



CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS AVANZADOS
DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
UNIDAD ZACATENCO
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

**Síntesis estereoselectiva de vinil nitrilos y vinil isonitrilos mediante la
reacción de Ramberg-Bäcklund**

TESIS

Que presenta

Octavio Adrián Valle González

Para obtener el grado de

**DOCTOR EN CIENCIAS
EN LA ESPECIALIDAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**

Director de tesis

Dr. Jesús Armando Luján Montelongo

Ciudad de México

Diciembre, 2023



El presente trabajo se realizó en el Departamento de Química del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (CINVESTAV), bajo la dirección del Dr. Jesús Armando Luján Montelongo y con el apoyo económico otorgado por el Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnología (++, antes CONACYT) a través de la beca con número de registro 614059 y del proyecto de Ciencia Básica CB-14-241455 y Ciencia de Frontera CF-19-51493. Se agradece por el tiempo de cómputo otorgado por LANCAD y CONACYT en el clúster de supercómputo Xihcoatl en la Coordinación General de Información y Tecnologías de la Comunicación (CGSTIC) del CINVESTAV. (<https://clusterhibrido.cinvestav.mx/>)

Durante el desarrollo de esta tesis se realizó la siguiente publicación.

Valle-González, O. A.; Salazar-Bello, Á. I.; Armando Luján-Montelongo, J.
Stereoselective Synthesis of Vinyl Nitriles through a Ramberg–Bäcklund Approach.
Org. Biomol. Chem. **2023**, 21 (14), 2894–2898.

*Dedicada a la memoria de mi padre **Álvaro Valle**.*

*A mi madre **Lilia** y a mi hermano **Román**.*

*A **Silvia**, mi compañera durante esta travesía.*

Agradecimientos:

Al Dr. Jesús Armando Luján Montelongo, por todo su apoyo y confianza para dejarme hacer en el laboratorio. Por las pláticas de química y las que no fueron de química pero que me ayudaron de alguna forma a llegar a esta conclusión.

A mi compañera Alicia Cruz, que siempre estuvo ahí cuando se le necesitó.

A los profesores del Departamento de Química por el tiempo dedicado a las clases, así como al coordinador que contribuyó a la realización de este trabajo, auxiliares de investigación (Cuéllar Rivera Geiser - masas, Cortez Picasso María Teresa - RMN 500 MHz, González Díaz Víctor M. – RMN 400 MHz, Rodríguez Pérez Ma. Luisa – RMN 300 MHz, Leyva Ramírez Marco A. - Rayos X, Ramos García Iris del Pilar - Infrarrojo, Rodríguez Castellanos Andrés, Díaz Bernabé José Luis - Ing. Electrónico, Hernández Báez Francisco - Ing. Servicios), secretarias (Ma. de Lourdes Murillo Escutia, María Teresa Contreras y Lorena Sánchez Mendoza), personal de la biblioteca del departamento de química (Hernández Monroy Alicia, Gonzalo Trejo Santamaría y Alejandra Rodríguez García) y al personal técnico (Contreras Bustos Alejandro y Arenas Mendoza Israel).

Índice

Capítulo 1. Antecedentes generales

- 1.1 Definición, nomenclatura y elementos estructurales de los isonitrilos.....15
- 1.2 Aplicaciones sintéticas.....17
 - 1.2.1 Síntesis heterocíclica.....17
 - 1.2.2 Polímeros.....19
 - 1.2.3 Reacciones multicomponente.....21
- 1.3 Estrategias sintéticas clásicas para la preparación de isonitrilos.....27
- 1.4 Vinil isonitrilos.....30
 - 1.4.1 Aplicaciones de los vinil isonitrilos.....31
 - 1.4.2 Estrategias sintéticas para la preparación de vinil isonitrilos.....32
- 1.5 Propuesta de investigación.....35
- 1.6 Hipótesis generales.....43
- 1.7 Objetivos generales.....43

Capítulo 2. Síntesis estereoselectiva de vinil nitrilos mediante la reacción de olefinación de Ramberg-Bäcklund

- 2.1 Antecedentes.....45
 - 2.1.1 Reacción de Ramberg-Bäcklund.....47
 - 2.1.1.1 Ejemplos selectos de aplicaciones.....54
 - 2.1.1.2 Síntesis de olefinas funcionalizadas.....56
 - 2.1.2 Nitrilos.....65
 - 2.1.2.1 Características estructurales y electrónicas.....65
 - 2.1.2.2 Reactividad.....66
 - 2.1.2.3 Vinil nitrilos.....69
 - 2.1.2.3.1 Características y ocurrencia.....69
 - 2.1.2.3.2 Síntesis.....71
 - 2.1.2.3.3 Aplicaciones.....75
- 2.2 Propuesta de investigación y metodología.....76
- 2.3 Hipótesis particulares.....78
- 2.4 Objetivos particulares.....78

2.5 Resultados y análisis.....	79
2.5.1 Desarrollo y validación experimental de la metodología de olefinación.....	79
2.5.2 Síntesis formal de la rilpivirina.....	99
2.5.2.1 Estado del arte en la síntesis del fragmento de arilpirimidina.....	100
2.5.2.2 Estado del arte en la síntesis del fragmento vinilnitrilo.....	102
2.5.2.3 Síntesis del fragmento vinilnitrílico de la rilpivirina mediante la RRB.....	103
2.5.3 Estudio mecanístico de la reacción de olefinación de sulfonil nitrilos.....	108
2.6 Conclusiones y perspectivas.....	133
2.7 Parte experimental.....	136
2.7.1 Experimentación <i>in vitro</i> y datos espectroscópicos.....	136

Capítulo 3. Vinil isonitrilos a través de la reacción de olefinación de Ramberg-Bäcklund

3.1 Vinil isonitrilos: estado del arte en síntesis y aplicaciones.....	171
3.1.1 Isomerización de alil isonitrilos.....	172
3.1.2 Deshidratación de <i>N</i> -vinil formamidas.....	173
3.1.3 Acoplamiento entre isonitrilos α -activos y compuestos carbonílicos.....	179
3.2 Propuesta de investigación y metodología.....	189
3.3 Hipótesis particulares.....	191
3.4 Objetivos particulares.....	191
3.5 Resultados y análisis.....	192
3.5.1 Desarrollo y validación de la reacción de Ramberg-Bäcklund sobre bencilsulfonilmetilisonitrilos.....	192
3.5.2 Estudio de la correlación entre la estructura y el comportamiento espectroscópico de bencilsulfonil isonitrilos para la comprensión de la estereoselectividad en la reacción Ramberg-Bäcklund.....	197

3.5.3	Estudios adicionales hacia la optimización de la estereoselectividad de la olefinación por reacción de Ramberg-Bäcklund.....	222
3.5.4	Estudio mecanístico por DFT de la estereoselectividad de la reacción de olefinación de bencilsulfonilmetil isonitrilos por la reacción de Ramberg-Bäcklund.....	225
3.6	Conclusiones y perspectivas.....	239
3.7	Parte experimental.....	243
3.7.1	Experimentación <i>in vitro</i> y datos espectroscópicos.....	243
Apéndice 1:	Experimentación in silico: coordenadas cartesianas (nitrilos).....	263
Apéndice 2:	Experimentación in silico: coordenadas cartesianas (isonitrilos).....	263

Acrónimos y abreviaturas

3-CR	Reacción de 3 componentes
Ac	Acetilo
AcO	Acetato
ACH	Cianohidrina de la acetona
AsMIC	<i>o</i> -Anisilsulfonilmetil isonitrilo
Bu	Butilo
CCF	Cromatografía en capa fina
COD	Ciclooctadieno
DABCO	Diazabicyclooctano
DBTCE	1,2-Dibromotetracloroetano
Db	Dibencilidénacetona
DBU	1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno
DCM	Diclorometano
DFT	Teoría de funcionales de la densidad (por las siglas en inglés de Density Functional Theory)
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
DIPA	Diisopropilamina
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMA	Dimetilacetamida
DMAP	Dimetilaminopiridina
DME	Dimetoxietano
DMF	Dimetilformamida

DMSO	Dimetilsulfóxido
Dppp	1,3-Bis(difenilfosfino)propano
EDG	Grupo electrón-donador/electrodonador (por las siglas en inglés de electron donating group)
Et	Etilo
EWG	Grupo electrón-atractor/electroatractor (por las siglas en inglés de electron withdrawing group)
GBB-3CR	Reacción de Groebke–Blackburn–Bienaymé de 3 componentes
GDIIS	Algoritmo de inversión directa de geometría en el subespacio iterativo (por las siglas en inglés de Geometry Direct Inversion in the Iterative Subspace)
HMBC	Correlación heteronuclear a través de varios enlaces (por las siglas en inglés de Heteronuclear Multiple Bond Correlation)
HSQC	Correlación heteronuclear cuántica simple (por las siglas en inglés de Heteronuclear Single Quantum Coherence)
I-MCR	Reacción multicomponentes basada en isonitrilos
IUPAC	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (por las siglas en inglés de International Union of Pure and Applied Chemistry)
HMDSK/KHMDS	Hexametildisililamida de potasio
HMDSL _i /LiHMDS	Hexametildisililamida de litio
<i>m</i> -CPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperoxibenzóico
MCR	Reacción multicomponente
Me	Metilo
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida

NMP	<i>N</i> -metilpirrolidona
P-3CR	Reacción de Passerini de 3 componentes
PES	Superficie de energía potencial (por las siglas en inglés de Potential Energy Surface)
PMB	<i>p</i> -Metoxibencilo
Ph	Fenilo
PPy	Polipirrol
RBIM	Reacción de Ramberg-Bäcklund inducidas por una adición tipo Michael
RERB	Reacción de epoxi-Ramberg-Bäcklund
RRB	Reacción de Ramberg-Bäcklund
rt/ta	Temperatura ambiente (rt por las siglas en inglés de room temperature)
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia humana
SMD	Modelo de solvatación basado en la densidad (por las siglas en inglés de Solvent Model based on Density).
TBHP	<i>tert</i> -butilhidroperóxido
Tf	Triflilo
THF	Tetrahidrofurano
Tp	tri(1-Pirazolil)borohidruro
Ts	Tosilo
TfO	Triflato
TMP	Tetrametilpiperidina
TosMIC	<i>p</i> -Toluensulfonil isonitrilo

U-4CR	Reacción de Ugi de 4 componentes
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
ZPE	Energía punto cero (por las siglas en inglés de Zero Point Energy)

Resumen

En esta tesis, se presenta una innovadora metodología para la síntesis de vinil nitrilos y vinil isonitrilos mediante la reacción de Ramberg-Bäcklund partiendo de sulfonil nitrilos y sulfonil isonitrilos, respectivamente, además del estudio del mecanismo de reacción para ambos sustratos. El primer capítulo se adentra en las características generales del grupo isociano, destacando las principales aplicaciones de los isonitrilos en general, y de los vinil isonitrilos en particular. Se abordan también las metodologías tradicionales para la síntesis de isonitrilos y vinil isonitrilos, junto con el estado actual de la investigación en la síntesis de vinil isonitrilos. Este capítulo introduce la propuesta de investigación que guía este trabajo. El segundo capítulo se enfoca en la síntesis estereoselectiva de vinil nitrilos mediante la reacción de Ramberg-Bäcklund. Aunque la meta original era la síntesis de vinil isonitrilos, se optó por extender la metodología a los vinil nitrilos debido a las similitudes estructurales y electrónicas entre ambos grupos, así como a la mayor robustez de los nitrilos en comparación con los isonitrilos. Se presenta un estudio completo de las condiciones experimentales para llevar a cabo la reacción de olefinación en diversos sustratos. Además, se propone un mecanismo *in silico* que explica la estereoselectividad de manera sólida, demostrando que el paso limitante de la reacción es la desprotonación del intermediario α -halogenado. Esta propuesta concuerda con otros experimentos de control. Por último, se muestra la aplicación de esta metodología en la síntesis formal de la rilpivirina, un conocido antirretroviral anti-VIH. En el tercer capítulo, se aborda la síntesis de vinil isonitrilos mediante la reacción de Ramberg-Bäcklund, utilizando las condiciones previamente desarrolladas para los sustratos nitrílicos. La estereoselectividad de los productos vinil isonitrílicos se determina en función del disolvente utilizado. Los disolventes próticos favorecen la formación de productos mayoritariamente *Z*, mientras que los disolventes apróticos conducen a productos preferentemente *E*. Este capítulo presenta estudios espectroscópicos, de resonancia magnética nuclear y datos experimentales relacionados con esta capacidad de modulación de la estereoselectividad. También se propone un mecanismo mediante cálculos *in silico*, que se ajusta de manera coherente a todos los datos experimentales, que también demuestran que el paso limitante es la desprotonación del intermediario α -halogenado. Las conclusiones de cada capítulo se presentan al final de este, incluyendo las perspectivas para futuras investigaciones.

Abstract

In this dissertation, an innovative methodology for the synthesis of vinyl nitriles and vinyl isonitriles using the Ramberg-Bäcklund reaction starting from sulfonil nitriles and sulfonil isonitriles is presented, along with a study of the reaction mechanism for both substrates. The first chapter delves into the general characteristics of the isocyanide group, highlighting the primary applications of isonitriles in general and vinyl isonitriles in particular. Traditional methodologies for the synthesis of isonitriles and vinyl isonitriles are also discussed, along with the current state of research in vinyl isonitrile synthesis. This chapter introduces the research proposal that guides this work. The second chapter focuses on the stereoselective synthesis of vinyl

nitriles through the Ramberg-Bäcklund reaction. Although the original goal was the synthesis of vinyl isonitriles, the methodology was extended to vinyl nitriles due to structural and electronic similarities between the two groups, as well as the greater robustness of nitriles compared to isonitriles. A comprehensive study of the experimental conditions for conducting the olefination reaction on various substrates is presented. In addition, an *in-silico* reaction mechanism is proposed that solidly explains the stereoselectivity, demonstrating that the rate-limiting step of the reaction is the deprotonation of the α -halogenated intermediate. This proposal aligns with other control experiments. Finally, the application of this methodology in the formal synthesis of rilpivirine, a well-known anti-HIV antiretroviral, is demonstrated. In the third chapter, the synthesis of vinyl isonitriles through the Ramberg-Bäcklund reaction, using conditions previously developed for nitrile substrates, is addressed. The stereoselectivity of the vinyl isonitrile products is determined based on the solvent used. Protic solvents favor the formation of predominantly Z products, while aprotic solvents lead to predominantly E products. This chapter presents spectroscopic studies, nuclear magnetic resonance, and experimental data related to this ability to modulate stereoselectivity. An *in-silico* mechanism is also proposed, which consistently fits all experimental data, demonstrating that the rate-limiting step is the deprotonation of the α -halogenated intermediate. Conclusions for each chapter are presented at the end, including prospects for future research.

Capítulo 1. Antecedentes generales

1.1 Definición, nomenclatura y elementos estructurales de los isonitrilos

Los isonitrilos son moléculas orgánicas que contienen un grupo funcional isociano (-NC) en su estructura. Son isómeros estructurales de los nitrilos (o cianuros orgánicos), los cuales contienen un grupo funcional ciano (-CN). Desde su descubrimiento, se ha estudiado el comportamiento químico ambifílico del grupo isociano debido a sus características electrónicas, lo cual ha sido objeto de investigación durante muchos años. Actualmente, se sabe que el grupo isociano es altamente polarizado y tiene un comportamiento similar al de un compuesto carbénico (**figura 1**).¹

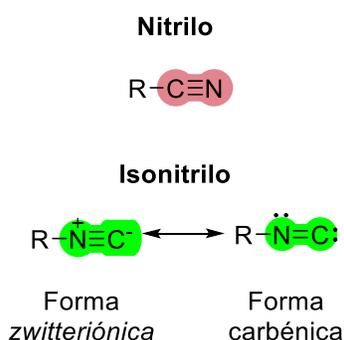


Figura 1 Representación comparativa de las estructuras electrónicas de los grupos ciano e isociano. Aunque el término adecuado para referirse a estos compuestos es isocianuro (isocyanide en inglés), de acuerdo con la IUPAC, el término isonitrilo (isonitrile en inglés) se considera anticuado y se sugiere no utilizarlo. En países de habla hispana como México, el término más comúnmente utilizado es isonitrilo, a pesar de que no es la denominación oficial recomendada por la IUPAC.² Cabe destacar que el uso del término isonitrilo no implica un error, ya que este término ha sido utilizado históricamente y continúa siendo ampliamente aceptado por la comunidad química. No obstante, se recomienda el uso del término isocianuro, en consonancia con las recomendaciones de la IUPAC.

¹ Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. - Int. Ed.* **2011**, *50*, 6234–6246.

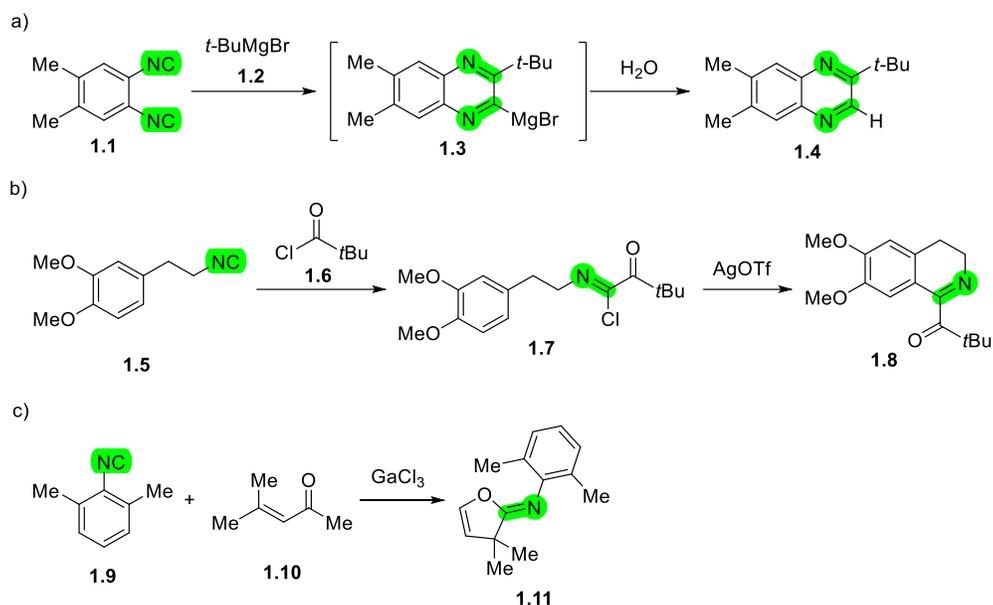
² IUPAC. "Isonitriles (I03300)". En: "IUPAC Gold Book". Recuperado el 12 de abril de 2021 de <https://goldbook.iupac.org/terms/view/I03300>.

Debido a las características electrónicas mencionadas anteriormente, los isonitrilos pueden participar en diversas reacciones químicas, como electrófilos, nucleófilos o incluso como especies de naturaleza carbénica. Por ejemplo, la reacción del 1,2-diisociano-4,5-dimetilbenceno (**1.1**) con bromuro de *tert*-butil magnesio (**1.2**), ocurre a través de la adición nucleofílica de **1.2** sobre el carbono de uno de los dos grupos isociano presentes en **1.1**. Este hecho desencadena una reacción de ciclación y produce la quinoxalina metalada (**1.3**, **esquema 1a**). La posterior protonación de **1.3** genera la 2-(*tert*-butil)-6,7-dimetilquinoxalina (**1.4**).³ En contraste, en la reacción entre el 4-(2-isocianoetil)-1,2-dimetoxibenceno (**1.5**) y cloruro de pivaloilo (**1.6**, **esquema 1b**), ocurre un ataque nucleofílico por parte de **1.5** al carbonilo de **1.6**, dando como producto el cloruro de *N*-(3,4-dimetoxifenilo)-3,3-dimetil-2-oxobutanimidilo (**1.7**).⁴ La ciclación de **1.7** promovida por triflato de plata (AgOTf), da como producto principal la 1-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona (**1.8**). Un ejemplo de la reactividad carbénica de los isonitrilos, se puede observar en la reacción entre el 2-isociano-1,3-dimetilbenceno (**1.9**) y el óxido de mesitilo (**1.10**, **esquema 1c**). Estos compuestos reaccionan mediante un mecanismo de cicloadición [1+4] catalizado por cloruro de galio (GaCl₃), dando como producto final la *N*-(2,6-dimetilfenil)-3,3-dimetilfuran-2(3*H*)-imina (**1.11**).⁵ La coordinación del grupo carbonilo a Ga(III) aumenta la electrofilia de la posición β de **1.10**. El grupo isociano de **1.9** ataca la posición conjugada de la especie activada seguido de la unión del átomo de oxígeno (del enolato incipiente) con el carbono del grupo isociano.

³ Ito, Y.; Ihara, E.; Hirai, M.; Ohsaki, H.; Ohnishi, A.; Murakami, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, No. 5, 403–405.

⁴ Livinghouse, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9947–9978.

⁵ Chatani, N.; Oshita, M.; Tobisu, M.; Ishii, Y.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7812–7813.



Esquema 1 Reactividad de los isonitrilos: a) como electrófilos, b) como nucleófilos y c) como carbenos en reacciones de cicloadición.

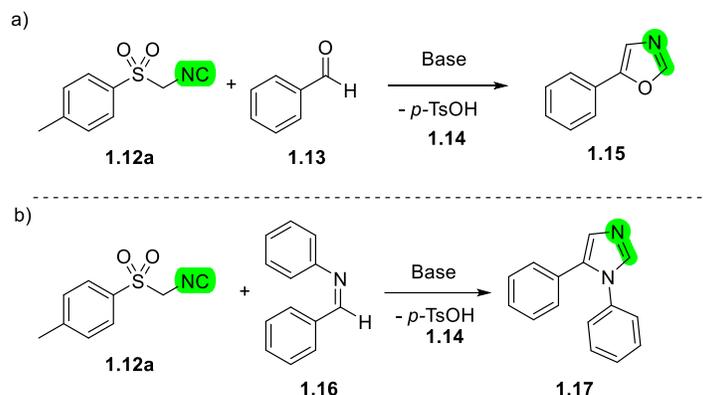
1.2 Aplicaciones sintéticas

1.2.1 Síntesis heterocíclica

Una de las principales aplicaciones sintéticas de los isonitrilos, es su uso como bloques de construcción para la preparación de moléculas heterocíclicas diversas.⁶ En el campo de la síntesis heterocíclica basada en isonitrilos, posiblemente la síntesis de van Leusen para la obtención de imidazoles y oxazoles sea la más conocida.⁷ Esta consiste en la adición de un isonitrilo, en particular el tosilsulfonilmetil isonitrilo (**TosMIC, 1.12a**) a un compuesto carbonílico o un derivado del mismo para obtener heteroazoles. Por ejemplo, al hacer reaccionar benzaldehído (**1.13**) con **1.12** en medio alcalino se produce una reacción de cicloadición [3+2], seguida de la pérdida de ácido *p*-toluenosulfónico (**1.14**), que lleva a la formación de 5-feniloxazol (**1.15, esquema 2a**). Por otro lado, al tratar la fenilimina del benzaldehído (**1.16**) con **1.11** se obtiene como producto el 1,5-difenil-1*H*-imidazol (**1.17, esquema 2b**).

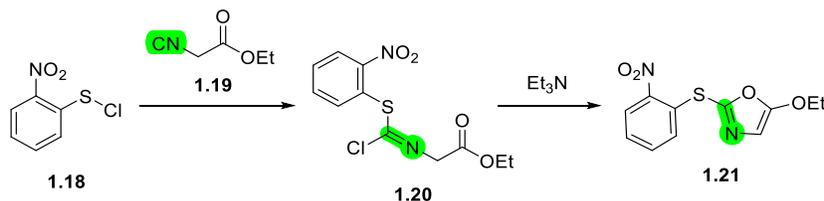
⁶ Sadjadi, S.; Heravi, M. M.; Nazari, N. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 53203–53272.

⁷ a) van Leusen, A. M.; Hoogenboom, B. E.; Siderius, H. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 2369–2372., b) van Leusen, A. M.; Wildeman, J.; Oldenzijl, O. H. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1153–1159.



Esquema 2 Síntesis de oxazoles (**1.15**) e imidazoles (**1.17**) de van Leusen.

Los 2-aryl-tio-5-alcóxioxazoles (**1.21**) también pueden obtenerse por la condensación de isocianoacetatos de alquilo con diclorosulfano o cloruros de sulfenilo.⁸ El primer paso de esta síntesis implica la adición de un cloruro de sulfenilo, como el cloruro de 2-nitrobenzenotiol (**1.18**, **esquema 3**), a un isocianoacetato de alquilo, como el isocianoacetato de etilo (**1.19**), lo que produce un cloruro de isotiocarbamoilo (**1.20**). En el siguiente paso, **1.20** se cicla en presencia de trietilamina (Et_3N), lo que lleva a la formación del 2-aryl-tio-5-alcóxioxazol (**1.21**).



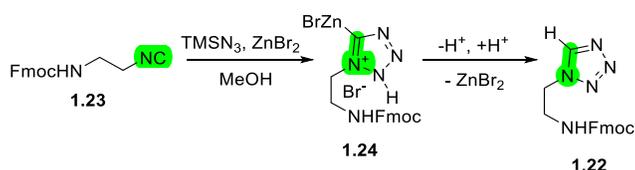
Esquema 3 Síntesis de 2-tioaril-5-alcóxioxazoles (**e.g.**, **1.21**) a partir de isonitrilos.

Los isonitrilos también pueden ser utilizados para sintetizar tetrazoles a través de su condensación con ácido hidrazóico (HN_3) o trimetilsilil azida (TMSN_3). El grupo de Sureshbabu ha desarrollado una ruta para la síntesis de tetrazoles 1-sustituidos (**e.g.**, **1.22**) derivados de isonitrilos *N*-Fmoc amino protegidos (**e.g.**, **1.23**),⁹ mediante una reacción de cicloadición [3+2] con TMSN_3 en metanol (MeOH) como disolvente, catalizada con un ácido de Lewis (**esquema 4**). Por lo tanto, la reacción entre el (9*H*-fluoren-9-il)metil (2-isocianoetil)carbamato (**1.23**) y TMSN_3 , en presencia de

⁸ Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R. *Heterocycles* **1986**, *24*, 2003–2005.

⁹ Sureshbabu, V. V.; Narendra, N.; Nagendra, G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 153–157.

bromuro de zinc (ZnBr_2), conduce a la formación del intermediario **1.24**, el cual evoluciona al (9 *H*-fluoren-9-il)metil (2-(1*H*-tetrazol-1-il)etil)carbamato (**1.22**).



Esquema 4 Síntesis de tetrazoles (e.g., **1.22**) a partir de isonitrilos.

La versatilidad química del grupo isociano permite llevar a cabo, además de reacciones de cicloadición, la síntesis de heterociclos de mayor complejidad con heteroátomos diferentes a nitrógeno y oxígeno. Por ejemplo, se pueden incorporar bloques con átomos como azufre y fósforo, lo que aumenta la variedad de moléculas heterocíclicas que se pueden obtener a partir de isonitrilos (**figura 2**).¹⁰

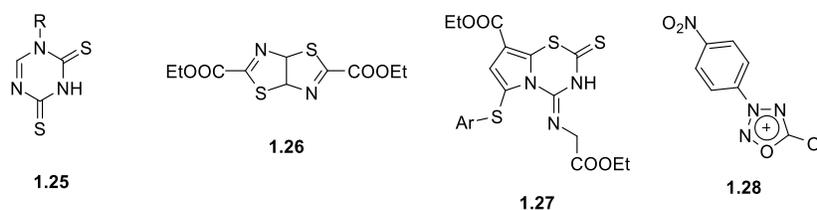


Figura 2 Otros heterociclos obtenidos a partir de isonitrilos.

1.2.2 Polímeros

Se sabe que los isonitrilos tienden a polimerizarse de manera espontánea cuando se almacenan en forma pura o en soluciones concentradas, incluso a temperatura ambiente.¹¹ Esta es una de las principales complicaciones en la preparación de isonitrilos. No obstante, bajo condiciones controladas, es posible aprovechar esta reactividad que conduce a la polimerización de manera significativa.

Tradicionalmente, la química de polímeros se ha basado en la química de olefinas.¹² Los polímeros obtenidos a partir de olefinas pueden presentar dificultades para incorporar nuevas funcionalidades, ya a que los enlaces formados entre los

¹⁰ Para más información sobre la síntesis de heterociclos basada en isonitrilos se recomienda: Marcaccini, S.; Torroba, T. *Org. Prep. Proced. Int.* **1993**, 25, 141–208.

¹¹ Millich, F. *Chem. Rev.* **1972**, 72, 101–113.

¹² Chen, C. *Nat. Rev. Chem.* **2018**, 2, 6–14.

monómeros son enlaces sigma (σ) C-C, los cuales son muy estables y complican los esfuerzos para realizar modificaciones en los polímeros obtenidos de olefinas.

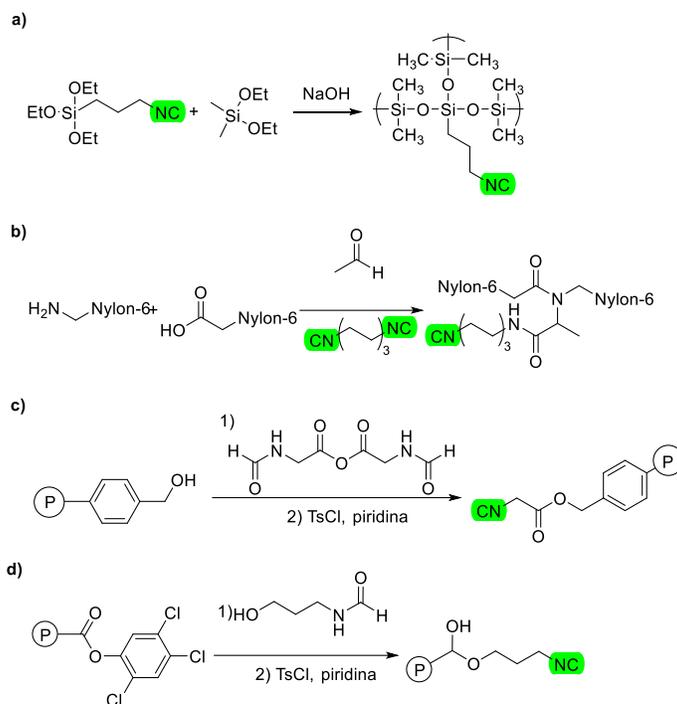
Sin embargo, la polimerización empleando moléculas con una triple unión covalente, como es el caso de los isonitrilos, presenta una clara ventaja sobre los polímeros convencionales. Estos productos de polimerización mantienen al final del proceso enlaces tipo pi (π), que tienen un mayor potencial de funcionalización en comparación con los enlaces σ . Además, el proceso de polimerización de los isonitrilos se puede llevar a cabo a bajas temperaturas,¹¹ lo que minimiza el riesgo de degradación térmica de los monómeros y permite obtener polímeros con alta pureza. En resumen, la polimerización de isonitrilos presenta una serie de ventajas sobre las técnicas convencionales de polimerización, y su uso se ha vuelto cada vez más popular en la industria de polímeros.

En general, existen cuatro estrategias para preparar polímeros basados en isonitrilos: a) polimerización directa sobre sustratos que incorporan el grupo isociano (**esquema 5a**),¹³ b) incorporación del grupo isociano en una etapa tardía a un polímero preformado (**esquema 5b**),¹⁴ c) generación del grupo isociano sobre el polímero mediante una secuencia de varios pasos (**esquema 5c**), d) polimerización de monómeros que contienen un grupo precursor del grupo isociano, como las formamidas (**esquema 5d**).¹⁵

¹³ Francis, C. G.; Lipera, S.; Morand, P. D.; Morton, P. R.; Nash, J.; Radford, P. P. In *American Chemical Society, Polymer Preprints, Division of Polymer Chemistry*; ACS, 1988; Vol. 27, pp 238–253.

¹⁴ Goldstein, L.; Freeman, A.; Sokolovsky, M. *Biochem. J.* **1974**, *143*, 497–509.

¹⁵ Arshady, R.; Ugi, I. *Polymer (Guildf)*. **1990**, *31*, 1164–1169.



Esquema 5 Metodologías para preparar polímeros que incorporen el grupo isociano en la estructura final del polímero, P=polímero basado en estireno.

Debido a las características electrónicas del grupo isociano, los polímeros de isonitrilo son objeto de estudio para su aplicación en materiales electrónicos y ópticos. Además, se investiga su uso como soporte para catalizadores organometálicos y enzimas, así como en la síntesis de péptidos.¹⁶

1.2.3 Reacciones multicomponente

Una reacción multicomponente es aquella en la que al menos tres compuestos iniciales reaccionan secuencialmente, para obtener productos con alta selectividad. En este tipo de reacciones, la mayoría de los átomos presentes en los compuestos iniciales también se encuentran en el producto final. Estas reacciones se caracterizan por ser eficientes y versátiles, ya que permiten la síntesis de una amplia variedad de compuestos a partir de un número limitado de reactivos.

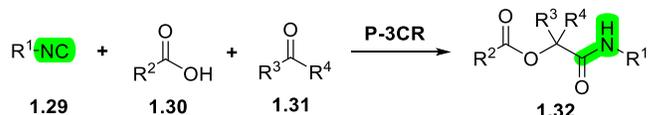
Por otro lado, las reacciones multicomponente basadas en isonitrilos (I-MCR, por sus siglas en inglés) son aquellas en las que varios compuestos iniciales, que incluyen al menos un isonitrilo, reaccionan juntos para formar un producto final

¹⁶ Arshady, R.; Zecca, M.; Corain, B. *React. Polym.* **1993**, *20*, 147–173.

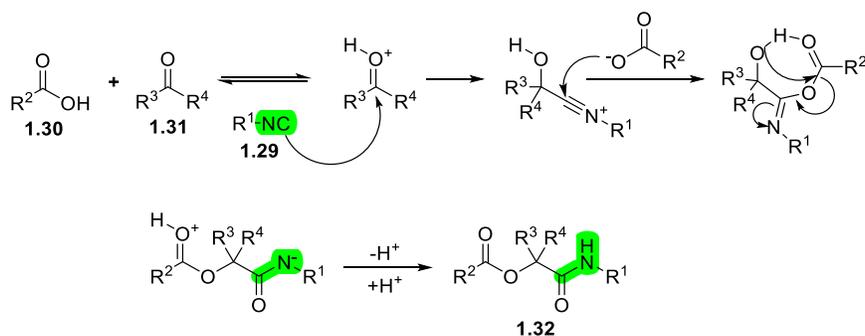
complejo. Estas reacciones suelen ser altamente eficientes y permiten la formación de moléculas heterocíclicas y polímeros con una gran variedad de funcionalidades y propiedades.

El grupo isociano desempeña un papel importante en las I-MCR, ya que proporciona un punto de anclaje para la adición de diferentes grupos funcionales y la formación de enlaces covalentes con otros compuestos. Las I-MCR son ampliamente utilizadas en la química orgánica sintética y en la industria de polímeros.

La primera I-MCR fue desarrollada por Passerini en 1921 y es conocida como la reacción de tres componentes de Passerini (P-3CR).¹⁷ La reacción multicomponente de Passerini implica la condensación entre un isonitrilo (**1.29**), un ácido carboxílico (**1.30**) y un compuesto carbonílico (**1.31**), lo que permite acceder en un solo paso a α -aciloxicarboxamidas (**1.32**, **esquema 6**).¹⁸



Mecanismo:



Esquema 6 Reacción multicomponente de Passerini (P-3CR)

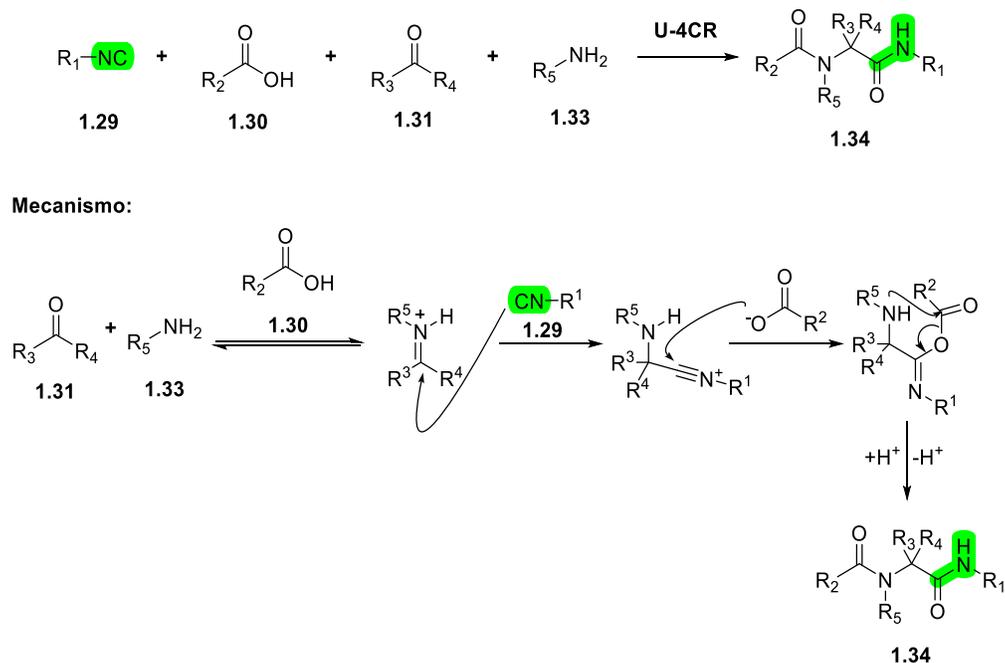
En 1959, Ivar Ugi desarrolló la primera reacción multicomponente de cuatro componentes basada en isonitrilos (U-4CR).¹⁹ Esta reacción implica la condensación de un isonitrilo (**1.29**), un ácido carboxílico (**1.30**), un compuesto

¹⁷ Banfi, L.; Riva, R. *The Passerini Reaction*. In *Organic Reactions*; Evans, P. A., Weinreb, S. M., Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2005; pp 1–140.

¹⁸ a) Passerini, M.; Simone, L. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126–129., b) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 181–189.

¹⁹ Ugi, I.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 267–268.

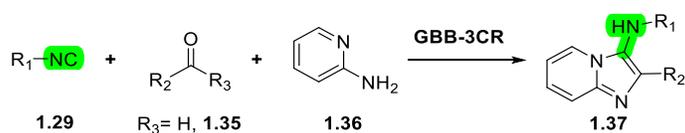
carbonílico (**1.29**) y una amina (**1.33**), lo que resulta en la formación de una α -aminoacil amida (**1.34**, **esquema 7**).



Esquema 7 Reacción multicomponente de Ugi (U-4CR)

Aunque el mecanismo de las reacciones multicomponente de Passerini y Ugi resulta bastante complejo debido a la cantidad de enlaces que se forman de manera consecutiva, se ha demostrado que estas reacciones se pueden llevar a cabo incluso en ausencia de disolvente mediante el uso de activación mecánica.²⁰

En 1998, tres grupos farmacéuticos desarrollaron de forma independiente otra reacción multicomponente basada en isonitrilos, conocida actualmente como la reacción de Groebke–Blackburn–Bienaymé (GBB-3CR). En esta reacción, se condensan un isonitrilo (**1.29**), un aldehído (**1.35**) y una 2-aminopiridina (**1.36**) para obtener 3-aminoimidazoles (**1.37**, **esquema 8**).²¹



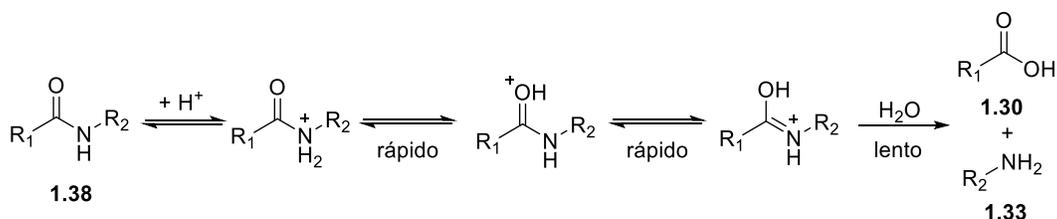
Esquema 8 Reacción multicomponente de Groebke–Blackburn–Bienaymé (GBB-3CR).

²⁰ Polindara-García, L. A.; Juaristi, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 1095–1102.

²¹ a) Groebke, K.; Weber, L.; Mehlin, F. *Synlett* **1998**, *1998*, 661–663., b) Blackburn, C.; Guan, B.; Fleming, P.; Shiosaki, K.; Tsai, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3635–3638., c) Bienaymé, H.; Bouzid, K. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **1998**, *37*, 2234–2237.

Las I-MCR tienen un gran potencial en síntesis orgánica debido a su capacidad para generar estructuras complejas en un solo paso. Además, en muchos casos, estas reacciones se pueden llevar a cabo bajo condiciones de reacción suaves. A diferencia de algunas reacciones químicas tradicionales, las I-MCR suelen tener una buena quimioselectividad y un alto rendimiento.²² Este potencial sintético se manifiesta en el amplio uso de este tipo de reacciones para la preparación de librerías de moléculas pequeñas con actividad biológica importante.²³

Reacciones como la de Passerini y la de Ugi generan productos con fragmentos de amida: uno en el caso de la reacción de Passerini y dos en el caso de Ugi (*vide supra*, **esquemas 6 y 7**). A diferencia de otros grupos funcionales derivados de ácidos carboxílicos, las amidas (**1.39**) suelen ser más robustas.²⁴ Las amidas (**1.38**) son menos reactivas que otros derivados de ácidos carboxílicos debido a la deslocalización electrónica en tres átomos (N-C-O). Esta deslocalización disminuye la polaridad de las amidas y por lo tanto la fuerza de atracción hacia los reactivos nucleófilos (como el agua, H₂O), lo que limita la capacidad de las amidas para reaccionar; por ejemplo, en las reacciones de hidrólisis (**esquema 9**). Es común que sólo se logre la conversión de amidas en otros grupos funcionales bajo condiciones de reacción severas. Sin embargo, estas condiciones no siempre son compatibles con otros grupos funcionales presentes en el aducto de tipo amida. Por lo tanto, contar con metodologías para realizar modificaciones en las amidas resultantes es sumamente valioso.



Esquema 9 Hidrólisis de amidas (**1.38**) en medio ácido: la adición de la molécula de agua (H₂O) como nucleófilo es el paso lento de la reacción.

²² Ugi, I.; Werner, B.; Dömling, A. *Molecules* **2003**, *8*, 53–66.

²³ a) Ayaz, M.; De Moliner, F.; Dietrich, J.; Hulme, C., Applications of Isocyanides in IMCRs for the Rapid Generation of Molecular Diversity; In *Isocyanide Chemistry: Applications in Synthesis and Material Science*; Wiley: Weinheim, Germany, 2012; pp 335–384., b) Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2011**, *50*, 6234–6246.

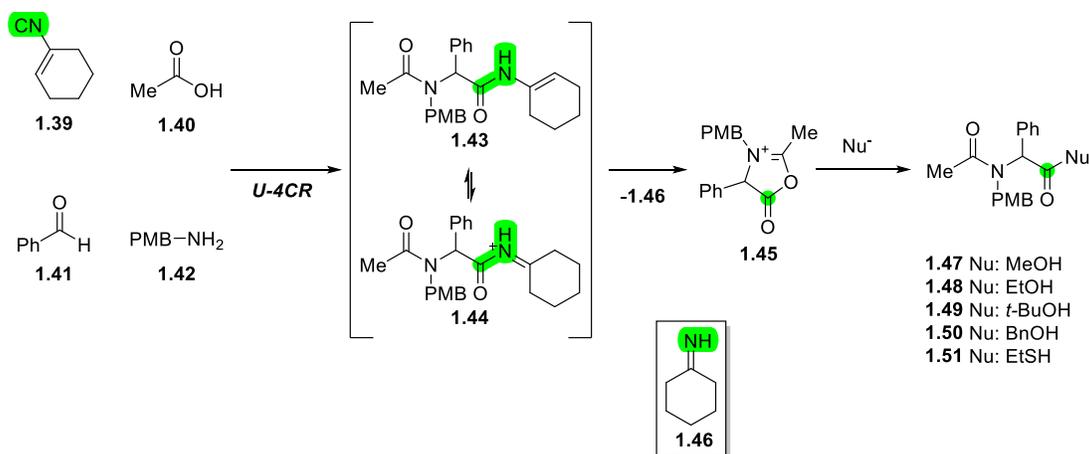
²⁴ Davey, S. *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 682–682.

Una de las estrategias principales para la conversión de las amidas resultantes de reacciones multicomponente, es el uso de isonitrilos “convertibles”. Un **isonitrilo universal o convertible** es aquel que, después de haber participado en una reacción multicomponente, puede ser transformado en otra clase de compuestos orgánicos como ésteres, tioésteres, ácidos carboxílicos y aminas primarias, sin requerir condiciones de reacción drásticas.²⁵ Esto se logra mediante la incorporación de un grupo reactivo adicional en el isonitrilo, que puede ser activado posteriormente para permitir la conversión en otros grupos funcionales. La presencia de este grupo adicional en el isonitrilo no afecta la capacidad del compuesto para participar en la reacción multicomponente, lo que lo convierte en una herramienta muy valiosa para la síntesis de compuestos orgánicos complejos.

El concepto de isonitrilo convertible o universal fue desarrollado por Armstrong, utilizando como modelo el Δ 1-ciclohexenil isonitrilo (**1.39**), el cual fue sintetizado y utilizado por Ugi en su publicación seminal de 1963.²⁶ La reacción entre **1.39**, ácido acético (**1.40**), benzaldehído (**1.41**) y *p*-metoxibencil amina (**1.42**) conduce a la formación de la *N*-ciclohexenil amida **1.43** (**esquema 10**). La amida **1.43** puede ser convertida fácilmente en ésteres por la adición de distintos alcoholes, o en tioésteres si el nucleófilo elegido es un tiol. El hecho de que estas conversiones puedan llevarse a cabo bajo condiciones de reacción moderadas se debe principalmente a la estructura y funcionalidades de **1.43** para formar un intermediario cíclico altamente reactivo (munchona, **1.45**) con la pérdida de ciclohexanimina (**1.46**), que finalmente se hidroliza en ciclohexenona. El ataque por parte de algún nucleófilo (por ejemplo, MeOH, EtOH, EtSH, etc.) sobre el carbonilo de **1.45** entregará el derivado correspondiente (**1.47-1.51**).

²⁵ a) Keating, T. A.; Armstrong, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7842–7843., b) Keating, T. A.; Armstrong, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2574–2583.

²⁶ Ugi, I.; Rosendahl, F. K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *666*, 65–67.



Esquema 10 Aplicación del isonitrilo convertible de Ugi/Armstrong en una modificación post-U-4CR, para acceder a ésteres y tioésteres variados.

Además de Armstrong, varios autores han contribuido con ejemplos de isonitrilos convertibles, incluyendo los de Linderman (**1.52**),²⁷ Ugi (**1.53**),²⁸ Martens (**1.54**),²⁹ Pirrung (**1.55**),³⁰ Isenring-Hofheinz (**1.56**),³¹ Kobayashi (**1.57**, **1.58**),³² Wessjohann (**1.59**),³³ Orru-Ruijter (**1.60**),³⁴ y Zhu (**1.61a**, **figura 3**).³⁵ Dentro de la amplia colección de isonitrilos convertibles reportados hasta la fecha, solo dos incorporan el motivo vinil isonitrilo (**1.39** y **1.61**).

²⁷ Linderman, R. J.; Binet, S.; Petrich, S. R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 336–337.

²⁸ Lindhorst, T.; Bock, H.; Ugi, I. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7411–7420.

²⁹ Maison, W.; Schlemminger, I.; Westerhoff, O.; Martens, J. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 581–584.

³⁰ Pirrung, M. C.; Ghorai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11772–11773.

³¹ Isenring, H. P.; Hofheinz, W. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2591–2597.

³² Gilley, C. B.; Buller, M. J.; Kobayashi, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3631–3634.

³³ Neves Filho, R. A. W.; Stark, S.; Morejon, M. C.; Westermann, B.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5360–5363.

³⁴ Van Der Heijden, G.; Jong, J. A. W.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 984–987.

³⁵ Spallarossa, M.; Wang, Q.; Riva, R.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1622–1625.

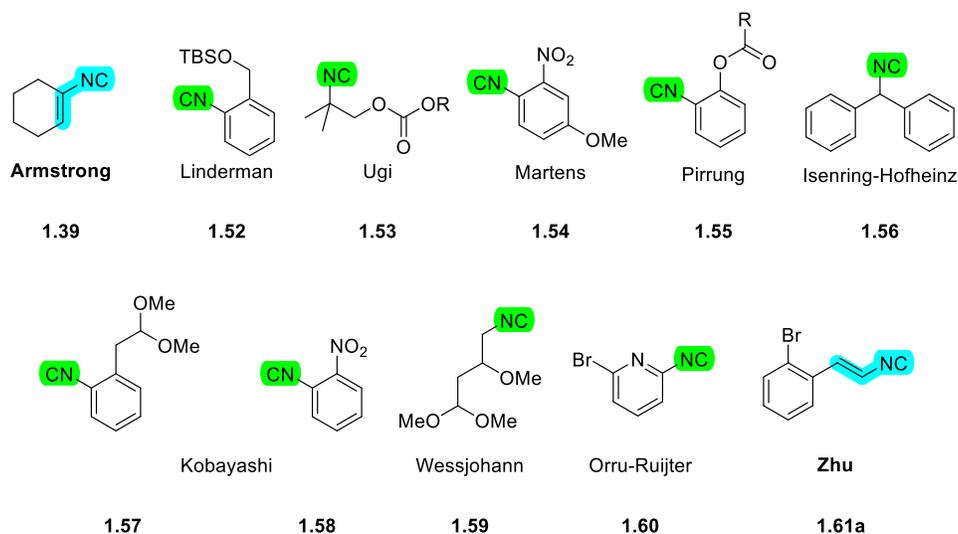
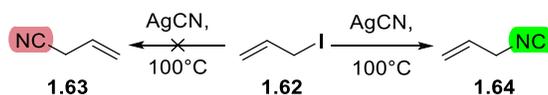


Figura 3 Colección de isonitrilos convertibles reportados en la literatura.

1.3 Estrategias sintéticas clásicas para la preparación de isonitrilos

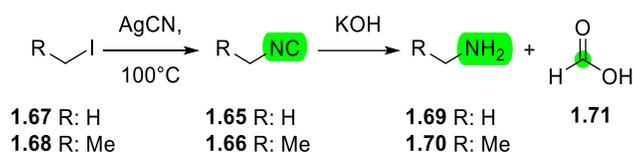
En 1850 Lieke se encontraba trabajando con la reacción entre yoduro de alilo (**1.62**) y cianuros metálicos, con el objetivo de preparar alil nitrilo (**1.63, esquema 11**).³⁶ Sin embargo, al tratar **1.62** con cianuro de plata (AgCN), obtuvo una sustancia líquida de color café con un olor *"penetrante y extremadamente desagradable"*. Sin saberlo, Lieke acababa de preparar alil isonitrilo (**1.64**), lo que le permitió acceder a una nueva familia de compuestos orgánicos con un grupo funcional inédito: el grupo isociano. Al final de su reporte, Lieke hizo el siguiente comentario: *"No tenía más material para más experimentos, y no me fue posible preparar nuevas cantidades de cianalilo debido a las quejas de olor que venían de todos los rincones del laboratorio. En cualquier caso, se ha demostrado que cuando el cianalilo se hierve con álcalis, se forma ácido fórmico en lugar de ácido crotónico; sin embargo, no se ha establecido qué ecuación se usa para descomponer el cianalilo"*.



Esquema 11 Síntesis del primer isonitrilo por Lieke.

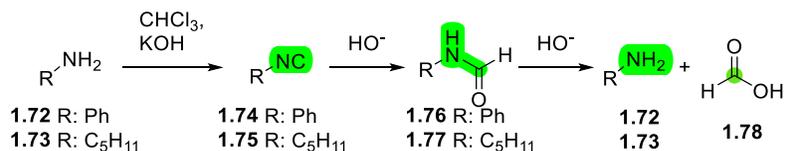
³⁶ Lieke, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1859**, *112*, 316–321.

En 1867, Gautier informó que había comenzado a trabajar con un nuevo tipo de compuestos "que parecían ser" isómeros de los cianuros de metilo y etilo (que eran realmente metilisonitrilo y etil isonitrilo, **1.65** y **1.66** respectivamente).³⁷ Estos compuestos fueron preparados empleando una metodología similar a la de Lieke, mediante el desplazamiento nucleofílico con cianuro sobre yoduro de metilo (**1.67**) y etilo (**1.68**). En trabajos posteriores, demostró que en realidad había estado trabajando con un nuevo tipo de compuestos.³⁸ Estos trabajos consistieron en llevar a cabo la hidrólisis ácida de **1.65** y **1.66** obteniendo como productos metil amina (**1.69**) y etil amina (**1.70**) respectivamente, además de ácido fórmico (**1.71**, **esquema 12**).



Esquema 12 Elucidación estructural del grupo isociano realizada por Gautier a partir de la hidrólisis alcalina de los isonitrilos de metilo (**1.65**) y etilo (**1.66**).

De manera paralela a Gautier, Hofmann comenzó a trabajar en la síntesis de isonitrilos utilizando una metodología diferente. Él hizo reaccionar de manera independiente fenilamina (**1.72**) y 1-pentanamina (**1.73**) con cloroformo e hidróxido de potasio para obtener el fenilisonitrilo (**1.74**) y el amilisonitrilo (**1.75**, **esquema 13**).³⁹ A diferencia de Gautier, Hofmann identificó que el proceso de hidrólisis ocurre en dos pasos, y que se presentan intermediarios de tipo formamida (**1.76**, **1.77**), que después evolucionan a las aminas correspondientes (**1.72**, **1.73**) y ácido fórmico (**1.78**).⁴⁰



³⁷ Gautier, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, *142*, 289–294.

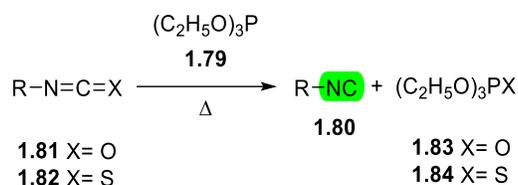
³⁸ Gautier, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1868**, *146*, 119–124.

³⁹ Hofmann, A. W. *Ann. der Chemie und Pharm.* **1867**, *144*, 114–120.

⁴⁰ Hofmann, A. W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1868**, *146*, 107–119.

Esquema 13 Síntesis del fenil isonitrilo (**1.74**) y amil isonitrilo (**1.75**) por el método de diclorocarbena y su elucidación estructural por su hidrólisis alcalina.

Con el transcurso del tiempo, han ido apareciendo gradualmente nuevas metodologías para preparar isonitrilos en la literatura. Okamoto llevó a cabo la reducción de isocianatos e isotiocianatos con fosfito de etilo (**1.79**, **esquema 14**).⁴¹ Esta metodología produce tanto la desoxigenación como la desulfuración de las especies arriba mencionadas a temperaturas cercanas a los 200 °C, lo que conduce a la formación del isonitrilo (**1.80**) como producto. La reacción entre **1.79** y el isocianato de etilo (**1.81**) o el isotiocianato de etilo (**1.82**), da lugar a **1.80** en 34% y 52% de rendimiento, respectivamente. Sin embargo, en ambas reacciones no se consigue una conversión completa de la materia prima y la reacción presenta una baja economía atómica debido a la expulsión de las especies fosfóricas (**1.83** y **1.84**).

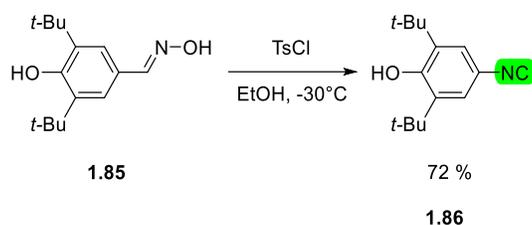


Esquema 14 Síntesis de isonitrilos de Okamoto.

Narr preparó isonitrilos a partir de oximas aromáticas mediante el reordenamiento de Beckmann.⁴² La reacción de reordenamiento sobre la oxima de 3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxibenzaldehído (**1.85**) da como producto de reacción el 2,6-di-*tert*-butil-4-isocianofenol (**1.86**, **esquema 15**) en un rendimiento del 72%. En general, los rendimientos obtenidos bajo estas condiciones de reacción oscilan entre moderados y buenos. Sin embargo, cuando se tienen sustituyentes electrón-donadores, se obtiene como subproducto una cantidad variable de los análogos nítrlicos.

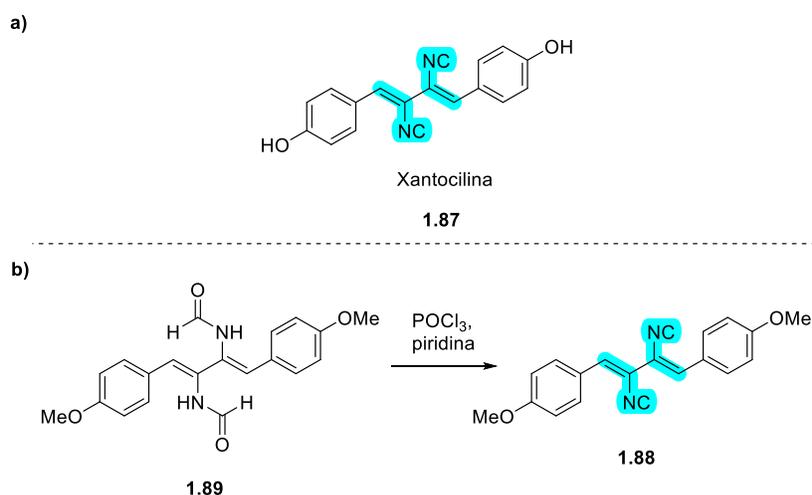
⁴¹ Mukaiyama, T.; Nambu, H.; Okamoto, M. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3651–3654.

⁴² Müller, E.; Narr, B. *Zeitschrift für Naturforsch. B* **1961**, *16*, 845–848.



Esquema 15 Síntesis de isonitrilos de Narr por deshidratación de tosil oximas (e.g., **1.85**).

Los ejemplos previos demuestran la diversidad de metodologías existentes para introducir el grupo isocianuro en moléculas orgánicas. Sin embargo, la deshidratación de formamidas es la técnica más empleada para la síntesis de isonitrilos. La primera vez que se utilizó este método para sintetizar isonitrilos fue durante la elucidación estructural de la xantocilina (**1.87**, **esquema 16a**),⁴³ primer isonitrilo de origen natural aislado que contiene el motivo vinil isonitrilo. En este estudio, se preparó la *O,O*-dimetilxantocilina (**1.88**, **esquema 16b**) mediante la deshidratación de la *N,N'*-((1*Z*,3*Z*)-1,4-bis(4-metoxifenil)buta-1,3-dieno-2,3-diil)diformamida (**1.89**) con POCl_3 en piridina.



Esquema 16 a) Estructura de la Xantocilina (**1.87**) destacando ambos grupos vinilciano. b) Síntesis de la *O,O*-dimetilxantocilina (**1.88**) vía la deshidratación de la diformamida precursora (**1.89**).

1.4 Vinil isonitrilos

Como se mencionó anteriormente, la xantocilina (**1.87**) fue el primer isonitrilo de origen natural que fue aislado y que además contiene en su estructura dos

⁴³ Hagedorn, I.; Tonjes, H. *Pharmazie* **1957**, *12*, 567–580.

fragmentos vinil isonitrílicos. La xantocilina no es el único vinil isonitrilo de origen natural que se ha aislado hasta el momento, otros como el isonitrin B (**1.90**, **figura 4**),⁴⁴ el 2-isocianoclovano (**1.91**),⁴⁵ axisonitrilo 1 (**1.92**) y axisonitrilo 4 (**1.93**),⁴⁶ también incorporan este fragmento en su estructura. Además, todos ellos tienen una importante actividad biológica.

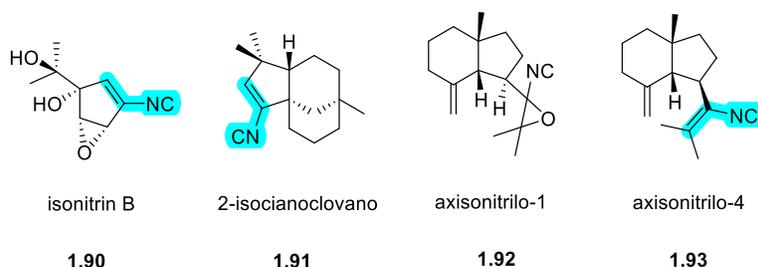
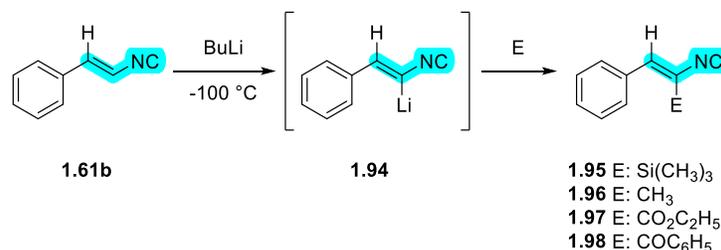


Figura 4 Algunos isonitrilos de origen natural con actividad biológica.

1.4.1 Aplicaciones de los vinil isonitrilos.

Una de las primeras aplicaciones sintéticas que se dieron a los vinil isonitrilos fue reportada por Schöllkopf,⁴⁷ quien llevó a cabo la metalación del 2-isocianovinil benceno (**1.61b**, **esquema 17**) para obtener la especie metalada **1.94** y, de esta manera, funcionalizar la posición α -isociano mediante la adición de diferentes electrófilos y así obtener sus correspondientes derivados (**1.95-1.98**). Sin embargo, esta metodología está limitada debido a la poca estabilidad de **1.94**.



Esquema 17 Funcionalización en la posición α del 2-isocianovinil benceno (**1.94**) vía un intermediario metalado.

Otro ejemplo del uso de vinil isonitrilos metalados se encuentra en el trabajo de Kobayashi, en el que se utilizó como equivalente sintético del anión acilo al (((3-

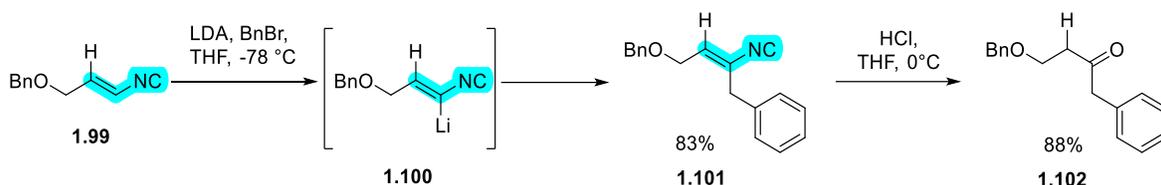
⁴⁴ Taber, D. F.; Yu, H.; Incarvito, C. D.; Rheingold, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13285–13290.

⁴⁵ White, A. M.; Pierens, G. K.; Skinner-Adams, T.; Andrews, K. T.; Bernhardt, P. V.; Krenke, E. H.; Mollo, E.; Garson, M. J. *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 1422–1427.

⁴⁶ Ingo, A.; Mayol, L.; Santacroce, C. *Experientia* **1977**, *33*, 11–12.

⁴⁷ Schöllkopf, U.; Stafforst, D.; Jentsch, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1977**, *1977*, 1167–1173.

isocianoalil)oxi)metil)benceno (**1.99**, **esquema 18**).⁴⁸ La exposición de **1.99** a la diisopropilamida de litio (LDA) condujo a la especie metalada **1.100**, la cual fue alquilada con bromuro de bencilo (BnBr), dando como producto al (4-(benciloxi)-2-isocianobut-2-en-1-il)benceno (**1.101**). Posteriormente, se sometió a condiciones de hidrólisis y fue transformado en la 4-(benciloxi)-1-fenilbutan-2-ona (**1.102**).



Esquema 18 Funcionalización en la posición α del ((3-isocianoalil)oxi)metil)benceno (**1.99**) vía un intermediario metalado (**1.100**), para la síntesis del vinilisonitrilo **1.101** y su derivatización a la cetona **1.102**.

En principio, los vinil isonitrilos deberían exhibir todos los modos de reactividad característicos de los isonitrilos simples; es decir, tienen características reactivas como nucleófilos, electrófilos, y como especies con comportamiento carbenoide. Además, hay que añadir la reactividad del motivo olefínico que, conjugado con el grupo isociano, le dota de nuevas características. Por ejemplo, podría presentar actividad como aceptor de Michael o de radicales. También hay que considerar su participación en reacciones multicomponente.

Anteriormente se mencionó que, entre la amplia gama de isonitrilos convertibles, solo dos de ellos están basados en vinil isonitrilos: el isonitrilo de Armstrong y el de Zhu (*vide supra*).

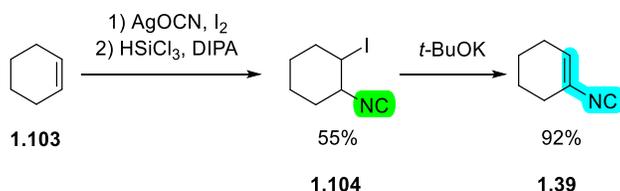
1.4.2 Estrategias sintéticas para la preparación de vinil isonitrilos

Existen contadas aplicaciones de los vinil isonitrilos hasta el momento, esto no se debe a su poca reactividad, sino a la escasez de metodologías para prepararlos. La mayoría de los métodos preparativos carecen de estereoselectividad y en ocasiones su eficiencia es moderada.

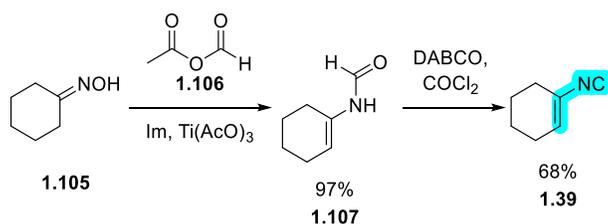
Dentro de los métodos propuestos, encontramos el de Baldwin y Yamaguchi, con el que se obtienen alquenilisonitrilos mediante la isocianatoyodación de alquenos y su

⁴⁸ Kobayashi, K.; Akamatsu, H.; Takada, K.; Morikawa, O.; Konishi, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2437–2440.

posterior desoxigenación (**esquema 19**).⁴⁹ Sin embargo, el proceso de isocianatoyodación ocurre con rendimientos bajos. Por ejemplo, para el ciclohexeno (**1.103**), los dos pasos que comprenden la isocianatoyodación y la desoxigenación entregan el 1-yodo-2-isocianociclohexano (**1.104**) en un 55% de rendimiento. No obstante, el paso de eliminación para acceder al isonitrilo de Ugi/Armstrong (**1.39**) ocurre con un 92% de rendimiento.



Esquema 19 Acceso a vinil isonitrilos mediante la isocianatoyodación/desoxigenación de alquenos. Por otro lado, la formilación reductiva de la oxima de la ciclohexanona (**1.105**) empleando acetato de titanio ($\text{Ti}(\text{OAc})_3$) y anhídrido fórmico-acético (**1.106**) da como producto la *N*-(ciclohex-1-en-1-il)formamida (**1.107**, **esquema 20**),⁵⁰ que al ser sometida a condiciones de deshidratación resulta en **1.39**. Es importante resaltar que los rendimientos mayores se obtienen sobre sustratos cíclicos.



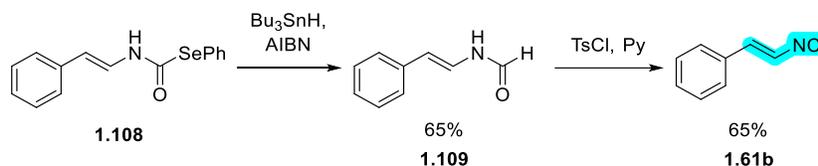
Esquema 20 Síntesis de un vinil isonitrilo mediante una secuencia de formilación/deshidratación de oximas.

La deselenofenilación del Se-fenil estirilcarbamoselenoato (**1.108**, **esquema 21**)⁵¹ y la posterior deshidratación de la (*E*)-*N*-estirilformamida (**1.109**) resultante dan como producto el cinamil isonitrilo (**1.61b**). Por lo tanto, también se ha presentado como una opción para obtener diversos vinil isonitrilos.

⁴⁹ Baldwin, J. E.; Yamaguchi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3335–3338.

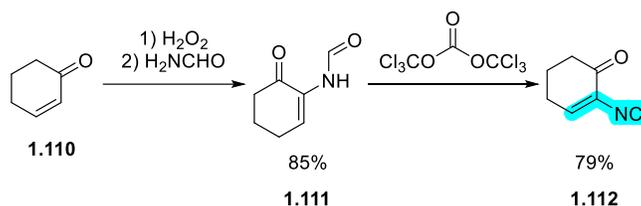
⁵⁰ Barton, D. H.; Bowles, T.; Husinec, S.; Forbes, J. E.; Llobera, A.; Porter, A. E.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3343–3346.

⁵¹ Barrett, A. G. M.; Kwon, H.; Wallace, E. M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 3, 1760–1761.



Esquema 21 Deselenofenilación de selenocarbamatos y posterior deshidratación de enamida para dar lugar a vinilisonitrilos.

Más recientemente, la formación de epóxidos sobre enonas cíclicas como la ciclohexenona (**1.110**), y la posterior apertura del epóxido con formamida conducen a la obtención de *N*-(6-oxociclohex-1-en-1-il)formamida (**1.111**). Finalmente, la respectiva 2-isocianociclohex-2-en-1-ona (**1.112**, **esquema 22**) es obtenida a través de la deshidratación del grupo formilo.⁵²



Esquema 22 Formación de en-formamida (**1.111**) y posterior deshidratación, para la síntesis de oxovinilisonitrilos.

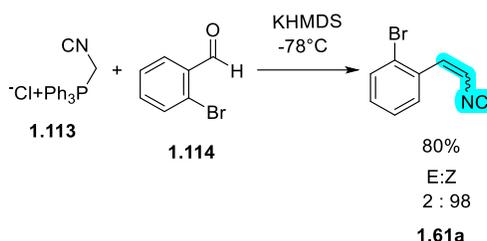
En la mayoría de las metodologías previamente presentadas, se instala primero el doble enlace, obteniendo así un precursor de tipo enamida. Posteriormente, el vinil isonitrilo se obtiene mediante un paso de deshidratación del grupo formilo. De las metodologías presentadas, la única en la que el grupo isociano está presente en un precursor temprano y no se obtiene en una última transformación, es la síntesis de vinil isonitrilos de Zhu (**esquema 23**).³⁵ Cabe destacar que esta última se basa en la clásica olefinación de Wittig⁵³ y en experimentos desarrollados por Schöllkopf hace 40 años.⁵⁴ La metodología propuesta por Zhu consiste en reaccionar el iluro derivado del isocianometilentrifenilfosforano (**1.113**) (formado *in situ* por acción de hexametildisilil amida de potasio, KHMDs), con un aldehído, como el 2-bromobenzaldehído (**1.114**), para obtener el vinil isonitrilo **1.61a** con buen rendimiento. Los autores demostraron que esta reacción es replicable con otros

⁵² Chao, A.; Lujan-Montelongo, J. A.; Fleming, F. F. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3062–3065.

⁵³ a) Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318–1330.; b) Wittig, G.; Haag, W. *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 1654–1666.

⁵⁴ Schöllkopf, U.; Schröder, R. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 633–636.

aldehídos. Sin embargo, el stereocontrol es limitado. Los sustratos bencílicos *o*-sustituidos favorecen el isómero *Z*, mientras que los sustratos doblemente *o*-sustituidos y alifáticos dan preferentemente productos *E*. Otros tipos de sustratos dan como resultado mezclas de estereoisómeros.



Esquema 23 Síntesis de vinil isonitrilos mediante la olefinación de Wittig.

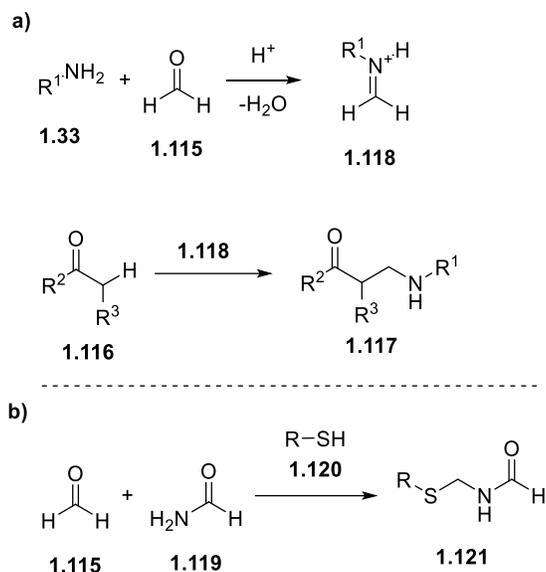
La deshidratación de alquil/aril formamidas es actualmente uno de los métodos más comúnmente utilizados para la preparación de isonitrilos. Por lo tanto, todas las metodologías destinadas a la síntesis de estos intermediarios son altamente valoradas.

1.5 Propuesta de investigación

La reacción de Mannich es una reacción multicomponente que implica la condensación de una amina (**1.33**),⁵⁵ un compuesto carbonílico no enolizable, generalmente formaldehído (**1.115**), y un compuesto carbonílico enolizable (**1.116**) para dar como producto un compuesto β-amino carbonílico (**1.117**, **esquema 24a**); por lo que de forma neta se trata de una reacción de aminometilación. La reacción de Mannich se lleva a cabo típicamente en medio ácido, donde **1.33** actúa como nucleófilo y ataca a **1.115**, formando un ion iminio (**1.118**). A continuación, la forma enólica de **1.116** ataca a **1.118**, lo que conduce a la formación del β-amino carbonilo **1.117**. Sin embargo, si se reemplaza la amina (**1.33**) con formamida (**1.119**) y el compuesto carbonílico enolizable (**1.116**) con algún otro nucleófilo, por ejemplo, un tiol (**1.120**), se obtendrá una sulfanilmetilén formamida (**1.121**).⁵⁶

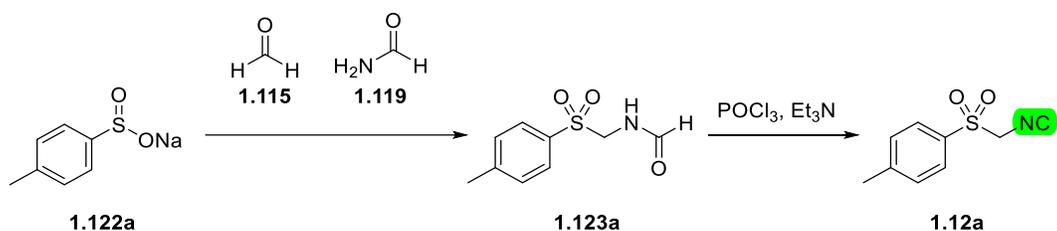
⁵⁵ Mannich, C.; Krösche, W. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger)*. **1912**, 250, 647–667.

⁵⁶ Lujan-Montelongo, J. A.; Estevez, A. O.; Fleming, F. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1602–1605.

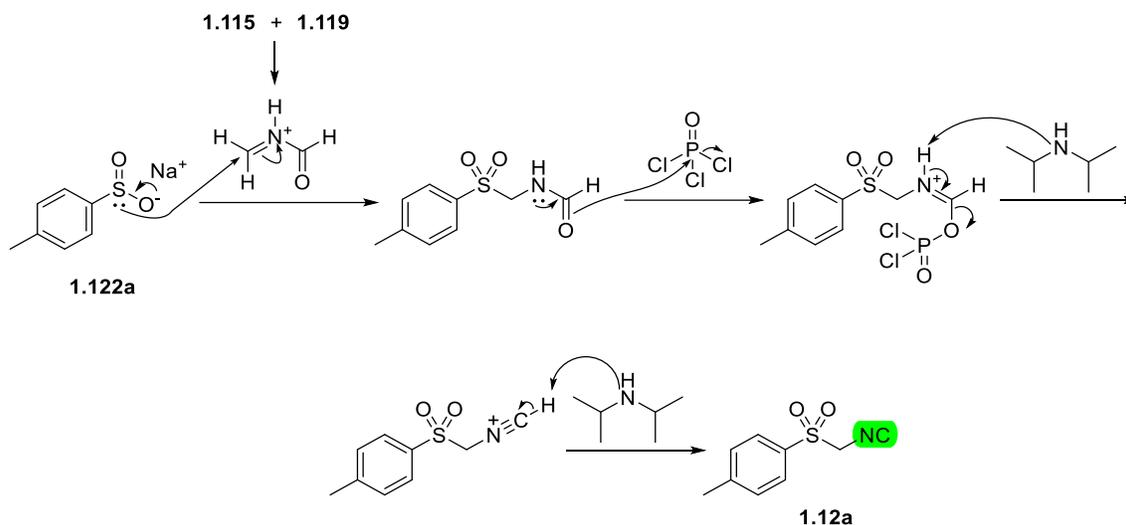


Esquema 24 a) Reacción clásica de Mannich, b) síntesis de sulfanilmetilén formamidas (**1.121**) mediante la reacción de Mannich.

Además de los tioles, otros grupos funcionales basados en azufre, como los sulfinatos metálicos (por ejemplo, **1.122a**), pueden utilizarse como nucleófilos en la reacción tipo Mannich (**esquema 25**). La reacción entre el *p*-toluensulfinato de sodio (**1.122a**), formaldehído (**1.115**) y formamida (**1.119**) produce la *N*-(tosilmetil)formamida (**1.123a**), que al someterla a una reacción de deshidratación, produce el *p*-toluensulfonilmetil isonitrilo (**1.12a**).^{7b}



Mecanismo:



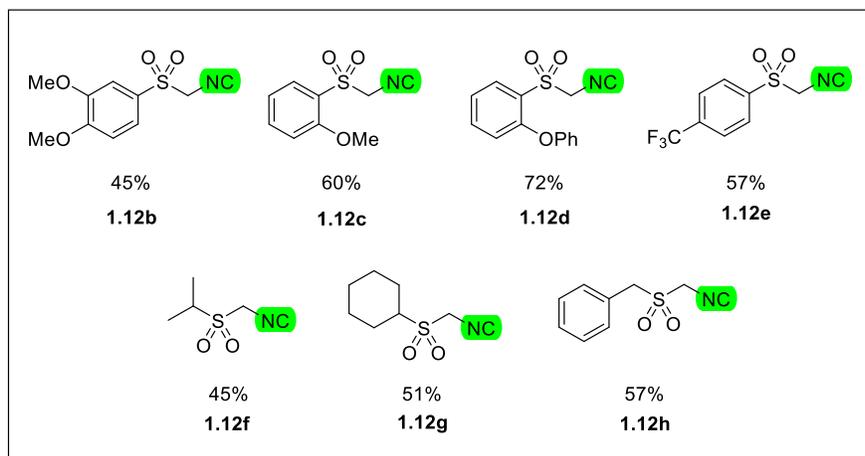
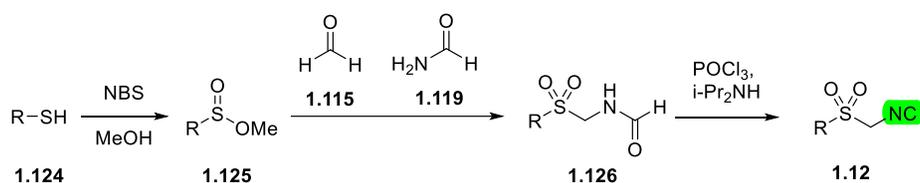
Esquema 25 Ruta sintética para la síntesis de TosMIC (1.12a), partiendo desde el *p*-toluensulfonato de sodio (1.122a).

La reacción de Mannich con sulfonatos metálicos (sulfonatos de sodio o potasio) presenta algunas desventajas: su estabilidad es moderada una vez que se genera su ácido conjugado (es decir, el ácido sulfínico) y también existe una relativa falta de diversidad estructural de ejemplares disponibles comercialmente.⁵⁶ En cambio, los sulfonatos de alquilo presentan mayor estabilidad relativa, son completamente solubles en medio orgánico y se pueden preparar fácilmente a partir de tioles o disulfuros, los cuales están ampliamente disponibles y a precios accesibles. La diversidad de tioles y, por ende, de sulfonatos de alquilo, es notable.⁵⁷

En este sentido recientemente se presentó un trabajo que introduce una mejora en esta reacción (**esquema 26**).⁵⁶ En el trabajo se describe el uso de tioles (1.124) como sustratos de partida para preparar sulfonatos de alquilo (1.125), y el uso de estos últimos como nucleófilos en la reacción de Mannich para preparar una amplia

⁵⁷ Brownbridge, P.; Jowett, I. C. *Synthesis*. 1988, 1988, 252–254.

