7.6 CICLOADICIONES CON NITRONAS

(4aR,4bR,15aS,S_S)-4a-[(4-Metilfenil)sulfinil]-1,2,4a,4b,9,15a-hexahidro-4H-dibenzo[*c,f*]pirano-[3',4':4,5]isoxazolo[2,3-*a*]azepin-4-ona (*endo*-A).



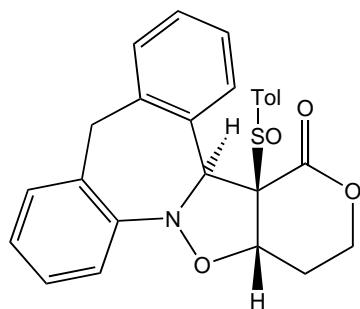
Una solución de (+)-**1** (0.05 g, 0.21 mmol) y el 5-óxido de la 11*H*-dibenzo[*b,e*]azepina **34** (0.044 g, 0.21 mmol) en 1 mL de tolueno se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se cristalizó en éter, obteniéndose 0.071 g de un sólido blanco (76% de rendimiento).

P.f.: 107 °C.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.83 (dtd, *J* = 4.2 y 12

Hz), 2.08 (ddd, 1H, $J = 2.1, 4.5$ y 15.3 Hz), 2.43 (s, 3H), 3.50 (d, 1H, $J = 13.8$ Hz), 4.15-4.21 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.78 (ddd, 1H, $J = 2.1, 11.4$ y 14.7 Hz), 4.97 (m, 1H), 5.02 (d, 1H, $J = 13.8$ Hz), 7.02-7.07 (m, 1H), 7.20-7.34 (m, 8H), 7.57 (mitad sistema AA'BB', 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.87-7.90 (m, 1H).

(4aR,4bS,15aS,S_S)-4a-[(4-Metilfenil)sulfinil]-1,2,4a,4b,9,15a-hexahidro-4H-dibenzo[*c,f*]pirano-[3',4':4,5]isoxazolo[2,3-*a*]azepin-4-ona (*exo*-B).



Una solución de (+)-**1** (0.05 g, 0.21 mmol) y el 5-óxido de la 11*H*-dibenzo[*b,e*]azepina **34** (0.044 g, 0.21 mmol) en 10 mL de CHCl₃ se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía flash empleando como fase móvil un sistema hexano/acetato de etilo 85:15 obteniéndose 0.034 g de un sólido blanco (37% de rendimiento).

P.f.: 118 °C.

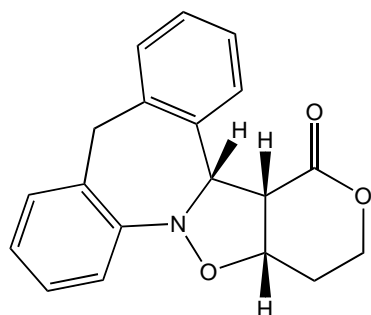
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.57-0.69 (m, 1H), 2.03 (dd, 1H, $J = 2.4$ y 15.1 Hz), 2.43 (s, 3H), 3.42 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz), 4.05-4.11 (m, 1H), 4.52 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz), 4.90-4.99 (m, 2H), 5.07 (s, 1H), 7.03 (dt, 1H, $J = 1.2$ y 7.3 Hz), 7.10 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz), 7.23-7.33 (m, 4H), 7.36 y 7.61 (sistema AA'BB', 4H), 7.43 (dd, 1H, $J = 1.0$ y 7.9 Hz), 7.77 (d, 1H, $J = 7.9$).

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 21.4, 30.4, 39.2, 66.1, 69.1, 74.9, 79.0, 116.5, 124.8, 125.6, 126.6, 127.0, 127.6, 128.5, 129.9, 130.1, 130.3, 130.4, 133.1, 135.1, 135.1, 142.8, 144.2, 165.3 ppm.

7.6.1 Desulfinilación de los aductos *endo*-A y *exo*-B.

Método general para las reacciones de desulfinilación de los aductos *endo*-A y *exo*-B. A una solución de *endo*-A o *exo*-B (0.02 g, 0.05 nmol) en 5 mL de una mezcla THF/H₂O 9:1, se adicionó en pequeñas porciones amalgama de aluminio, previamente preparada a partir de 0.05 g de aluminio. La reacción se mantuvo en agitación durante 1 h a temperatura ambiente, se filtró sobre Celita, se lavó con CH₂Cl₂ y el filtrado se evaporó a presión reducida. Su purificación se llevó a cabo por cromatografía flash empleando como fase móvil un sistema hexano/acetato de etilo 70:30.

(4a*S*,4b*S*,15a*S*)-1,2,4a,4b,9,15a-Hexahidro-4*H*-dibenzo[*c,f*]pirano[3',4':4,5]isoxazolo[2,3-*a*]azepin-4-ona (106).

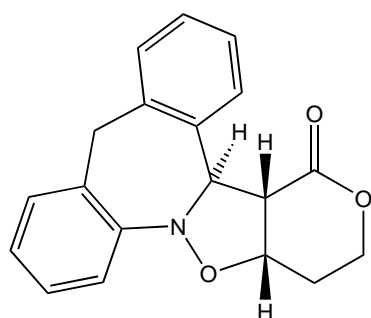


El compuesto **106** se obtuvo a partir del producto *endo*-**A** mediante el método general, obteniéndose 0.095 g de un sólido blanco (70% de rendimiento).

P.f.: 93-95 °C.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 2.0-2.19 (m, 1H), 2.27 (dd, 1H, $J = 2.2$ y 12.7 Hz), 3.44 (d, 1H, $J = 14.1$ Hz), 4.08 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 4.33-4.38 (m, 1H), 4.60 (d, 1H, $J = 14.0$ Hz), 4.71 (d, 1H, $J = 7.23$ Hz), 5.16 (ddd, 1H, $J = 2.19$, 10.8 y 12.8 Hz), 7.05 (dt, 1H, $J = 1.2$ y 7.45 Hz), 7.11-7.30 (m, 6H), 7.44 (dd, 1H, $J = 1.0$ y 7.9 Hz).

(4a*S*,4b*R*,15a*S*)-1,2,4a,4b,9,15a-Hexahidro-4*H*-dibenzo[*c,f*]pirano[3',4':4,5]isoxazolo[2,3-*a*]azepin-4-ona (107).



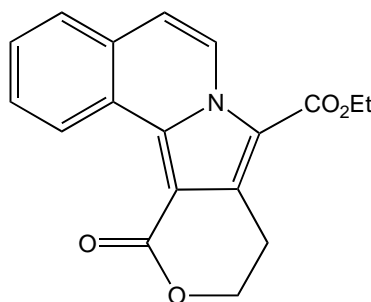
El compuesto **107** se obtuvo a partir del producto *exo*-**B** mediante el método general, obteniéndose 0.073 g de un sólido blanco (53% de rendimiento).

P.f.: 109-110 °C.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 2.13-2.24 (m, 1H), 2.32-2.43 (m, 1H), 3.72 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 3.74 (d, 1H, $J = 14.5$ Hz), 4.36 (ddd, 1H, $J = 3.0$, 7.3 y 10.8 Hz), 4.60 (d, 1H, $J = 14.7$ Hz), 4.65-4.85 (m, 3H), 7.02 (dt, 1H, $J = 1.2$ y 7.5 Hz), 7.20-7.28 (m, 5H), 7.40 (dd, 1H, $J = 1.0$ y 8.0 Hz), 7.60-7.63 (m, 1H).

7.7 CICLOADICIONES CON ILUROS DE AZOMETINO

12-Oxo-9,10,11,12-tetrahidroisoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-carboxilato de etilo (131).



A una solución de (+)-**1** (0.03 g, 0.13 mmol) y el bromuro de 2-(2-etoxi-2-oxoetil)isoquinolinio **37** (0.053 g, 0.18 mmol) en 5 mL de CH_3CN anhidro, se adicionaron 0.023 mL (0.15 mmol) de DBU. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se evaporó el disolvente a presión reducida, el residuo se disolvió en 10 mL de CH_2Cl_2 y se lavó con una solución saturada de NaCl. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida. Su

purificación se llevó a cabo por cromatografía flash empleando como fase móvil un sistema hexano/acetato de etilo 80:20, obteniéndose 0.018 g de un aceite amarillo (46% de rendimiento).

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.45 (t, 3H, $J = 7.13$ Hz), 3.38 (t, 2H, $J = 6.14$ Hz), 4.44 (c, 2H, $J = 7.13$ Hz), 4.57 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz), 7.26 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.62-7.76 (m, 3H), 9.47 (d, 1H, $J = 7.56$ Hz), 9.91-9.94 (m, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ 14.5, 24.1, 60.6, 67.2, 105.3, 112.1, 115.6, 124.3 (2C), 126.5, 128.0, 128.3, 129.4, 129.9, 136.7 (2C), 161.4, 162.1 ppm.

ANEXO 1: DATOS DE RAYOS-X

(1R,6R,S₅)-1-[(4-Metilfenil)sulfinil]-3-oxa-biciclo[4.1.0]heptan-2-ona (78).

Table 1. Crystal data and structure refinement for Cp/TE/DM.

Identification code	162YLF07 (Solved by: R. A. Toscano)	
Project Title	Cp/TE/DM	
Empirical formula	C ₁₃ H ₁₄ O ₃ S	
Formula weight	250.30	
Temperature	298(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	
Unit cell dimensions	$a = 10.083(2)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 10.590(2)$ Å	$\beta = 90^\circ$
	$c = 11.484(2)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume	1226.2(3) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.356 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.257 mm ⁻¹	
$F(000)$	528	
Crystal size / color / shape	0.362 x 0.194 x 0.156 mm / colorless / prism	
Theta range for data collection	2.62 to 25.34°	
Index ranges	$-12 \leq h \leq 12, -12 \leq k \leq 12, -13 \leq l \leq 13$	
Reflections collected	10087	
Independent reflections	2238 [$R(\text{int}) = 0.0346$]	
Completeness to theta = 25.34°	99.2 %	
Measurement device	Bruker Smart Apex CCD diffractometer	
Absorption correction	Analytical	
Max. and min. transmission	0.9630 and 0.9226	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2	
Data / restraints / parameters	2238 / 0 / 155	
Goodness-of-fit on F^2	0.917	
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0379, wR2 = 0.0740$	
R indices (all data)	$R1 = 0.0486, wR2 = 0.0774$	
Absolute structure parameter	0.02(8)	
Largest diff. peak and hole	0.239 and -0.120 e.Å ⁻³	

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **Cp/TE/DM**. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
S(1)	4354(1)	3032(1)	2451(1)	75(1)
O(1)	5741(2)	3446(2)	2230(2)	98(1)
C(1)	4008(2)	1862(2)	1334(2)	61(1)
O(2)	2005(2)	1469(2)	2308(2)	94(1)
C(2)	2674(2)	1306(2)	1458(2)	68(1)
O(3)	2156(2)	663(2)	573(2)	85(1)
C(4)	2925(3)	441(3)	-477(3)	94(1)
C(5)	3717(2)	1574(2)	-819(2)	82(1)
C(6)	4601(2)	2010(2)	141(2)	67(1)
C(7)	5193(2)	1089(3)	953(2)	80(1)
C(8)	3309(2)	4274(2)	1930(2)	59(1)
C(9)	2098(2)	4478(2)	2445(2)	65(1)
C(10)	1335(2)	5503(2)	2127(2)	67(1)
C(11)	1767(2)	6345(2)	1292(2)	63(1)
C(12)	2996(2)	6125(2)	791(2)	74(1)
C(13)	3762(2)	5115(2)	1104(2)	71(1)
C(14)	965(3)	7474(2)	960(2)	91(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for Cp/TE/DM.