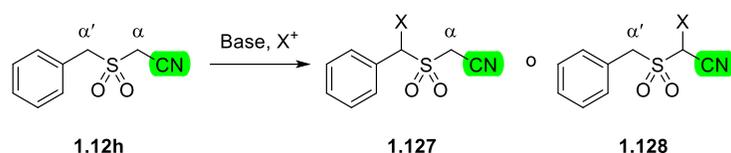
variedad de sulfonil formamidas (**1.126**) precursoras de análogos de **1.12a** (**1.12b – 1.12h**).



Esquema 26 Ruta sintética para acceder a sulfonil isonitrilos (**1.12**) a partir de sulfonatos de alquilo (**1.125**).

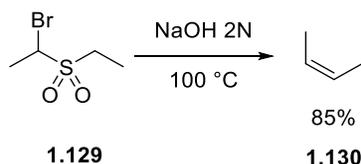
Un elemento estructural importante de las especies sulfonil isonitrílicas (**1.12**), es que el grupo sulfonilo y el grupo isociano efectúan una doble activación del metileno.⁵⁸ Un caso especial de lo anterior es la especie **1.12h**, que presenta dos posiciones activadas: α -sulfonilo y α' -sulfonilo, las cuales pueden ser desprotonadas y funcionalizadas con especies electrofílicas, como grupos alquilo, metales, halógenos, entre otros. Por lo tanto, cuando se utiliza una fuente de halógeno electrofílico en presencia de una base, se puede producir la funcionalización de una de las posiciones α de **1.12h**, generando una α o una α' -halosulfona (**1.127** o **1.128**, **esquema 27**), respectivamente.

⁵⁸ Saegusa, T.; Ito, Y. *Simple α -Additions en Isonitrile Chemistry*; Ugi, I., Ed.; Elsevier, 1971; Vol. 20, pp 65–92.



Esquema 27 Halogenaciones posibles en las posiciones α -ciano y α -sulfonilo (α/α') del bencilsulfonilmetil nitrilo **1.12h**.

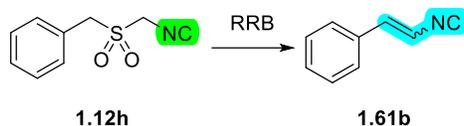
Como ya se ha revisado antes (**sección 2.1.1**), una reacción clásica para α -halosulfonas que poseen al menos un hidrógeno ácido en la posición α' es la reacción de Ramberg-Bäcklund (RRB).⁵⁹ En la publicación seminal de la reacción de Ramberg-Bäcklund se hace reaccionar el 1-bromo-1-(etilsulfonil)etano (**1.129**) en un medio fuertemente alcalino, lo que conduce a la formación de *cis*-2-buteno (**1.130**) en un 85% de rendimiento. En la RRB la formación del enlace se produce selectivamente entre los dos carbonos adyacentes al grupo sulfonilo a través de un intermediario tipo *epi*-sulfona. El posterior colapso de este intermediario conduce a la extrusión de dióxido de azufre (SO₂) y la formación del compuesto insaturado.



Esquema 28 Esquema de la RRB según la publicación seminal de Ramberg-Bäcklund.

Estas características en conjunto podrían permitir acceder a moléculas tipo vinil isonitrilo (**1.61b**, **esquema 29**) aprovechando todas las ventajas que ofrece la RRB, tales como una estereoquímica bien definida, altas conversiones derivadas de la irreversibilidad de la reacción y la regioquímica respecto a la formación del nuevo enlace C-C. Hasta donde sabemos, no existen registros de la RRB llevada a cabo sobre este tipo de sustratos. Generalmente, la reacción de Ramberg-Bäcklund se ha llevado a cabo principalmente sobre sulfonas con grupos alquílicos periféricos, y hay pocos ejemplos de olefinas funcionalizadas obtenidas mediante esta reacción.

⁵⁹ Ramberg, L.; Bäcklund, B. *Ark. foer Kemi, Mineral. och Geol.* **1940**, 13A, 50.



Esquema 29 Modelo de la propuesta sintética para acceder a vinil isonitrilos (por ejemplo, **1.61b**) mediante la reacción de Ramberg-Bäcklund.

De tal forma que nuestro objetivo principal consistió en desarrollar una metodología robusta para la preparación de vinil isonitrilos mediante la reacción de Ramberg-Bäcklund. Sin embargo, los compuestos nitrílicos también se encuentran dentro del área de experiencia de nuestro grupo. Además, el reto sintético para generar olefinas funcionalizadas mediante la RRB era evidente, y los vinilnitrilos resultaban ideales para probar el concepto de síntesis de olefinas funcionalizadas a través de la RRB. Así, vimos la posibilidad de ampliar el alcance de nuestra contribución y desarrollar también una metodología para obtener vinil nitrilos a través de la RRB.

El grupo ciano es una entidad privilegiada en muchos fármacos y tiene diversas aplicaciones sintéticas.⁶⁰ En particular los vinil nitrilos han sido usados en ciencia de materiales, los polímeros basados en cianoacrilatos se utilizan ampliamente como adhesivos,⁶¹ otro ejemplo incluye copolímeros de cianoacrilato que se han utilizado para materiales de soporte.⁶² Recientemente, el poli(cloruro de vinilideno-co-acrilonitrilo) se utilizó en la fabricación de electrolitos de polímero de gel,⁶³ y se sintetizó un macrociclo a base de vinil nitrilo que se utilizó como colorante fluorescente.⁶⁴ Desde un punto de vista farmacéutico, hay muchos compuestos bioactivos que contienen el fragmento de vinil nitrilo, como algunos anti-VIH,⁶⁵ anti-parkinsonianos,⁶⁶ y antifúngicos.⁶⁷ Los vinil nitrilos también se han utilizado como bloques de construcción para sintetizar carbinoles de arilpiperidina, intermediarios

⁶⁰ a) Fleming, F. F.; Yao, L.; Ravikumar, P. C.; Funk, L.; Shook, B. C. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7902–7917., b) Fleming, F. F.; Wang, Q. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2035–2077.

⁶¹ Bot, G.; Bot, K.; Ogunranti, J.; Onah, J.; Sule, A.; Hassan, I.; Dung, E. *J. Surg. Tech. Case Rep.* **2010**, *2*, 44., y referencias incluidas dentro

⁶² Olivera, S.; Muralidhara, H. B.; Venkatesh, K.; Gopalakrishna, K.; Vivek, C. S. *J. Mater. Sci.* **2016**, *51*, 3657–3674.

⁶³ Hambali, D.; Zainol, N. H.; Othman, L.; Md Isa, K. B.; Osman, Z. *Ionics (Kiel)*. **2019**, *25*, 1187–1198.

⁶⁴ Benson, C. R.; Kacenauskaite, L.; VanDenburgh, K. L.; Zhao, W.; Qiao, B.; Sadhukhan, T.; Pink, M.; Chen, J.; Borgi, S.; Chen, C.-H.; Davis, B. J.; Simon, Y. C.; Raghavachari, K.; Laursen, B. W.; Flood, A. H. *Chem* **2020**, *6*, 1978–1997.

⁶⁵ a) De Clercq, E. *Expert Opin. Emerg. Drugs* **2005**, *10*, 241–274., b) Zhou, X.-J.; Garner, R. C.; Nicholson, S.; Kissling, C. J.; Mayers, D. *J. Clin. Pharmacol.* **2009**, *49*, 1408–1416.

⁶⁶ Seeberger, L. C.; Hauser, R. A. *Expert Rev. Neurother.* **2009**, *9*, 929–940.

⁶⁷ Niwano, Y.; Ohmi, T.; Seo, A.; Kodama, H.; Koga, H.; Sakai, A. *Curr. Med. Chem. -Anti-Infective Agents* **2005**, *2*, 147–160.

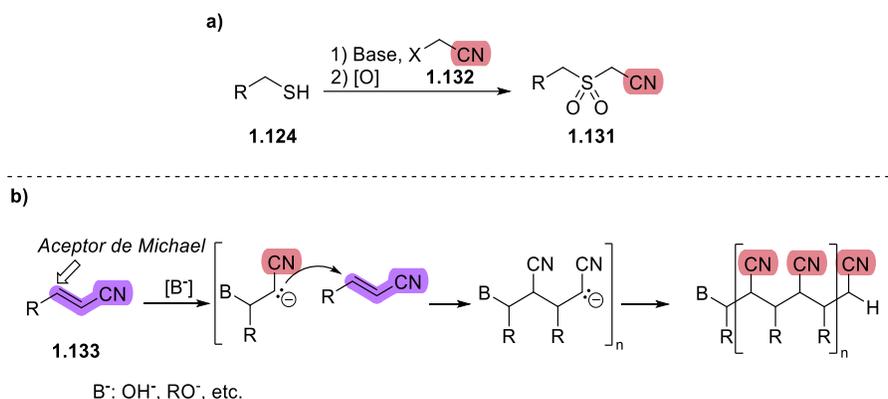
valiosos en la síntesis de compuestos similares a la paroxetina.⁶⁸ Si bien existen diversas metodologías para acceder a vinil nitrilos (se abordarán a detalle más adelante, en el capítulo 2), algunas de ellas están basadas en reacciones catalizadas por metales de transición.⁶⁹ Por lo tanto, es deseable contar con metodologías que permitan acceder a vinil nitrilos desde materiales de partida asequibles y evitando el uso de metales de transición.

El comienzo de nuestras investigaciones se haría, por lo tanto, trabajando en un escenario basado en el grupo ciano. Los sustratos de tipo cianometilénsulfonas (**1.131**) serían sustratos modelo debido a la similitudes estructurales y electrónicas entre los grupos isociano y ciano, y de esta forma se procediera a extrapolar el conocimiento empírico generado para el desarrollo de una metodología basada en la RRB sobre sustratos isonitrílicos. Esta perspectiva estuvo fundamentada principalmente por dos factores: la ruta sintética para acceder a las cianometilénsulfonas (**1.131**) a partir de los tioles correspondientes (**1.124**) y un haloacetónitrilo (e.g., cloroacetónitrilo **1.132**, **esquema 30a**) es relativamente sencilla; además, los productos olefínicos (**1.133**, **esquema 30b**) están activados por la presencia de un grupo electro-atractor como lo es el *ciano* (CN), y por lo tanto existe la posibilidad de que fueran susceptibles a una polimerización aniónica por las condiciones fuertemente alcalinas típicas de la RRB.⁷⁰

⁶⁸ Ronsen, B.; Upadhyaya, S.; Process for Preparing Arylpiperidine Carbinol Intermediates and Derivatives. WO2002076940, October 3, 2002.

⁶⁹ a) Mu, Y.; Nguyen, T. T.; Koh, M. J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Nat. Chem.* **2019**, *11*, 478–487., b) Powell, K. J.; Han, L. C.; Sharma, P.; Moses, J. E. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2158–2161., c) Wang, X. J.; Zhang, S. L. *New J. Chem.* **2017**, *41*, 14826–14830.

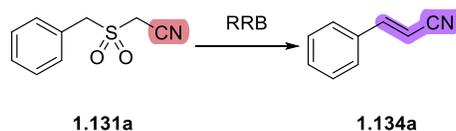
⁷⁰ a) Estrin, Y. I.; Tarasov, A. E.; Grishchuk, A. A.; Chernyak, A. V.; Badamshina, E. R. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 106064–106073., b) Zilkha, A.; Feit, B. -A. *J. Appl. Polym. Sci.* **1961**, *5*, 251–260.



Esquema 30 a) Concepto para la síntesis de cianometilénsulfonas (**1.131**) a partir de un tiol precursor (**1.124**). b) Posible polimerización de vinil nitrilos (**1.133**) debido a las condiciones alcalinas de la RRB.

Aunque la polimerización es un riesgo latente para moléculas vinílicas que incluyen a un grupo electrodonador (e.g., vinil nitrilos (**1.133**) y vinil isonitrilos (**1.161**)), el perfil electrónico del grupo ciano sugiere que los vinil nitrilos serían más susceptibles a dirigirse hacia este canal de reacción no deseable.⁷¹ Por lo tanto, encontrar condiciones de reacción que evidencien la ausencia o mínima polimerización aniónica en los vinil nitrilos (lo cual se puede estimar mediante la recuperación eficiente de los productos olefínicos de reacción), nos permitiría encontrar condiciones cercanas a las óptimas para desarrollar una metodología robusta para la síntesis de vinil isonitrilos.

Por lo tanto, creemos que debido a la similitudes estructurales y electrónicas entre los grupos isociano y ciano, también es posible someter a las correspondientes cianometilénsulfonas (e.g., **1.131a**) a las condiciones de reacción adecuadas para acceder a vinil nitrilos (e.g., **1.134a**, **esquema 31**).



Esquema 31 Propuesta sintética *modelo* para acceder a vinil nitrilos mediante la reacción de Ramberg-Bäcklund.

⁷¹ Moffat, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3949–3951.

1.6 Hipótesis generales

Proponemos que es posible obtener alquenilisonitrilos con diversidad estructural a partir de isociano metilensulfonas obtenidas de análogos de TosMIC, mediante una olefinación de Ramberg-Bäcklund. Estos compuestos tienen un alto potencial sintético y podrían ser utilizados tanto en la síntesis de productos naturales que incorporen el fragmento de vinilisonitrilo en su estructura, como en la síntesis de moléculas de relevancia.

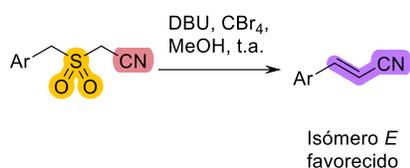
Además, creemos que es posible acceder a vinil nitrilos partiendo de las ciano metilensulfonas correspondientes, cuya metodología podría ser extrapolada para la obtención de vinil isonitrilos.

1.7 Objetivos generales

- Desarrollar una metodología basada en una olefinación de tipo Ramberg-Bäcklund sobre cianometilénsulfonas, que permita acceder a alquenilnitrilos estructuralmente diversos.
- Desarrollar una metodología basada en una olefinación de tipo Ramberg-Bäcklund sobre isocianometilénsulfonas, que permita acceder a alquenilisonitrilos estructuralmente diversos.
- Evaluar el potencial de las metodologías desarrolladas para la síntesis total de productos naturales (o no naturales, pero de relevancia farmacéutica) que incorpore fragmentos vinilisonitrilo o vinilnitrilo en su estructura.
- Estudiar los mecanismos operantes en las reacciones de olefinación, para dar una noción del origen de la estereoselectividad en las metodologías desarrolladas.

Capítulo 2. Síntesis estereoselectiva de vinil nitrilos mediante la reacción de olefinación de Ramberg-Bäcklund

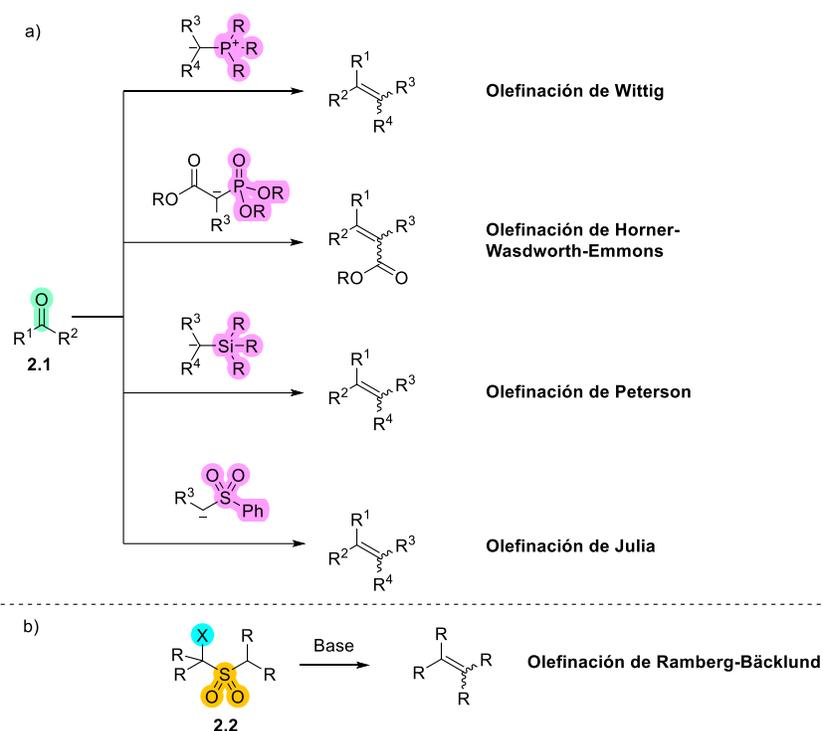
Nuestra propuesta de investigación tuvo como objetivo principal el desarrollo de una metodología innovadora y robusta para la síntesis de vinil isonitrilos. Sin embargo, consideramos conveniente comenzar nuestras investigaciones a fondo en la síntesis de vinil nitrilos. La practicidad de la reacción de Ramberg-Bäcklund parecía idónea para desarrollar una nueva metodología para preparar especies vinil nitrílicas, dadas las similitudes electrónicas entre los grupos ciano e isociano.



- *Reacción de Ramberg-Bäcklund sin precedente sobre sulfonil acetonitrilos*
- *Reacción óptima con bases tipo guanidina*
- *Amplia tolerancia a posiciones α -ciano y α -sulfonilo sustituidas*
- *Útil para preparar acrilonitrilos sin la incorporación de metales de transición*

2.1 Antecedentes

Las metodologías clásicas de olefinación, como las reacciones de Wittig,⁵³ Horner-Wadsworth-Emmons,⁷² Peterson,⁷³ o Julia,⁷⁴ requieren compuestos carbonílicos (2.1, aldehídos o cetonas) como pares electrofílicos para introducir una insaturación de tipo C=C (esquema 32a). En contraste, la reacción de Ramberg-Bäcklund (RRB), permite la formación de enlaces dobles a partir de α -halosulfonas (2.2) como fragmentos electrofílicos (esquema 32b).⁵⁹



Esquema 32 a) Reacciones de olefinación de Wittig, Horner-Wadsworth-Emmons, Peterson y Julia.
b) Reacción de olefinación de Ramberg-Bäcklund.

Es notable destacar que la instalación de la insaturación ocurre de manera regioespecífica. El nuevo enlace doble que se forma siempre se sitúa entre los carbonos adyacentes al grupo sulfonilo, resultando en la sustitución de este último por una insaturación, como se ilustra en la síntesis de la aigialomicina D (esquema 33a).⁷⁵ Este caso no es único, ya que la reacción de Ramberg-Bäcklund (RRB) se

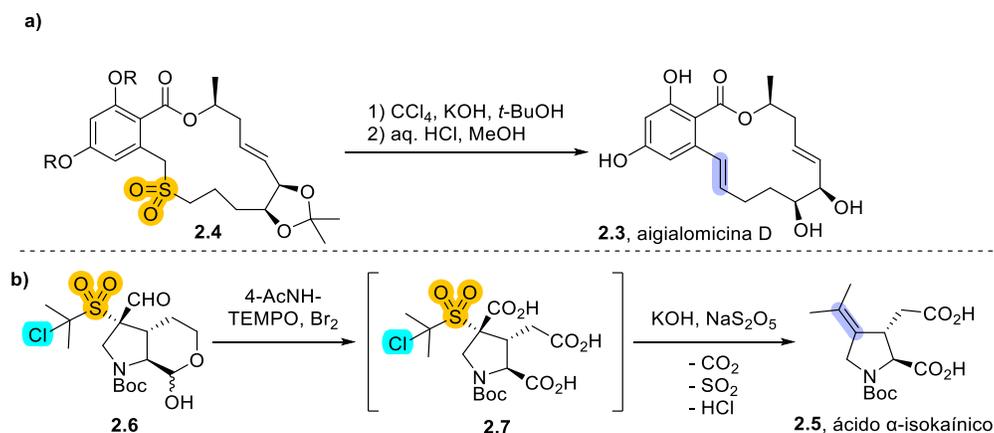
⁷² Horner, L.; Hoffmann, H.; Wippel, H. G. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 61–63.

⁷³ Peterson, D. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780–784.

⁷⁴ Julia, M.; Paris, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4833–4836.

⁷⁵ Baird, L. J.; Timmer, M. S. M.; Teesdale-Spittle, P. H.; Harvey, J. E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2271–2277.

ha utilizado ampliamente en pasos clave de la síntesis total de varios productos naturales. Además de la síntesis de la aigialomicina D (**2.3**), sintetizada a partir de un intermediario cíclico sulfónico (**2.4**), un ejemplo destacado es el ácido α -isokaínico (**2.5**),⁷⁶ en el cual la insaturación exocíclica se instala de manera elegante mediante un protocolo descarboxilativo de la RRB (**esquema 33b**).⁷⁷



Esquema 33 Ejemplos selectos de aplicaciones de la reacción de Ramberg-Bäcklund: a) Síntesis de la aigialomicina (**2.2**), b) síntesis del ácido α -isokaínico (**2.5**) a través de una RRB descarboxilativa involucrando la oxidación del aldehído **2.6** y descarboxilación de **2.7**.

Sin embargo, es importante destacar que la aplicación de la reacción de Ramberg-Bäcklund (RRB) en la preparación de olefinas funcionalizadas ha sido limitada.⁷⁸ Hasta el momento, solo se han reportado pocos ejemplos, los cuales se discutirán más adelante. Según nuestro conocimiento, no se han encontrado estudios en la literatura que describan la preparación de vinil nitrilos mediante la reacción de Ramberg-Bäcklund.

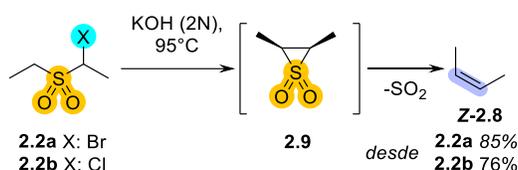
⁷⁶ Hodgson, D.; Hachisu, S.; Andrews, M. *Synlett* **2005**, 2005, 1267–1270.

⁷⁷ Para otros ejemplos de aplicaciones de la reacción de Ramberg-Bäcklund en campañas de síntesis total pueden revisarse los siguientes trabajos: Kozak, J. A.; Dake, G. R. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2008**, *47*, 4221–4223.; Nicolaou, K. C.; Sarlah, D.; Wu, T. R.; Zhan, W. *Angew. Chemie* **2009**, *121*, 7002–7006.; Baird, L. J.; Timmer, M. S. M.; Teesdale-Spittle, P. H.; Harvey, J. E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2271–2277.

⁷⁸ Las olefinas funcionalizadas las definimos como aquellas cuyo grupo vinilo puede tener un grupo funcional directamente unido (e.g., acroleína, acrilonitrilo, metil vinil cetona).

2.1.1 Reacción de Ramberg-Bäcklund

En 1940 Ludwig Ramberg y Briger Bäcklund describieron la conversión de la α -bromo etilsulfona **2.2a** en *cis*-2-buteno (**2.8**) con un excelente rendimiento (**esquema 34**).⁵⁹ Esto fue con el tratamiento de **2.2a** con un exceso de solución alcalina de KOH y su posterior calentamiento, a través del intermediario episulfónico **2.9** y pérdida de SO₂. Bajo condiciones de reacción idénticas, otras halosulfonas, como la α -cloro etilsulfona **2.2b**, mostraron un comportamiento similar. El producto de reacción obtenido bajo estas condiciones siempre presentaba una preferencia por el isómero Z.



Esquema 34 Reacción de olefinación de Ramberg-Bäcklund sobre la α -haloetil sulfonas.

La RRB se puede considerar una reacción general para compuestos halosulfónicos (**2.2**) con la posibilidad de contener en su estructura, o incorporar *in situ*, tres elementos principales: el grupo sulfonilo, un átomo de halógeno en posición α , y al menos un hidrógeno en posición α' (**figura 5**). Sin embargo, es importante mencionar que existen algunas excepciones a esta regla (como se discutió anteriormente en la **sección 2.1**), las cuales serán abordadas más adelante.

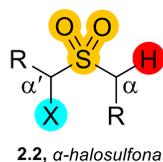
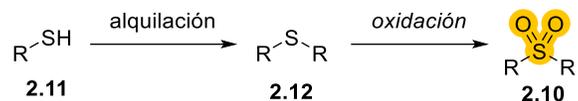


Figura 5 Características estructurales esenciales para llevar a cabo la reacción de Ramberg-Bäcklund. La α -halosulfona (**2.2**) puede generarse *in situ* (modificación de Meyers, ver abajo).

Debido a la facilidad con la que se puede acceder a moléculas de tipo sulfonilo (sulfonas, **2.10**) a partir de tioles (**2.11**) y tioéteres y (**2.12**, **esquema 35**),⁷⁹ el potencial sintético de la RRB resulta muy atractivo.



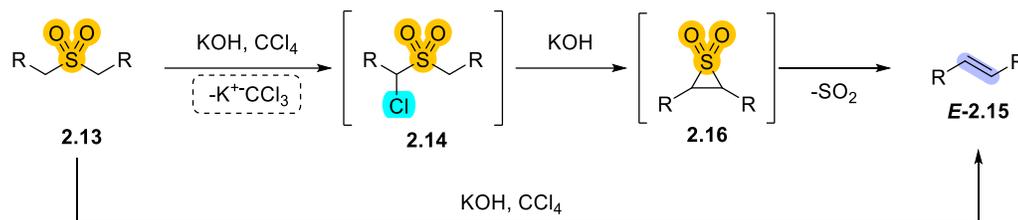
Esquema 35 Ruta *ortodoxa* para la síntesis de sulfonas (**2.10**) a partir de tioles (**2.11**) y tioéteres (**2.12**).

La accesibilidad relativamente fácil a sustratos tipo sulfona puede ser la razón por la cual se han propuesto diversas modificaciones a lo largo del tiempo para optimizar la reacción. Una de estas modificaciones fue propuesta por Meyers, quien desarrolló un enfoque que permite la formación in situ de α -halosulfonas (**2.14**), convirtiendo la síntesis de alquenos (**2.15**) basada en la RRB, en un proceso de una sola etapa (**Esquema 36a**).⁸⁰ Sin embargo, las condiciones propuestas por Meyers llevan a la formación de diversos subproductos (uno de ellos, de tipo dihalociclopropano **2.17**), los cuales son el resultado de la presencia de diclorocarbano (**2.18**, generado a través de una α -eliminación de una especie tipo triclorometilcarbanión, (e.g., **2.19**) en el medio de reacción (**esquema 36b**).

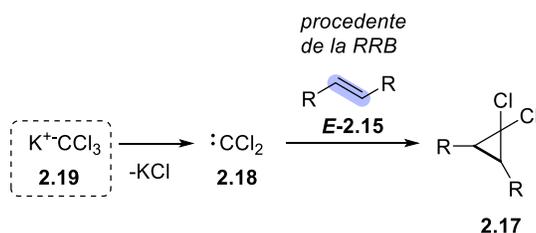
⁷⁹ a) Sandrinelli, F.; Perrio, S.; Beslin, P. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1177–1180., b) Wang, L.; Yue, H.; Yang, D.; Cui, H.; Zhu, M.; Wang, J.; Wei, W.; Wang, H. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6857–6864., c) Lutz, M.; Wenzler, M.; Likhovorik, I. *Synth.* **2018**, *50*, 2231–2234.

⁸⁰ Meyers, C. Y.; Malte, A. M.; Matthews, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7510–7512.

a) (1969) Meyers: Preparación de la α -halosulfona *in situ*



b) La formación de diclorocarbena da lugar a productos de ciclopropanación



Esquema 36 a) Modificación de Meyers a la reacción RRB. b) Generación de diclorocarbena (**2.17**) durante el proceso de halogenación y la derivatización de la olefina **2.15** como interferencia después del proceso de olefinación.

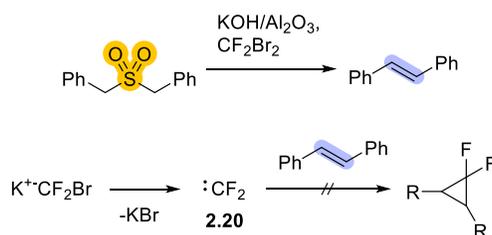
Posteriormente, Chan, Franck y Schwan propusieron nuevas mejoras a la variante de Meyer con el objetivo de evitar la formación de la especie reactiva **2.18**. Para lograr esto, reemplazaron al tetracloruro de carbono (CCl_4) como donador de halógeno por compuestos como el dibromodifluorometano (CF_2Br_2 , que genera el difluorocarbena, **2.20**),⁸¹ dibromotetrafluoroetano ($\text{C}_2\text{Br}_2\text{F}_4$),⁸² y dibromotetracloroetano ($\text{C}_2\text{Br}_2\text{Cl}_4$, **esquema 37**).⁸³ Tanto el dibromofluoroetano como el tetracloroetano sufren β -eliminaciones en lugar de α -eliminaciones, dando lugar a los derivados tetrafluoroetano (**2.21**) y tetracloroetano (**2.22**), ambos inertes en el medio de reacción.

⁸¹ Chan, T. L.; Fong, S.; Li, Y.; Man, T. O.; Poon, C. D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1771–1772.

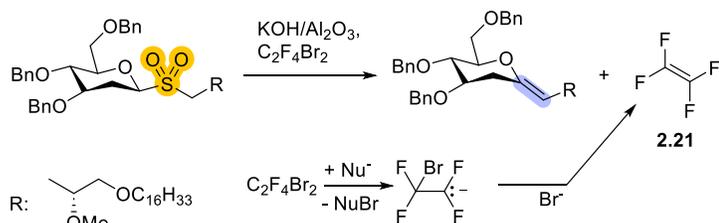
⁸² Yang, G.; Franck, R. W.; Byun, H. S.; Bittman, R.; Samadder, P.; Arthur, G. *Org. Lett.* **1999**, 1, 2149–2151.

⁸³ Soiderman, S. C.; Schwan, A. L. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 10978–10984.

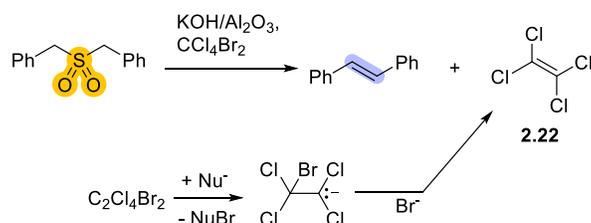
(1994) Chan: Uso de CF_2Br_2 como donador de halógeno electrofílico



(1999) Franck: Uso de $\text{C}_2\text{F}_4\text{Br}_2$ como donador de halógeno electrofílico



(2012) Schwan: Uso de CCl_4Br_2 como donador de halógeno electrofílico

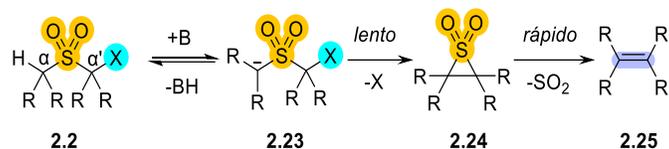


Esquema 37 Chan, Franck y Schwan propusieron el uso de otros reactivos de halogenación que, posteriormente al paso de halogenación, generan residuos inertes (**2.20-2.22**) en las condiciones de reacción.

El primer paso en la reacción de Ramberg-Bäcklund es la formación rápida y reversible de un anión α -sulfonilo (**2.23**, **esquema 38**).⁸⁴ Esta formación del anión **2.23** desencadena la expulsión del átomo de halógeno ubicado en la posición α' -sulfonilo, generando un intermediario heterocíclico de tipo episulfona (**2.24**). Se considera que el paso de formación de la episulfona es el paso lento de la reacción.⁸⁵ Posteriormente, ocurre la extrusión de SO_2 , dando como resultado el producto de olefinación (**2.25**).

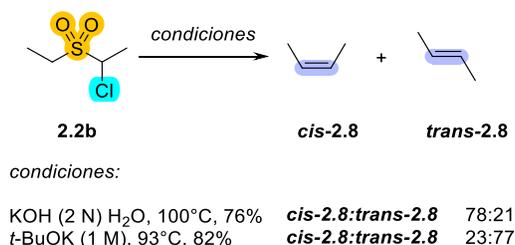
⁸⁴ Bordwell, F. G.; Williams, J. M.; Hoyt, E. B.; Jarvis, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 429–435.

⁸⁵ Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 4085–4089.



Esquema 38 Mecanismo de reacción propuesto para la RBR.

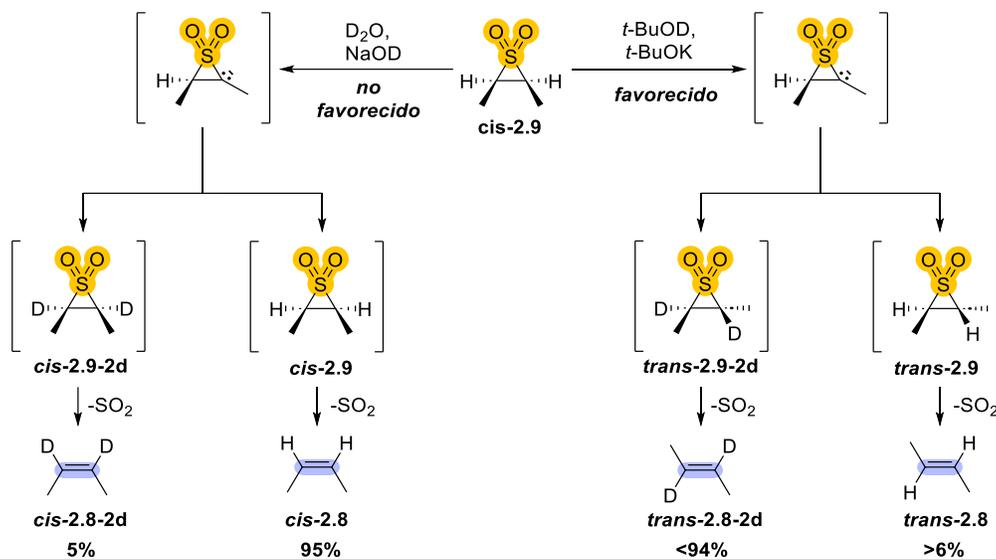
En la publicación original de la reacción de Ramberg-Bäcklund (RRB),⁵⁹ se observó que la estereoselectividad generalmente conducía a la formación de la olefina con configuración *Z*, sin importar el disolvente o la base utilizada. En las publicaciones que siguieron a la seminal se mostraron los resultados de experimentos con diferentes condiciones de reacción, donde se encontró que la estereoquímica de la reacción dependía de la naturaleza y fuerza de la base empleada. Por ejemplo, se confirmó que al utilizar hidróxido de potasio como base en la reacción de la α -cloroetilsulfona **2.2b**, el producto de olefinación preferido es el *cis* (***cis*-2.8**, **esquema 39**).⁸⁶ En contraste, cuando se utiliza *t*-butóxido de potasio (*t*-BuOK) como base (en *t*-BuOH), la olefina resultante tiene configuración *trans* (***trans*-2.8**).



Esquema 39 Divergencia en la estereoselectividad de la RRB debida a la base.

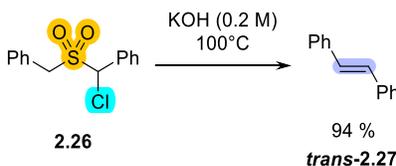
Experimentos de marcaje isotópico aportan evidencia experimental suficiente para demostrar que la fuerza de la base determina en gran medida la estereoquímica de la reacción. Cuando la *cis*-2-butenepisulfona (***cis*-2.9**) es sometida a calentamiento con NaOD/D₂O el producto resultante es el *cis*-buteno (***cis*-2.8**) con solo un 5% de los átomos de hidrógeno intercambiados por deuterio (**esquema 40**).⁸⁶ Por otro lado, cuando **2.29** se trata con un sistema *t*-BuOD/*t*-BuOK y también es sometida a calentamiento, el producto de reacción es el *trans*-buteno (***trans*-2.33**) con más del 94% de los átomos de hidrógeno intercambiados por deuterio.

⁸⁶ Neureiter, N. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 558–564.



Esquema 40 La mayor incorporación de deuterio cuando usa una base fuerte es evidencia de que el anión sulfonilo equilibra bajo estas condiciones.

Otro resultado que diverge de lo que se consideraba la estereoquímica natural de la reacción se puede observar en la olefinación de la α -clorobencil bencil sulfona (**2.26**). Al tratar el compuesto **2.26** con hidróxido de potasio, se obtiene exclusivamente el *trans*-estilbena (**trans-2.27**, esquema 41).⁸⁷

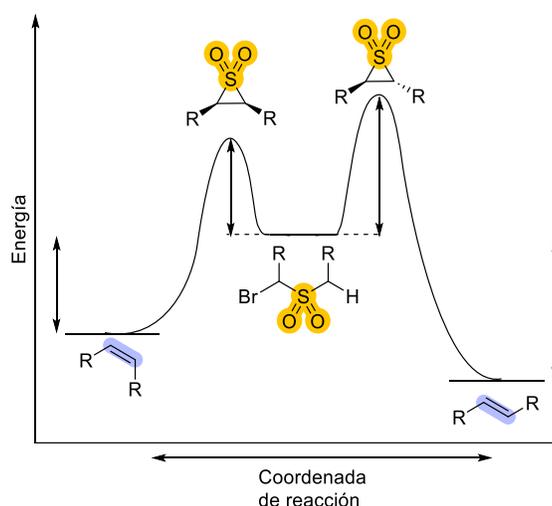
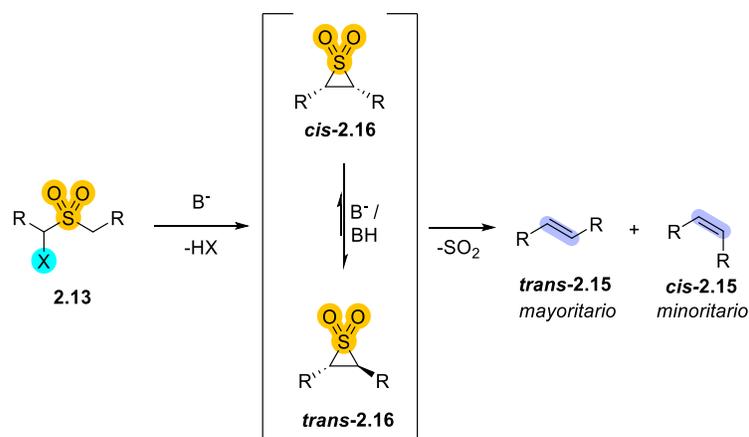


Esquema 41 Inversión en la estereoselectividad clásica de la RRB en la preparación de estilbena. En relación a lo anterior, diversos investigadores han tratado de racionalizar de varias formas las divergencias que se observan en la estereoselectividad de la RRB; sin embargo, la gran mayoría coincide en que esta variación se debe a la naturaleza y potencia de la base.⁸⁸ Como se mencionó anteriormente (*vide supra*),⁸⁶ bases fuertes como terbutóxido de sodio ($t\text{-BuONa}$) promueven un equilibrio *rápido* en la episulfona intermediaria (**2.16**) hacia una conformación *trans*, que evidentemente resulta de menor energía. La racionalización del fenómeno del equilibrio de las

⁸⁷ Bordwell, F. G.; Cooper, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5187–5190.

⁸⁸ Paquette, L. A. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 1977; Vol. 25, pp 1–71.

episulfonas *cis* y *trans* en presencia de una base fuerte se basa en el hecho de que la episulfona *cis* es el intermediario cinético (**esquema 42**).⁸⁹

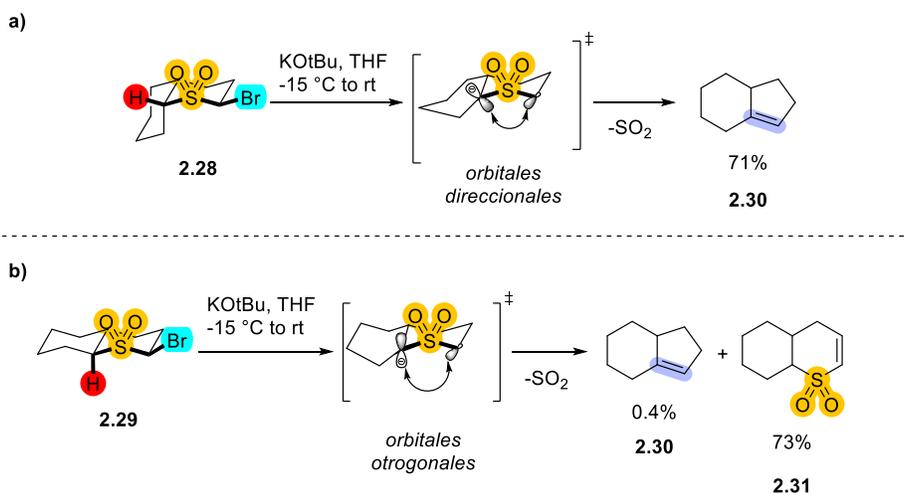


Esquema 42 La epimerización de episulfonas (*e.g.*, **2.13**), debido a la base, provoca la estereodivergencia de la reacción de olefinación de Ramberg-Bäcklund.

El estado de transición propuesto y ampliamente aceptado es el llamado W-planar, que favorece la formación del enlace C-C por máximo traslape entre los orbitales relevantes (implicando una deshidrohalogenación concurrente). Lo anterior conduce a la formación del intermediario episulfónico clásico de 3 miembros involucrado en la RRB.⁸⁸ Dentro de las evidencias más tempranas que respaldan estos hechos, se encuentran en el trabajo de Becker y Labhart,⁸⁹ donde se estudió el comportamiento

⁸⁹ Becker, K. B.; Labhart, M. P. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1090–1100.

de la RRB sobre la bromosulfona *cis*-fusionada **2.28** y la bromosulfona *trans*-fusionada **2.29** (esquema 43). Al someter las bromosulfonas a condiciones de reacción adecuadas para llevar a cabo la RRB, se observó que la que presentaba la posibilidad de adoptar conformación W-planar, **2.28**, mostró una conversión exclusiva al producto de olefinación **2.30**, mientras que el diastereoisómero **2.29** produjo trazas de **2.30**, y la sulfona **2.31** como producto mayoritario.



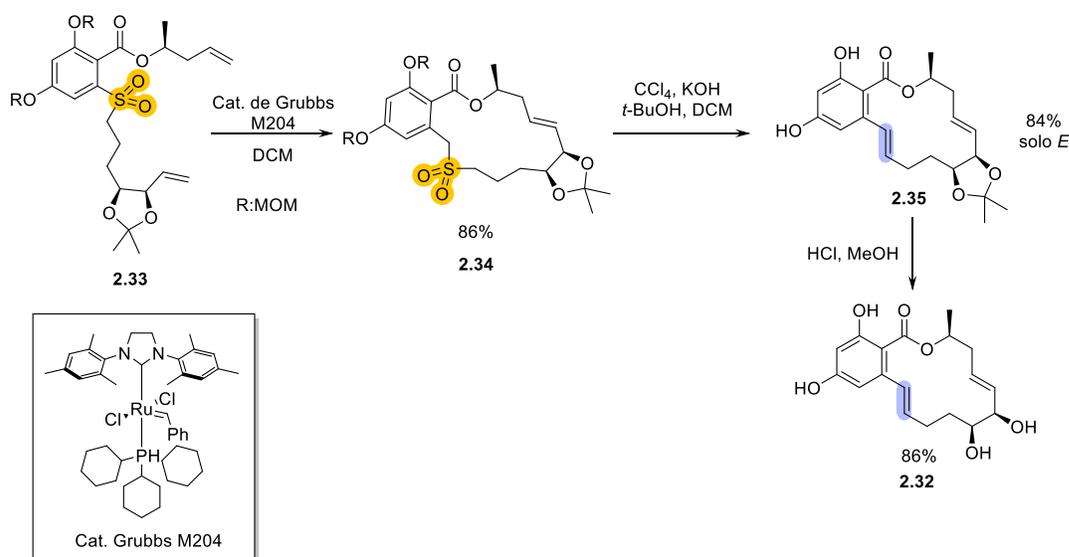
Esquema 43 a) La conformación *W* que presenta **2.28** favorece la formación del intermediario episulfona vía una eliminación 1,3, desencadenando la RRB. b) la conformación de **2.29** favorece más a una eliminación 1,2 sobre la eliminación 1,3 (en ambos estados de transición se omite el enlace C-Br, para mayor claridad).

2.1.1.1 Ejemplos selectos de aplicaciones

La reacción de Ramberg-Bäcklund (RRB) ha encontrado una aplicación recurrente en las campañas de síntesis total. Los requisitos estructurales y constitucionales de esta reacción difieren significativamente de las olefinaciones clásicas, como las de Julia o Wittig, lo que permite explorar caminos alternativos y evitar obstáculos en los diseños de síntesis propuestos por los investigadores. Por ejemplo, se reconoce que la operación de cierre utilizada para obtener macrolactonas no es trivial y, en muchas ocasiones, resulta infructuosa incluso bajo diversas condiciones.⁹⁰ Esto puede llevar a un rediseño completo de la ruta sintética o a evitar pasos de macrolactonización.

⁹⁰ Force, G.; Perfetto, A.; Mayer, R. J.; Ciofini, I.; Lebcœuf, D. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2021**, *60*, 19843–19851.

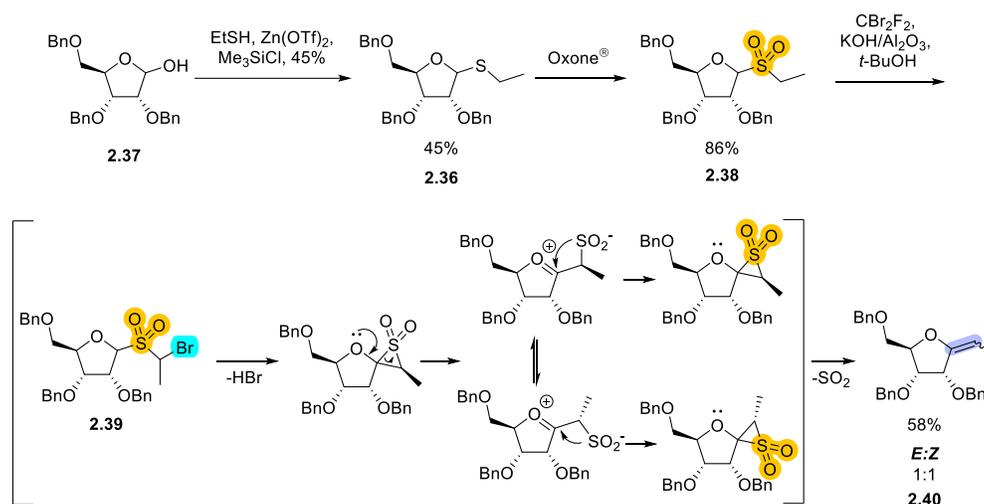
En términos generales, los objetivos sintéticos con insaturaciones múltiples son propensos a sufrir reacciones colaterales cuando se planea efectuar un cierre de anillo a través de metátesis de olefinas. En este contexto, Harvey y Baird anticiparon dificultades para la síntesis de la aigialomicina D (**2.32**)^{77c} debido que su andamio macrolactónico posee dos insaturaciones separadas por una cadena hidrocarbonada. Los autores propusieron una secuencia sintética en la cual la construcción de **2.32** se llevó a cabo con un sustrato estratégico ya poseyendo al grupo carboxialquilo alquenílico (siendo **2.33** un éster que resultará en lactona) a través primero de una metátesis de olefinas para el cierre de anillo (**2.34**), seguido de una RRB (**esquema 44**). El grupo sulfonilo en **2.34** ejemplifica una olefina enmascarada en esta estrategia sintética, resultando en el sistema poliénico macrocíclico **2.35** después de la RRB. Así, se evita la formación de subproductos por reacciones de competencia durante el proceso de cierre de anillo por metátesis, tal como se ha observado en campañas sintéticas que dependen de la RCM para el cierre del macrociclo en presencia de insaturaciones adicionales.⁹¹ Además, debido a la estereoselectividad típicamente W de la RRB bajo estas condiciones y por la naturaleza del sustrato, esta olefinación resulta particularmente atractiva ya que no se observan trazas del isómero Z.



Esquema 44 Aplicación de la RRB en una etapa tardía de la síntesis de la aigialomicina D (**2.32**).

⁹¹ Bajwa, N.; Jennings, M. P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 390–393.

Otro ejemplo importante de aplicación de la RRB se encuentra en la química de carbohidratos. Se han logrado avances significativos en el campo de los *exo*-glicales, especies utilizadas en la síntesis de *C*-glicósidos, y que son compuestos que exhiben una actividad biológica importante.⁹² En términos generales, la ruta sintética para preparar *exo*-glicales mediante la reacción de RRB comienza con la síntesis de un glicosil tioéter (**2.36**) a partir de un carbohidrato bencil protegido (**2.37**, **esquema 45**). El tioglicósido **2.37** se transforma en la sulfona **2.38** mediante el tratamiento con oxidantes como *m*-CPBA⁹³ u Oxone[®]. Posteriormente, se lleva a cabo la reacción de RRB bajo condiciones apropiadas utilizando la sulfona como sustrato, lo que permite obtener a la α -bromosulfona **2.39** *in situ* seguido de la instalación de la olefina para dar lugar al *exo*-glicol **2.40** correspondiente.⁹⁴ Es posible que la carencia de estereoselectividad sea debido a la presencia del átomo de oxígeno en el ciclo furánico, el cual podría estar apoyando en la apertura de la sulfona, promoviendo el equilibrio entre las sulfonas intermediarias.



Esquema 45 Aplicación de la RRB para preparar *exo*-glicales (e.g., **2.40**) a partir de tioglicósidos (e.g., **2.36**).

2.1.1.2 Síntesis de olefinas funcionalizadas

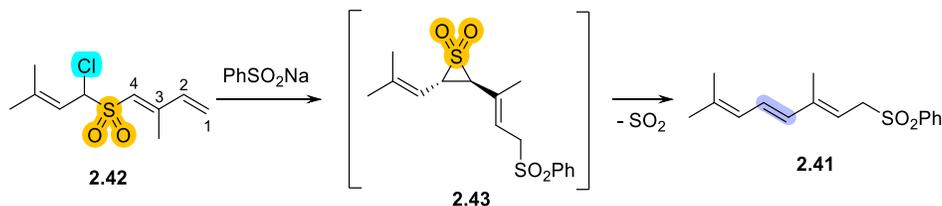
A pesar de que la RRB muestra una buena ortogonalidad con diversos grupos funcionales (lo cual la convierte en una opción ampliamente utilizada en etapas

⁹² Lin, C.-H.; Lin, H.-C.; Yang, W.-B. *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, *5*, 1431–1457.

⁹³ Belica, P. S.; Franck, R. W. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8225–8228.

⁹⁴ Griffin, F. K.; Paterson, D. E.; Murphy, P. V.; Taylor, R. J. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002*, 1305–1322.

finales de la síntesis total), son escasos los ejemplos en los que esta metodología se emplea para preparar olefinas funcionalizadas. Las adiciones tipo Michael sobre α -halo sulfonas con aceptores adyacentes al grupo sulfonilo pueden inducir la reacción de Ramberg-Bäcklund, con una translocación del sistema olefínico, dando lugar a polienos que pueden considerarse como olefinas sustituidas. Estas reacciones se conocen como reacciones de Ramberg-Bäcklund inducidas por una adición tipo Michael (RBIM),⁹⁵ y generan olefinas con sustituyentes que son útiles para transformaciones posteriores, dependiendo del nucleófilo utilizado en la adición conjugada. Por ejemplo, se han obtenido polienos tipo isoprenoide (**e.g.**, **2.41**) mediante una secuencia RBIM (**esquema 46**). La adición conjugada de sulfonato de sodio (PhSO₂Na) a la posición más accesible (C₁) de la α -cloro sulfona de tipo isoprenoide **2.42**, desencadena la formación de la episulfona **2.43** reacción de Ramberg-Bäcklund para dar lugar al polieno **2.41**.

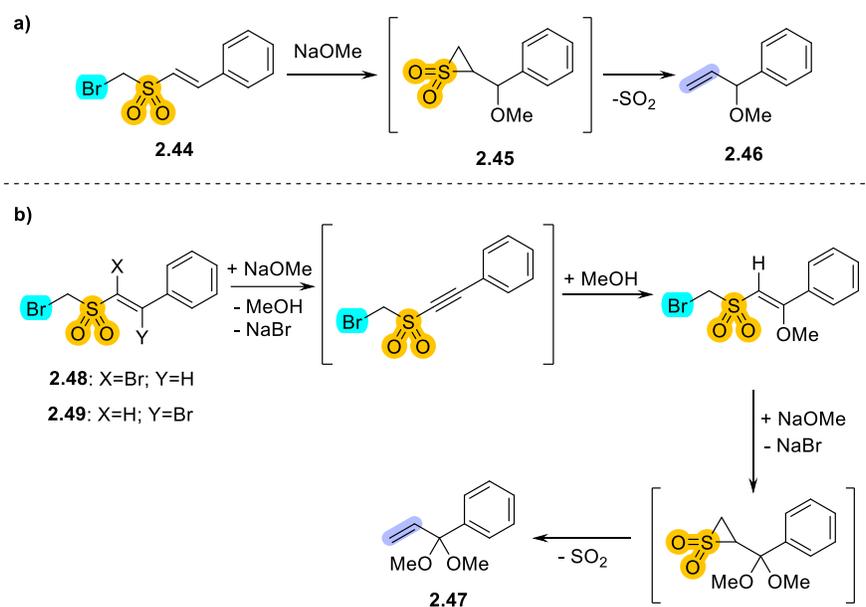


Esquema 46 Reacción de Ramberg-Bäcklund por una adición tipo Michael (RBIM) sobre la vinilsulfona **2.42**.

Un ejemplo ilustrativo adicional, que da lugar a una olefina *homo* funcionalizada, es la reacción entre la bromometil β -estirilsulfona (**2.44**) y metóxido de sodio. Esta reacción desencadena una RBIM y produce primero a la episulfona **2.45**, seguido de pérdida de SO₂ para así dar lugar al metil éter de alilbenceno (**2.46**, **esquema 47a**).⁹⁶ También es posible obtener derivados dimetoxilados (por ejemplo, **2.47**) si la bromometil estirilsulfona de partida se encuentra halogenada en la posición vinílica α' o β' a sulfonilo (**2.48** o **2.49**, **esquema 47b**).

⁹⁵ Burger, J. J.; Chen, T. B. R. A.; de Waard, E. R.; Huisman, H. O. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 417–424.

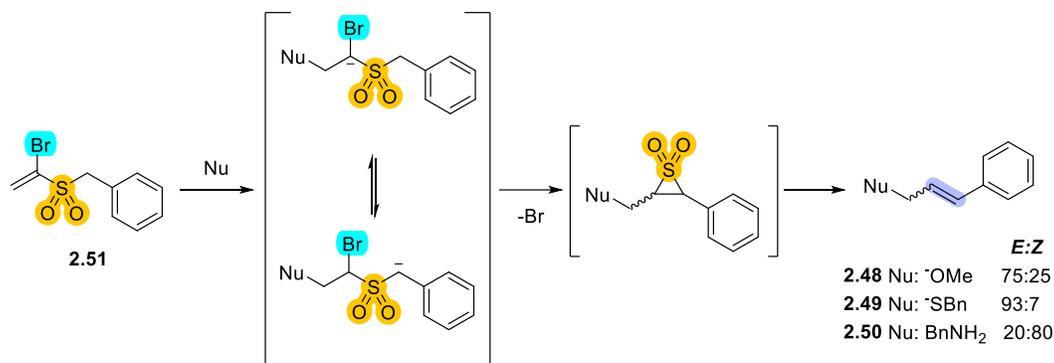
⁹⁶ Vasin, V. A.; Bolusheva, I. Y.; Razin, V. V. *Sulfur Lett.* **2003**, *26*, 101–107.



Esquema 47 a) Ejemplo de preparación de metil éteres de alilbenceno (**2.46** y **2.47**). b) Progresión mecanística en la síntesis de dimetilacetales de alilbenceno mediante una RBIM precedida de deshidrohalogenación.

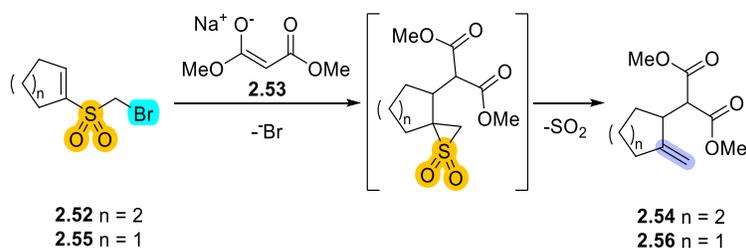
La RBIM permite la preparación de más tipos de olefinas homofuncionalizadas, que consisten en éteres, tioéteres y aminas alílicas (**2.48**, **2.49** y **2.50**, respectivamente) a partir de sulfonas α -bromo- α,β -insaturadas (*e.g.*, **2.51**, **esquema 48**).⁹⁷ En general, los productos de reacción muestran una preferencia por formar el isómero *E* como producto principal cuando se utilizan nucleófilos basados en carbono, azufre y oxígeno (*e.g.*, **2.48**, **2.49**). Sin embargo, cuando se utilizan aminas como nucleófilos, la selectividad del producto se invierte y se obtiene como producto mayoritario el isómero *Z* (*e.g.*, **2.50**). Esta selectividad en los productos formados concuerda con las observaciones realizadas sobre los detalles mecanísticos de la reacción de Ramberg-Bäcklund: bases fuertes como el metóxido de sodio (NaOMe, pKa 15.5) o el tert-butóxido de sodio (*t*-BuONa, pKa 21), generalmente conducen a la formación de la olefina *E*, mientras que bases débiles como las aminas conducen a la formación de la olefina *Z*.

⁹⁷ Evans, P.; Taylor, R. J. K. *Synlett* **1997**, 1043–1044.



Esquema 48 Aminas (**2.50**), éteres (**2.48**) y tioéteres alílicos (**2.49**) partiendo de sulfonas α,β -insaturadas (**2.51**) mediante la RBIM.

El tratamiento del 1-(bromometil-sulfonil)ciclohex-1-eno (**2.52**) con la sal sódica de malonato de metilo (**2.53**), da lugar a una reacción de tipo RBIM (**esquema 49**). Esta reacción resulta en la formación de una estructura que incluye a un anillo de 6 miembros con un metilideno exocíclico así como el fragmento de malonato (**2.54**).⁹⁸ Se pueden observar resultados similares cuando la reacción ocurre en sustratos ciclopenténicos (**2.55**→**2.56**), con un patrón de sustitución similar.⁹⁹



Esquema 49 Obtención de insaturaciones *exo*-cíclicas mediante la RBIM para sustratos ciclopenténicos y ciclohexénicos (e.g., **2.52**, **2.55**).

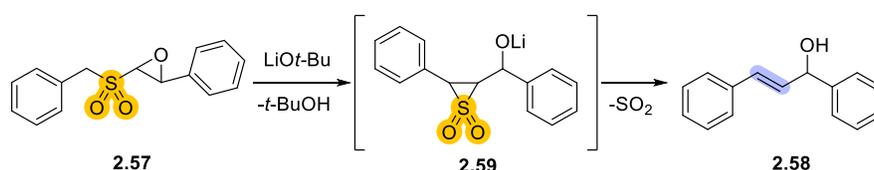
Además de la adición tipo Michael, existen otros procesos que pueden enlazarse a la reacción de Ramberg-Bäcklund para obtener olefinas sustituidas. Al tratar α,β -epoxisulfonas (por ejemplo, **2.57**) con una base, se produce la formación de alcoholes vinílicos (**2.58**, **esquema 50**).¹⁰⁰ Esta secuencia se conoce como reacción epoxi-Ramberg-Bäcklund (RERB). La fuerza impulsora para la formación de la

⁹⁸ Vasin, V. A.; Bolusheva, I. Y.; Razin, V. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 758–759.

⁹⁹ Vasin, V. A.; Bolusheva, I. Y.; Razin, V. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 1173–1179.

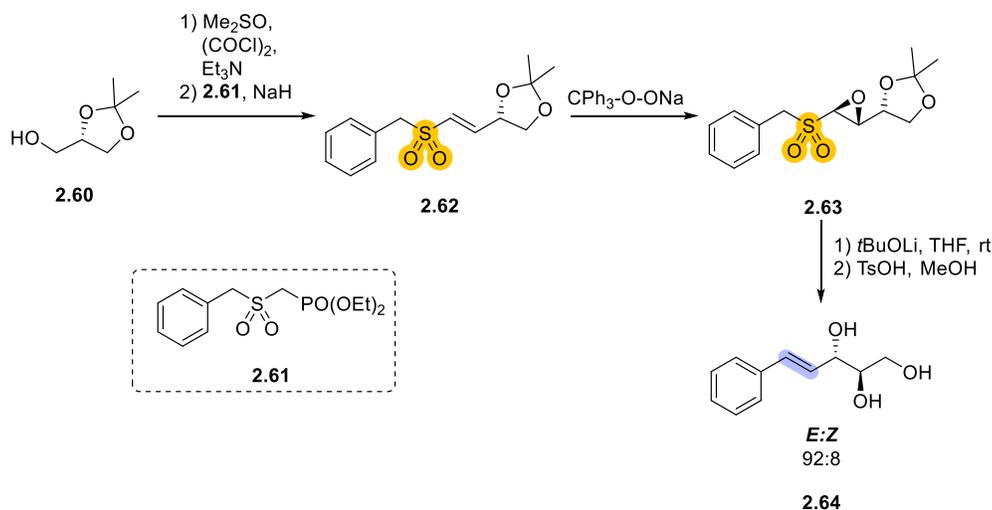
¹⁰⁰ Evans, P.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3055–3058.

episulfona **2.59** precursora es la apertura del epóxido por parte del anión α -sulfonilo derivado de **2.57**.



Esquema 50 Obtención de alcoholes vinílicos (e.g., **2.58**) mediante la RERB.

La RERB permite la preparación de alcoholes ópticamente activos haciendo uso de la quiralidad presente en compuestos de partida.¹⁰¹ Por ejemplo, al someter (*S*)-isopropilidén glicerol (**2.60**) a condiciones de oxidación de Swern, y luego hacer reaccionar el aldehído resultante con el sulfonil fosfonato **2.61**, se llega a la alquénilsulfona **2.62**, la cual puede ser epoxidada por inducción asimétrica del fragmento cetálico quiral para así generar la epoxisulfona **2.63**. La epoxisulfona **2.63** es el precursor para obtener el alcohol alílico **2.64** mediante un protocolo RERB (**esquema 51**).

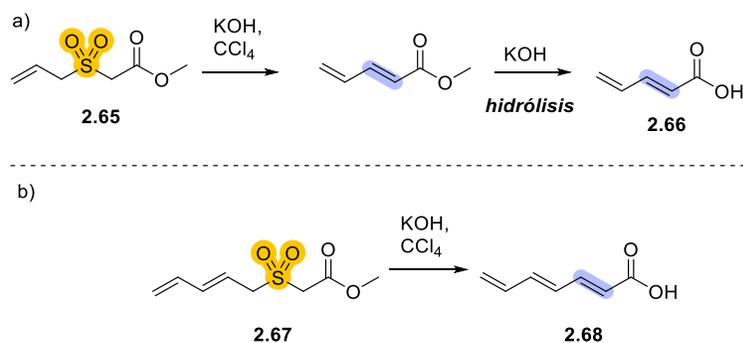


Esquema 51 Obtención de alcoholes vinílicos ópticamente activos (e.g., **2.64**) mediante la RERB

Mediante la RRB se pueden obtener una amplia variedad de compuestos poliénicos. Por ejemplo, al tratar el α -alilsulfonil acetato de metilo (**2.65**) con KOH y CCl₄, se

¹⁰¹ Evans, P.; Johnson, P.; Taylor, R. J. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2006, 1740–1754.

obtiene el ácido carboxílico diénico **2.66** (esquema 52a).¹⁰² Los ácidos libres se forman debido a las condiciones fuertemente alcalinas de la reacción de RRB, que permiten la hidrólisis del éster *in situ*. Este método puede aplicarse a acetatos alilsulfónicos de mayor conjugación (por ejemplo **2.67**, que es vinil homólogo de **2.65**), obteniendo buenos resultados para el ácido triénico **2.68** (esquema 52b). Todas las insaturaciones formadas mediante la RRB presentan configuración *E*, lo que resulta en una configuración *trans* para todas las olefinas presentes en los ácidos carboxílicos arriba mencionados. Al considerar que la sulfona **2.67** presenta una olefina de configuración *E*, es claro que no ocurre isomerización durante la RRB hacia el isómero *Z*. Además, es notable que las subsecuentes insaturaciones son instaladas con configuración *E* sin la necesidad de una base fuerte como *t*-BuOK. Es posible que el grupo carboxilo contribuya a favorecer a la episulfona *E* al proporcionar una estabilización adicional al anión α -sulfonilo.



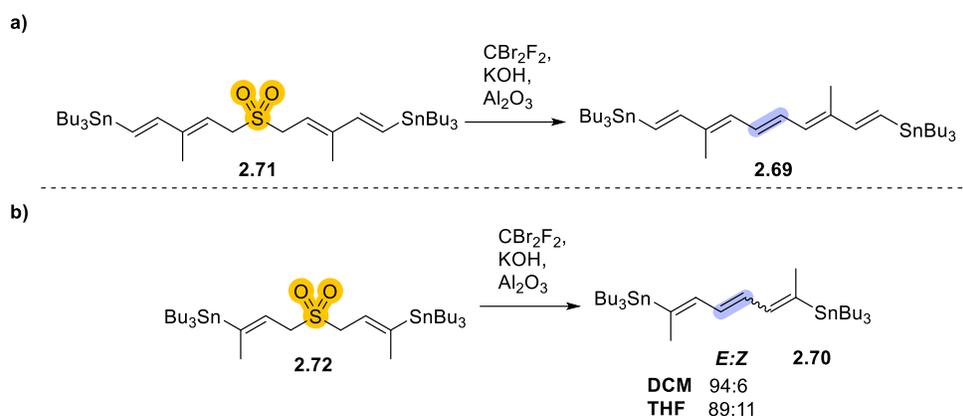
Esquema 52 Síntesis de ácidos carboxílicos poliénicos (e.g., **2.66** y **2.68**) mediante la RRB.

Es posible obtener polienos conjugados di-estánilados (**2.69** y **2.70**) mediante la olefinación de Ramberg-Bäcklund sobre sulfonas tributilvinil estánicas como **2.69** y **2.70**, con una buena estereoselectividad (esquema 53).¹⁰³ Cuando se utilizan reactantes con patrones de sustitución diversos, la metodología permite diseñar polienos como **2.69** y **2.70**, con una preferencia por el isómero *E*. La reacción se lleva a cabo bajo las condiciones propuestas por Chan.⁸¹ En algunos de los sustratos, la estereoselectividad puede ser ligeramente modificada por el disolvente,

¹⁰² Grieco, P. A.; Boxler, D. *Synth. Commun.* **1975**, *5*, 315–318.

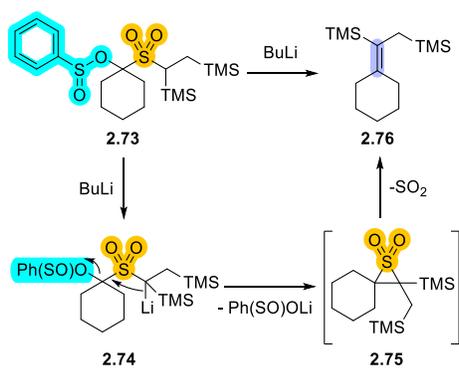
¹⁰³ Burghart, J.; Sorg, A.; Brückner, R. *Chem. – A Eur. J.* **2011**, *17*, 6469–6483.

ya que el cambio de tetrahidrofurano (THF) a diclorometano (DCM) proporciona una estereoselectividad mejorada de entre un 5% y un 10% en favor del isómero *E*.



Esquema 53 Síntesis de polienos di-estaniados mediante la RRB.

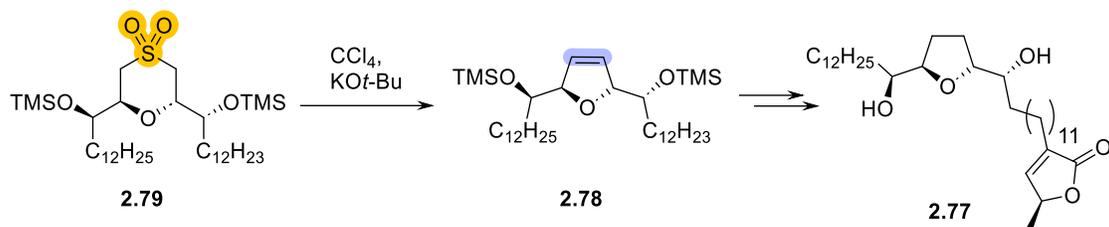
La RRB también puede operar utilizando sulfonatos como grupos salientes en lugar de halógenos. Por ejemplo, es posible instalar un alquilideno con dos funciones silano (vinílica y alílica) a partir de un α -sulfinilo sulfona (**2.73**, **esquema 54**).¹⁰¹ Realizar la RRB sobre este tipo de sustratos requiere condiciones muy específicas. En este caso, se utiliza *n*-butil litio (BuLi) como base y el intermediario episulfónico **2.74** se obtiene mediante la expulsión del sulfinato en la posición α -sulfonilo. El colapso del intermediario episulfónico (**2.75**) ocurre de la misma manera que en una RRB convencional, lo que conduce a la formación del α -silil alilsilano **2.76** como producto.



Esquema 54 Síntesis de olefinas sililadas (e.g., **2.76**) mediante la RRB.

La versatilidad de la RRB también se extiende a la síntesis de heterociclos insaturados que contienen oxígeno. Por ejemplo, en la síntesis de (+)-solamina

(**2.77**),¹⁰⁴ se preparó el dihidrofurano 2,5-dialquilado **2.78** mediante un proceso de contracción de anillo basado en la RRB a partir de la sulfona cíclica **2.79** (**esquema 55**).

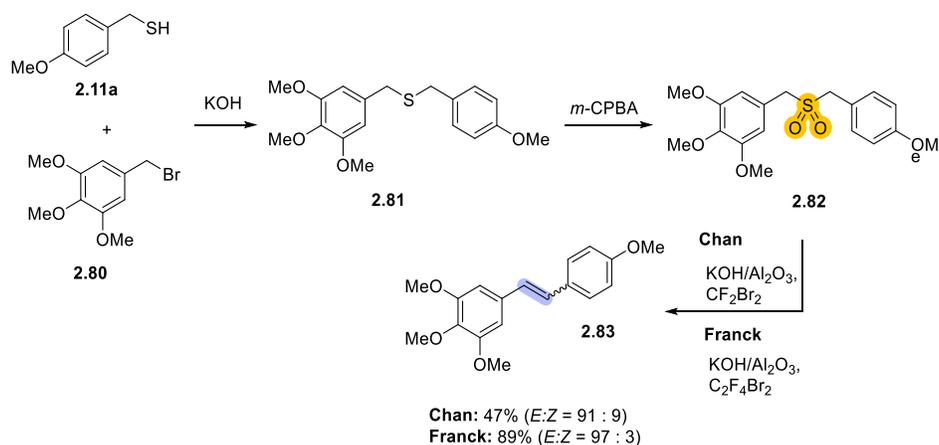


Esquema 55 Contracción de anillo mediante la RRB, reacción clave en la síntesis de la (+)-solamina (**2.77**).

Los estilbenos son un tipo de moléculas que pueden considerarse como olefinas sustituidas, por presentar grupos arilo los cuales a su vez pueden presentar grupos funcionales. De tal forma que al diversificar o modificar los sustituyentes en las porciones aromáticas de los estilbenos, es posible modular las características electrónicas de sus insaturaciones y así obtener olefinas con propiedades nucleofílicas o electrofílicas, según el interés. Taylor ha desarrollado una síntesis de estilbenos asimétricos utilizando la RRB (**esquema 56**).¹⁰⁵ En su trabajo, al hacer reaccionar el *p*-metoxibencil tiol (**2.11a**) con el bromuro de 3,4,5-trimetoxibencilo (**2.80**), se obtiene el tioéter asimétrico **2.81**. Este tioéter es oxidado con *m*-CPBA a la sulfona **2.82**, que luego se somete a condiciones de RRB para producir los productos de olefinación **E-2.83** y **Z-2.83**. Tanto las condiciones propuestas por Chan⁸¹ como las propuestas por Franck⁸² favorecen la formación del isómero *E*.

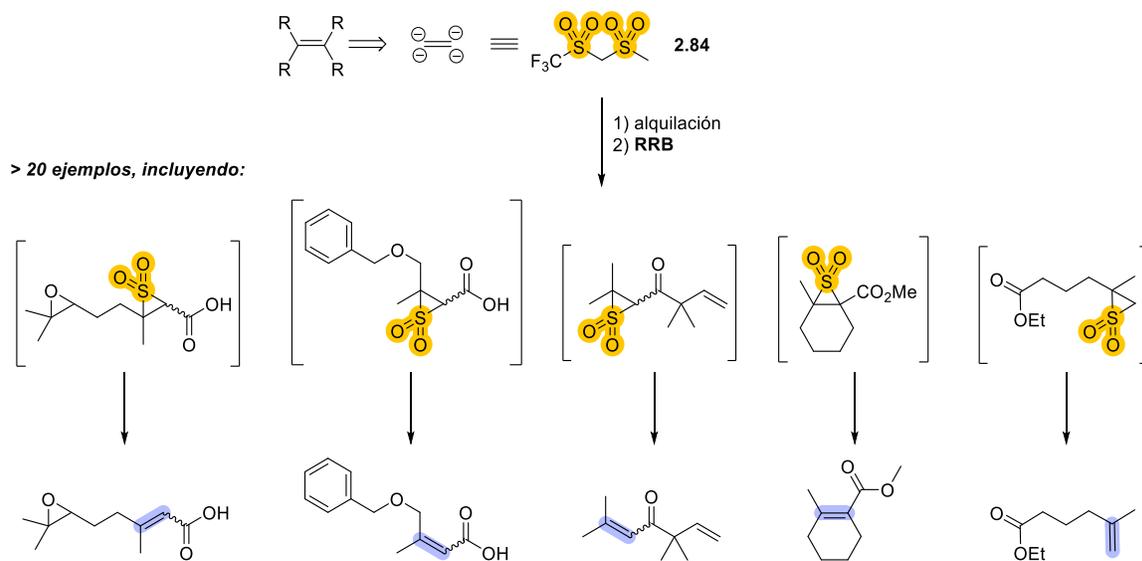
¹⁰⁴ Trost, B. M.; Shi, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7459–7460.

¹⁰⁵ Robinson, J. E.; Taylor, R. J. K. *Chem. Commun.* **2007**, No. 16, 1617–1619.



Esquema 56 Síntesis estereoselectiva de estilbenos asimétricos (e.g., **2.83**) con diversidad estructural y funcional mediante la RRB.

Palumbo y Hendrickson desarrollaron una especie llamada mesiltriflona (**2.84**, **esquema 57**),¹⁰⁶ que permite obtener olefinas altamente funcionalizadas mediante la RRB. Este reactivo puede considerarse como un equivalente sintético tetra-aniónico del eteno debido a las dos posiciones α -ácidas que posee. La mesiltriflona puede ser alquilada sucesivamente hasta ser totalmente funcionalizada. En su publicación presentaron más de 20 ejemplos de olefinas con diferentes grados de sustitución y diversidad en cuanto a los grupos funcionales incorporados.



¹⁰⁶ a) Hendrickson, J. B.; Palumbo, P. S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2110–2112., b) Hendrickson, J. B.; Boudreaux, G. J.; Palumbo, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2358–2366.

Esquema 57 Olefinas funcionalizadas provenientes de unequivalente sintético del *tetra anión* del etileno: mesiltriflona **2.84**

Hasta donde se conoce, los informes mencionados son los principales ejemplos de la aplicación de la RRB en la preparación de olefinas funcionalizadas, y solo tres de ellos resultan en olefinas vinílicas *directamente* funcionalizadas. Es posible que otros intentos hayan sido frustrados debido a la sensibilidad de los grupos funcionales conjugados (aceptores de Michael) a las condiciones fuertemente alcalinas en las que tradicionalmente se lleva a cabo la RRB. Sin embargo, no hay evidencia de que grupos funcionales colocados en las posiciones α o α' del grupo sulfonilo afecten su perfil electrónico para impedir la realización de la olefinación de Ramberg-Bäcklund.

2.1.2 Nitrilos

2.1.2.1 Características estructurales y electrónicas

Los nitrilos (**2.85**) son compuestos orgánicos que incorporan en su estructura el grupo funcional ciano (**figura 6**).¹⁰⁷ Este grupo funcional está compuesto por un átomo de carbono enlazado a un átomo de nitrógeno a través de un enlace triple. La geometría del grupo ciano es lineal y refleja la hibridación *sp* del enlace triple entre carbono y nitrógeno.¹⁰⁸ La distancia de enlace C-N es corta (1.16 Å), como se esperaría para un enlace triple. Debido a la diferencia de electronegatividad entre carbono y nitrógeno, los nitrilos poseen momentos dipolares elevados (aproximadamente 4 D).

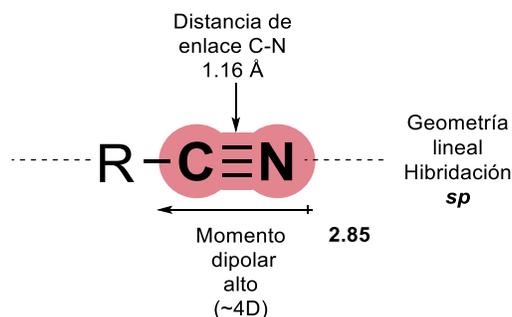


Figura 6 Características estructurales del grupo *ciano* en los nitrilos.

¹⁰⁷ IUPAC, 1995, 67, 1307. (Glossary of class names of organic compounds and reactivity intermediates based on structure (IUPAC Recommendations 1995)) on page 1350

¹⁰⁸ Karakida, K.; Fukuyama, T.; Kuchitsu, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, *47*, 299–304.

En la naturaleza, los nitrilos se encuentran generalmente como metabolitos secundarios que no participan en el crecimiento y/o reproducción de microorganismos. La diversidad estructural de los nitrilos que se pueden encontrar distribuidos en la naturaleza es muy amplia. Algunos poseen estructuras simples, como los alcanonitrilos los cuales consisten en el grupo ciano y un grupo alquilo. Otros ejemplos incluyen compuestos como la caliculina A (**2.86**),¹⁰⁹ que es un componente aislado de la esponja marina *Discodermia calyx* y que posee una alta complejidad estructural (**figura 7**). Además, se han encontrado nitrilos en forma de cianohidrinas, como glucósidos cianogénicos relacionados, en bajas concentraciones en una amplia variedad de plantas.¹¹⁰

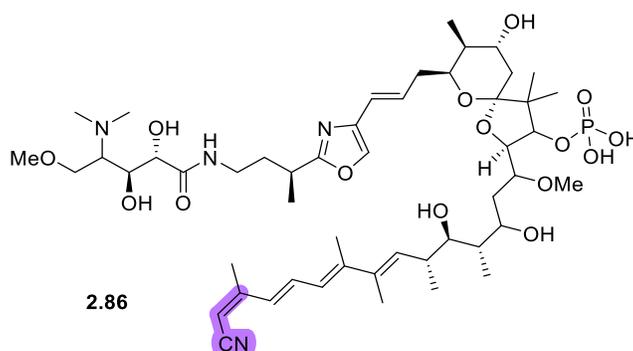


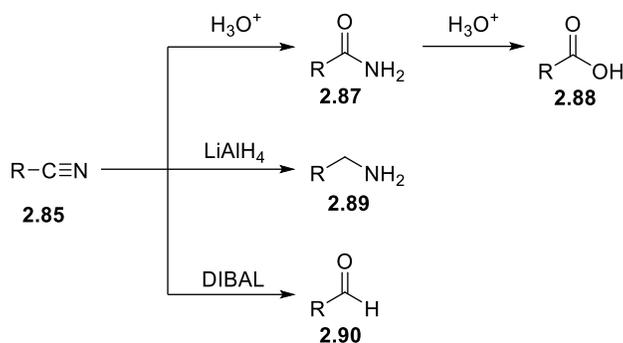
Figura 7 Estructura de la caliculina A (**2.86**).

2.1.2.2 Reactividad

Debido a que el grupo *ciano* puede ser convertido en diferentes grupos funcionales, su utilidad sintética radica principalmente en ser un precursor de otras funcionalidades, aunque también el efecto fuertemente activante permite funcionalizaciones en posiciones α o vinílogas (*vide infra*). En principio, los nitrilos (**2.85**) pueden ser hidrolizados para progresivamente obtener amidas (**2.87**) y posteriormente ácidos carboxílicos (**2.87**), o reducido para acceder a aminas (**2.89**) y aldehídos (**2.90**, **esquema 58**). Estas conversiones permiten la incorporación de diferentes grupos químicos en la molécula, ampliando así su versatilidad y aplicaciones en síntesis orgánica.

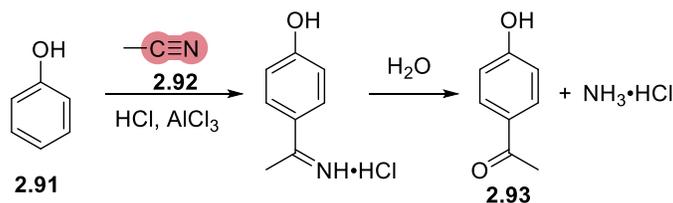
¹⁰⁹ Kato, Y.; Fusetani, N.; Matsunaga, S.; Hashimoto, K.; Fujita, S.; Furuya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2780–2781.

¹¹⁰ Lerner, I. J. *CA. Cancer J. Clin.* **1981**, *31*, 91–95.



Esquema 58 Algunos ejemplos de derivatización de los nitrilos (2.85)

Bajo condiciones particulares de reacción, el átomo de carbono del grupo ciano puede adquirir la suficiente capacidad electrofílica para ser susceptible a ataques por parte de nucleófilos de potencia considerable, como ocurre en la reacción de Houben-Hoesch.¹¹¹ Esta reacción se emplea para la acilación de fenoles (*e.g.*, 2.91) con nitrilos (*e.g.*, acetonitrilo, 2.92), en la cual el grupo ciano se activa mediante la utilización de condiciones ácidas de Lewis o Lewis/Brønsted (por ejemplo, una mezcla de ácido clorhídrico y cloruro de aluminio o zinc) (**Esquema 59**), para posteriormente ser atacado por el anillo fenólico y así dar lugar al derivado acilado (*e.g.*, 2.93).

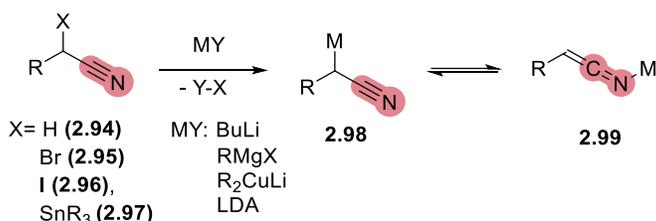


Esquema 59 Nitrilos como electrófilos en la reacción de Houben–Hoesch.

Como se mencionó anteriormente, las características electrónicas y estructurales de los nitrilos también pueden permitir las desprotonaciones/metalaciones de las posiciones α -ciano para resultar en una funcionalidad nucleofílica similar a la de los enolatos de los compuestos carbonílicos. Es posible obtener nitrilos metalados mediante la reacción de nitrilos α -próticos (2.94), α -halogenados (2.95, 2.96) o estanilados (2.97) con reactivos organometálicos altamente nucleofílicos (por

¹¹¹ a) Hoesch, K. Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft **1915**, 48, 1122–1133., b) Houben, J. Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft (A B Ser. **1926**, 59, 2878–2891.

ejemplo, reactivos de Grignard: RMgX , cupratos: R_2CuLi u organolitios: R-Li) o bases muy fuertes (e.g., LDA, **esquema 60**).¹¹² La persistencia de un enlace π entre el carbono y el nitrógeno después de la α -desprotonación o intercambio, le confiere a las especies metaladas dos posibles identidades: las especies α -metaladas (**2.98**) “aniónicas” o bien aquellas que conjugan el excedente electrónico al grupo ciano, y que tienen similitud a las cetenas, por lo que suelen describirse como *cetén iminas* (**2.99**). Estudios de infrarrojo y de rayos X han revelado que los aniones de nitrilo co-existen en las dos formas tautoméricas.



Esquema 60 Nitrilos metalados a través de desprotonaciones intercambios utilizando bases de Lewis fuertes (e.g., reactantes nucleofílicos organometálicos y bases de Brønsted).

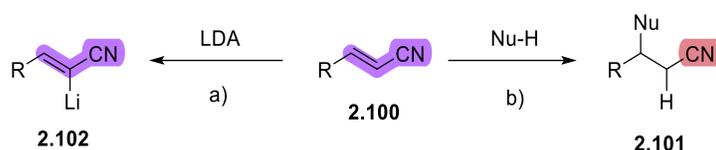
Además de su capacidad para formar especies aniónicas α -ciano, los nitrilos comparten otro modo de reactividad con los compuestos carbonílicos. Los nitrilos α,β -insaturados, también conocidos como vinil nitrilos (**2.100**), pueden experimentar adiciones conjugadas de manera similar a los compuestos carbonílicos α,β -insaturados para dar aductos (e.g., **2.101**) con nucleófilos (Nu-H , **esquema 61**).¹¹³ Sin embargo, sus diferencias constitutivas y estructurales pueden dar lugar a comportamientos diferentes en comparación a los clásicos aceptores de Michael basados en el grupo carbonilo. Existen ocasiones, en que los vinil nitrilos pueden permanecer inertes frente a nucleófilos convencionales. Además, el efecto inductivo negativo fuerte del grupo ciano puede dar lugar a *aniones* de vinil nitrilo (**2.102**) por presencia de bases fuertes como el diisopropilamiduro de litio (LDA).¹¹⁴ Por lo tanto, la incorporación de un doble enlace en la posición α -ciano abre un abanico nuevo de posibilidades en cuanto a la reactividad de los nitrilos. Es por ello por lo que los

¹¹² Para una revisión más completa sobre nitrilos metalados: a) Fleming, F. F.; Zhang, Z.; Liu, W.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2200–2205., b) Yang, X.; Fleming, F. F. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 2556–2568.

¹¹³ Fleming, F. F.; Wang, Q. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2035–2077.

¹¹⁴ Feit, B. A.; Melamed, U.; Schmidt, R. R.; Speer, H. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2143–2148.

vinil nitrilos merecen que sus características y reactividad se aborden de forma independiente.



Esquema 61 Dos modos de reactividad de los vinil nitrilos, a) metalación α -ciano de un vinil nitrilo (**2.100**), b) vinil nitrilo **2.100** como aceptor de Michael.

2.1.2.3 Vinil nitrilos

2.1.2.3.1 Características y ocurrencia

De tal manera que los vinil nitrilos son aquellas especies basadas en el grupo ciano que contienen el grupo vinilo directamente enlazado. El acrilonitrilo (**2.100a**, $\text{R}=\text{H}$, **esquema 61**) es el ejemplo más simple. El grupo ciano está ampliamente distribuido en la naturaleza, y muchos productos naturales que lo incorporan al motivo CN lo hacen en forma de vinil nitrilo. Ejemplares como los nitrilósidos (nitrilos que presentan unión glicosídica) como la simmondsina (**2.103**),¹¹⁵ metilbutenonitrilos (**2.104**)¹¹⁶ y las caliculinas (e.g., caliculina J, **2.105**),¹¹⁷ son representativos de familias completas de compuestos que incorporan el fragmento vinil nitrilo en su estructura (**figura 8**).

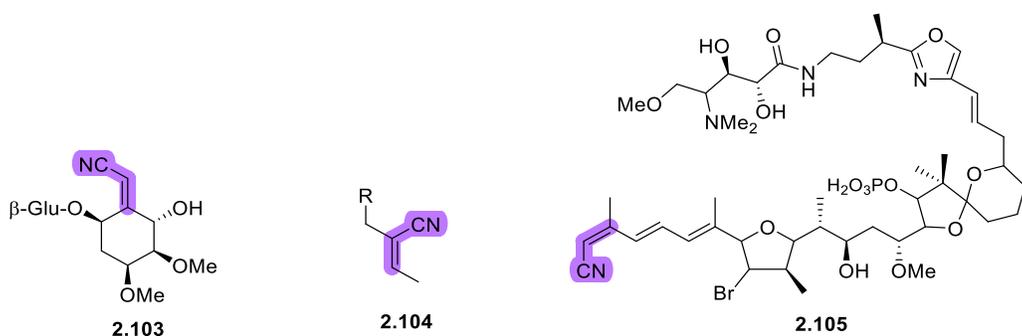


Figura 8 Ejemplos de familias de productos naturales que incorporan el grupo vinil nitrilo en su estructura.

¹¹⁵ Simpol, L. R.; Otsuka, H.; Ohtani, K.; Kasai, R.; Yamasaki, K. *Phytochemistry* **1994**, *36*, 91–95.

¹¹⁶ van den Berg, A. J. J.; Horsten, S. F. A. J.; Kettenes-van den Bosch, J. J.; Kroes, B. H.; Labadie, R. P. *Phytochemistry* **1995**, *40*, 597–598.

¹¹⁷ Matsunaga, S.; Wakimoto, T.; Fusetani, N. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2640–2642.

Además, existen numerosas moléculas con actividad biológica que contienen al menos un fragmento de vinil nitrilo en su estructura. Por ejemplo, la rilpivirina **(2.106)**¹¹⁸ y la fosdevirina **(2.107)**¹¹⁹ son compuestos con actividad contra el VIH **(figura 9)**. CC-5079 **(2.108)**¹²⁰ y la caliculina A **(2.109)**¹⁰⁹ son ejemplos de compuestos con actividad anticancerígena que contienen un fragmento de vinil nitrilo. También hay moléculas que incorporan fragmentos derivados directamente de un precursor de vinil nitrilo, como el hemi-forboxazol A **(2.110)**¹²¹ y LR5182 **(2.111)**,¹²² ambos con actividad anticancerígena.

¹¹⁸ Guillemont, J.; Pasquier, E.; Palandjian, P.; Vernier, D.; Gaurrand, S.; Lewi, P. J.; Heeres, J.; De Jonge, M. R.; Koymans, L. M. H.; Daeyaert, F. F. D.; Vinkers, M. H.; Arnold, E.; Das, K.; Pauwels, R.; Andries, K.; De Béthune, M. P.; Bettens, E.; Hertogs, K.; Wigerinck, P.; Timmerman, P.; Janssen, P. A. J. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2072–2079.

¹¹⁹ Castellino, S.; Groseclose, M. R.; Sigafos, J.; Wagner, D.; De Serres, M.; Polli, J. W.; Romach, E.; Myer, J.; Hamilton, B. *Chem. Res. Toxicol.* **2013**, *26*, 241–251.

¹²⁰ Zhang, L. H.; Wu, L.; Raymon, H. K.; Chen, R. S.; Corral, L.; Shirley, M. A.; Narla, R. K.; Gamez, J.; Muller, G. W.; Stirling, D. I.; Bartlett, J. B.; Schafer, P. H.; Payvandi, F. *Cancer Res.* **2006**, *66*, 951–959.

¹²¹ Dalisay, D. S.; Molinski, T. F. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1967–1970.

¹²² Deutsch, H. M.; Collard, D. M.; Zhang, L.; Burnham, K. S.; Deshpande, A. K.; Holtzman, S. G.; Schweri, M. M. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 882–895.

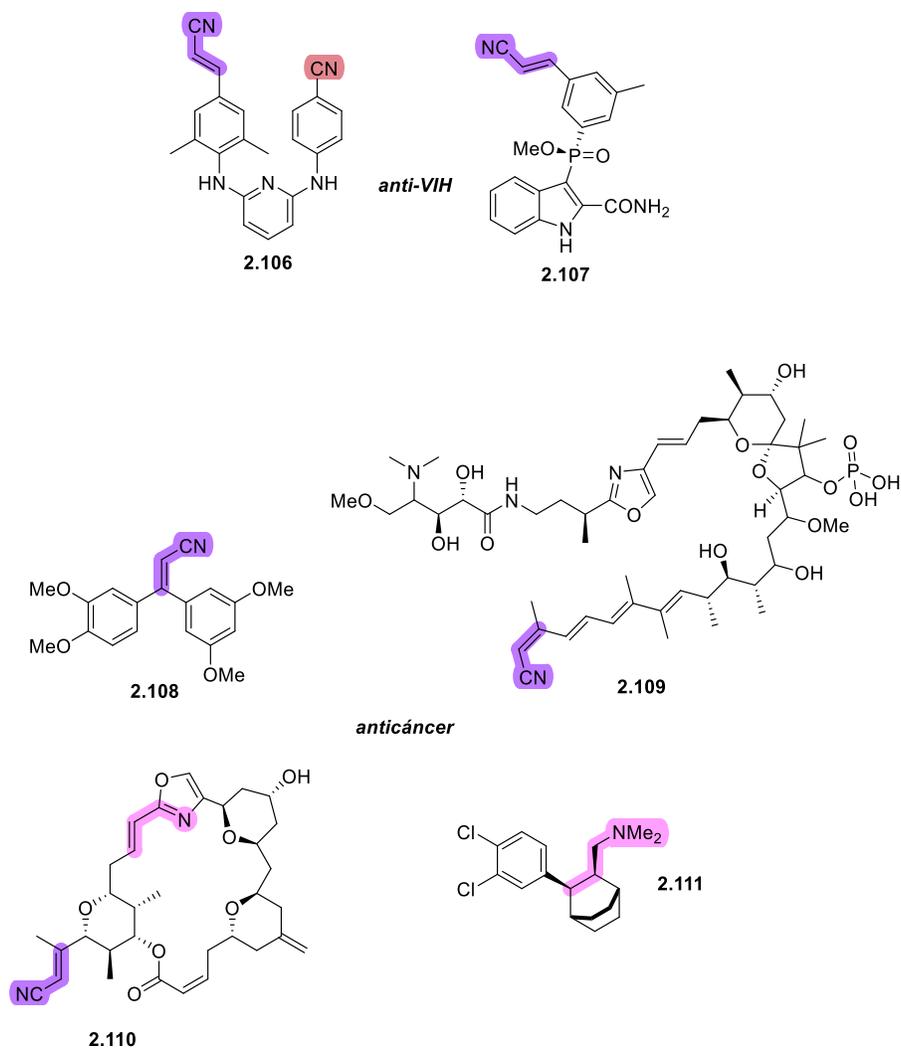
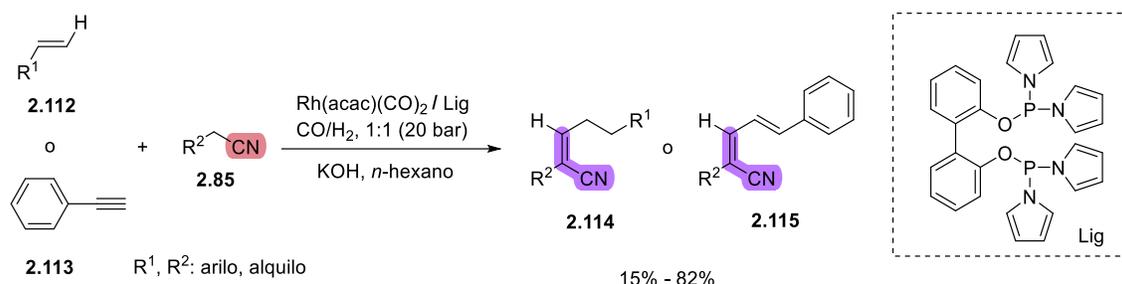


Figura 9 Moléculas con actividad biológica que incorporan un fragmento vinil nitrilo o un fragmento derivado de vinil nitrilo.

2.1.2.3.2 Síntesis

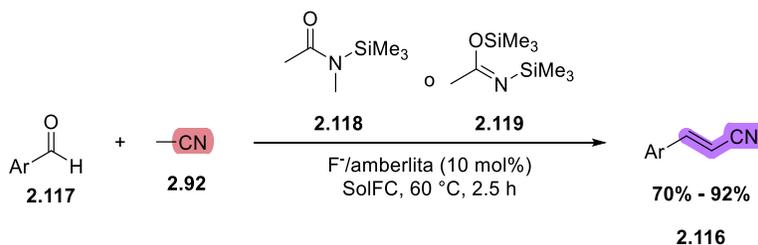
En general, la síntesis de vinil nitrilos se ha basado principalmente en la química de aldehídos y cetonas. Los compuestos carbonílicos poseen la capacidad de llevar a cabo reacciones de condensación tipo *Knoevenagel*, así como reacciones de olefinación clásicas, como las reacciones de Wittig-Horner o la reacción de Peterson, lo que los convierte en precursores útiles para la obtención de compuestos tipo vinil nitrilo. Estas reacciones clásicas de carbonilos han experimentado modificaciones y actualizaciones desde su propuesta inicial, lo que ha permitido acceder a nuevas moléculas más complejas.

Por ejemplo, la condensación de Knoevenagel, precedida de una reacción de hidroformilación en alquenos **2.112** o alquinos **2.113** (para generar un compuesto carbonílico transiente), permite la preparación de vinil nitrilos (*Z*)- α,β -sustituidos (**2.114**) y nitrilos *2Z,4E*- $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -poliinsaturados (**2.115**) con rendimientos que van de moderados a buenos (**esquema 62**).¹²³ Estas estrategias sintéticas ofrecen la posibilidad de obtener una variedad de vinil nitrilos de manera eficiente y permiten la síntesis de moléculas más complejas.



Esquema 62 Síntesis de vinil nitrilos (e.g., **2.114**, **2.115**) mediante una secuencia de hidroformilación/Knoevenagel.

La olefinación tipo Peterson, en una variante catalítica,¹²⁴ brinda la oportunidad de obtener vinil nitrilos arílicos (**2.116**) con rendimientos muy favorables (**esquema 63**). Esta reacción implica la combinación de un aldehído arílico (**2.117**) con un α -silio carbanión, generado in situ a partir de acetonitrilo (**2.92**) y un donador de silano (e.g., **2.118** o **2.119**), en presencia de fluoruro/amberlita.

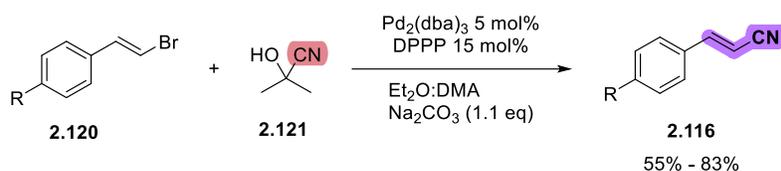


Esquema 63 Obtención de vinil nitrilos mediante una variante catalítica de la reacción de Peterson. Enfoques más contemporáneos han prescindido de la química de los carbonilos en la preparación de vinil nitrilos. Mediante reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición, investigadores como Moses y Sharma han logrado obtener

¹²³ Jiang, Y.; Li, C.; Tang, S.; Tao, S.; Yuan, M.; Li, R.; Chen, H.; Fu, H.; Zheng, X. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 15413–15422.

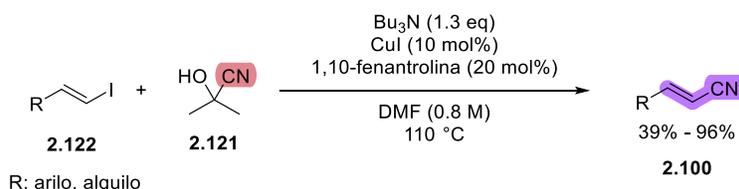
¹²⁴ Lanari, D.; Alonzi, M.; Ferlin, F.; Santoro, S.; Vaccaro, L. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2680–2683.

vinil nitrilos **2.116** utilizando bromuros de vinilo **2.120** como sustratos de partida.^{69b} En estas reacciones, la cianohidrina de la acetona (**2.121**, ACH por sus siglas en inglés) actúa como fuente del grupo *ciano* en presencia de un catalizador basado en paladio ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, **esquema 64**). Los rendimientos obtenidos varían de moderados a buenos, y la estereoselectividad se determina por la estereoquímica del vinilo precursor. Esto implica que no se produce una dilución o pérdida de estereoselectividad durante el transcurso de la reacción.



Esquema 64 Preparación de vinil nitrilos mediante una reacción de acoplamiento mediada por Pd utilizando la cianohidrina de la acetona **2.121** como fuente de cianuro orgánico.

Una reacción muy similar puede ocurrir con yoduros de vinilo (**2.122**), la cianohidrina **2.121** en presencia de yoduro de cobre, lo que conduce a la formación de vinil nitrilos **2.100** (**esquema 65**).¹²⁵ La reacción representa una versión vinílica de la reacción de Rosenmund–von Braun. Esta reacción clásica se caracteriza por la transformación de haluros de arilo en aril nitrilos empleando cianuro de cobre.



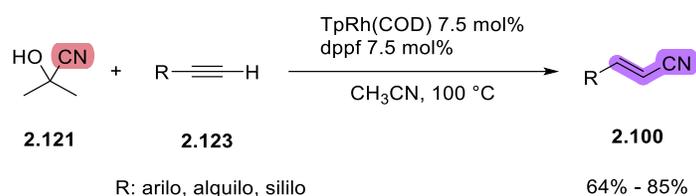
Esquema 65 Síntesis de vinil nitrilos mediante una versión vinílica de la reacción de Rosenmund–von Braun.

Siguiendo una línea similar donde se utilizan metales de transición en reacciones de acoplamiento y haciendo uso de ACH (**2.121**) como fuente de cianuro, Ritter presentó una metodología que involucra la hidrocianación de alquinos (**2.123**) (**esquema 66**).¹²⁶ Esta reacción se lleva a cabo utilizando un catalizador basado en

¹²⁵ Wilkerson-Hill, S. *Org. Synth.* **2016**, *93*, 163–177.

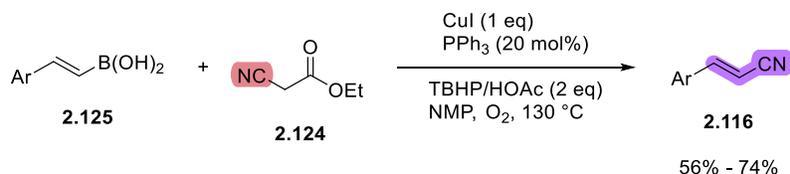
¹²⁶ Ye, F.; Chen, J.; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7184–7187.

rodio, lo que permite la formación de vinil nitrilos **2.158** con rendimientos muy favorables y una estereoselectividad completamente sesgada hacia el isómero *E*.



Esquema 66 Hidrocianación de alquinos mediada por rodio para acceder a vinil nitrilos.

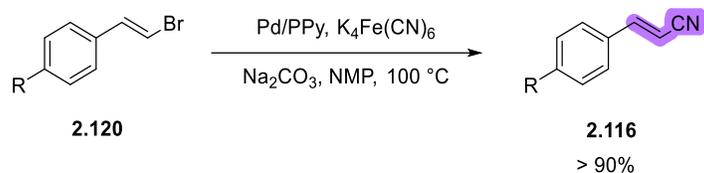
El cianoacetato de etilo (**2.124**) también puede fungir como fuente de cianuro, y así participar como reactante en la síntesis de aril vinil nitrilos (**2.116**) a través de un acoplamiento con ácidos vinil borónicos (**2.125**) catalizado por Cu(I) (**esquema 67**).^{69c} Aunque esta metodología se desarrolló principalmente para la cianación de ácidos aril borónicos, se logró su aplicación satisfactoria en especies vinil homólogas (ácidos vinil borónicos). La estereoselectividad de la reacción depende del precursor vinílico, y los rendimientos obtenidos mediante esta metodología son de moderados a buenos.



Esquema 67 Cianación de ácidos vinil borónicos (**2.125**) mediada por Cu(I) para acceder a vinil nitrilos (**2.116**).

Los arilvinil nitrilos (**2.116**) también pueden ser obtenidos mediante un acoplamiento de Suzuki-Miyaura utilizando una composición de polipirrol con paladio y una fuente de cianuro inorgánico (e.g., ferricianuro de potasio, $K_4Fe(CN)_6$, **esquema 68**).¹²⁷ Al igual que las metodologías anteriores, esta técnica preserva la estereoquímica del bromuro vinílico precursor **2.120**, lo que permite la síntesis de vinil nitrilos (**2.116**) con configuración *E* o *Z*. En la mayoría de los casos, los rendimientos de la reacción superan el 90%.

¹²⁷ Magdesieva, T. V.; Nikitin, O. M.; Polyakova, O. V.; Sazonov, P. K.; Zolotukhina, E. V.; Gor'kov, K. V.; Samarov, A. V.; Vorotyntsev, M. A. *ChemistrySelect* **2018**, 3, 4237–4243.



Esquema 68 Preparación de vinil nitrilos (**2.116**) mediante una reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura sobre una composición Pd/polipirrol.

2.1.2.3.3 Aplicaciones

El grupo ciano se encuentra ampliamente distribuido en varios productos farmacéuticos con aplicaciones igualmente diversas.^{60a} Además de las moléculas mencionadas previamente con actividad biológica significativa que incorporan el grupo ciano en su estructura (**ver figuras 7-9**), este grupo funcional desempeña un papel importante en la síntesis orgánica.¹¹³ Los nitrilos se han utilizado ampliamente en el campo de los materiales, en especial en la fabricación de polímeros como ciertos geles conductores de iones que se emplean como electrolitos en baterías.⁶³

Recientemente, se ha utilizado un *macrociclo cianoestrella* hexagonal (**2.126**),⁶⁴ basado en vinil nitrilos, para la preparación de tintes fluorescentes (**figura 10**). Desde el punto de vista farmacéutico, existen numerosos compuestos que presentan el motivo vinil nitrílico, los cuales poseen actividades tan diversas como la actividad anti-VIH (**ver figura 9, 2.106, 2.107**),⁶⁵ el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (entacapona, **2.127**)⁶⁶ y antifúngicos (lanoconazol, **2.128**).⁶⁷

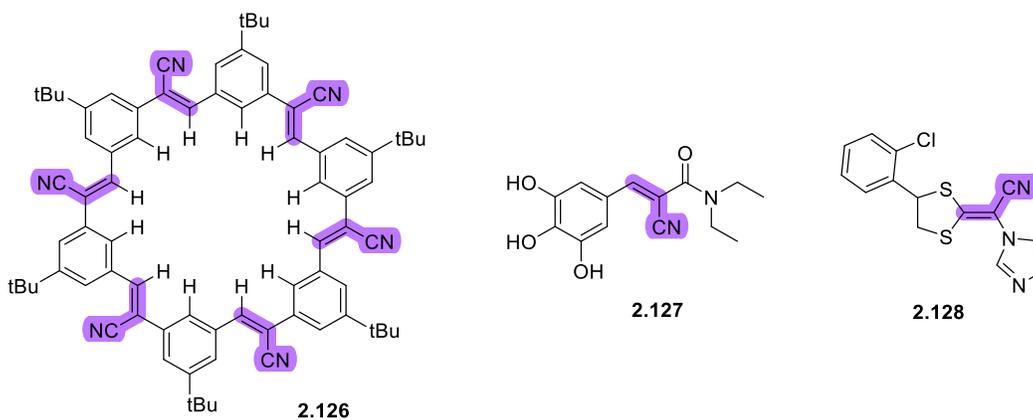
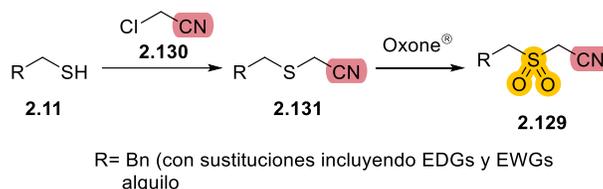


Figura 10 Vinil nitrilos con aplicaciones en materiales o con actividad biológica

2.2 Propuesta de investigación y metodología

Habiendo manifestado en la **sección 1.5** la justificación para desarrollar una metodología de olefinación, para acceder tanto a vinilisonitrilos como a vinilnitrilos a través de la reacción de Ramberg-Bäcklund (RRB), a continuación, se proporciona a mayor detalle las estrategias y tácticas sintéticas para desarrollar y validar la metodología de olefinación para la síntesis de vinilnitrilos. La síntesis de los bencilsulfonilacetnitrilos (**2.129**) sigue una secuencia sintética que involucra la condensación de tioles metilénicos (**2.11**) con un equivalente sintético del α -carbocación del acetonitrilo (e.g., cloroacetnitrilo, **2.130**, **esquema 69**). Esta reacción produce a las especies S-alquiladas **2.131** usualmente con rendimientos satisfactorios. Posteriormente, se llevaría a cabo la oxidación de los tioéteres **2.131** utilizando Oxone[®] (u otro similar, e.g., ácido *m*-CPBA) como agente oxidante. Esta oxidación conduce a la formación de los sulfonilacetnitrilos **2.129**.

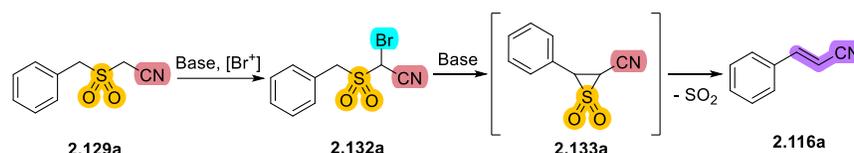


Esquema 69 Ruta sintética para la síntesis de moléculas tipo sulfonilacetnitrilo (**2.129**).

Se han identificado trabajos de otros grupos que emplean una metodología similar a la arriba descrita para la preparación de sulfonilacetnitrilos (**2.129**) a través de la oxidación de átomo de azufre en los sulfanilacetnitrilos (**2.131**).¹²⁸ Esta secuencia sintética permite la obtención de una amplia variedad de sulfonilnitrilos, según la disponibilidad de los mercaptanos. Las estructuras resultantes poseen dos posiciones ácidas potencialmente funcionalizables en su estructura: α -sulfonilo y α -ciano. Con base a lo anterior, se concibió que era factible preparar la α -halocianometilsulfona (**2.132**) *in situ* (**esquema 70**). Por las características electrónicas del grupo ciano en comparación con un grupo arilo, anticipábamos que α -halogenación se presentaría próxima al grupo ciano. Posteriormente, las condiciones de reacción de RRB en condiciones suaves (base no nucleofílica), se

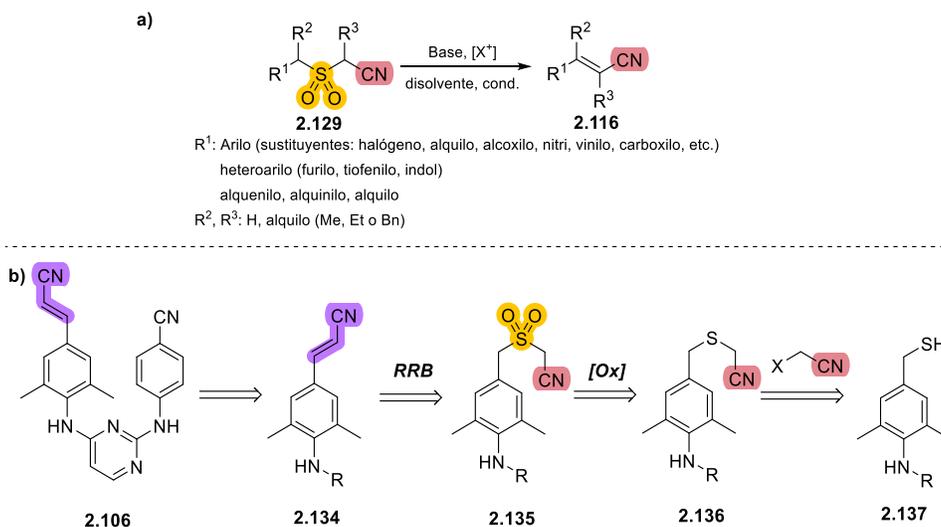
¹²⁸ Tsui, G. C.; Glenadel, Q.; Lau, C.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 208–211.

generaría la episulfona **2.133a** que daría lugar al vinil nitrilo modelo **2.116a** (cinamonitrilo), en rendimiento superior en comparación a las metodologías que involucran bases fuertes (e.g., NaOH, la cual pudiera dar lugar a polimerizaciones aniónicas).



Esquema 70 Ruta sintética propuesta para acceder al cinamonitrilo (**2.116a**), desde la sulfona **2.129a**.

Lo siguiente sería efectuar la olefinación y su análisis de distintas bencilsulfonilmetilsulfonas (**2.129**) con distinta demanda estérica y perfil electrónico (**esquema 71a**). Además, se abordó la síntesis de un compuesto de interés práctico, el antiviral rilpivirina (**2.106**), como parte integral del proyecto (**esquema 71b**). Dado que la síntesis de **2.106** a partir del intermediario aril acrilonitrílico estratégico **2.134** está descrito en la literatura de patentes,¹²⁹ fijamos como objetivo la preparación del fragmento **2.134** para lograr así una síntesis formal de la rilpivirina (**2.106**).



Esquema 71 a) Rango de sustratos contemplados para evaluar los alcances de la metodología de olefinación basada en la RRB para acceder a vinilnitrilos; b) concepto retrosintético para efectuar

¹²⁹ a) Guillemont, J. E. G., Palandjian, P., Dejonge, M. R., Koymans, L. M. H., Vinkers, H. M., Daeyaert, F. F. D., Heeres, J., van Aken, K. J. A., Lewi, P. J., Janssen, P. A. HIV Inhibiting Pyrimidine Derivatives, WO2003016306A1, 2003. b) Parthasaradhi Reddy, B., Rathnakar Reddy, K., Muralidhara Reddy, D., Venkat Narsimha Reddy, A., Vamsi Krishna, B. Process for Rilpivirine, WO2012147091A2, 2012

investigaciones en la síntesis formal del antiviral rilpivirina (**2.106**) a través de la síntesis de **2.134** generado a través de una secuencia multipasos **2.137** → **2.136** → **2.135**).

Por último, pero no menos importante, se procedería a evaluar la estereoselectividad de la reacción mediante RMN-¹H principalmente, y la racionalización de la estereoselectividad se realizaría a través del estudio mecanístico con experimentos de control y modelación con cálculos basados en teoría de funcionales de la densidad (DFT por sus siglas en inglés).

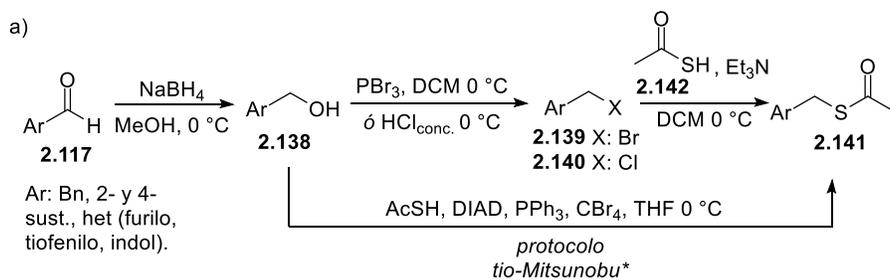
2.3 Hipótesis particulares

- Bajo las condiciones de reacción adecuadas, es posible efectuar la α -halogenación en sulfonilacetoniros *in situ* con las características estructurales y electrónicas apropiadas para su posterior conversión en vinil nitrilos mediante la reacción de Ramberg-Bäcklund.
- Los sustituyentes en los sustratos bencílicos tendrán influencia marginal en la reacción de olefinación, presentándose así un rango amplio de sustratos para generar vinilnitrilos. El grupo arilo conferirá suficiente activación para efectuar las desprotonaciones requeridas en el proceso de formación de episulfonas.
- Si el método resulta tolerante a grupos funcionales y presenta un desempeño aceptable, podrá ser aplicado en la síntesis total o formal de una especie de interés, como lo es la rilpivirina.
- La estereoselectividad estará definida en función de la barrera energética del paso determinante para cada conformación o precursor estereogénico; el cual podría consistir en la desprotonación del halosulfonil nitrilo, la formación de la episulfona (formación de enlace C-C) o en el colapso de la episulfona.

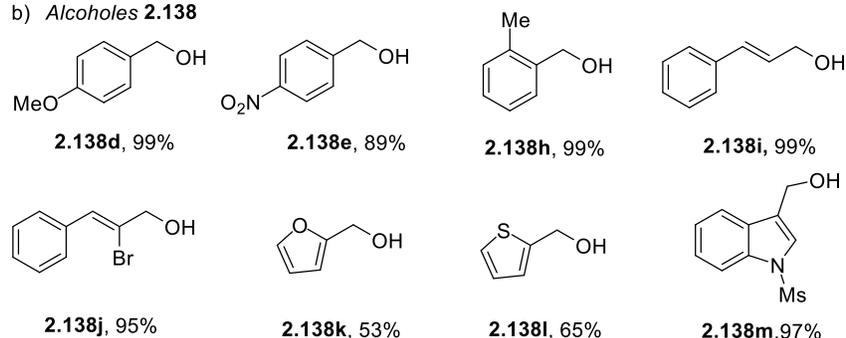
2.4 Objetivos particulares

- Establecer una ruta sintética para la obtención de sulfonilacetoniros con diversidad de sustituyentes.
- Establecer las condiciones óptimas de la reacción de Ramberg-Bäcklund (RRB) sobre la molécula modelo 2-(bencilsulfonil)acetoniros (**2.129a**).

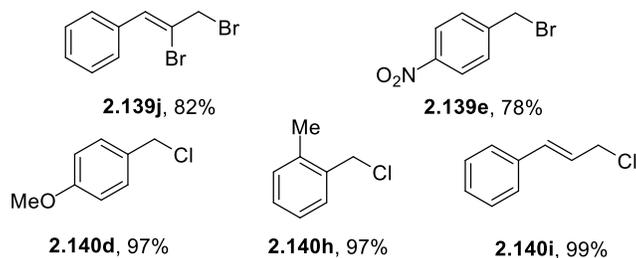
En la mayoría de los casos, partimos directamente de aldehídos arílicos (**2.117**) que fueron reducidos al alcohol correspondiente (**2.138**), el cual era convertido en bromuro o cloruro bencílico (**2.139**, **2.140**) mediante algún reactivo activante de enlace C-O y halogenante (por ejemplo, PBr_3 o HCl , **esquema 73**). Los halogenuros bencílicos (**2.139**, **2.140**) fueron transformados en los tioacetatos correspondientes (**2.141**) al ser tratados con ácido tioacético (**2.142**) y trietilamina (Et_3N). En algunos casos, los alcoholes (**2.117**) fueron directamente convertidos en tioacetatos (**2.141**) mediante un protocolo tipo *tio*-Mitsunobu.



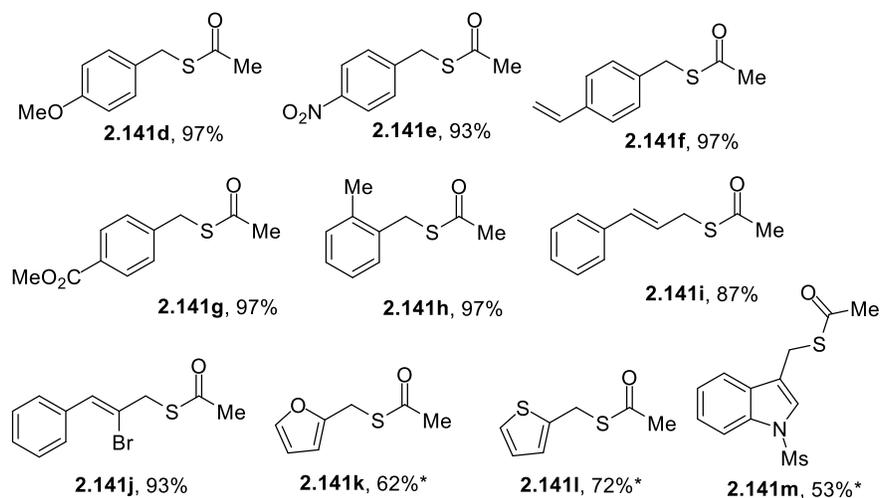
b) *Alcoholes* **2.138**



c) *Halogenuros* (X: Br, **2.139**; X:Cl, **2.140**)

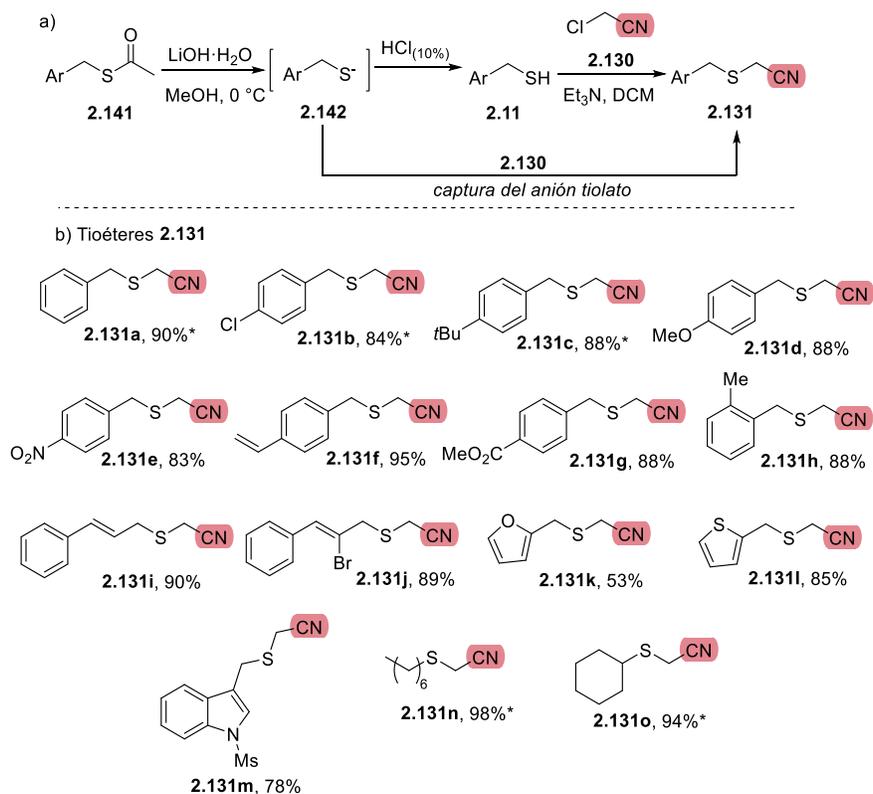


d) *Tioacetatos* **2.141**



Esquema 73 a) Ruta sintética para acceder a tioacetatos de bencilo (**2.141**) desde aldehídos (**2.117**). b) Rendimientos de alcoholes sintetizados (**2.138**). c) Rendimientos de halogenuros sintetizados (**2.139**, **2.140**). d) Rendimientos de tioacetatos bencilicos y alílicos sintetizados (**2.141**). *Sintetizados directamente a partir de los alcoholes correspondientes a través de reacción de tivo-Mitsunobu.

Los tioacetatos bencílicos **2.141** fueron fácilmente convertidos en tioles (**2.11**) mediante su tratamiento con hidróxido de litio (LiOH) en metanol (MeOH) como disolvente (**esquema 74**). Sin embargo, dado que este proceso involucra la formación de un anión tiolato (**2.142**) como producto de la remoción del grupo acilo durante el proceso de hidrólisis, surgió la idea de atrapar a las especies **2.142** *directamente* con un equivalente sintético del α -carbocación del acetonitrilo, y así llevar a cabo la S-alquilación en un solo paso (sin requerir el aislamiento del tiol). El electrófilo de elección fue cloroacetonitrilo (**2.130**), con lo cual satisfactoriamente conseguimos aislar los tioéteres correspondientes (**2.131**) evitando trabajar directamente con los tioles precusores, de los cuales es bien sabido que la mayoría tiene olores desagradables y tienden a descomponer en condiciones atmosféricas.



Esquema 74 Rutas sintéticas para la síntesis de los tioéteres (**2.131**). La mayoría de los ejemplos se prepararon a través del tioacetato bencílico (**2.141**). *Sintetizados directamente del tiol comercial.

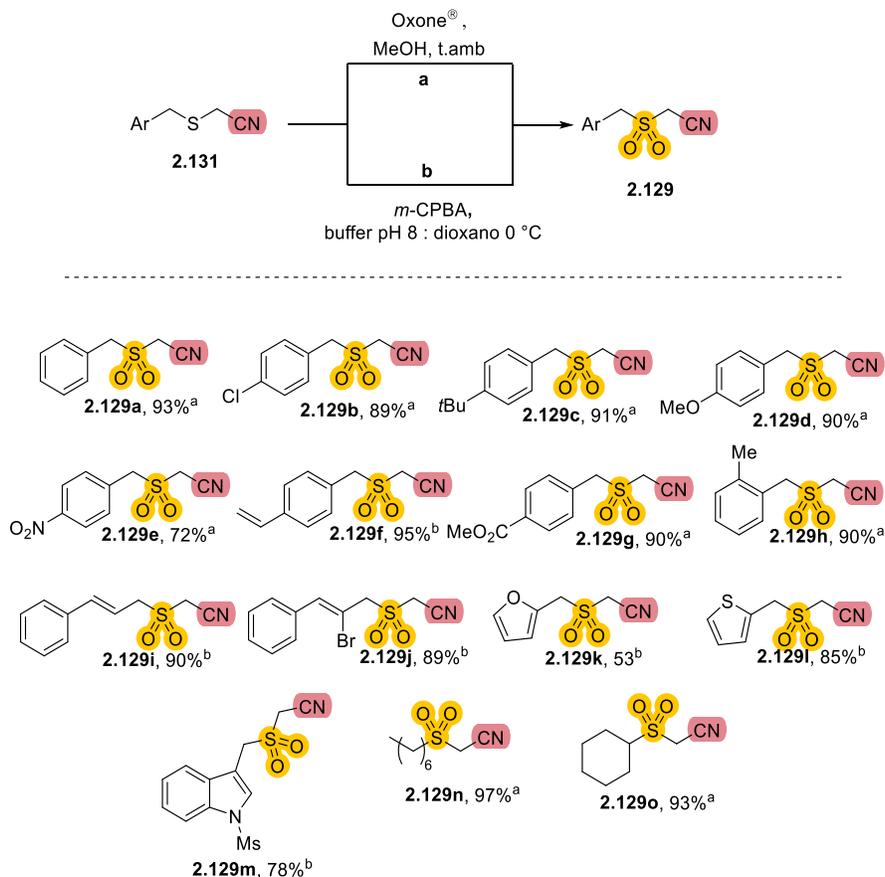
Ya con los tioéteres (**2.131**) en nuestras manos el paso siguiente fue preparar las sulfonas (**2.129**). La oxidación de tioéteres a sulfonas utilizando monopersulfato de potasio (KHSO₅) como agente oxidante ha sido ampliamente descrita en diversos

trabajos sintéticos.¹³⁰ El agente oxidante Oxone[®], que consiste en la triple sal potásica (2KHSO₅·KHSO₄·K₂SO₄), se ha utilizado en particular de manera exitosa para la transformación del grupo sulfanilo a sulfonilo. En un estudio realizado por Trost,¹³¹ se describe la oxidación utilizando un medio H₂O/MeOH; sin embargo, en nuestras investigaciones encontramos que la reacción puede ocurrir de manera eficiente empleando exclusivamente MeOH como disolvente, y fue aplicable para un rango amplio de sustratos (**esquema 75**). Aunque en la mayoría de los casos la oxidación con Oxone[®] resultó efectiva, en algunos ocasionó la descomposición en algunos de los tioéteres (**2.131**). En particular, los sustratos basados en cinamilo (**2.131i**), el de bromo cinamilo (**2.131j**) y los tioéteres heterocíclicos (**2.131k-m**). Para estos sustratos sensibles a Oxone[®], recurrimos a una metodología basada en ácido *m*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA), en medio semi acuoso a pH 8 (buffer pH 8/dioxano 1:1).¹³² Bajo estas condiciones logramos obtener todas las sulfonas (**2.129**) para evaluar la reacción de Ramberg-Bäcklund. Es interesante que el control estricto del pH a través de un buffer pH=8 (fosfatos) permitió mantener una reactividad del oxidante suficiente, pero sin alcalinizar reciamente el medio, lo cual al parecer conducía a descomposición de los productos (por ejemplo, las sulfonas **2.129i** y **2.129j** son excelentes aceptores de Michael y pueden ser degradadas por ataque de una base nucleofílica, e.g., hidróxido).

¹³⁰ Literatura selecta: a) Kropp, P. J.; Breton, G. W.; Fields, J. D.; Tung, J. C.; Loomis, B. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4280–4285., b) Yu, B.; Liu, A.-H.; He, L.-N.; Li, B.; Diao, Z.-F.; Li, Y.-N. *Green Chem.* **2012**, 14, 957-962. c) Hirano, M.; Tomaru, J.; Morimoto, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 3752–3754.

¹³¹ Trost, B. M.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1287–1290.

¹³² Imuta, M.; Ziffer, H. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1351–1352.

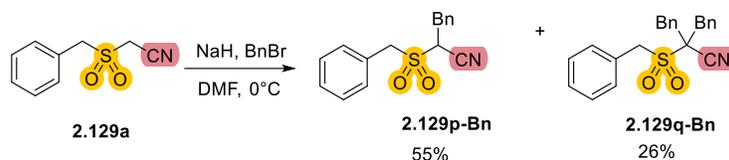


Esquema 75 Síntesis de sulfonil nitrilos (**2.129**) a través de oxidaciones con a) Oxone[®] o b) *m*-CPBA.

A continuación, nos propusimos diversificar estructuralmente a los sustratos sulfónicos (**2.129**). Consideramos que la acidez de los protones α -sulfonilo permitiría llevar a cabo la alquilación de estas posiciones en la molécula modelo, y esto nos podría conducir a mayor diversificación estructural. En particular, esperábamos alquilar la posición α -ciano por presentar mayor activación (en comparación con la posición bencílica) y por lo tanto mayor acidez debido a la asistencia sinérgica entre los grupos ciano y sulfonilo. Las alquilaciones sobre sulfonilacetnitrilos se encuentran bien descritas, incluso bajo condiciones básicas impuestas por bases inorgánicas como el carbonato de potasio.¹³³ Con el objetivo de lograr la desprotonación cuantitativa de esta posición, empleamos un sistema de NaH/DMF a 0 °C, utilizando como electrófilo bromuro de bencilo (BnBr, **esquema 76**). Aunque

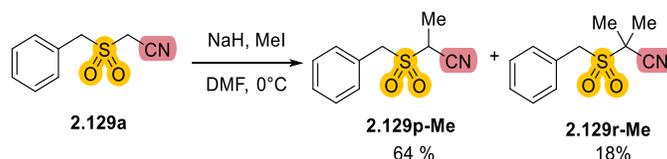
¹³³ Yang, X.; Nath, D.; Gau, M. R.; Steward, O. W.; Fleming, F. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 7257–7260.

anticipábamos que podríamos obtener productos de doble alquilación en la misma posición, nos sorprendió que, a pesar de utilizar sólo un excedente de 10% más de base, así como cantidades estequiométricas de alquilante, la reacción resultó en la alquilación en la posición α -ciano (55%) (**2.129p-Bn**) además se obtuvo también el producto de doble alquilación en esa misma posición (26%) (**di-2.129p-Bn**), recuperando un 19% de la materia prima.



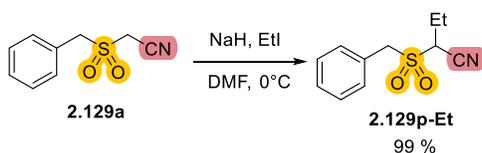
Esquema 76 Bencilación de sustrato **2.129a** empleando NaH en DMF.

Se obtuvo un resultado similar al cambiar el reactivo electrofílico por yoduro de metilo; esta vez se logró un rendimiento del 64% para el producto de alquilación α -ciano (**2.129q-Me**) y un 18% para el producto de doble alquilación (**2.129r-2Me**) (**esquema 77**). También se recuperó un 18% de la materia prima.



Esquema 77 Metilación del sustrato **2.129a** bajo condiciones NaH/DMF.

Solo cuando se utilizó yoduro de etilo como electrófilo se obtuvo selectivamente el producto de alquilación en la posición α -ciano con un rendimiento del 99% (**esquema 78**). No se recuperaron ni observaron productos de doble alquilación o alquilación en la posición bencílica.



Esquema 78 Etilación α -ciano selectiva de **2.129a**

Con estos datos procedimos a buscar condiciones de reacción adecuadas para llevar a cabo la bencilación en las posiciones α -sulfonilo y α -ciano, de forma

regioselectiva. Probamos diversas condiciones para evitar en la medida de lo posible reacciones colaterales como la doble alquilación en ambas posiciones α . En particular nos centramos en modificar la naturaleza y tipo de las bases empleadas en este paso. Empleamos bases organometálicas como el n-butil litio (BuLi) y bases cinéticas, como los hexametildisililamiduros de litio y potasio (HMDSL_i, HMDSK).

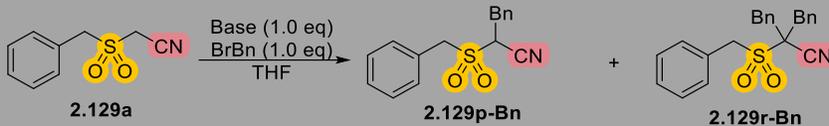
Comenzamos las exploraciones de bencilaciones regioselectivas α -ciano (síntesis de **2.129p-Bn**, utilizando BuLi (**tabla 1**). El uso de BuLi a baja temperaturas (-78 °C) mostraba un progreso moderado de la α -ciano funcionalización, con cierta presencia de producto dialquilado (experimentos 1-2). No encontramos beneficio claro tampoco en la prevención para obtener el producto dialquilado. El mejor resultado empleando BuLi consistió en la desprotonación (60 min) y adición a 0 °C del electrófilo, obteniéndose un 50% de producto α -ciano (**2.129p-Bn**), pero desafortunadamente también se presentó un 21% de producto dialquilado (**2.129r-Bn**). Repetición o desviaciones a estas condiciones no lograron entregar con alta selectividad al producto de monoalquilación α -ciano.

Derivado de los experimentos anteriores, se establecieron 60 minutos como tiempo de desprotonación empleando la base cinética HMDSK.¹³⁴ Sin embargo, a -78 °C no se obtuvieron resultados favorables ya fuera por 60 o 120 minutos de desprotonación (experimentos 4 y 5), inclusive realizando la adición del electrófilo a 0 °C. Así como se observó en los ensayos con BuLi, la adición a 0 °C tanto de la base como del electrófilo favoreció la formación del producto α -ciano (**2.129p-Bn**), aunque de manera incompleta, recuperándose un 61% de la materia prima (experimento 6). El uso de HMDSL_i no ofreció mejores resultados (experimentos 7-9), puesto que amplios tiempos de desprotonación (e.g., 3 h) y efectuando la reacción a 0 °C, sólo entregó el producto monoalquilado (**2.129p-Bn**) en un 49% de rendimiento, con un 39% de producto dialquilado. Así, recurrimos al uso de BuLi para la obtención del derivado α -ciano bencilado (**2.129p-Bn**, 50% de rendimiento),

¹³⁴ En química orgánica, una base cinética es una sustancia voluminosa que, debido a su perfil estérico, remueve selectivamente los protones más accesibles, permitiendo el control de la selectividad en posiciones específicas de una especie con diversos sitios ácidos.

aunque se requirió de operaciones cromatográficas para descartar el producto dibencilado (**2.129r-Bn**).

Tabla 1 Evaluación de bases diversas en ejemplo de alquilación (bencilación) de **2.129a**.

						Rendimiento (%)		
Experimento	Base	T (°C) ^a	t (min) ^a	T (°C) ^b	t(h) ^b	2.129p-Bn	2.129r-Bn	2.129a
1	BuLi	-78	20	-78	4	14	2	83
2	BuLi	-78	60	-78	3.5	9	1	90
3	BuLi	0	60	0	4	50	21	28
4	HMDSK	-78	60	-78	3.5	4	1	95
5	HMDSK	-78	120	0	2.5	3	6	92
6	HMDSK	0	120	0	1.5	14	25	61
7	HMDSLi	-78	120	0	4.0	42	46	11
8	HMDSLi	-78	150	-78	1.5	9	1	90
9	HMDSLi	0	180	0	1.5	49	39	12

^a Etapa de desprotonación. ^b Etapa de alquilación

La continuidad en la experimentación con alquilaciones utilizando BuLi, reveló que un exceso de la base conducía a una inversión de la *regioselectividad*. Este resultado fue racionalizado en términos de la formación de una especie dianiónica (**2.143a**, **esquema 79**), cuya potencia nucleofílica estaría mayormente en la posición bencílica. Lo anterior puede racionalizarse por la naturaleza estructural/reactiva de los aniones C- vs N-metalados.^{135, 136}



Esquema 79 Dianión de **2.129a** obtenido mediante la adición de BuLi en exceso.

¹³⁵ La menor acidez de la posición bencílica resultaría en una mayor potencia de la base conjugada, cuyo *quenching* electrofílico se traduciría en un proceso entálpicamente más favorecido.

¹³⁶ Fleming, F. F.; Zhang, Z.; Wei, G.; Steward, O. W. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1430-1435.

De manera que, bajo este precepto, se sistematizó el uso de un exceso de base para habilitar la doble metalación a temperatura baja (-78 °C). La exposición de la especie dianiónica **2.143a** a bromuro de bencilo da lugar efectivamente el derivado alquilado en la posición *bencílica* (**tabla 2**).

Tabla 2 Ensayos en la monobencilación regioselectiva del isonitrilo modelo **2.129a**



Experimento	HMDSLi (eq)	t (h)*	Rendimiento (%)
1	1.8	1	71
2	2.5	1	85
3	1.8	3	69

* Tiempo asignado para efectuar la desprotonación

Una vez que encontramos condiciones efectivas para realizar la bencilación selectiva en **2.129a** con la mayor eficiencia, procedimos a evaluar otros electrófilos que pudieran generar sulfonitrilos con grupos funcionales capaces de proporcionar alquenonitrilos con posibilidades de funcionalización *post* olefinación (e.g., TMS, Bu₃Sn). Desafortunadamente, la estrategia de alquilación bencílica resultó útil únicamente para la introducción de grupos alquilo, como el etilo y bencilo (mediante el uso de BnBr y EtI, respectivamente, **tabla 3**). Vale la pena mencionar que originalmente se intentó la etilación bencílica con bromuro de etilo (BrEt) (experimento2); desafortunadamente no apreciamos alquilación y fue hasta que se ocupó yoduro de etilo que se obtuvo la alquilación efectiva (experimento 3).

Tabla 3 Extrapolación de técnica de formación de *dianión* para la alquilación selectiva en posición bencílica de **2.129a** (síntesis de **2.129q**)

Experimento	R-X	t (h)	Rendimiento (%)
1	BrBn	3	85
2	BrEt	24	0
3	EtI	3	90
4	TMSCl	24	0
5	TMS(OTf)	24	0
6	Bu ₃ SnCl	24	0

La sulfona **2.129a**, así como los análogos que hemos preparado (**2.129b-q**) presentan las características estructurales y electrónicas adecuadas para ser consideradas como candidatos idóneos para la reacción de Ramberg-Bäcklund. En la modificación de Meyers, que permite la preparación *in situ* de α -halosulfonas, se requiere un medio fuertemente alcalino (usualmente hidróxido o alcóxidos como bases). Dado que un objetivo primordial de desarrollar la metodología de olefinación en sustratos sulfonitrílicos **es ser extrapolada a sustratos isonitrílicos**, anticipamos que las condiciones alcalinas *clásicas* no eran idóneas. El efecto doblemente activante tanto del grupo sulfonilo como ciano, nos permitió aprovechar la acidez de los protones α -ciano para efectuar la olefinación con condiciones moderadas. Aún más, la halogenación de especies aniónicas α -ciano utilizando tetraclorometano (CCl₄) y tetrabromometano (CBr₄) está contemplada desde hace varios años en el arsenal sintético.¹³⁷ En sus investigaciones, Foucaud observó que se obtienen mejores resultados al utilizar CBr₄ sobre el CCl₄ como agente halogenante. Basándonos en estos hallazgos, se decidió como táctica el uso de tetrabromometano para en la RRB para generar *in situ* la α -halosulfona de la especie modelo **2.129a**.

¹³⁷ Seux, R.; Morel, G.; Foucaud, A. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1335–1341.

La exploración en la literatura para ubicar a una base lo suficientemente fuerte, pero poco nucleofílica, reveló que el 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno (DBU) posee las características deseables, y además existe evidencia que en la reacción de Ramberg-Bäcklund se desempeña efectivamente inclusive en presencia de α -halosulfonas altamente impedidas.¹³⁸ El diseño del experimento modelo consistió en utilizar 2 equivalentes de DBU, 1.1 equivalentes de CBr₄ y metanol como disolvente. El tiempo de reacción se determinaría mediante monitoreo y verificación de la conversión de la materia prima tanto por TLC como RMN-¹H.

Para nuestra satisfacción, la reacción modelo sobre el sustrato **2.129a** condujo a la formación del producto de olefinación (experimento 1, **tabla 4**).¹³⁹ Sin embargo, aun prolongando el tiempo de reacción,¹⁴⁰ la materia prima nunca se consumió por completo. La reacción favoreció la formación del isómero *E* en una relación diastereomérica de 6:1, con un rendimiento del 69%. El aumento en la cantidad de DBU a 3 equivalentes, se observó un consumo total de la materia prima después de 2.5 horas de reacción. La relación diastereomérica se mantuvo sin cambios y el rendimiento aumentó al 84% (experimento 2). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas al aumentar la cantidad de base a 5 equivalentes (experimento 3). Con base en estos resultados, determinamos que 3 equivalentes de DBU eran los adecuados para llevar a cabo la reacción. Posteriormente, procedimos a verificar el desempeño de otras bases nitrogenadas como diazabicyclooctano (DABCO, experimento 4), diisopropilamina (DIPA, experimento 5), tetrametilpiperidina (TMP, experimento 6), trietilamina (Et₃N, experimento 7), diisopropiletilamina (DIPEA, experimento 8), piperidina (experimento 9) y DMAP (dimetilaminopiridina, experimento 10). Además de la DBU, solo se observó formación de producto de olefinación con DIPA y DIPEA, ambas favoreciendo la formación del isómero *E*. Con DIPA, se obtuvo un rendimiento del 28% y una relación diastereomérica de 4:1. Con DIPEA, el rendimiento fue del 24% con una relación diastereomérica de 5:1. Estos resultados parecen indicar que existe una

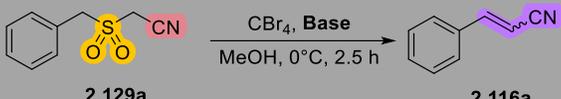
¹³⁸ Paul Raj, C.; Pichnit, T.; Braverman, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1501–1504.

¹³⁹ Aunque los experimentos de optimización se realizaron a 0 °C, posteriormente se reveló que no existió diferencia significativa entre estereoselectividad o rendimiento si la reacción se desarrollaba a temperatura ambiente.

¹⁴⁰ El máximo avance se observó a las 2.5 h.

relación directa entre el pKa de la base utilizada y la conversión de la reacción. Aunque los pKa's medidos en metanol no se encuentran disponibles de manera extendida para la mayoría de las bases, aquellos reportados en H₂O pueden ser útiles por el perfil estructural símil (disolventes polares próticos). La tendencia es clara: existe un umbral de basicidad el cual es el mínimo para que la reacción pueda llevarse a cabo en medio metanólico, y su valor de pKa es cercano a 13 (como lo es el de la DBU, 13.5, experimentos 1-3). Bases con valores menores de pKa (como en el caso de DIPA, DIPEA, piperidina, etc., experimentos 4-10) no son útiles y entregan baja o nula conversión al producto olefínico.

Tabla 4 Evaluación de bases en experimento modelo de olefinación RRB de **2.129a**

						
Experimento	Base	pKa ^a	pKa ^b	Equiv	Rend. (%)	dr (E):(Z)
1	DBU			2	69	6:1
2	DBU	13.9	13.5	3	85	6:1
3	DBU			5	85	6:1
4	DIPA	8.8	11.05	3	28	4:1
5	DIPEA	8.5	10.75	3	24	5:1
6	Piperidina	10.85	11.1	3	-	-
7	TMP		11.1	3	-	-
8	Et ₃ N	9	10.75	3	-	-
9	DMAP		9.2	3	-	-
10	DABCO	8.9	8.8	3	-	-

^a Valores de pKa en DMSO¹⁴¹ ^b Valores de pKa en H₂O¹⁴²

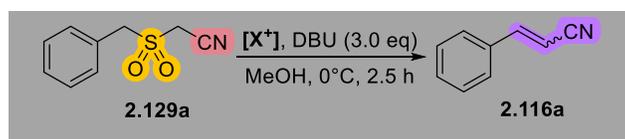
Una vez resuelta la elección de la base, procedimos a verificar que CBr₄ era efectivamente la fuente de halógeno electrofílico óptima. Además de CBr₄ (experimento 1, **tabla 5**), ensayamos la reacción con CCl₄ (experimento 2), que es

¹⁴¹ a) Lepore, S. D.; Khoram, A.; Bromfield, D. C.; Cohn, P.; Jairaj, V.; Silvestri, M. A. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7443–7446. b) Kaupmees, K.; Trummal, A.; Leito, I. *Croat. Chem. Acta* **2014**, 87, 385–395. c) Tshepelevitsh, S.; Kütt, A.; Lõkov, M.; Kaljurand, I.; Saame, J.; Heering, A.; Plieger, P. G.; Vianello, R.; Leito, I. *European J. Org. Chem.* **2019**, 6735–6748.

¹⁴² a) Perrin, D. D., *Dissociation Constants of Organic Bases in Aqueous Solution*, Butterworths, London, 1965; Supplement, 1972. b) CRC Handbook of Chemistry and Physics, 88th ed.; Lide, D., Ed.; CRC Press, **2008**. c) Hall, H.K. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 5441–5444. d) Gimenez, D.; Dose, A.; Robson, N. L.; Sandford, G.; Cobb, S. L.; Coxon, C. R. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 4081–4085. e) Kütt, A.; Selberg, S.; Kaljurand, I.; Tshepelevitsh, S.; Heering, A.; Darnell, A.; Kaupmees, K.; Piirsalu, M.; Leito, I. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 3738–3748.

la fuente clásica de halógeno para la reacción de Ramberg-Bäcklund. También experimentamos con *N*-bromosuccinimida (NBS, experimento 3), 1,2-dibromotetracloroetano (DBTCE, experimento 4) -una fuente de halógeno compatible con la capa de ozono y que ha demostrado eficiencia en la reacción de Ramberg-Bäcklund-⁸³ y finalmente con bromuro de *p*-toluensulfonilo (*p*-TsBr, experimento 5). Sorprendentemente, la reacción no procedió cuando se utilizó CCl₄, a pesar de ser posiblemente la fuente de halógeno más utilizada en la reacción de Ramberg-Bäcklund. Cuando utilizamos DBTCE, obtuvimos resultados similares a los obtenidos con CBr₄, en términos de estereoselectividad, pero el rendimiento disminuyó. Tanto *p*-TsBr como NBS resultaron mucho menos eficaces que CBr₄, tanto en rendimiento como en estereoselectividad.

Tabla 5 Evaluación de fuente de halógeno electrofílico en la RRB de **2.129a**



Experimento	[X ⁺]	Rend. (%)	(E) : (Z)
1	CBr ₄	85	6:1
2	CCl ₄	-	-
3	NBS	12	3:1
4	DBTCE	65	6:1
5	<i>p</i> -TsBr	41	5:1

Con la experimentación realizada hasta ese momento, se definió que óptimamente la RRB sobre el sustrato modelo **2.129a** involucraba al menos 3 equivalentes de base, cuya naturaleza ácida (pKa) estaba directamente relacionada con su desempeño en la reacción, y que el agente halogenante CBr₄ era el más efectivo, incluso superando a CCl₄, que ha sido utilizado tradicionalmente en la reacción de Ramberg-Bäcklund. Por lo tanto, teniendo a las demás sulfonas (**2.129a-q**) disponibles procedimos a interrogarlas con el método de olefinación para obtener información sobre la tolerancia a otros grupos funcionales. Es importante mencionar que si bien la optimización se realizó a baja temperatura (0 °C), experimentos posteriores revelaron que no existieron diferencias significativas al efectuar la

reacción de olefinación a temperatura ambiente, cuyos resultados son presentados a continuación.

Se comenzó con las sulfonas bencílicas 2-((4-clorobencil)sulfonyl)acetonitrilo (**2.129b**) y 2-((4-(tert-butyl)bencil)sulfonyl)acetonitrilo (**2.129c**), las cuales exhibieron un comportamiento muy similar al de la molécula sonda en cuanto a rendimiento y estereoselectividad (**tabla 6**, experimentos 1-3). Sin embargo, sustratos con grupos electrón-donadores (EDG, *e.g.*, *p*-MeO, experimento 4) presentaron una reducción en rendimiento (experimento 5). La merma en el rendimiento fue superior para las sulfonas con sustituyentes electrón-atradores como *p*-NO₂ y *p*-CO₂Me (experimentos 5 y 7). Observamos dos efectos electrónicos que pudieran estar efectuando la disminución en la eficiencia de la olefinación para los sustratos con sustituyentes altamente electrón-atradores o electrón-donadores: para aquellos sustratos con grupos electrón-donadores (EDGs), una posible disminución de la acidez de la posición bencílica podría estar impactando en detrimento de la eficiencia del paso de desprotonación bencílica que precede a la formación de la episulfona, mientras que para el caso de los grupos electrón-atradores, especulamos que su presencia incrementa la electrofilia del fragmento de acrilonitrilo en los productos de olefinación, volviéndolos más susceptibles a tomar parte en una reacción colateral de polimerización aniónica (ver **esquema 30**). Para la mayoría de las sulfonas bencílicas se presentó una fuerte preferencia hacia la formación de productos *E* sobre productos *Z*. Sin embargo, para el 2-((2-metilbencil)sulfonyl)acetonitrilo (**2.129h**), la estereoselectividad de la reacción se diluyó ligeramente presentando una relación *E* : *Z* de 73 : 27, y con un rendimiento considerablemente más bajo (22%). La pérdida de la estereoselectividad y bajo rendimiento del sustrato **2.129h** se puede racionalizar empleando el modelo del estado de transición tipo *W* que mencionamos anteriormente (ver **esquema 43**). La modelación de las conformaciones plausibles de los aductos diastereoisoméricos de **2.129** con DBU, que preceden a los correspondientes estados de transición tipo *W*, revelan que al ubicarse a un sustituyente en la posición orto del anillo aromático (*e.g.*, metilo, Me, **2.129h**), conduce a un incremento de las interacciones repulsivas desestabilizadoras en los conformeros preferidos cinéticamente (**esquema 80**).

Esto es aún más marcado en uno de los confórmeros (**2.129h-B**), disminuyendo así la preferencia *E* sobre *Z*.

Tabla 6 Exploración de la metodología de olefinación Ramberg-Bäcklund sobre sulfonitrilos diversos (2.129a-q).

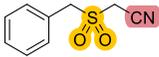
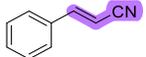
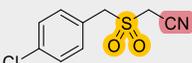
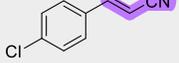
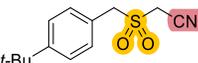
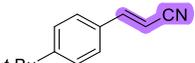
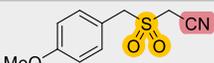
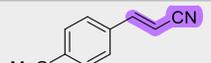
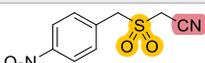
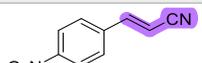
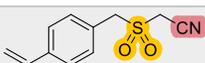
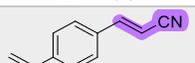
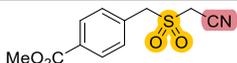
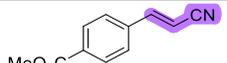
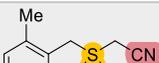
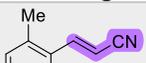
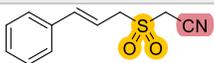
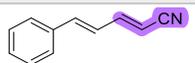
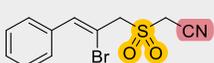
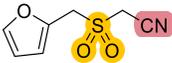
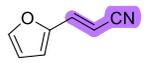
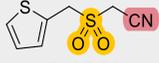
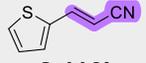
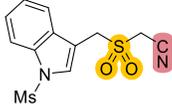
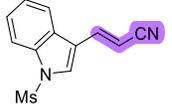
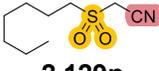
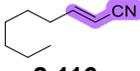
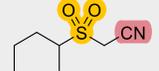
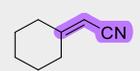
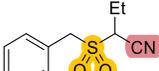
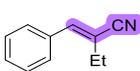
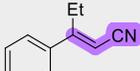
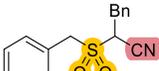
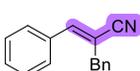
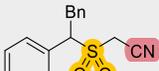
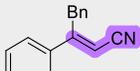
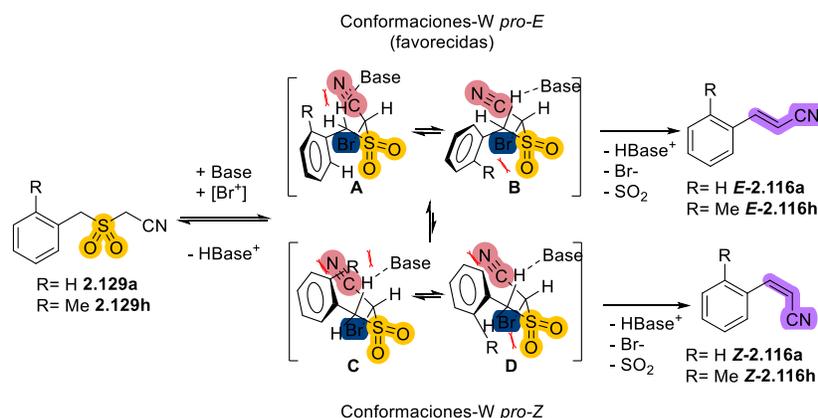
$\text{R}-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_2-\text{CN} \xrightarrow[\text{MeOH, 0}^\circ\text{C, 2.5 h}]{\text{Base (3 equiv), CBr}_4 \text{ (1.1 equiv)}} \text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CN}$				
Experimento	Sulfona	Vinil nitrilo	Rendimiento %	E : Z
1	 2.129a	 2.116a	85	86:14
2	 2.129b	 2.116b	76	83:17
3	 2.129c	 2.116c	88	95:5
4	 2.129d	 2.116d	61	83:17
5	 2.129e	 2.116e	49	82:18
6	 2.129f	 2.116f	76	85:15
7	 2.129g	 2.116g	49	83:17
8	 2.129h	 2.116h	22	73:27
9	 2.129i	 2.116i	60	58:42
10	 2.129j	 2.116j	48	31:69[a]
11	 2.129k	 2.116k	55	80:20
12	 2.129l	 2.116l	58	75:25
13	 2.129m	 2.116m	60	54:46

Tabla 6 (cont.)

14	 2.129n	 2.116n	traza	-
15	 2.129o	 2.116o	-	-
16	 2.129p-Et	 2.116p-Et	70	72:28
17	 2.129q-Et	 2.116q-Et	87	89:11
18	 2.129p-Bn	 2.116p-Bn	90	52:48
19	 2.129q-Bn	 2.116q-Bn	88	76:24



Esquema 80 Análisis sobre las conformaciones que preceden a los posibles estados de transición de la reacción de Ramberg-Bäcklund para las sulfonas **2.129**. Se muestran los sustituyentes R=H y Me únicamente, para fines de claridad de los esquemas. Las marcas rojas indican fuerte interacción estérica repulsiva.

Para el sustrato tipo indólico (**2.129m**) se observó un fenómeno similar al del sustrato *o*-metílico (**2.129h**), posiblemente debido a un efecto repulsivo similar ejercido por el grupo *N*-mesilo (experimento 13). Al llevar a cabo la reacción de Ramberg-Bäcklund sobre otros sustratos heterocíclicos (**2.129k,l**) también se

obtuvieron predominantemente olefinas con configuración *E* (experimentos 11 y 12), con una cierta dilución en la estereoselectividad para el caso del sustrato basado en tiofeno. La sulfona α,β -insaturada derivada de cinamilo **2.116i** entregó productos olefínicos que mantuvieron la identidad *E* de la insaturación original. Sin embargo, la instalación de la segunda insaturación a través de la RRB mostró una preferencia moderada hacia la formación del isómero *E* (experimento 9).

Inicialmente, nuestra expectativa de la reacción de Ramberg-Bäcklund sobre la sulfona bromada **2.129j** también era obtener un derivado diénico como en el caso de **2.129i**. Sin embargo, el producto predominante fue un derivado 2-en-4-inonitrilo (experimento 10, **2.116j**), como se había documentado anteriormente en procesos de dehidrobromación en α -haloalquilvinilsulfonas (**ver esquema 47**).⁹⁶ Además, encontramos en otro trabajo que la DBU es capaz de llevar a cabo estas reacciones de dehidrobromación sobre 1,1-dibromoalquenos bajo condiciones suaves de reacción, similares a las utilizadas en la presente metodología basada en la reacción de Ramberg-Bäcklund).¹⁴³ De esta manera, logramos consolidar un proceso de dehidrobromación acoplado a la reacción de Ramberg-Bäcklund.

Durante la obtención del producto 2-en-4-inonitrilo (**2.116j**), adicionalmente se logró aislar un 7% del producto de olefinación diénica, el cual presentaba la sustitución del bromuro por una unidad de metoxilo. Creemos que esta sustitución ocurrió a través de un intermediario acetilénico, como se mostró anteriormente en el **esquema 47**. Las sulfonas terciarias con sustituyente alquilo α -ciano (**2.129p**) y α -arilo/bencílico (**2.129q**) también proporcionaron productos olefínicos cuando se sometieron a las mismas condiciones de reacción utilizadas en la reacción de Ramberg-Bäcklund. Tanto el rendimiento como la estereoselectividad de la reacción se mantuvieron prácticamente iguales a los observados para los sustratos bencílicos más simples.

Con respecto a las sulfonas alquílicas desafortunadamente no se consiguió la conversión hacia los vinil nitrilos correspondientes (**2.116n y 2.116o**). Atribuimos esta falta de reactividad a los valores de pKa de las posiciones metilénicas

¹⁴³ Thummala, Y.; Morri, A. K.; Karunakar, G. V.; Doddi, V. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 6280–6285.

involucradas en la reacción (**figura 11**). La diferencia entre los valores de pKa de las posiciones α -sulfonilo bencílicas entre el 2-(bencilsulfonil)acetonitrilo (**2.129a**) y el 2-(etilsulfonil)acetonitrilo (**2.129s**)¹⁴⁴ es de al menos 7 unidades.

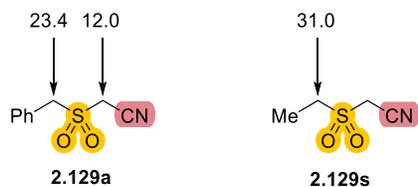


Figura 11 Valores de pKa para los metilenos del 2-(bencilsulfonil)acetonitrilo (**2.129a**) y para el 2-(etilsulfonil)acetonitrilo (**2.129s**).¹⁴⁵

De tal manera que, si bien podríamos considerar que el paso de formación de la especie aniónica α -ciano es plausible para ambos tipos de sustratos, la formación de una especie aniónica α' (e.g., bencílica para **2.129a**) luce mucho más complicada y al parecer limita la reacción de formación de episulfona (y por lo tanto olefinación RB) al utilizar DBU como base. Esto además es congruente con lo observado en la evaluación de la olefinación de **2.129a** con las diferentes bases (vide supra, **tabla 4**).