S(1)-O(1)	1.487(2)	C(5)-C(6)	1.490(3)
S(1)-C(8)	1.789(2)	C(6)-C(7)	1.476(3)
S(1)-C(1)	1.817(2)	C(8)-C(9)	1.373(3)
C(1)-C(2)	1.474(3)	C(8)-C(13)	1.379(3)
C(1)-C(6)	1.504(3)	C(9)-C(10)	1.379(3)
C(1)-C(7)	1.514(3)	C(10)-C(11)	1.379(3)
O(2)-C(2)	1.199(3)	C(11)-C(12)	1.386(3)
C(2)-O(3)	1.330(3)	C(11)-C(14)	1.493(3)
O(3)-C(4)	1.453(3)	C(12)-C(13)	1.367(3)
C(4)-C(5)	1.494(4)		
O(1)-S(1)-C(8)	106.28(10)	C(7)-C(6)-C(5)	120.3(2)
O(1)-S(1)-C(1)	105.17(10)	C(7)-C(6)-C(1)	61.05(15)
C(8)-S(1)-C(1)	98.74(9)	C(5)-C(6)-C(1)	113.82(18)
C(2)-C(1)-C(6)	119.48(19)	C(6)-C(7)-C(1)	60.39(13)
C(2)-C(1)-C(7)	122.2(2)	C(9)-C(8)-C(13)	119.2(2)
C(6)-C(1)-C(7)	58.56(14)	C(9)-C(8)-S(1)	119.73(17)
C(2)-C(1)-S(1)	112.31(16)	C(13)-C(8)-S(1)	120.65(17)
C(6)-C(1)-S(1)	119.73(16)	C(8)-C(9)-C(10)	120.4(2)
C(7)-C(1)-S(1)	114.88(15)	C(9)-C(10)-C(11)	121.1(2)
O(2)-C(2)-O(3)	118.3(2)	C(10)-C(11)-C(12)	117.5(2)
O(2)-C(2)-C(1)	122.3(2)	C(10)-C(11)-C(14)	121.6(2)
O(3)-C(2)-C(1)	119.3(2)	C(12)-C(11)-C(14)	120.9(2)
C(2)-O(3)-C(4)	120.48(19)	C(13)-C(12)-C(11)	121.8(2)
O(3)-C(4)-C(5)	111.9(2)	C(12)-C(13)-C(8)	119.9(2)
C(6)-C(5)-C(4)	112.0(2)		

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for Cp/TE/DM. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
S(1)	75(1)	90(1)	62(1)	6(1)	-8(1)	6(1)
O(1)	65(1)	111(1)	117(1)	-4(1)	-25(1)	3(1)
C(1)	55(1)	68(1)	60(1)	13(1)	2(1)	6(1)
O(2)	98(1)	86(1)	99(1)	9(1)	45(1)	-8(1)
C(2)	74(2)	53(1)	78(2)	13(1)	12(1)	7(1)
O(3)	71(1)	77(1)	107(1)	-7(1)	7(1)	-6(1)
C(4)	91(2)	92(2)	98(2)	-18(2)	-8(2)	20(2)
C(5)	88(2)	94(2)	64(1)	2(1)	6(1)	26(2)
C(6)	58(1)	74(1)	69(1)	12(1)	13(1)	12(1)
C(7)	64(1)	90(2)	87(2)	13(2)	-1(1)	21(1)
C(8)	56(1)	67(1)	52(1)	-4(1)	-2(1)	-7(1)
C(9)	67(1)	66(1)	63(1)	1(1)	8(1)	-13(1)
C(10)	58(1)	71(1)	74(2)	-13(1)	9(1)	-8(1)
C(11)	66(1)	64(1)	60(1)	-12(1)	-5(1)	-3(1)
C(12)	82(2)	75(2)	64(1)	9(1)	12(1)	-4(1)
C(13)	59(1)	79(2)	75(2)	2(1)	13(1)	-3(1)
C(14)	102(2)	82(2)	89(2)	-5(1)	-1(2)	19(2)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **Cp/TE/DM**.

	x	y	z	U(eq)
H(4A)	2329	220	-1108	113
H(4B)	3519	-266	-350	113
H(5A)	4251	1370	-1496	98
H(5B)	3119	2253	-1032	98
H(6)	5108	2784	-2	80
H(7A)	6048	1294	1291	96
H(7B)	5054	199	795	96
H(9)	1791	3922	3011	78
H(10)	516	5628	2481	81
H(12)	3309	6680	226	89
H(13)	4587	4995	760	85
H(14A)	79	7383	1256	136
H(14B)	937	7546	127	136
H(14C)	1362	8219	1284	136

(1R,6R,7R,S_S)-7-Metil-1-[(4-metilfenil)sulfinil]-3-oxa-biciclo[4.1.0]heptan-2-ona (80).

Table 1. Crystal data and structure refinement for Cp/TE/DE.

Identification code	222YLF07 (Solved by: R. A. Toscano)	
Project Title	Cp/TE/DE	
Empirical formula	C ₁₄ H ₁₆ O ₃ S	
Formula weight	264.33	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 6.077(1) Å	$\alpha = 90^\circ$
	<i>b</i> = 10.437(1) Å	$\beta = 90^\circ$
	<i>c</i> = 20.790(3) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume	1318.6(3) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.331 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.243 mm ⁻¹	
<i>F</i> (000)	560	
Crystal size / color / shape	0.398 x 0.344 x 0.238 mm / colorless / block	
Theta range for data collection	1.96 to 25.35°	
Index ranges	-7 ≤ <i>h</i> ≤ 7, -12 ≤ <i>k</i> ≤ 12, -25 ≤ <i>l</i> ≤ 24	
Reflections collected	8198	
Independent reflections	2419 [<i>R</i> (int) = 0.0269]	
Completeness to theta = 25.35°	99.5 %	
Measurement device	Bruker Smart Apex CCD diffractometer	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.9464 and 0.8712	
Refinement method	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²	
Data / restraints / parameters	2419 / 0 / 165	
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1.078	
Final <i>R</i> indices [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> 1 = 0.0299, <i>wR</i> 2 = 0.0755	
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> 1 = 0.0306, <i>wR</i> 2 = 0.0760	
Absolute structure parameter	0.02(6)	
Largest diff. peak and hole	0.191 and -0.263 e.Å ⁻³	

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **Cp/TE/DE**. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
S(1)	4417(1)	4327(1)	9195(1)	27(1)
O(1)	5017(2)	3795(1)	9835(1)	37(1)
O(2)	4168(2)	4565(1)	7792(1)	34(1)
C(1)	5864(3)	3334(1)	8609(1)	22(1)
C(2)	5632(3)	3846(2)	7945(1)	27(1)
O(3)	7124(2)	3506(1)	7501(1)	37(1)
C(4)	8870(3)	2584(2)	7634(1)	38(1)
C(5)	9767(3)	2713(2)	8305(1)	32(1)
C(6)	7946(3)	2645(2)	8794(1)	26(1)
C(7)	5909(3)	1870(2)	8691(1)	26(1)
C(8)	4821(3)	1192(2)	9248(1)	33(1)
C(9)	6063(3)	5746(2)	9099(1)	24(1)
C(10)	5308(3)	6758(2)	8730(1)	28(1)
C(11)	6594(3)	7844(2)	8673(1)	30(1)
C(12)	8601(3)	7950(2)	8988(1)	27(1)
C(13)	9300(3)	6935(2)	9366(1)	33(1)
C(14)	8038(3)	5834(2)	9425(1)	30(1)
C(15)	9982(3)	9140(2)	8919(1)	39(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for Cp/TE/DE.

S(1)-O(1)	1.487(1)	C(5)-C(6)	1.504(2)
S(1)-C(9)	1.798(2)	C(6)-C(7)	1.495(2)
S(1)-C(1)	1.826(2)	C(7)-C(8)	1.509(2)
O(2)-C(2)	1.206(2)	C(9)-C(14)	1.381(2)
C(1)-C(2)	1.488(2)	C(9)-C(10)	1.384(2)
C(1)-C(6)	1.505(2)	C(10)-C(11)	1.382(2)
C(1)-C(7)	1.538(2)	C(11)-C(12)	1.388(3)
C(2)-O(3)	1.342(2)	C(12)-C(13)	1.387(2)
O(3)-C(4)	1.458(2)	C(12)-C(15)	1.506(2)
C(4)-C(5)	1.505(3)	C(13)-C(14)	1.386(2)
O(1)-S(1)-C(9)	105.73(7)	C(7)-C(6)-C(1)	61.68(10)
O(1)-S(1)-C(1)	105.47(7)	C(5)-C(6)-C(1)	115.05(14)
C(9)-S(1)-C(1)	97.20(7)	C(6)-C(7)-C(8)	120.44(14)
C(2)-C(1)-C(6)	119.23(15)	C(6)-C(7)-C(1)	59.49(11)
C(2)-C(1)-C(7)	117.48(13)	C(8)-C(7)-C(1)	122.87(14)
C(6)-C(1)-C(7)	58.83(11)	C(14)-C(9)-C(10)	120.59(15)
C(2)-C(1)-S(1)	111.71(12)	C(14)-C(9)-S(1)	118.94(12)
C(6)-C(1)-S(1)	120.38(11)	C(10)-C(9)-S(1)	120.39(12)
C(7)-C(1)-S(1)	119.94(11)	C(11)-C(10)-C(9)	119.08(16)
O(2)-C(2)-O(3)	118.84(14)	C(10)-C(11)-C(12)	121.47(16)
O(2)-C(2)-C(1)	122.50(16)	C(13)-C(12)-C(11)	118.38(16)
O(3)-C(2)-C(1)	118.66(16)	C(13)-C(12)-C(15)	120.91(17)
C(2)-O(3)-C(4)	122.37(13)	C(11)-C(12)-C(15)	120.71(16)
O(3)-C(4)-C(5)	112.38(15)	C(14)-C(13)-C(12)	120.91(17)
C(6)-C(5)-C(4)	110.88(14)	C(9)-C(14)-C(13)	119.53(16)
C(7)-C(6)-C(5)	122.53(15)		

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **Cp/TE/DE**. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
S(1)	29(1)	26(1)	25(1)	-3(1)	4(1)	-6(1)
O(1)	57(1)	31(1)	22(1)	0(1)	6(1)	-9(1)
O(2)	39(1)	34(1)	28(1)	1(1)	-8(1)	3(1)
C(1)	24(1)	23(1)	20(1)	-1(1)	2(1)	-6(1)
C(2)	30(1)	29(1)	22(1)	-1(1)	-2(1)	-8(1)
O(3)	35(1)	55(1)	22(1)	5(1)	2(1)	3(1)
C(4)	33(1)	50(1)	30(1)	3(1)	9(1)	2(1)
C(5)	23(1)	39(1)	35(1)	6(1)	1(1)	-4(1)
C(6)	25(1)	28(1)	24(1)	2(1)	-3(1)	-5(1)
C(7)	28(1)	24(1)	26(1)	-1(1)	2(1)	-3(1)
C(8)	36(1)	26(1)	37(1)	3(1)	7(1)	-4(1)
C(9)	28(1)	21(1)	23(1)	-2(1)	1(1)	-2(1)
C(10)	30(1)	28(1)	27(1)	-3(1)	-5(1)	2(1)
C(11)	42(1)	21(1)	26(1)	0(1)	-1(1)	3(1)
C(12)	34(1)	24(1)	22(1)	-7(1)	6(1)	-3(1)
C(13)	29(1)	34(1)	35(1)	-5(1)	-6(1)	-4(1)
C(14)	35(1)	26(1)	29(1)	4(1)	-7(1)	-2(1)
C(15)	49(1)	29(1)	40(1)	-8(1)	11(1)	-11(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **Cp/TE/DE**.