2.5.2 Síntesis formal de la rilpivirina

La rilpivirina (Edurant®) (**2.106**, ver **figura 9**) es un medicamento antiviral utilizado en el tratamiento del VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) en adultos y adolescentes (de más de 12 años), que han sido infectados con el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), y por lo tanto pueden desarrollar el síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA).¹⁴⁶ Se clasifica como una diarilpirimidina y su mecanismo de acción se basa en la inhibición no competitiva de la transcriptasa inversa, una enzima esencial para la replicación del virus VIH.¹⁴⁷ En lugar de eliminar el virus, la rilpivirina impide su multiplicación, lo que resulta en una reducción de los niveles virales en la sangre y una mejora en los síntomas asociados

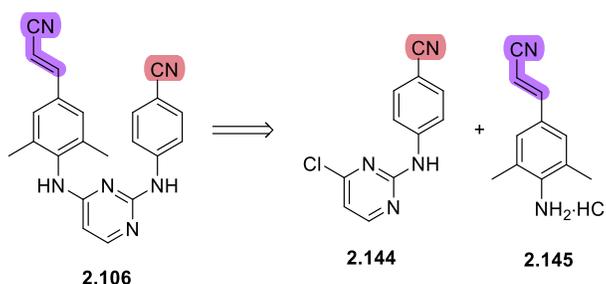
¹⁴⁴ Aunque el sustrato **2.129s** no se preparó para este estudio, se anticipa que el pKa de la posición bencílica tendría valores similares a aquellas correspondientes a los sustratos **2.129n** y **2.129o**. Los valores de pKa fueron deducidos de los valores indicados de la tabla: Ripin, D. H.; Evans, D. A. *pKa's of CH bonds at Nitrile, Heteroaromatic and Sulfur Substitued Carbon* ACS Organic Division. URL: https://organicchemistrydata.org/hansreich/resources/pka/pka_data/evans_pKa_table.pdf (accesado el 6 de Julio de 2023).

¹⁴⁵ Los valores están medidos en DMSO y se están usando como referencia.

¹⁴⁶ Edurant. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/edurant> (accesado el 6 de julio de 2023)

¹⁴⁷ Goebel, F.; Yakovlev, A.; Pozniak, A. L.; Vinogradova, E.; Boogaerts, G.; Hoetelmans, R.; de Béthune, M.-P. P.; Peeters, M.; Woodfall, B. *AIDS* **2006**, *20*, 1721–1726.

con la infección. Este fármaco es notablemente más potente que la etravirina,¹⁴⁸ con una eficacia tres veces mayor. Además, su administración diaria con una dosis oral baja de 25 mg por tableta permite una mayor comodidad para los pacientes. Sin embargo, la ruta de síntesis actual de la rilpivirina presenta diversas limitaciones, como su alto costo, el tiempo prolongado de reacción y un rendimiento bajo del 18.5%.¹⁴⁹ En general, las rutas sintéticas para las diarilpirimidinas, como **2.106**, implican el ensamblaje de dos componentes de tipo arilpirimidina (*e.g.*, **2.144**) y un fragmento vinil nitrílico (**2.145**, *esquema 81*).



Esquema 81 Esquema retrosintético de la rilpivirina (**2.106**)

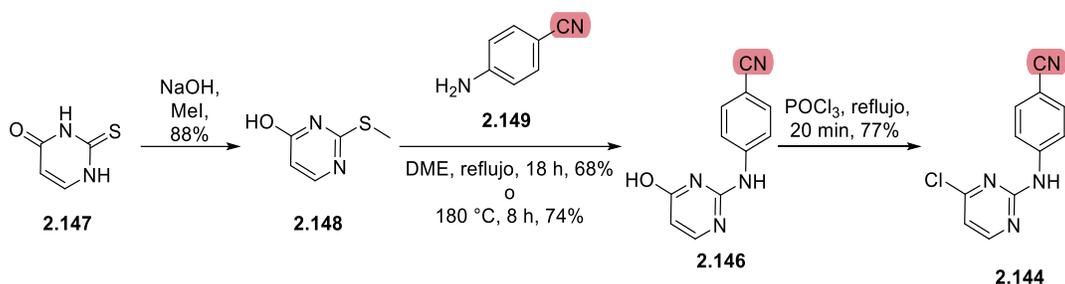
2.5.2.1 Estado del arte en la síntesis del fragmento de arilpirimidina

Es posible acceder al fragmento de arilpirimidina (**2.144**) mediante tres rutas que convergen en un intermediario precursor hidroxílico (**2.146**). La primera de ellas consiste en la *S*-metilación de la 2-tioxo-dihidropirimidinona **2.147**, accediendo de esta forma a la pirimidina *S*-metilada (**2.148**, *esquema 82*).¹⁵⁰ Cuando **2.148** se hace reaccionar con *p*-ciano anilina (**2.149**) ya sea en reflujo de dimetoxietano (DME) como disolvente o mediante la fusión a alta temperatura, se obtiene el intermediario **2.146**. Sin embargo, en este punto hay que resaltar que sin importar cuál de las dos opciones de condensación se elija, siempre se obtendrá metanotiol (MeSH) como subproducto, que es tóxico y tiene un aroma desagradable. Desde un punto de vista de escala industrial, la remoción del MeSH resulta altamente costoso y poco práctico. El acceso al bloque **2.144** se realiza por activación y cloración desoxigenativa empleando oxiclórico de fósforo (POCl₃) sobre **2.146**.

¹⁴⁸ Schöller-Gyüre, M.; Kakuda, T.N.; Raof, A. et al. *Clin. Pharmacokinet* **2009**, 48, 561–574.

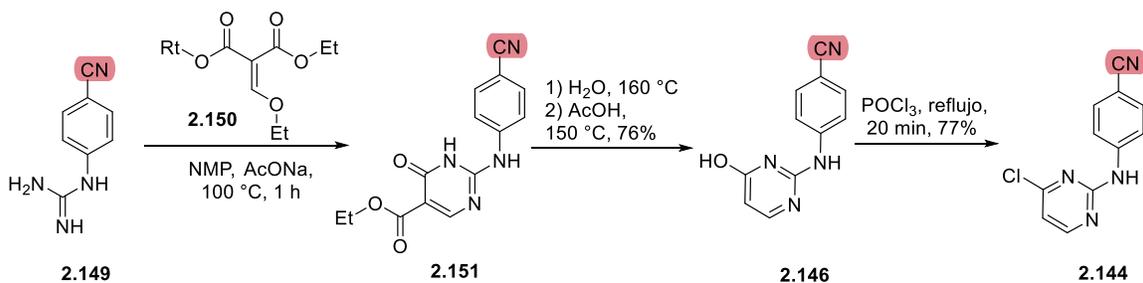
¹⁴⁹ Zhang, T.; Yang, J.; Zhou, Z.; Fu, Z.; Cherukupalli, S.; Kang, D.; Zhan, P.; Liu, X. *BMC Chem.* **2021**, 15, 1–9

¹⁵⁰ Sychala, J. *Synth. Commun.* **1997**, 27, 1943–1949.



Esquema 82 Síntesis del fragmento **2.144** de la rilpivirina a partir de la 2-tioxo-dihidropirimidinona (**2.147**).

La segunda ruta inicia con la condensación de la 4-cianofenilguanidina (**2.149**) con el alquilidén malonato de dietilo **2.150** en presencia de acetato de sodio (AcONa) con NMP como disolvente (**esquema 83**).¹⁵¹ El producto que se obtiene es una dihidropirimidinona (**2.151**), la cual se convierte en la hidroxipirimidina **2.146** mediante su tratamiento con agua y ácido acético. Finalmente **2.144** se obtiene mediante condiciones similares a las rutas anteriores. Aunque esta es una ruta más corta y evita la formación de impurezas como el MeSH, su principal desventaja es que la 1-(4-cianofenil)guanidina es relativamente costosa,¹⁵² limitando la aplicación de esta ruta para producción industrial.



Esquema 83 Síntesis del fragmento **2.144** de la rilpivirina a partir de la condensación de la 1-(4-cianofenil)guanidina (**2.149**) con el alquilidén malonato **2.150**.

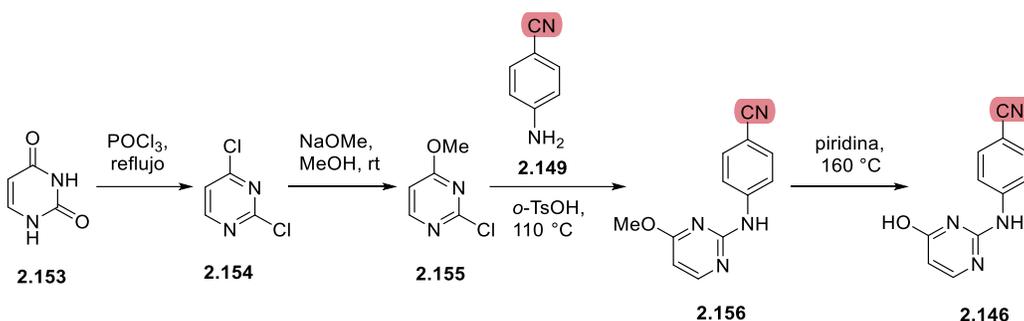
La tercera ruta comienza con la doble cloración de uracilo (**2.152**) empleando POCl₃ (**esquema 84**).¹⁵³ De esta forma se accede a la 2,4-dicloropirimidina (**2.153**). El tratamiento de **2.153** con metóxido de sodio (NaOMe) en MeOH entrega como

¹⁵¹ Schils, R.; Stappers, E. PROCESS FOR PREPARING 4-[(1,6-DIHYDRO-6-OXO-2-PYRIMIDINYL)AMINO]BENZONITRILE. WO2006125809, **2006**

¹⁵² \$0.98 dolares por gramo. Enovation Chemicals. N-(4-cyanophenyl)guanidine. [En línea]. Disponible en: https://www.enovationchem.com/ProductDetails.asp?ProductID=D404619&T=39093_93 (consultado el 14 de julio de 2023).

¹⁵³ Parthasaradhi Reddy, B.; Rathnakar Reddy, K.; Muralidhara reddy, D.; Venkat Narsimha Reddy, A.; Vamsi Krishna, B. PROCESS FOR RILPIVIRINE. WO2012147091, **2012**.

producto el intermediario monometoxilado **2.154**. La reacción entre **2.154** y la cianoanilina **2.149**, catalizada por ácido *o*-toluén sulfónico (*o*-TsOH), da como producto la metoxipirimidinona **2.155**, la cual al ser calentada a 180 °C en piridina entrega el intermediario de convergencia **2.146**. El paso de conversión de **2.146** a la cloropirimidina requiere nuevamente el uso de POCl₃ (ver esquemas **82** y **83**); de tal forma que el uso reiterado de POCl₃, así como la cantidad de pasos de reacción, hacen de esta ruta la menos idónea que las dos anteriores para procesos de gran escala.

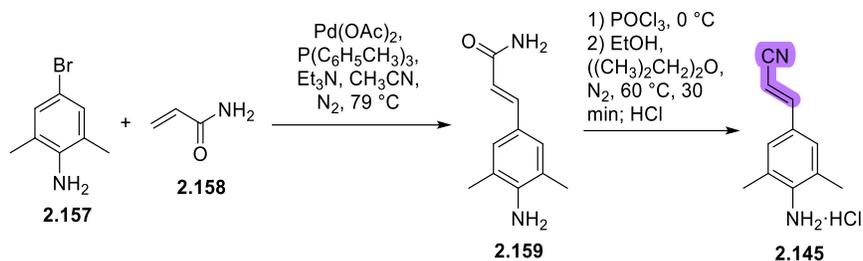


Esquema 84 Síntesis del fragmento **2.146** de la rilpivirina a partir de uracilo.

2.5.2.2 Estado del arte en la síntesis del fragmento vinilnitrilo

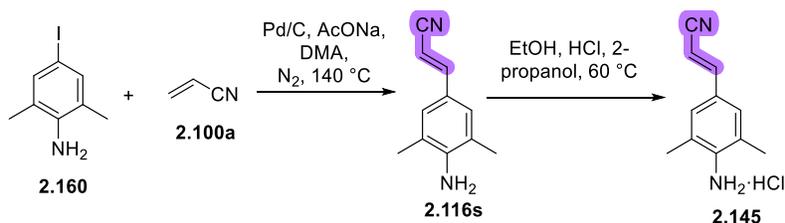
No es de sorprender que, dentro del contexto del estado del arte en la síntesis de vinilnitrilos presentado previamente, las metodologías utilizadas para la síntesis del fragmento vinilnitrílico de la rilpivirina (**2.106**) están basadas en reacciones de acoplamiento tipo Heck. La primera metodología consiste en la reacción de acoplamiento entre la 4-bromo-2,6-dimetilanilina (**2.157**) con acrilamida (**2.158**) empleando acetato de paladio (Pd(OAc)₂) como catalizador y tri-*O*-metilfenilfosfina como ligante (esquema **85**).¹⁵⁴ La enamida resultante (**2.159**) se somete a condiciones de deshidratación con POCl₃ dando como producto el vinil nitrilo clave, el cual, al ser tratado con HCl en éter de diisopropilo, permite acceder al clorhidrato **2.145**. El uso de catalizadores tan caros como acetato de paladio y ligantes también costosos como tri-*O*-metilfenilfosfina limitan en gran medida la aplicabilidad de este tipo de protocolo en procesos industriales.

¹⁵⁴ Schils, R.; Stappers, E. PROCESS FOR PREPARING 4-[(1,6-DIHYDRO-6-OXO-2-PYRIMIDINYL)AMINO]BENZONITRILE. WO2006125809, **2006**.



Esquema 85 Síntesis del fragmento **2.145** mediante un acoplamiento tipo Heck entre la 4-bromo-2,6-dimetilanilina (**2.157**) y acrilamida (**2.158**).

Existe una segunda ruta hacia **2.145** que también está basada en una reacción tipo Heck. La reacción entre la 4-yodo-2,6-dimetilanilina (**2.160**) y acrilonitrilo (**2.100a**) en presencia de Pd/C da como producto el vinil nitrilo **2.116s**, el cual es convertido al clorhidrato **2.145** mediante su tratamiento con cloruro de hidrógeno (HCl) en etanol (EtOH) (**esquema 86**).¹⁵⁵ Aunque Pd/C es un catalizador reciclable y ciertamente más accesible que acetato de paladio, el uso de acrilonitrilo es la principal desventaja de esta ruta, debido a su alta toxicidad.



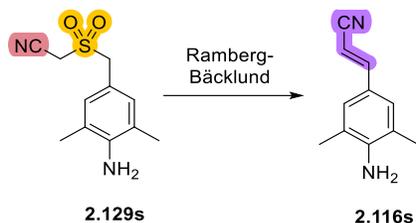
Esquema 86 Síntesis del fragmento vinilnitrílico **2.145** mediante un acoplamiento tipo Heck entre la 4-yodo-2,6-dimetilanilina (**2.160**) y acrilonitrilo (**2.100a**).

2.5.2.3 Síntesis del fragmento vinil nitrílico de la rilpivirina mediante la RRB.

Considerando que el estado del arte en la síntesis de la rilpivirina mostraba una tendencia al uso de metales de transición (paladio, en específico para la síntesis de **2.116s/2.145**, *vide supra*), previamente ya se ha discutido que los precatalizadores y ligantes son materiales relativamente costosos para su uso industrial, además de que son contaminantes importantes del medio ambiente.¹⁴⁹ Así, vimos la oportunidad de aplicar el método basado en RRB para llevar a cabo la síntesis del fragmento de vinilnitrilo (**2.116s**) de la rilpivirina.

¹⁵⁵ Parthasaradhi Reddy, B.; Rathnakar Reddy, K.; Muralidhara reddy, D.; Venkat Narsimha Reddy, A.; Vamsi Krishna, B. PROCESS FOR RILPIVIRINE. WO2012147091, **2012**.

Se planteó una ruta sintética para la obtención de la sulfona precursora (**2.129s**) del vinilnitrilo **2.116s** (**esquema 87**). Surgió la preocupación de que la presencia del grupo amino libre en la sulfona precursora pudiera presentar desafíos en la olefinación que no se habían enfrentado hasta ese momento, a pesar de haber aplicado la RRB en diversos sulfonilnitrilos (**2.129**, **tabla 6**), los cuales concretaron su olefinación con una alta ortogonalidad hacia varios grupos funcionales. Además, la reactividad intrínseca del grupo amino sugería posibles interferencias con otros grupos funcionales. Por ejemplo, seguir la metodología estándar de preparación (**ver esquemas 73-75**) implicaba la instalación de grupos funcionales electrofílicos (halogenuro de alquilo, tioéster) que podían interferir con el grupo amino libre. Asimismo, la alquilación con cloroacetnitrilo y la oxidación del tioéter a la sulfona (**ver esquemas 74 y 75**) podrían plantear problemas. A pesar de ello, nuestra estrategia se orientó hacia la evasión de pasos de protección del grupo amino.¹⁵⁶



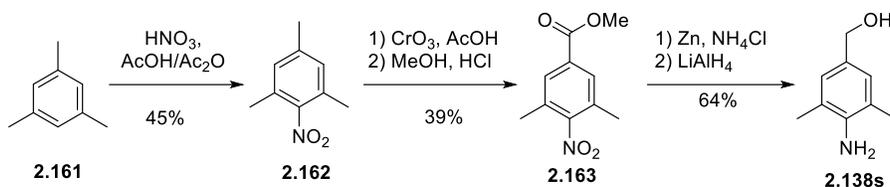
Esquema 87 Sulfona precursora del vinilnitrilo estratégico **2.116s**

Estratégicamente, la primera etapa consistió en definir y ejecutar una secuencia sintética para acceder al alcohol bencílico (**2.138s**, **esquema 88**). Aunque la secuencia era larga y empleaba trióxido de cromo (CrO_3), convenimos en aplicarla para obtener la prueba de concepto de la olefinación sobre **2.129s**. Partiendo de mesitileno (**2.161**), se inicia con una nitración (**2.164**) seguido de oxidación remota con CrO_3 y esterificación para dar lugar a **2.163**.¹⁵⁷ Posteriormente, se efectúa la reducción con LiAlH_4 ¹⁵⁸ para así obtener el aminoalcohol **2.138s**.

¹⁵⁶ A pesar de que los grupos funcionales involucrados en los pasos de la metodología presentaban un perfil electrónico que podría generar interferencia, la decisión de desarrollar una síntesis sin el uso de grupos protectores no estuvo planteada con ligereza. La presencia de grupos alquilo en las posiciones 2 y 6 (Me) podría mitigar la reactividad del grupo amino lo suficiente como para permitir las funcionalizaciones a distancia, siempre y cuando se pudieran controlar las condiciones cinéticas adecuadas para lograr la ortogonalidad deseada.

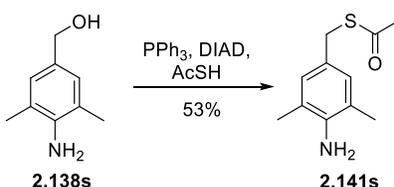
¹⁵⁷ Powell, G.; Johnson, F. *Org. Synth.* **1934**, *14*, 68.

¹⁵⁸ Tsukinoki, T.; Tsuzuki, H. In *Green Chemistry*; The Royal Society of Chemistry, 2001; Vol. 3, pp 37–38.



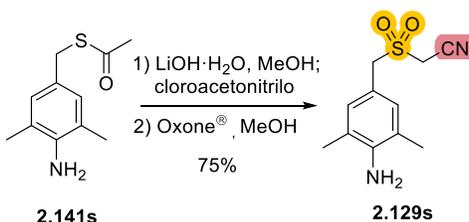
Esquema 88 Secuencia para obtener el alcohol bencílico **2.138s** a partir de mesitileno

Posteriormente, el alcohol bencílico **2.138s** se sometió a un protocolo *tio*-Mitsunobu para obtener el tioacetato (**2.141s**, **esquema 89**).¹⁵⁹ De forma gratificante encontramos que el grupo amino no interfirió de forma notable en la reacción, aunque el rendimiento fue moderado, no encontramos evidencia de producto(s) de alquilación o acilación sobre la amina en los crudos de reacción.



Esquema 89 Reacción tipo *tio*-Mitsunobu sobre el alcohol bencílico **2.138s** para acceder al tioacetato **2.141s**

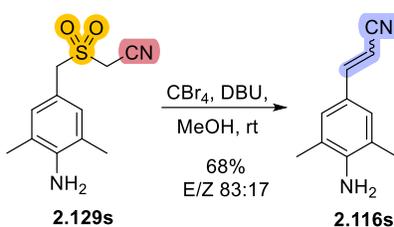
Con el tioacetato **2.141s** en nuestra posesión, seguimos la secuencia de alquilación/oxidación que hemos descrito para otros ejemplos y así acceder a la sulfona precursora (**2.129s**, **esquema 90**). El control del tiempo en el paso de oxidación fue crucial para evitar que la formación un subproducto no identificado, el cual se formaba por tiempos prolongados de reacción. El control de los equivalentes del oxidante (Oxone[®]) también fue un factor determinante para llevar a buen término la reacción, definiendo que 1 hora y 2 equiv. de oxidante eran óptimos.



Esquema 90 Secuencia de alquilación – oxidación sobre el tioacetato **2.141s** para acceder a la sulfona **2.129s**.

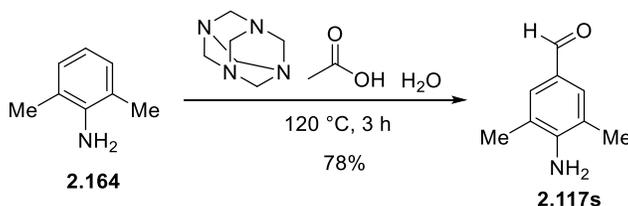
¹⁵⁹ Schulze, O.; Voss, J.; Adiwidjaja, G.; Olbrich, F. *Carbohydr. Res.* **2004**, 339, 1787–1802.

Finalmente, conseguimos acceder al fragmento vinil nitrílico de la rilpivirina sin contratiempos y con una estereoselectividad destacada (**esquema 91**).



Esquema 91 Estrategia sintética para la síntesis del fragmento vinil nitrílico de la rilpivirina.

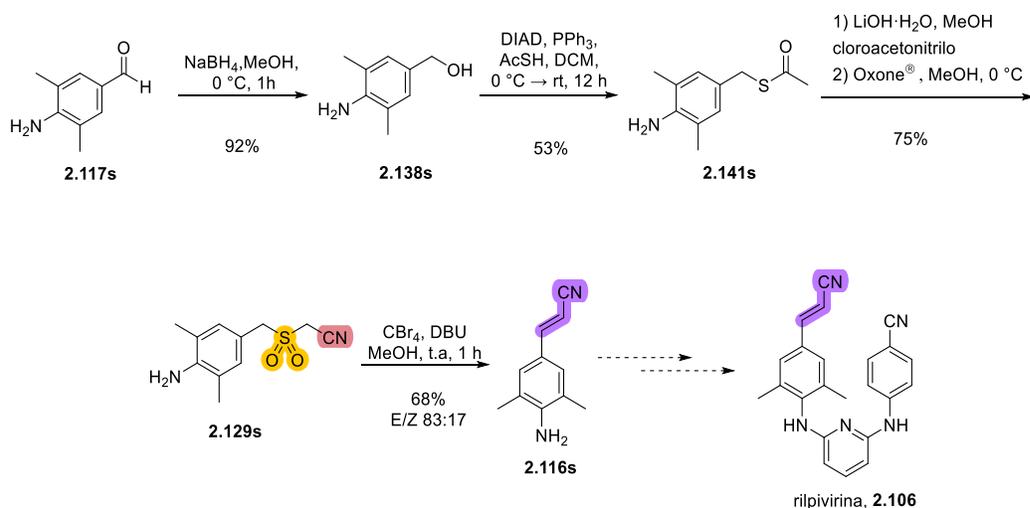
Una vez teniendo la prueba de concepto de la olefinación utilizando la sulfona **2.129s**, que presenta un grupo amino libre, y además con buena estereoselectividad, optimizamos la ruta sintética para proponerla libre de metales de transición y contribuir con un planteamiento sintético de mayor relevancia. Estaba reportado en la literatura un procedimiento que permite la *para*-formilación de anilinas 2,6-dialquiladas.¹⁶⁰ Decidimos extrapolar las condiciones encontradas para la conversión de la 2,6-diisopropilanilina al 4-amino-3,5-benzaldehído bajo catálisis ácida en presencia de hexametilentetramina. Teníamos reservas de que el procedimiento resultara exitoso, dado que los grupos isopropilo flanco en la reacción reportada eran de mayor demanda estérica que los metilos del sistema de estudio de la rilpivirina. Afortunadamente, no se presentaron inconvenientes puesto que fue posible obtener el benzaldehído **2.117s** a partir de la anilina en un buen rendimiento bajo las condiciones descritas por Taddaki con el procedimiento mencionado (**esquema 92**).



Esquema 92 Formilación de la anilina **2.164**

¹⁶⁰ Kimiyuki, S.; Katsumi, K.; Yukihiro, S.; Toru, M.; Chiyoka, O.; Toshiyuki, E.; Mitsuteru, H.; Taddaki, O. *Novel Cyclic Diamine Compounds and Medicine Containing the Same*. US2004038987A1, 2004.

La implementación del paso de formilación de **2.164** nos llevó a evitar por completo el uso de metales de transición en la síntesis del fragmento de vinilnitrilo de la rilpivirina (**2.116s**). La reducción del aldehído **2.117s** se realizó con NaBH₄ (esquema 93, cf. esquema 73) lo cual, al contrastarla con las metodologías involucradas en las rutas anteriormente reportadas (ver esquemas 85 y 86), pone en manifiesto la relevancia de la ruta sintética desarrollada (esquema 93).

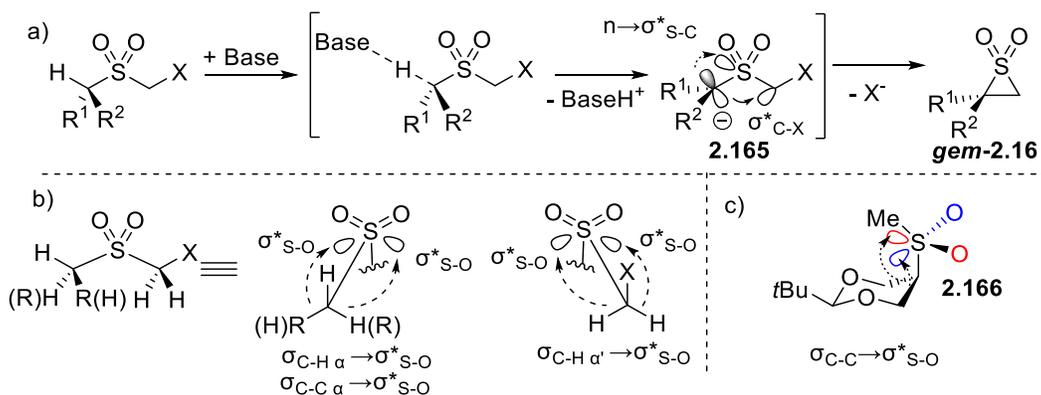


Esquema 93 Síntesis formal de la rilpivirina a través de la preparación del fragmento vinilnitrílico (**2.116s**), libre de metales de transición.

2.5.3 Estudio mecanístico de la reacción de olefinación de sulfonil nitrilos

El estudio mecanístico de la reacción de olefinación Ramberg-Bäcklund para la síntesis de acrilonitrilos tuvo como apoyo principal cálculos con teoría de funcionales de la densidad (DFT por sus siglas en inglés). Una consideración esencial para iniciar con la evaluación *in silico*, se basó en el conocimiento previo del estado de transición W-planar (**2.165** \rightarrow **2.16**, esquema 94a).⁸⁹ El estado de transición W-planar es privilegiado en el sentido práctico de la formación de la episulfona intermediaria (e.g., *gem*-**2.16**), porque presenta el máximo traslape del par electrónico libre del producto de desprotonación (carbanión, región nucleofílica) con el orbital $\sigma^*_{\text{C-X}}$. Además, Wolfe *et al.* sugirió que la conformación del carbanión **2.165** también está favorecida, al menos en parte, por una estabilización secundaria por deslocalización electrónica que resulta de una donación desde el par electrónico

libre del carbanión hacia el orbital σ^*_{S-C} .¹⁶¹ La conformación W-planar que precede al respectivo estado de transición de formación de la episulfona también presenta interacciones secundarias como la hiperconjugación de los sistemas σ_{C-H} con los orbitales σ^*_{S-O} (**esquema 94b**). Hasta donde sabemos, tal fenómeno hiperconjugativo, aunque es completamente anticipable, no ha sido mencionado en la literatura. Sin embargo, Juaristi y Notario atribuyeron a una interacción hiperconjugativa similar ($\sigma_{C-C} \rightarrow \sigma^*_{S-O}$) la estabilización de una conformación “metil-endo” en el *cis*-2-*ter*-butil-5-(metilsulfonyl)-1,3-dioxano (**2.166**, **esquema 94c**),¹⁶² con lo cual podemos intuir que la hiperconjugación $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{S-O}$ que se presenta en la conformación W-planar es completamente plausible (además de también la ya citada $\sigma_{C-C} \rightarrow \sigma^*_{S-O}$).



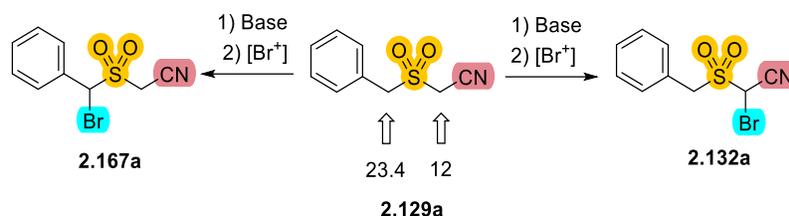
Esquema 94 a) El estado de transición W-planar (con alta similitud con el carbanión **2.165**) precede a la formación de la episulfona **gem-2.16** en la reacción de olefinación de Ramberg-Bäcklund. Su conformación muestra un traslape efectivo entre un par electrónico no enlazante -producto de desprotonación- y el orbital σ^*_{C-X} ; b) Proyecciones que ilustran posibles hiperconjugaciones α de los enlaces C-H (y C-C) con orbitales σ^*_{S-O} . b) Modelo de Juaristi y Notario destacando un fenómeno de hiperconjugación $\sigma_{C-C} \rightarrow \sigma^*_{S-O}$ que favorece la conformación metil-endo en una ax-metilsulfona sobre anillo dioxánico.

Como ya se anticipó en las secciones anteriores, consideramos como punto de partida a la especie α -ciano bromada **2.132a**. El metileno activo α -ciano, en el precursor **2.132a**, es intuitivamente más ácido en comparación con el metileno de la posición bencílica (**2.167a**, **esquema 95**). Existen considerables diferencias en los valores de pKa entre un metileno α -ciano con un α -fenilo (ambos flanqueados

¹⁶¹ a) Wolfe, S.; Rauk, A.; Csizmadia I. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 1567-1569. b) Wolfe, S.; Stolow, A.; LaJohn, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4071-4074.

¹⁶² Juaristi, E.; Notario, R. *Struct. Chem.* **2013**, 24, 1855-1862.

por un sulfonilo), presentando entre sí una diferencia cuantitativa de 11.4 unidades (cf. pKa de metileno α -SO₂, α -Ph= 23.4, pKa de metileno α -SO₂, α -CN = 12).^{163,164}



Esquema 95 Dos posiciones ácidas (α -ciano y α -fenilo) y sus correspondientes valores de pKa (12 y 23.4, respectivamente) que pueden funcionalizarse en la primera etapa de la RBR (bromación).

Experimentalmente, nos propusimos verificar a través de experimentos de intercambio isotópico (deuterio, ²H), la reactividad de las posiciones metilénicas hacia la base (DBU). La identidad de los protones y carbonos metilénicos (α y α') se determinó inequívocamente a través de experimentos de RMN-¹H, ¹³C, HSQC y HMBC (**figura 12**). Una primera observación fue que al momento de efectuar simplemente la disolución de **2.129a** en metanol-*d*₁ (MeOD), se presentó un intercambio parcial de los protones α -ciano sin la participación de ningún tipo de base.

¹⁶³ Bordwell, F. G.; Van Der Puy, M. Vanier, N. R. *J. Org. Chem.* **1976**, *41* (10), 1883-1885.

¹⁶⁴ Matthews, W. S.; Bares, J. E.; Bartmess, J. E.; Bordwell, F. G.; Cornforth, F. J.; Drucker, G. E.; Margolin, Z.; McCallum, R. J.; McCollum, G. J.; Vanier, N. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97* (24), 7006-7014.

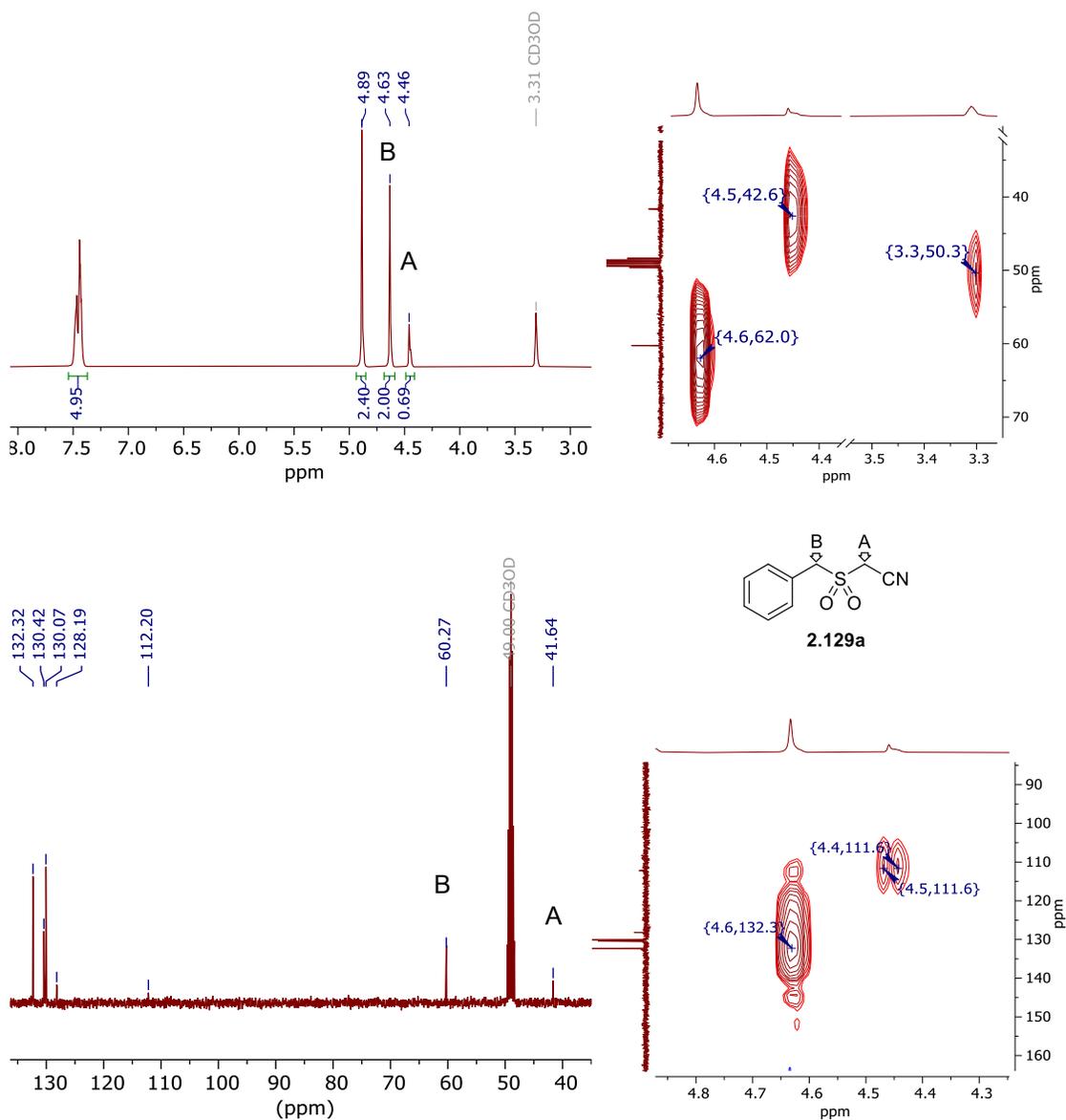


Figura 12 Espectros de RMN-¹H (arriba, izq) y ¹³C (abajo, izq) del modelo **2.129a** mostrando las señales correspondientes a protones y carbonos α-ciano (4.46, 41.64 ppm respectivamente) y α-fenilo/bencílicos (4.63, 60.27 ppm respectivamente) a t < 1 min (+ tiempo de ejecución de los experimentos: ~10 mins). La asignación fue asistida a través de experimentos HSQC (arriba, der) y HMBC (abajo, der). Obsérvese un abatimiento de la señal en 4.46 ppm (y también en 41.6 en ¹³C) por presentar el intercambio de 1H por ²H (deuterio), aún en ausencia de base. La señal desaparece en un lapso de ~30 mins.

Al exponer a la molécula modelo a la base (DBU) en metanol-*d*₄, las señales de ambos metilenos se abatieron por completo, inclusive con cantidades subestequiométricas (10% mol) de base respecto al sustrato **2.129a**. Lo anterior evidencia que la base era apta para entrar en equilibrios ácido-base de Brønsted con ambas posiciones ácidas (α-ciano y bencílica, **figura 13**).

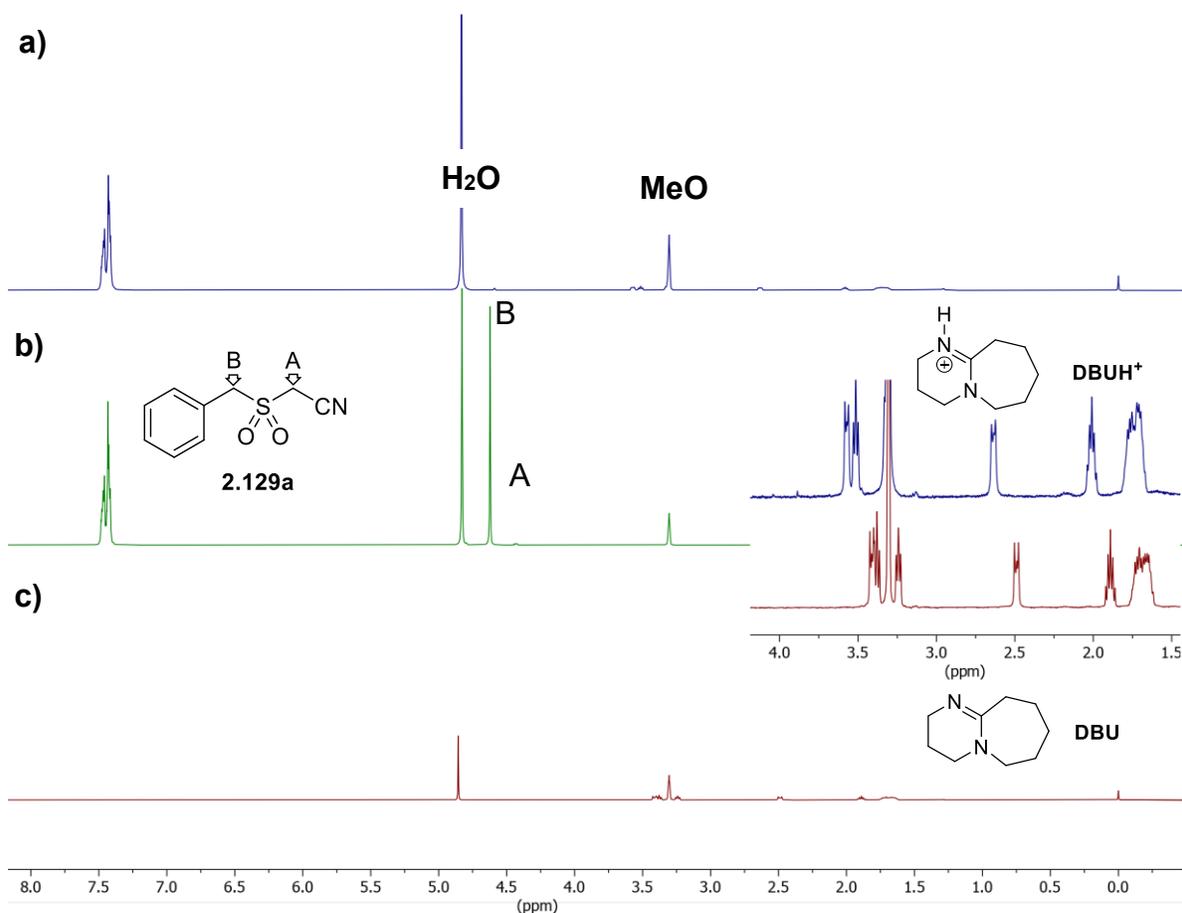


Figura 13 a) Espectro de la exposición de **2.129a** a DBU (10% mol) donde se revela la pérdida de ^1H de ambas posiciones α a sulfonilo a $t < 1$ min (arriba). b) Espectro de referencia de **2.129a**, sin base, a 30 mins de exposición a metanol- d_4 (en medio). c) DBU en metanol- d_4 0.13 M.

El hecho de que la especie **2.129a** presentaba dilución de protio en tiempos muy cortos, nos arrojaba incertidumbre sobre la especie bromada que operaría en la reacción de olefinación de Ramberg-Bäcklund (**ver esquema 95**), a pesar de que se observaba una preferencia cinética por la desprotonación α -ciano. Consideramos fundamental las exploraciones *in silico* de dos escenarios donde el sustrato de partida para participar en la formación de la especie clave episulfónica fuera la especie bromada α -ciano (**2.132a**) o α -fenilo (**2.167a**, **ver esquema 95**); esto constituiría la primera parte del mecanismo. La segunda parte sería formalmente la olefinación de Ramberg-Bäcklund partiendo de la(s) especie(s) bromada(s).

El nivel de teoría elegido fue B3LYP¹⁶⁵/6-31g(d).^{162,166}. Este nivel de teoría que incluye funciones de polarización difusa (d) en los átomos pesados, es más grande y mejorada que una más simple como podría ser B3LYP/6-31g. El utilizar funciones *d* adicionales en los átomos de hidrógeno, puede ser útil en cálculos de modelaje de sistemas que involucran enlaces de hidrógeno, y reacciones relacionadas como procesos ácido-base de Brønsted. Por lo tanto, estas funciones adicionales permiten describir mejor las interacciones entre los electrones de los átomos y mejorar la precisión de las energías de los estados de transición, esenciales para calcular la termoquímica de los estados estacionarios y puntos de silla, y así determinar las energías de activación con lo cual podríamos explicar detalladamente el mecanismo de reacción y otras características, como lo es la estereoselectividad. Este nivel de teoría añade funciones de polarización a átomos pesados, lo cual es útil dado que ejemplares con átomos de azufre (S) y bromo (Br) están presentes. Los cálculos también incluirán nativamente el modelo de solvatación basado en densidad (SMD¹⁶⁷ por sus siglas en inglés). Este modelo se utiliza en cálculos de química computacional para tener en cuenta efectos de solvatación en sistemas moleculares, de esta manera se calcula la energía libre de solvatación de una molécula (parámetro que estima la energía liberada o absorbida cuando una molécula se disuelve en un disolvente determinado). Por lo tanto, SMD puede ser benéfico en cálculos que involucren moléculas que están en solución como lo es el caso de las especies involucradas en la reacción de Ramberg-Bäcklund en metanol.

Por otro lado, fue necesario utilizar el algoritmo de Inversión Directa de Geometría en el Subespacio Iterativo (GDIIS,¹⁶⁸ por sus siglas en inglés), para lograr la convergencia en los cálculos que involucran tanto a la molécula modelo (**2.129a**) como la base (DBU). GDIIS es una técnica avanzada de optimización iterativa, que ofrece ventajas significativas para abordar los desafíos que plantean sistemas complejos que presentan múltiples interacciones. Este algoritmo facilita la

¹⁶⁵ Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J. *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 11623–11627.

¹⁶⁶ Tirado-Rives, J.; Jorgensen, W. L. *J. Chem. Theory Comput.* **2008**, 4, 297-306.

¹⁶⁷ a) Bursch, M.; Mewes, J. -M.; Hansen, A.; Grimme, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, 61, e202205735. b) Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B* **2009**, 113, 6378– 6396.

¹⁶⁸ Császár, P.; Pulay, P. *J. Mol. Struct.* **1984**, 114, 31-34.

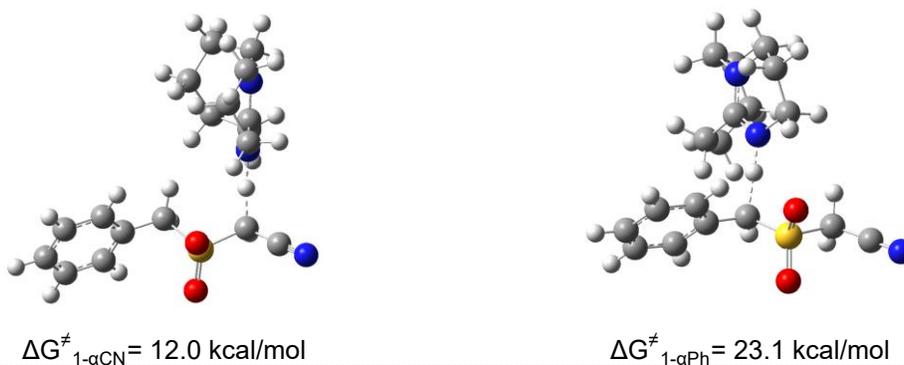
exploración de una superficie de energía potencial (PES) de alta dimensionalidad mediante el ajuste iterativo de las coordenadas de las entidades moleculares involucradas. Al minimizar de forma iterativa la energía total del sistema, el GDIIIS permite identificar la geometría más favorable desde el punto de vista energético, lo que conlleva a la convergencia de los cálculos. Como ya se anticipó, la presencia de la DBU (y otros fragmentos moleculares pequeños, como el SO₂), involucra interacciones que introducen complejidades adicionales que impactan en las barreras de energía potencial. En especial, la DBU puede dar lugar a interacciones iónicas o asociativas con la molécula modelo, lo que conduce a canales de reacción intrincados y horizontes de energía potencial complejos. Al utilizar GDIIIS, los cálculos pueden navegar eficientemente en los panoramas complejos de los sistemas como los que plantea nuestro estudio, por lo que la implementación del GDIIIS fue indispensable para lograr la convergencia en muchos de los cálculos de optimización.

La experimentación sobre intercambio isotópico evidenció que, si bien el centro α -ciano era altamente lábil al intercambio (consecuencia de la doble activación por parte de los grupos ciano y sulfonilo), la posición bencílica también era *fácilmente* activable una vez que la base se encontraba en el medio de reacción. Como ya se anticipó anteriormente, se procedió a evaluar la primera parte que consistió en la bromación de la especie modelo **2.129a**. La metodología de trabajo, consistió en explorar la superficie de energía potencial tomando como punto de partida, a los estados estacionarios resultado de colocar a la DBU en la proximidad de los centros α -ciano y α -fenilo (posición bencílica). Posteriormente, se efectuaron exploraciones modoredundantes¹⁶⁹ de las respectivas desprotonaciones, con lo cual se obtuvieron estructuras candidatas que fueron optimizadas posteriormente a través del algoritmo TS-Berny. Este algoritmo se implementa mediante la selección de un conjunto de puntos de la superficie de energía potencial (PES) y la aplicación de un

¹⁶⁹ En química computacional, una exploración modo redundante se refiere a una técnica de cálculo que implica la variación controlada y sistemática de parámetros geométricos específicos, como ángulos de enlace o longitudes de enlace, en una molécula o sistema químico. Esta técnica se utiliza para analizar y estudiar múltiples conformaciones o estructuras de manera exhaustiva, con el objetivo de evaluar la energía, la estabilidad y las propiedades de un sistema. Es especialmente útil para determinar estructuras de energía mínima y caracterizar estados de transición.

método de optimización no lineal para encontrar un punto de silla.¹⁷⁰ Las barreras de activación¹⁷¹ de los estados de transición óptimos que se encontraron para las desprotonaciones α -ciano y α -fenilo ($\Delta G^\ddagger_{1-\alpha\text{CN}}$ y $\Delta G^\ddagger_{1-\alpha\text{Ph}}$) fueron de 12.0 y 23.1 kcal/mol, lo cual denota una contribución cinética *crucial* del papel de la base en la selectividad de la reacción (**figura 14a**). Por otro lado, las estructuras resultantes a través de los cálculos de coordenada intrínseca de reacción (IRC) conducen a las especies desprotonadas (**figura 14b**) cuyas energías son completamente congruentes con los valores de pKa conocidos para ambas posiciones ácidas. Es interesante que las unidades carbaniónicas, estando asociadas al ácido conjugado de la DBU (DBUH⁺), muestran piramidalización; con un ángulo torsional¹⁷² para el carbanión α -ciano de $\varphi_{\text{CN}} = 39.8^\circ$ y de $\varphi_{\text{Ph}} = 47.0^\circ$ para el carbanión α -fenilo.

a)



b)

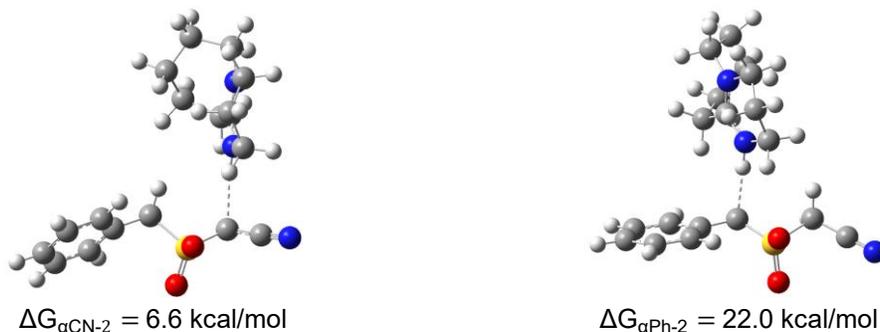


Figura 14 a) Estructuras de estados de transición de la desprotonación α -ciano (izquierda) y α -fenilo (derecha) con sus energías relativas¹⁷¹ que muestran la preferencia cinética por la desprotonación α -ciano. b) Estados estacionarios correspondientes a los carbaniones α -ciano (izquierda) y α -fenilo

¹⁷⁰ Schlegel, H. B. J. *Comp. Chem.* **1982**, 3, 214-218.

¹⁷¹ La referencia de energía cero se definió considerando a la suma de las energías de las estructuras optimizadas de la molécula modelo **2.129a** y de la conformación más estable de la DBU.

¹⁷² Ángulo que describe la desviación del sustituyente ciano o fenilo del plano descrito por el C-carbaniónico y los otros dos sustituyentes (de tener un carbanión completamente plano, $\varphi = 0^\circ$).

(derecha) con sus energías asociadas que ilustran la preferencia termodinámica por la desprotonación α -ciano.

Así, y tal como lo habíamos anticipado, la termoquímica obtenida con el nivel de teoría B3LYP/631g-(d)-SMD(MeOH) indicaba una marcada preferencia, tanto cinética como termodinámica, por la formación del anión α -ciano. Aún así, investigamos la posibilidad de generar el α -fenil carbanión a través de una transferencia de protón intramolecular. Es de conocimiento general que estados de transición de 4-miembros, correspondiente a la transferencia de protón α -ciano a α -fenilo, no están favorecidos debido a la tensión estérica y angular que se presenta.¹⁷³ La energía relativa del estado de transición de la transferencia intramolecular de protón en **2.129a** fue considerablemente alta: $\Delta G_{\text{TS-}\alpha\text{-transf-intra}} = 46.6$ kcal/mol (**figura 15**). Por otro lado, también exploramos la transferencia electrónica intermolecular arrojando una energía relativa también alta: $\Delta G_{\text{TS-}\alpha\text{-transf-inter}} = 27.2$ kcal/mol.

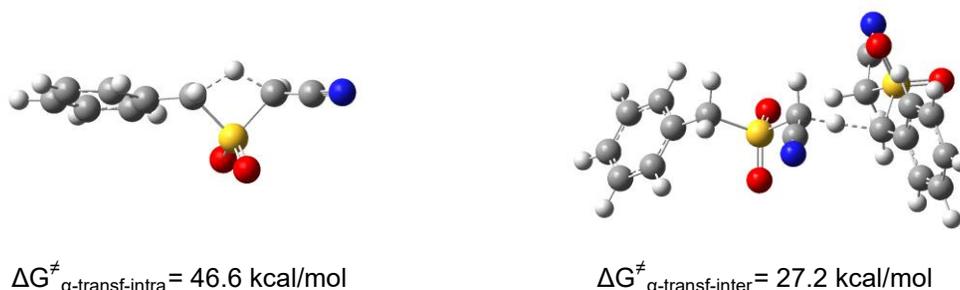


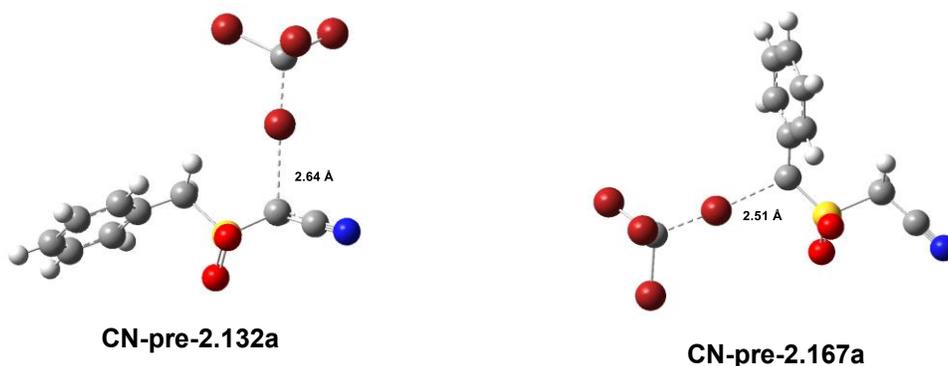
Figura 15 Estados de transición (y sus energías relativas) de la transferencia de protón intramolecular (izq) e intermolecular (der).

El siguiente paso fue la modelación del *quenching* electrofílico de los respectivos carbaniones con CBr_4 , el último funcionando como donador de bromo electrofílico. Observamos que posicionar a un bromo a 2.5 Å de los respectivos carbaniones, seguido de su respectiva optimización, conduciría a estados estacionarios donde el bromo se mantendría entre 2.6 y 2.5 Å (**CN-pre-2.132a** y **CN-pre-2.167a**, **figura 16a**). Lo mismo sucedió al colocar uno de los bromos pertenecientes al CBr_4 a 3 Å para la bromación del carbanión α -ciano. La distancia $\text{C}_{\text{carbanion}}\text{-Br}_{\text{CBr}_4}$ nos pareció intuitivamente razonable desde un punto de vista de interacción débil, puesto que

¹⁷³ Aggarwal, V. K.; Fulford, S. Y.; Lloyd-Jones, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1706-1708.

esperábamos encontrar una barrera cinética para que los átomos de bromo finalmente residieran con una distancia de enlace C-Br de 1.96-1.98 Å, la cual es la que se presenta en las moléculas bromadas (**2.132a** y **2.167a**, **figura 16b**). Sin embargo, exploraciones modoredundantes aproximando el átomo de Br al respectivo átomo de C en los estados estacionarios encontrados (para así localizar estructuras candidatas a TSs de la formación de las especies **2.132a** y **2.167a**) no dieron el resultado esperado (perfil de energía con máximo de energía), y en cambio, se observaron aumentos de energía sin localizar algún mínimo. Así, se determinó que la asociación del CBr₄ con los respectivos carbaniones ocurría a través de un proceso *sin barrera* energética.

a)



b)



Figura 16 a) Estados estacionarios resultantes de aproximar el CBr₄ a los carbaniones α -ciano (izq) y α -fenilo (der) (**CN-pre-2.132a** y **CN-pre-2.167a**). b) Especies con átomos de bromo instalados covalentemente α -ciano (izq, **2.132a**) y α -fenilo (der, **2.167a**). Obsérvese la diferencia en longitudes de enlace con las especies de la **figura 16a**. Exploraciones modoredundantes de aproximación de los átomos de bromo hacia los carbonos α de las especies **CN-pre-2.132a** y **CN-pre-2.167a** no conducen a las especies **2.132a** y **2.167a**.

Lo anterior sugería que en las condiciones experimentales, a su vez extrapoladas a la modelación *in silico*, proponían la existencia de un complejo de bromo *ato*, lo cual es plausible fundamentado en el conocimiento de la formación de este tipo de

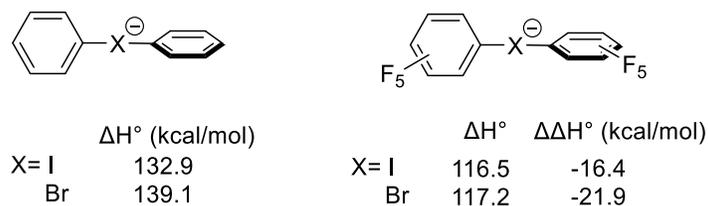
complejos durante reacciones de intercambio halógeno metal. Este tipo de especies fueron así nombradas originalmente por Wittig y Schöllkopf,¹⁷⁴ y a lo largo de los años, se ha encontrado evidencia múltiples veces en estudios posteriores.¹⁷⁵ A principios de este siglo, Wiberg y Bailey revelaron, a través de estudios *in silico*, dos factores fundamentales que estabilizan a los complejos de tipo 10-X-2 *ato* (10-Br-2 en nuestro caso).¹⁷⁶ El primero es el factor de solvatación efectuado por disolventes *Lewis-básicos*, que efectivamente secuestrarían a los cationes de la vecindad del anión-ato (en el caso de los intercambios halógeno-metal un ejemplo sería litio, mientras que en nuestro caso sería el ácido conjugado de la DBUH⁺), previniendo así un colapso del complejo *ato* inducido por el catión. El otro efecto, derivado de las características estructurales del complejo *ato*, es la constitución de los *ligantes alquilo* que presentan como sustituyentes de átomos altamente electroattractores. Evidencia de lo anterior resulta de una energía de estabilización de 16.5 kcal/mol del complejo *ato* bis(pentafluorofenil)yodouro comparado con el complejo *ato* difenilyodouro (nivel de teoría: B3LYP/6-31++g**, **figura 17a**). La diferencia de energía de estabilización fue aún mayor para el caso del complejo bromouro. Además, encontraron un efecto de *colectividad* puesto que la sustitución única de un H por un átomo de F en el complejo *ato* dimetilhalouro ofrece una estabilización de 3 kcal/mol (**figura 17b**), mientras que la sustitución completa de los nueve hidrógenos por flúor, presentan una estabilización de más de 30 kcal/mol. En nuestro caso, se puede evidenciar que la estabilización de los respectivos complejos *ato* derivados de la asociación de **2.129a** y CBr₄ de tipo 10-Br-2 pueden ser resultado de la naturaleza solvatante *Lewis-básica* del metanol como disolvente, así como los grupos altamente electroattractores que decoran a dicho complejo: 3 átomos de bromo en un flanco, así como el grupo sulfonilo y ciano (o fenilo), en el otro (**figura 17c**).

¹⁷⁴ Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Tetrahedron* **1958**, 3, 91-93.

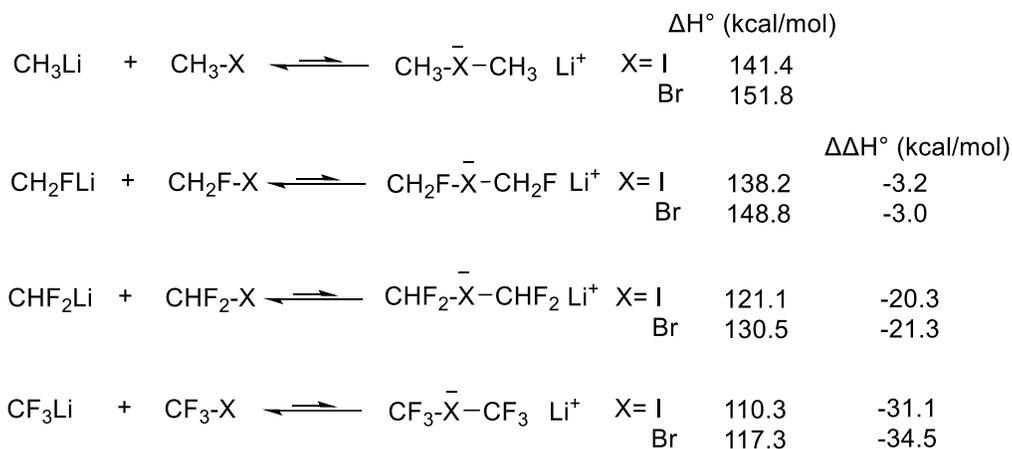
¹⁷⁵ Bailey, W. F.; Patricia, J. J. *J. Organomet. Chem.* **1988**, 352, 1-46.

¹⁷⁶ Wiberg, K. B.; Sklenak, S.; Bailey, W. F. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2014-2021.

a)



b)



c)

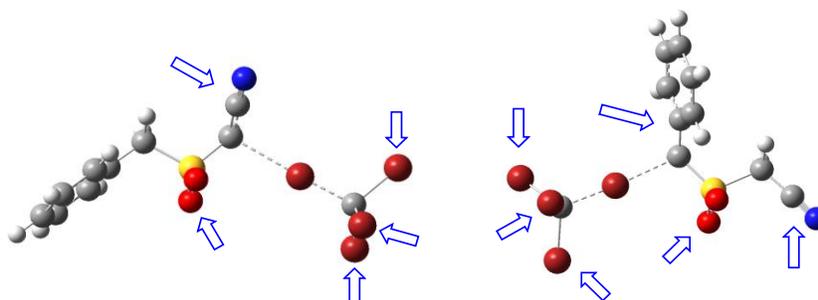


Figura 17 a y b) Estructuras estudiadas *in silico* por Wiberg y Bailey donde se aprecia la estabilización de complejos *ato* tipo 10-X-2 por sustituyentes electronegativos (e.g., F). c) Molécula modelo **2.129a** en asociación con CBr_4 destacando los grupos electroattractores que estabilizan la hipervalencia del Br en los complejos 10-Br-2.

Habiendo encontrado que el colapso de estas especies tipo *ato* no ocurrían de manera espontánea, procedimos a involucrar al ácido conjugado de la base (DBUH^+) durante el proceso de evolución de las especies 10-Br-2 a los derivados bromados α -ciano y α -fenilo. A través de la asistencia de la especie DBUH^+ , encontramos que el colapso de la especie *ato* se encontraba mucho más facilitada para la especie **CN-pre+DBUH-2.167a** (α -fenilo), que para **CN-pre+DBUH-2.132a** (α -ciano, **figura 18**).

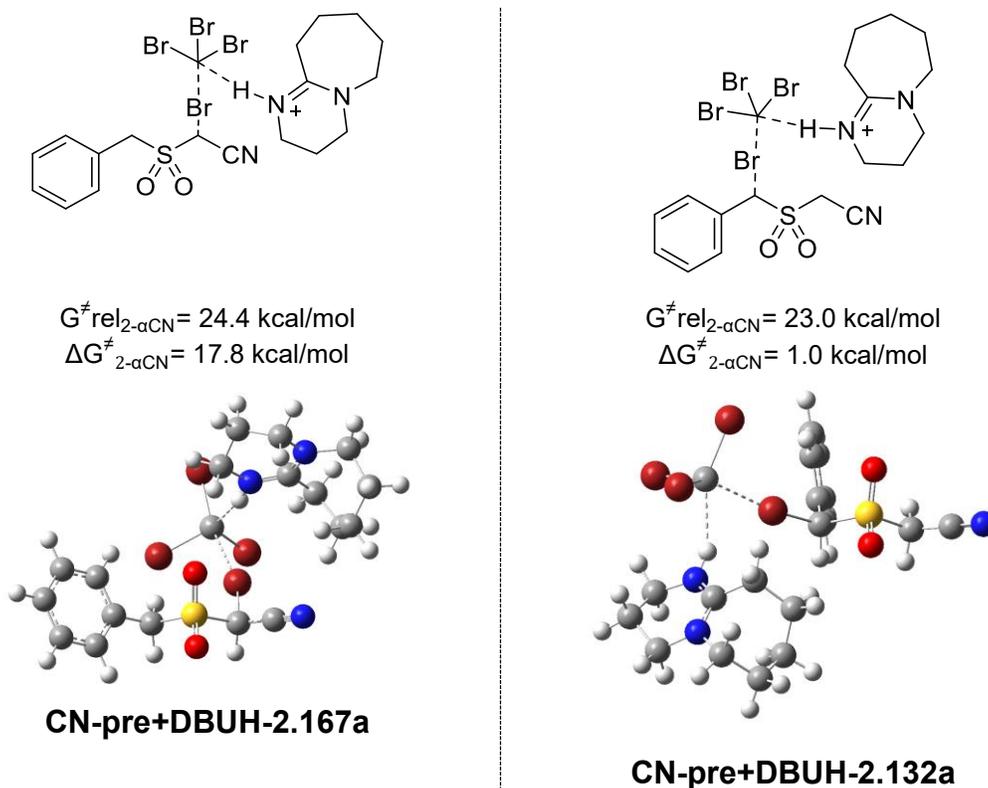


Figura 18 Estructuras transitorias con las energías relativas y las barreras energéticas asociadas (ΔG^\ddagger_2) correspondientes al colapso de las especies 10-Br-2 α -ciano (izq) y α -fenilo (der).

Aunque el paso del colapso del producto de asociación bencílica del carbanión α -fenilo con el CBr_4 resultaba mucho más favorecida cinéticamente que aquella similar para el carbanión α -ciano, la barrera energética de la desprotonación bencílica resultaba la más costosa de cualquiera de los dos caminos. De esta manera, quedó definido que el camino preferente era aquel que transcurre a través de la formación de la especie bromada α -ciano (**2.132a**), presentándose como paso discriminatorio la desprotonación α , cuya barrera para el caso bencílico resultaba la más costosa energéticamente y dirige el canal de reacción con predilección hacia la halogenación α -ciano (**figura 19**).

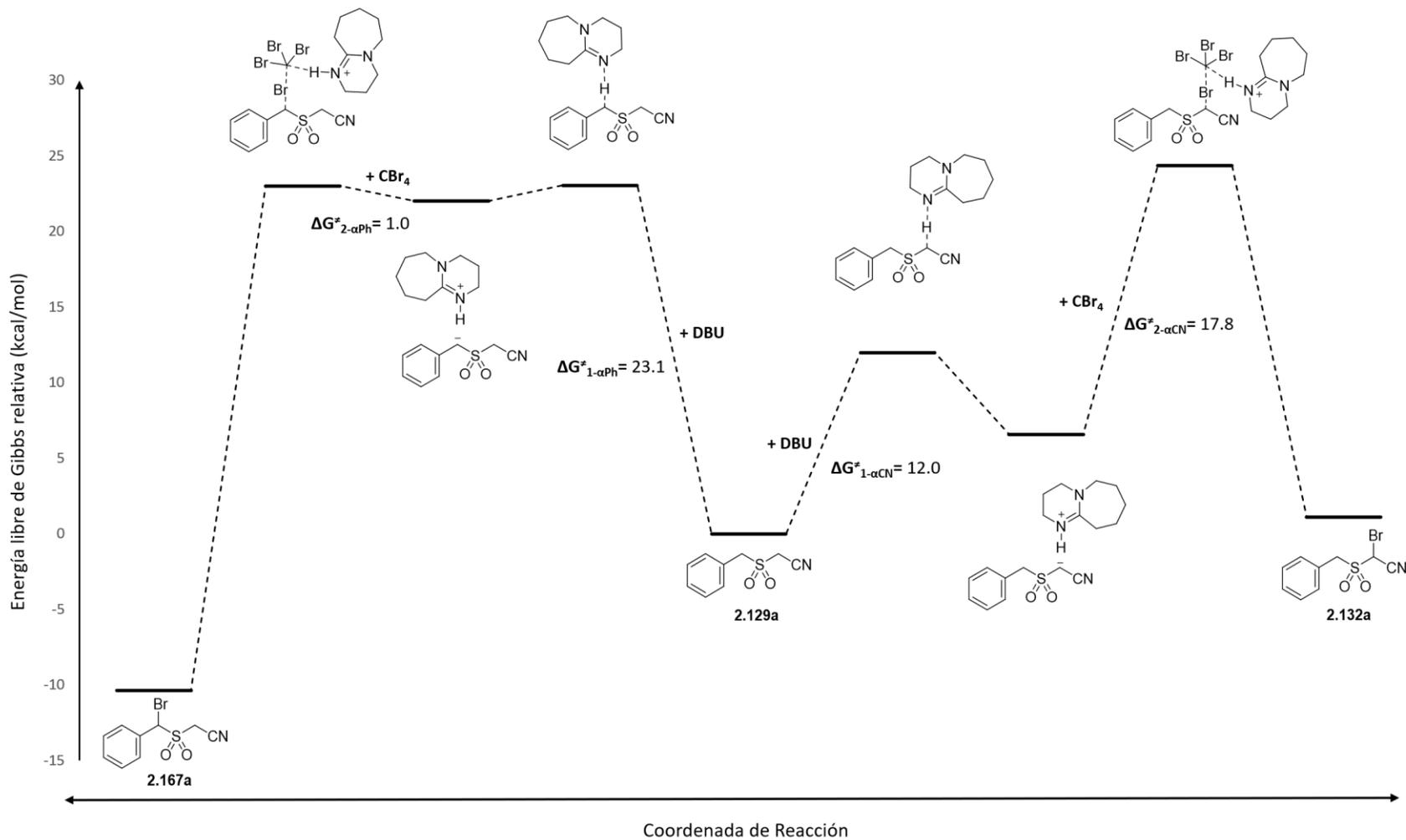


Figura 19 Camino regiodivergente de α -bromación de la molécula modelo **2.129a** mostrando la preferencia *cinética* por la especie α -ciano bromada **2.132a**.

Habiendo trazado el mecanismo para la bromación del modelo **2.129a**, y definiendo una preferencia hacia la especie α -ciano bromada **2.132a**, procedimos a evaluar el paso de desprotonación α -fenilo (bencílico). La diastereotopicidad que se presenta en esta desprotonación es la que conduce a los productos estereoisoméricos **Z-2.116** y **E-2.116** (ver esquema 80). Más adelante se elaborará y justificará el por qué se hizo un análisis conformacional/termoquímico del paso de desprotonación que, en nuestra opinión y basados en el perfil energético completo del mecanismo de olefinación con nuestro sistema, define su estereoquímica principalmente en esta etapa.

El primer escenario lo concebimos en función de las posibles desprotonaciones, basadas en distintas aproximaciones de la base, sobre conformaciones plausibles del modelo **2.129a** (figura 20). La conformación tipo A es aquella que presenta completa alternancia y disposición *anti* periplanar de los enlaces C-H bencílicos respecto a los enlaces S-O, y por lo tanto, hiperconjugación $\sigma_{\text{C-H}} \rightarrow \sigma^*_{\text{S-O}}$; la aproximación de la base ocurriría *gauche* al plano vertical descrito por el enlace C-Br y se anticipa que podría no estar favorecida por no existir estabilización del par electrónico no enlazante (producto de la desprotonación) con el orbital $\sigma^*_{\text{C-Br}}$ (aunque sí podría presentarse en orbitales $\sigma^*_{\text{S-O}}$, figura 20a). Las conformaciones tipo B¹⁷⁷ sí presentarían estabilización por traslape del par electrónico no enlazante del carbanión incipiente con el orbital $\sigma^*_{\text{C-Br}}$, pero presentan congestión estérica parcial de la base hacia el grupo ciano (figura 20b). Las conformaciones tipo C también presentan estabilización incipiente del par electrónico no enlazante del carbanión con el orbital $\sigma^*_{\text{C-Br}}$, y minimiza la repulsión estérica al efectuar una aproximación *distal* (*syn*) al grupo saliente. En términos generales, las barreras de activación de las desprotonaciones oscilaron entre 24 y 17 kcal/mol. Todas las energías de activación de las desprotonaciones tipo A y B resultaban ser considerablemente mayores que aquellas que ocurrían por la misma cara del enlace $\sigma_{\text{C-Br}}$ (conformaciones *pro*-C, figura 20c), que también presentaban una conformación tipo W-planar pero minimizaban contundentemente la repulsión

¹⁷⁷ Sólo se evaluaron posibles aproximaciones correspondientes a una configuración *pro*-Z, dado que en paralelo se evaluaron las conformaciones tipo C, que resultaron más favorables.

estérica del sustrato con la base. Dentro de las desprotonaciones tipo C, aquella que conducía al carbanión *pro-E* (**CN-pro-C-E₁**) resultaba favorecida aproximadamente por 1.7 kcal/mol. Esto último correlaciona adecuadamente con nuestras observaciones experimentales (**ver sección 2.5.1**), puesto que las olefinaciones con las distintas bases que dieron productos de olefinación presentaron estereoselectividades *similares*. Esto en el entendido de que el paso de desprotonación *diastereoselectiva* resultaría el paso lento de la reacción, lo cual fue revelado al estudiar los pasos posteriores del camino mecanístico.

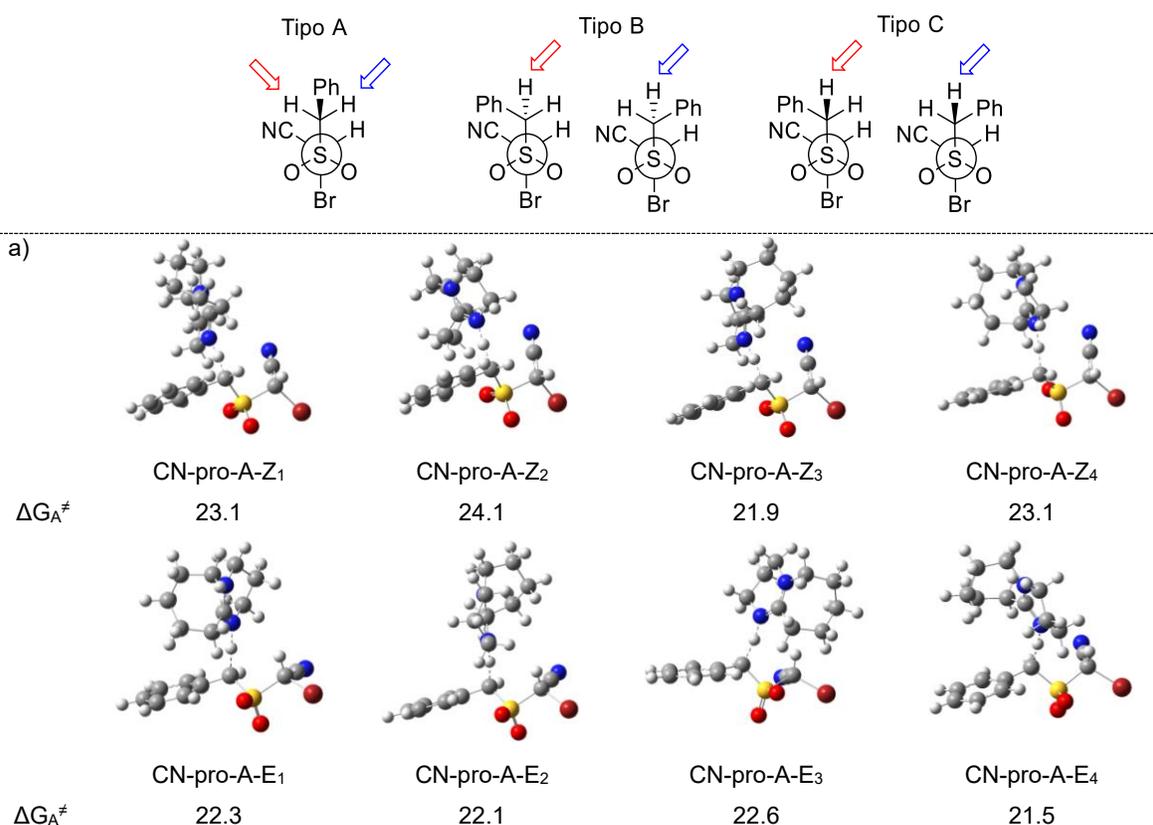


Figura 20 Estructuras y conformaciones de posibles caminos de desprotonación del sustrato α -ciano bromado **2.132^a**. Los canales de desprotonación preferentes (*pro-C*) involucran una aproximación *syn* de la base respecto al grupo saliente.

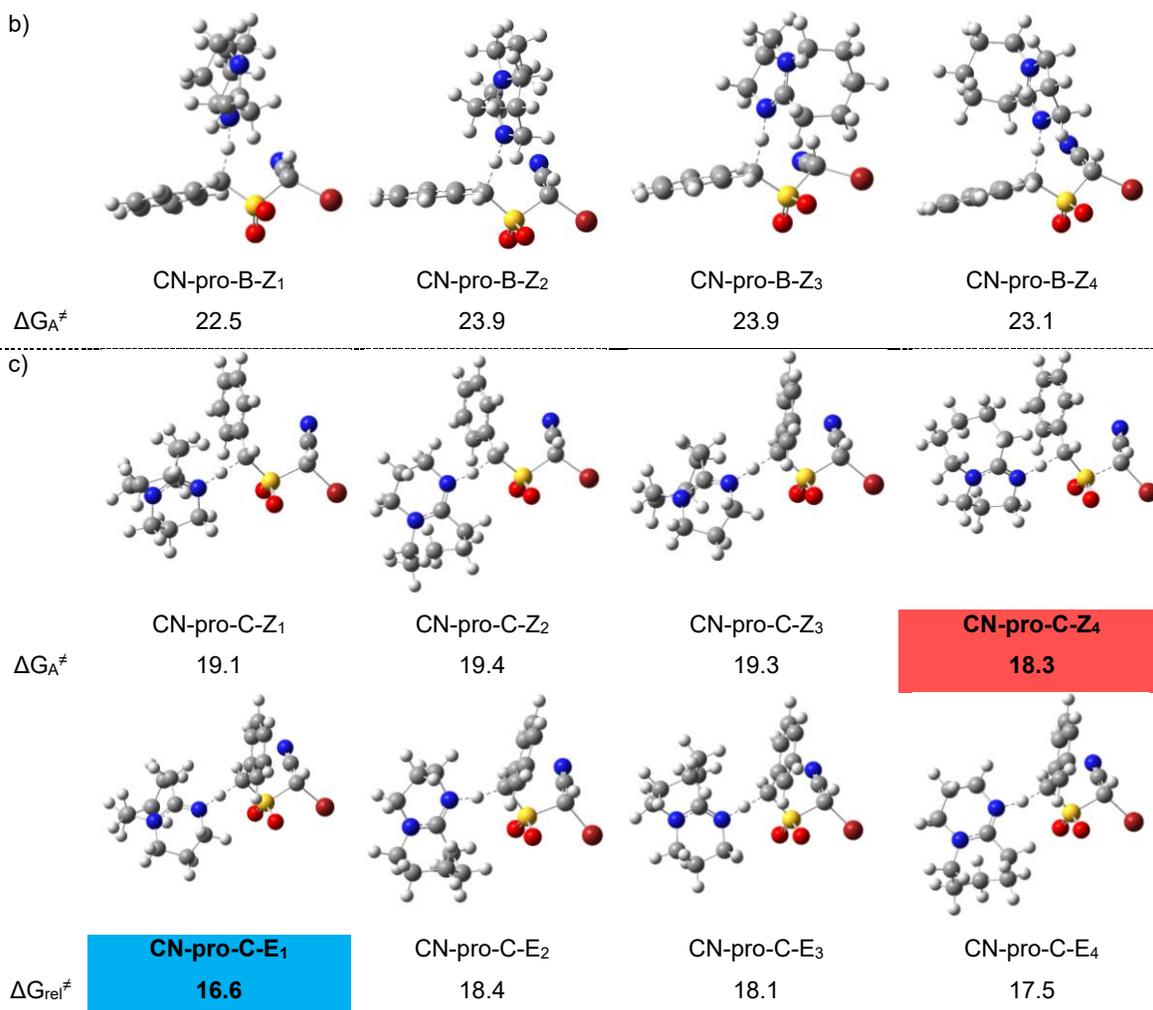


Figura 20 (cont.)

Es un hecho que la reacción se lleva a cabo en un medio altamente solvatante. Esto, en conjunto con el conocimiento derivado de las exploraciones con DFT realizadas hasta el momento y los datos de pKa de los metilenos del sustrato, sugiere que los carbaniones “desnudos” posean la suficiente estabilidad para persistir en el medio de reacción. Por lo tanto, se decidió explorar una posible interconversión de carbaniones pro*E*-pro*Z*. Para ello, se aplicó nuestra metodología estándar para encontrar puntos de silla (escaneo modoredundante seguido de optimización con el algoritmo de Berny). Desafortunadamente, no se logró definir un máximo de energía de interconversión, puesto que el escaneo modoredundante dio lugar a un “salto energético” drástico que indica una barrera energética muy alta y de pendiente considerable. Así, se definió que el uso de DBU lleva preferentemente al carbanión **CN-pro-Z**, el cual está favorecido cinética y termodinámicamente (**figura 21**).