	x	y	z	U(eq)
H(4A)	10080	2711	7321	45
H(4B)	8288	1706	7574	45
H(5A)	10839	2017	8388	39
H(5B)	10547	3541	8347	39
H(6)	8413	2749	9253	31
H(7)	5883	1380	8278	31
H(8A)	5207	281	9238	49
H(8B)	3220	1286	9214	49
H(8C)	5328	1570	9653	49
H(10)	3924	6707	8519	34
H(11)	6094	8533	8413	35
H(13)	10661	6994	9589	39
H(14)	8529	5146	9687	36
H(15A)	11544	8908	8929	59
H(15B)	9659	9728	9274	59
H(15C)	9642	9559	8509	59

ANEXO 2: PUBLICACIONES

Short and Practical Syntheses of (*S*)-(+)-3-(*p*-Tolylsulfinyl)furan-2(*5H*)-one and (*S*)-(+)-3-(*p*-Tolylsulfinyl)-5,6-dihydropyran-2-one

David Cruz Cruz,^a Angélica Hernández Linares,^a Francisco Yuste,^{a*} M. Rosario Martín,^b José Luis García Ruano^{a,b}

^a Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Cd. Universitaria, Coyoacán 04510, Mexico
Fax +52(55)56162217; E-mail: yustef@servidor.unam.mx

^b Departamento de Química Orgánica, Universidad Autónoma de Madrid, Cantoblanco, 28049 Madrid, Spain
Fax +34(914)973966; E-mail: joseluis.garcia.ruano@uam.es

Received 7 April 2008; revised 17 December 2008

Abstract: (*S*)-(+)-3-(*p*-Tolylsulfinyl)furan-2(*5H*)-one and (*S*)-(+)-3-(*p*-Tolylsulfinyl)-5,6-dihydropyran-2-one can be synthesized by a new and significantly improved method consisting of Knoevenagel condensation of benzyl (*R*)-(+)-(*p*-tolylsulfinyl)acetate with the *tert*-butyldimethylsilyl derivatives of 2-hydroxyacetaldehyde or 3-hydroxypropanal, followed by subsequent reactions of the resulting mixtures with hydrogen in the presence of palladium-on-carbon and ethereal hydrogen chloride.

Key words: asymmetric synthesis, chiral auxiliaries, sulfoxides, α,β -unsaturated lactones, butenolides

Enantiomerically pure α,β -unsaturated lactones are versatile building blocks for the construction of a wide range of naturally occurring and/or biologically active molecules. In particular, butenolides constitute the central skeleton of several naturally occurring compounds that show interesting physiological activities. The majority of the applications of these entities in asymmetric synthesis has involved 5-alkoxy- or 5-(hydroxyalkyl)furan-2(*5H*)-ones,¹ where the chiral center at C5, adjacent to the C–C double bond of the lactone ring, efficiently controls the stereoselectivity of intermolecular cycloadditions (1,3-dipolar,² Diels–Alder,³ and [2+2] photocycloadditions⁴) and Michael reactions.⁵ The incorporation of chiral centers at C3 or C4 has been studied much less, despite the possibility that they might exert a similar degree of control on the stereoselectivity of certain types of reactions. To the best of our knowledge, only the sulfinyl group has been used as chiral auxiliary at the double bond of furan-2(*5H*)-ones. Only two papers concerning the behavior of 4-sulfinylfuran-2(*5H*)-ones in Diels–Alder⁶ and 1,3-dipolar reactions with diazoalkanes have appeared.⁷ This may well be because of the formation of mixtures in these reactions, where the sulfinyl group, the carbonyl moiety, and the chiral center at C5 compete in controlling the *endo/exo* and π -facial selectivities.

In contrast, the incorporation of a sulfinyl group at C3 of the furan-2(*5H*)-one system significantly augments its ability to function as a dienophile, dipolarophile, or Michael acceptor, and therefore such systems have been used in many asymmetric transformations. Thus, (*S*)-(+)-

3-(*p*-tolylsulfinyl)furan-2(*5H*)-one (**1a**; Figure 1) is a very good Michael acceptor in the highly and predictably enantiocontrolled conjugate addition of organometallic reagents,⁸ a process which has found application in natural product synthesis.⁹ The improved dienophilic nature of **1a** compared to that of furan-2(*5H*)-one is also seen in its ready reaction with cyclic and acyclic dienes.¹⁰ The sulfinyl group of **1a** also strongly influences the course of the reaction with diazoalkanes, in terms of reactivity and control of both the *endo/exo* and π -facial selectivities (the latter being completely inverted in the presence of Lewis acids).¹¹ The relative influences on π -facial selectivity of a C3-sulfinyl group and C5 chirality on the course of the reactions with cyclopentadiene (predominant role of C5)¹² and diazoalkanes (predominant role of the sulfinyl group)¹³ has been studied with both C5 epimers of 5-ethoxy-3-(*p*-tolylsulfinyl)furan-2(*5H*)-ones.



Figure 1

The known synthetic utility of 3-(*p*-tolylsulfinyl)furan-2(*5H*)-ones as building blocks (as discussed above) contrasts with the smaller number of publications dealing with the use of butenolide **1a** in asymmetric synthesis. Pentenolide (*S*)-**1b** (Figure 1), has been used even less,¹⁴ although it is expected to exhibit reactivity features similar to those of **1a**. The principal reason for the modest number of applications reported for **1a** and **1b** in asymmetric synthesis is that there have been no efficient synthetic procedures available for these entities. The three known methods for the synthesis of optically pure **1a** have been described by Posner (seven steps, 13% overall yield),¹⁵ our group (five steps, 27% overall yield),¹⁰ and Holton (four steps, ca. 24% overall yield).^{15,16} Only one synthesis of enantiopure **1b** has been described to date (six steps, 17% overall yield).^{8b,17}

In our experience, the main problem with the reported syntheses of **1a** is associated with the difficult reproducibility of the yields in the last, and key, step. In this step, enantiopure 3-(*p*-tolylsulfinyl)prop-2-en-1-ol,^{8a,10} or its

SYNTHESIS 2009, No. 7, pp 1095–1098

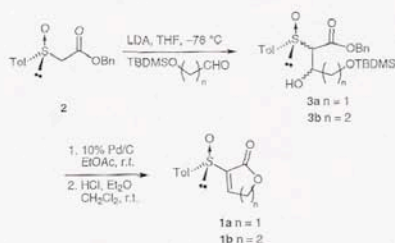
Advanced online publication: 06.03.2009

DOI: 10.1055/s-0028-1088008; Art ID: P05008SS

© Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

trimethylsilyloxy derivative,¹⁵ is carboxylated α to the sulfinyl group, and the mixture thus obtained, containing a mixture of *E*- and *Z*-olefinic isomers, is subjected to the cyclization conditions. We chose to avoid the problem of the olefin stereochemistry by introducing the double bond after the formation of the cyclic system. Our results are described below.

Knoevenagel condensation of benzyl (*R*)-(+)-(*p*-tolylsulfinyl)acetate (**2**)¹⁸ with commercially available 2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)acetaldehyde, in the presence of lithium diisopropylamide at -78 °C, gave a mixture of the four possible diastereomers of **3a** (90% combined yield) (Scheme 1). Although these compounds could be separated chromatographically and were fully characterized, this separation is not necessary for synthetic purposes. Hydrogenolysis of this mixture, by use of 10% palladium-on-carbon, and subsequent treatment of the resulting mixture of carboxylic acids with ethereal hydrogen chloride gave the unsaturated lactone **1a** directly in 68% isolated yield (Scheme 1). The hydrogen chloride treatment thus promoted three consecutive steps, namely desilylation, cyclization, and dehydration. It is important to note that **1a** decomposes on attempted purification by chromatography on silica gel.¹⁹ It therefore must be purified by crystallization.



Scheme 1

When this sequence was repeated with 3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)propanal, the mixture of the four diastereomers of **3b** was obtained in 82% combined yield. This stereoisomeric mixture, when subjected to the two-step process described above for **3a**, produced compound **1b** in 48% yield (Scheme 1).

Because compounds **1a** and **1b** are mainly useful as starting materials, we then tried to scale up the procedure. The Knoevenagel condensation (step 1) could be performed on a larger scale (up to 10 mmol) with similar or even better yields (90% for **3a** and 85% for **3b**). In contrast, the efficiency of the hydrogenolysis of compounds **3a** and **3b** is highly dependent on the reaction conditions. The yields reported above are obtained for reactions run over four hours at room temperature, under one atmosphere of hydrogen, starting with one millimole of **3a** or **3b**, and with

a palladium-on-carbon to substrate ratio of 3:1. When these conditions were used for three millimoles of compounds **3**, the conversions were low. The temperature and the reaction time were increased over several trials, but resulted in no improvement. The use of a 1:1 mixture of palladium-on-carbon and formic acid in methanol resulted only in deprotection of the silyl ether, whereas in the presence of Raney nickel desulfonylation was also observed. Finally, the problem was solved by using the initial conditions but increasing the pressure of hydrogen to three atmospheres. Under these conditions, the complete disappearance of **3a** or **3b** was observed after 20 hours, and the yields were only slightly lower than those obtained on the one-millimole scale. When these conditions were applied to eight millimoles of **3b**, the isolated yield was 42%, whereas five millimoles of **3a** provided a 49% yield, both after 20 hours of reaction.

In conclusion, butenolide **1a** and pentenolide **1b** could be synthesized from benzyl (*R*)-(+)-(*p*-tolylsulfinyl)acetate in procedures that are simpler, shorter, and higher-yielding than those reported previously.²⁰

All moisture-sensitive reactions were carried out in flame-dried glassware under argon atmosphere. Reactions were monitored by TLC on silica gel. Flash chromatography was performed on silica gel 60 (230–400 mesh ASTM). Melting points of samples in open capillary tubes were determined with a Culatti melting point apparatus and are uncorrected. The optical rotations were measured at r.t. on a Perkin-Elmer 343 polarimeter (concentration in g/100 mL). The IR spectra were recorded with a FT-IR Bruker Tensor 27 spectrophotometer. The NMR spectra were determined on a Varian Unity 300 or Jeol Eclipse 300 NMR spectrometer. Mass spectra were obtained with a Jeol JMS-SX 102A or JMS-AX 505 HA mass spectrometer.

Benzyl Esters **3**; General Procedure

A soln of benzyl (*R*)-(+)-(*p*-tolylsulfinyl)acetate (**2**; 2.88 g, 10 mmol) in THF (20 mL) was added dropwise to a soln of LDA (10 mmol) in THF (20 mL) at -78 °C. The mixture was stirred at -78 °C for 0.5 h. Then a soln of 2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)acetaldehyde (for **3a**) or 3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)propanal (for **3b**) (30 mmol, 3 equiv) in THF (20 mL) was added, and the resulting mixture was stirred at -78 °C for 2.5 h. The reaction mixture was quenched with sat. aq. NH_4Cl (50 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3×30 mL). The organic layers were dried (Na_2SO_4) and concentrated. The residue was analyzed by ^1H NMR spectroscopy and purified by flash chromatography as indicated for each case below.

Benzyl (*R*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-hydroxy-2-(*p*-tolylsulfinyl)butanoate (**3a**)

Compound **3a** was obtained as a mixture of the four possible diastereomers. The product was purified by flash chromatography (silica gel, hexane–EtOAc, 8:2).