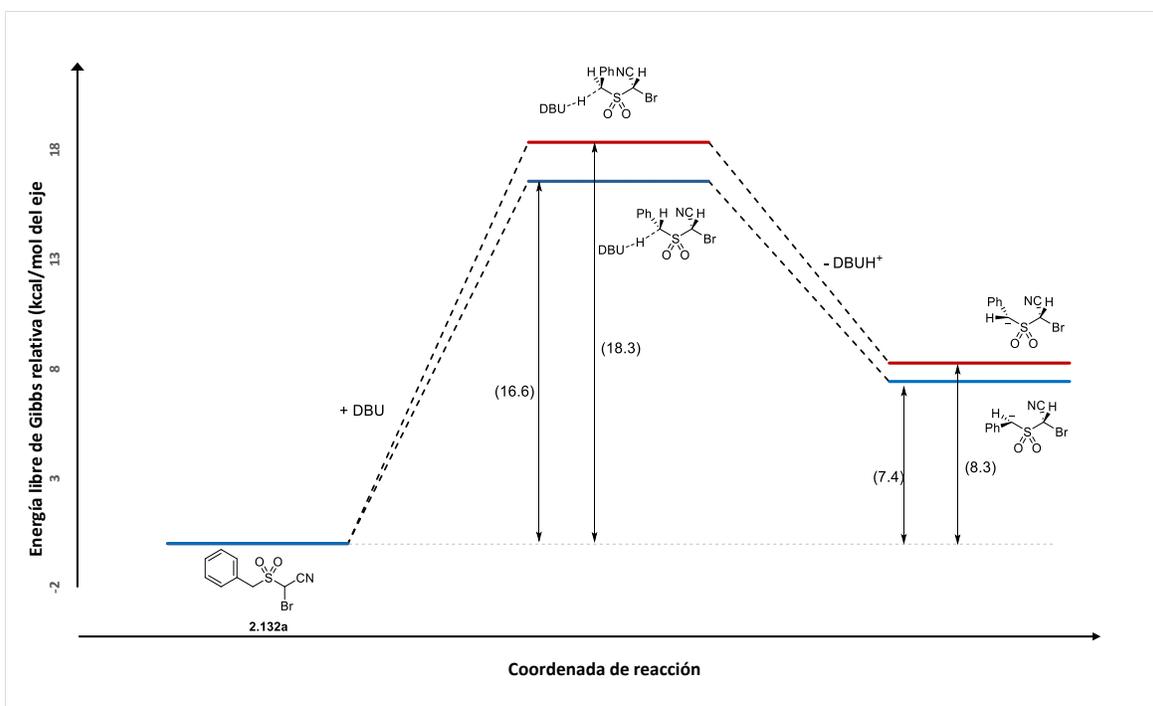


Figura 21 Diagrama de energías estereodivergente de la formación de los carbaniones bencílicos (α -fenilo) de la especie α -ciano bromada **2.132^a**. La preferencia hacia la desprotonación que da lugar al carbanión bromación de la molécula modelo **2.129^a** mostrando la preferencia cinética y termodinámica por la especie α -ciano bromada **2.132^a**.¹⁷⁸

El siguiente paso consistió en evaluar la termoquímica asociada a la formación de las episulfonas pro-E y pro-Z. Originalmente se consideró la formación *directa* de la episulfona con los carbaniones solvatados; sin embargo, observamos que las energías disminuían considerablemente si la DBUH⁺ se trasladaba en la periferia del Br, asistiendo en su expulsión, lo cual es plausible si consideramos el sistema altamente solvatante del medio metanólico. Esta disminución se puede relacionar con un efecto de estabilización por *neutralización* ácido-base entre el bromuro (Br⁻) y la DBUH⁺. De esta manera, evaluamos las distintas aproximaciones y conformaciones del DBU en la periferia del átomo de bromo, para los carbaniones pro-Z y pro-E (**figura 22**). Existieron conformaciones que presentaron asociación de la DBUH⁺ con los oxígenos del sulfonilo y no se presentó asistencia para la expulsión del bromuro, por lo que estas fueron omitidas. Cálculos de IRC fueron

¹⁷⁸ La referencia de energía cero es la energía de la especie α -ciano bromada **2.132a** y una unidad de DBU.

esenciales para localizar con precisión los estados estacionarios antecesores a los correspondientes TSs.

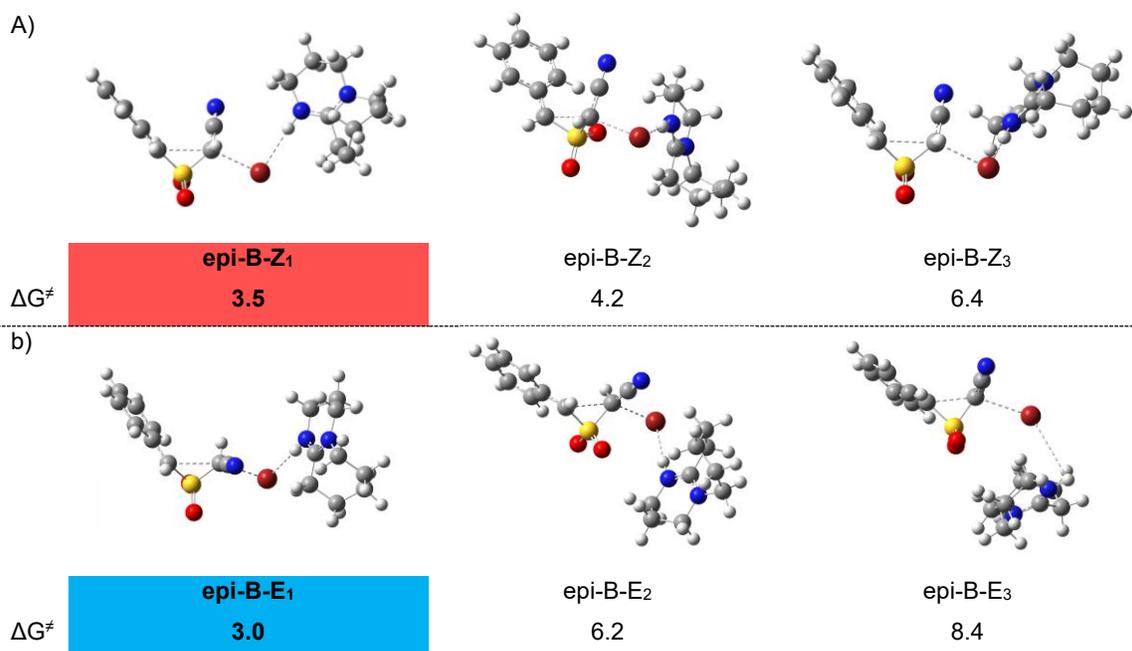


Figura 22. Estados de transición obtenidos a partir de posibles conformaciones y aproximaciones del ácido conjugado (DBUH⁺) en la periferia del grupo saliente (Br⁻). A) Ejemplares que se dirigen a la formación de la episulfona pro-Z; b) ejemplares que se dirigen a la formación de la episulfona pro-E.

Con las consideraciones arriba descritas, la progresión del camino mecanístico muestra que: la barrera energética de las respectivas desprotonaciones *diastereoisoméricas* es considerablemente mayor que el paso de formación de las episulfonas, y que el ácido conjugado de la DBU (DBUH⁺) puede efectuar un papel de asistencia en la expulsión del grupo saliente (Br⁻). Así, aunque el paso de desplazamiento intramolecular que conduce a las episulfonas era *rápido* y no definitorio en la cinética de la reacción, nuevamente se observaba una preferencia cinética por el canal que favorece al estereoisómero *E*, puesto que la barrera energética para acceder a la episulfona pro-*E* fue 0.5 kcal/mol menor que aquella correspondiente a la formación de la episulfona pro-Z (**figura 23**). Como era de esperarse, la episulfona pro-*E* resultaba de menor energía resultado de la menor interacción estérica entre los grupos relevantes (Ph, CN).

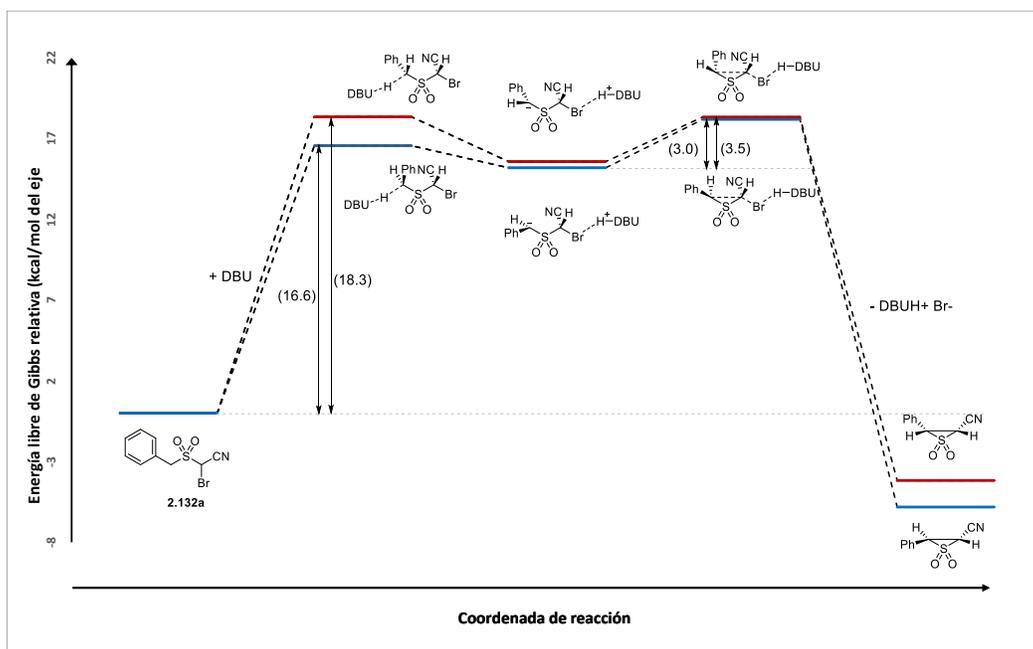


Figura 23 Diagrama de energías estereodivergente de la formación de los carbaniones bencílicos (α -fenilo) de la especie α -ciano bromada **2.132^a** y su evolución correspondiente a las episulfonas **epi-pro-Z** y **epi-pro-E**. En ambos casos, el canal de reacción que va dirigido al estereoisómero E está favorecido cinética y termodinámicamente.

En este punto, surgió la duda sobre una posible equilibración entre las episulfonas pro-Z y pro-E. Para ello, modelamos la interacción de ambas (**epi-pro-E**) y (**epi-pro-Z**) con DBU, y procedimos a evaluar los TS de desprotonación (**TS_{Z-deprot-epi}** y **TS_{E-deprot-epi}**), así como el TS de interconversión entre los carbaniones por distorsión angular. Para nuestro asombro, observamos que la barrera energética de desprotonación de la episulfona pro-Z era relativamente baja (3.4 kcal/mol),¹⁷⁹ y que la barrera energética de la interconversión del carbanión derivado de la episulfona pro-E era de 4.6 kcal/mol, lo cual manifiesta que el equilibrio de desprotonación de la episulfona pro-Z (**epi-pro-Z**) es plausible bajo las condiciones de reacción y por lo tanto la equilibración de epi-pro-Z hacia epi-pro-E es viable, proveyendo así de un elemento adicional que sustenta que la proporción estereoisomérica, que favorece al estereoisómero E, pudiera resultar también de este fenómeno (**figura 24**).

¹⁷⁹ Más adelante se podrá apreciar que la barrera energética del colapso preferente de la episulfona pro-Z resultó ser de 3.7 kcal/mol, lo cual sugiere que el equilibrio de desprotonación de la episulfona pro-Z (**epi-pro-Z**) es completamente plausible bajo las condiciones de reacción.

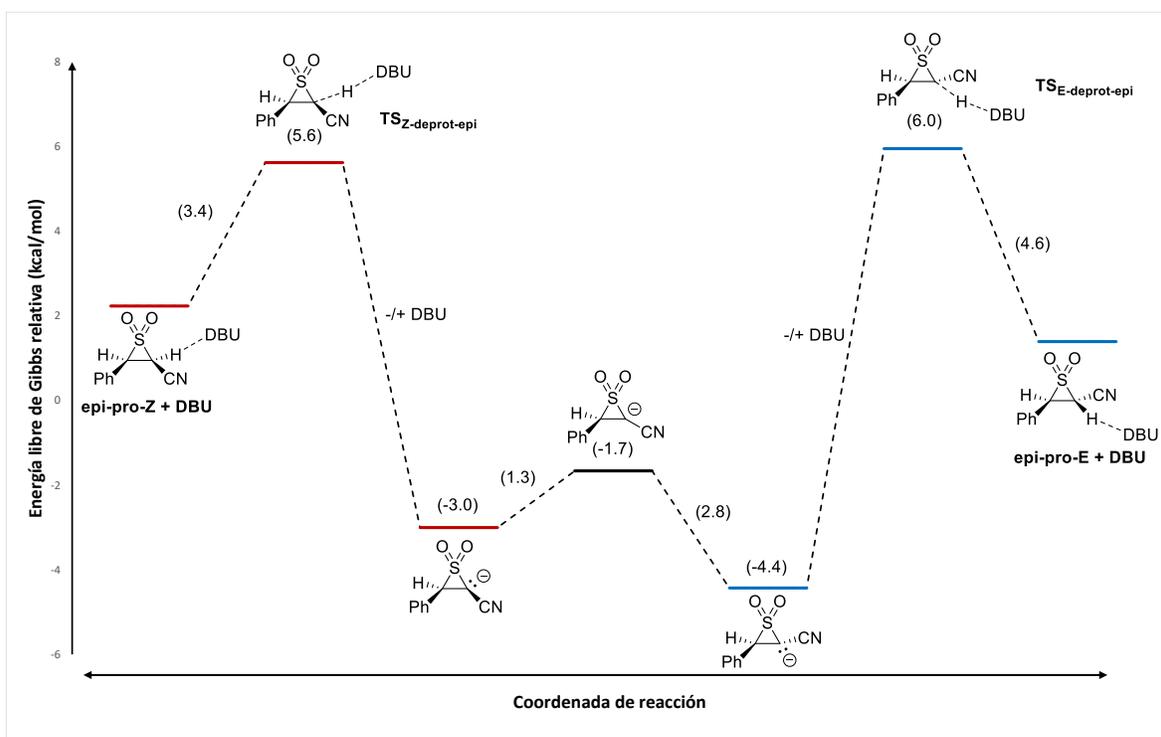
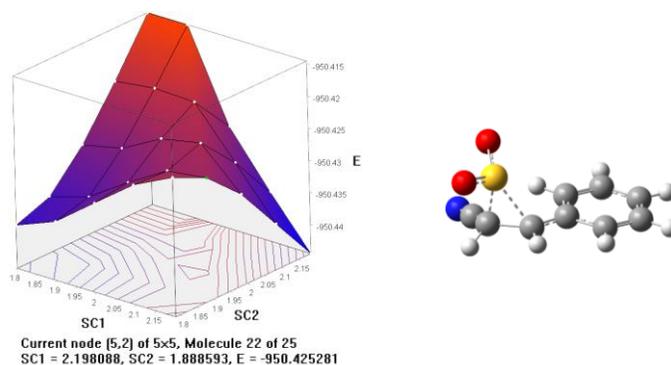
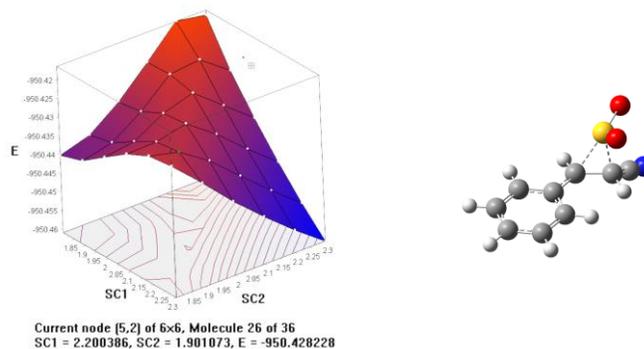


Figura 24 Diagrama de energías que ilustra una posible equilibración entre las episulfonas **epi-pro-Z** y **epi-pro-E** conducentes a los vinilnitrilos **Z-2.116^a** y **E-2.116^a**, favoreciendo al estereoisómero de la formación de los carbaniones bencílicos (α -fenilo) de la especie α -ciano bromada **2.132^a** y su evolución correspondiente a las episulfonas **CN-epi-Z** y **CN-epi-E**. En ambos casos, el canal de reacción que va dirigido al estereoisómero E está favorecido cinética y termodinámicamente.

Por último, quedaba la evaluación del paso de extrusión de SO_2 . Comenzamos el estudio evaluando el proceso retroquelotrópico para acceder a ambos estereoisómeros **Z-2.116^a** y **E-2.116^a**. La obtención de estructuras candidato de estado de transición se realizó mediante un escaneo modoredundante dual sobre las episulfonas “desnudas” **epi-pro-Z** y **epi-pro-E**. Esto nos condujo a un PES donde claramente era posible ubicar estructuras candidato para evaluarlas a través del algoritmo de Verny (**figura 25**), presentando así la evolución de **epi-pro-Z** hacia la olefina **Z-2116^a** con una barrera energética de 6.6 kcal/mol, mientras que para llegar a **E-2.116^a** la barrera energética presentada fue de 6.2 kcal/mol. De nueva cuenta, se presentaba una preferencia cinética hacia el canal de reacción que conduce al producto **E-2.116^a**.



ΔG^\ddagger 6.6 kcal/mol



ΔG^\ddagger 6.2 kcal/mol

Figura 25 PES abarcando puntos de silla de las reacciones de extrusión de SO₂ y estructuras transitorias candidato para la descomposición de las episulfonas **epi-pro-Z** (arriba) y **epi-pro-E** (abajo).

Los estados transitorios arriba descritos, claramente mostraban una escisión *asincrónica* de los enlaces S-C, siendo el enlace bencílico el que presentaba la mayor evolución disociativa en el TS. Así, aplicamos intuición química para evaluar otros posibles escenarios: además de la extrusión retro quelotrópica del SO₂ sobre el carbanión simple (a), también evaluamos un posible involucramiento nucleofílico de la DBU sobre el SO₂ (b), y también la interacción de bromuro (proveniente del DBUH⁺Br) sobre el SO₂ (d) (**figura 26**). Secuencias de dos pasos también se contemplaron; por ejemplo la interacción *anti* de bromuro también proveniente del DBUH⁺Br (d) y ataque *anti* de la DBU sobre la episulfona (e) (**figura 27**).¹⁸⁰ Los estados de transición propuestos fueron elaborados a partir de los estados de transición simples o desnudos (**ver figura 25**), fijando los enlaces *trascendentales*

¹⁸⁰ Se omitió una propuesta de TS en el modo "e" en el canal de reacción hacia el estereoisómero *E* (ataque de DBU al C-bencílico), dado que la exploración modoredundante mostró inaccesibilidad de parte de la base hacia el sitio electrofílico de la episulfona pro-*E*. Fue claro que el impedimento estérico prevaleció, para esta base, en el sistema pro-*E*. Para un ejemplo clásico donde la DBU actúa primordialmente como nucleófilo: Aggarwal, V. K.; Mereu, A. *Chem. Commun.* **1999**, 2311-2312.

(C-C y (2x) C-S de la episulfona), y efectuando aproximaciones de las especies involucradas sus con respectivas optimizaciones. Lo anterior era seguido por una optimización de Berny. En el caso de la aproximación *anti* de la DBU, las estructuras candidato de los estados de transición se obtuvieron mediante exploraciones modoredundantes. Para el caso de los modos (d) y (e), el proceso de pérdida de SO₂ involucra dos pasos, por lo que se estudiaron y se incluyen también TS correspondientes a las β-eliminaciones: sulfonil-desbromación y eliminación sulfonil-DBU, respectivamente.

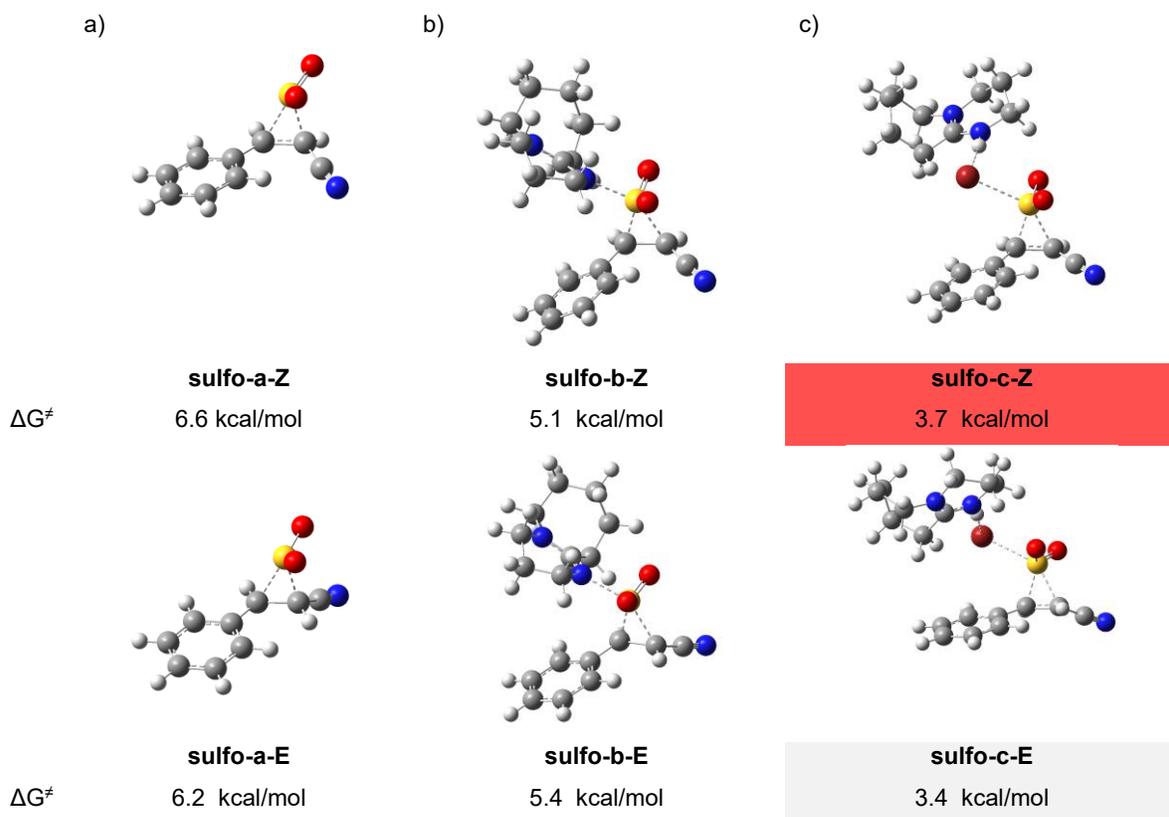


Figura 26 Estados de transición involucrando distintos modos de interacción de especies dentro de la reacción de olefinación, con las episulfonas **epi-pro-Z** y **epi-pro-E**. a) extrusión de SO₂ *directo* sin intervención de otras especies; b) extrusión de SO₂ asistida por DBU. c) extrusión de SO₂ asistida por bromuro. En azul se marca el escenario cinéticamente más favorable para el camino que conduce a la olefina **Z-2.116a** (cf. figura 26).

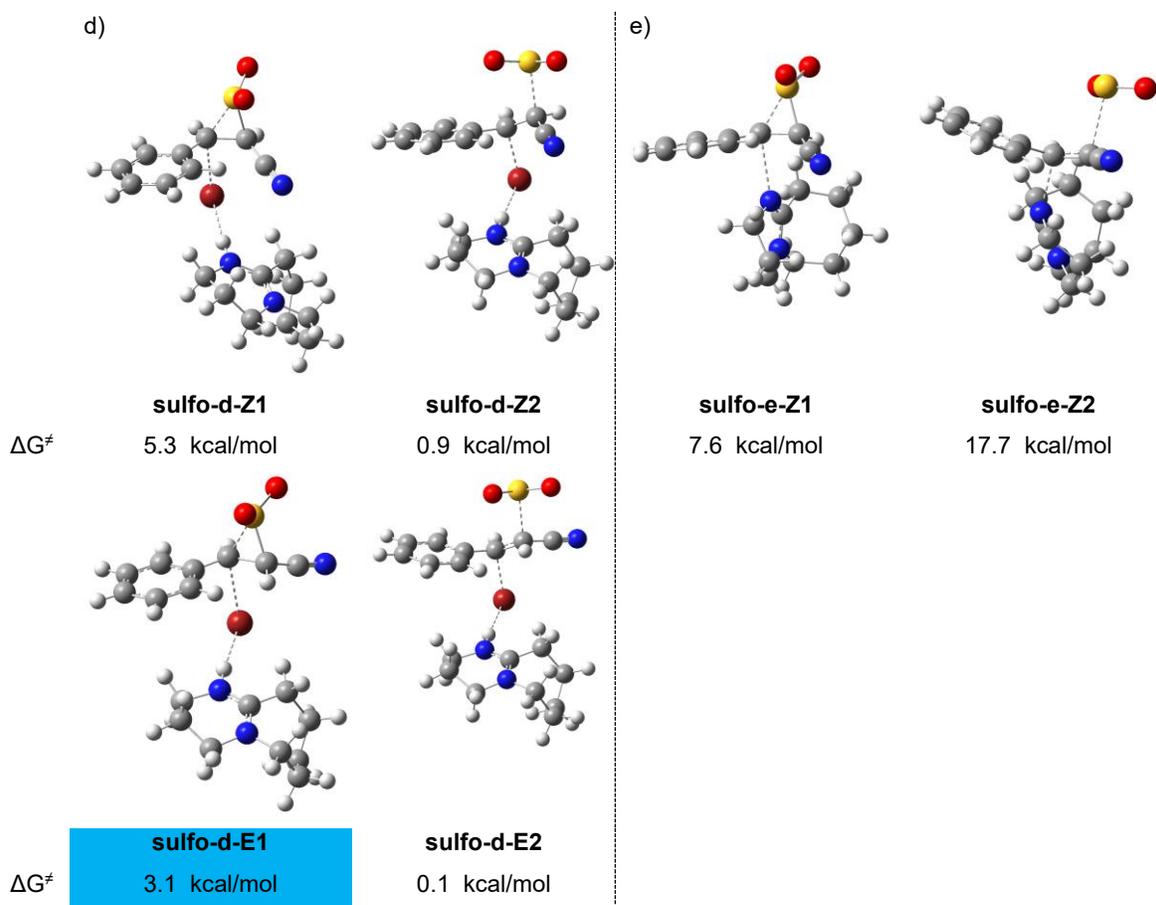


Figura 27 Estados de transición involucrando distintos modos de interacción de especies dentro de la reacción de olefinación (continuación de **figura 25**), con las episulfonas **epi-pro-Z** y **epi-pro-E**. d) extrusión de SO₂ en *dos pasos* involucrando bromuro sobre la posición bencílica, utilizando a DBUH⁺ como shuttle. e) extrusión de SO₂ en *dos pasos* involucrando DBU como nucleófilo. En azul se marca el escenario cinéticamente más favorable para el camino que conduce a la olefina **E-2.116a** (cf. figura 25).

Así, se pudo encontrar que mecanísticamente el ión bromuro tiene un papel importante en la descomposición de la episulfona, modificando el mecanismo de eliminación reemplazando el proceso retro-quelotrópico por una apertura y β -eliminación para el canal que conduce a **E-2.116a**, mientras que para el canal que conduce al estereoisómero **Z-2.116a** se presenta un *efecto de base de Lewis* sobre el grupo sulfonilo. Si bien se ha descrito previamente la posibilidad del involucramiento de la base como nucleófilo para efectuar descomposiciones

quelotrópicas no-lineales concertadas,¹⁸¹ hasta nuestro conocimiento, este modo de descomposición de episulfonas involucrando al ión bromuro (Br⁻) (o algún otro halogenuro), es inédito. De esta manera, el mecanismo de olefinación modelado *in silico* (**figura 28**) es completamente congruente con nuestras observaciones experimentales. Es importante mencionar que la diferencia energética entre los modos **c y d** de eliminación para la generación de la olefina **E-2.116a** presentan una diferencia mínima (~0.4-0.3 kcal/mol), por lo que no se descarta que la eliminación también ocurra de manera similar a como ocurre para la generación de la olefina **Z-2.116a** (modo c).

¹⁸¹ Bordwell, F. G.; Williams, Joel M. Jr.; Hoyt, Earle B. Jr.; Jarvis, Bruce B. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 429-435.

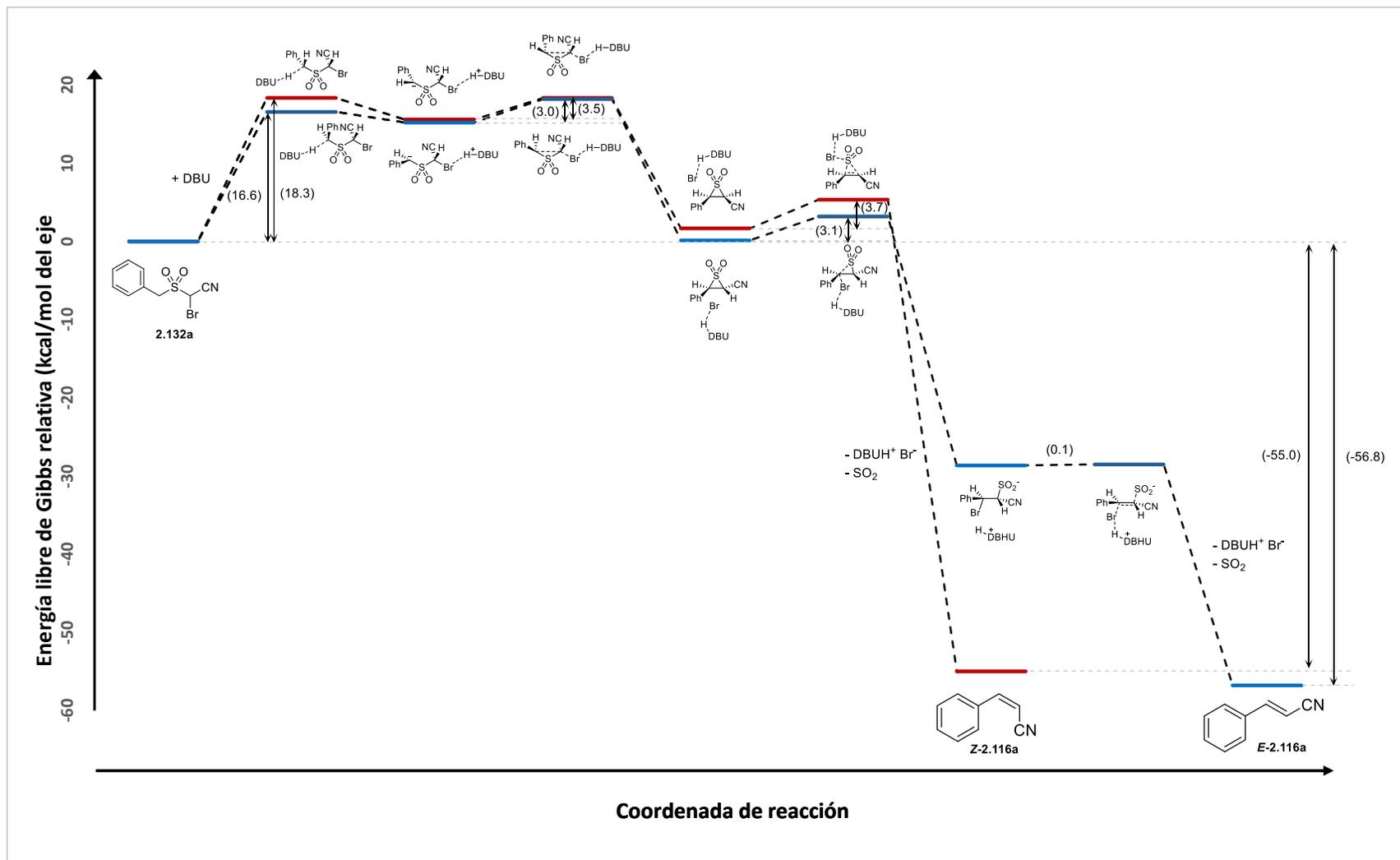


Figura 28 Camino mecanístico estereoregiodivergente de la olefinación Ramberg-Bäcklund considerando como partida el modelo **2.129a**. Obsérvese que el paso de desprotonación es el paso limitante y por lo tanto el que define la estereoselectividad de la reacción, favoreciendo el isómero **E-2.116a**. El proceso presenta un perfil termodinámico favorable.

2.6 Conclusiones y perspectivas

Como logro principal de este proyecto, conseguimos desarrollar una metodología para síntesis de vinil nitrilos empleando la reacción de Ramberg-Bäcklund. La metodología desarrollada procedió con una marcada estereoselectividad hacia el isómero *E*.

Encontramos que el impacto de los sustituyentes de los sustratos bencílicos en la reacción de la olefinación, con respecto a la estereoselectividad, fue marginal en la mayoría de los casos. Sin embargo, el rendimiento de la reacción sí fue influenciado negativamente cuando se presentaron sustituyentes que polarizan la distribución electrónica de los sulfonilacetoneitrilos precursores. La reacción de olefinación sobre alquil sulfonilacetoneitrilos en esencia no procede con las condiciones estandarizadas. Al parecer, existe una relación entre el pKa de la base utilizada (DBU) y aquel de la posición α -sulfonilo bencílica, cuya diferencia es demasiado alta para conseguir que DBU lleve a cabo la desprotonación. Al no existir el efecto estabilizante del grupo arilo (independientemente de los sustituyentes) en los sustratos alifáticos no bencílicos, el pKa de las posiciones α -sulfonilo en los sustratos alifáticos es demasiado alto para efectuar la reacción de desprotonación por parte de la DBU. Una perspectiva del presente proyecto es el uso de bases con pKa's superiores al de DBU, y que cuenten con características de reactividad similares (no nucleofílicas y de demanda estérica). Existe la posibilidad que de esta manera se pueda expandir el alcance de la reacción.

Como resultado colateral, se desarrollaron rutas sintéticas robustas y convergentes para preparar los sulfonilacetoneitrilos precursores y demás especies intermediarias.

En conjunción con la observación de la dependencia del pKa de las bases que demostró la presente metodología, determinamos, a través de modelación *in silico* con cálculos de teoría de funcionales de la densidad (DFT), que el paso determinante de la estereoselectividad es aquel que corresponde a la desprotonación bencílica sobre el sustrato α -ciano halogenado, cuya preferencia de formación también fue determinada a través de cálculos de modelación y termoquímica a través de DFT. Las tendencias de selectividad responden a una

reacción con control completamente cinético. Por lo tanto, creemos que es posible impactar de manera favorable en el rendimiento y en la estereoselectividad de la RRB sobre sulfonilnitrilos si se emplean otras bases tipo guanidina y semi-guanidina con perfil estérico distinto (**figura 29a**).¹⁸² Otras bases de tipo fosfazeno (**figura 29b**),¹⁸³ tienen pKa's superiores a la DBU en muchos casos y ciertamente son más voluminosas; por lo tanto el efecto del uso de estas bases podría resultar sumamente beneficioso para mejorar la estereoselectividad de la reacción.

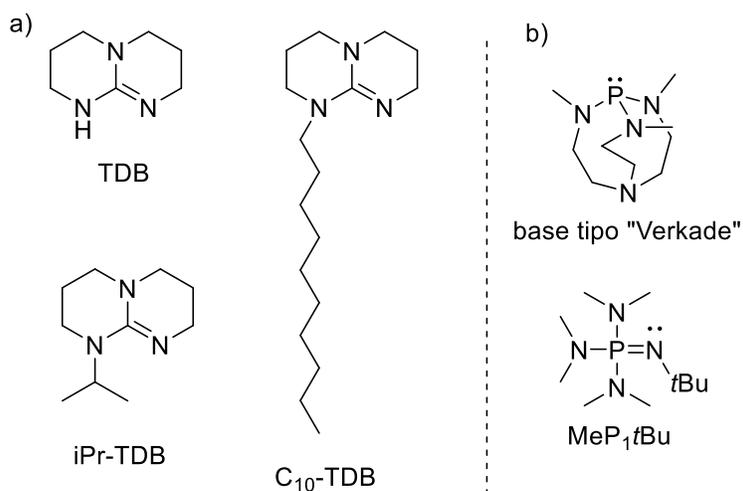


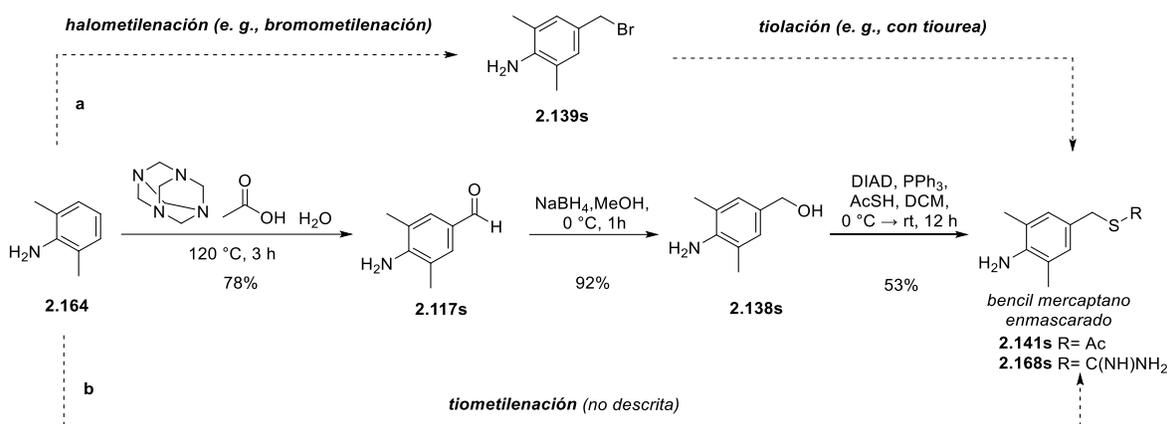
Figura 29 a) Bases alternativas tipo guanidina; c) bases de tipo fosfazeno

Por otro lado, el método desarrollado fue aplicado para la síntesis de un fragmento vinil nitrílico clave, constituyente del fármaco anti-VIH rilpivirina (**2.106**). La ruta sintética que establecimos para preparar este fragmento es completamente libre de metales de transición, lo cual es deseable en el ámbito industrial y ha sido resaltado por autores en literatura reciente. Consideramos que la ruta tiene un área de oportunidad en la que se puede llevar a cabo investigación de continuidad para volverla más eficiente y de menor impacto (incrementar su perfil *verde*), colocándola como alternativa para la manufactura de rilpivirina. Los pasos de formilación, reducción y la reacción de *tio*-Mitsunobu (esta última genera cantidades importantes de residuos), pueden ser sustituidos por una secuencia corta que disminuya la emisión de residuos, o mejor aún, por

¹⁸² Nakayama, H.; Schneider, J. A.; Faust, M.; Wang, H.; Read de Alaniz, J.; Chabinyk, M. L. *Mater. Chem. Front.* **2020**, *4*, 3616–3622.

¹⁸³ Weitkamp, R. F.; Neumann, B.; Stammler, H. -G.; Hoge, B. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 10807-10825.

una sola *reacción de mercaptometilación*. Si bien existen metodologías, por ejemplo, de hidroximetilación¹⁸⁴ y halometilación,¹⁸⁵ de areno, procesos de mercaptometilación no están completamente establecidos y estimamos que sería una herramienta sumamente poderosa en síntesis orgánica (**esquema 96**).



Esquema 96 Síntesis establecida del bencilmercaptano enmascarado **2.141s**. a) Camino proyectado para acceder, en dos pasos y con menor emisión de residuos, al bencilmercaptano enmascarado **2.168s**. b) Alternativa proyectada *inédita* en un solo paso para preparar a **2.168s**.

Finalmente, a través de modelación soportada con cálculos basados en DFT, fue propuesto un mecanismo plausible que evidencia los factores energéticos y estructurales que definen la estereoselectividad de la reacción. El mecanismo resultante es congruente con las evidencias experimentales y sugiere que el paso determinante es esencialmente el paso de desprotonación previo a la formación de la episulfona, aunque la equilibración de la episulfona no se puede descartar. Por otro lado, revelamos que el bromuro *residual* pudiera tener un papel protagónico en el colapso de las episulfonas intermediarias, pudiendo modificar el mecanismo retroquelotrópico de expulsión de SO₂, por un mecanismo en 2 pasos donde se presenta un intermediario, aunque efímero, de tipo halosulfinato.

¹⁸⁴ Wu, Y.; Zhou, B. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2213–2217.

¹⁸⁵ Wang, Q.; Wilson, C.; Blake, A. J.; Collinson, S. R.; Tasker, P. A.; Schröder, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8983–8987

2.7 Parte experimental

2.7.1 Experimentación *in vitro* y datos espectroscópicos

Todos los reactivos y disolventes fueron de grado reactivo o analítico y se utilizaron sin más purificación a menos que se indique lo contrario. Los análisis cualitativos de cromatografía en capa fina (CCF) y las corridas preparativas se realizaron utilizando gel de sílice cocido en vidrio o aluminio (F₂₅₄). Las placas de CCF se visualizaron mediante exposición a luz UV (254 nm), yodo y/o solución de ácido fosfomolibdico (20%). Las purificaciones se llevaron a cabo mediante cromatografía en columna flash sobre gel de sílice de malla 230-400 o utilizando un dispositivo de cromatografía rotatoria (Chromatotron™), utilizando placas rotatorias de 1, 2 o 4 mm, de SiO₂ de alta pureza, con un tamaño de partícula de 2-25 μm. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protones (¹H) y carbono (¹³C) se adquirieron utilizando espectrómetros Bruker Avance III HD 400 y JEOL ECA 500. Los desplazamientos químicos tanto para ¹H como para ¹³C se informan en partes por millón (ppm) en la escala δ, referenciadas con respecto al disolvente residual (CDCl₃) a 7.26 ppm o al estándar interno tetrametilsilano (TMS) a 0.00 ppm. Los datos se informaron de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad (s = simple, d = doble, dd = doblete de dobletes, t = triple, m = múltiple), constantes de acoplamiento (Hz) e integración. Los datos de RMN de ¹³C se determinaron con desacoplamiento completo de protones. Los espectros de infrarrojo se registraron en un espectrofotómetro Varian FT-IR 600IR, equipado con un accesorio de muestreo ATR, así como en un instrumento Perkin Elmer IR Spectrum GX. Los espectros de masas se adquirieron en un espectrómetro Agilent G1969A ESI-TOF. Los puntos de fusión se midieron en un instrumento MelTemp II.

Estas condiciones experimentales se aplican para todos los procedimientos realizados en el trabajo.

Síntesis general de alcoholes (2.138)

A una solución fría (0 °C) del correspondiente aldehído (**2.117**) (1.0 eq) en metanol (0.3 M considerando **2.117**) se añadió en borohidruro de sodio (NaBH₄, 1.0 eq) en una sola porción. La mezcla se llevó gradualmente a temperatura ambiente y se

agitó durante aproximadamente 1 h hasta que se consumió el material de partida (monitoreado por CCF). La reacción se diluyó con agua fría y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (x1), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para obtener el alcohol **(2.138)** crudo. Los productos crudos tuvieron suficiente pureza para ser utilizados, sin purificar, en el siguiente paso.

Síntesis general de bromuros de alquilo (2.139)

A una solución fría ($0\text{ }^\circ\text{C}$) del correspondiente alcohol **(2.138)** (1 eq) en diclorometano (DCM, 0.5 M considerando el alcohol) se añadió tribromuro de fósforo (PBr_3 , 1.0 eq) gota a gota. La mezcla se llevó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 1 h hasta que se consumió el material de partida (monitoreado por CCF). La reacción se diluyó con agua fría y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución de bicarbonato de sodio (x1) y con salmuera (x1), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para obtener el bromuro de alquilo **(2.139)** crudo. Los productos crudos tuvieron suficiente pureza para ser utilizados, sin purificar, en el siguiente paso.

Síntesis general de cloruros de alquilo (2.140)

A un matraz en baño de hielo con el correspondiente alcohol **(2.138)** (1 eq) se le agregó en una sola porción ácido clorhídrico concentrado (10 mL de $\text{HCl}_{\text{conc.}}$ /g de alcohol). La mezcla se mantuvo en agitación durante 30 min a 0°C . Al término, la mezcla se diluyó con éter etílico y se le añadió agua fría ($0\text{ }^\circ\text{C}$). La fase orgánica se colectó y la acuosa se extrajo con éter etílico (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de bicarbonato de sodio (NaHCO_3), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para obtener el cloruro de alquilo **(2.140)** crudo. Los productos crudos tuvieron suficiente pureza para ser utilizados, sin purificar, en el siguiente paso.

Síntesis general de tioacetatos de bencilo (2.141)

A una solución fría (0 °C) del correspondiente halogenuro de alquilo (**2.139**, **2.140**) (1.0 eq) en diclorometano (DCM, 0.3 M considerando el halogenuro), se añadió ácido tioacético (AcSH, 1.1 eq) y posteriormente trietilamina (Et₃N, 1.1 eq) gota a gota. La mezcla se llevó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 2 h hasta que se consumió el material de partida (monitoreado por CCF). La reacción se diluyó con agua fría y la fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener el tioacetato de alquilo (**2.141**) crudo. El tioacetato puro se obtuvo mediante cromatografía en SiO₂ utilizando mezclas de hexano y acetato de etilo como eluyentes.

Síntesis de tioéteres (2.131) a partir de tioles (2.11). Método general de alquilación #1.

A una solución fría (0 °C) del correspondiente tiol (**2.11**) (1.0 eq) en diclorometano (DCM, 0.3 M considerando el tiol) se añadieron en forma secuencial trietilamina (1.1 eq) gota a gota y cloroacetnitrilo (1.05 eq). La mezcla se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 1 h hasta que se consumió el material de partida (monitoreado por CCF). La reacción se diluyó con agua fría y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener el tioéter crudo (**2.131**). El tioéter puro se obtuvo mediante cromatografía en SiO₂ utilizando mezclas de hexano y acetato de etilo como eluyentes.

Síntesis de tioéteres (2.131) a partir de tioacetatos (2.141). Método general de alquilación #2.

A una solución fría (0 °C) del correspondiente tioacetato (**2.141**) (1.0 eq) en metanol (MeOH, 0.3 M con respecto al tioacetato), se añadió hidróxido de litio monohidratado (LiOH·H₂O, 1.05 eq) y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Posteriormente, se añadió gota a gota cloroacetnitrilo (1.05 eq) a la mezcla. La mezcla se llevó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 1 h

hasta que se consumió el material de partida (monitoreado por CCF). La reacción se diluyó con agua fría y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para obtener el tioéter crudo. El tioéter puro se obtuvo mediante cromatografía en SiO_2 utilizando mezclas de hexano y acetato de etilo como eluyentes.

Síntesis de sulfonas (2.129) empleando Oxone[®]. Método general de oxidación #1.

A una solución del correspondiente tioéter (**2.131**) (1.0 eq) en metanol (MeOH, 0.3 M con respecto al tioéter), se agregó Oxone[®] (3.0 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche (8-12 h) hasta que se consumió el material de partida (monitoreado por CCF). La mezcla se filtró y se concentró al vacío a una cuarta parte del volumen original, se añaden tres partes del volumen de la reacción concentrada de agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para obtener la sulfona (**2.129**) cruda. La sulfona pura se obtuvo mediante cromatografía en SiO_2 utilizando mezclas de hexano y acetato de etilo como eluyentes.¹⁸⁶

Síntesis de sulfonas (2.129) empleando *m*-CPBA. Método general de oxidación #2.

A una solución del correspondiente tioéter (**2.131**) (1.0 eq) en una mezcla de dioxano/buffer pH=8 (1:1, 0.3 M con respecto al tioéter), se añadió ácido metacloroperbenzónico (*m*-CPBA, 2.2 eq) por pequeñas porciones, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente (~12 h) hasta que se consumió el material de partida (monitoreado por CCF). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió bicarbonato de sodio sólido (1:1 w/w respecto al *m*-CPBA), y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla se diluyó con agua fría y la fase acuosa se extrajo con diclorometano

¹⁸⁶ La mezcla inicial de hexano/acetato de etilo en una proporción de 80:20 se utilizaba con frecuencia, y generalmente se procedía a un gradiente con incrementos de acetato de etilo hasta proporciones 60:40 o 50:50, para garantizar una máxima recuperación del producto.

(x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para obtener la sulfona **(2.129)** cruda. La sulfona pura se obtuvo mediante cromatografía en SiO_2 utilizando mezclas de hexano y acetato de etilo como eluyentes.

Alquilación en posición α -ciano de sulfonas (2.129). Síntesis general de sulfonas (2.129p)

A una solución fría (-78°C) de la correspondiente sulfona **(2.129)** en THF (0.3 M con respecto a **2.129**), se le adicionó BuLi (1.0 eq), en una sola porción y se dejó en agitación por 1 h a -78°C . Posteriormente, a la mezcla fría (-78°C) se le agregó el halogenuro de alquilo (1.0 eq), en una sola porción y la mezcla se dejó en agitación por 4 h. La mezcla se diluyó con una solución fría (0°C) saturada de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para obtener la sulfona **(2.129p)** cruda. La sulfona pura se obtuvo mediante cromatografía en SiO_2 utilizando mezclas de hexano y acetato de etilo como eluyentes.

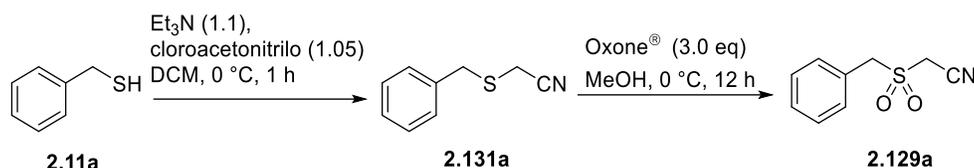
Alquilación en posición bencílica de sulfonas (2.129). Síntesis general de sulfonas (2.129q)

A una solución fría (-78°C) de la correspondiente sulfona **(2.129)** en THF (0.3 M con respecto a **2.129**), se le adicionó HMDSL_i (1.0 eq), en una sola porción y se dejó en agitación por 1 h a -78°C . Posteriormente, a la mezcla fría (-78°C) se le agregó el halogenuro de alquilo (2.5 eq), en una sola porción y la mezcla se dejó en agitación por 3 h. La mezcla se diluyó con una solución fría (0°C) saturada de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para obtener la sulfona **(2.129q)** cruda. La sulfona pura se obtuvo mediante cromatografía en SiO_2 utilizando mezclas de hexano y acetato de etilo como eluyentes.

Condiciones generales para la síntesis de vinil nitrilos (2.116). Reacción de Ramberg-Bäcklund.

A una solución de la correspondiente sulfona (**2.129**) en metanol (MeOH, 0.1 M con respecto a la sulfona), se añadió secuencialmente tetrabromuro de carbono (CBr₄, 1.1 eq) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 3 eq) y se agitó hasta que se consumió el material de partida (monitoreado por CCF). La mezcla se diluyó con agua fría y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener el vinil nitrilo (**2.116**) crudo. El vinil nitrilo puro (en mezcla o con los estereoisómeros Z/E por separado) se obtuvo mediante cromatografía en columna flash o radial de SiO₂ utilizando mezclas de hexano y acetato de etilo como eluyentes.

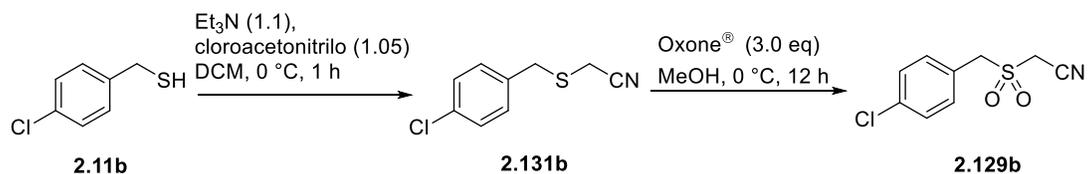
2-(bencilsulfonil)acetonitrilo (2.129a)



A una solución fría (0 °C) de bencil mercaptano (**2.11a**, 1.13 g, 9.10 mmol), en diclorometano, se le adicionó trietilamina (1.01 g, 10.01 mmol) gota a gota. A la mezcla resultante y a la misma temperatura (0 °C) se le agregó en una sola porción cloroacetonitrilo (721 mg, 9.55 mmol). La mezcla resultante se mantuvo en agitación durante 1 h, y posteriormente fue diluida con agua fría y extraída con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener el tioéter crudo **2.131a**. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash empleando un sistema de elución hexano:acetato de etilo (95:5), entregando **2.131a** como un líquido incoloro con un rendimiento del 90% (1.33 g, 8.15 mmol). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 – 7.22 (m, 5H), 3.88 (s, 2H), 3.02 (s, 2H). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 135.8, 129.1, 128.9, 127.8, 116.5, 36.1, 16.0. A una solución de 2-(benciltio)acetonitrilo (**2.131a**, 1.33 g, 8.15 mmol) en metanol se le agrego en una porción Oxone® (7.51 g, 24.44 mmol). La mezcla

resultante se dejó en agitación durante 12 h. Al término, la mezcla se filtró y concentró al vacío a una cuarta parte del volumen original, diluyéndola posteriormente con agua destilada fría. La mezcla acuosa fue extraída con acetato de etilo (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para obtener la sulfona **2.129a** cruda. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash empleando un sistema de elución hexano:acetato de etilo (80:20), entregando **2.129a** como un sólido banco con un rendimiento del 93% (1.48 g, 7.58 mmol). RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (s, 5H), 4.52 (s, 2H), 3.72 (s, 2H); RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 130.8, 130.2, 129.8, 126.5, 110.4, 59.7, 40.0.¹⁸⁷

2-((4-clorobencil)sulfonyl)acetonitrilo (**2.129b**)

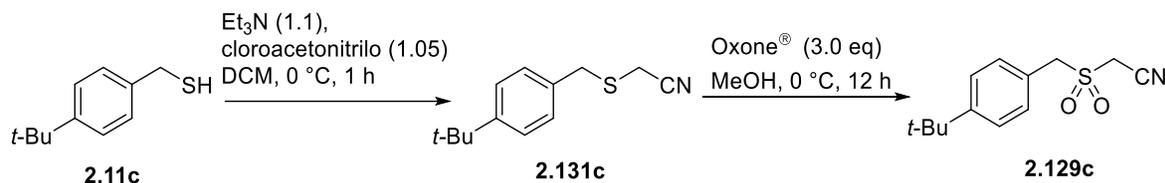


A una solución fría (0 °C) de (4-clorofenil)metanotiol (**2.11b**, 1.02 g, 6.43 mmol), en diclorometano, se le adicionó trietilamina (716 mg, 7.07 mmol) gota a gota. A la mezcla resultante y a la misma temperatura (0 °C) se le agregó en una sola porción cloroacetonitrilo (510 mg, 6.75 mmol). La mezcla resultante se mantuvo en agitación durante una 1 h, y posteriormente fue diluida con agua fría y extraída con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para obtener el tioéter crudo **2.131b**. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash empleando un sistema de elución que consistió en hexano:acetato de etilo (95:5), entregando **2.131b** como un sólido blanco con un rendimiento del 84% (1.07 g, 6.43 mmol). p.f. 42-44 °C. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.08 (s, 2H); RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 134.3, 133.8, 130.5, 129.1, 116.1, 35.4, 16.0). EM (ESI+), m/z: Calculada para $\text{C}_9\text{H}_8^{35}\text{CINS}$ 197.0; encontrada 198.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. IR-ATR $_{\text{vmax}}$ (cm^{-1}) (2245 CN). A una solución de 2-((4-clorobencil)tio) acetonitrilo (**2.131b**, 1.07 g,

¹⁸⁷ Bostick, T. M.; Christie, S. D.; Connolly, T. J.; Copp, S.; Langler, R. F.; Reid, D. L.; Zaworotko, M. *Aust. J. Chem.* **1996**, *49*, 243–247.

6.43 mmol) en metanol se le agregó en una porción Oxone[®] (4.99 g, 16.24 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 12 h. Al término, la mezcla se filtró y concentró al vacío a una cuarta parte del volumen original, diluyéndola posteriormente con agua destilada fría. La mezcla acuosa fue extraída con acetato de etilo (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener la sulfona **2.129b** cruda. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash empleando un sistema de elución hexano:acetato de etilo (80:20), entregando **2.129b** como un sólido blanco con un rendimiento del 89% (1.11 g, 4.83 mmol). p.f. 178-180 °C. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (d, *J* = 1.9 Hz, 4H), 4.50 (s, 2H), 3.75 (s, 2H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 136.2, 132.2, 129.7, 124.7, 110.5, 58.7, 40.5. EM (ESI⁺), *m/z*: Calculada para C₉H₈NO₂S³⁵Cl 229.0; encontrada 252.0 [M+Na]⁺, (cm⁻¹) (2254 CN), (1306, 1134 SO₂).

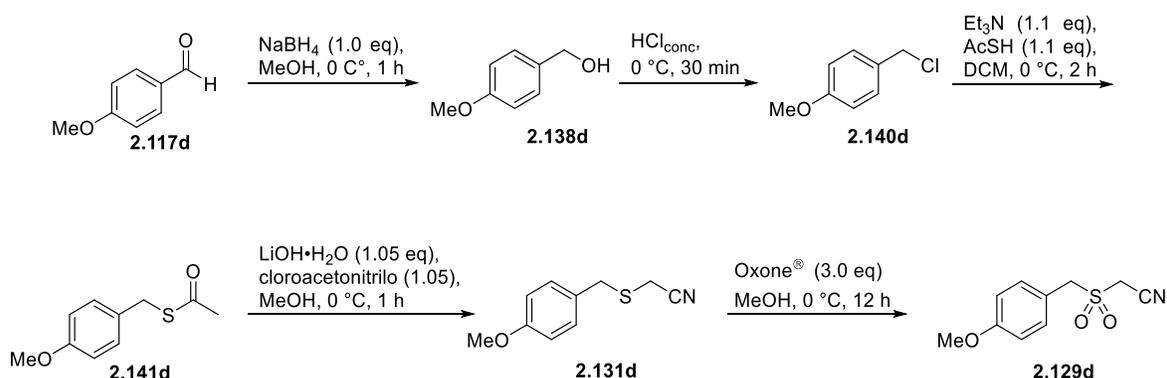
2-((4-(*tert*-butil)bencil)sulfonil)acetonitrilo (**2.129c**)



A una solución fría (0 °C) de *ter*-butilbencil mercaptano (**2.11c**, 881 mg, 4.89 mmol), en diclorometano, se le adicionó trietilamina (544 mg, 5.37 mmol) gota a gota. A la mezcla resultante y a la misma temperatura (0 °C) se le agregó en una sola porción cloroacetonitrilo (387 mg, 5.13 mmol). La mezcla resultante se mantuvo en agitación durante 1 h, y posteriormente fue diluida con agua fría y extraída con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener el tioéter crudo **2.131c**. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash empleando un sistema de elución que consistió en hexano:acetato de etilo (95:5), entregando **2.131c** como un líquido incoloro con un rendimiento del 88% (941 mg, 4.29 mmol). RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.07 (s, 2H), 1.31 (s, 9H); RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 150.9, 132.6, 128.8, 125.9, 116.5, 35.7, 34.6, 31.4, 16.0.

EM (ESI+) m/z: Calculada para C₁₃H₁₇NS 219.1; encontrada 220.2 [M+H]⁺. IR-ATR_{vmax} (cm⁻¹) (2238 CN). A una solución de 2-((4-(*tert*-butilo)encil)tio)acetonitrilo (**2.131c**, 941 mg, 4.29 mmol) en metanol se le agregó en una porción Oxone[®] (3.96 g, 12.87 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 12 h. Al término, la mezcla se filtró y concentró al vacío a una cuarta parte del volumen original, diluyéndola posteriormente con agua destilada fría. La mezcla acuosa fue extraída con acetato de etilo (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener la sulfona **2.129c** cruda. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash empleando un sistema de elución hexano:acetato de etilo (80:20), entregando **2.129c** como un sólido blanco con un rendimiento del 91% (983 mg, 3.91 mmol). p.f. 106-108 °C. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) 7.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 1.33 (s, 9H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 153.5, 130.5, 126.8, 123.3, 110.5, 59.3, 39.9, 35.0, 31.3. MS (ESI+), m/z: Calculada para C₁₃H₁₇NO₂S 251.1; encontrado 269.2 [M+H₂O]⁺. IR-ATR_{vmax} (cm⁻¹) (2255 CN), (1330, 1128 SO₂).

2-((4-metoxibencil)sulfonil)acetonitrilo (**2.129d**)



A una solución fría (0 °C) del 4-metoxibenzaldehído (**2.117d**, 1.03 g, 7.57 mmol) en metanol se le agregó en una porción NaBH₄ (286 mg, 7.57 mmol). Después de 1 h en agitación, la mezcla fue diluida con agua fría y extraída con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener el alcohol crudo **2.138d** como un líquido incoloro con un rendimiento del 99% (1.04 g, 7.53 mmol). El producto tuvo suficiente pureza para el siguiente paso. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.61

(s, 2H), 3.81 (s, 3H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 159.5, 133.3, 128.9, 114.2, 65.3, 55.5.¹⁸⁸ Al producto obtenido de la reacción anterior (4-(metoxifenil)metanol, **2.138d**, 1.04 g, 7.53 mmol), inmerso en un baño de hielo, se le adicionó HCl_{conc.} (15 mL) y la mezcla resultante se agitó por 30 min. Posteriormente la mezcla fue diluida con agua y extraída (x3) con éter etílico. Los extractos orgánicos se lavaron con solución saturada de NaHCO₃ y se secaron (Na₂SO₄). Después de remover el disolvente el 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (**2.140d**) se obtuvo como un líquido inoloro con un rendimiento del 97% (1.14 g, 7.28 mmol). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).; RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 159.8, 130.2, 129.8, 114.2, 55.4, 46.4.¹⁸⁹ Al producto obtenido de la reacción anterior (1-(clorometil)-4-metoxibenceno, **2.140d**, 1.14 g, 7.28 mmol) disuelto en diclorometano e inmerso en un baño de hielo, se le agregó ácido tioacético (609 mg, 8.01 mmol) y posteriormente trietilamina (810 mg, 8.01 mmol) gota a gota. Después de 2 h, la mezcla se diluyó con agua fría y se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash empleando un sistema de elución que consistió en hexano:acetato de etilo (80:20), entregando **2.141d** como un líquido amarillo claro con un rendimiento de 97% (1.39 g, 7.08 mmol). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.33 (s, 3H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 195.5, 158.9, 130.1, 129.7, 114.2, 55.4, 33.1, 30.5.¹⁹⁰ A una solución metanólica fría (0 °C) del producto obtenido en el paso anterior (etanotioato de *S*-(4-metoxibencilo), **2.141d**, 1.39 g, 7.08 mmol) se le agregó, en una porción, LiOH·H₂O (312 mg, 7.44 mmol). Después de 5 min de agitación, cloroacetonitrilo (561 mg, 7.44 mmol) fue adicionado gota a gota y la mezcla se dejó en agitación por 1 h. Posteriormente, la mezcla se diluyó con agua fría y se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash empleando un sistema de elución que consistió en hexano:acetato de etilo (90:10), entregando **2.131d** como un líquido inoloro con un

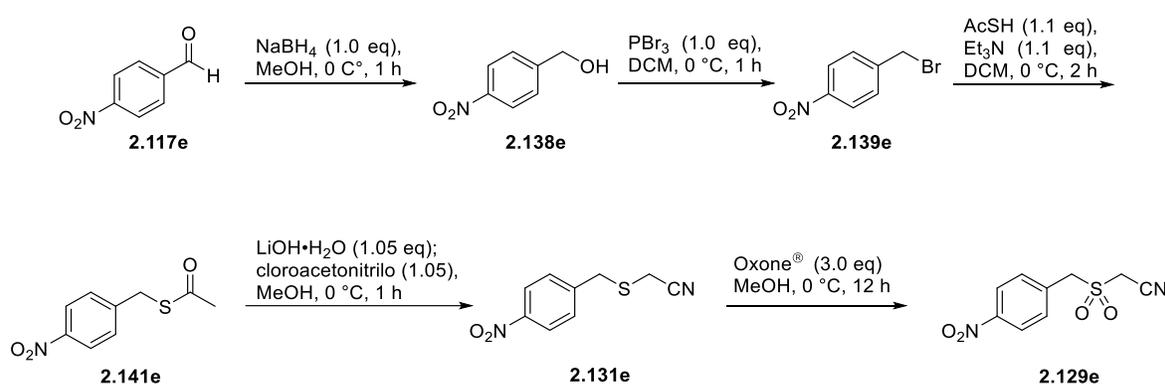
¹⁸⁸ Skrypai, V.; Hurley, J. J. M.; Adler, M. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2207–2211.

¹⁸⁹ Polat, E.; Cakici, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202201106.

¹⁹⁰ Guo, J.-R.; Huang, H.-Y.; Yan, Y.-L.; Liang, C.-F. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, 7, 179–188.

rendimiento de 98% (1.34 g, 6.93 mmol). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (d, *J*= 8.6 Hz, 2H), 6.88 (d, *J*= 8.7 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.07 (s, 2H). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 159.3, 130.4, 127.6, 116.5, 114.4, 55.4, 35.6, 15.9.¹⁹¹ Al producto obtenido de la reacción anterior (2-((4-metoxibencil)tio)acetinitrilo, **2.131d**, 1.34 g, 6.93 mmol) disuelto en metanol se le agregó, en una porción, Oxone[®] (6.39 g, 20.80 mmol). Después de 12 h de agitación, la mezcla se filtró y se concentró al vacío a una cuarta parte del volumen original, diluyéndola posteriormente con agua destilada fría. La mezcla acuosa fue extraída con acetato de etilo (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener la sulfona **2.129d** cruda. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash empleando un sistema de elución hexano:acetato de etilo (80:20), entregando **2.129d** como un sólido blanco con un rendimiento del 93% (1.45 g, 6.44 mmol). p.f. 143-145 °C; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (d, *J*= 8.7 Hz, 2H), 6.98 (d, *J*= 8.7 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.71 (s, 2H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 161.0, 132.1, 118.1, 115.2, 110.5, 59.1, 55.6, 39.7. EM (ESI+), *m/z*: Calculada para C₁₀H₁₁NO₃S 225.1; encontrada 248.1 [M+Na]⁺. IR-ATR_{vmax} (cm⁻¹) (2242 CN), (1301, 1174 SO₂), (1242, 1030 MeO).

2-((4-nitrobenzil)sulfonil)acetonitrilo (**2.129e**)



A una solución fría (0 °C) del 4-nitrobenzaldehído (**2.117e**, 1.36 g, 9.00 mmol) en metanol se le agregó en una porción NaBH₄ (340 mg, 9.00 mmol). Después de 1 h

¹⁹¹ Tang, W.; Li, H.; Doud, E. H.; Chen, Y.; Choing, S.; Plaza, C.; Kelleher, N. L.; Poulos, T. L.; Silverman, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5980–5989.

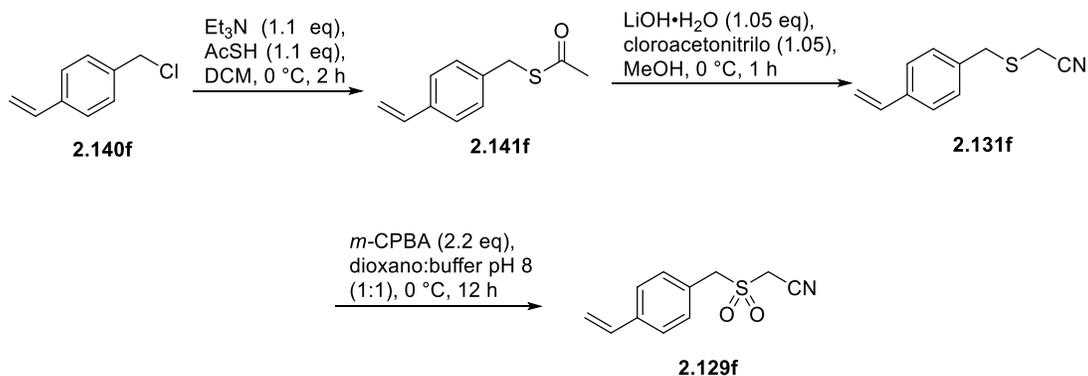
en agitación, la mezcla fue diluida con agua fría y extraída con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para obtener el alcohol **2.138e** como un sólido amarillo con un rendimiento del 89% (1.23 g, 8.03 mmol). El producto tuvo suficiente pureza para el siguiente paso. RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.84 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.36 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H); RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 148.3, 147.4, 127.1, 123.9, 64.1.¹⁹² Al producto de la reacción anterior ((4-nitrofenil)metanol, **2.138e**, 1.23 g, 8.03 mmol), disuelto en diclorometano, se le agregó PBr_3 (2.17 g, 8.03 mmol) gota a gota y la mezcla resultante se agitó por 1 h. Posteriormente la mezcla fue diluida con agua fría (0 °C). y extraída con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos se lavaron con solución saturada de NaHCO_3 y se secaron (Na_2SO_4). Después de remover el disolvente el 1-(bromometil)-4-nitrobenzoceno (**2.139e**) se obtuvo como un sólido amarillo claro con un rendimiento del 78% (1.36 g, 6.30 mmol). RMN- ^1H (500 MHz,) δ 8.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.52 (s, 2H); RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 147.8, 144.9, 130.1, 124.2, 31.1.¹⁹³ Al producto obtenido de la reacción anterior (**2.139e**, 1.36 g, 6.30 mmol) disuelto en diclorometano e inmerso en un baño de hielo, se le agregó ácido tioacético (AcSH , 527 mg, 6.92 mmol) y posteriormente trietilamina (701 mg, 6.92 mmol) gota a gota. Después de 2 h, la mezcla se diluyó con agua fría y se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash empleando un sistema de elución que consistió en hexano:acetato de etilo (80:20), entregando **2.141e** como un líquido amarillo con un rendimiento del 93% (1.24 g, 5.87 mmol). RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 2.38 (s, 3H). RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 194.5, 147.2, 145.7, 129.8, 124.0, 32.8, 30.4.¹⁹⁰ A una solución metanólica fría (0 °C) del producto obtenido en el paso anterior (etanotioato de S-(4-nitrobenzilo), **2.141e**, 1.24 g, 5.87 mmol) se le agregó en una porción $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (259 mg, 6.16 mmol). Después de 5 min de agitación, cloroacetnitrilo (465 mg, 6.16 mmol) fue adicionado gota a gota y la mezcla se dejó en agitación

¹⁹² Iyer, K. S.; Nelson, C.; Lipshutz, B. H. *Green Chem.* **2023**, *25*, 2663–2671.

¹⁹³ Wang, W.; Wang, H.; Dai, R.; Wang, Y.; Li, Z.; Yang, X.; Lu, B.; Jiao, N.; Song, S. *ACS Catal.* **2023**, *13*, 9033–9040.

por 1 h. Posteriormente, la mezcla se diluyó con agua fría y se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash empleando un sistema de elución que consistió en hexano:acetato de etilo (90:10), entregando **2.131e** como un líquido incoloro con un rendimiento del 83% (1.01 g, 4.85 mmol). RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.14 (s, 2H); RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 143.5, 130.1, 124.3, 124.0, 115.7, 35.6, 16.4. A una solución fría (0 °C) del producto obtenido en el paso anterior (2-((4-nitrobenzil)tio)acetonitrilo, **2.131e**, 1.01 g, 4.85 mmol) en metanol se le agrego en una porción Oxone[®] (4.47 g, 14.55 mmol). Después de 12 h de agitación, la mezcla se filtró y se concentró al vacío a una cuarta parte del volumen original, diluyéndola posteriormente con agua destilada fría. La mezcla acuosa fue extraída con acetato de etilo (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para obtener la sulfona **2.129e** cruda. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash empleando un sistema de elución de hexano:acetato de etilo (80:20) entregando **2.129e** como un sólido amarillo claro con un rendimiento del 72% (842 mg, 3.50 mmol). p.f. 151-153 °C. RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.85 (s, 2H); RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 149.1, 132.8, 132.1, 124.8, 110.1, 58.7, 41.2. EM (ESI+), m/z: Calculado para $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 240.1; encontrado 263.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. IR-ATR $_{\text{vmax}}$ (cm^{-1}) (2238 CN), (1508, 1344 NO_2), (1307, 1107 SO_2).

2-((4-vinilbencil)sulfonil)acetonitrilo (**2.129f**)

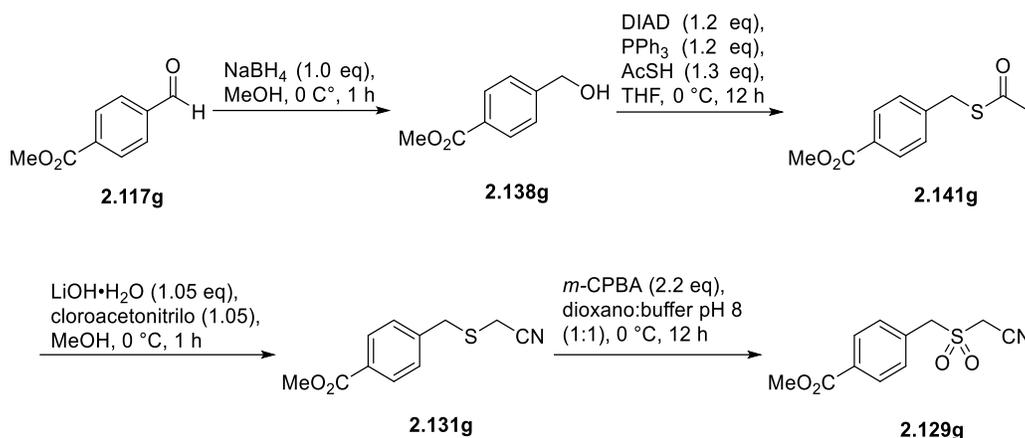


A una solución fría (0 °C) del 1-(clorometil)-4-vinilbenceno (**2.140f**, 1.33 g, 8.71 mmol) y ácido tioacético (AcSH, 730 mg, 9.59 mmol) se le agregó trietilamina (970 mg, 9.59 mmol) gota a gota. Después de 2 h, la mezcla se diluyó con agua fría y se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash empleando un sistema de elución que consistió en hexano:acetato de etilo (80:20), entregando **2.141f** como un líquido amarillo claro con un rendimiento del 95% (1.59 g, 8.27 mmol). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.68 (dd, *J* = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 5.72 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.23 (dd, *J* = 10.9, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.35 (s, 3H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 195.3, 137.3, 136.8, 136.5, 129.2, 126.6, 114.1, 33.4, 30.5.¹⁹⁴ A una solución metanólica fría (0 °C) del producto obtenido en el paso anterior (etanotioato de S-(4-vinilbencilo), **2.141f**, 1.59 g, 8.27 mmol) se le agregó, en una sola porción, LiOH·H₂O (364 mg, 8.68 mmol). Después de 5 min de agitación, cloroacetonitrilo (656 mg, 8.68 mmol) fue adicionado gota a gota y la mezcla se dejó en agitación por 1 h. Posteriormente, la mezcla se diluyó con agua fría y se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash empleando un sistema de elución que consistió en hexano:acetato de etilo (90:10), entregando **2.131f** como un líquido incoloro con un rendimiento del 98% (1.54 g, 8.14 mmol). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.71 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.07 (s, 2H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 137.35, 136.28, 135.25, 129.41, 126.82, 116.35, 114.52, 35.87, 15.96. A una solución fría (0 °C) del producto obtenido de la reacción anterior (2-((4-vinilbencil)tio)acetonitrilo, **2.131f**, 1.54 g, 8.14 mmol) en dioxano:buffer (pH=8), se añadió *m*-CPBA (3.09 g, 17.90 mmol) en porciones durante el transcurso de 30 min. La mezcla resultante se agitó a ta durante 12 h. Al término, la solución se enfrió (0 °C) y se diluyó con solución saturada de NaHCO₃ y solución saturada de Na₂SO₃. La mezcla resultante se agitó durante 30 min, para ser extraída posteriormente con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera,

¹⁹⁴ Ayarza, J.; Wang, Z.; Wang, J.; Esser-Kahn, A. P. *ACS Macro Lett.* **2021**, *10*, 799–804.

se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para obtener la sulfona **2.129f** cruda. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash empleando un sistema de elución hexano:acetato de etilo (80:20) entregando **2.129f** como un sólido blanco con un rendimiento del 85% (1.53 g, 6.91 mmol). p.f. 130- 132 °C. RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.73 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.74 (s, 2H). RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 139.4, 135.8, 131.0, 127.4, 125.5, 116.1, 110.5, 59.4, 40.0 ; EM (ESI+), m/z: Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$ 221.1; encontrado 222.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. IR-ATR $_{\text{vmax}}$ (cm^{-1}) (3086 C=CH), (2265 CN), (1334, 1133 SO_2).

4-((cianometil)sulfonyl)metil)benzoato de metilo (2.129g)



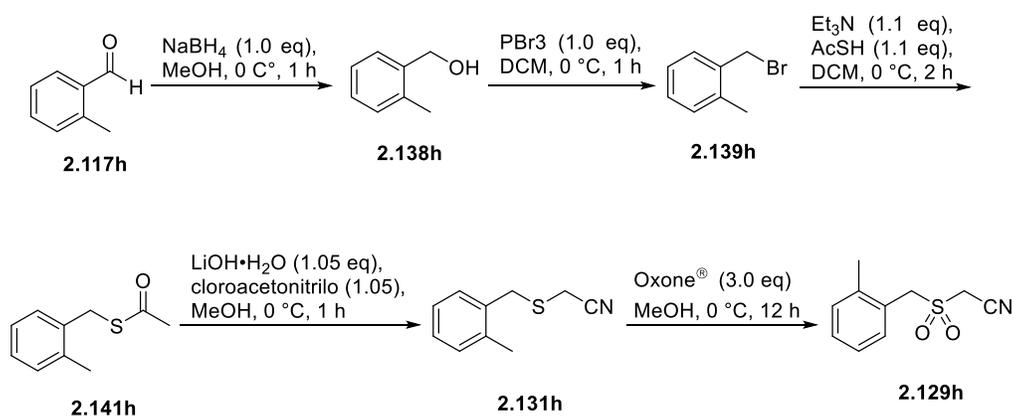
A una solución fría (0 °C) del 4-formilbenzoato de metilo (**2.117g**, 1.18 g, 7.19 mmol) en metanol se le agregó en una porción NaBH_4 (272 mg, 7.19 mmol). Después de 1 h en agitación, la mezcla fue diluida con agua fría y extraída con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para obtener el alcohol **2.138g** como un líquido incoloro con un rendimiento del 99% (1.18 g, 7.10 mmol). El producto tuvo suficiente pureza para el siguiente paso. RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.77 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.01 (t, J = 5.5 Hz, 1H); RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 167.1, 146.1, 130.0, 129.4, 126.6, 64.8, 52.3.¹⁹² A una solución fría (0 °C) del producto obtenido en el paso anterior (4-(hidroximetil)benzoato de metilo, **2.138g** 1.18 g, 7.10 mmol) y ácido tioácetico (703 mg, 9.23 mmol) en tetrahidrofurano (THF), se le agregó una solución fría (0 °C) de DIAD (1.72 g, 8.52 mmol) y PPh_3 (2.24 g,

8.52 mmol) en THF y la mezcla se dejó en agitación durante 12 h a temperatura ambiente. El disolvente fue removido y al sólido resultante se le adicionó hexano. La mezcla se agitó hasta obtener una suspensión blanca homogénea (Ph₃PO), la cual se filtró al vacío. El precipitado se lavó con hexano (x3) y las fracciones orgánicas colectivas se concentraron para obtener **2.141g** crudo. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash empleando un sistema de elución que consistió en hexano:acetato de etilo (90:10) entregando **2.141g** como un líquido amarillo con un rendimiento del 87% (1.39 g, 6.20 mmol). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 194.9, 166.9, 143.1, 130.0, 129.9, 129.0, 52.3, 33.2, 30.4.¹⁹⁵ A una solución metanólica fría (0 °C) del producto obtenido de la reacción anterior (4-((acetiltio)metil)benzoato de metilo, **2.141g**, 1.39 g, 6.20 mmol) se le agregó en una porción LiOH·H₂O (273 mg, 6.51 mmol). Después de 5 min de agitación, cloroacetonitrilo (491 mg, 6.51 mmol) fue adicionado gota a gota y la mezcla se dejó en agitación por 1 h. Posteriormente, la mezcla se diluyó con agua fría y se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash empleando un sistema de elución que consistió en hexano:acetato de etilo (90:10), entregando **2.131g** como un líquido incoloro con un rendimiento de 88% (1.21 g, 5.47 mmol). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.09 (s, 2H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 165.2, 131.0, 130.2, 129.4, 128.8, 109.2, 53.1, 35.6, 16.2. A una solución fría (0 °C) del producto obtenido en la reacción anterior (4-((cianometil)tio)metil)benzoato, **2.131g**, 1.21 g, 5.47 mmol) en dioxano:buffer (pH=8), se añadió *m*-CPBA (2.08 g, 12.03 mmol) en porciones durante el transcurso de 30 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Al término, la solución se enfrió (0 °C) y se diluyó con solución saturada de NaHCO₃ y solución saturada de Na₂SO₃. La mezcla resultante se agitó durante 30 min, para ser extraída posteriormente con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para

¹⁹⁵ Wang, D.; Gao, Y.; Tong, Y.; Xiong, M.; Liang, X.; Zhu, H.; Pan, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 4991–4995.

obtener la sulfona **2.129g** cruda. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash empleando un sistema de elución hexano:acetato de etilo (80:20) entregando **2.129g** como un sólido blanco con un rendimiento del 84% (1.16 g, 4.58 mmol). p.f. 139-140 °C. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.76 (s, 2H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 166.3, 131.9, 131.0, 130.9, 130.9, 110.3, 59.2, 52.6, 40.5. EM (ESI+), *m/z*: Calculado para C₁₁H₁₁NO₄S 253.0; encontrado 254.0 [M+H]⁺. IR-KBr_vmax (cm⁻¹) (2266 CN), (1726 CO₂Me), (1333, 1134 SO₂).