Yield: 4.20 g (90%).

IR (film): 3373, 2930, 2857, 1731, 1256, 839 cm^{-1} .

First Less-Polar Diastereomer

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.01 (s, 3 H), 0.03 (s, 3 H), 0.86 (s, 9 H), 2.38 (s, 3 H), 3.68 (dd, J = 4.5, 10.5 Hz, 1 H), 3.74 (dd, J = 4.5, 10.5 Hz, 1 H), 3.81 (br s, 1 H), 3.92 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.33–4.39 (m, 1 H), 4.92 (s, 2 H), 7.14–7.37 (m, 7 H), 7.50 (half of an AA'BB' system, 2 H).

PAPER

Synthesis of Chiral α -(*p*-Tolylsulfanyl) α,β -Unsaturated Lactones 1097

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.6, -5.5, 18.3, 21.5, 25.8, 65.0, 67.2, 71.4, 73.3, 125.3, 128.4$ (3 C), 129.8, 134.7, 138.0, 142.7, 165.5.

Second Less-Polar Diastereomer

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.01$ (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H), 0.82 (s, 9 H), 2.37 (s, 3 H), 3.63 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 3.67 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H), 3.74 (dd, $J = 4.5, 10.5$ Hz, 1 H), 3.83 (dd, $J = 5.7, 10.5$ Hz, 1 H), 4.43–4.50 (m, 1 H), 4.96 (s, 2 H), 7.10–7.33 (m, 7 H), 7.50 (half of an AA'BB' system, 2 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.6, -5.5, 18.2, 21.4, 25.7, 64.9, 67.4, 69.2, 73.3, 125.0, 128.3, 128.5, 129.9, 134.5, 138.6, 142.5, 166.8$.

Third Less-Polar Diastereomer

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.04$ (s, 3 H), 0.04 (s, 3 H), 0.87 (s, 9 H), 2.38 (s, 3 H), 3.76 (dd, $J = 4.5, 10.8$ Hz, 1 H), 3.77 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 3.91 (dd, $J = 4.2, 10.5$ Hz, 1 H), 4.14–4.22 (m, 1 H), 5.04 (AB system, 2 H), 7.19–7.33 (m, 7 H), 7.50 (half of an AA'BB' system, 2 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.5$ (2 C), 18.2, 21.5, 25.8, 64.4, 67.4, 69.6, 70.7, 124.6, 128.3 (2 C), 128.4, 129.9, 134.8, 138.0, 142.2, 166.3.

More-Polar Diastereomer

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.01$ (s, 3 H), 0.02 (s, 3 H), 0.85 (s, 9 H), 2.36 (s, 3 H), 3.32 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 3.62 (dd, $J = 4.2, 10.8$ Hz, 1 H), 3.74 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 3.79 (dd, $J = 3.9, 10.5$ Hz, 1 H), 4.44–4.51 (m, 1 H), 4.74 and 4.91 (AB system, 2 H), 7.08–7.13 (m, 2 H), 7.28–7.31 (m, 3 H), 7.23 and 7.43 (AA'BB' system, 4 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.6, -5.5, 18.2, 21.4, 25.8, 64.8, 67.0, 69.0, 70.8, 124.4, 128.4$ (2 C), 128.4, 129.7, 134.7, 137.9, 141.7, 164.6.

MS (EI): m/z (%) = 463 (4) [$M + 1$] $^+$, 405 (72), 139 (65), 91 (100).

Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{SSi}$: C, 62.30; H, 7.41; S, 6.93. Found: C, 62.36; H, 7.38; S, 6.85.

Benzyloxy-5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-hydroxy-2-(*p*-tolylsulfanyl)pentanoate (3b)

Compound **3b** was obtained as a mixture of the four possible diastereomers. Purification of the product by flash chromatography (silica gel, hexane–EtOAc, 8:2) gave two mixtures, each containing two inseparable diastereomers.

Yield: 4.05 g (85%).

IR (film): 3382, 2930, 2857, 1730, 1255, 1088, 837 cm^{-1} .

Less-Polar Mixture of Two Diastereomers

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.00$ (s, 3 H), 0.03 (s, 3 H), 0.07 (s, 3 H), 0.08 (s, 3 H), 0.84 (s, 9 H), 0.89 (s, 9 H), 1.65–2.00 (m, 4 H), 2.37 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 3.59 (d, $J = 6.3$ Hz, 1 H), 3.60 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H), 3.72–3.84 (m, 2 H), 3.88 (dd, $J = 4.8, 6.3$ Hz, 2 H), 4.25 (br s, 1 H), 4.36 (br s, 1 H), 4.66 (dt, $J = 2.4, 8.7$ Hz, 2 H), 4.71 and 4.92 (AB system, 2 H), 5.03 and 5.14 (AB system, 2 H), 7.07–7.33 (m, 14 H), 7.42 (half of an AA'BB' system, 2 H) and 7.53 (half of an AA'BB' system, 2 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.6$ (2 C), -5.6 (2 C), 18.1 (2 C), 21.4 (2 C), 25.8 (2 C), 36.1 (2 C), 61.0, 62.1, 67.0, 67.4, 68.8 (2 C), 74.1, 74.8, 124.3, 124.7, 128.3 (2 C), 128.3 (2 C), 128.4 (2 C), 129.7, 129.9, 134.7, 134.9, 138.1 (2 C), 141.6, 142.1, 164.6 (2 C).

More-Polar Mixture of Two Diastereomers

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.04$ (s, 6 H), 0.06 (s, 3 H), 0.07 (s, 3 H), 0.87 (s, 9 H), 0.90 (s, 9 H), 1.76–1.81 (m, 2 H), 1.84–1.92

(m, 2 H), 2.38 (s, 6 H), 3.58 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H), 3.77–3.90 (m, 5 H), 4.53 (dt, $J = 3.0, 7.8$ Hz, 1 H), 4.65–4.69 (m, 1 H), 4.96 (s, 2 H), 5.00 (AB system, 2 H), 7.14–7.38 (m, 14 H), 7.51 (half of an AA'BB' system, 2 H), and 7.51 (half of an AA'BB' system, 2 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.5$ (2 C), -5.4 (2 C), 18.1, 18.2, 21.5, 25.8 (2 C), 36.4, 37.0, 60.9, 61.1, 67.2, 67.3, 68.3, 75.9, 76.1, 125.2 (2 C), 128.4 (2 C), 128.5 (2 C), 128.5 (2 C), 129.8, 129.9, 134.7 (2 C), 138.2, 138.7, 142.5, 142.7, 165.8, 166.6.

MS (EI): m/z (%) = 477 (5) [$M + 1$] $^+$, 419 (15), 139 (69), 91 (100), 75 (35).

HRMS–FAB: m/z [$M + 1$] $^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{SSi}$: 477.2131; found: 477.2126.

Lactones 1; General Procedure

A mixture of 10% Pd/C (7.16 g for **3a** or 11.5 g for **3b**) was added to a soln of **3** [**3a** (2.31 g, 5 mmol) or **3b** (3.80 g, 8 mmol)] in EtOAc (250 mL for **3a** or 400 mL for **3b**). The reaction mixture was vigorously stirred under H_2 (3 atm) at 25 °C for 20 h, and was then filtered through Celite and washed with EtOH (5 \times 100 mL). The combined filtrate and washings were concentrated under vacuum. The residue was diluted with CH_2Cl_2 (25 mL), treated with a sat. soln of HCl in Et₂O (1.7 mL for **3a** or 2.5 mL for **3b**), and stirred at 25 °C for 1 h. The volatiles were removed and the residue was purified as indicated below for each case.

Alternative with the use of 1 mmol 3a or 3b: A mixture of 10% Pd/C (1.5 g) was added to a soln of **3** (1 mmol) in EtOAc (50 mL). The reaction mixture was vigorously stirred under H_2 (1 atm) at 25 °C for 4 h, and then filtered through Celite and washed with EtOH (5 \times 20 mL). The combined filtrate and washings were concentrated under vacuum. The residue was diluted with CH_2Cl_2 (5 mL), treated with a sat. soln of HCl in Et₂O (0.5 mL), and stirred at 25 °C for 20 min. The volatiles were removed and the residue was purified as indicated below for each case.

(S)-(+)-3-(*p*-Tolylsulfanyl)furan-2(5H)-one (1a)

The residual oil was diluted with CHCl_3 and stirred at 25 °C for 6 d. Then the solvent was evaporated and the residue was crystallized from Et₂O; yield: 0.543 g (49%).

When **1a** was obtained from 1 mmol of **3a**, it was purified by crystallization from EtOAc–hexane; yield: 0.151 g (68%).

Mp 121–125 °C (Lit.^{8a,10} 121–125 °C); $[\alpha]_D^{20} +252.9$ (c 1.3, CHCl_3) [Lit.^{8a,10} $[\alpha]_D^{20} +244$ (c 1.3, CHCl_3)].

IR (film): 3013, 1772, 1340, 1144, 1043, 997 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.40$ (s, 3 H), 4.90 (dd, $J = 1.7, 18.3$ Hz, 1 H), 5.03 (dd, $J = 1.7, 18.3$ Hz, 1 H), 7.33, 7.69 (AA'BB' system, 4 H), 8.05 (t, $J = 1.7$ Hz, 1 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.5, 71.3, 125.1, 130.2, 137.7, 141.5, 143.0, 151.2, 167.0$.

MS (EI): m/z (%) = 222 (50) [M] $^+$, 174 (100), 139 (61), 117 (55), 91 (38), 65 (25).

(S)-(+)-3-(*p*-Tolylsulfanyl)-5,6-dihydropyran-2-one (1b)

The residual oil was purified by flash chromatography (silica gel, hexane–EtOAc, 2:8); this gave **1b** as white crystals; yield: 0.793 g (42%); ee >98%.²¹

When **1b** was obtained from 1 mmol of **3b**, the crude product was purified by chromatography (silica gel, EtOAc); this gave **1b** as white crystals; yield: 0.113 g (48%).

Mp 81–82 °C (Lit.^{8b} 93–94 °C); $[\alpha]_D^{20} +254.4$ (c 0.27, CHCl_3) [Lit.^{8b} $[\alpha]_D^{20} +212.78$ (c 0.27, CHCl_3)].

IR (KBr): 3048, 2966, 2918, 1708, 1086, 1049 cm^{-1} .

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.38 (s, 3 H), 2.63 (qd, *J* = 4.8, 18.9 Hz, 1 H), 2.73–2.86 (m, 1 H), 4.28 (ddd, *J* = 4.8, 9.9, 11.1 Hz, 1 H), 4.42–4.50 (m, 1 H), 7.28, 7.65 (AA'BB' system, 4 H), 7.69 (ddd, *J* = 1.5, 3.5, 5.5 Hz, 1 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 21.4, 24.8, 66.2, 125.5, 129.9, 139.3, 139.7, 142.3, 143.3, 160.1.

MS (EI): *m/z* (%) = 236 (100) [M⁺], 188 (30), 139 (41), 123 (17), 107 (21), 91 (19).

Acknowledgment

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

References

- (1) (a) Tatsuta, K.; Suzuki, Y.; Furuyama, A.; Ikegami, H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3595. (b) Zhang, X.; Huang, H.-H.; Chen, Q.-H. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2005**, *7*, 711. (c) Ishibashi, F.; Park, S.; Kusano, T.; Kuwano, K. *Biosci., Biotechnol., Biochem.* **2005**, *69*, 391. (d) Brady, T. P.; Kim, S. H.; Wen, K.; Kim, C.; Theodorakis, E. A. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 7175. (e) Ghosh, A. K.; Leshchenko, S.; Noetzel, M. J. *Org. Chem.* **2004**, *69*, 7822. (f) García Ruano, J. L.; Andres, J. I.; Fraile, A.; Martín Castro, A. M.; Martín, M. R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4653. (g) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2237. (h) Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3090. (i) van Oeveren, A.; Jansen, F. G. A.; Feringa, B. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5999.
- (2) (a) Stecko, S.; Pańniczek, K.; Jurczak, M.; Urbańczyk-Lipkowska, Z.; Chmielewski, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1085. (b) García Ruano, J. L.; Fraile, A.; Martín, M. R.; Núñez, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6536; and references cited therein. (c) Trivedi, G. K. *J. Indian Chem. Soc.* **2004**, *81*, 187.
- (3) (a) Banwell, M. G.; Edwards, A. J.; MacLeod, M. D.; Stewart, S. G. *Aust. J. Chem.* **2004**, *57*, 641. (b) Corbett, M. S.; Liu, X.; Sanyal, A.; Snyder, J. K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 931; and references cited therein. (c) Takadot, M.; Katoh, T.; Ishiwata, A.; Terashima, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3399.
- (4) Rustullet, A.; Alibés, R.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2827; and references cited therein.
- (5) (a) Felzmann, W.; Arion, V. B.; Micoussat, J.-L.; Mulzer, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3849. (b) He, L.; Liu, Y.; Rosso, G. B.; Pili, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 185.
- (6) García Ruano, J. L.; Bercial, F.; Fraile, A.; Martín Castro, A. M.; Martín, M. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4737.
- (7) García Ruano, J. L.; Bercial González, G.; Martín Castro, A. M.; Martín, M. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1993.
- (8) (a) Posner, G. H.; Kogan, T. P.; Haines, S. R.; Frye, L. L. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2627. (b) Posner, G. H.; Weitzberg, M.; Hamill, T. G.; Aisrvatham, E.; Cun-heng, H.; Clardy, J. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2919.
- (9) (a) Posner, G. H. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 72. (b) Posner, G. H.; Weitzberg, M.; Sup, S. S. *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 611. (c) See refs. 8a and 8b. (d) Holton, R. A.; Kennedy, R. M.; Kim, H.-B.; Krafft, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1597.
- (10) Carretero, J. C.; García Ruano, J. L.; Martín Cabrejas, L. M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14115.
- (11) García Ruano, J. L.; Peromingo, M. T.; Alonso, M.; Fraile, A.; Martín, M. R.; Tito, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8942.
- (12) Carretero, J. C.; García Ruano, J. L.; Lorente, A.; Yuste, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 177.
- (13) García Ruano, J. L.; Fraile, A.; González, G.; Martín, M. R.; Clemente, F. R.; Gordillo, R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6522.
- (14) (a) Posner, G. H.; Hamill, T. G. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 6031. (b) Posner, G. H.; Haces, A.; Harrison, W.; Kinter, C. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4836.
- (15) Holton, R. A.; Kim, H.-B. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2191.
- (16) One of the starting products is not commercially available and needs to be prepared by ozonolysis of suitable precursors.
- (17) The synthesis of (**1**)-**1b** (three steps and 25% overall yield) has also been reported; see ref. 8b.
- (18) Alonso, I.; Carretero, J. C.; García Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1499.
- (19) 5-Hydroxyfuran-2(5H)-one was the only product we could identify when the crude reaction mixture containing **1a** was purified by column chromatography.
- (20) Starting from menthyl *p*-toluenesulfonate (commercially available in the two possible configurations at sulfur), compounds **1a** and **1b** are obtained in 41% (30% on 5 mmol scale) and 26% (24% on 8 mmol scale) overall yield, respectively.
- (21) The ee of (+)-**1b** was determined from the well-separated *p*-tolyl signals in the ¹H NMR spectrum by use of tris[3-(heptafluoropropylhydroxymethylene)-(+)-camphorato]ytterbium(III) as chiral shift reagent.

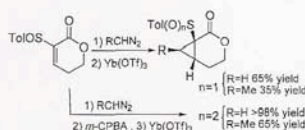
**1,3-Dipolar Cycloaddition of Diazoalkanes to
(S)-(+)-3-[(4-Methylphenyl)sulfinyl]-5,6-dihydropyran-2-one.
Synthesis of Optically Pure Cyclopropanes by Denitrogenation of
Sulfinyl and Sulfonyl Pyrazolines**

David Cruz Cruz,[†] Francisco Yuste,^{*†} M. Rosario Martín,[‡] Amelia Tito,[‡] and
José L. García Ruano^{*‡}

*Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Cd. Universitaria,
Coyoacán 04510, México D.F., México, and Departamento de Química Orgánica (C-1), Facultad de
Ciencias, Universidad Autónoma de Madrid, Cantoblanco, 28049-Madrid, Spain*

yustef@servidor.unam.mx; joseluis.garcia.ruano@uam.es.

Received March 11, 2009



The addition of diazomethane and diazoethane to enantiopure (S)-(+)-3-[(4-methylphenyl)sulfinyl]-5,6-dihydropyran-2-one (**3**) afforded the corresponding pyrazolines **4** and **6-exo** in good yields and with almost complete π -facial selectivity. When the reaction is effected in the presence of Yb(OTf)₃, the facial selectivity is inverted to give the pyrazolines **5** and **7-exo**. The denitrogenation of optically pure sulfinyl pyrazolines **4**–**7-exo** into the corresponding cyclopropanes with Yb(OTf)₃ occurred with complete retention of configuration but moderate chemoselectivity and yields. These results were significantly improved starting from sulfonyl pyrazolines, which afforded optically pure 3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-ones with yields ranging between 65% (**17** and *ent*-**17**) and $\geq 95\%$ (**16** and *ent*-**16**).

Introduction

Cyclopropanes are extremely versatile building blocks in organic synthesis owing to their ready accessibility and good reactivity.^{1,2} This smallest cycloalkane class is found as a basic structural element in a wide range of naturally occurring and synthetic compounds with important biological and pharmaceutical applications.³ As a consequence, many recent studies have been devoted to the development of enantioselective

synthesis of such compounds.⁴ 3-Oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-ones are interesting intermediates in the synthesis of pyrethroids,⁵ mitoxanes,⁶ and conformationally constrained analogues of glutamate.⁷ Despite this interest, only two strategies (starting from enantiomerically pure cyclopropane^{7,8} or homolytic diazoacetates and chiral catalysts⁹) have been used for the preparation of these skeletons in optically pure form, which justifies the search for new methods of preparing them.

* To whom correspondence should be addressed. Phone: +55-525-622-4406. Fax: +55-525-616-2203 (F.Y.). Phone: +34-91-497-4701. Fax: +34-91-497-3966 (J.L.G.R.).

[†] Universidad Nacional Autónoma de México.

[‡] Universidad Autónoma de Madrid.

(1) (a) Gnäd, F.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1603. (b) Reissig, H. U.; Zimmer, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151. (c) Lebel, H.; Marcoux, J. F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977. (d) Reichelt, A.; Martin, S. F. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 433. (e) Yu, M.; Pagenkopf, B. L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 321. (f) Wong, H. N. C.; Hon, M. Y.; Tse, C. W.; Yip, Y. C. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 165.

(2) For recent results, see: (a) Ogoshi, S.; Nagata, M.; Kurosawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5350. (b) Liu, L.; Montgomery, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5348. (c) Ma, S.; Zhang, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 183. (3) Faust, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2251.

(4) (a) Reissig, H. U. In *Stereoselective Synthesis of Organic Compounds: Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)*; Helmchen, G.; Hoffmann, R. W.; Mulzer, J.; Schaumann, E., Eds.; Thieme: Stuttgart, 1995; p 3179. (b) Doyle, M. P. In *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed.; VCH: Weinheim, Germany, 1993; p 63. (c) Charette, A. B.; Marcoux, J. F. *Synlett* **1995**, 1197. (d) Reissig, H. U. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 971. (e) Salun, J. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1247. (f) Laumens, M.; Klare, W.; Tam, W. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49. (g) Donaldson, W. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8589.

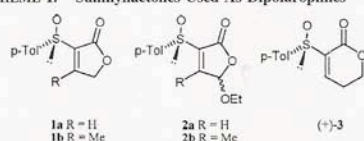
(5) Demoute, J. P.; Hoemberger, G.; Pazenok, S.; Babin, D. PCT WO2001034592, 2001, CA: 134:366801.

(6) Danishefsky, S.; Regan, J.; Doehner, R. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5255.

(7) (a) González, R.; Collado, I.; López, B.; Marcos, A.; Martín-Cabrejas, L. M.; Pedregal, C.; Blanco-Urgotti, J.; Pérez-Castells, J.; Fernández, M. A.; Andis, S. L.; Johnson, B. G.; Wright, R. A.; Schoepf, D. D.; Monn, J. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 6556. (b) Prick, J. A.; Klassen, J. B.; Rapoport, H. *Synthesis* **2005**, 1751.

1,3-Dipolar Cycloaddition of Diazoalkanes

SCHEME 1. Sulfinylactones Used As Dipolarophiles



The synthesis of cyclopropanes by extrusion of nitrogen from pyrazolines is a well-known reaction.¹⁰ Recently, we reported a highly stereoselective and efficient method to transform sulfinyl furopyrazolines into sulfinyl cyclopropanes, which can be easily desulfinylated.¹¹ We had previously reported efficient and highly stereoselective syntheses of the sulfinyl furopyrazolines by reaction of diazoalkanes with optically pure 3-[(4-methylphenyl)sulfinyl]furan-2(5*H*)-ones **1** and with both C-5 epimers of 5-ethoxy-3-[(4-methylphenyl)sulfinyl]furan-2(5*H*)-ones **2** (Scheme 1). Our success in this area suggested to us that a new method for synthesizing 3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-ones could be achieved by addition of the diazoalkanes to the (*S*)-(+)-3-[(4-methylphenyl)sulfinyl]-5,6-dihydropyran-2-one **3** and subsequent nitrogen extrusion from the product(s) obtained thereby. In this paper, we report the results obtained in this study as well as some mechanistic aspects related to the conversion of pyrazolines into cyclopropanes by extrusion of nitrogen.

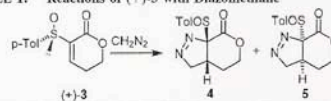
Results and Discussion

This study was initiated by examining the reaction of the recently described¹⁴ (+)-sulfinylpyranone **3** with diazomethane under various conditions (Table 1). In all cases, a separable mixture of the two isomeric bicyclic pyrazolines **4** and **5** was obtained. The ratio of **4:5** varied somewhat with the solvent used and the reaction temperature, but isomer **4** was always the strongly predominant product (de >96%; entries 3 and 5). When the cycloaddition reaction was effected in the presence of an equivalent of Yb(OTf)₃, compound **5** became the predominant product with the best de being observed in THF at -78 °C (entry 6). Under these conditions, the solvent was partially converted into a polymeric material which could not be separated from compound **5**, and thus this product was not characterized spectroscopically. The impurity could, however, be removed in the next step of the synthetic sequence.