2-((2-metilbencil)sulfonyl)acetonitrilo (**2.129h**)



A una solución fría (0 °C) del 2-metilbenzaldehído (**2.117h**, 983 mg, 8.18 mmol) en metanol se le agregó en una porción NaBH₄ (310 mg, 8.18 mmol). Después de 1 h en agitación, la mezcla fue diluida con agua fría y extraída con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener el alcohol **2.138h** como un líquido incoloro con un rendimiento del 99% (990 mg, 8.10 mmol). RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.33 (m, 1H), 7.23 – 7.16 (m, 3H), 4.70 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.57 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H) ; RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 138.8, 136.3, 130.5, 128.0, 127.7, 126.2, 63.7, 18.8.¹⁹⁶ Al producto de la reacción anterior (*o*-tolilmetanol, **2.138h**, 990 mg, 8.10 mmol) disuelto en diclorometano, se le agregó PBr₃ (2.19 g, 8.10 mmol) gota a gota y la mezcla resultante se agitó por 1h. Posteriormente la mezcla fue diluida con agua fría (0 °C) y extraída con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos se lavaron con solución

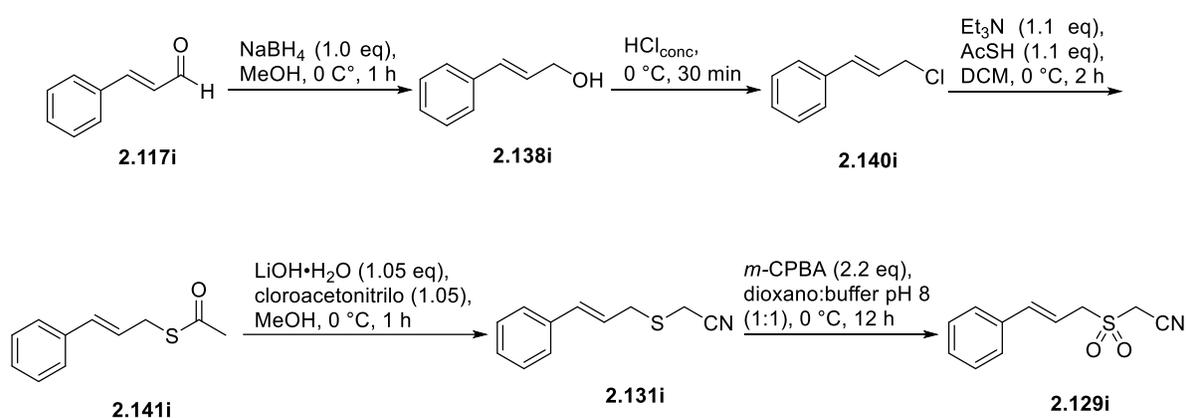
¹⁹⁶ Jiang, F.; Bézier, D.; Sortais, J.-B.; Darcel, C. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 239–244.

saturada de NaHCO₃ y se secaron (Na₂SO₄). Después de remover el disolvente el 1-(bromometil)-2-metilbenceno (**2.139h**) se obtuvo como un líquido amarillo con un rendimiento del 99% (1.35 g, 7.29 mmol). RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 3H), 4.53 (s, 2H), 2.42 (s, 3H); RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 138.6, 137.7, 129.7, 129.3, 128.8, 126.1, 33.8, 21.3.¹⁹⁷ Al producto obtenido de la reacción anterior (**2.139h**, 1.35 g, 7.29 mmol) disuelto en diclorometano e inmerso en un baño de hielo, se le agregó ácido tioacético (AcSH, 611 mg, 8.02 mmol) y posteriormente trietilamina (812 mg, 8.02 mmol) gota a gota. Después de 2 h, la mezcla se diluyó con agua fría y se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash empleando un sistema de elución que consistió en hexano:acetato de etilo (80:20), entregando **2.141h** como un líquido amarillo con un rendimiento del 87% (1.14 g, 6.32 mmol). RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.32 – 7.26 (m, 1H), 7.20 – 7.11 (m, 3H), 4.14 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). A una solución metanólica fría (0 °C) del producto obtenido en el paso anterior (etanotioato de *S*-(2-metilbencilo), **2.141h**, 1.14 g, 6.32 mmol) se le agregó en una sola porción LiOH·H₂O (279 mg, 6.64 mmol). Después de 5 min de agitación, cloroacetnitrilo (501 mg, 6.64 mmol) fue adicionado gota a gota y la mezcla se dejó en agitación por 1 h. Posteriormente, la mezcla se diluyó con agua fría y se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash empleando un sistema de elución que consistió en hexano:acetato de etilo (90:10), entregando **2.131h** como un líquido incoloro con un rendimiento del 88% (986 mg, 5.56 mmol). Al producto obtenido de la reacción anterior (2-((2-metilbencil)tio)acetnitrilo, **2.131h**, 986 mg, 5.56 mmol) disuelto en metanol se le agregó, en una porción Oxone[®] (5.13 g, 16.69 mmol) Después de 12 h de agitación, la mezcla se filtró y se concentró al vacío a una cuarta parte del volumen original, diluyéndola posteriormente con agua destilada fría. La mezcla acuosa fue extraída con acetato de etilo (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener la sulfona **2.129h**

¹⁹⁷ Zhang, G.; Luo, Z.; Wang, H.; Deng, L.; Ding, C. *ChemistrySelect* **2022**, 7, e202202853.

cruda. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash empleando un sistema de elución hexano:acetato de etilo (80:20), entregando **2.129h** como un sólido blanco con un rendimiento del 90% (1.05 g, 5.02 mmol). p.f. 126-128°C. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.32 – 7.28 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.49 (s, 3H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 139.2, 131.8, 131.5, 130.3, 127.1, 124.6, 110.6, 57.3, 40.6, 20.0. EM (ESI+), m/z: Calculado para C₁₀H₁₁NO₂S 209.1; encontrado 232.1 [M+Na]⁺; IR-ATR_{vmax} (cm⁻¹) (2258 CN), (1316, 1131 SO₂).

2-(cinnamilsulfonil)acetonitrilo (**2.129i**)



A una solución fría (0 °C) del cinnamaldehído (**2.117i**, 1.25 g, 9.46 mmol) en metanol se le agregó en una porción NaBH₄ (358 mg, 9.46 mmol). Después de 1 h en agitación, la mezcla fue diluida con agua fría y extraída con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener el alcohol **2.138i** como un líquido incoloro con un rendimiento del 99% (1.26 g, 9.39 mmol). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 – 7.25 (m, 5H), 6.65 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.40 (dt, *J* = 15.9, 5.7 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 136.6, 131.0, 128.5, 128.4, 127.6, 126.4, 63.6.¹⁹⁸ Al producto obtenido de la reacción anterior ((*E*)-3-fenilprop-2-en-1-ol, **2.138i**, 1.26 g, 9.39 mmol), inmerso en un baño de hielo, se le adicionó HCl_{conc.} (15 mL) y la mezcla resultante se agitó por 30 min. Posteriormente la mezcla fue diluida con agua y extraída (x3) con éter etílico. Los extractos orgánicos se lavaron con solución saturada de NaHCO₃ y se secaron (Na₂SO₄). El (*E*)-(3-cloroprop-1-en-1-il)benzeno (**2.140i**) se obtuvo como

¹⁹⁸ Ramachandran, P. V.; Alawaed, A. A.; Hamann, H. J. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 8481–8486.

líquido incoloro con un rendimiento del 99% (1.42 g, 9.30 mmol). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 – 7.39 (m, 2H), 7.40 – 7.32 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 6.65 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.40 (dt, *J* = 15.9, 5.7 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H).¹⁹⁹ Al producto obtenido de la reacción anterior ((*E*)-(3-cloroprop-1-en-1-il)benceno, **2.140i**, 1.42 g, 9.30 mmol) disuelto en diclorometano e inmerso en un baño de hielo se le agregó ácido tioacético (AcSH, 779 mg, 10.23 mmol) y posteriormente trietilamina (1.04 g, 10.23 mmol) gota a gota. Después de 2 h, la mezcla se diluyó con agua fría y se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash empleando un sistema de elución que consistió en hexano:acetato de etilo (80:20), entregando **2.141i** como un líquido amarillo con un rendimiento del 87% (1.56 g, 8.11 mmol). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.27 (m, 3H), 7.27 – 7.19 (m, 2H), 6.57 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.17 (dt, *J* = 15.3, 7.8 Hz, 1H), 3.71 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 195.5, 136.7, 133.2, 128.7, 127.8, 126.5, 124.5, 31.9, 30.7.²⁰⁰ A una solución metanólica fría (0 °C) del producto obtenido en el paso anterior (etanotioato de *S*-cinamilo, **2.141i**, 1.56 g, 8.11 mmol) se le agregó, en una porción LiOH·H₂O (357 mg, 8.52 mmol). Después de 5 min de agitación, cloroacetoneitrilo (643 mg, 8.52 mmol) fue adicionado gota a gota y la mezcla se dejó en agitación por 1h. Posteriormente, la mezcla se diluyó con agua fría y se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash empleando un sistema de elución que consistió en hexano:acetato de etilo (90:10), entregando **2.131i** como un líquido amarillo con un rendimiento del 90% (1.38 g, 7.29 mmol). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (m, 5H), 6.58 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.13 (dt, *J* = 15.5, 7.6 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.25 (s, 2H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 135.9, 134.4, 128.7, 128.1, 126.5, 122.9, 117.3, 34.4, 15.5.²⁰¹ Al producto obtenido de la reacción anterior (2-(cinamiltio)acetoneitrilo, **2.131i**, 1.38 g, 7.29 mmol) disuelto en una mezcla de dioxano:buffer pH=8, se añadió *m*-CPBA (2.77 g, 16.04 mmol) por partes en el transcurso de 30 minutos y se agitó a

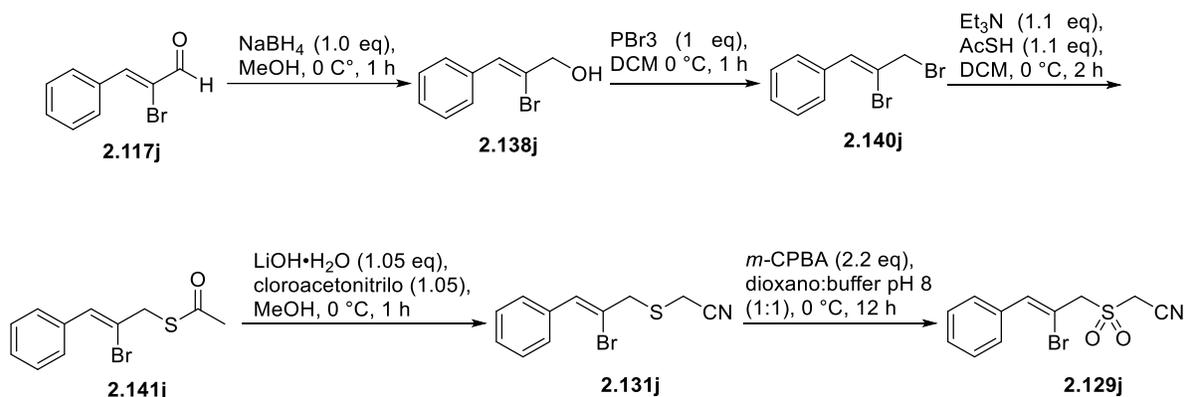
¹⁹⁹ Jordan, A.; Denton, R. M.; Sneddon, H. F. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2020**, *8*, 2300–2309.

²⁰⁰ Huang, X.; Fulton, B.; White, K.; Bugarin, A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2594–2597.

²⁰¹ Shi, D.; Xia, X.; Zhao, B.; Yuan, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 6298–6301.

temperatura ambiente durante 12 horas. La solución se enfrió a 0 °C y se agregó solución saturada de bicarbonato de sodio y solución saturada de tiosulfato de sodio, la mezcla se agitó durante 30 minutos, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para obtener la sulfona cruda. El producto crudo fue purificado mediante columna flash empleando un sistema de eluyentes de hexano : acetato de etilo (80:20) entregando **2.129i** como un sólido blanco con un rendimiento del 34% (547 mg, 2.47 mmol). RMN-1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 – 7.35 (m, 5H), 7.34, 6.88 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.26 (dt, *J* = 15.7, 7.7 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 141.3, 134.9, 129.6, 129.1, 127.1, 113.5, 110.4, 57.7, 40.3 ppm; EM (ESI+), *m/z*: calculado para C₁₁H₁₁NO₂S 221.1; encontrado 244.1 [M+Na]⁺; IR-ATR_{vmax} (cm⁻¹) 2257 (CN), (1325, 1123 SO₂), (3054 C=C-H).

(Z)-2-((2-bromo-3-fenilil)sulfonyl)acetonitrilo (**2.129j**)



A una solución fría (0 °C) del (Z)-2-bromo-3-fenilacrilaldehído (**2.117j**, 1.14 g, 5.40 mmol) en metanol se le agregó en una porción NaBH₄ (204 mg, 5.40 mmol). Después de 1 h en agitación, la mezcla fue diluida con agua fría y extraída con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener el alcohol **2.138j** como un líquido incoloro con un rendimiento del 95% (1.09 g, 5.12 mmol). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.41 – 7.27 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 4.42 (dd, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 2H), 2.12 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H); RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 135.1, 129.1, 128.3, 128.3, 127.9,

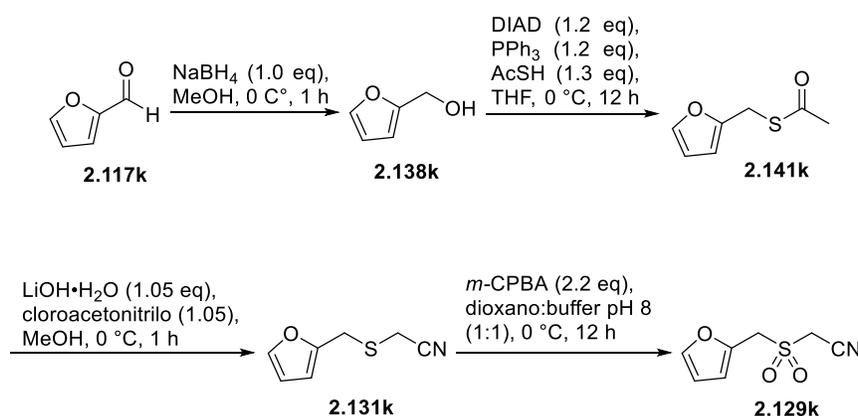
125.4, 69.5.²⁰² Al producto obtenido de la reacción anterior ((Z)-2-bromo-3-fenilprop-2-en-1-ol, **2.138j**, 1.09 g, 5.12 mmol) se le agregó PBr₃ (1.38 g, 5.12 mmol) gota a gota y la mezcla resultante se agitó por 1 h. Posteriormente la mezcla fue diluida con agua y extraída (x3) con diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron con solución saturada de NaHCO₃ y se secaron (Na₂SO₄). El (Z)-(2,3-dibromoprop-1-en-1-il)benceno (**2.140j**) se obtuvo como un líquido incoloro con un rendimiento del 82% (1.16 g, 4.20 mmol). RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (m, 2H), 7.36 (m, 3H), 7.14 (m, 1H), 4.44 (d, J=0.9, 2H); RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 134.7, 132.4, 129.2, 128.9, 128.4, 120.9, 40.8.²⁰³ Al producto obtenido de la reacción anterior ((Z)-(2,3-dibromoprop-1-en-1-il)benceno, **2.140j**, 1.16 g, 4.20 mmol) disuelto en diclorometano e inmerso en un baño de hielo, se le agregó ácido tioacético (AcSH, 352 mg, 4.62 mmol) y posteriormente trietilamina (Et₃N, 468 mg, 4.62 mmol) gota a gota. Después de 2 h, la mezcla se diluyó con agua fría y se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash empleando un sistema de elución que consistió en hexano:acetato de etilo (80:20), entregando **2.141j** como un líquido amarillo con un rendimiento del 93% (1.06 g, 3.91 mmol). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.39 – 7.26 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.38 (s, 3H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 194.3, 135.2, 130.8, 129.1, 128.4, 128.3, 121.0, 41.7, 30.6. A una solución metanólica fría (0 °C) del producto obtenido en el paso anterior (etanotioato de (Z)-S-(2-bromo-3-fenillalil), **2.141j**, 1.06 g, 3.91 mmol) se le agregó, en una sola porción LiOH·H₂O (172 mg, 4.10 mmol). Después de 5 min de agitación, cloroacetronitrilo (310 mg, 4.10 mmol) fue adicionado gota a gota y la mezcla se dejó en agitación por 1h. Posteriormente, la mezcla Luego de una hora, la reacción se diluyó con agua fría y se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash empleando un sistema de elución que consistió en hexano:acetato de etilo (90:10), entregando **2.131j** como un líquido incoloro con un rendimiento del 88% (924 mg,

²⁰² Geniller, L.; Taillefer, M.; Jaroschik, F.; Prieto, A. *Chem. – A Eur. J.* **2022**, *28*, e202201495

²⁰³ Kučera, R.; Ellis, S. R.; Yamazaki, K.; Hayward Cooke, J.; Chekshin, N.; Christensen, K. E.; Hamlin, T. A.; Dixon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 5422–5430.

3.45 mmol). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.45 – 7.33 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 3.92 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H), 3.33 (s, 2H). A una solución del producto obtenido en el paso anterior ((*Z*)-2-((2-bromo-3-fenilalil)tio)acetonitrilo, **2.131j**, 924 mg, 3.45 mmol) en una mezcla de dioxano:buffer pH=8, se añadió *m*-CPBA (1.31 g, 7.58 mmol) por partes en el transcurso de 30 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución se enfrió a 0 °C y se agregó solución saturada de bicarbonato de sodio y solución saturada de tiosulfato de sodio, la mezcla se agitó durante 30 minutos, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para obtener la sulfona cruda. El producto crudo fue purificado mediante columna flash empleando un sistema de eluyentes de hexano : acetato de etilo (80:20) entregando el metil (*Z*)-2-((2-bromo-3-fenilalil)sulfonil)acetonitrilo (**2.129j**) como un sólido blanco con un rendimiento del 43% (443 mg, 1.82 mmol). RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (dd, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 2H), 7.45 – 7.39 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.15 (s, 2H); RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 139.5, 133.9, 129.8, 129.3, 128.6, 110.2, 106.8, 66.1, 42.3; EM (ESI+), *m/z*: calculado para C₁₁H₁₀⁷⁹BrNO₂S 301.0; encontrado 323.9 [M+Na]⁺, IR-ATR_{vmax} (cm-1) 2255 (CN).

2-((furan-2-ilmetil)sulfonil)acetonitrilo (**2.129k**)



A una solución fría (0 °C) del furan-2-carbaldehído (**2.117k**, 1.98 g, 20.61 mmol) en metanol se le agregó en una porción NaBH₄ (780 mg, 20.61 mmol). Después de 1 h en agitación, la mezcla fue diluida con agua fría y extraída con diclorometano (x3).

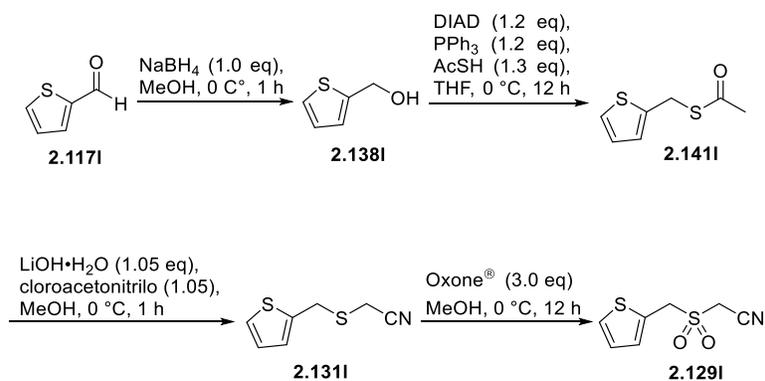
Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para obtener el alcohol **2.138k** como un líquido café claro con un rendimiento del 53% (1.07 g, 10.91 mmol). RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (dd, $J = 1.9, 0.9$ Hz, 1H), 6.34 (dd, $J = 3.2, 1.9$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 1.84 (s, 1H); RMN- ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 154.1, 142.7, 110.5, 107.9, 57.6.²⁰⁴ A una solución fría (0 °C) del producto obtenido en el paso anterior (furan-2-ilmetanol, **2.138k**, 1.07 g, 10.91 mmol) y ácido tioacético (1.08 g, 14.18 mmol) en tetrahidrofurano, se le agregó una solución fría (0 °C) de DIAD (2.65 g, 13.09 mmol) y PPh_3 (3.43 g, 13.09 mmol) en tetrahidrofurano y la mezcla se dejó en agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. El disolvente se removió mediante rotaevaporación, el sólido resultante se re-suspendió con hexano y se mantuvo en agitación hasta que se observó la formación de un precipitado blanco (Ph_3PO), la reacción se filtró entonces en un embudo Buchner y el precipitado se lavó con hexano (x3), se removió el disolvente mediante rotaevaporación obteniendo así el producto crudo. El producto crudo fue purificado mediante columna flash empleando un sistema de eluyentes de hexano : acetato de etilo (90:10) entregando el etanotioato de S-(furan-2-ilmetilo) (**2.141k**) como un líquido amarillo con un rendimiento del 62% (1.05 g, 6.72 mmol). RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.33 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.36 (s, 3H). RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 194.6, 150.4, 142.2, 110.6, 107.9, 30.3, 25.8.²⁰⁵ A una solución metanólica fría (0 °C) del producto obtenido en el paso anterior (etanotioato de S-(furan-2-ilmetilo), **2.141k**, 1.05 g, 6.72 mmol) se le agregó en una sola porción $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (296 mg, 7.06 mmol). Después de 5 min de agitación, cloroacetnitrilo (533 mg, 7.06 mmol) fue adicionado gota a gota y la mezcla se dejó en agitación por 1 h. Posteriormente, la mezcla Luego de una hora, la reacción se diluyó con agua fría y se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash empleando un sistema de elución que consistió en hexano:acetato de etilo (90:10), entregando **2.131k** como un líquido incoloro con un rendimiento del 53% (546 mg, 3.56 mmol).

²⁰⁴ Bartwal, G.; Saroha, M.; Khurana, J. M. *Synth. Commun.* **2018**, *48*, 97–103.

²⁰⁵ Xuan, M.; Lu, C.; Liu, M.; Lin, B.-L. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 7694–7701.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (dd, J= 1.9, 0.9 Hz, 1H), 6.35 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 6.31 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.22 (s, 2H). A una solución del producto obtenido en la reacción anterior (2-((furan-2-ilmetil)tio)acetonitrilo, **2.131k**, 546 mg, 3.56 mmol) en una mezcla de dioxano:buffer pH=8, se añadió *m*-CPBA (1.35 g, 7.84 mmol) por partes en el transcurso de 30 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución se enfrió a 0 °C y se agregó solución saturada de bicarbonato de sodio y solución saturada de tiosulfato de sodio, la mezcla se agitó durante 30 minutos, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para obtener la sulfona cruda. El producto crudo fue purificado mediante columna flash empleando un sistema de eluyentes de hexano : acetato de etilo (80:20) entregando el 2-((furan-2-ilmetil)sulfonil)acetonitrilo (**2.129k**) como un sólido blanco con un rendimiento del 53% (350 mg, 1.89 mmol). p.f. 94 °C; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.64 (d, J= 3.4 Hz, 1H), 6.49 (dd, J= 3.4, 1.9 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.96 (s, 2H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 145.0, 140.5, 113.9, 112.0, 110.1, 53.1, 41.3; EM (ESI+), m/z: Calculado para C₇H₇NO₃S 185.0; encontrado 184.0 [M-H]⁻; IR-ATR_{vmax} (cm⁻¹) (2260 CN), (1330, 1144 SO₂).

2-((tiofen-2-ilmetil)sulfonil)acetonitrilo (**2.129l**)

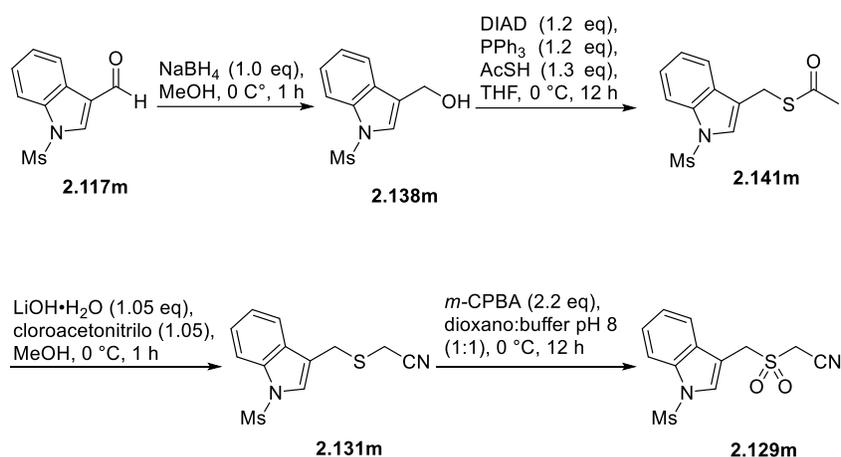


A una solución fría (0 °C) del tiofeno-2-carbaldehído (**2.117l**, 1.96 g, 17.48 mmol) en metanol se le agregó en una porción NaBH₄ (661 mg, 17.48 mmol). Después de 1 h en agitación, la mezcla fue diluida con agua fría y extraída con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener el alcohol **2.138l** como un líquido incoloro con un rendimiento del 65% (1.30

g, 11.39 mmol). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (dt, *J* = 5.1, 2.5 Hz, 1H), 7.09 – 6.94 (m, 2H), 4.85 (s, 2H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 144.1, 127.0, 125.7, 125.6, 60.0.¹⁸⁸ A una solución fría (0 °C) del producto obtenido en el paso anterior (tiofen-2-ilmetanol, **2.138I**, 1.30 g, 11.39 mmol) y ácido tioacético (1.13 g, 11.39 mmol) en tetrahidrofurano, se le agregó una solución fría (0 °C) de DIAD (2.76 g, 13.66 mmol) y PPh₃ (3.58 g, 13.66 mmol) en tetrahidrofurano y la mezcla se dejó en agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. El disolvente se removió mediante rotaevaporación, el sólido resultante se re-suspendió con hexano y se mantuvo en agitación hasta que se observó la formación de un precipitado blanco (Ph₃PO), la reacción se filtró entonces en un embudo Buchner y el precipitado se lavó con hexano (x3), se removió el disolvente mediante rotaevaporación obteniendo así el producto crudo. El producto crudo fue purificado mediante columna flash empleando un sistema de eluyentes de hexano : acetato de etilo (90:10) entregando el etanotioato de S-(tiofen-2-ilmetilo) (**2.141I**) como un líquido amarillo con un rendimiento del 72% (1.41 g, 8.19 mmol). RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 6.98 – 6.94 (m, 1H), 6.90 (dd, *J* = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H); RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 194.9, 140.2, 127.0, 126.8, 125.3, 30.5, 28.1. A una solución metanólica fría (0 °C) del producto obtenido en el paso anterior (etanotioato de S-(tiofen-2-ilmetilo), **2.141I**, 1.41 g, 8.19 mmol) se le agregó en una sola porción LiOH·H₂O (361 mg, 8.59 mmol). Después de 5 min de agitación, cloroacetonitrilo (649 mg, 8.59 mmol) fue adicionado gota a gota y la mezcla se dejó en agitación por 1 h. Posteriormente, la mezcla Luego de una hora, la reacción se diluyó con agua fría y se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash empleando un sistema de elución que consistió en hexano:acetato de etilo (90:10), entregando **2.131I** como un líquido incoloro con un rendimiento del 85% (1.18 g, 6.97 mmol). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (dd, *J* = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 3.5, 1.1 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 5.1, 3.4 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.18 (s, 2H). Al producto obtenido de la reacción anterior (2-((tiofen-2-ilmetil)tio)acetonitrilo, **2.131I**, 1.18 g, 6.97 mmol) disuelto en metanol se le agrego en una porción Oxone® (6.43 g, 20.91 mmol). Después de 12 h de agitación, la

mezcla se filtró y se concentró al vacío a una cuarta parte del volumen original, diluyéndola posteriormente con agua destilada fría. La mezcla acuosa fue extraída con acetato de etilo (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener la sulfona **2.129l** cruda. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash empleando un sistema de elución de hexano:acetato de etilo (80:20) entregando el **2.129l** puro con un rendimiento del 92% (1.29 g, 6.41 mmol). p.f 92-94°C; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (dd, J= 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, J= 3.6, 1.1 Hz, 1H), 7.12 (dd, J= 5.2, 3.6 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.82 (s, 2H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 131.5, 129.3, 128.2, 126.6, 110.2, 54.3, 39.8. EM (ESI+), m/z: calculado para C₇H₇NO₂S₂ 201.0; encontrado 200.0 [M-H]⁻; IR-ATR_vmax (cm⁻¹) (2254 CN), (1319, 1145 SO₂).

2-(((1-(metilsulfonyl)-1H-indol-3-yl)metil)sulfonyl)acetnitrilo (**2.129m**)

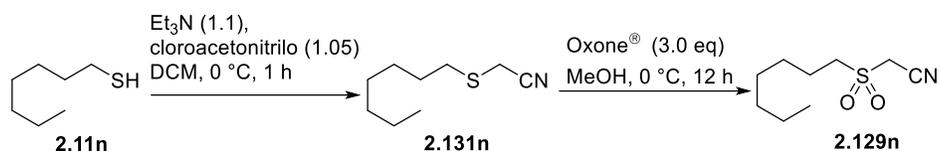


A una solución fría (0 °C) del (1-(metilsulfonyl)-1H-indol-3-carbaldehído, **2.117m**, 1.18 g, 5.29 mmol) en metanol se le agregó en una porción NaBH₄ (200 mg, 5.29 mmol). Después de 1 h en agitación, la mezcla fue diluida con agua fría y extraída con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener el alcohol **2.138m** como un sólido amarillo con un rendimiento del 99% (1.18 g, 5.24 mmol). A una solución fría (0 °C) del producto obtenido en el paso anterior (1-(metilsulfonyl)-1H-indol-3-yl)metanol, **2.138m**, 1.18 g, 5.24 mmol) y ácido tioácetico (518 mg, 6.81 mmol) en tetrahidrofurano, se le agregó una solución fría (0 °C) de DIAD (1.27 g, 6.29 mmol) y PPh₃ (1.65 g, 6.29 mmol) en

tetrahidrofurano y la mezcla se dejó en agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. El disolvente se removió mediante rotaevaporación, el sólido resultante se re-suspendió con hexano y se mantuvo en agitación hasta que se observó la formación de un precipitado blanco (Ph_3PO), la reacción se filtró entonces en un embudo Buchner y el precipitado se lavó con hexano (x3), se removió el disolvente mediante rotaevaporación obteniendo así el producto crudo. El producto crudo fue purificado mediante columna flash empleando un sistema de eluyentes de hexano : acetato de etilo (90:10) entregando el etanotioato de *S*-((1-(metilsulfonil)-1*H*-indol-3-il)metilo) (**2.141m**) como un líquido amarillo con un rendimiento del 87% (1.29 g, 4.55 mmol). RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.42 (s, 1H) 7.36 (m, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 194.86, 166.88, 143.12, 130.04, 129.18, 128.95, 119.1, 115.2, 52.25, 33.20, 30.44. A una solución metanólica fría (0 °C) del producto obtenido en el paso anterior (etanotioato de *S*-((1-(metilsulfonil)-1*H*-indol-3-il)metilo), **2.141m**, 1.29 g, 4.55 mmol) en metanol se le agregó en una sola porción $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (201 mg, 4.78 mmol) Después de 5 min de agitación, cloroacetnitrilo (361 mg, 4.78 mmol) fue adicionado gota a gota y la mezcla se dejó en agitación por 1 h. Posteriormente, la mezcla se diluyó con agua fría y se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash empleando un sistema de elución que consistió en hexano:acetato de etilo (90:10), entregando **2.131m** como un sólido amarillo con un rendimiento de 88% (1.12 g, 3.99 mmol). RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.14 (s, 3H).; RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 135.7, 129.3, 125.8, 125.0, 123.8, 120.2, 116.3, 116.2, 113.5, 41.1, 27.0, 16.8. A una solución del producto obtenido en el paso anterior (2-(((1-(metilsulfonil)-1*H*-indol-3-il)metil)tio)acetnitrilo, **2.131m**, 1.12 g, 3.99 mmol) en una mezcla de dioxano:buffer pH=8, se añadió *m*-CPBA (1.52 g, 8.79 mmol) por partes en el transcurso de 30 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución se enfrió a 0 °C y se agregó solución saturada de bicarbonato de sodio y solución saturada de tiosulfato de sodio, la mezcla se agitó durante 30 minutos, la

fase acuosa se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para obtener la sulfona cruda. El producto crudo fue purificado mediante columna flash empleando un sistema de eluyentes de hexano : acetato de etilo (80:20) entregando el 2-(((1-(metilsulfonyl)-1H-indol-3-il)metil)sulfonyl)acetonitrilo (**2.129m**) como un sólido blanco con un rendimiento del 84% (1.05 g, 3.36 mmol). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 7.51 – 7.35 (m, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.25 (s, 3H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 134.6, 129.0, 127.9, 125.5, 123.8, 120.0, 112.8, 110.7, 107.3, 50.8, 41.3, 40.7; EM (ESI+), *m/z*: Calculado para C₁₂H₁₂N₂O₄S₂ 312.0; encontrado 335.0 [M+Na]⁺, IR-KBr_vmax (cm⁻¹) 2244 (CN), (1359, 1172, 1124 SO₂).

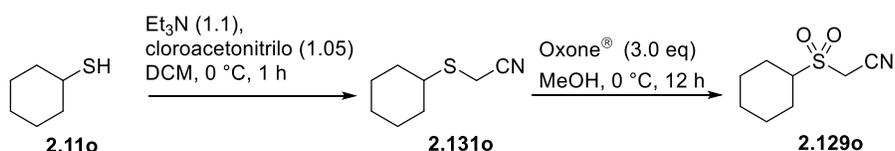
2-(heptilsulfonyl)acetonitrilo (**2.129n**)



A una solución fría (0 °C) de n-heptil mercaptano (1.09 g, 8.24 mmol), en diclorometano, se le agrega trietilamina (917 mg, 9.07 mmol) gota a gota. A la mezcla resultante y a la misma temperatura (0 °C) se le agregó en una sola porción cloroacetonitrilo (653 mg, 8.65 mmol). La mezcla resultante se mantuvo en agitación durante 1 h, y posteriormente fue diluida con agua fría y extraída con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener el tioéter crudo **2.131n**. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash empleando un sistema de elución hexano:acetato de etilo (95:5), entregando **2.131n** como un líquido incoloro con un rendimiento del 90% (1.27 g, 7.41 mmol). RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 3.27 (s, 2H), 2.71 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.62 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.38 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.32 – 1.21 (m, 6H), 0.86 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H); RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 116.7, 32.6, 31.7, 28.8, 28.6 (2C), 22.6, 17.0, 14.1; EM (ESI+), *m/z*: Calculada para C₉H₁₇NS 171.1; encontrado 172.2 [M+H]⁺; IR-ATR_vmax (cm⁻¹) 2259 (CN). A una solución de 2-(heptiltio)acetonitrilo (1.27 g, 7.41 mmol) en metanol se le agrego en una porción Oxone[®] (6.84 g, 22.24 mmol).

La mezcla resultante se dejó en agitación durante 12 h. Al término, la mezcla se filtró y concentró al vacío a una cuarta parte del volumen original, diluyéndola posteriormente con agua destilada fría. La mezcla acuosa fue extraída con acetato de etilo (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para obtener la sulfona **2.129n** cruda. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash empleando un sistema de elución hexano:acetato de etilo (80:20), entregando **2.129n** como un sólido blanco con un rendimiento del 97% (1.46 g, 7.18 mmol). pf.65- 67 °C. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 3.96 (s, 2H), 3.30 – 3.25 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.49 (q, $J = 7.7, 7.3$ Hz, 2H), 1.39 – 1.28 (m, 6H), 0.90 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 110.5, 53.6, 42.2, 31.5, 28.7, 28.3, 22.6, 22.1, 14.1. EM (ESI+), m/z: Calculada para $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$; 203.1 encontrado 204.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, IR-ATR $_{\text{vmax}}$ (cm^{-1}) 2241 (CN)

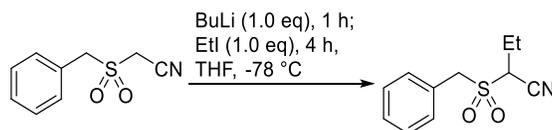
2-(ciclohexilsulfonil)acetonitrilo (**2.129o**)



A una solución fría (0 °C) de ciclohexanotiol (**2.11o**, 965 mg, 8.30 mmol), en diclorometano, se le agrega trietilamina (924 mg, 9.13 mmol) gota a gota. a la mezcla fría se le agrega en una sola porción cloroacetonitrilo (658 mg, 8.72 mmol), la reacción se mantuvo en agitación durante una hora. Luego de una hora, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (x3), la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se retiró el disolvente mediante rotaevaporación. El producto crudo fue purificado mediante columna flash empleando un sistema de eluyentes de hexano : acetato de etilo (95:5) entregando el 2-(ciclohexiltio)acetonitrilo **2.130o** como un líquido incoloro con un rendimiento del 90% (1.16 g, 7.47 mmol). RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 3.26 (s, 2H), 2.91 – 2.80 (m, 1H), 1.99 – 1.90 (m, 2H), 1.78 – 1.67 (m, 2H), 1.62 – 1.54 (m, 1H), 1.37 – 1.17 (m, 5H). RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 117.1, 44.1, 32.6, 25.6, 25.4, 15.1. EM (ESI+), m/z: Calculada para $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NS}$ 155.1; encontrado 156.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, IR-ATR $_{\text{vmax}}$ (cm^{-1}) 2243 (CN)). A una solución de 2-(benciltio)acetonitrilo (1.16 g, 7.47 mmol) en metanol se le agrego en una porción

Oxone® (6.89 g, 22.41 mmol) la reacción se dejó en agitación durante 12 horas. La mezcla se filtró y se concentró al vacío a una cuarta parte del volumen original, se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para obtener la sulfona cruda. El producto crudo fue purificado mediante columna flash empleando un sistema de eluyentes de hexano : acetato de etilo (80:20) entregando el 2-(ciclohexilsulfonil)acetonitrilo **2.129o** como un sólido blanco con un rendimiento del 93% (1.30 g, 6.93 mmol). p.f. 68-70 °C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 3.95 (s, 2H), 3.28 (tt, *J* = 12.2, 3.5 Hz, 1H), 2.27 – 2.17 (m, 2H), 1.99 (dp, *J* = 10.4, 3.7 Hz, 2H), 1.89 – 1.69 (m, 1H), 1.64 (ddd, *J* = 25.0, 12.5, 3.3 Hz, 2H), 1.38 (qt, *J* = 13.1, 3.4 Hz, 2H), 1.26 (qt, *J* = 13.1, 3.4 Hz, 1H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 110.6, 62.4, 39.6, 25.2, 24.92, 24.89. EM (ESI+), *m/z*: Calculada para C₉H₈NO₂S 187.1; encontrado 147.1 [M-MeCN], IR-ATR_{vmax} (cm⁻¹) 2259 (CN)

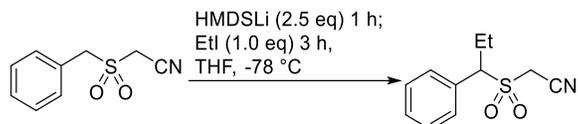
2-(bencilsulfonil)butanonitrilo (**2.129p-Et**)



A una solución fría (-78 °C) de la sulfona (**2.129**) (300 mg, 1.54 mmol) en THF (0.3 M con respecto a **2.129**), se le adicionó BuLi (98 mg, 1.54 mmol), en una sola porción y se dejó en agitación por 1 h a -78 °C. Posteriormente, a la mezcla fría (-78 °C) se le agregó yoduro de etilo (240 mg, 1.54 mmol), en una sola porción y la mezcla se dejó en agitación por 4 h. La mezcla se diluyó con una solución fría (0 °C) saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener la sulfona (**2.129p-Et**) cruda. La sulfona pura se obtuvo mediante cromatografía en SiO₂ utilizando mezclas de hexano y acetato de etilo (80:20) como sistema de elución, con un rendimiento de 95% (329 mg, 1.46 mmol). p.f. 82-84 °C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.62 – 6.80 (m, 5H), 4.64 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 10.0, 5.0 Hz, 1H), 2.20 – 1.94 (m, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 131.0, 129.9, 129.6, 126.3, 114.1, 58.7, 52.9,

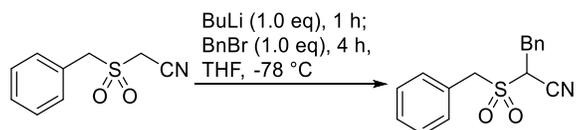
18.7, 11.3. EM (ESI+), m/z: Calculada para C₁₁H₁₃NO₂S 223.1; encontrado 224.1 [M+H]⁺, IR-ATR_{vmax} (cm⁻¹) 2248 (CN).

2-((1-fenilpropil)sulfonyl)acetonitrilo (2.129q-Et)



A una solución fría (-78 °C) de la sulfona (**2.129**) (200 mg, 1.02 mmol) en THF (0.3 M con respecto a **2.129**), se le adicionó HMDSLi (429 mg, 2.56 mmol), en una sola porción y se dejó en agitación por 1 h a -78 °C. Posteriormente, a la mezcla fría (-78 °C) se le agregó el yoduro de etilo (160 mg, 1.02 mmol), en una sola porción y la mezcla se dejó en agitación por 3 h. La mezcla se diluyó con una solución fría (0 °C) saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener la sulfona (**2.129q-Et**) cruda. La sulfona pura se obtuvo mediante cromatografía en SiO₂ utilizando mezclas de hexano y acetato de etilo (80:20) como sistema de elución, con un rendimiento de 90% (206 mg, 0.922 mmol). p.f. 90-92 °C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.71 – 7.09 (m, 5H), 4.37 (dd, *J* = 11.2, 3.9 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 3.51 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.51 (dq, *J* = 14.8, 7.4, 4.0 Hz, 1H), 2.17 (ddq, *J* = 14.7, 11.3, 7.4 Hz, 1H), 0.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 131.2, 130.2, 129.8, 129.7, 110.5, 70.8, 40.1, 20.5, 11.4. EM (ESI+), m/z: Calculada para C₁₁H₁₃NO₂S 223.3; encontrado 241.2 [M+H₂O], IR-ATR_{vmax} (cm⁻¹) 2241 (CN).

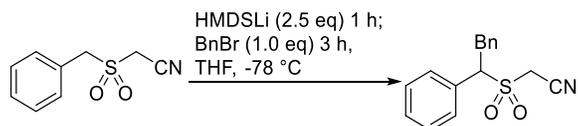
2-(bencilsulfonyl)-3-fenilpropanonitrilo (2.129p-Bn)



A una solución fría (-78 °C) de la sulfona (**2.129**) (264 mg, 1.35 mmol) en THF (0.3 M con respecto a **2.129**), se le adicionó BuLi (87 mg, 1.35 mmol), en una sola porción y se dejó en agitación por 1 h a -78 °C. Posteriormente, a la mezcla fría (-

78 °C) se le agregó bromuro de bencilo (231 mg, 1.35 mmol), en una sola porción y la mezcla se dejó en agitación por 4 h. La mezcla se diluyó con una solución fría (0 °C) saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener la sulfona (**2.129p-Bn**) cruda. La sulfona pura se obtuvo mediante cromatografía en SiO₂ utilizando mezclas de hexano y acetato de etilo (80:20) como sistema de elución, con un rendimiento de 50% (193 mg, 1.35 mmol). p.f. 116-118 °C RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.52 – 7.47 (m, 2H), 7.47 – 7.42 (m, 3H), 7.40 – 7.29 (m, 3H), 7.25 – 7.21 (m, 2H), 4.66 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 11.5, 4.1 Hz, 1H), 3.37 (dd, *J* = 13.7, 4.1 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 13.7, 11.5 Hz, 1H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 133.6, 131.1, 130.0, 129.7, 129.37, 129.35, 128.4, 126.0, 113.9, 58.8, 53.9, 30.8. EM (ESI+), *m/z*: Calculada para C₁₆H₁₅NO₂S 285.1; encontrado 286.1 [M+H]⁺.

2-((1,2-difeniletíl)sulfonil)acetonitrilo (**2.129q-Bn**)

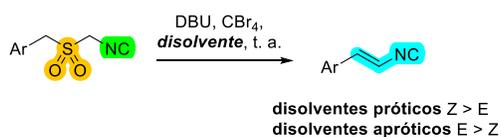


A una solución fría (-78 °C) de la sulfona (**2.129**) (1.1 g, 5.63 mmol) en THF (0.3 M con respecto a **2.129**), se le adicionó HMDSLi (2.36 g, 14.09 mmol), en una sola porción y se dejó en agitación por 1 h a -78 °C. Posteriormente, a la mezcla fría (-78 °C) se le agregó el bromuro de bencilo (964 mg, 5.63 mmol), en una sola porción y la mezcla se dejó en agitación por 3 h. La mezcla se diluyó con una solución fría (0 °C) saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener la sulfona (**2.129q-Bn**) cruda. La sulfona pura se obtuvo mediante cromatografía en SiO₂ utilizando mezclas de hexano y acetato de etilo (80:20) como sistema de elución, con un rendimiento de 85% (1.37 g, 4.80 mmol). p.f. 102-104 °C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.56 – 7.33 (m, 5H), 7.23 – 7.14 (m, 3H), 7.03 (dd, *J* = 7.4, 1.8 Hz, 2H), 4.66 (dd, *J* = 10.9, 3.9 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 13.7, 3.9 Hz, 1H), 3.59 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 3.37 (dd, *J* = 13.7,

10.9 Hz, 1H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 135.6, 130.8, 130.6, 129.9, 129.7, 129.3, 128.9, 127.4, 110.3, 70.8, 40.5, 33.5. EM (ESI+), m/z: Calculada para C₁₆H₁₅NO₂S 285.1; encontrado 303.2 [M+H₂O], IR-ATR_v_{max} (cm⁻¹) 2255 (CN).

Capítulo 3. Síntesis estereoselectiva de vinil isonitrilos mediante la reacción de Ramberg-Bäcklund.

Habiendo desarrollado una metodología robusta para preparar vinil nitrilos basada en la reacción de Ramberg-Bäcklund, se buscó extrapolar la estrategia de síntesis hacia la síntesis de vinil isonitrilos. La practicabilidad de la secuencia sintética, la relevancia sintética de los vinil isonitrilos, y la potencial apertura hacia diversidad estructural con un perfil de estereoselectividad resultaban atractivos para el desarrollo de este proyecto. Se anticiparon fortalezas que fueron observadas en la síntesis de vinil nitrilos, como las condiciones suaves de reacción, tolerancia a grupos funcionales diversos y elusión de metales de transición, entre otras. Adicionalmente, encontramos que la estereoselectividad podía modularse en función de la naturaleza (prótica o aprótica) del disolvente.



- Nueva metodología para preparar vinil isonitrilos basada en la reacción de Ramberg-Bäcklund
- Tolerancia a grupos electrón-donadores y electrón-atractores
- Modulación de la estereoselectividad mediante la elección del disolvente
- Z-estereoselectividad atribuida a efecto de asociación $\pi_{\text{Ar}} \rightarrow \pi^*_{\text{NC}}$

Capítulo 3. Vinil isonitrilos a través de la reacción de olefinación de Ramberg-Bäcklund

3.1 Vinil isonitrilos: estado del arte en síntesis y aplicaciones

Los isonitrilos se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza, y muchos de los metabolitos que contienen este grupo presentan una actividad biológica importante.²⁰⁶ Además, son excelentes ligantes en compuestos organometálicos debido a que tienen características electrónicas similares al monóxido de carbono.²⁰⁷ En el ámbito de la síntesis orgánica, los isonitrilos son componentes fundamentales de algunas de las reacciones más eficientes en cuanto a rendimiento y economía atómica, como las reacciones multicomponente basadas en isonitrilos.²⁰⁸ Por esta razón se han publicado, en años recientes, artículos numerosos sobre su papel en la síntesis orgánica.²⁰⁹

Sin embargo, en la mayoría de estas publicaciones el principal enfoque va hacia los alquil y aril isonitrilos, relegando a los isonitrilos insaturados simples. En específico, los vinil isonitrilos han sido relativamente soslayados muy posiblemente por presentar metodologías de preparación no sencillas. Hemos detectado que, como consecuencia de lo anterior, existen pocos estudios sobre las propiedades de los vinil isonitrilos (muchos de ellos con características electrónicas únicas) y, como consecuencia, entendimiento de su rango de reactividad.

En general, se puede considerar que existen tres estrategias para la síntesis de vinil isonitrilos: a) la isomerización de alil nitrilos, b) la deshidratación de *N*-vinil formamidas y c) el acoplamiento entre isonitrilos α -activos y compuestos carbonílicos, las cuales se describirán a continuación.

²⁰⁶ Garson, M. J.; Simpson, J. S. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 164–179.

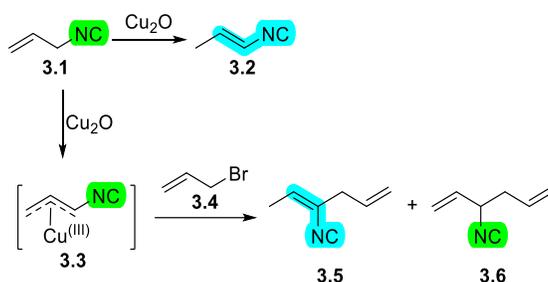
²⁰⁷ Mukhopadhyay, S.; Patro, A. G.; Vadavi, R. S.; Nembenna, S. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2022**, *2022*, e202200469.

²⁰⁸ Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168–3210.

²⁰⁹ Según una búsqueda realizada en SciFinder (CAplus), entre enero de 2018 y marzo de 2023 se habían publicado casi 1100 trabajos que incluían el término "isocyanide", excluyendo patentes y revisiones [Referencia de SciFinder: 640a37a64ff7ca5f00f88dfb/1]. Consultado el 9 de marzo de 2023. Disponible en: <https://scifinder-n.cas.org/search/reference/640a37a64ff7ca5f00f88dfb/1>

3.1.1 Isomerización de alil isonitrilos

La isomerización de alili nitrilos con Cu(I) es posiblemente la estrategia para acceder a vinil isonitrilos más sencilla de las que se abordará en este capítulo. Una publicación de Ito y colaboradores contiene un solo ejemplo, donde el alil isonitrilo (**3.1**) se isomeriza a propenil isonitrilo (**3.2**), utilizando óxido de cobre (I) como catalizador (**esquema 97**).²¹⁰ En el artículo se menciona que la isomerización también es posible con otras fuentes de cobre como Cu⁰, CuO, Cu(acac)₂ y Cu(OMe)₂. En contraste, especies basadas en Cu (I) y algunas otras de Cu (II) (e.g. CuCl, CuCl₂, Cu(NO₃)₂, CuBr, CuI, CuSCN y CuCN) no causan la isomerización incluso luego de un mes de reacción a temperatura ambiente. La evidencia experimental sugiere que la isomerización de la insaturación posiblemente ocurre vía la formación de un complejo de Cu(III) coordinado de modo η³ (**3.3**),²¹¹. Esto se propone derivado de un experimento al hacer reaccionar cantidades equimolares de **3.1** con CuO₂ en presencia de bromuro de alilo (**3.4**), dando como producto una mezcla de 4-isocianohexa-1,4-dieno (**3.5**) y 4-isocianohexa-1,5,4-dieno (**3.6**).



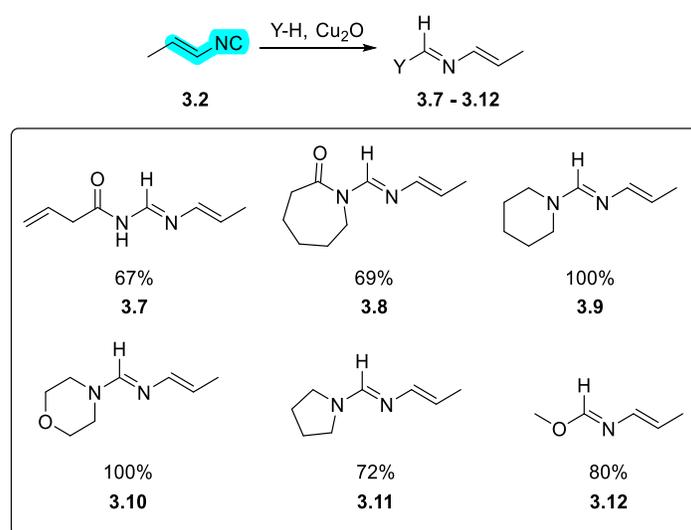
Esquema 97 Isomerización de alil isonitrilo (**3.1**) a propenil isonitrilo (**3.2**) bajo catálisis con Cu₂O. La obtención de los productos de acoplamiento **3.5** y **3.6** al efectuar la reacción en presencia del bromuro de alilo (**3.4**) sugiere que la reacción de isomerización ocurre mediante la formación de un complejo de alil-Cu (III) η³ (**3.3**).

En el trabajo se describe también la inserción del grupo isociano presente en el propenil isonitrilo (**3.2**), sobre enlaces Y-H de grupos funcionales característicos de las aminas, amidas y alcoholes. Productos de tipo imidato (**3.7-3.12**) provenientes de la adición del isonitrilo **3.2** a la alil formamida, ε-caprolactama, piperidina,

²¹⁰ Saegusa, T.; Murase, I.; Ito, Y. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 3795–3801.

²¹¹ Hornillos, V.; Pérez, M.; Fañanás-Mastral, M.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2140–2143.

morfolina, pirrol y metanol fueron obtenidos con buenos rendimientos (**esquema 98**).



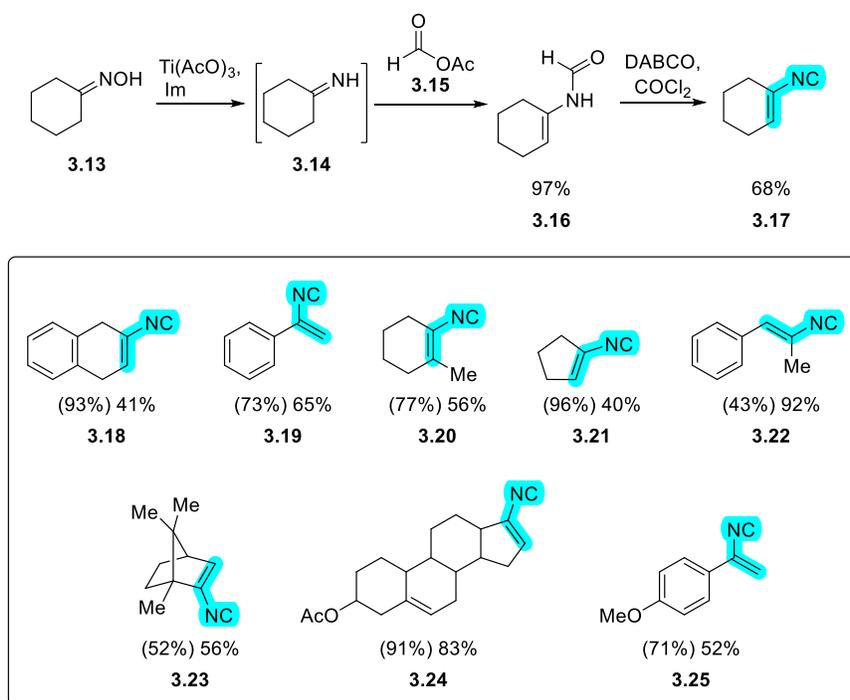
Esquema 98 Adición de compuestos Y-H al propenil isonitrilo (**3.2**).

3.1.2 Deshidratación de *N*-vinil formamidas.

Una de las primeras publicaciones que abordó la deshidratación de *N*-vinil formamidas para obtener vinil isonitrilos fue presentada por Barton.²¹² En dicha publicación se describe la reducción de oximas mediante el empleo de acetato de titanio (III), lo que da como producto una imina intermediaria que es atrapada mediante anhídrido fórmico-acético. La *N*-vinil formamida resultante es deshidratada con trietilendiamina (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, DABCO) y fosgeno (COCl₂) para dar como resultado el vinil isonitrilo correspondiente. Por ejemplo, al reducir la oxima de la ciclohexanona (**3.13**), en las condiciones de reacción mencionadas, se libera la ciclohexanimina (**3.14**) al medio de reacción, la cual es atrapada por el anhídrido fórmico-acético (**3.15**), dando lugar a la *N*-(ciclohex-1-en-1-il)formamida (**3.16**, **esquema 99**). Al someter a **3.16** a las condiciones arriba descritas de deshidratación, se obtuvo el 1-isocianociclohex-1-eno (**3.17**). Además de la obtención de **3.17**, la metodología permitió acceder a otros vinil isonitrilos (**3.18** – **3.25**). Sin embargo, los ejemplos no presentaron diversidad funcional (excepto por

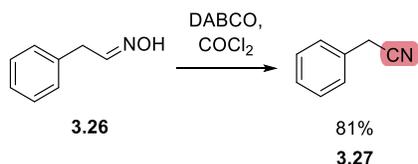
²¹² Barton, D. H.; Bowles, T.; Husinec, S.; Forbes, J. E.; Llobera, A.; Porter, A. E.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3343–3346.

los vinil isonitrilos **3.24** y **3.25**), limitando así los alcances de ortogonalidad del método.



Esquema 99 Síntesis de vinil isonitrilos (**3.17** - **3.25**) mediante una secuencia de formilación/deshidratación de oximas.

Un experimento adicional ilustra el valor del diseño metodológico de la secuencia propuesta por Barton. Aquí se contrasta la metodología de síntesis de isonitrilos con un escenario donde no se incluye la reducción de la oxima y *N*-formilación de la imina intermediaria previo a la deshidratación. La exposición de la oxima del fenilacetaldehído (**3.26**) al reactante DABCO/ COCl_2 da lugar al compuesto nitrílico **3.27** únicamente (**esquema 100**).



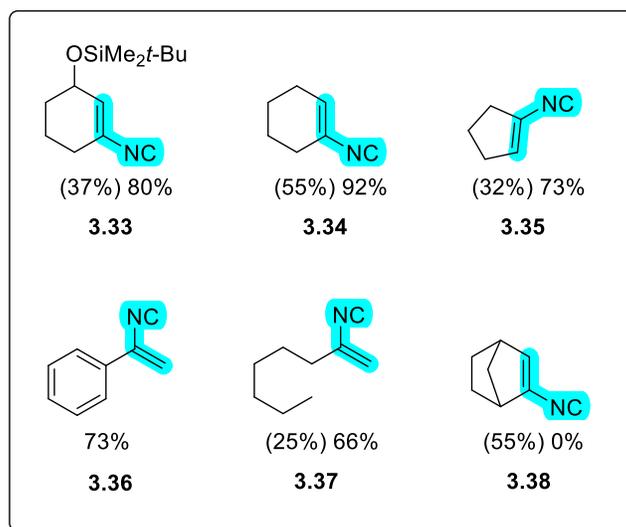
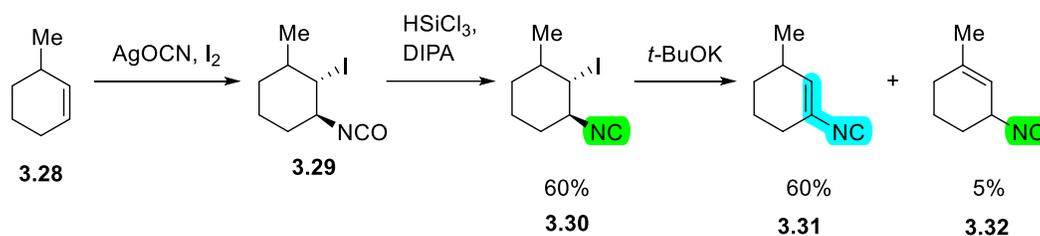
Esquema 100 La deshidratación de la oxima del fenilacetaldehído (**3.26**), sin involucrar pasos de reducción y formulación, conduce a la formación del nitrilo **3.27**

La elección de DABCO como base se debió a la tendencia de los isonitrilos de bajo peso molecular a formar azeótropos con las bases comúnmente utilizadas en las reacciones de deshidratación, como la trietilamina, la piridina y la quinolina.²¹³

Baldwin y Yamaguchi presentaron una estrategia en tres pasos para acceder a vinil isonitrilos a partir de olefinas, teniendo como paso clave la deshidratación de *N*-vinilformamidas.²¹⁴ El primer paso comprende la trans isocianatoyodación de una olefina, dando como producto el β-yodo isocianato correspondiente. La subsecuente reducción del grupo isocianato con triclorosilano, en presencia de diisopropiletilamina (DIPEA), da como producto el β-yodo isonitrilo, que sufre deshidroyodación para dar el vinil isonitrilo. Para el 3-metil-ciclohex-1-eno (**3.28**), el paso de trans isocianatoyodación entrega el 2-yodo-1-isocianato-3-metilciclohexano (**3.29**) que es usado en el siguiente paso sin requerir purificación previa (**esquema 101**). La desoxigenación de **3.29** entrega el 2-yodo-1-isociano-3-metilciclohexano (**3.30**) en un 60% de rendimiento luego de los dos pasos de reacción. Finalmente, la β-eliminación sobre **3.30** da lugar al 1-isociano-3-metilciclohex-1-eno (**3.31**) principalmente, en un 60% de rendimiento, con un 5 % del 3-isociano-1-metilciclohex-1-eno (**3.32**). En la publicación también se demuestra la posibilidad de llevar a cabo las reacciones de isocianatoyodación y de β-eliminación en presencia de un éter de silicio, mediante la preparación del *tert*-butil((3-isocianociclohex-2-en-1-il)oxi)dimetilsilano (**3.33**). En cuanto al alcance de la metodología, en la publicación se presentan ocho ejemplos de vinil isonitrilos (**3.33 – 3.38**), de los cuales cinco son olefinas alquílicas y carecen de grupos funcionales adicionales. Para el vinil isonitrilo **3.36** la reacción de desoxigenación y β-eliminación ocurrieron en el mismo paso. El 2-isocianobiciclo[2.2.1]hept-2-eno (**3.38**) no pudo obtenerse a partir del yodoisocianato correspondiente. En general, la reacción de isocianatoyodación no es eficiente, mientras que la reacción de β-eliminación presenta rendimientos moderados.

²¹³ Tennant, G. *Imines, Nitrones, Nitriles and Isocyanides*. In *Comprehensive Organic Chemistry*; Sutherland, I. O., Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1979; pp 568–570.

²¹⁴ Baldwin, J. E.; Yamaguchi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3335–3338.



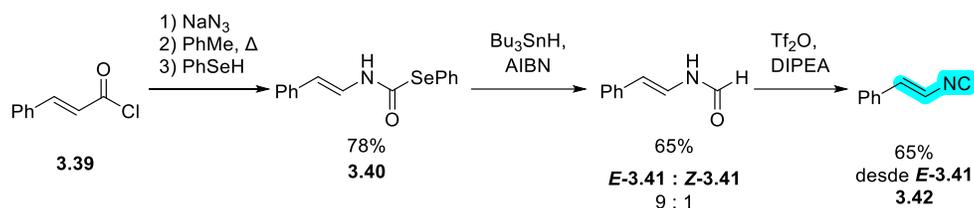
Esquema 101 Acceso a vinil isonitrilos mediante una secuencia de tres pasos: la isocianatoyodación de alquenos, la desoxigenación de yodoisocianatos y la deshidroyodación de yodoisonitrilos. En paréntesis se presenta el rendimiento de la isocianatoyodación únicamente, seguido de la eliminación.

Barret presento una ruta mediante la cual se pueden convertir ácidos carboxílicos en isonitrilos vía la formación de Se-fenil carbamoselenoatos.²¹⁵ La ruta sintética comprende como primer paso la formación de un cloruro de acilo, y después su reacción con azida de sodio. La azida resultante es convertida en isocianato (mediante la transposición de Curtius),²¹⁶ que es atrapado *in situ* con bencenoselenol, dando como producto un el Se-fenil carbamoselenoato. El Se-fenil carbamoselenoato es reducido bajo condiciones radicalarias a la formamida la cual es deshidratada para dar lugar al isonitrilo. La ruta sintética puede extrapolarse a sistemas α - β insaturados y por lo tanto obtener vinil isonitrilos. La conversión del cloruro de (*E*)-cinamoílo (**3.39**) al Se-fenil (*E*)-estirilcarbamoselenoato (**3.40**) ocurre con retención de la configuración y con un rendimiento del 78 % para los tres pasos

²¹⁵ Barrett, A. G. M.; Kwon, H.; Wallace, E. M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 3, 1760–1761.

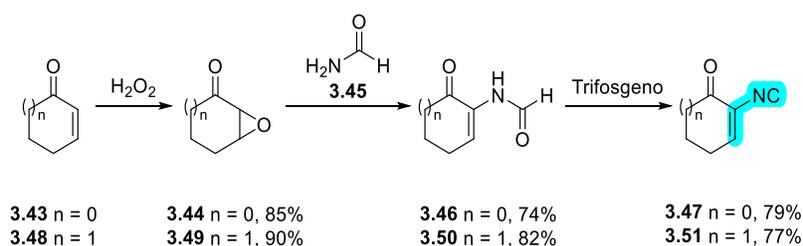
²¹⁶ Curtius, T. *J. für Prakt. Chemie* **1894**, 50, 275–294.

de reacción (**esquema 102**). La reducción de **3.40** bajo las condiciones de reacción mencionadas anteriormente da lugar la estililformamida como una mezcla isomérica de **E-3.41** : **Z-3.41** (9:1). Finalmente, **E-3.41** se sometió a condiciones de deshidratación para dar el *E*-cinamil isonitrilo (**3.42**) en 65% de rendimiento.



Esquema 102 Síntesis de vinil isonitrilos mediante una secuencia de deselenofenilación de selenocarbamatos/deshidratación.

En un trabajo del grupo de Fleming, se presentó la síntesis de isociano enonas.²¹⁷ Las isociano enonas son una clase particular de vinil isonitrilos que incorpora a un grupo carbonilo adicional al grupo isociano, dando así un perfil destacable como aceptores de Michael. La metodología comprende la epoxidación del alqueno de la enona (**3.43**) dando lugar a la formación un compuesto α,β -epoxi carbonílico (**3.44**, **esquema 103**). La apertura del epóxido con formamida (**3.45**) en medio ácido conduce a la formación de la α -formamido enona (**3.46**) la cual al deshidratarse para producir la α -isociano enona (**3.47**). Esta secuencia funciona bien sobre cetonas cíclicas como ciclopentenona ($n=0$) y ciclohexenona ($n=1$).

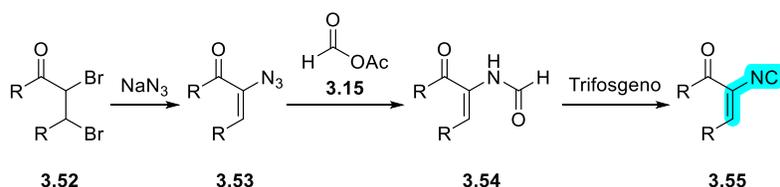


Esquema 103 Ruta sintética para acceder a α -isociano enonas cíclicas, vía una secuencia de epoxidación de enonas cíclicas (**3.43**, **3.48**), la apertura de los epóxidos (**3.44**, **3.49**) con formamida y la deshidratación de las formil enamidas (**3.46**, **3.50**) resultantes.

Para enonas de siete miembros o más y enonas acíclicas los autores presentaron una metodología alternativa. La alternativa consiste en la conversión de α,β -di-

²¹⁷ Chao, A.; Lujan-Montelongo, J. A.; Fleming, F. F. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3062–3065.

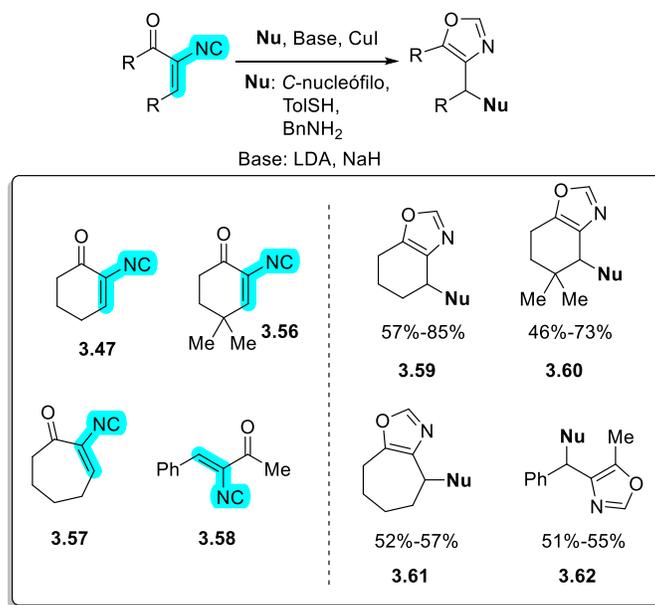
bromo cetonas (**3.52**) en vinil azidas (**3.53**) mediante su tratamiento con azida de sodio (**esquema 104**). La vinilazida **3.53** es transformada en la vinilformamida correspondiente (**3.54**) mediante una reacción de tipo Staudinger con anhídrido fórmico-acético (**3.15**).²¹⁸ Por último **3.54** es deshidratada accediendo así a la isociano enona (**3.55**).



Esquema 104 Ruta alternativa para la síntesis de isociano enonas acíclicas o cíclicas de siete miembros (**3.55**) vía la generación de una *N*-formil enamina (**3.54**) a través de una reacción tipo Staudinger.

Como se mencionó anteriormente, debido a la presencia de ambos grupos electrón-atractores (carbonilo e isociano) las isociano enonas resultaron ser excelentes aceptores de Michael, y fue posible acoplar la reacción de adición conjugada a un proceso de ciclación catalizado por cobre (I) para preparar oxazoles. Las isociano enonas cíclicas (**3.47**, **3.56-3.57**) dieron como producto oxazoles bicíclicos fusionados (**3.59-3.61**), mientras que enonas acíclicas (e.g., **3.58**) permitieron acceder a oxazoles 4,5-sustituídos (e.g., **3.62**, **esquema 105**). Se probaron una gran variedad de C-nucleófilos; sin embargo, nucleófilos de base nitrógeno y azufre (e.g., BnNH_2 , ToSH) también llevaron a cabo las reacciones de adición.

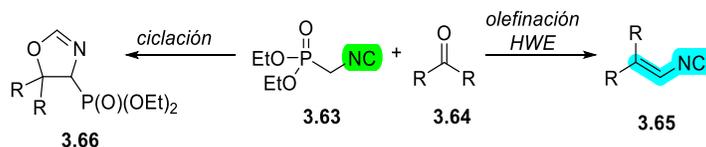
²¹⁸ a) Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta* **1919**, 2, 635–646., b) Bednarek, C.; Wehl, I.; Jung, N.; Schepers, U.; Bräse, S. *Chem. Rev.* **2020**, 120, 4301–4354.



Esquema 105 Aplicaciones de las isociano enonas en la síntesis de oxazoles.

3.1.3 Acoplamiento entre isonitrilos α -activos y compuestos carbonílicos.

En la primera publicación de Schöllkopf, de amplia trayectoria en el campo de los isonitrilos, se describió la reacción entre los aniones de metales alcalinos del dietil(isocianometil)fosfonato (**3.63**) y compuestos carbonílicos (**3.64**, **esquema 106**).²¹⁹ La identidad del producto, ya fuera un vinil isonitrilo o una oxazolina dependía de las condiciones de reacción. (e.g., tipo de base o temperatura). La olefinación tipo Horner-Wadsworth-Emmons da lugar a vinil isonitrilos (**3.65**), o bien la ciclación a 4-dietilfosfonil-2-oxazolininas (**3.66**).

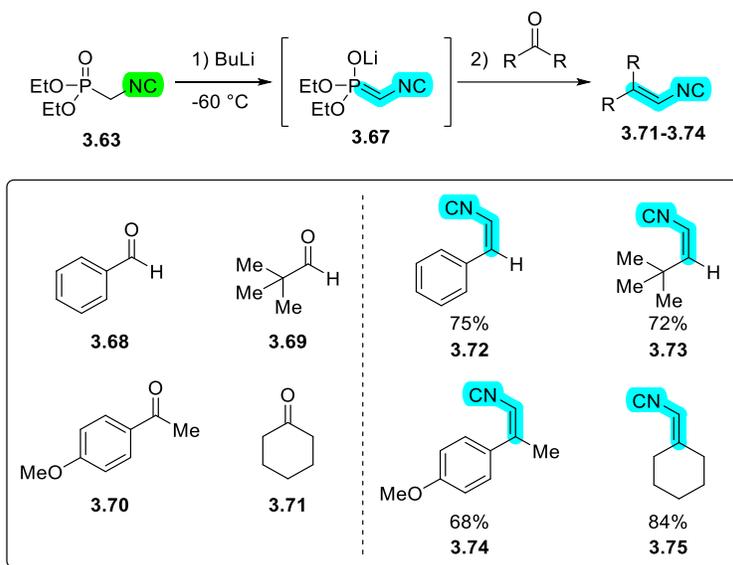


Esquema 106 Síntesis de vinil isonitrilos (**3.65**) o de 4-dietilfosfonil-2-oxazolininas (**3.66**) utilizando al dietil(isocianometil)fosfonato (**3.63**) como agente de olefinación sobre compuestos carbonílicos (**3.64**).

La reacción de la sal de litio del dietil(isocianometil)fosfonato (**3.67**), formada *in situ*, mediante la adición de *n*-butil litio (BuLi) a **3.63**, con los compuestos carbonílicos

²¹⁹ a) Schöllkopf, U.; Schröder, R. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 633–636., b) Schöllkopf, U.; Schröder, R.; Stafforst, D. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1974**, *1974*, 44–53.

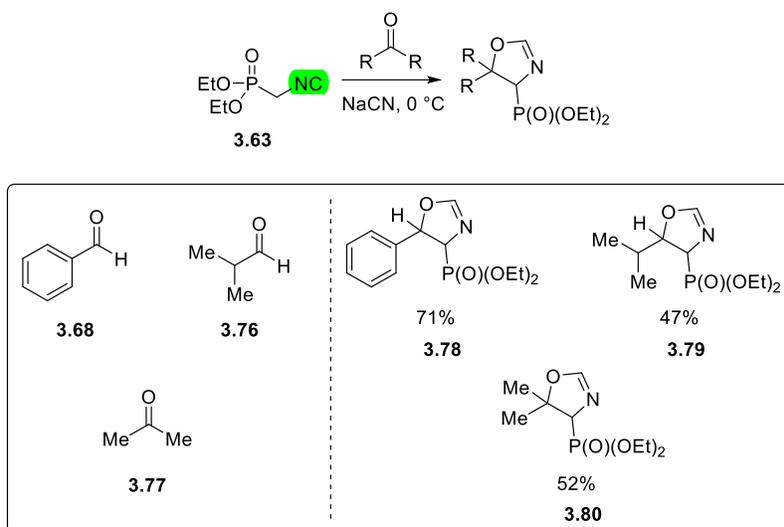
3.68-3.71 en THF a -60°C , permitió acceder a los vinil isonitrilos **3.72-3.75** (**esquema 107**). Bajo las condiciones arriba mencionadas, el camino que sigue la reacción opera a través de un mecanismo tipo olefinación Horner–Wadsworth–Emmons (HWE).²²⁰



Esquema 107 Síntesis de vinil isonitrilos (**3.72-3.75**) utilizando el dietil(isocianometil)fosfonato (**3.63**) sobre compuestos carbonílicos (e.g., **3.68-3.71**).

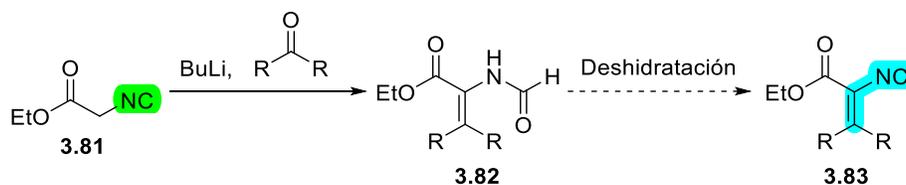
Por otro lado, la reacción entre **3.63** con los compuestos carbonílicos **3.68**, **3.76** y **3.77** en presencia de cianuro de sodio (NaCN), en metanol como disolvente a 0°C , da como producto las 4-dietilfosfonil-2-oxazolininas **3.78-3.80** (**esquema 108**).

²²⁰ a) Horner, L.; Hoffmann, H.; Wippel, H. G. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 61–63., b) Kobayashi, K.; Tanaka, K.; Kogen, H. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 568–582.



Esquema 108 Síntesis de 4-dietilfosfonil-2-oxazolinas (**e.g.**, **3.78-3.80**) utilizando el dietil(isocianometil)fosfonato (**3.63**) bajo condiciones especiales (NaCN, 0 °C).

El isocianoacetato de etilo²²¹ (**3.81**) puede reaccionar, de forma similar a los fosfonatos de isocianometilo (**e.g.**, **3.63**, **esquemas 106-108**), con compuestos carbonílicos a través de una reacción tipo Knoevenagel (**esquema 109**).²²² Desafortunadamente, el grupo isociano no persiste por lo que los productos obtenidos consisten en ésteres α -(formilamino)acrílicos (**3.82**). Aunque no se especifica en la publicación, productos como **3.82** podrían deshidratarse para así obtener ésteres α -(isociano)acrílicos (**3.83**).



Esquema 109 Síntesis de ésteres α -(formilamino)acrílicos (**3.82**) a partir del isocianoacetato de etilo (**3.81**) a través de una condensación tipo Knoevenagel.

Un ejemplo práctico de las metodologías mencionadas se presentó en la síntesis del antibiótico B 731 (**3.84**) y varios de sus análogos (**esquema 110a**).²²³ En el

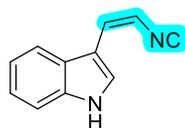
²²¹ Schöllkopf, U.; Gerhart, F.; Schröder, R.; Hoppe, D. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1973**, 766, 116–129.

²²² Schöllkopf, U.; Gerhart, F.; Schröder, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, 8, 672–672.

²²³ Hoppe, I.; Schöllkopf, U. *Liebigs Ann. der Chemie* **1984**, 1984, 600–607.

trabajo se llevó a cabo la síntesis de doce vinil isonitrilos (**3.85-3.96, esquema 110b**), que se obtuvieron mediante la reacción de **3.63** con diversos aldehídos. Por otro lado, once derivados α -(isociano)acrílicos (**3.97-3.107, esquema 110c**) fueron obtenidos por la reacción entre el isocianoacetato de etilo (**3.81**) y los correspondiente aldehídos (así como con la acetona) y la posterior deshidratación de los ésteres α -(formilamino)acrílicos.