The reaction of **3** with diazoethane gave results which closely resembled those obtained with diazomethane, in that the formation **6-exo** was very strongly favored in the absence of a Lewis acid (Table 2). Compound **7-exo** was not observed under these conditions, but a minor unidentified substance was formed

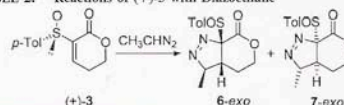
- (8) Chang, H. S.; Bergmeier, S. C.; Frick, J. A.; Bathe, A.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5336.
 (9) (a) Doyle, M. P.; Protopopova, M. N. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7946. (b) Doyle, M. P.; Phillips, I. M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3155.
 (10) (a) Mc Greer, D. E.; McKinley, J. W. *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 2740. (b) Clarke, T. C.; Wendling, L. A.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2740. (c) Fariña, F.; Martín, M. V.; Parodes, M. C.; Tito, A. *Heterocycles* **1988**, *27*, 365.
 (11) García Ruano, J. L.; Peromingo, M. T.; Martín, M. R.; Tito, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3295.
 (12) García Ruano, J. L.; Peromingo, M. T.; Alonso, M.; Fraile, A.; Martín, M. R.; Tito, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8942.
 (13) (a) García Ruano, J. L.; Fraile, A.; Martín, M. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1943. (b) García Ruano, J. L.; Fraile, A.; González Gutiérrez, L.; Martín, M. R.; Clemente, F. R.; Gordillo, R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6522.
 (14) Cruz Cruz, D.; Hernández Linares, A.; Yuste, F.; Martín, M. R.; García Ruano, J. L. *Synthesis* **2009**, 1095.

JOC Article

TABLE 1. Reactions of (+)-**3** with Diazomethane

entry	solvent	T, °C	t, min	4:5 ratio ^a	4 (%) ^b
1	Et ₂ O/MeOH	0	10	95:5	92
2	Et ₂ O/MeOH	-40	15	>95:5	95
3	Et ₂ O/MeOH	-78	20	>98:2	97
4	CH ₂ CN	-40	15	95:5	92
5	THF	-78	15	>98:2	97
6	THF ^c	-78	30	20:80	
7	Et ₂ O/MeOH ^e	-78	30	~40:60	
8	CH ₂ CN ^e	-40	30	50:50	

^a Determined by ¹H NMR. ^b Isolated yield. ^c In the presence of 1 equiv of Yb(OTf)₃.

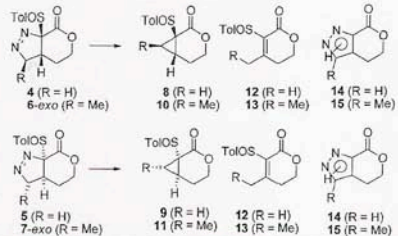
TABLE 2. Reactions of (+)-**3** with Diazoethane

entry	solvent	T, °C	ratio ^a			yield %
			6- <i>exo</i>	7- <i>exo</i>	other	
1	<i>b</i>	0	95		5	95
2	<i>b</i>	-78	>98		<2	97
3	THF	0	95		5	95
4	THF	-78	>98		<2	97
5	THF ^c	-78	<10	>90		>80
6	<i>d</i>	-78	~60	~40		95

^a Determined by ¹H NMR. ^b Et₂O/MeOH. ^c With 1 equiv of Yb(OTf)₃. ^d Et₂O/MeOH and 1 equiv of Yb(OTf)₃.

in each case. When the addition reaction was conducted in the presence of 1 equiv of Yb(OTf)₃ at -78 °C in THF, the **7-exo** compound predominated over the **6-exo** isomer with a de >80% (entry 5).

With the pyrazolines in hand, the susceptibility thereof to thermal and Lewis acid induced nitrogen elimination was studied (Table 3). When solutions of **4**, **5**, **6-exo**, or **7-exo** in toluene were briefly heated at 100 °C, aromatization to the pyrazoles **14** (from **4** or **5**, entries 1 and 2) or **15** (from **6-exo** or **7-exo**, entries 11 and 12) occurred nearly quantitatively, instead of nitrogen loss, which indicates that desulfinylation is strongly favored under these conditions. The pyrazole **15** was also produced in high yield at room temperature in a THF solution of **6-exo** containing an equivalent of Eu(fod)₃ (entry 20). In contrast, in THF solution containing Yb(OTf)₃, the pyrazolines **4** or **5** were converted into mixtures of the desired cyclopropanes **8** or **9** and the olefin **12**. The cyclopropane/olefin ratio was independent of the number of equivalents of Yb(OTf)₃ used but increased from 70:30 at room temperature (entries 3 and 4, and 7-10) to 80:20 at -40 °C (entries 5 and 6) with the isolated cyclopropane yields ranging from 65 to 73%. No reaction occurred at -78 °C. Under similar conditions, the **6-exo** or **7-exo** pyrazolines were converted into the cyclopropanes **10** or **11**, each of which was admixed with the olefin **13**, which was now the major product (entries 13 and 14, and 16-19). Lowering the reaction temperature did not improve the cyclopropane content of the mixture (entry 15), and a small amount of the pyrazole **15** was also obtained. It is remarkable that the tendency

TABLE 3. Decomposition of Pyrazolines 4–7-*exo* under Different Conditions


entry	pyrazoline	solvent	Lewis acid (equiv)	T, °C	t	products (ratio) ^a	isolated yield, %
1	4	toluene		100	30 min	14	97
2	5	toluene		100	30 min	14	97
3	4	THF	Yb(OTf) ₃ (0.5)	25	10 min	8 (70) 12 (30)	66 ^b
4	5	THF	Yb(OTf) ₃ (0.5)	25	10 min	9 (70) 12 (30)	65 ^b
5	4	THF	Yb(OTf) ₃ (0.5)	-40	24 h	8 (80) 12 (20)	73 ^b
6	5	THF	Yb(OTf) ₃ (0.5)	-40	24 h	9 (80) 12 (20)	70 ^b
7	4	THF	Yb(OTf) ₃ (1)	25	10 min	8 (70) 12 (30)	66 ^b
8	5	THF	Yb(OTf) ₃ (1)	25	10 min	9 (70) 12 (30)	65 ^b
9	4	THF	Yb(OTf) ₃ (3)	25	10 min	8 (70) 12 (30)	66 ^b
10	5	THF	Yb(OTf) ₃ (3)	25	10 min	9 (70) 12 (30)	65 ^b
11	6- <i>exo</i>	toluene		100	30 min	15	97
12	7- <i>exo</i>	toluene		100	30 min	15	97
13	6- <i>exo</i>	THF	Yb(OTf) ₃ (0.5)	25	1 h	10 (45) 13 (55)	37 ^b
14	7- <i>exo</i>	THF	Yb(OTf) ₃ (0.5)	25	3 h	11 (45) 13 (55)	35 ^b
15	7- <i>exo</i>	THF	Yb(OTf) ₃ (0.5)	-20	48 h	11 (40) 13 (50) 15 (10)	
16	6- <i>exo</i>	THF	Yb(OTf) ₃ (1)	25	30 min	10 (45) 13 (55)	37 ^b
17	7- <i>exo</i>	THF	Yb(OTf) ₃ (1)	25	30 min	11 (45) 13 (55)	35 ^b
18	6- <i>exo</i>	THF	Yb(OTf) ₃ (3)	25	30 min	10 (45) 13 (55)	37 ^b
19	7- <i>exo</i>	THF	Yb(OTf) ₃ (3)	25	30 min	11 (45) 13 (55)	35 ^b
20	6- <i>exo</i>	THF	Eu(fod) ₃ (1)	25	3 days	15	97

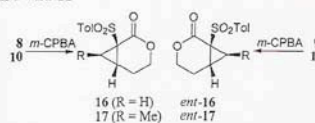
^a Determined by ¹H NMR. ^b Yield of cyclopropane.

to form cyclopropanes by the denitrogenation of these (6 + 5) bicyclic pyrazolines 4–7-*exo* is lower than that observed for the corresponding (5 + 5) bicyclic pyrazolines.¹¹ In Table 3, it can be seen that olefins **12** or **13** are always obtained as a significant or even the major product. By contrast, cyclopropanes were obtained as exclusive products in most of the reactions described in ref 11.

The absolute configurations of (*S*₅)-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-one (**8**)¹⁵ and of (*S*₅)-7-methyl-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-one (**10**)¹⁵ were unequivocally established by X-ray diffraction analysis as (*1R,6R*) and (*1R,6R,7R*), respectively. The configurational assignment of their stereoisomers **9** and **11** as (*1S,6S*) and (*1S,6S,7S*) was determined by chemical correlation with **8** and **10** through the corresponding sulfones (Scheme 2).

The absolute configuration of compounds **8** and **10** at C-1 and C-6 is that which is expected based on the observed stereochemical course of the cycloaddition of diazoalkanes to the sulfonylfuranones **1a** and **1b** (Scheme 1) and the denitrogenation of the pyrazolines so obtained.^{11,12} The configurations assigned to pyrazolines 4–7-*exo* can be rationalized on steric grounds, whereby the diazoalkanes approach the less hindered face of the presumably most stable *s-cis* **A** conformation

(15) Crystallographic data (excluding structure factors) for **8** and **10** have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre as supplementary publication no. CCDC-718417 (**8**) and CCDC-718418 (**10**). Copies of the data can be obtained, free of charge, on application to CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK, (fax: +44-(0)1223-336033 or e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

SCHEME 2. Chemical Correlation of Cyclopropanes **8** and **10** with **9** and **11**

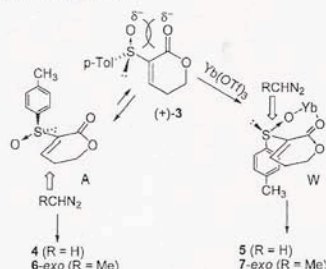
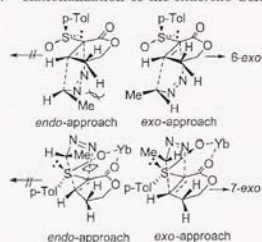
(electrostatic repulsion between the sulfonyl and carbonyl oxygen atoms is minimized) of compound **3**, yielding adducts **4** and **6-*exo*** (Scheme 3). When the cycloadditions are effected in the presence of Yb(OTf)₃, the *s-trans* conformation is likely to be preferred due to the formation of the chelated species **W**. The change in the spatial arrangement of the *p*-tolyl group is responsible for the inversion of the facial selectivity in these cases, giving rise to **5** and **7-*exo***.

The complete *exo* selectivity of the reactions with diazoethane (compounds **6-*exo*** and **7-*exo*** are exclusively formed) was previously also observed with sulfonylbutenolides,¹² and therefore, it can be explained on the basis of the different steric repulsions affecting the *endo* and *exo* approaches (Scheme 4). A more detailed explanation can be found in ref 12.

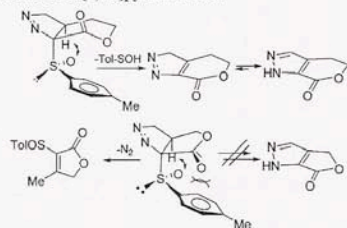
A comparison of the results observed for compounds 4–7-*exo* (Table 3) with those previously reported for the pyrazolines derived from sulfonylbutenolides¹² shows that the product spectra are significantly different. These results stem from the structural differences between the two bicyclic systems. The *7a-p*-

1,3-Dipolar Cycloaddition of Diazoalkanes

SCHEME 3. Stereochemical Course of the Reactions of (+)-3 with Diazoalkanes

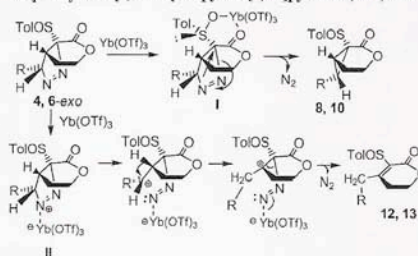
SCHEME 4. Rationalization of the *endo/exo* Selectivity

SCHEME 5. Thermolysis of Sulfinyl Pyrano[3,4-c]pyrazol-7-ones and Furo[3,4-c]pyrazol-6-ones



tolylsulfinyl)tetrahydropyrano[3,4-c]pyrazol-7-ones (5 + 6 bicyclic system) undergo desulfinylation and are transformed exclusively into the pyrazoles **14** and **15** on thermolysis (entries 1, 2, 11, and 12, Table 3) or on treatment with $\text{Eu}(\text{fod})_3$ (entry 20). In contrast, the 6a-(*p*-tolylsulfinyl)furo[3,4-c]pyrazol-6-ones¹² (5 + 5 bicyclic system) are converted into 3-sulfinyl-4-alkylfuran-2(5*H*)-ones by extrusion of nitrogen. The facile desulfinylation of compounds 4–7-*exo* implies that these bicyclic systems adopt the conformation shown in Scheme 5, wherein the sulfinyl group and H-3 are nearly eclipsed. Thus, the transition state for the cycloelimination of *p*-tolylsulfenic acid would be readily accessible in this conformation.¹⁶ The analogous transition state for the furo[3,4-c]pyrazolines would be strongly destabilized by an unfavorable interaction of the *p*-tolyl group with the carbonyl oxygen atom, which would

JOC Article

SCHEME 6. $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ -Induced Decomposition of 7a-(*p*-Tolylsulfinyl)tetrahydropyrano[3,4-c]pyrazol-7(7*aH*)-ones

explain the low tendency of these compounds to undergo pyrolytic desulfinylation to pyrazoles.

The effect of the $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ on the reaction course of the 7a-(*p*-tolylsulfinyl)tetrahydropyrano[3,4-c]pyrazol-7-ones (5 + 6 bicyclic system) can be rationalized (Scheme 6) by means of a model similar to that used to explain the completely stereoselective transformation of 6a-(*p*-tolylsulfinyl)furo[3,4-c]pyrazol-6-one (5 + 5 bicyclic pyrazoline) into cyclopropanes.¹¹ The chelation of the catalyst to the sulfinyl and carbonyl oxygens (species **I**) decreases the electron density at C-7a, provoking the concerted migration of C-3 with extrusion of nitrogen. This migration would be more difficult when R = Me for steric reasons, thus explaining the larger proportion of **13** from 6-*exo* (Table 3). In contrast, the association of the metal to the less hindered nitrogen (species **II**) would explain the formation of the 3-sulfinyl-5,6-dihydropyran-2-ones. This association decreases the electron density at C-3, facilitating the breaking of the N(2)–C(3) bond, forming secondary (from 6-*exo*) or primary (from 4) carbocations which are transformed into the most stable tertiary carbocations by hydrogen migration. These species easily extrude nitrogen forming sulfinyl pentenolides **12** and **13**.¹⁷ The different orientation of the carbonyl oxygen in (5 + 5) and (6 + 5) bicyclic pyrazolines (see Scheme 5) explains their differing behavior under denitrogenation conditions. Chelation of $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ with the (6 + 5) systems brings the sulfinyl and carbonyl oxygens into closer proximity, consequently inducing conformational changes which are less favorable to cyclopropane formation.

The $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ -provoked increase in the electron-withdrawing character of the substituents on the pyrazoline ring of the sulfinyl pyrazolines is clearly an important factor in the conversion thereof into cyclopropanes. On this basis, as well as on literature precedent,¹⁸ we predicted that oxidation of the sulfinyl group to the sulfone would favor cyclopropane formation. Indeed, reaction of the sulfinyl pyrazoline **4** with excess *m*-CPBA (2 equiv, at 0 °C for 30 h) gave the sulfonyl cyclopropane **16** as the only product (77% yield, Table 4, entry 1). When the reaction was stopped after 24 h, a 70:30 mixture of the intermediate sulfonyl pyrazoline **18** and the cyclopropane **16**

(16) Analogous situation is produced when the reaction is conducted under $\text{Eu}(\text{fod})_3$ catalysis (entry 20, Table 3) because Eu will be joined to the nitrogen (see ref 11).

(17) In ref 12, it was proposed that migration of H at C-3a is concerted with the extrusion of nitrogen. As both alternatives are reliable, we are currently performing studies on isotopically marked substrates to clarify this point.

(18) García Ruano, J. L.; Alonso, S. A.; Martín, M. R.; Torrente, E.; Martín, A. M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4945.

TABLE 4. Reaction of Pyrazolines 4–7-*exo* with *m*-CPBA and Yb(OTf)₃

entry	pyrazoline	T, °C	t	products (ratio) ^a	A	product (isolated yield %)
1	4	0	30 h	16		16 (77)
2	4	0	24 h	18 (70) 16 (30)	Yb(OTf) ₃ ^b	16 (100)
3	5	0	24 h	ent-18 (70) ent-16 (30)	Yb(OTf) ₃ ^b	ent-16 (95)
4	6- <i>exo</i>	0	7 days	17 (78) 15 (22)		17 (65)
5	7- <i>exo</i>	0	7 days	ent-17 (78) 15 (22)		ent-17 (65)
6	6- <i>exo</i>	25	19 h	17 (78) 15 (22)		17 (65)
7	7- <i>exo</i>	25	19 h	ent-17 (78) 15 (22)		ent-17 (65)

^a Determined by ¹H NMR. ^b Conditions: 0.5 equiv of Yb(OTf)₃ in THF, rt, 5 min.

was obtained. Addition of Yb(OTf)₃ (0.5 equiv) to a room temperature THF solution of this mixture produced cyclopropane **16** quantitatively in 5 min (entry 2). The sulfinyl pyrazoline **5**, when subjected to the same reaction sequence, gave the sulfonyl cyclopropane *ent*-**16** (95%, entry 3). No 3-sulfonyl-5,6-dihydropyran-2-one was detected in these reaction mixtures. The 6-*exo* and 7-*exo* sulfonyl pyrazolines gave, respectively, cyclopropanes **17** and *ent*-**17**, accompanied by significant amounts of the pyrazole **15** (cyclopropane/pyrazole ratios of 78:22; entries 4 and 5).

Under these conditions, sulfonyl pyrazolines **19-*exo*** or *ent*-**19-*exo*** could not be detected in the reaction mixtures. When the reaction was carried out at room temperature, the reaction time was reduced (entries 6 and 7), but the composition of the reaction mixtures was unaltered. The cyclopropanes **17** or *ent*-**17** were easily purified by flash chromatography.

The absolute configuration of the sulfonyl cyclopropanes obtained from sulfonyl pyrazolines was determined by comparison of the [α]_D values and spectroscopic data with those of the sulfonyl cyclopropanes obtained by oxidation of corresponding sulfinyl cyclopropanes.

Experimental Section

A. Dipolar Cycloadditions. Method A. To a solution of 0.05 g (0.21 mmol) of (*S*)-(+)-3-[(4-methylphenyl)sulfinyl]-5,6-dihydropyran-2-one (**3**), in the solvent (5 mL) indicated in Tables 1 and 2, cooled at the temperature indicated in Tables 1 and 2, was added an excess of an ethereal solution of diazomethane (0.6 M) or diazoethane (0.6 M). The reaction was kept at the same temperature for the time indicated in Tables 1 and 2. The solvent was removed under vacuum, and the residue was analyzed by ¹H NMR and purified as indicated in each case.

Method B. To a solution of Yb(OTf)₃ (0.13 g, 0.21 mmol) in the solvent indicated in Tables 1 and 2 (0.1 M), at room temperature, was added a solution of (*S*)-(+)-3-[(4-methylphenyl)sulfinyl]-5,6-dihydropyran-2-one (**3**) (0.05 g, 0.21 mmol) in the same solvent (5 mL). The mixture was stirred for 1 h and cooled at -78 °C. Then, an excess of an ethereal solution of diazomethane (0.6 M) or diazoethane (0.6 M) was added. The reaction was kept at the same temperature for 1 h and then was quenched with aqueous

saturated potassium sodium tartrate and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 10 mL). The extracts were washed with brine, dried and concentrated. The residue was analyzed by ¹H NMR and purified as indicated in each case.

(3*aR*,7*aR*,S₅)-7*a*-[(4-Methylphenyl)sulfinyl]-3,3*a*,4,5-tetrahydropyrano[3,4-*c*]pyrazol-7(7*aH*)-one (4). Compound **4** was obtained from **3** and diazomethane by method A (entry 5 in Table 1) and purified by crystallization from Et₂O: white solid (97% yield), mp 86–87 °C; [α]_D +93.1 (c 0.45, acetone); IR (KBr) ν_{max} 1722, 1084 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.35–1.48 (m, 1H), 1.75–1.84 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.73–2.83 (m, 1H), 2.98 (dt, 1H, *J* = 2.4 and 11.4 Hz), 3.87 (td, 1H, *J* = 4.2 and 11.4 Hz), 4.62 (dd, 1H, *J* = 2.7 and 18.6 Hz), 4.90 (dd, 1H, *J* = 8.4 and 18.6 Hz), 7.41 and 7.65 (AA'BB' system, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 21.5, 25.4, 27.3, 66.4, 86.8, 116.6, 125.5, 130.4, 134.1, 143.8, 160.6; EIMS *m/z* 278 (5%, M⁺), 246 (22), 214 (13), 139 (100), 138 (55), 108 (75), 53 (50); HRMS (EI) *m/z* calcd for C₁₅H₁₄O₃N₂S [M⁺] 278.0725, found 278.0736.

(3*aS*,7*aS*,S₅)-7*a*-[(4-Methylphenyl)sulfinyl]-3,3*a*,4,5-tetrahydropyrano[3,4-*c*]pyrazol-7(7*aH*)-one (5). Compound **5** was obtained from **3** and diazomethane by method B (entry 6 in Table 1). In this reaction, decomposition of THF was observed giving a nonidentified polymeric product. Therefore, the spectroscopic data of **5** were not possible to obtain.

(3*R*,3*aR*,7*aR*,S₅)-3-Methyl-7*a*-[(4-methylphenyl)sulfinyl]-3,3*a*,4,5-tetrahydropyrano[3,4-*c*]pyrazol-7(7*aH*)-one (6-*exo*). Compound **6-*exo*** was obtained from **3** and diazoethane by method A (entry 4 in Table 2) and purified by crystallization from Et₂O: white solid (97% yield), mp 71–73 °C; [α]_D +284 (c 0.45, acetone); IR (KBr) ν_{max} 1720, 1273, 1086 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.40–1.65 (m, 2H), 1.65 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 2.20 (ddd, 1H, *J* = 4.5 and 7.2 Hz), 2.45 (s, 3H), 3.14 (ddd, 1H, *J* = 3.3, 8.1, and 11.4 Hz), 3.82 (ddd, 1H, *J* = 3.3, 7.2, and 11.4 Hz), 4.65 (dq, 1H, *J* = 4.5 and 7.2 Hz), 7.38 and 7.63 (AA'BB' system, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 17.6, 21.5, 26.5, 30.9, 65.8, 94.7, 117.0, 125.6, 130.2, 134.2, 143.6, 160.7; EIMS *m/z* 278 (12%, M⁺ - 14), 152 (84), 139 (100), 122 (70), 91 (69), 53 (68).