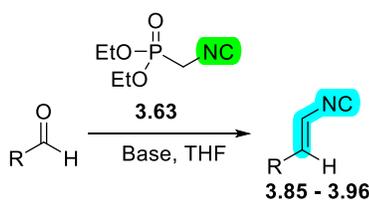
a)



B731

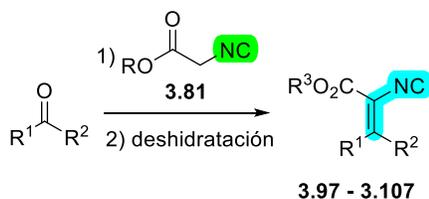
3.84

b)



- 3.85** R: 5-Bromo-3-indolil
3.86 R: 5-metoxi-3-indolil
3.87 R: 2-metil-3-indolil
3.88 R: 5-bromo-1-metil-3-indolil
3.89 R: 1-metil-3-indolil
3.90 R: 1,2-dimetil-3-indolil
3.91 R: 1-etil-3-indolil
3.92 R: 1-bencil-3-indolil
3.93 R: 1-dietoxifosforil-3-indolil
3.94 R: C₆H₅
3.95 R: *p*-MeO-C₆H₄
3.96 R: 2-tienil

c)



- | | | |
|---|----------------------------------|--|
| 3.97 R ¹ : C ₆ H ₅ | R ² : H | R ³ : CH ₃ |
| 3.98 R ¹ : C ₆ H ₅ | R ² : H | R ³ : C ₂ H ₅ |
| 3.99 R ¹ : <i>m,p</i> -(MeO) ₂ -C ₆ H ₃ | R ² : H | R ³ : CH ₃ |
| 3.100 R ¹ : <i>p</i> -Br-C ₆ H ₄ | R ² : H | R ³ : <i>t</i> -Bu |
| 3.101 R ¹ : 2-furil | R ² : H | R ³ : <i>t</i> -Bu |
| 3.102 R ¹ : 2-tienil | R ² : H | R ³ : <i>t</i> -Bu |
| 3.103 R ¹ : 4-piridil | R ² : H | R ³ : <i>t</i> -Bu |
| 3.104 R ¹ : <i>m,p</i> -(MeO) ₂ -C ₆ H ₃ | R ² : CH ₃ | R ³ : CH ₃ |
| 3.105 R ¹ : CH ₃ | R ² : H | R ³ : CH ₃ |
| 3.106 R ¹ : CH ₃ | R ² : CH ₃ | R ³ : CH ₃ |
| 3.107 R ¹ : (CH ₃) ₂ N | R ² : H | R ³ : CH ₃ |

Esquema 110 a) Antibiótico B731 (**3.83**); b) aplicaciones sintéticas de **3.63** y **3.81** para síntesis de vinil isonitrilos con actividad biológica.

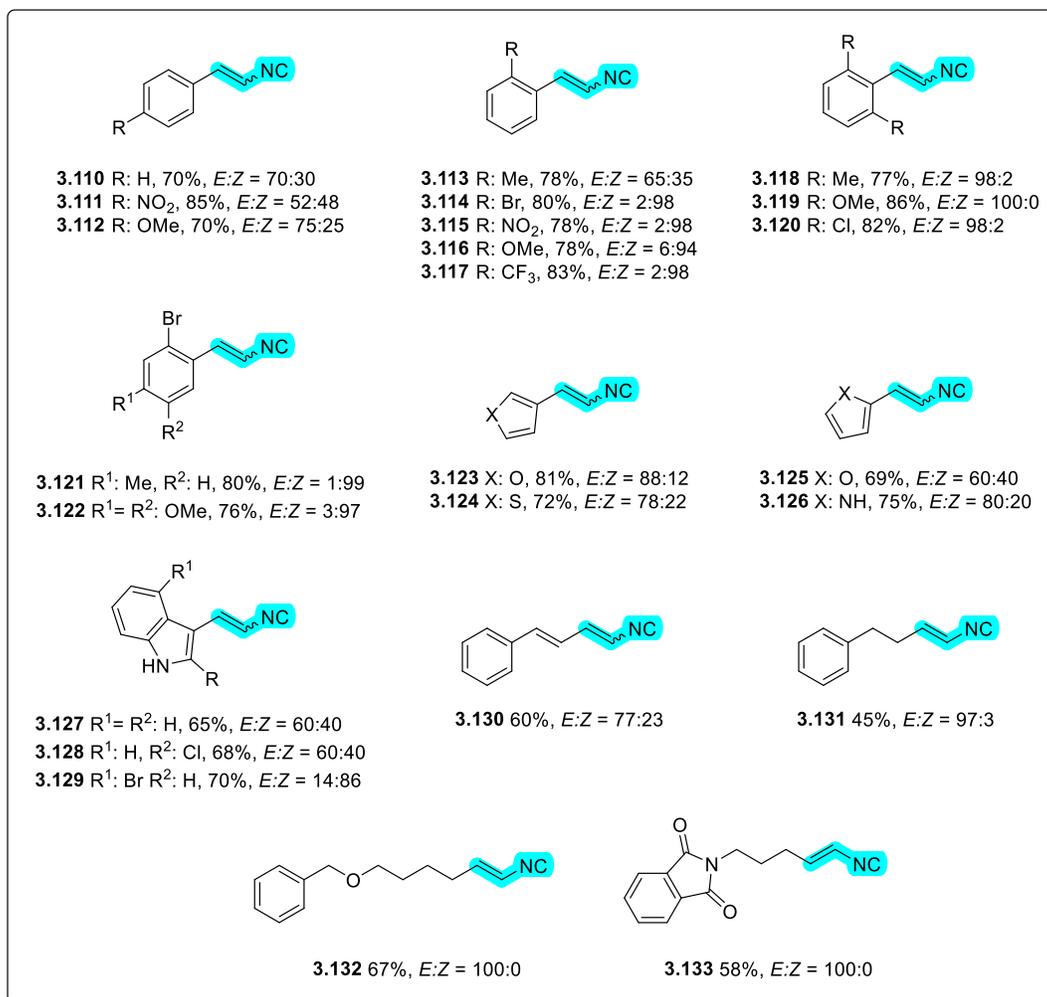
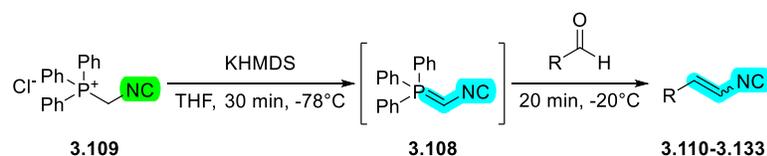
Recientemente Zhu ha retomado la estrategia introducida Schöllkopf (emplear reactantes de olefinación establecidos, con la incorporación del grupo isociano),

para la obtención de vinil nitrilos.²²⁴ Reemplazando al dietil (isocianometil)fosfonato (**3.63**) por el isocianometiltrifenilfosforano (**3.108**),²²⁵ Zhu develó que era posible sintetizar vinil isonitrilos con diversidad estructural y buena estereoselectividad, en la mayoría de los casos, empleando una reacción tipo Wittig (**esquema 111**).²²⁶ **3.108** se preparó *in situ* mediante la adición de hexametildisililamido de potasio (KHMDs) a una solución del cloruro de (isocianometil)trifenilfosfonio (**3.109**), a -78 °C; la adición de los aldehídos se realizó entonces a una temperatura de -20°C. La reacción con aldehídos 4-sustituidos (**3.110-3.112**) y aldehídos heteroaromáticos (**3.123-3.126**) presentaron estereoselectividades de bajas a moderadas. En cambio, los aldehídos 2-sustituidos (**3.113-3.117**) favorecieron la formación de los productos con configuración preferentemente Z. Mientras que la reacción con aldehídos 2,6-disustituidos (**3.118-3.120**) condujo a la obtención de productos preferentemente E.

²²⁴ Spallarossa, M.; Wang, Q.; Riva, R.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1622–1625.

²²⁵ Especie previamente sintetizada por Fehlhammer en 1985: Zinner, G.; Fehlhammer, W. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, *24*, 979–980.

²²⁶ a) Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318–1330., b) Wittig, G.; Haag, W. *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 1654–1666.

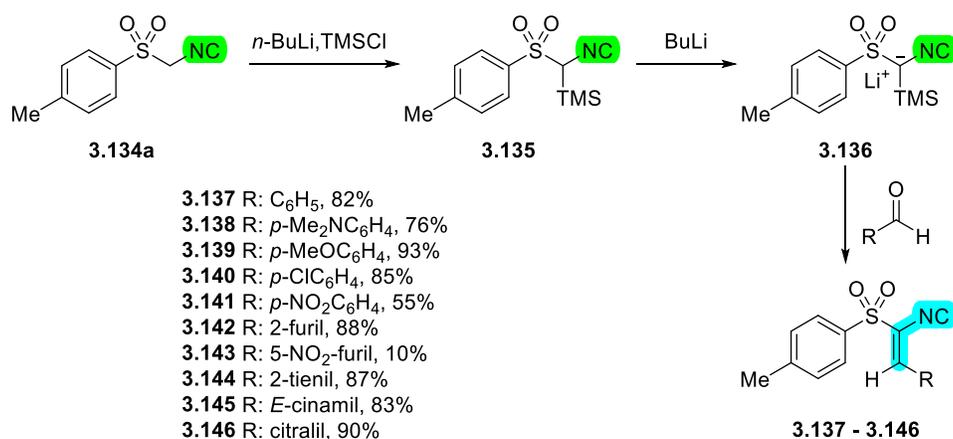


Esquema 111 Síntesis de vinil isonitrilos por Zhu, mediante la reacción de Wittig empleando el isocianometilentrifenilfosforano (**3.108**) de Fehllhammer.

Otro ejemplo de la aplicación de una reacción de olefinación clásica, para preparar vinil isonitrilos, mediante el acoplamiento entre isonitrilos α -activos y compuestos carbonílicos lo presentaron van Leusen y Wildeman.²²⁷ El trabajo describe el uso de 1-((isocianometil)sulfonil)-4-metilbenceno (TosMIC, **3.134**) para preparar el (isociano(tosil)metil)trimetilsilano (**3.135**, esquema 112). **3.135** puede ser metalado en la posición α -isociano empleando *n*-BuLi en THF a -78°C dando como producto

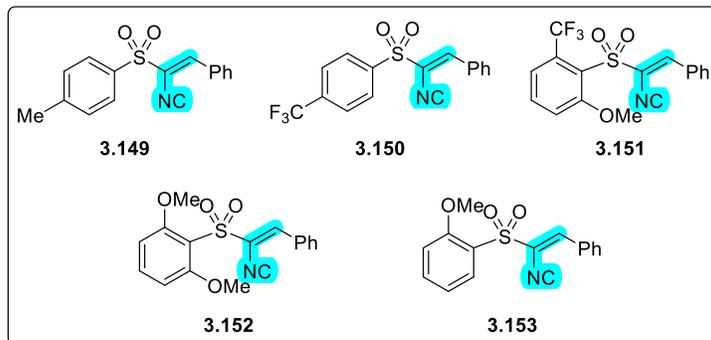
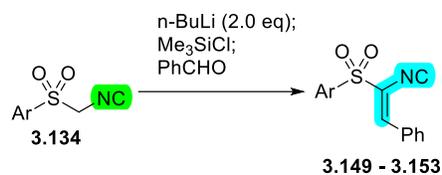
²²⁷ van Leusen, A. M.; Wildeman, J. *Recl. des Trav. Chim. des Pays-Bas* **1982**, *101*, 202–205.

un derivado α -litiado (**3.136**). El nucleófilo litado trimetilsilil-TosMIC (**3.136**) es voluminoso, por lo que se anticipó como poco propenso a reaccionar con cetonas convencionales (ciclohexanona, ciclopentanona, 2-adamantanona) o aldehídos impedidos (trimetilacetaldehído, 1-adamantilcarboxaldehído). Si embargo la reacción entre **3.136** y aldehídos diversos menos impedidos dio como productos vinil isonitrilos (**3.137–3.146**) con rendimientos que oscilan entre moderados y buenos. Es de resaltar que en esta publicación se describen por primera vez seis nuevos vinil isonitrilos.



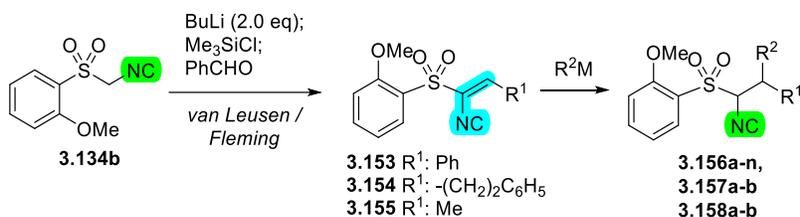
Esquema 112 Síntesis de vinil isonitrilos mediante condensación entre la especie metalada isonitrílica derivada del TosMIC (**3.136**) y aldehídos aromáticos, basada en una olefinación tipo Peterson.

Aunque la metodología mostró buenos resultados en general, la reacción entre **3.136** y butanal entregó una mezcla compleja de varios compuestos, presuntamente por reacciones en competencia (*e.g.*, condensaciones aldólicas). La reacción entre tricloroacetaldehído y **3.136** dio lugar al intermediario correspondiente a la olefinación de Peterson (**3.147**) con un rendimiento del 25% (**figura 30**). Un producto interesante que se logró obtener fue el vinil isonitrilo cíclico **3.148**, el cual se obtuvo a partir de la ciclobutanona y **3.136**.



Esquema 113 Síntesis de vinil isonitrilos mediante el acoplamiento de sulfonil metil isonitrilos (**3.134**) con benzaldehído.

De tal forma que los vinil isonitrilos **3.153-3.155** derivados de **3.134b** (*o*-anisilsulfonilmetil isonitrilo, AsMIC) resultaron útiles para efectuar adiciones conjugadas con reactivos organometálicos diversos (**esquema 114**). Por ejemplo, la adición del enolato de litio derivado del 2-metilpropionato de etilo, sobre el vinil isonitrilo **3.153**, produjo el éster-isonitrilo **3.156n** derivando en la instalación de un centro cuaternario. Fue posible también llevar a cabo la reducción conjugada de los alquenil isonitrilos con NaBH_4 , lo que proporciona una ruta para sulfonil isonitrilos ramificados (**3.156m**, **3.157b** y **3.158b**).



Desde **3.153**

3.156a R²: Bu

3.156b R²: Me

3.156c R²: 5-metilen-(3-metilisoxazol)-ilo

3.156d R²: 2-(1,3-ditiano)-ilo

3.156e R²: MeOPh

3.156f R²: 2-(benzofurano)-ilo

3.156g R²: 2-(1metil-1*H*-indol)-ilo

3.156h R²: COCPh

3.156i R²: vinilo

3.156j R²: bencilo

3.156k R²: CH₂CN

3.156l R²: ciclohexancarbonitrilo

3.156m R²: H

3.156n R²: Me₂CCO₂Et

Desde **3.154**

3.157a R²: Ph

3.157b R²: H

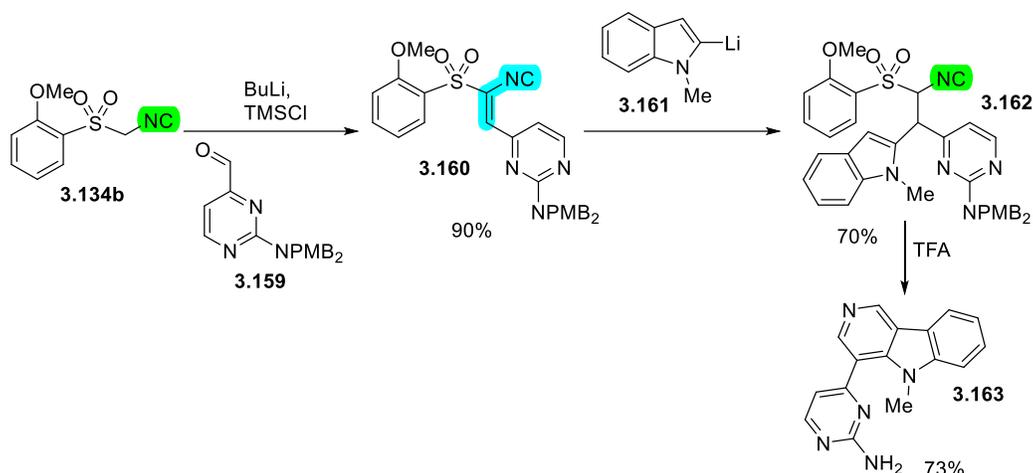
Desde **3.155**

3.158a R²: CH₂CN

3.158b R²: H

Esquema 114 Adición conjugada de nucleófilos a vinil isonitrilos (**3.153-3.155**) derivados de Asmic (**3.134b**).

El isonitrilo metalado, generado de la adición conjugada de los nucleófilos sobre los vinil isonitrilos (*e.g.*, **3.153-3.155**) puede ser atrapado por electrófilos. La captura del “anión” con yoduro metilo fue óptimo empleando HMPA o DMPU como co-disolvente. Por otro lado, los isonitrilos producto de las adiciones conjugadas resultaron ser ideales para la síntesis de heterociclos. Como ejemplo se muestra la síntesis en tres pasos de una γ -carbolina: *N*-metil ingenina B (**esquema 115**).



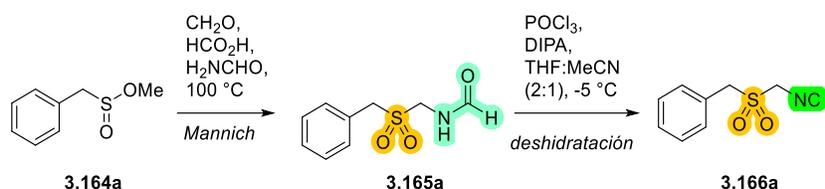
Esquema 115 Aplicación de α -sulfonilvinil isonitrilos (e.g., **3.160**) en la síntesis de γ -carbolinas (e.g., *N*-metil ingenina B, **3.163**), mediante la adición conjugada de un organolitio a **3.160** y la posterior ciclación catalizada por ácido trifluoroacético (TFA).

3.2 Propuesta de investigación y metodología

En la **sección 1.5** manifestamos la justificación para desarrollar una metodología de olefinación para acceder tanto a vinilnitrilos como a vinil isonitrilos a través de la reacción de Ramberg-Bäcklund (RRB). En el **capítulo 2** se presentan los resultados de nuestra investigación para acceder a vinilnitrilos. Habiendo conseguido llevar a cabo la reacción de Ramberg-Bäcklund sobre sustratos nitrílicos nos propusimos extrapolar y ajustar las condiciones a sustratos isonitrílicos.

A continuación, presentamos en mayor detalle las estrategias y tácticas sintéticas para desarrollar y validar la metodología de olefinación para la síntesis de vinil isonitrilos. El grupo posee experiencia preparando sulfonilmetilisonitrilos (**esquema 116**), donde se aprovecha la nucleofilia implícita en los sulfinatos de metilo (e.g., **3.164a**)^{56,229} para reacciones tipo Mannich generando así sulfonilformamidas (**3.165a**), generalmente con un buen rendimiento y con una pureza suficiente para ser utilizadas en el siguiente paso sin requerir purificación previa. El paso subsecuente de deshidratación conduce directamente a los sulfonilmetilisonitrilos (e.g., **3.166**).

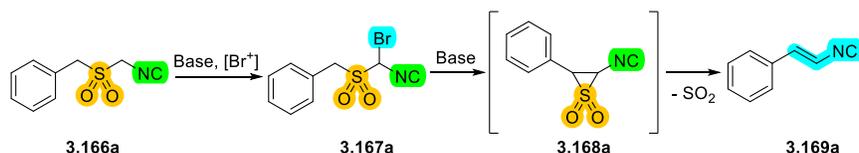
²²⁹ Tapia-Pineda, A.; Perez-Arrieta, C.; Silva-Cuevas, C.; Paleo, E.; Lujan-Montelongo, J. A. *J. Chem. Educ.*, 2016, **93**, 1470–1474.



Esquema 116 Ruta sintética para acceder a los sulfonil isonitrilos **3.166** a partir de sulfonatos **3.164** (e.g., **3.164a** \rightarrow **3.166a**).

Dado que los sulfonilmetilisonitrilos (**3.166**) son isómeros estructurales de los sulfonilacetoneitrilos (**2.129**, **tabla 6**, **capítulo 2**), una secuencia sintética similar a aquella para acceder a los vinilnitrilos **2.116** (**capítulo 2**, **esquema 70**) podría ser planteada para los sustratos isonitrílicos. Las mismas complicaciones que se previeron para los vinilnitrilos podrían presentarse durante la síntesis de los vinil isonitrilos, aunque se anticiparía que fuera en menor medida.²³⁰ La disminución del rendimiento por la presencia de reacciones parásitas como las polimerizaciones aniónicas o adiciones tipo Michael es plausible. Además, a diferencia del grupo ciano, el grupo isociano es relativamente más reactivo (**ver sección 1.1**), por lo que también podrían presentarse problemas en los ensayos sintéticos al no mantener su integridad.

Tomando como modelo al bencilsulfonilmetilisonitrilo **3.166a**,³⁵ seguiríamos la estrategia que previamente desarrollamos para olefinar a los sulfonilacetoneitrilos (**cf. esquema 117 y esquema 70**). La α -halosufona (**3.167a**) se formaría *in situ* y se espera evolucione a la episulfona (**3.168a**) bajo las condiciones alcalinas suaves impuestas por la DBU. El colapso de **3.168a** finalmente nos conduciría a la obtención del (2-isocianovinil)benceno (**3.169a**).



Esquema 117 Estrategia sintética propuesta para acceder al (2-isocianovinil)benceno (**3.169a**) desde la sulfona **3.166a**

²³⁰ Más adelante se discutirá el hecho de que el grupo isociano es un grupo electrotractor más discreto que el grupo ciano, lo cual lleva a una menor activación electrofílica en los vinil isonitrilos comparados con los vinilnitrilos.

La aplicabilidad del método se evaluaría utilizando una serie de sulfonilisonitrilos con diferentes sustituyentes. Se espera que esta evaluación sea robusta como la observada en la síntesis de los vinil nitrilos (**2.116**). La estereoselectividad de la reacción se analizaría principalmente mediante RMN-¹H y experimentos de control, y se racionalizaría a través de modelación con cálculos basados en DFT. Los resultados serían contrastados con los adquiridos previamente para la reacción sobre sulfonilacetoneitrilos. Debido a limitaciones de tiempo, la aplicación en especies de interés farmacológico y/o productos naturales queda como prospectiva de desarrollo de continuación del proyecto.

3.3 Hipótesis particulares

- Bajo las condiciones de reacción basadas en el diseño de la metodología de olefinación de bencilsulfonilacetoneitrilos, será posible efectuar la α -halogenación en bencilsulfonilmetilisonitrilos *in situ*. La α -halosulfona obtenida tendrá las características estructurales y electrónicas apropiadas para su conversión en vinil isonitrilos a través de la reacción de Ramberg-Bäcklund.
- Por la similitud estructural, salvo la presencia del grupo isociano en lugar del grupo ciano, los grupos funcionales en los sustratos bencílicos tendrán influencia mínima en la reacción de olefinación, presentándose así un rango amplio de sustratos para generar vinilisonitrilos.
- En función del estudio *in silico* del mecanismo de olefinación para obtener vinil nitrilos, se anticipa que el camino de la reacción sea similar. Sin embargo, el grupo isociano podrá conferir diferencias electrónicas en los intermediarios clave que pudieran divergir la reacción en términos de estereoselectividad.

3.4 Objetivos particulares

- Establecer una ruta sintética para la obtención de sulfonilmetilisonitrilos con diversidad de sustituyentes.

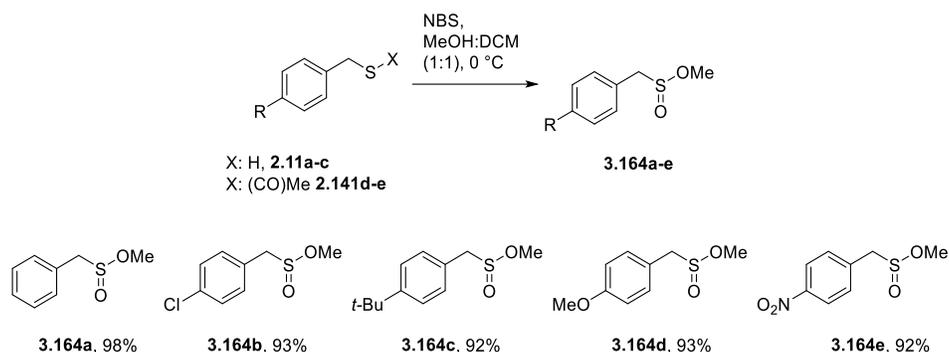
- Establecer las condiciones óptimas de la reacción de Ramberg-Bäcklund (RRB) sobre la molécula modelo 2-(bencilsulfonil)metilisonitrilo (**3.166a**).
- Extrapolar las condiciones optimizadas para la especie modelo sobre otros bencilsulfonilmetilisonitrilos.
- Estudiar, mediante experimentos de resonancia magnética nuclear y técnicas analíticas pertinentes, la estereoselectividad de la reacción.
- Evaluar la termoquímica de las barreras energéticas (barreras de activación) con ayuda de cálculos de teoría de funcionales de la densidad (DFT).

3.5 Resultados y análisis

3.5.1 Desarrollo y validación experimental de la reacción de Ramberg-Bäcklund sobre sulfonilmetilisonitrilos.

Como se mencionó anteriormente la estrategia general para la síntesis de los α -bencilsulfonilmetil isonitrilos consistió en una secuencia de tres pasos: la preparación de un bencilsulfinato de alquilo, la reacción tipo Mannich y la deshidratación de la sulfanilformamida (**ver esquema 116**). El bencilsulfinato de metilo (**3.164a**) se preparó eficientemente a partir de bencil mercaptano (**2.11a**) siguiendo una metodología establecida, que consiste en la oxidación del átomo de azufre en una solución metanólica de *N*-bromosuccinimida (NBS).³⁵ Esta reacción da a **3.164a** como producto único y con alto rendimiento (**esquema 118**). Dado que se contaba con el 4-(clorofenil)metanotiol (**2.11b**) y con el 4-(*tert*-butil)metanotiol (**2.11c**) conseguimos preparar los sulfinatos correspondientes con buenos rendimientos (**esquema 118**). Previamente mencionamos que, aunque el acervo de tioles con el que se contaba es considerable, no todos los sustratos poseían un puente metilénico o metínico (esencial para la olefinación). Como consecuencia, ejemplos adicionales fueron preparados como parte de la experimentación, de acuerdo con la ruta sintética detallada en el **capítulo 2**, hasta obtener los tioacetatos correspondientes (**ver esquema 73**). Si bien el planteamiento estratégico anterior dictaba un paso de hidrólisis para remover el acetilo y así contar con los tioles requeridos para preparar los sulfinatos, consideramos utilizar a los tioacetatos

directamente para efectuar la síntesis de los sulfinatos de metilo sin pasar por el tiol.²³¹ Encontramos que tanto los tioles libres (**2.11**) como los tioacetatos (**2.141**) reaccionaban bajo las mismas condiciones para entregar los bencilsulfinatos de metilo correspondientes.

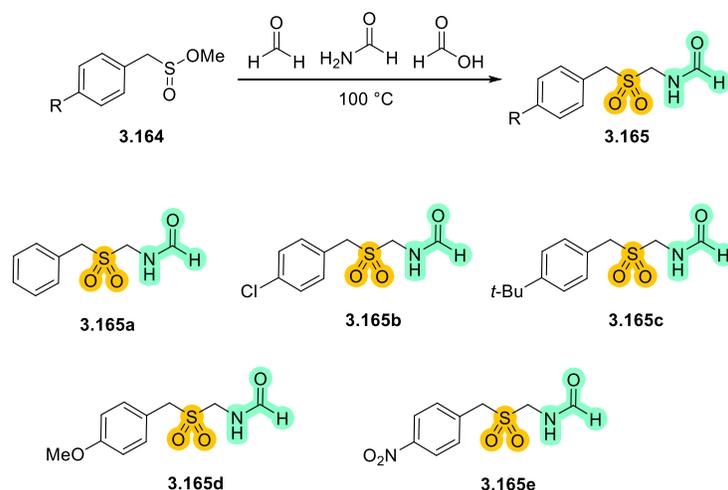


Esquema 118 Síntesis de los bencilsulfinatos de metilo **3.164a-e** mediante una reacción de oxidación del átomo de azufre en una solución metanólica de NBS.

Estudios sintéticos previos demostraron la capacidad nucleofílica implícita en los sulfinatos de alquilo (a través de un proceso de inversión de la polaridad, conocido como *umpolung*) en la síntesis de alquil/arilsulfonilformamidas mediante una reacción tipo Mannich.^{56,229} Basándonos en la metodología desarrollada en esos estudios, conseguimos preparar las bencilsulfonilmetil formamidas (**3.165a-e**) partiendo de los sulfinatos de metilo correspondientes (**3.164a-e**, **esquema 119**). Las formamidas obtenidas se utilizaron directamente en el siguiente paso²³² (deshidratación, *vide infra*).

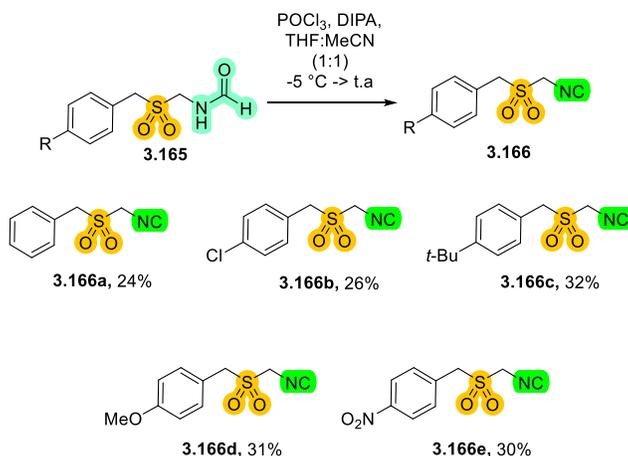
²³¹ La oxidación de tioésteres con alcoholes (ROH) y *N*-bromosuccinimida (NBS) fue descrita muy recientemente en una publicación: Nakamura, K.; Kumagai, Y.; Kobayashi, A.; Suzuki, M.; Yoshida, S. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, 6886-6891.

²³² Barendse, N. C. M. E. Process for the Manufacture of *N*-(Sulfonylmethyl) Formamides and Sulfonylmethylisocyanides. EP0242001B1, 1991.



Esquema 119 Síntesis de bencilsulfonilmetil formamidas selectas (**3.165**) a partir de bencilsulfonatos de metilo (**3.164**) mediante una condensación tipo Mannich.

Con las sulfonilformamidas **3.165a-e** al alcance, las sometimos a condiciones de deshidratación previamente reportadas para este tipo de sustratos.^{233,56} Empleando como agente deshidratante oxicloruro de fósforo (POCl_3) y diisopropilamina (DIPA) conseguimos preparar los bencilsulfonilmetil isonitrilos correspondientes (**3.161a-e**).

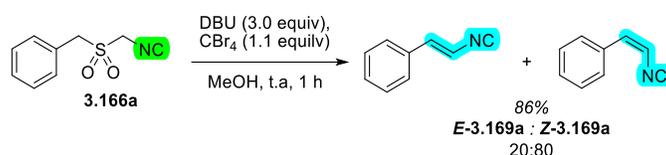


Esquema 120 Síntesis de bencilsulfonilmetil isonitrilos **3.166** mediante la deshidratación de bencilsulfonilmetil formamidas **3.165** de acuerdo con Lujan-Montelongo *et al.* Los rendimientos son netos (colectivos) de los pasos de condensación tipo Mannich y deshidratación.

Habiendo accedido a la colección de bencilsulfonilmetil isonitrilos sustituidos (**3.161a-b**) con grupos alquílicos, grupos electrón-atractivos y electrón-donadores, decidimos comenzar las pruebas para efectuar la reacción de Ramberg-Bäcklund

²³³ Obrecht, R.; Herrmann, R.; Ugi, I. *Synthesis*. 1985, 400–402.

sobre el sulfonil isonitrilo **3.166a** bajo las mismas condiciones similares a aquellas aplicadas su análogo nitrílico (**esquema 121**). Bajo estas condiciones conseguimos llevar a cabo la reacción de olefinación y obtuvimos la mezcla isomérica de los productos olefínicos (**E-3.169a** y **Z-3.169a**). Sorpresivamente la estereoselectividad de la reacción fue opuesta a la que se presentó para los sustratos nitrílicos, puesto que para el caso de los isonitrilos la preferencia fue hacia el isómero Z.



Esquema 121 Olefinación de Ramberg-Bäcklund sobre el (((isocianometil)sulfonil)metil)benceno (**3.166a**). La reacción conduce a la obtención de los vinil isonitrilos **E-3.169a** y **Z-3.169a**. A diferencia del caso de la olefinación sobre nitrilos, la preferencia fue hacia el isómero Z (80:20)

Además de la inversión en la estereoselectividad, observamos que la reacción era considerablemente más rápida puesto que se presentaba cambio de coloración en un periodo corto y a los 5 min de reacción, la conversión era prácticamente completa. Sin embargo, para fines de reproducibilidad en todos los ejemplos, decidimos fijar como tiempo de reacción 1h. Este cambio en la cinética de la reacción, así como la inversión de la estereoselectividad, eran resultado del hecho de haber cambiado al grupo isociano por el ciano, y evidentemente era resultado de un fenómeno derivado de las diferencias electrónicas entre ambos grupos.

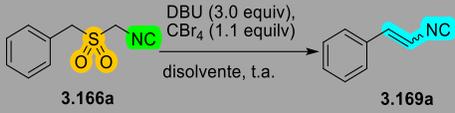
Por lo tanto, entendimos que adaptar el método a los sustratos isonitrílicos requería, además de extrapolar las condiciones de reacción óptimas para los nitrilos, un estudio profundo de la olefinación de bencilsulfonilmetilisonitrilos y analizar detalladamente cada sustrato que presentaban perfiles electrónicos distintos.

Comenzamos el nuevo proceso de optimización evaluando el papel del disolvente. Decidimos conservar como estándar el uso de DBU como base: al ser los isonitrilos relativamente menos ácidos que los nitrilos, especulamos que bases con un pKa menor no serían capaces de llevar a cabo la reacción de forma eficiente como ya se había revelado para la DBU. Se decidió también conservar como fuente de halógeno electrofílico el tetrabromometano. Con estos dos parámetros fijos,

procedimos a evaluar el desempeño de la reacción de olefinación en distintos disolventes: además de metanol (MeOH), se empleó isopropanol (*i*-PrOH), glicerol, tetrahidrofurano (THF), *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), diclorometano (DCM), 1,2-dicloroetano (DCE), 2-metil-tetrahidrofurano (MeTHF), y acetonitrilo (MeCN).

Para los experimentos utilizando *i*PrOH y glicerol, que son disolventes próticos, (**tabla 7, experimentos 2 y 3**) encontramos que, al igual que con metanol (**experimento 1**), los productos *Z*-olefínicos eran obtenidos preferentemente. En el caso de los nitrilos, se había observado que no se presentaron cambios importantes en la estereoselectividad en función del disolvente. La primera propuesta derivada de esta experimentación fue que la olefinación tipo Ramberg-Bäcklund sobre bencilsulfonilisonitrilos era invariablemente *Z*-preferente. Sin embargo, cuando se ensayaron las reacciones en disolventes apróticos (**experimentos 4-9**), de forma sorpresiva e interesante encontramos escenarios donde la estereoselectividad era *E*-preferente.

Tabla 7. Reacción de olefinación de Ramberg-Bäcklund sobre la molécula modelo **3.166a**

			
Experimento	Disolvente	Rendimiento (%)	(<i>Z</i>) : (<i>E</i>)
1	MeOH	86	4:1
2	<i>i</i> PrOH	45	3:1
3	(CH ₂ OH) ₂	70	7:1
4	DCM	80	1:10
5	THF	28	1:12
6	MeTHF	52	1:9
7	MeCN	35	1:12
8	DMSO	15	1:19
9	DMF	16	1:2

3.5.2 Estudio de la correlación entre la estructura, comportamiento espectroscópico de los bencilsulfonil isonitrilos para la comprensión de la estereoselectividad en la reacción Ramberg-Bäcklund

Para comenzar a elucidar la razón de la estereodivergencia, creímos pertinente analizar los espectros de RMN-¹H de **3.166a** en dos de los disolventes representativos (próticos y apróticos) en los cuales se llevó a cabo la reacción: metanol deuterado (metanol-*d*₄) y diclorometano deuterado (diclorometano-*d*₂). Los espectros de RMN-¹H mostraban diferencias muy notorias que fueron valiosas para analizar. Para el espectro de RMN-¹H de **3.166a** adquirido en metanol-*d*₄ presentaba anisotropía en las señales para los protones arílicos (**figura 30**). La señal para los protones arílicos se desdoblaba en dos juegos de señales múltiples a 7.48 – 7.45 (m, 2H) y 7.44 – 7.41 (m, 3H). Estas señales venían acompañadas de dos señales simples (correspondientes a los metilenos) en 4.90 ppm y 4.60 ppm, respectivamente.

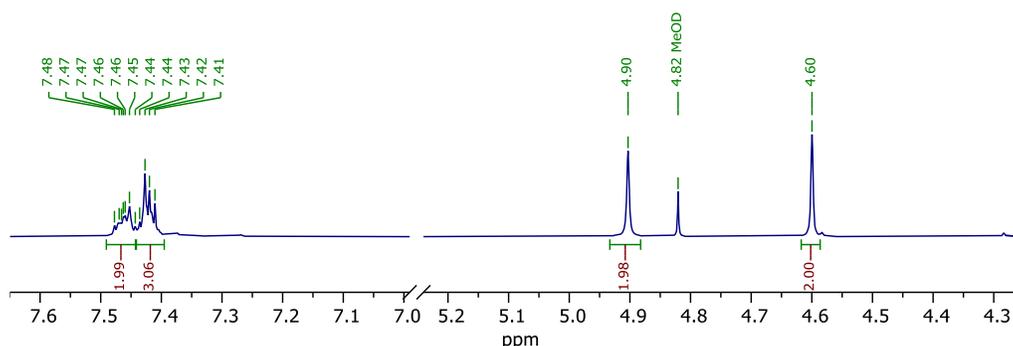


Figura 30 Espectro de RMN-¹H del bencilsulfonilmetil isonitrilo **3.166a** adquirido en metanol-*d*₄

En contraste, el espectro de RMN-¹H de **3.166a** adquirido en diclorometano-*d*₂ presentó 3 señales en forma de señales simples: aquella correspondiente a los protones arílicos a 7.47 ppm (5H), y la señales para los metilenos en 4.50 ppm y 4.39 ppm (**figura 31**).

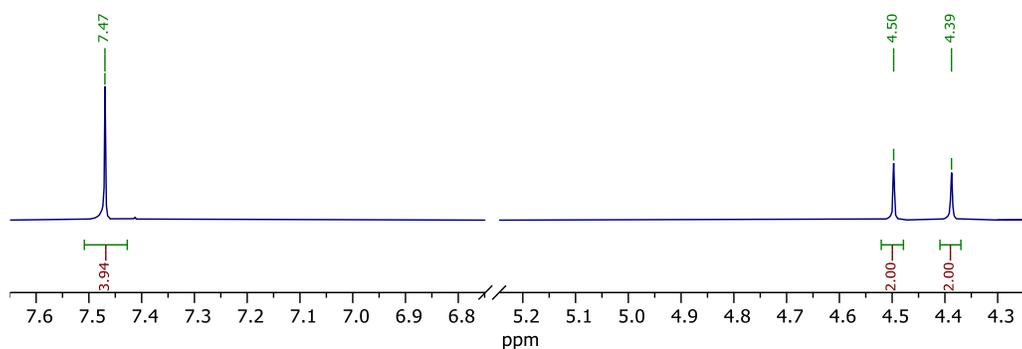


Figura 31 Espectro de RMN- ^1H del bencilsulfonilmetil isonitrilo **3.166a** adquirido en diclorometano- d_2

La anisotropía en los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H de una molécula puede variar según el disolvente utilizado, ya que la conformación molecular puede ser influenciada por la interacción con dicho disolvente.²³⁴ Estas variaciones se deben a las diferentes propiedades magnéticas y eléctricas de los disolventes, lo que a su vez afecta la interacción magnética o eléctrica entre los núcleos atómicos de la molécula. Por consiguiente, estas diferencias en las propiedades del disolvente pueden alterar la anisotropía observable en los espectros de ^1H .

En este caso específico, se ha observado que los protones arílicos de **3.166a** exhiben anisotropía en metanol- d_4 , mientras que no la presentan en diclorometano- d_2 . Por tanto, es plausible que en metanol- d_4 la molécula pueda adoptar una conformación que favorezca una interacción más intensa entre ciertos protones arílicos y su entorno magnético, dando lugar a la anisotropía observada en los espectros de ^1H -RMN. Por otro lado, en diclorometano- d_2 , la molécula podría adoptar una conformación distinta que limite la interacción diferenciada entre algunos protones arílicos y su entorno magnético, resultando en la ausencia de anisotropía.

Existen dos diferencias clave entre metanol- d_4 y diclorometano- d_2 que podrían explicar la variación en la anisotropía observada en los espectros de ^1H -RMN de la molécula. En primer lugar, el metanol- d_4 es un disolvente más polar que el diclorometano- d_2 . Esto implica que metanol- d_4 tiene una mayor afinidad para

²³⁴ Diehl, P.; Seydoux, R. *J. Magn. Reson. Ser. A* 1994, **108**, 215–218.

interactuar con los grupos polares de la molécula, lo que podría influir en su conformación y, por consiguiente, dar lugar a la anisotropía en los espectros de ^1H adquiridos en este disolvente. En contraste, el diclorometano- d_2 presenta una capacidad más limitada para interactuar con los grupos polares de la molécula; por ende, podría tener un impacto menor en su conformación molecular. En segundo lugar, el metanol- d_4 es un disolvente prótico, lo que implica que puede participar en enlaces de hidrógeno en su misma red de disolvente, así como con solutos, a diferencia del diclorometano- d_2 , que no tiene esta capacidad. Por lo tanto, los átomos de deuterio en metanol- d_4 pueden interactuar con los grupos polares de la molécula, lo cual podría influir en su conformación y así dar origen a la anisotropía observada en los espectros de ^1H adquiridos en este disolvente. Por el contrario, la carencia de protones en el diclorometano- d_2 restringe su capacidad para interactuar con los grupos polares de la molécula y, por lo tanto, podría tener un efecto menor en su conformación molecular y en la anisotropía detectada en los espectros de ^1H de **3.166a**.

Para obtener más información sobre el factor funcional y/o estructural del sistema responsable de la anisotropía observada en los protones arílicos de la especie **3.166a**, consideramos necesario adquirir más espectros de ^1H en disolventes con propiedades con coincidencias y diferencias al metanol- d_4 y diclorometano- d_2 . Por ejemplo, el dimetilsulfóxido- d_6 es un disolvente de alta polaridad sin ser prótico. Si la anisotropía estaba relacionada principalmente con la polaridad del metanol- d_4 , sería de esperar que se observara en los espectros adquiridos en dimetilsulfóxido- d_6 . En cambio, si no se detecta anisotropía en los espectros de ^1H en dimetilsulfóxido- d_6 , era probable que el fenómeno de anisotropía se deba a la naturaleza prótica del metanol- d_4 . La presencia de protones en el disolvente podría estar generando interacciones específicas con ciertos sitios de **3.161a**, afectando su conformación y, como consecuencia, causando anisotropía en espectros de ^1H -RMN.

Para el espectro de ^1H adquirido en dimetilsulfóxido- d_6 se encontró que los protones arílicos se presentaban como una señal simple con un desplazamiento en 7.43 ppm

(5H), y las señales para los metilenos se encontraron en 5.35 ppm y 4.72 ppm (**figura 32**). De estas observaciones pudimos proponer que la anisotropía quizá se deba a la interacción de los protones del disolvente con algún sitio específico de **3.166a**. Además, dado que la reacción llevada a cabo en DMSO era estereoselectiva hacia el isómero *E*, nos permitimos expandir la propuesta previa a que cambios conformacionales en **3.166a**, o bien en alguno de los intermediarios clave durante su olefinación, podrían ser la causa de la estereodivergencia.

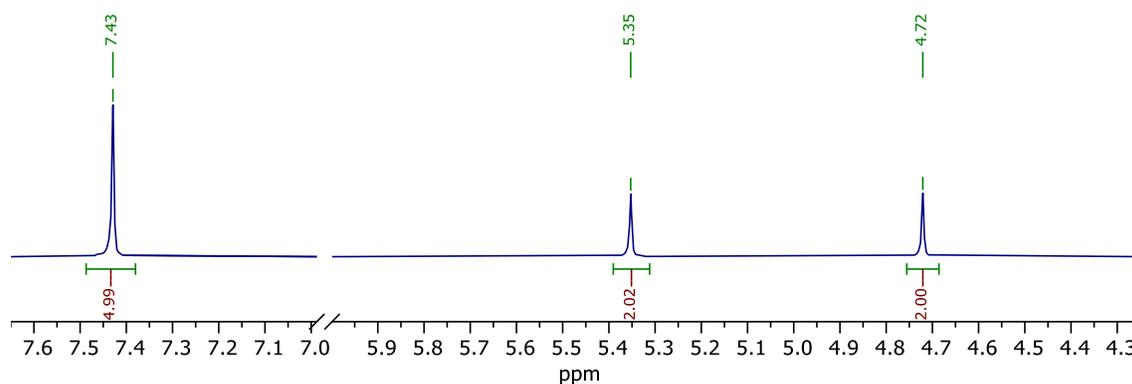


Figura 32 Espectro de RMN-¹H del bencilsulfonilmetil isonitrilo **3.166a** adquirido en dimetilsulfóxido-*d*₆

Durante los análisis de los espectros de RMN-¹H fue notorio un patrón interesante: al realizar el apilado de los espectros adquiridos en cloroformo-*d* (a, el cual fue adquirido de forma rutinaria durante la síntesis y purificación de **3.166a**), diclorometano-*d*₂ (b), metanol-*d*₄ (c) y dimetilsulfóxido-*d*₆ (d) (**figura 33**). Fue evidente que existía un desplazamiento hacia campo bajo por parte de ambas señales de los metilenos cuando el espectro se había adquirido en los disolventes polares con respecto a los espectros adquiridos en disolventes no polares.

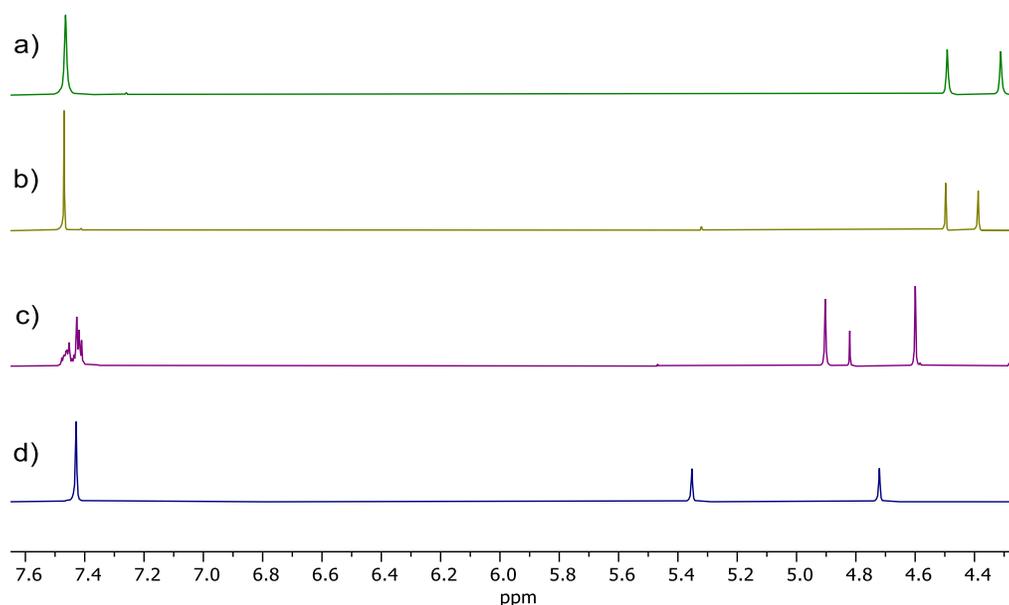


Figura 33 Apilado de los espectros de RMN- ^1H de **3.161a** adquiridos en a) cloroformo- d , b) diclorometano- d_2 , c) metanol- d_4 y d) dimetilsulfóxido- d_6

Cuando analizamos los espectros de ^{13}C -RMN encontramos que las señales para los carbonos metilénicos presentaban también desplazamientos distintos, pero fue más notorio que las posiciones de los metilenos se encontraban intercambiadas entre los disolventes de mayor polaridad (metanol- d_4 y dimetilsulfóxido- d_6 , con los carbonos metilénicos α -isociano²³⁵ menos apantallados) con los disolventes de menor polaridad (diclorometano- d_2 y cloroformo- d , con los carbonos metilénicos α -isociano más apantallados, **figura 34**).

²³⁵ Aunque la asignación inequívoca de los carbonos metilénicos α -isociano y α -fenilo fue hecha con experimentos HMBC y HSQC (ver más adelante), ya suponíamos la identidad dado que uno de los metilenos aparecía con "ensanchamiento" derivado de un acoplamiento $^1J(^{14}\text{N}, ^{13}\text{C}_{\alpha-\text{NC}})$ de aproximadamente 5 Hz (a juzgar por la señal α -isociano del espectro en metanol- d_4). Wrackmeyer, B.; Maisel, H. E.; Tok, O. L.; Milius, W.; Herberhold, M. *Z. Anorg. Allg. Chem.* 2004, **630**, 2106-2109.

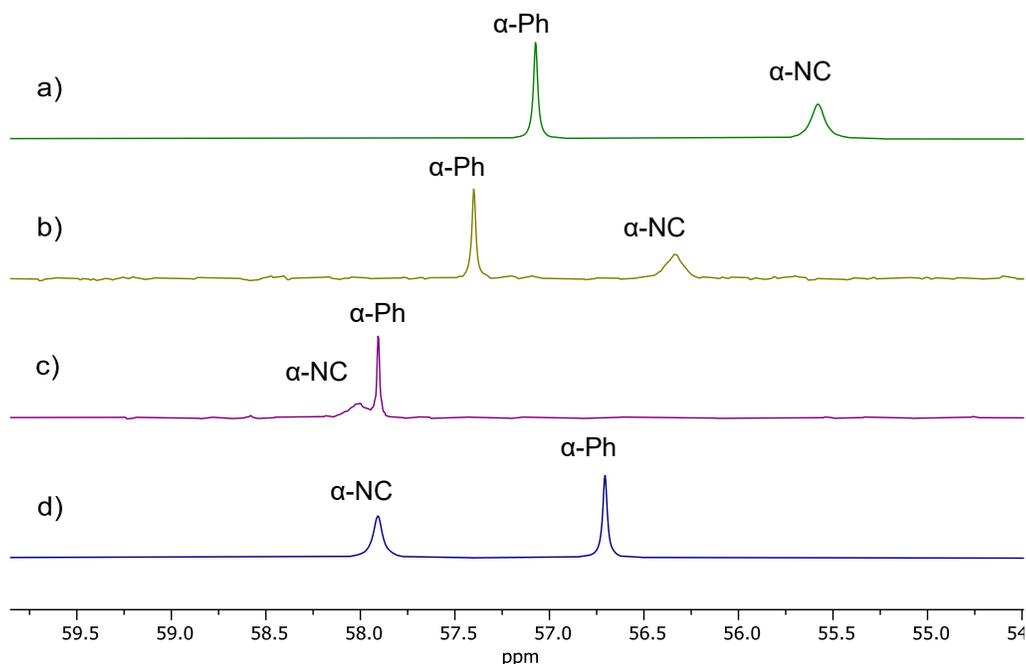


Figura 34 Apilado de los espectros de RMN- ^{13}C (región de metilenos) de **3.166a** adquiridos en a) cloroformo- d , b) diclorometano- d_2 , c) metanol- d_4 y d) dimetilsulfóxido- d_6 .

Aunque la forma de la señal (ensanchamiento) de uno de los carbonos metilénicos sugería su identidad (α -ciano, *vide supra*),²³⁵ la asignación inequívoca de los carbonos y protones de **3.166a**, se efectuó mediante experimentos HMBC (por las siglas en inglés de *Heteronuclear Multiple Bond Connectivity*, **figura 35**) y HSQC (por las siglas en inglés de *Heteronuclear Single Quantum Coherence*, **figura 36**).

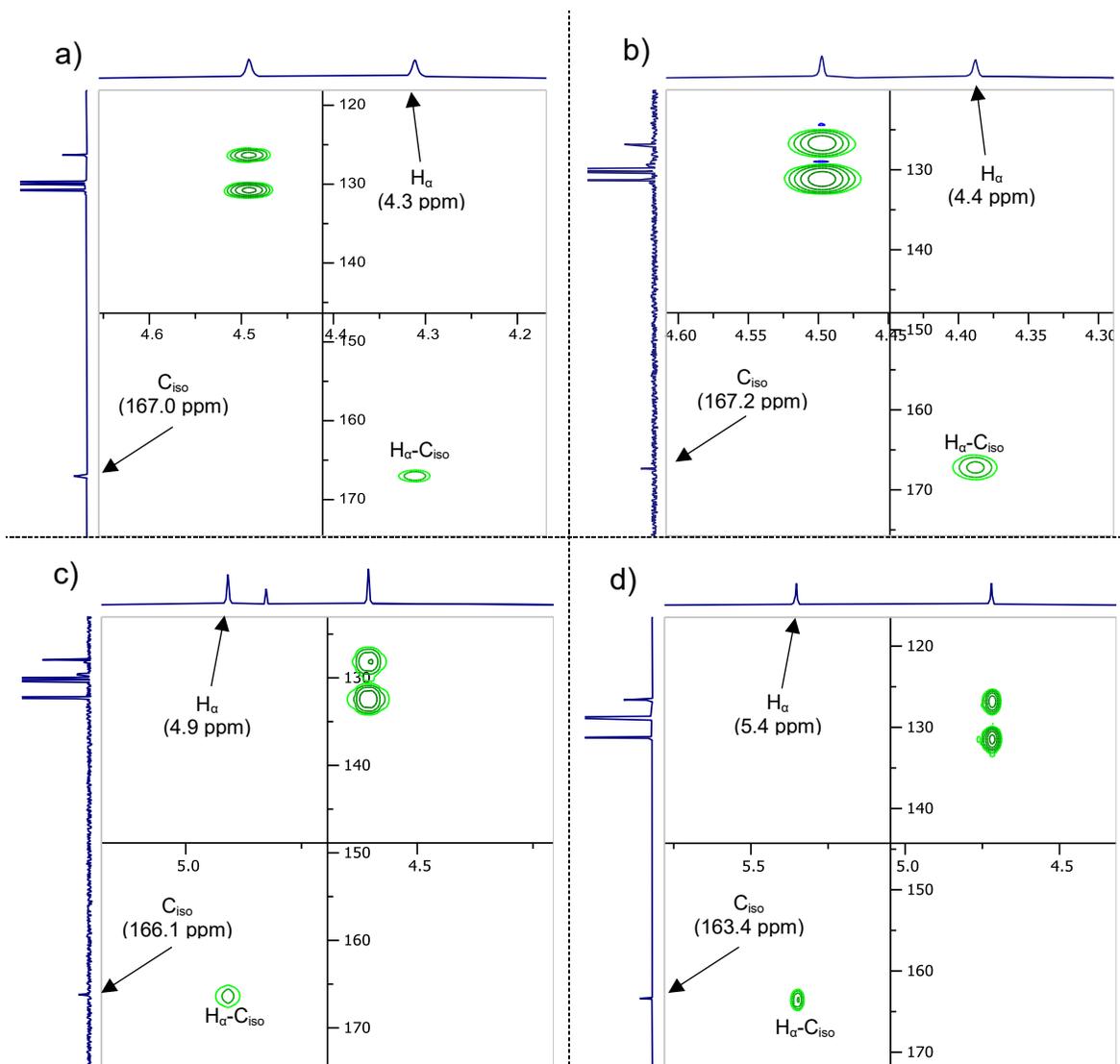


Figura 35 Espectros 2D HMBC de **3.166a** en diferentes disolventes: a) cloroformo- d_3 , b) diclorometano- d_2 , c) metanol- d_4 y d) dimetilsulfóxido- d_6 .

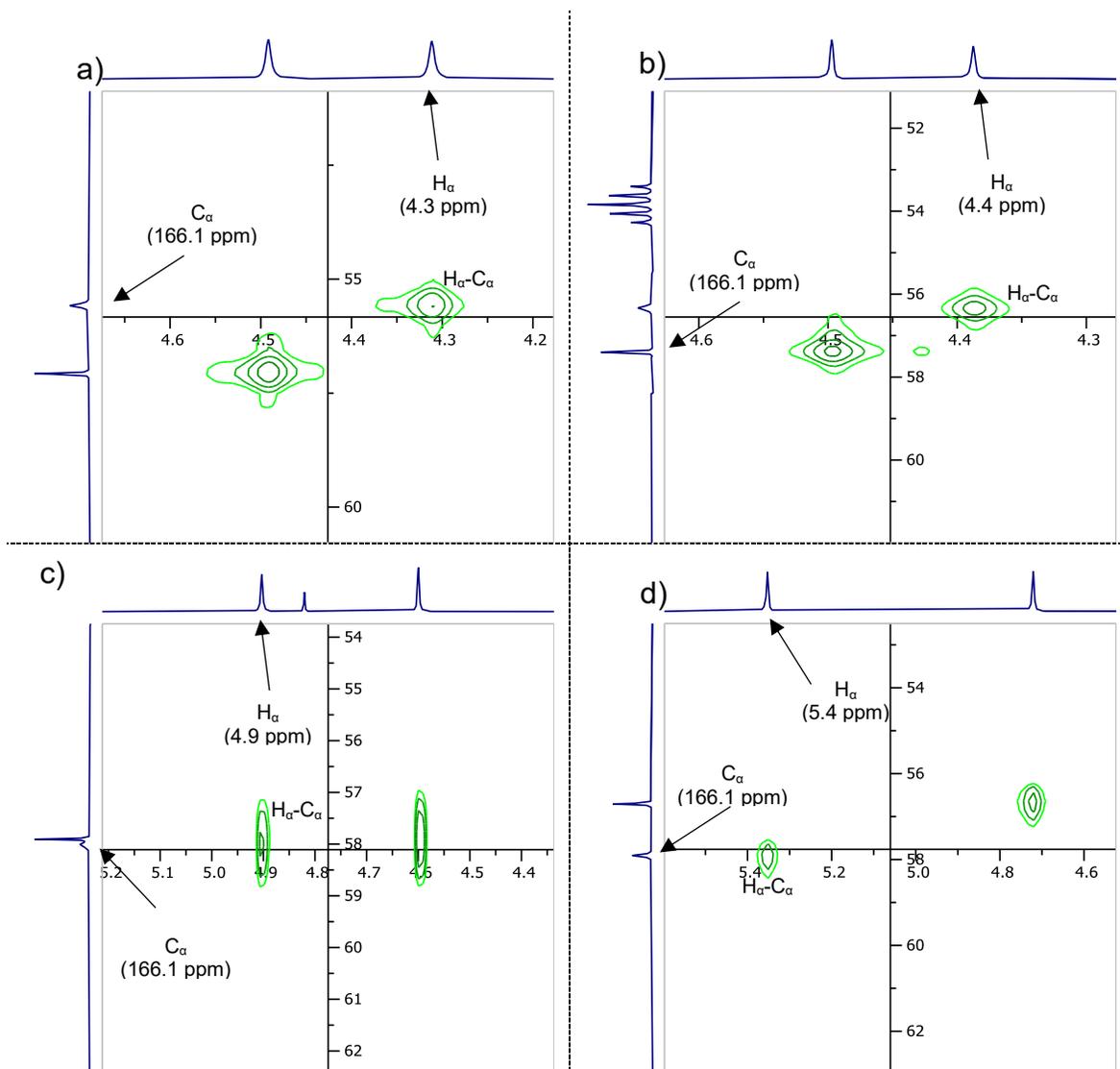


Figura 36 Espectros de HSQC de **3.166a** en diferentes disolventes a) cloroformo- d , b) diclorometano- d_2 , c) metanol- d_4 y d) dimetilsulfóxido- d_6 .

Estos experimentos de correlación heteronuclear en 2D también revelaron que las señales de los protones metilénicos no únicamente presentaban corrimiento hacia campo bajo en el caso de los disolventes polares (metanol- d_4 y dimetilsulfóxido- d_6 , **figuras 30 y 32**) por parte de ambas señales, en realidad también se intercambiaban las señales de los metilenos bencílicos por las de los metilenos α -isociano. Los protones metilénicos α -ciano pasaron de estar muy apantallados a estar menos apantallados para el caso de los disolventes polares (**tabla 8**).

Tabla 8. Asignación de los desplazamientos químicos de la especie modelo **3.166a** en distintos disolventes deuterados (en ppm)

Disolvente	a		b		c	d		e		f		NC
	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C	¹³ C	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C	¹³ C
Cloroformo- <i>d</i>	4.3	55.6	4.5	57.1	126.3	7.5	130.8	7.5	129.7	7.5	130.0	167.0
Diclorometano- <i>d</i> ₂	4.4	56.3	4.5	57.4	126.68	7.5	131.1	7.5	129.8	7.5	130.1	167.2
Metanol- <i>d</i> ₄	4.9	58.01	4.6	57.91	128.0	7.47	132.2	7.43	130.3	7.43	130.0	166.2
Dimetilsulfóxido- <i>d</i> ₆	5.4	58.0	4.7	56.8	126.6	7.4	131.3	7.4	128.8	7.4	128.9	163.4

Además, se pudo observar que los carbonos ipso y orto tiene un *desplazamiento considerablemente distinto hacia campo bajo* cuando el espectro se adquiere en metanol-*d*₄, que cuando se adquiere en, diclorometano-*d*₂, cloroformo-*d*, e inclusive en dimetilsulfóxido-*d*₆ (**figura 37**).

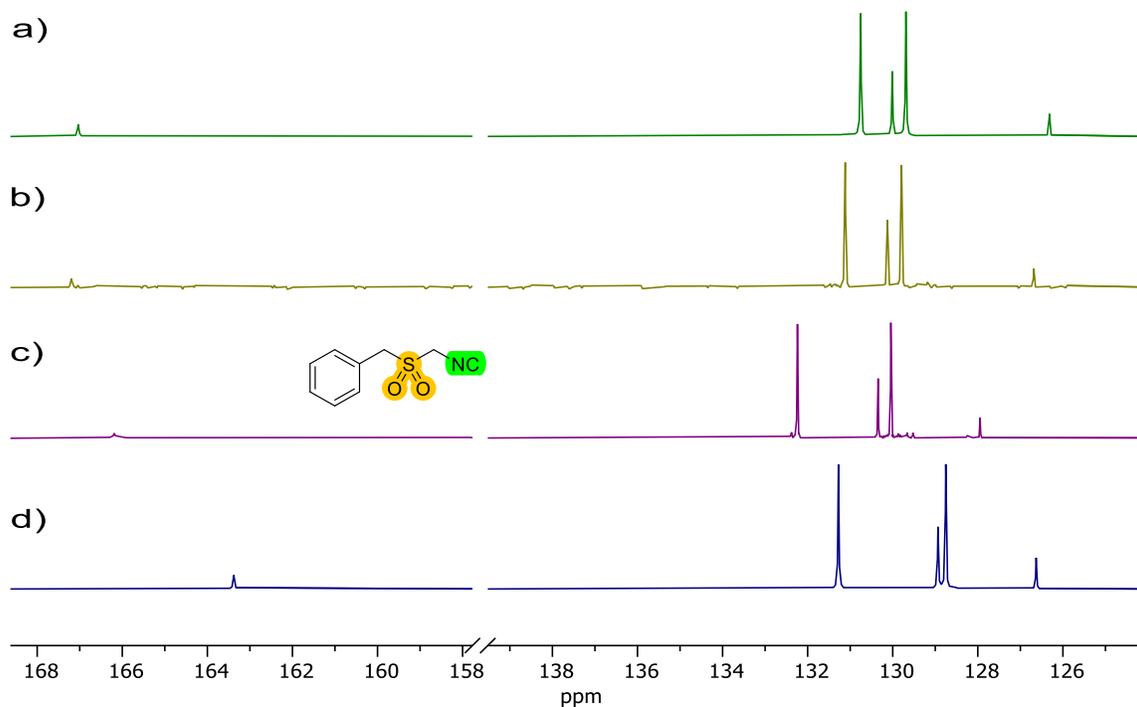


Figura 37 Apilado de los espectros de RMN-¹³C (400 MHz) de **3.166a** (región aromática) adquiridos en a) cloroformo-*d*, b) diclorometano-*d*₂, c) metanol-*d*₄ y d) dimetilsulfoxido-*d*₆

De los resultados anteriores se pueden hacer las siguientes observaciones:

- Los disolventes polares como metanol- d_4 y dimetilsulfóxido- d_6 interactúan con el fragmento de metilenisonitrilo modificando el desplazamiento químico del entorno, incluyendo los hidrógenos activos metilénicos y carbonos α -isociano.
- Según lo observado en los espectros de RMN- ^{13}C , el cambio en la conformación **3.166a** generado por la interacción con metanol- d_4 , afecta de modo significativo a los carbonos *ipso* y *orto*, lo cual también se traduce en anisotropía de las señales correspondientes a los protones aromáticos.
- La interacción del dimetilsulfóxido- d_6 con **3.166a**, afecta significativamente al carbono del grupo isociano, esto se refleja en un cambio en su desplazamiento en el espectro de ^{13}C .
- Dado que sólo el metanol- d_4 genera anisotropía en las señales de ^1H y ^{13}C -RMN de la región aromática, a pesar de que dimetilsulfóxido- d_6 también es un disolvente polar, sugiere que las interacciones y la afectación sobre **3.166a** del metanol- d_4 y dimetilsulfóxido- d_6 son de diferente tipo.
- Las interacciones de **3.166a** con disolventes menos polares y apróticos como cloroformo- d y diclorometano- d_2 tienen menor influencia que lo que ocurre con disolventes polares y más aún, con disolventes próticos (como el MeOH).

Las observaciones realizadas hasta ese momento nos llevaron a proponer la posibilidad de que existieran interacciones de enlace de hidrógeno entre **3.166a** (y las especies **3.166** en general) y los disolventes próticos. Estas interacciones podrían estar modificando la conformación de **3.166a** en solución y, además, influir directamente en la reactividad y estereoselectividad de la reacción. Este tipo de interacciones se encuentran plenamente identificadas, e incluso han sido utilizadas como sondas ultrasensibles en IR para evaluar la dinámica y la estructura de proteínas.²³⁶ Un primer estudio de estos enlaces de hidrógeno entre alcoholes e isonitrilos lo encontramos en el trabajo de Ferstanding,²³⁷ donde se describe el

²³⁶ Maj, M.; Ahn, C.; Błasiak, B.; Kwak, K.; Han, H.; Cho, M. *J. Phys. Chem. B* **2016**, *120*, 10167–10180.

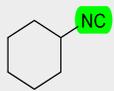
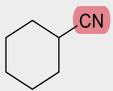
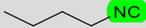
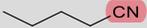
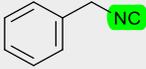
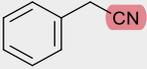
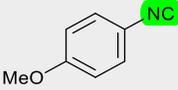
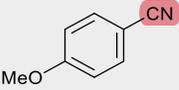
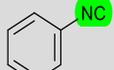
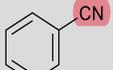
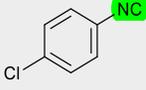
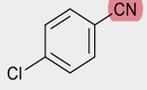
²³⁷ Ferstanding, L. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1323–1324.

cambio en la banda para el enlace OH del alcohol *n*-amílico cuando interactúa con bencil isonitrilo. Para el alcohol libre, la banda del OH se encuentra en 3630 cm⁻¹, con una banda para el enlace de hidrogeno alcohol-alcohol en 3330 cm⁻¹. Sin embargo, al adquirir el espectro para una mezcla alcohol-bencil isonitrilo, la banda en 3330 cm⁻¹ desaparece y la banda 3630 cm⁻¹ se desplaza a 3483 cm⁻¹ ($\sim\Delta\nu^{-1}$ 147 cm⁻¹). Además, la intensidad de esta banda aumenta conforme se aumenta la concentración de bencil isonitrilo (a concentración de alcohol constante), mientras que la banda para el alcohol libre disminuye hasta que desaparece por completo. En el mismo año, von Schleyer y Allerhand presentaron un trabajo en el que se evaluó la interacción entre algunos isonitritos y nitrilos con fenol y metanol.²³⁸ En general, los isonitritos comparten un buen número de características fisicoquímicas similares a los nitrilos. Sin embargo, el momento dipolar tiene el sentido opuesto para los isonitritos con respecto al grupo ciano y la magnitud del momento dipolar es ligeramente más alta para los isonitritos que para los nitrilos. Es por ello por lo que en espectroscopia infrarroja los isonitritos muestran una banda más intensa que la de los nitrilos,²³⁹ aunque el desplazamiento sea muy similar apenas con una diferencia de 100 cm⁻¹. Los datos obtenidos por Allerhand demuestran que la interacción de enlace de hidrógeno es más efectiva para los isonitritos (**3.170**) que para los nitrilos (**3.171**, **tabla 9**). Para la interacción de los isonitritos con fenol y metanol las $\Delta\nu^{-1}$ que se observaron son de mayor magnitud que las encontradas para los análogos nitrílicos. Esto puede considerarse como una media cualitativa de la fuerza con las que interactúan los isonitritos con los disolventes próticos, a través de enlace de hidrógeno. Además, tomando como ejemplos al 4-metoxifenil isonitrilo (**3.170g**) y el 4-clorofenil isonitrilo (**3.170i**), podemos observar que cuando se tiene un grupo electrón-donador (4-OMe) el $\Delta\nu^{-1}$ aumenta, y por el contrario cuando se tiene un grupo electrón-atractor (Cl) el $\Delta\nu^{-1}$ disminuye. Las diferencias resultan más claras cuando se comparan ambos valores con el $\Delta\nu^{-1}$ del fenil isonitrilo (**3.170h**)

²³⁸ Von Schleyer, R.; Allerhand, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1322–1323.

²³⁹ Atkins, P.; de Paula, J. *Elements of Physical Chemistry*, 5th ed.; OUP Oxford, 2009, p. 459

Tabla 9 Desplazamiento del ν^{-1} del grupo OH en fenol y metanol por interacción de puente de hidrógeno con isonitrilos.

Experimento	Isonitrilo (RNC)	Nitrilo (RCN)	Medio fenólico, $\Delta\nu^{-1}$, (cm ⁻¹)		Medio metanólico, $\Delta\nu^{-1}$, (cm ⁻¹)	
			RNC	RCN	RNC	RCN
1	 3.170a	 3.171a	250	174	-	85
2	 3.170b	 3.171b	245	169	139	85
3	 3.170c	 3.171c	241	166	136	83
4	 3.170d	 3.171d	238	165	137	85
5	 3.170e	 3.171e	230	158	128	78
6	 3.170f	 3.171f	228	159	129	78
7	 3.170g	 3.171g	219	174	121	-
8	 3.170h	 3.171h	203	153	-	73
9	 3.170i	 3.171i	191	144	-	67

Concentraciones en CCl₄ RNC (0.4 M), PhOH (0.005 M), MeOH (0.01 -0.02), (-) No se realizó medición

También se han realizado estudios de resonancia magnética nuclear de ¹³C sobre isonitrilos en distintos disolventes, y los resultados presentan correspondencia con

los trabajos mencionados. En un primer trabajo, Loewenstein muestra una dependencia entre concentración del metil isonitrilo (**3.170f**) con la formación de enlaces de hidrógeno cuando se utiliza metanol como disolvente (RNC---H-OMe).²⁴⁰ Al incrementar la concentración del metil isonitrilo de 0.4 a 0.6, 0.8 y 1.0 χ (fracción molar), el desplazamiento químico del carbono isonitrílico aumenta desde 138, a 145, 151 y 156 ppm, respectivamente. Desafortunadamente, los datos mostrados en este trabajo corresponden a concentraciones muy altas de soluto, lo cual no es representativo para un escenario sintético o analítico como el desarrollado en nuestro trabajo. Eso quedó patente en trabajos posteriores, puesto que otros grupos encontraron de forma independiente datos diferentes a los reportados por Loewenstein.²⁴¹ En estos trabajos, si bien se observan pequeñas diferencias en desplazamientos químicos del C_{iso} (derivados de una posible interacción de enlace de hidrógeno entre disolvente y el grupo isociano), no se encontró evidencia concluyente de que exista una dependencia *directa* entre los desplazamientos químicos de C_{iso} con la concentración del sustrato isonitrílico y/o tipo de disolvente (**tabla 10**).

²⁴⁰ Loewenstein, A.; Margalit, Y. *J. Phys. Chem.* **1965**, 69, 4152–4156.

²⁴¹ a) Stephany, R. W.; de Bie, M. J. A.; Drenth, W. *Org. Magn. Reson.* **1974**, 6, 45–47., b) Knol, D.; Koole, N. J.; de Bie, M. J. A. *Org. Magn. Reson.* **1976**, 8, 213–218., c) Stringfellow, T. C.; Farrar, T. C. *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **1997**, 53, 2425–2433. .

Tabla 10. Algunos datos sobre desplazamientos químicos de ^{13}C del C_{iso} del metil isonitrilo en distintos disolventes a diferentes concentraciones.

Disolvente	Concentración ^a	$\delta \text{C}_{\text{iso}}$
C_6H_{12}	-	161.4 ^b
CCl_4	-	159.5 ^b
CDCl_3	0.3	156.7 ^b
HMPT	-	158.0 ^b
CD_3CN	0.3	155.7 ^b
DMSO	0.3	156.5 ^b
EtOH/EG	0.06	156.7 ^c
CH_3OH	-	156.3 ^b
H_2O	0.02	151.9 ^d
CH_3NC (puro)	-	158.7 ²⁴²

^a En fracción molar (χ), aquellas concentraciones no mostradas no fueron reportadas por los autores. ^b Ref 241b. ^c Ref. 32c. ^d Ref 32a.

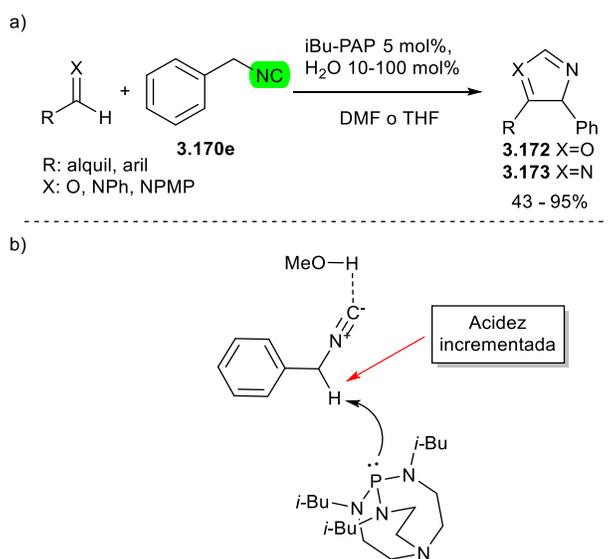
Es evidente que existe un cambio en desplazamiento químico para C_{ipso} cuando se utilizan disolventes polares; sin embargo, para el caso de estudio, es importante destacar que con disolventes próticos, como metanol o agua, es cuando se da el mayor cambio en el desplazamiento químico.

En resumen, la información disponible en trabajos previos encaja bien con nuestras observaciones experimentales y apoya la propuesta sobre la existencia de enlaces de hidrógeno entre las especies isonitrílicas **3.166** con el metanol- d_4 (y por ende, con el metanol prótico, MeOH). Además, hay congruencia con los cambios observados en el desplazamiento de las señales del carbono del grupo isociano. Sin embargo, en este punto aún es tema pendiente una propuesta sobre los cambios en los desplazamientos químicos en RMN- ^1H y RMN- ^{13}C , principalmente de las señales pertenecientes al metileno α -isociano y a las posiciones *ipso* y *orto* del sistema aromático.

Una propuesta que abona en la comprensión de los cambios en los desplazamientos químicos de una especie isonitrílica, en función del disolvente, puede encontrarse en un trabajo de Kobayashi, en el cual se aborda la síntesis de

²⁴² Maciel, G. E.; Beatty, D. A. *J. Phys. Chem.* **1965**, *69*, 3920–3924.

oxazolinas e imidazolinas usando isonitrilos bajo un esquema de catálisis con una super base como *N,N,N*-triisobutil proazafosfatrano (*i*Bu-PAP).²⁴³ La adición del anión α -isociano, generado por la desprotonación con *i*Bu-PAP del bencil isonitrilo **3.170e** sobre un compuesto carbonílico o de tipo imino lleva a la obtención de oxazolinas o imidazolinas mediante la activación del compuesto isonitrílico con agua (**esquema 122a**). El mecanismo de reacción propuesto implica el enlace de hidrógeno del isonitrilo con el agua, aumentando la acidez de los protones α -isociano (**esquema 122b**). Contraintuitivamente, esta desprotonación es imposible de ejecutar con *i*Bu-PAP bajo condiciones completamente anhidras, incluso bajo tiempos de reacción prolongados (18 h, **esquema 122c**).



Esquema 122 a) Síntesis de oxazolinas e imidazolinas usando catálisis con una super base como *N,N,N*-triisobutil proazafosfatrano (*i*Bu-PAP) por activación vía enlace de hidrógeno. b) Modelo simplificado de la activación por enlace de hidrógeno del bencil isonitrilo con una molécula de agua.

Los autores descartaron, mediante experimentos adicionales, fenómenos colaterales como la desprotonación del agua por parte de *i*Bu-PAP para formar *in situ* anión hidróxido, dado que la desprotonación de agua por parte *i*Bu-PAP se había observado en otros sistemas.²⁴⁴ El experimento en cuestión consistió en

²⁴³ Honey, M. A.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 3288–3291.

²⁴⁴ Wróblewski, A. E.; Pinkas, J.; Verkade, J. G. *Main Gr. Chem.* **1995**, 1, 69–79.

agitar una mezcla de *i*Bu-PAP y agua en tetrahidrofurano-*d*₈, con su monitoreo mediante RMN-¹H y ³¹P. No se observaron cambios en los desplazamientos químicos ni de la base fosforada ni de los protones del agua. En el mismo sentido, se evaluó la activación de iminas mediante enlaces de hidrógeno con agua.²⁴⁵ Experimentos de RMN-¹H a distintas temperaturas (25°C, -40°C y -80°C) no mostraron cambios significativos cuando se compararon los espectros de la mezcla agua/imina con los espectros de los componentes por separado, lo cual se traduce en que la asociación de la imina por parte del agua es despreciable. En contraste los espectros de RMN-¹H de la mezcla bencil isonitrilo (**3.170e**)/agua, en tetrahidrofurano-*d*₈, presentan cambios en el desplazamiento de señales. Si bien el desplazamiento químico del metileno de **3.170e** cambia ligeramente de 4.71 ppm a 4.73 ppm cuando está en la mezcla con agua, la señal del agua cambia sustancialmente de 2.52 ppm (agua pura) a 3.18 ppm como mezcla isonitrilo/agua. La asociación de enlace de hidrógeno por parte del grupo isociano con el agua, provoca una disminución del LUMO del grupo isociano (a través de un “agujero π isonitrílico”),²⁴⁶ con lo cual puede darse, además de un efecto de campo, hiperconjugación por parte de los enlaces C-H de los metilenos ($\sigma_{C-H} \rightarrow \pi^*_{NC}$) incrementando su acidez. (**figura 38**).²⁴⁷

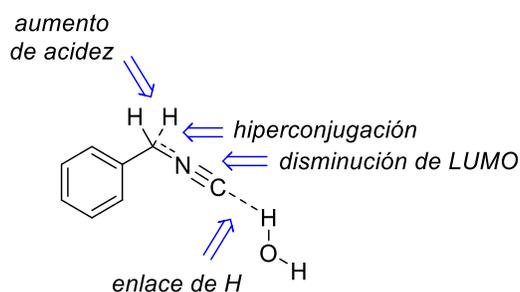


Figura 38 Efecto de activación de los metilenos α-isociano de isonitrilos a través de enlaces de hidrógeno con agua en la obtención de oxazolinas e imidazolina de Kobayashi.