(3*S*,3*aS*,7*aS*,S₅)-3-Methyl-7*a*-[(4-methylphenyl)sulfinyl]-3,3*a*,4,5-tetrahydropyrano[3,4-*c*]pyrazol-7(7*aH*)-one (7-*exo*). Compound **7-*exo*** was obtained from **3** and diazoethane by method B (entry 5 in Table 2) and purified by crystallization from CH₂Cl₂/hexane: white solid (80% yield), mp 87–90 °C; [α]_D +113.8 (c 0.45, acetone); IR (KBr) ν_{max} 1732, 1268, 1047; ¹H NMR (CDCl₃, 300

1,3-Dipolar Cycloaddition of Diazoalkanes

MHz) δ 0.85 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.58–1.70 (m, 1H), 2.24–2.30 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 4.13 (ddd, 1H, $J = 3.3, 5.7,$ and 11.4 Hz), 4.38 (m, 2H), 7.33 and 7.47 (AA'BB' system, 4H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 16.5, 21.5, 27.8, 33.8, 66.6, 93.5, 113.2, 126.6, 129.5, 135.4, 143.7, 162.5; EIMS m/z 278 (7%, M⁺ - 14), 264 (44), 152 (29), 139 (100), 125 (38), 91 (47), 53 (25).

B. Extrusion of Nitrogen from Pyrazolines 4–7-*exo* under Lewis Acid Catalyst. To a solution of Yb(OTf)₃ (0.056 g, 0.09 mmol) in THF (2 mL) under argon was added a solution of pyrazolines 4–7-*exo* (0.18 mmol) in THF (3 mL). The mixture was stirred at the temperature and time indicated in Table 3. Then, the reaction was quenched with aqueous saturated potassium sodium tartrate at the indicated temperature and extracted with CH₂Cl₂ (3 \times 10 mL). The extracts were washed with brine and dried. The solvent was removed under vacuum and purified as indicated in each case.

(1R,6R,S₂)-1-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]-3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-one (8). Compound 8 was obtained from 4 (entry 3 in Table 3) and was purified by flash chromatography (ethyl acetate–hexane 80:20); white crystals (66% yield), mp 140–143 °C; $[\alpha]_D^{20} +79.8$ (c 0.5, acetone); IR (KBr) ν_{max} 1709, 1119, 1041 cm⁻¹; ^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.73–1.84 (m, 1H), 1.81 (t, 1H, $J = 6.3$ Hz), 1.85 (dd, 1H, $J = 6.3$ and 8.7 Hz), 1.97–2.05 (m, 1H), 2.27–2.34 (m, 1H), 4.01–4.16 (m, 2H), 7.28 and 7.61 (AA'BB' system, 4H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 13.4, 14.3, 20.5, 21.4, 43.2, 64.3, 125.1, 129.7, 139.3, 142.1, 167.7; EIMS m/z 250 (100%, M⁺), 234 (3), 222 (9), 139 (72), 111 (16), 92 (34), 53 (15); HRMS (FAB⁺) m/z calcd for C₁₃H₁₅O₃S [M + 1] 251.0742, found 251.0740.

(1S,6S,S₂)-1-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]-3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-one (9). Compound 9 was obtained from 5 (entry 4 in Table 3) and was purified by flash chromatography (ethyl acetate–hexane 80:20); opaque oil (65% yield); $[\alpha]_D^{20} +120$ (c 0.5, acetone); IR (film) ν_{max} 1715, 1121, 1015 cm⁻¹; ^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.48 (dd, 1H, $J = 6.3$ and 9.0 Hz), 1.63 (t, 1H, $J = 6.6$ Hz), 2.07–2.13 (m, 1H), 2.27 (dd, 1H, $J = 3.3, 6.0,$ and 14.7 Hz), 2.40 (s, 3H), 2.51 (m, 1H), 4.07 (dt, 1H, $J = 3.3$ and 12.0 Hz), 4.29–4.35 (m, 1H), 7.29 and 7.74 (AA'BB' system, 4H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 10.0, 20.4, 21.3, 21.4, 43.4, 64.4, 125.3, 129.5, 139.9, 141.7, 168.3; EIMS m/z 250 (100%, M⁺), 234 (3), 222 (9), 139 (91), 111 (20), 92 (41), 53 (24); HRMS (FAB⁺) m/z calcd for C₁₃H₁₅O₃S [M + 1] 251.0742, found 251.0737.

(1R,6R,7R,S₂)-7-Methyl-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-one (10). Compound 10 was obtained from 6-*exo* (entry 13 in Table 3) and was purified by flash chromatography (ethyl acetate–hexane 80:20); white crystals (37% yield), mp 151–152 °C; $[\alpha]_D^{20} +142$ (c 0.5, acetone); IR (KBr) ν_{max} 1706, 1282, 1042 cm⁻¹; ^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.54 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz), 1.89–2.07 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.57–2.62 (m, 1H), 7.27 and 7.65 (AA'BB' system, 4H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 10.6, 18.5, 21.3, 21.4, 25.6, 47.1, 65.9, 126.1, 129.6, 140.3, 142.4, 166.9; EIMS m/z 264 (74%, M⁺), 216 (8), 140 (45), 125 (100), 92 (41), 79 (24), 67 (24), 41 (25); HRMS (FAB⁺) m/z calcd for C₁₄H₁₇O₃S [M + 1] 265.0898, found 265.0895.

(1S,6S,7S,S₂)-7-Methyl-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-one (11). Compound 11 was obtained from 7-*exo* (entry 14 in Table 3) and was purified by flash chromatography (ethyl acetate–hexane 80:20); white crystals (35% yield), mp 184–186 °C; $[\alpha]_D^{20} +53.8$ (c 0.5, acetone); IR (KBr) ν_{max} 1706, 1277, 1137, 1028 cm⁻¹; ^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.04 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz), 2.06–2.14 (m, 2H), 2.17–2.25 (m, 1H), 2.29 (q, 1H, $J = 6.6$ Hz), 2.40 (s, 3H), 4.13 (dt, 1H, $J = 3.9$ and 12.0 Hz), 4.24–4.31 (m, 1H), 7.28 and 7.78 (AA'BB' system, 4H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 11.3, 20.2, 21.3, 26.2, 46.4, 65.6, 125.4, 129.5, 139.3, 140.7, 167.8; EIMS m/z 264 (70%, M⁺), 216 (7), 140 (50), 125 (100), 92 (42), 79 (21), 67 (30), 41 (26); HRMS (FAB⁺) m/z calcd for C₁₄H₁₇O₃S [M + 1] 265.0898, found 265.0899.

JOC Article

C. Reaction of Pyrazolines 4–7-*exo* with *m*-CPBA.
Method A. To a solution of pyrazoline 4 or 5 (0.05 g, 0.18 mmol) in 5 mL of CH₂Cl₂ at 0 °C was added a solution of *m*-CPBA (0.062 g 0.36 mmol) in 5 mL of CH₂Cl₂. The mixture was stirred at 0 °C for 24 h. Then a 10% solution of Na₂CO₃ was added, and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 \times 10 mL). The organic extracts were dried with Na₂SO₄ and concentrated. The residue was dissolved in THF (5 mL), and Yb(OTf)₃ (0.039 g, 0.063 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 5 min, quenched with aqueous saturated potassium sodium tartrate, and extracted with CH₂Cl₂ (3 \times 10 mL). The extracts were dried with Na₂SO₄, concentrated, and purified by crystallization from Et₂O.

Method B. To a solution of pyrazoline 6-*exo* (0.037 g, 0.13 mmol) or 7-*exo* (0.025 g, 0.086 mmol) in 5 mL of CH₂Cl₂ at room temperature was added a solution of *m*-CPBA (2 equiv) in 4 mL of CH₂Cl₂. The mixture was stirred at room temperature for 19 h. Then a 10% solution of Na₂CO₃ was added, and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 \times 10 mL). The organic extracts were dried with Na₂SO₄ and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (ethyl acetate–hexane 60:40).

(1R,6R)-1-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]-3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-one (16). Compound 16 was obtained from 4 by method A (entry 2 in Table 4); white solid (100% yield), mp 142 °C (d); $[\alpha]_D^{20} -42.8$ (c 0.25, acetone); IR (KBr) ν_{max} 2931, 1727, 1302, 1154 cm⁻¹; ^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.87 (t, 1H, $J = 6.6$ Hz), 2.03–2.11 (m, 2H), 2.24–2.36 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.84–2.91 (m, 1H), 4.07 (dt, 1H, $J = 3.6$ and 12 Hz), 4.23–4.30 (m, 1H), 7.33 and 7.91 (AA'BB' system, 4H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 16.0, 20.7, 21.6, 22.5, 44.1, 64.9, 129.4, 129.6, 136.1, 144.9, 163.9; EIMS m/z 267 (1%, M⁺), 202 (24), 187 (37), 157 (61), 143 (27), 91 (100), 65 (46), 53 (45), 41 (48); HRMS (FAB⁺) m/z calcd for C₁₃H₁₅O₄S [M + 1] 267.0691, found 267.0692.

(1S,6S)-1-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]-3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-one (*ent*-16). Compound *ent*-16 was obtained from 5 by method A (entry 3 in Table 4); white solid (95% yield); $[\alpha]_D^{20} +40.4$ (c 0.25, acetone). The spectroscopic data were identical to those compound 16.

(1R,6R,7R)-7-Methyl-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-one (17). Compound 17 was obtained from 6-*exo* by method B (entry 4 in Table 4); white solid (65% yield), mp 137–139 °C; $[\alpha]_D^{20} -18.4$ (c 0.5, CHCl₃); IR (KBr) ν_{max} 2930, 1733, 1309, 1150 cm⁻¹; ^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.60 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 1.97 (dq, 1H, $J = 6.3$ and 6.6 Hz), 1.93–2.08 (m, 1H), 2.28 (ddd, 1H, $J = 5.1, 9.6,$ and 19.5 Hz), 2.74–2.79 (m, 1H), 4.14 (ddd, 1H, $J = 4.2, 9.0,$ and 11.7 Hz), 4.22–4.29 (m, 1H), 7.33 and 7.93 (AA'BB' system, 4H); ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) δ 11.6, 21.6, 21.8, 48.1, 66.6, 129.3, 129.4, 136.9, 144.8, 164.3; EIMS m/z 281 (1%, M⁺), 215 (23), 201 (71), 125 (100), 91 (40), 79 (26), 67 (25), 41 (24).

(1S,6S,7S)-7-Methyl-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-one (*ent*-17). Compound *ent*-17 was obtained from 7-*exo* by method B (entry 5 in Table 4); white solid (65% yield); $[\alpha]_D^{20} +18.2$ (c 0.5, CHCl₃). The spectroscopic data were identical to those compound 17.

Conclusions

We have provided a new and efficient methodology for preparing enantiomerically pure 3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-ones by almost complete stereoselective reactions of (*S*)-(+)-3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-5,6-dihydropyran-2-one (3) with diazoalkanes and subsequent treatment with Yb(OTf)₃. Sulfonyl pyrazolines afforded mixtures of cyclopropanes and olefins, whereas from sulfonyl pyrazolines, cyclopropanes are exclusively obtained in better yields. This behavior provides evidence for the relationship between the magnitude of the electron-withdrawing character of the substituents on the pyrazoline ring and the ease of the conversion thereof into cyclopropanes.

JOC Article

Cruz et al.

Acknowledgment. We thank M.I. Chávez, E. García-Ríos, E. Huerta, R. Patiño, M.A. Peña, F.J. Pérez, H. Ríos, L. Velasco, and M.N. Zavala for their technical assistance. D.C.C. thanks Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT-México) for a predoctoral fellowship. Financial support from Spanish Government (Grant CTO2006-06741/BQU) is gratefully acknowledged. We also thank Dr. J.M. Muchowski for critically reviewing this manuscript.

Supporting Information Available: Experimental procedures and spectral data for compounds **12–15**, experimental procedure for the oxidation of cyclopropanes **8–11**, NMR spectra for all new compounds, and crystallographic data for compounds **8** and **10** (CIF). This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

JO900525S