²⁴⁵ Fleischmann, M.; Drettwan, D.; Sugiono, E.; Rueping, M.; Gschwind, R. M. *Angew. Chemie* **2011**, *123*, 6488–6493.

²⁴⁶ Smirnov, A.S.; Kinzhalov, M.A.; Gomila, R.M.; Frontera, A.; Bokach, N.A.; Kukushkin, V.Y. *Crystals* **2023**, *13*, 1177. <https://doi.org/10.3390/cryst13081177>

²⁴⁷ Goldman, W.; Kluczyński, A.; Soroka, M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5290–5292.

Kobayashi menciona que el alcohol isopropílico también es compatible con la reacción, aunque con desempeño reducido. La reacción no tuvo lugar tanto en tolueno como en THF en ausencia de agua, lo que sustenta que los disolventes apróticos, aunque pudieran ser polares, no efectúan la activación por no tener la capacidad de participar con enlaces de hidrógeno sobre el isonitrilo.

Aunque se trate reacciones diferentes, son evidentes los paralelismos que existen entre los datos experimentales que obtuvimos y los encontrados por Kobayashi. Esto nos permite proponer un escenario en cual estaríamos observando la interacción de las especies **3.166** (como **3.166a**) con metanol mediante interacciones de enlace de hidrógeno. Esta interacción es la causante del cambio en el desplazamiento de las señales de RMN-¹H para el metileno α -isociano y RMN-¹³C para los carbonos α -isociano y C_{iso} (RNC). Sin embargo, no ofrece respuesta al cambio en las señales de RMN-¹H y RMN-¹³C para las posiciones *ipso* y *orto* del anillo aromático.

Con el fin de complementar las evidencias sobre la existencia de los enlaces de hidrógeno en nuestro sistema de reacción, y basándonos en los trabajos de Ferstanding²³⁷ y Allerhand,²³⁸ planteamos unos experimentos de espectroscopia infrarroja (IR) con la molécula modelo **3.166a** en presencia de metanol. Se prepararon soluciones de **3.166a** y metanol, utilizando diclorometano como disolvente a las concentraciones reportadas por Allerhand.²⁴⁸ Estas concentraciones permiten obtener espectros de IR libres de las bandas de asociación del metanol y en el espectro se puede observar claramente la banda para hidroxilo (OH) libre en 3624 cm⁻¹. En el espectro de IR de **3.166a** disuelto en diclorometano, la banda asociada al grupo isociano se encuentra en 2145 cm⁻¹ (**figura 39**). Cuando se mezclaron las soluciones de **3.166a** y la de metanol (ambas en diclorometano), para lograr una solución al 0.4 M de **3.166a**, y se adquirió su espectro FTIR de esta solución, se pudo observar que la banda en 3624 cm⁻¹ asociada al -OH del metanol libre desapareció casi por completo. Al mismo tiempo,

²⁴⁸ La concentración de la solución en diclorometano de MeOH es de 0.02M mientras que la solución de **3.166a** se preparó a 0.4 M a partir de una solución 20 M de **3.166a** en diclorometano.

una banda apareció en 3421 cm^{-1} la cual asignamos para el ensamble por enlace de hidrógeno **[3.166a---MeOH]**. Esto representa una $\Delta\nu^{-1}$ de 203 cm^{-1} (cf. 147 cm^{-1} , Ferstanding), consistente con lo reportado por Ferstanding y Allerhand (*vide supra*), que puede asociarse al puente de hidrógeno que se establecen entre el metanol y el grupo isociano en **3.166a**. Al diluir la solución de prueba de **[3.166a---MeOH]** (0.4 M con referencia a **3.166a**), con solución metanólica a una concentración de 0.2 M, la banda para metanol libre (3624 cm^{-1}) vuelve a aparecer persistiendo también la banda en 3421 cm^{-1} .

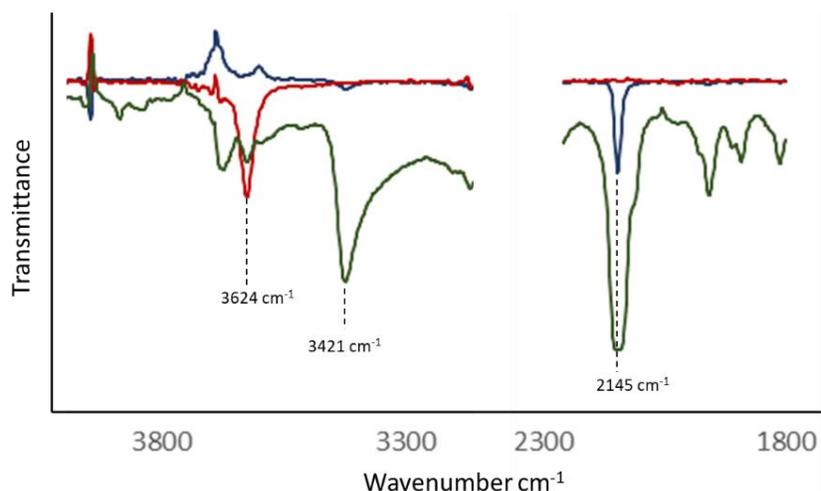


Figura 39 Espectros de IR en diclorometano de *únicamente* MeOH 0.02 M (véase la señal en 3624 cm^{-1} , rojo). El espectro del bencilsulfonilmetil isonitrilo 0.4 M (véase la señal en 2145 cm^{-1} , azul) y una mezcla isocórica de ambas soluciones (véase la nueva señal en 3421 cm^{-1} , verde). La nueva señal corresponde al enlace de hidrógeno entre el isonitrilo y el alcohol.

Estos resultados proporcionaron información complementaria y trascendental para respaldar con contundencia que, en el medio metanólico, existen interacciones de enlaces de hidrógeno entre la materia prima y el disolvente en la reacción de olefinación. El fenómeno de activación por enlace de hidrógeno, conduce a una polarización de densidad electrónica (hacia el grupo isociano) que a su vez implica un cambio en el desplazamiento químico de la señal de RMN-¹H de la posición metilénica, así como su correspondiente señal en ¹³C (**figura 40a**). Así, el desplazamiento a campo ligeramente más alto de la señal del carbono isociánico (C_{iso}, 167.2 a 166.2 ppm), cuando se adquiere su espectro en metanol-*d*₄, en

comparación con diclorometano- d_2 (**figura 40b**), responde principalmente a la polarización electrónica resultado del “agujero π ” inducido por el enlace de hidrógeno (transferencia electrónica parcial desde el enlace σ_{C-H} hacia el isociano). Este cambio no es de amplia magnitud (1 ppm) dado que esto también implica una *evolución parcial* de su hibridación nativa sp , hacia una sp^2 . Una hibridación sp^2 , en comparación a una sp , tiene mayor contribución de orbitales p , que son más externos y por lo tanto más *fácilmente* atraíbles por el campo magnético exterior, por lo que el núcleo de carbono presenta una relativa mayor desprotección electrónica. En cambio, el carbono metilénico, al participar con los enlaces sigma en el fenómeno hiperconjugativo ($\sigma_{C-H} \rightarrow \pi^*_{NC}$) además de estar evolucionando de un centro sp^3 a uno parcialmente sp^2 (lo cual implica desplazamiento a campo más bajo), está más desprotegido electrónicamente por la polarización de la densidad electrónica inducida por el efecto hiperconjugativo.

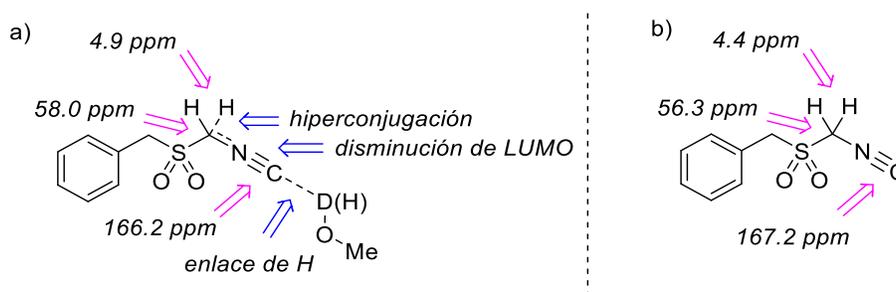


Figura 40 a) Estructura simplificada del bencilsulfonilmetil isonitrilo (**3.166a**) participando en una interacción por enlace de hidrógeno con el metanol- d_4 (o metanol), con sus correspondientes desplazamientos químicos. b) **3.166a** con sus desplazamientos químicos obtenidos en diclorometano- d_2 .

Con esta información en las manos, procedimos a reflexionar sobre cómo estas interacciones de enlace de hidrógeno podían causar un cambio en la conformación de las especies bencilsulfonilmetil isonitrílicas **3.166**, para que las señales de los protones aromáticos de **3.166a** el espectro de RMN- 1H en metanol- d_4 mostrara anisotropía y en qué medida este cambio en la conformación impactaba en la estereoselectividad de la reacción.

En 2018 Kukushkin *et al.* describen el papel del grupo isociano como un donador de agujero- π . En el trabajo desarrollaron experimentación *in vitro* como *in silico* para

demostrar que los isonitrilos activados por metales de transición, pueden comportarse como donadores de agujeros- π hacia arenos vecinos.²⁴⁹ Estas interacciones de tipo agujero- $\pi_{\text{isonitrilo}} \cdots \text{aceptor-}\pi_{\text{areno}}$ afectan la estructura espacial de los complejos metálicos de Pd(II) con ligandos diaminocarbeno acíclicos, estabilizando sus conformaciones. Fue con ese trabajo que se reconoció por primera vez la habilidad de los compuestos isonitrílicos como especies que tenían la capacidad de presentar agujeros- $\pi_{\text{isonitrilo}}$ (**figura 41**).

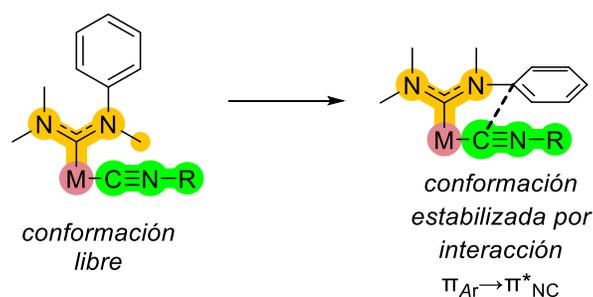


Figura 41 Fenómeno de apilamiento π introducido por Kukushkin *et al* por primera vez en 2018. Aunque existía evidencia cristalográfica previa que mostraba el “plegamiento” conformacional de estructuras por este fenómeno, fueron estos autores quienes formalizaron el concepto de agujero π en el grupo isociano.

En vista de lo anterior, **propusimos que las especies 3.166 (e.g., 3.166a) pueden adquirir una configuración plegada utilizando al grupo sulfonilo como punto de pliegue (figura 42)**. Este plegamiento estaría favorecido por una interacción de apilamiento tipo- π - π , entre el anillo aromático y el fragmento de isonitrilo, derivado de un efecto de activación π debido a la interacción de enlace de hidrógeno con el disolvente. Esta conformación explicaría la anisotropía y es consistente con el estado de transición de tipo W que se presenta en la reacción de Ramberg-Bäcklund (ver esquema 43, sección 2.1). Además, **la conformación de la episulfona derivada de este arreglo conduciría preferentemente al producto de olefinación Z**.

²⁴⁹ Mikherdov, A. S.; Kinzhalov, M. A.; Novikov, A. S.; Boyarskiy, V. P.; Boyarskaya, I. A.; Avdontceva, M. S.; Kukushkin, V. Y. *Inorg. Chem.* 2018, **57**, 6722–6733.

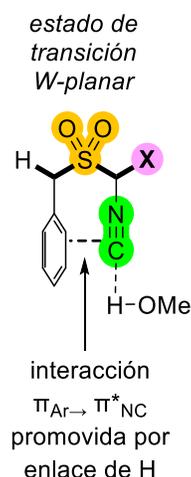


Figura 42 Propuesta inicial de apilamiento π inspirada por los trabajos de Kukushkin *et al.*, pero concebida considerando enlace de hidrógeno con el disolvente (metanol) para así tomar una conformación plegada.

Aunque se sabe que disolventes que contienen átomos electronegativos (como oxígeno y nitrógeno) pueden afectar el desplazamiento de las señales debido a un efecto isotrópico, nosotros proponemos que la presencia de la anisotropía cuando el espectro se adquiere en MeOD- d_4 tiene como contribución principal la conformación plegada de la sulfona debido al enlace de hidrógeno y no el efecto isotrópico debido al cambio de disolvente. Esto resalta cuando se compara con el espectro adquirido en DMSO- d_6 , en el cual no se observa anisotropía, pero si se observa la inversión de las señales de los metilenos bencílicos y α -isociano, debido muy probablemente a un efecto isotrópico.

Para validar las hipótesis arriba detalladas, decidimos llevar a cabo la reacción de olefinación de Ramberg-Bäcklund sobre los bencilsulfonil isonitrilos (4-metoxibencil)sulfonilmetil isonitrilo (**3.166d**) y (4-nitrobencil)sulfonilmetil isonitrilo (**3.166e**). Así, hipotetizamos que la presencia de un grupo electrón-donador como en **3.166d**, reforzaría el apilamiento π - π mientras que con la presencia de un grupo electrón-atractor como en **3.166e**, posiblemente la transferencia electrónica por apilamiento π - π no estaría favorecida, lo que conduciría a una desestabilización de la conformación por repulsión estérica, lo que conduciría a la dilución de la estereoselectividad (**figura 43**). Por último, pero no menos importante, el efectuar las reacciones en disolventes apróticos (e.g., diclorometano), conduciría a una

menor promoción del apilamiento π - π , y por lo tanto una pérdida de selectividad-Z comparada con aquella que se presenta utilizando metanol como disolvente.

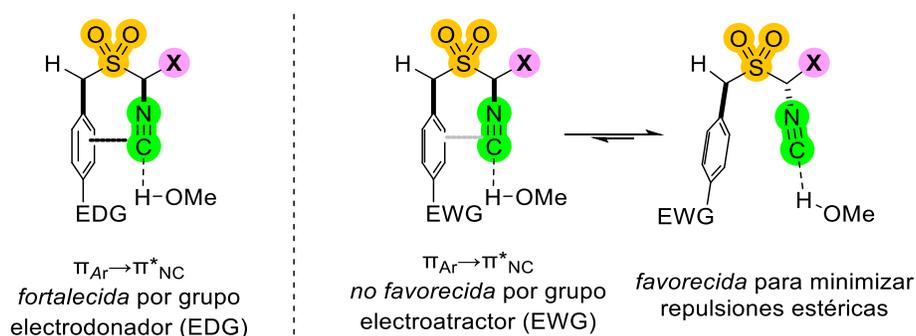
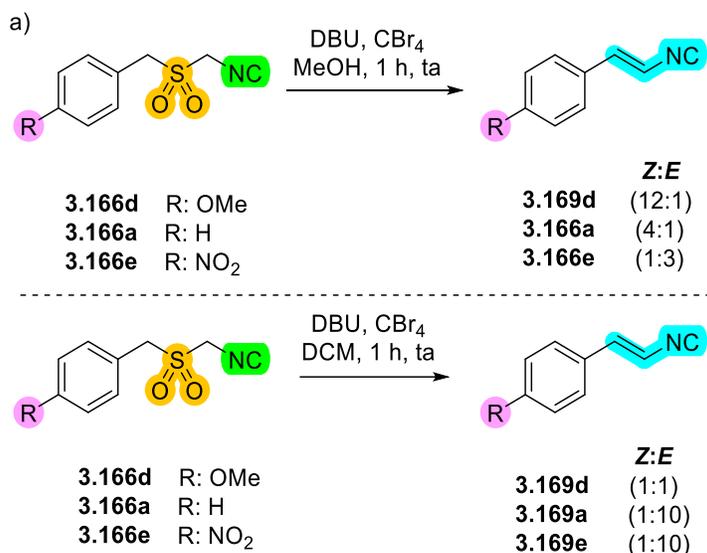


Figura 43 Representación gráfica de la hipótesis sobre la promoción de una conformación que preceda al estado de transición W-planar en la reacción de olefinación. Un grupo electrodonador (EDG, e.g., OMe) favorecería el plegamiento por apilamiento π (izquierda). Para un grupo electroattractor (EWG, e.g., NO₂), no se favorecería la transferencia de carga y por lo tanto el apilamiento π , por lo que prevalecería una forma "abierta" para minimizar repulsiones estéricas (derecha).

Los resultados fueron consistentes con las hipótesis arriba descritas. Al efectuar la reacción estándar (MeOH, DBU, CBr₄) con las especies **3.166d** y **3.166e**, las estereoselectividades de los productos se modificaron de acuerdo con lo esperado (**esquema 123a**). Para el sulfonil isonitrilo **3.166d** la estereoselectividad de la reacción resultó en una amplia preferencia por el estereoisómero Z (relación 12:1, Z:E); por otro lado, para el sulfonil isonitrilo **3.166e**, la estereoselectividad disminuyó se invirtió hacia una E-preferencia (relación 1:3, Z:E). En contraste, cuando se sometieron las especies **3.166d**, **3.166e** y también la molécula modelo **3.166a** a las condiciones estándares de olefinación, pero utilizando diclorometano como disolvente, la tendencia en general se dirigió hacia una estereoselectividad E-preferente (**esquema 123b**), aunque para el caso del sustrato con grupo electrodonador (OMe, **3.166d**) no se observó preferencia alguna por la competencia entre los factores estereoelectrónicos que tienen efecto contrario (repulsión estérica vs apilamiento π ; E-selectividad vs. Z-selectividad, respectivamente). Es interesante que el sustrato que presenta el grupo nitro (NO₂) tiene una menor selectividad hacia el isómero E, lo cual es indicativo de que el efecto estereoelectrónico predominante, en la ausencia de un disolvente prótico, es la repulsión estérica. Lo anterior es

deducido considerando que el grupo nitro polarizaría la nube π , lo cual disminuiría la repulsión estérica que prevalecería entre el andamio arílico y el isocianico, dado que el agujero π *no estaría efectivamente habilitado*.



Esquema 128 a) Estereoselectividad en las reacciones de olefinación en metanol (MeOH), de los isonitrilos (**3.166a** y **3.166d-e**) presentando una estereoselectividad Z preferente, excepto en el caso del sustrato sustituido con un grupo fuertemente electroattractor (**3.166e**). b) Estereoselectividad de la olefinación en diclorometano (DCM), de los isonitrilos (**3.166a** y **3.166d-e**) mostrando una estereoselectividad E preferente, excepto en el caso del sustrato sustituido con un grupo fuertemente electrodonador (**3.166d**).

Dado que las interacciones de apilamiento π conllevan una transferencia de carga, decidimos llevar a cabo experimentos de espectrofotometría UV-Vis con el objetivo de poder observar algún cambio en los espectros de absorción de los isonitrilos **3.166d** (4-OMe sustituido) y **3.166e** (4-NO₂ sustituido). Anticipábamos que los picos máximos de absorción resultarían de la absorción por una transición π - π^* . Dado que el sistema anisílico de **3.166d** y 4-nitrofenílico de **3.166e** se encuentran relativamente aislados, sus valores de absorción máxima estarían cercanos a los valores del anisol (217 nm) y del nitrobenceno (268.5 nm).²⁵⁰ El valor encontrado en diclorometano para **3.166d** (4-OMe) resultó de 234 nm, mientras que para **3.166e** (4-NO₂) fue 262 nm (**figura 44**). Se presentaron cambios muy interesantes cuando los espectros se adquirieron en metanol: en el caso de **3.166e** (4-NO₂), el máximo

²⁵⁰ Fleming, I., Williams, D. Ultraviolet and Visible Spectra. In *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry*. Springer, Cham. 2019. DOI:10.1007/978-3-030-18252-6_2.

de absorción presentó un muy ligero cambio que consistió en que su máximo ahora se encontró en 264 nm. Una nueva banda de absorción ancha apareció con su centro en 204 nm. Esta última también se manifestó para **3.166d** (206 nm) y proponemos que ambas son atribuibles a la absorción del isociano dentro del ensamblaje por enlace de hidrógeno [**RNC---HO-Me**]. La razón por la cual consideramos que dicha banda (204 nm) para la especie **3.166e** es ancha y que presenta picos múltiples, es dada la preferencia de presentar una conformación abierta y con mayores grados de libertad (comparada con **3.166d**), lo cual lleva a una serie de *microestados* con pequeñas diferencias en la longitud de onda de absorción. La conformación plegada de **3.166d** presentaría menores grados de libertad lo cual se manifestaría en una señal más angosta y definida (206 nm). La señal de absorción máxima de **3.166d** también muestra un cambio importante. **A diferencia de 3.166e**, el pico de absorción máxima de **3.166d**, centrada en 232 nm (*cf.* 234 nm en diclorometano), **luce ensanchada**, por lo cual se infiere que existen más bandas involucradas dentro de dicha región de absorción. Estas nuevas bandas corresponderían a desplazamientos hipsocrómicos derivados del fenómeno de transferencia de carga $\pi_{Ar} \rightarrow \pi^*_{NC-H}$ y de apilamiento π . Si bien los desplazamientos hipsocrómicos por apilamiento π no han sido tan discutidos como los batocrómicos, se ha reconocido recientemente que desplazamientos hipsocrómicos pueden ser resultado de cambios sustanciales en el momento dipolar.²⁵¹

²⁵¹ Khrenova, M. G.; Nemukhin, A. V.; Tsirelson, V. G. *Chem. Phys.* 2019, **522**, 32-38.

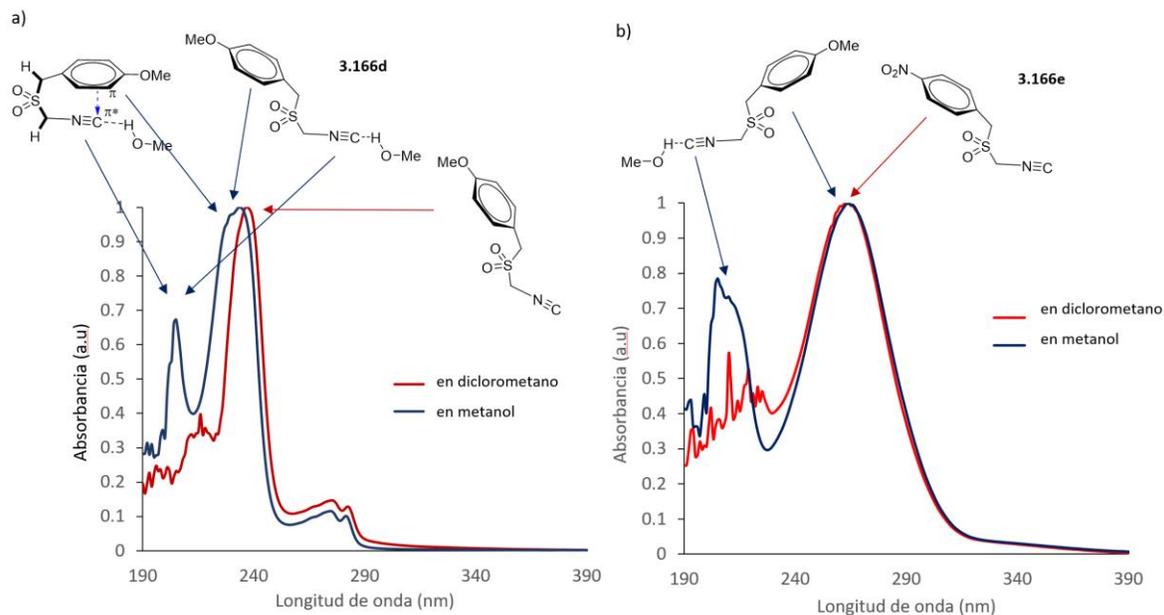
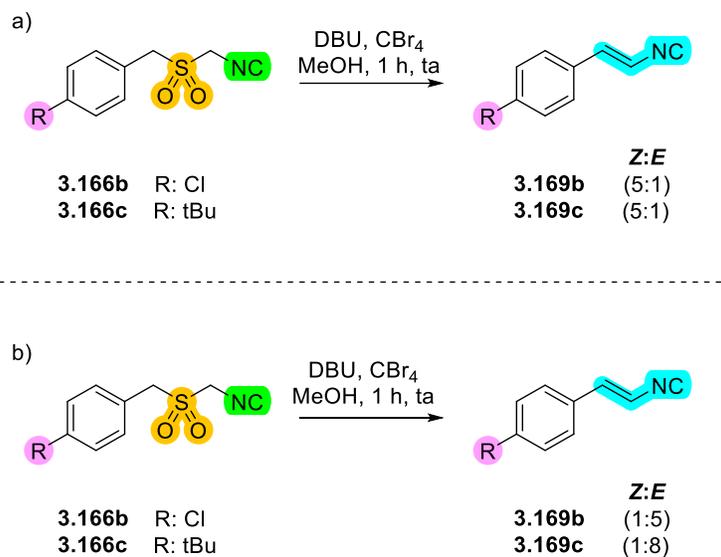


Figura 44 a) Espectro de absorción UV de la especie **3.166d** en diclorometano (rojo) y metanol (azul). b) Espectro de absorción UV de **3.166e** en diclorometano (rojo) y metanol (azul)

Los cambios en la estereoselectividad de los bencilsulfonilmetil isonitrilos restantes, *p*-Cl, **3.166b** y *p*-*t*Bu, **3.166c**, fue de menor impacto, pero siguió la misma tendencia: *Z*-preferencia para disolvente prótico (metanol) y *E*-preferencia para disolvente no prótico (diclorometano) (**esquema 129**).



Esquema 129 a) Estereoselectividad en las reacciones de olefinación en metanol (MeOH), de los isonitrilos (**3.166b-c**) presentando una estereoselectividad *Z* preferente. b) Estereoselectividad de la olefinación en diclorometano (DCM), de los isonitrilos (**3.166b-c**) mostrando una estereoselectividad *E* preferente.

3.5.3 Estudios adicionales hacia la optimización de la estereoselectividad de la olefinación por reacción de Ramberg-Bäcklund.

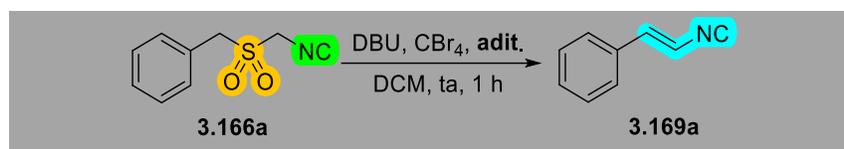
Habiendo identificado los efectos estereoelectrónicos y estructurales en la olefinación de los bencilsulfonilmetil isonitrilos (**3.166**), procedimos a retomar esfuerzos de optimización del método, para que en un futuro se pueda completar y contar con el estudio sintético amplio de la olefinación de Ramberg-Bäcklund en un rango amplio de sulfonilmetil isonitrilos. Al evaluar distintas bases nitrogenadas, nuevamente encontramos que la DBU (1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno) fue la base que ofrece los mejores resultados, lo cual coincide con la olefinación de los sistemas nitrílicos (**ver sección 2**). Es destacable que la DBU fue inclusive mejor opción que el 1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-eno (DBN) (**tabla 11, cf. experimentos 1-2, 3-4**).

Tabla 11 Evaluación de bases para la reacción de olefinación de Ramberg-Bäcklund sobre la especie modelo bencilsulfonilmetil isonitrilo **3.166a**.

Experimento	Disolvente	Base	t (h)	Rend. (%)	(E) : (Z)
1	DCM	DBN	1	65	3 : 1
2	MeOH	DBN	1	69	1 : 5
3	DCM	DBU	1	73	10 : 1
4	MeOH	DBU	1	80	1 : 4
5	DCM	TMP	1	-	-
6	MeOH	TMP	1	39	1 : 5
7	MeOH	TMP	12	45	1 : 5
8	DCM	DIPA	1	13	1:1
9	MeOH	DIPA	1	24	1 : 6
10	MeOH	DIPA	12	45	1 : 7
11	DCM	DIPEA	1	-	-
12	MeOH	DIPEA	1	16	12:1
13	MeOH	DIPEA	12	35	5:1
14	DCM	Et ₃ N	1	-	-
15	MeOH	Et ₃ N	1	trazas	6:1
16	MeOH	Et ₃ N	12	21	8:1

Es pertinente mencionar que el fenómeno de *apertura* de agujero π en isonitrilos observado en nuestra reacción de olefinación, así como los estudios de Kukushkin *et al.*, nos motivaron a evaluar la reacción de olefinación con ciertos ácidos de Lewis en disolventes no próticos, comenzando por diclorometano (**tabla 12**). Sin embargo, nuestra impresión es que la fuente de halógeno (CBr_4) o la base (DBU) no resultó compatible con algunos ácidos de Lewis empleados, incluso bajo condiciones catalíticas,²⁵² y se obtuvieron algunos resultados no satisfactorios (**tabla 12**). De manera interesante, en todos los casos positivos se tuvo una preferencia hacia el estereoisómero *E*, por lo que se concluye que los metales *no favorecen* la conformación plegada y amerita estudios extendidos para comprender cómo es que se tiene un resultado no dirigido hacia la estereoquímica *Z*. Consideramos que los múltiples sitios de coordinación de las especies metálicas reciben coordinación del grupo isociano, complicando las conformaciones plegadas y por lo tanto así favoreciendo a los estereoisómeros *E*.

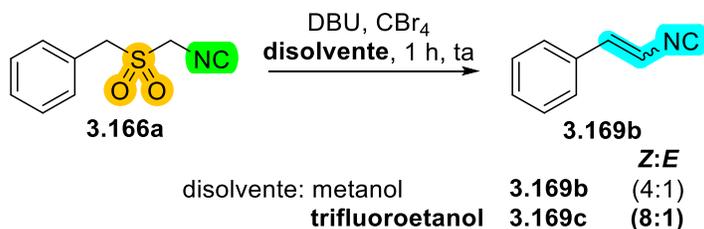
Tabla 12 Evaluación de ácidos de Lewis en la olefinación RBR del bencilsulfonilmetil isonitrilo (**3.166a**) en un medio no prótico (diclorometano).



Experimento	Adit.	% mol	Rend. (%)	Z-3.169a : E-3.169a
1	-	-	73	1:10
2	CuCl_2	5	33	1:7
3	ZnCl_2	5	60	1:12
4	SnCl_2	5	70	1:10
5	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	5	~6	1:50
6	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	5	55	1:10
7	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	3	63	1:10
8	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	1	74	1:10

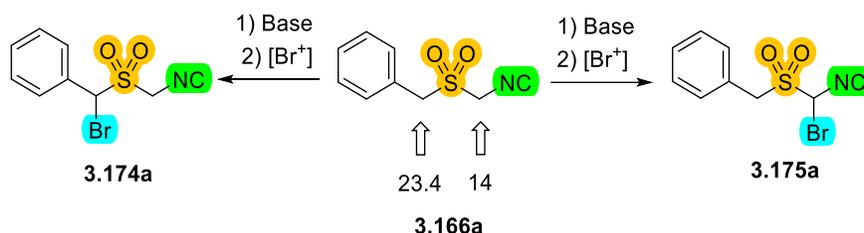
²⁵² Desafortunadamente no logramos ubicar un fenómeno preciso por el cual los experimentos no eran productivos. En la mayoría de los casos las reacciones no procedían, lo cual, además de lo anteriormente descrito, pudiera ser resultado de una complejación *irreversible* del grupo isociano hacia los centros metálicos o reacciones colaterales como la inserción del isociano en especies de coordinación. Para un panorama y comentarios al respecto ver: Chakrabarty, S.; Choudhary, S.; Doshi, A.; Liu, F.-Q.; Mohan, R.; Ravindra, M. P.; Shah, D.; Yang, X.; Fleming, F. F. *Adv. Synth. Catal.* 2014, **356**, 2135–2196.

Dado que estos resultados sugerían que aditivos metálicos no podían dirigir la estereoselectividad hacia los estereoisómeros Z por un efecto de apertura de agujero π sobre el grupo isociano, efectuamos un experimento con un disolvente prótico que representaba mejor *acidez de Brønsted* (**esquema 130**). La reacción fue incompleta después de 1h, y no fue posible evaluar su rendimiento; sin embargo, la estereoselectividad se incrementó a 8:1 con Z-estereoselectividad.



Esquema 130 Comparación de la estereoselectividad de la reacción estándar (en metanol) con el uso de trifluoroetanol como disolvente; la estereoselectividad Z se favorece.

Aunque ya teníamos el precedente para el caso de los sulfoacetnitrilos **2.129** sobre la preferencia de la halogenación α -nitrílica (**sección 2.5.3, figura 19**), era un hecho que el pKa de la posición metilénica α -isociano²⁵³ (por ejemplo, en **3.166a**) estaría menos activada que una posición α -ciano (como en **2.129a**).^{163,164} Si bien la brecha entre pKa's seguía siendo considerable (*cf.* Δ pKa 9.4 para **2.129a** vs Δ pKa 11.4 para **3.166a**) decidimos modelar el canal de reacción predilecto para la formación de las especies bromadas α -fenilo (**3.174a**) y α -isociano (**3.175a**, **esquema 131**).



Esquema 131 Divergencia en la bromación dirigida hacia el canal de funcionalización α -fenilo y bencílico (izquierda, **3.174a**) o bien α -isociano (derecha, **3.175a**).

Una vez más, utilizamos el nivel de teoría B3LYP/6-31g(d) debido a su balance adecuado entre predicción y costo computacional para predecir con precisión la estructura y propiedades electrónicas de los compuestos orgánicos, lo que permitió trabajar con eficiencia computacional en estas investigaciones. Dado que el camino mecanístico también involucra la formación de especies reactivas (carbaniones) y la formación de episulfonas a través de reacciones de desplazamiento nucleofílico intramolecular (*cf.* olefinación RBR de sulfonil nitrilos, **capítulo 2**), se anticipó que el nivel de teoría B3LYP/6-31g(d) proporcionaría información estructural y termoquímica detallada que nos permitiera describir comprensivamente el mecanismo de reacción. En este caso era aún más esencial utilizar el modelo de disolvente implícito SMD (Solvation Model base on Density), por la sensibilidad que se presenta en la dirección hacia la estereoselectividad Z cuando se utiliza metanol como disolvente. Así mismo, fue necesario el uso del algoritmo GDIIIS (Geometry

²⁵³ El pKa de la posición flanqueada por grupos isociano y sulfonilo, en una especie similar (TosMIC, **3.134**) se estima en 14: Van Leusen, A. M.; van Leusen, D. Czakó, B. *p*-Tolylsulfonilmethyl Isocyanide. In *Encyclopedia of Reagents in Organic Synthesis*. Charette, A.; Bode, J.; Rovis, T.; Shenvi, R. eds. John Wiley & Sons. DOI: 10.1002/047084289x.rt150.pub2

Direct Inversión in the Iterative Subspace) para lograrla convergencia en los cálculos.

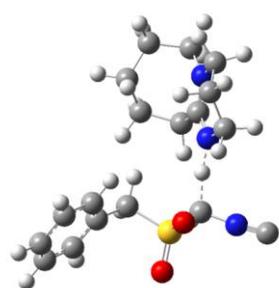
La metodología para distinguir el camino preferente entre las dos posibilidades de bromación consistió en explorar la superficie de energía potencial segmentada esencialmente en dos reacciones fundamentales: a) desprotonación con DBU y b) halogenación de la base conjugada producto de la desprotonación (**ver esquema 131**).

Inicialmente, se efectuaron optimizaciones de ensables con la base (DBU) en la proximidad de las respectivas posiciones α -isociano y α -arilo de **3.166a** (DBU y protón α metilénico a 2-2.3 Å), seguido de escaneos *modoredundantes* para localizar estructuras candidatas (máximos de energía relativos), las cuales fueron optimizadas a través del algoritmo TS-Berny. Las barreras de activación²⁵⁴ correspondientes a los estados de transición óptimos encontrados para las desprotonaciones α -isociano y α -fenilo ($\Delta G^\ddagger_{1-\alpha\text{NC}}$ y $\Delta G^\ddagger_{1-\alpha\text{NC}}$), fueron de 15.6 y 23.1 kcal/mol respectivamente (**figura 46a**). Es importante destacar que se obtuvo un patrón similar al perfil energético comparativo entre las desprotonaciones para el caso de los sulfonitrilos (**ver figura 14**), obteniendo una energía de activación virtualmente idéntica para la desprotonación bencílica (ambas de ~23.1 kcal/mol), pero mayor para la α -NC comparada con la α -CN (*cf.* 15.6 vs 12 kcal/mol). Esto es completamente comprensible por la marginal contribución resonante a la estabilización de los carbaniones en el caso de los isonitrilos.²⁵⁵

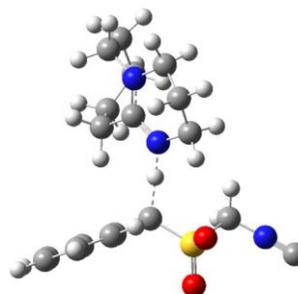
²⁵⁴ La referencia de energía cero se definió como la suma de energías de las estructuras optimizadas de **3.166a** y la DBU.

²⁵⁵ Los parámetros de campo (efecto inductivo) para el grupo ciano e isociano son de 0.51 y 0.47, respectivamente; mientras que para la resonancia son de 0.15 y **0.02**, respectivamente. Ver: Leo, H. A.; Taft, R.W. *Chem. Rev.* 1991, **91**, 165-195.

a)

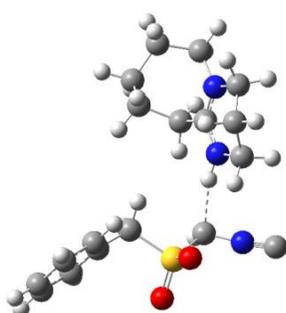


$$\Delta G_{1-\alpha\text{NC}}^\ddagger = 15.6 \text{ kcal/mol}$$

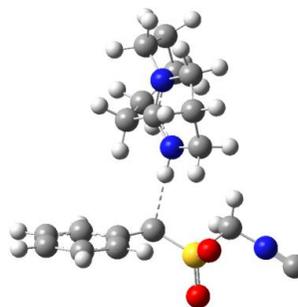


$$\Delta G_{1-\alpha\text{Ph}}^\ddagger = 23.1 \text{ kcal/mol}$$

b)



$$\Delta G_{\alpha\text{CN-2}} = 15.0 \text{ kcal/mol}$$



$$\Delta G_{\alpha\text{Ph-2}} = 22.4 \text{ kcal/mol}$$

Figura 46 a) Estructuras de estados de transición de la desprotonación α -isociano (izquierda) y α -fenilo (derecha) con sus energías relativas²⁵⁴ que muestran la preferencia cinética por la desprotonación α -isociano. b) Estados estacionarios correspondientes a los carbaniones α -isociano (izquierda) y α -fenilo (derecha) con sus energías asociadas que ilustran la preferencia termodinámica por la desprotonación α -isociano.

Tal como se había anticipado y como se observó para el caso de los sulfonilacetónitros, es evidente que en la desprotonación con DBU de **3.166a** se presenta una preferencia tanto cinética como termodinámica por la formación del anión α -ciano.

La segunda etapa evaluada fue el *quenching* de los respectivos carbaniones con la fuente de bromo electrofílico (CBr_4). De manera interesante, encontramos similitudes con los canales de reacción encontrados para la olefinación RB de nitrilos, puesto que la reacción entre CBr_4 y los respectivos carbaniones (α -isociano y α -fenilo) consistieron en procesos sin barrera cinética. Así como ocurrió con los nitrilos, los productos inmediatos no son las especies bromadas **3.174a** y **3.175a**, sino especies tipo *ato* que presentan relativa estabilidad al presentarse como

estados estacionarios (**figura 47**). Una discusión sobre la formación de especies bromoato y los factores de estabilidad que pudieran operar en estos sistemas, ya fue incluida en la **sección 2.5.3**.

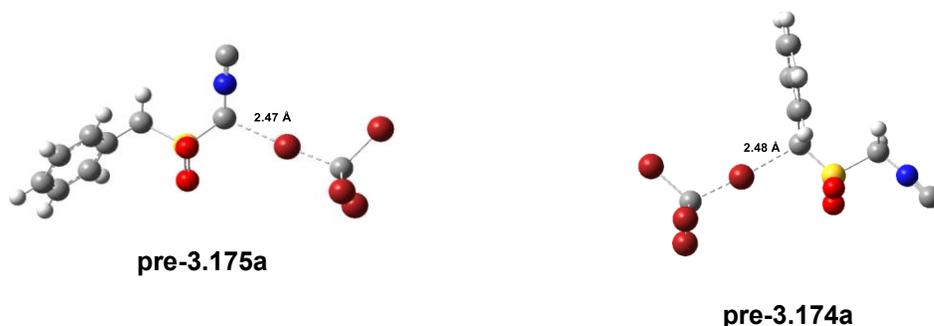


Figura 47 Estados estacionarios resultantes de aproximar el CBr₄ a los carbaniones α-isociano (izq) y α-fenilo (der) (**pre-3.175a** y **pre-3.174a**).

Como se encontró en el caso de los nitrilos, el colapso de las especies de bromoato no ocurren de manera espontánea y el ácido conjugado de la base (DBUH⁺) asiste en dicho colapso. Encontramos que el colapso del complejo bromoato, con la asistencia de la DBUH⁺, ocurría con menor costo energético para la posición α-fenilo (**figura 48**).

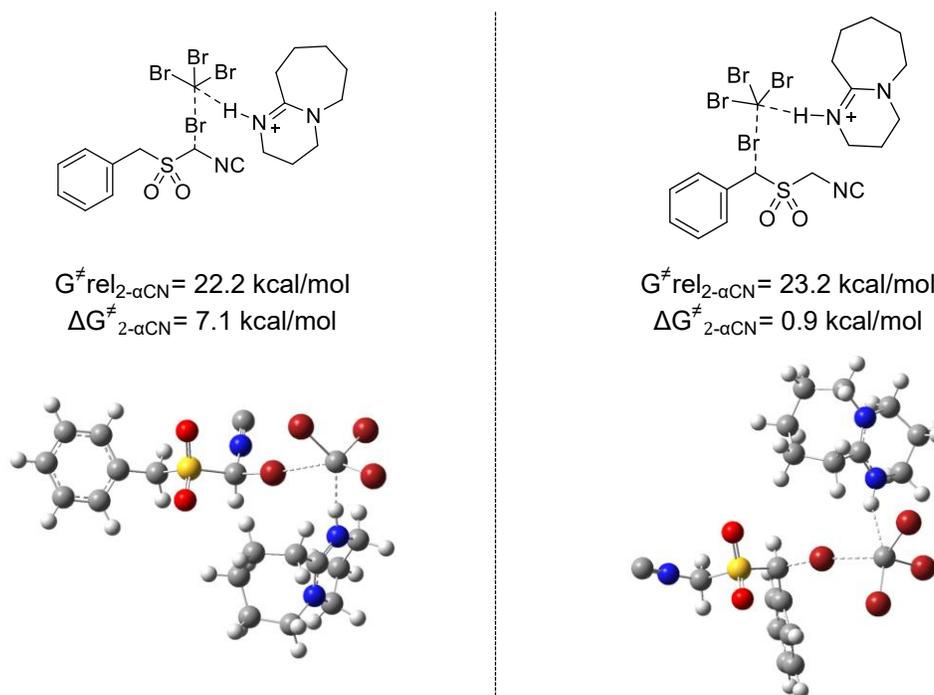


Figura 48 Estructuras transitorias con las energías relativas y las barreras energéticas asociadas (ΔG^\ddagger_2) correspondientes al colapso de las especies 10-Br-2 α-ciano (izq) y α-fenilo (der).

Tal como fue el caso de la α -bromación de la especie nitrílica **2.129a**, el paso lento de la reacción de bromación consistió en la desprotonación *cinética* con la base DBU, siendo el canal de reacción preferente el camino de la bromación α -isociano para así formar **3.175a (figura 49)**. El análisis de la α -bromación de la especie **3.166a** revela una notable congruencia con los resultados *in vitro*: las reacciones de olefinación de los bencilsulfonilmetil isonitrilos (**3.166**) generalmente exhiben una mayor rapidez en comparación con los bencilsulfonilacetónitrilos (**3.129**). En el caso de las especies **3.129**, se observan dos barreras de activación con energías de 17.8 y 12 kcal/mol, siendo la más energéticamente costosa la asociada con el colapso del complejo bromoato. En contraste, para las especies isocianílicas **3.166**, se identifican barreras de 15.6 y 7.1 kcal/mol, de menor magnitud, y la más significativa (15.6 kcal/mol) se asocia con la desprotonación α al isocianuro. Esta reducción en las barreras energéticas tiene un efecto positivo en la cinética del proceso y resulta especialmente relevante para entender la mayor rapidez de la reacción de olefinación para obtener vinilisonitrilos.

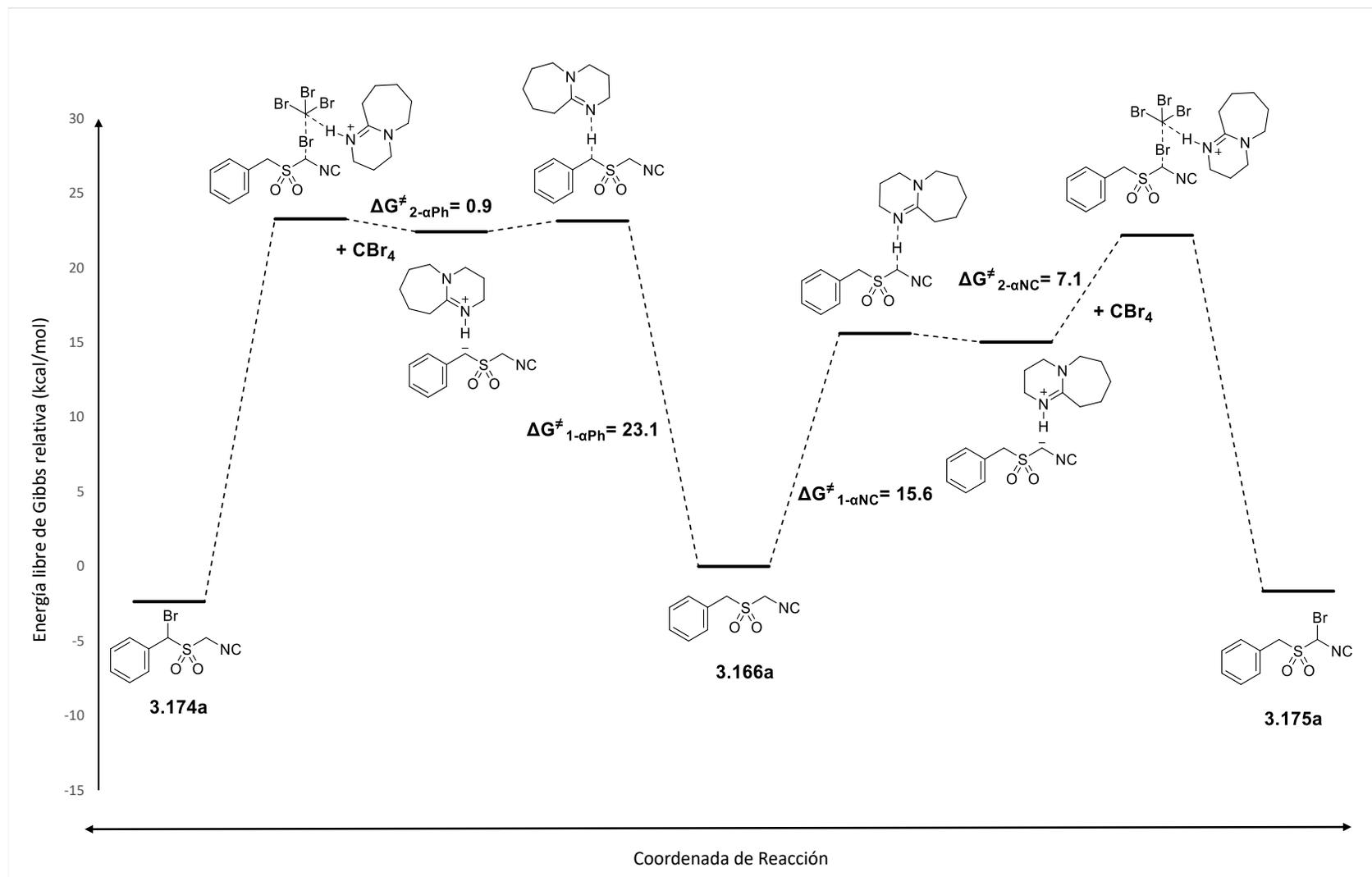


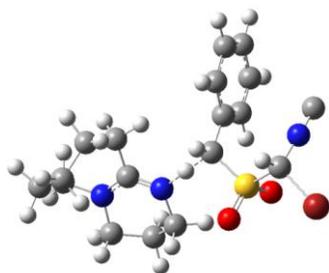
Figura 49 Camino regiodivergente de α -bromación de la molécula modelo isonitrílica **3.166a** mostrando la preferencia *cinética* por la especie α -isociano bromada **3.175a**

Habiendo dilucidado *in silico* la preferencia por el canal de halogenación α -isociano tal como ocurrió con los sulfonitrilos (**figura 19, sección 2.5.3, capítulo 2**), se procedió a modelar la parte final del mecanismo de olefinación. La metodología del estudio mecanístico se dirigió a la olefinación RBR empleando la especie α -isociano bromada **3.175a**, involucrando la exploración de la superficie de energía potencial segmentada en tres etapas clave: a) desprotonación, b) formación de episulfona (desplazamiento nucleofílico intramolecular) y c) extrusión de SO₂.

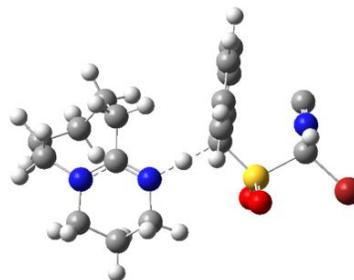
Habiendo dilucidado que las conformaciones preferentes para efectuar la desprotonación en bencilsulfonilacetoneitrilos (**2.129**) son aquellas que presentan alternancia óptima, privilegiando la estabilización del par electrónico no enlazante incipiente por la evolución de la desprotonación ($n_{\text{carbani3n}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-Br}}$) y minimizando la repulsión estérica posicionando al grupo saliente de manera distal (**ver conformaciones tipo C, figura 20, sección 2.5.3**), efectuamos la estimación energética de las barreras involucradas para las desprotonaciones diasterotópicas que darían preferencia al estereois3mero Z o E (**figura 50a**). Para el canal que favorece al estereois3mero Z, la barrera energética para alcanzar el estado de transición (**NC-pro-Z**) result3 de 18.1 kcal/mol, mientras que aquella que favorece al estereois3mero E (**NC-pro-E**) fue de 16.8 kcal/mol. Es decir, la termoquímica sugería preferencia hacia el estereois3mero E, lo cual no iba en l3nea con las observaciones experimentales, que dictaban que al utilizar metanol como disolvente, la preferencia era hacia el is3mero Z. Sin embargo, es de hacer notar que la diferencia energética entre ambos estados de transición es de 1.3 kcal/mol, mientras que para el caso del sulfonilacetoneitrilos **2.129a** la diferencia fue mayor (1.7 kcal/mol). Con la finalidad de modelar un escenario donde el disolvente tuviera un papel m3s protag3nico, recurrimos a un modelo h3brido de disolvente impl3cito/explicito, en el cual agregamos una unidad de metanol para observar su efecto en la termoquímica de la reacci3n. Para nuestra satisfacci3n, observamos que la barrera energética de la desprotonaci3n pro-Z fue menor, 18.5 kcal/mol, comparada con aquella pro-E que result3 de 19.0 kcal/mol (**figura 50a**). Esto se encontr3 en completa coherencia con nuestra experimentaci3n, y consideramos que

es una expresión del fenómeno de apilamiento π al hacer la apertura del agujero- π efectuado por el metanol.

a)

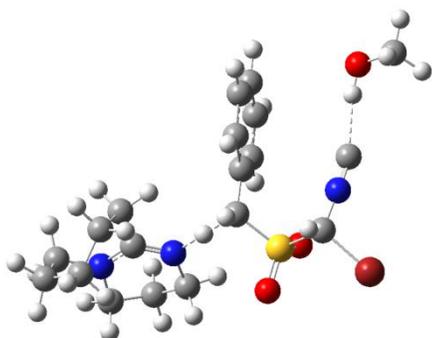


$$\Delta G^{\ddagger}_{\text{NC-Z1(SMD)}} = 19.7 \text{ kcal/mol}$$

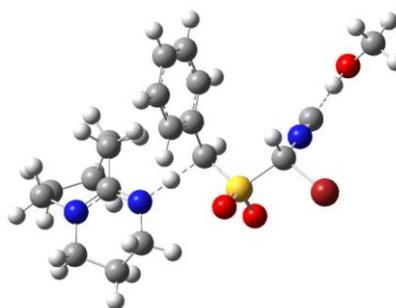


$$\Delta G^{\ddagger}_{\text{NC-E1(SMD)}} = 18.4 \text{ kcal/mol}$$

b)



$$\Delta G^{\ddagger}_{\text{NC-Z1(hyb)}} = 18.5 \text{ kcal/mol}$$



$$\Delta G^{\ddagger}_{\text{NC-E1(hyb)}} = 19.0 \text{ kcal/mol}$$

Figura 50 a) Estructuras de estados de transición de la desprotonación α -isociano que conduce al estereoisómero Z (izquierda) y aquel que conduce al estereoisómero E (derecha) con sus energías relativas. El cálculo de termoquímica se realizó empleando modelo de disolvente intrínseco SMD(metanol). b) Estructuras transitorias de las desprotonaciones pro-Z (izquierda) y pro-E (derecha) optimizadas y con termoquímica involucrando modelo híbrido intrínseco/explicito de disolvente. Obsérvese que en este caso, el canal de reacción pro-Z está favorecido.

Para modelar la formación de las episulfonas a partir de los carbaniones formados por la desprotonación de **3.166a** con DBU, se consideraron las estructuras privilegiadas del estudio en sulfonitrilos (**ver figura 22**) y se optimizaron para el caso isonitrílico. La modelación del proceso de formación de la episulfona resultó de mucho menor costo energético que la desprotonación, siendo de 4.1 kcal/mol para el camino pro-Z y de 6.3 kcal/mol para el camino pro-E (**figura 51**). La aplicación del modelo híbrido también mostró un comportamiento similar (**figura 51b**). De esta manera queda patente lo que también lo que pudiera ser un reflejo de la asociación por apilamiento π , puesto que la diferencia entre la barrera energética en el caso

del isonitrilo **3.166a** fue mayor y favorable al camino pro-Z (SMD= 2.2 kcal/mol; híbrido= 1.3 kcal/mol), mientras que para el caso del nitrilo **2.129a**, la diferencia fue únicamente de 0.5 kcal/mol y favoreciendo al camino pro-E.

a)

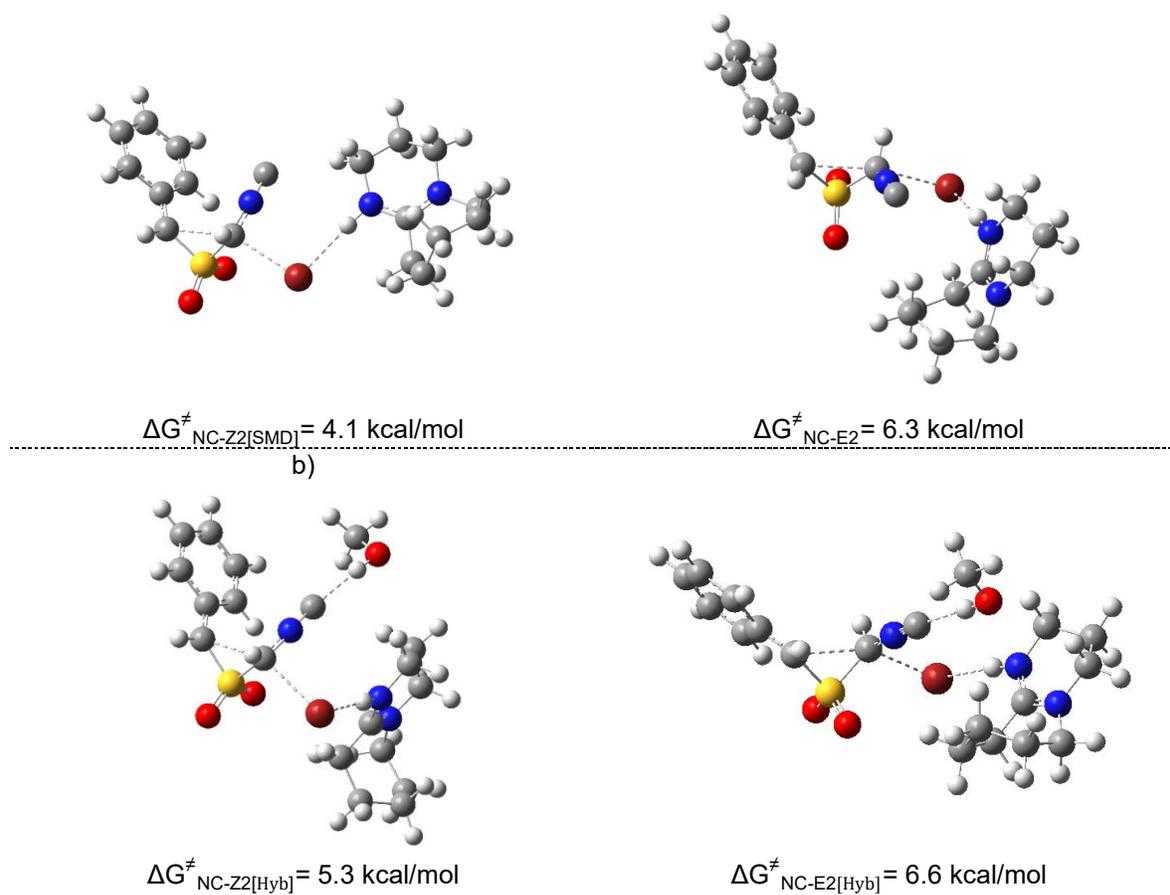


Figura 51 a) Estructuras de estados de transición de la formación de episulfonas pro- Z (izquierda) y pro-E (derecha) con sus energías relativas. El cálculo de termoquímica se realizó empleando modelo de disolvente intrínseco SMD(metanol). b) Estructuras transitorias de la formación de episulfonas pro-Z (izquierda) y pro-E (derecha) optimizadas y con termoquímica involucrando modelo híbrido intrínseco/explicito de disolvente. Obsérvese que en ambos casos, el canal de reacción pro-Z está cinéticamente favorecido.

Dado que en el estudio de la olefinación del bencilsulfonilacetoniitrilo modelo **2.129a** habíamos identificado distintos modos de colapso de las episulfonas, decidimos involucrar este precedente para evaluar los distintos caminos posibles para el colapso de las episulfonas pro-E y pro-Z derivadas del isonitrilo **3.166a** (**figura 52**). Para nuestra satisfacción, encontramos que el mecanismo dilucidado para el caso de los sulfonitrilos, en dos pasos, que va a través de la apertura de la episulfona con

ión bromuro y β -eliminación (desulfonobromación) era el predilecto para el camino pro-Z, mientras que para el camino pro-E pareciera que también la DBU pudiera estar participando o bien la sola episulfona podría sufrir extrusión de SO_2 sin asistencia de ninguna otra especie. De manera interesante, los modos de colapso en dos pasos (apertura de episulfona) asistido por bromuro o DBU (**NC-sulfo-d-E** y **NC-sulfo-e-E**) no fueron dilucidados a pesar de exploraciones extensivas en la PES. Lo que logramos detectar fue que ambas especies (Br^- y DBU) tienden a asociarse fuertemente con los protones activos, lo cual evita su aproximación al sitio electrofílico.

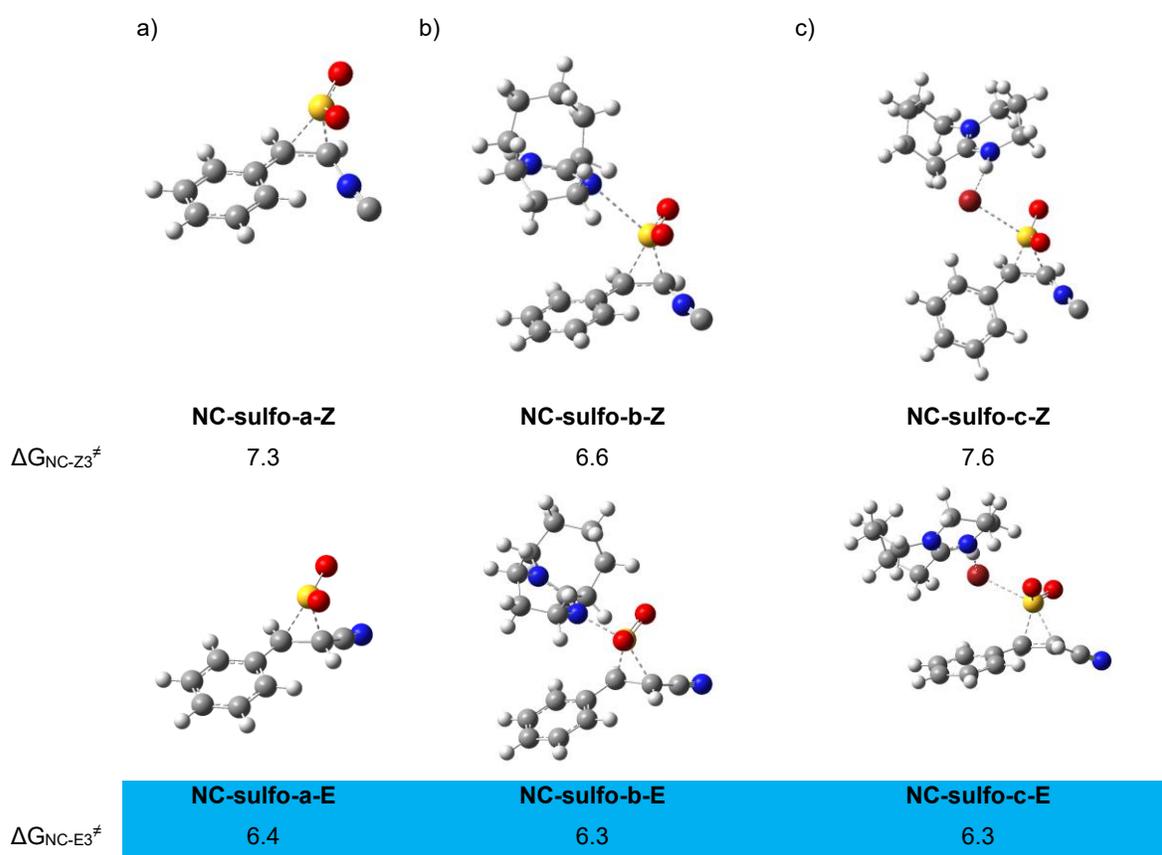


Figura 52 Estados de transición involucrando distintos modos de interacción de especies dentro de la reacción de olefinación para la síntesis de vinil isonitrilos. a) extrusión de SO_2 *directo* sin intervención de otras especies; b) extrusión de SO_2 asistida por DBU. c) extrusión de SO_2 asistida por bromuro. d) extrusión de SO_2 en *dos pasos* involucrando bromuro sobre la posición bencílica, utilizando a DBUH^+ como shuttle.

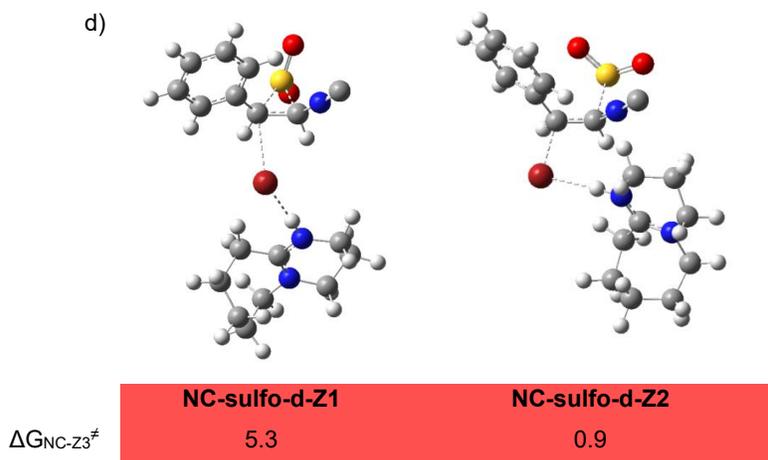


Figura 52 (cont.)

Un tema pendiente era verificar que la proporción diastereoisomérica fuese impuesta o presentara influencia de un fenómeno de equilibración de las episulfonas **NC-epi-pro-E** y **NC-epi-pro-Z**, como se sugiere en el caso de los nitrilos. La menor acidez que impone el grupo isociano se ve reflejada en mayores barreras energéticas de desprotonación puesto que se localizaron en 5.9 kcal/mol para la desprotonación de episulfona **NC-pro-Z** y 5.4 kcal/mol en el caso de la desprotonación de la episulfona **NC-pro-E** (figura 53). Fue evidente que el perfil de equilibración para el caso de las episulfonas era considerablemente distinto para el isonitrilos **3.166a** que para el nitrilo **2.129a** (cf. figura 24). Nuestra interpretación es que el proceso de equilibración de las episulfonas por interacción ácido-base por la DBU, *para el caso de la olefinación de bencilsulfonilmetil isonitrilos (e.g., 3.166a) no contribuye en la estereoselectividad de la reacción.*

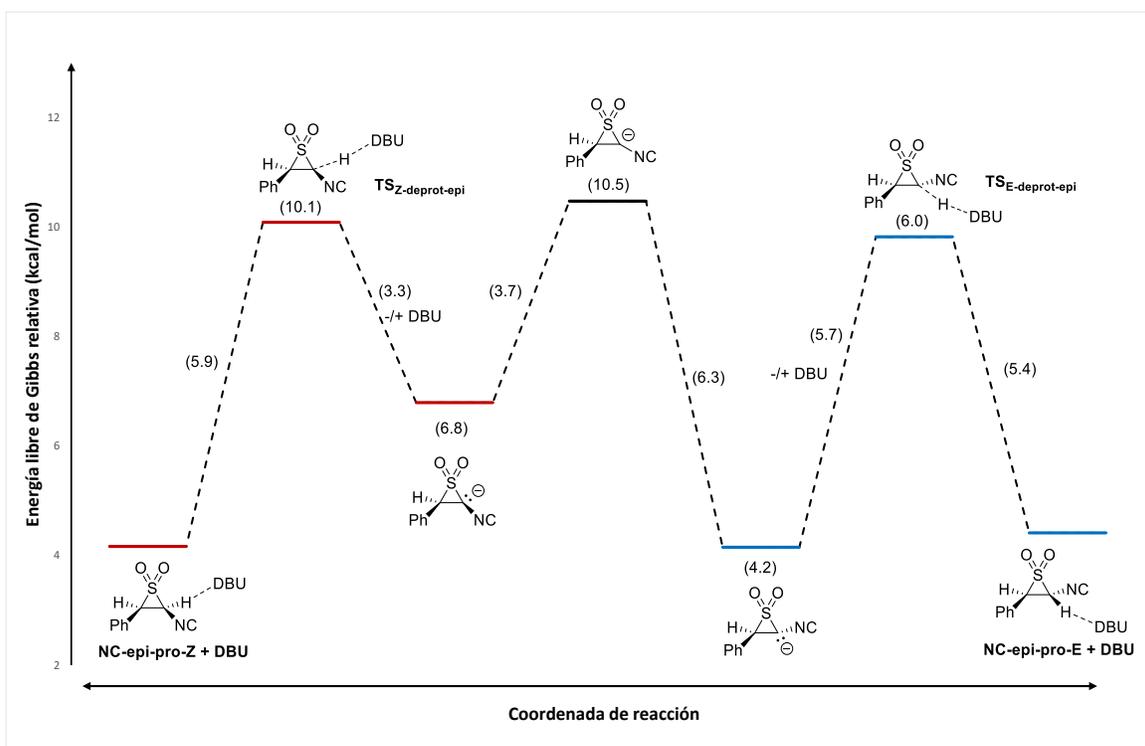


Figura 53 Diagrama de energías que ilustra la equilibración entre las episulfonas **NC-epi-pro-Z** y **NC-epi-pro-E**. Las barreras energéticas y el perfil energético no apoya en sostener que la estereoselectividad en el reparto de las episulfonas pro-Z y pro-E durante la reacción (y por lo tanto de los productos de olefinación), pudiera estar siendo influenciada por este proceso.

Así, se definió que, en colectivo, el paso determinante de la reacción para la olefinación de la especie modelo **3.166a** era la desprotonación del intermediario α -bromado **3.175a**. La termoquímica obtenida de la modelación del paso de desprotonación es congruente con la evidencia espermental y espectroscópica, en el sentido de que el grupo isociano efectivamente está presentando interacciones por enlace de hidrógeno con el disolvente (metanol), lo que abre un agujero- π el cual recibe transferencia de carga por parte del arilo provocando así un apilamiento π ; lo anterior conduce a un plegamiento de las especies relevantes lo cual favorece al canal de reacción pro-Z (**figura 54**).

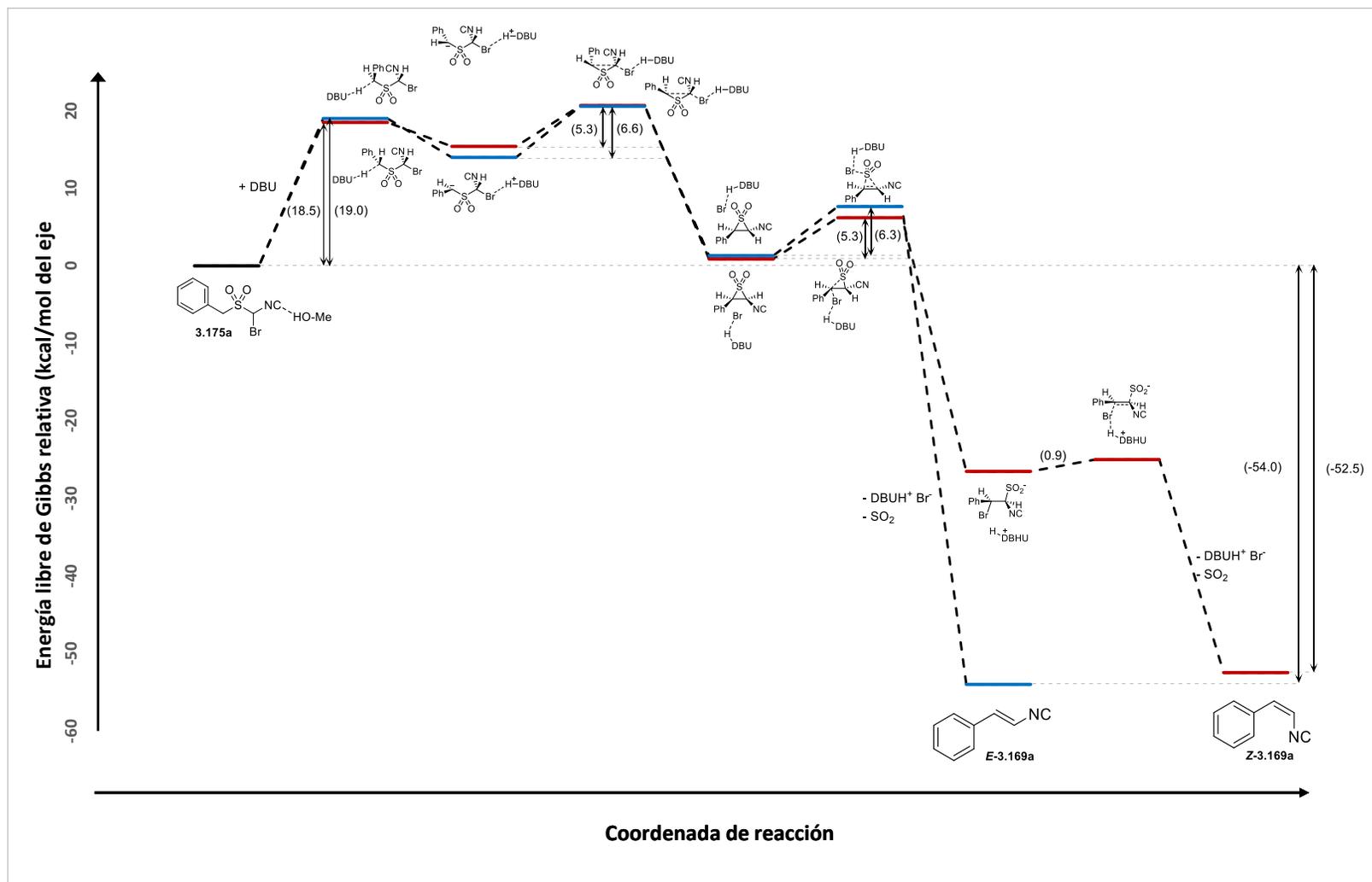


Figura 54 Camino mecanístico estereoregiodivergente de la olefinación Ramberg-Bäcklund, considerando como partida la especie halogenada **3.176a**, que proviene del modelo **3.166a**. Obsérvese que, en coincidencia con la olefinación RBR de nitrilos, el paso de desprotonación es el paso limitante y define la estereoselectividad Z. El proceso presenta un perfil termodinámico favorable.

Por último, consideramos importante evaluar el paso lento de la reacción, que implica la desprotonación de **3.175a** pero ahora en presencia de diclorometano (parametrizado en el modelo SMD). Como era de esperar, la barrera energética para la desprotonación de la especie bromada **3.175a** fue mayor en el estereoisómero Z que en el estereoisómero E, lo cual concuerda con los resultados observados *in vitro* al efectuar la olefinación en presencia de diclorometano como disolvente.

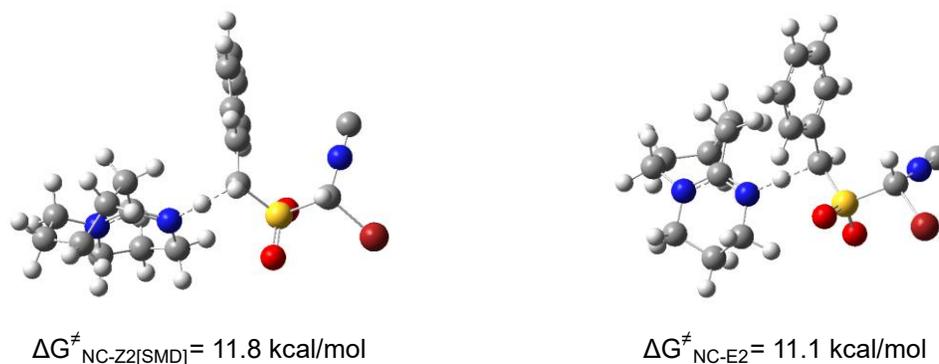
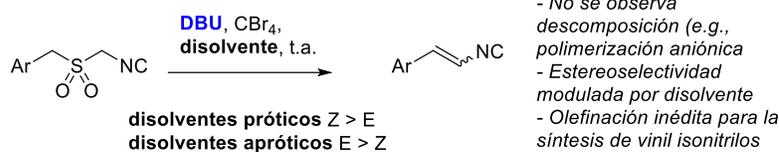


Figura 55) Estructuras de estados de transición de la desprotonación α -isociano que conduce al estereoisómero Z (izquierda) y aquel que conduce al estereoisómero E (derecha) con sus energías relativas optimizadas y con termoquímica calculada en diclorometano (SMD). En este caso, el canal de reacción pro-*E* está favorecido

3.6 Conclusiones y prospectivas

Hemos logrado llevar a cabo la reacción de Ramberg-Bäcklund en sulfonilmetil isonitrilos para acceder a vinil isonitrilos con control de la estereoselectividad en función del disolvente utilizado (**figura 56a**). Se espera que esta metodología sea bien recibida, dado que existe un número limitado de metodologías para la síntesis de olefinas funcionalizadas a través de la reacción de Ramberg-Bäcklund. Encontramos condiciones de reacción suaves, respaldadas por el considerablemente alto pKa y la baja nucleofilia de la DBU, en contraste con las bases de alcóxido clásicas comúnmente empleadas en la reacción de Ramberg-Bäcklund. Este descubrimiento podría abrir nuevas posibilidades para la aplicación de la reacción de Ramberg-Bäcklund como una alternativa para la preparación de otros sustratos vinílicos con sustituyentes electrón-atradores distintos al grupo isociano, como los carbonilos, ácidos carboxílicos, ésteres, entre otros (**figura 56b**).

a) *Este trabajo*



b) *Posibles candidatos para transferencia de metodología*

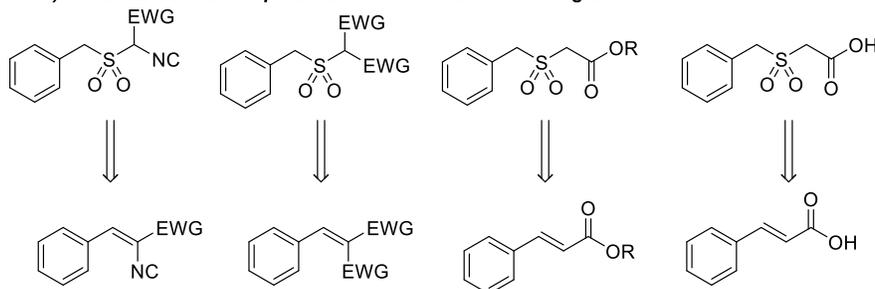


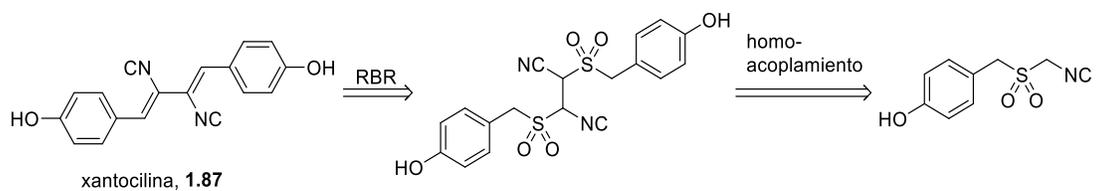
Figura 56 a) Contribución del presente trabajo doctoral que consiste en una reacción de Ramberg-Bäcklund sobre sulfonil isonitrilos. b) Posibles moléculas que pueden ser compatibles con las condiciones de reacción que encontramos para la reacción de Ramberg-Bäcklund.

Encontramos que la estereoselectividad en la reacción de Ramberg-Bäcklund sobre sulfonil isonitrilos se puede modular mediante un cambio en los disolventes, pasando de disolventes apróticos (diclorometano) a disolventes próticos (metanol). Este ajuste nos permitió obtener predominantemente productos E cuando empleamos disolventes apróticos y productos mayoritariamente Z cuando utilizamos disolventes próticos. La raíz de este cambio en la estereoselectividad se encuentra en una interacción altamente significativa de tipo apilamiento π - π intramolecular, entre el grupo isociano (agujero- π) y el anillo aromático (donador- π). Esta interacción es habilitada por el disolvente, a través de una interacción de enlace de hidrógeno y a su vez, favorece la formación de una estructura plegada que propicia la formación de intermediarios preferentemente pro-Z. Es importante destacar que en este punto es atractivo pensar que otros grupos donadores de agujero/hueco- π , como los carbonilos, podrían manifestar efectos similares bajo las mismas condiciones de reacción que observamos en los sulfonil isonitrilos. Aunque la adición de ácidos de Lewis no resultó efectiva para inducir la formación de enlaces de hidrógeno en ausencia de metanol, planeamos extender la experimentación para incluir otros ácidos de Lewis. Sin embargo, anticipamos que muchos metales podrían interferir con la reacción de los isonitrilos, considerando que muchos

metales poseen la capacidad de retrodonar al grupo isociano, que es un excelente ligante, lo que podría limitar su aplicabilidad. Con estos aspectos en mente, también consideramos la posibilidad de emplear trifluoroetanol y hexafluoroisopropanol como co-disolventes, ya que podrían potenciar la formación de enlaces de hidrógeno incluso más eficazmente que el metanol debido a la mayor acidez de los protones del grupo hidroxilo.

Los cálculos *in silico*, realizados utilizando el mismo nivel de teoría empleado para los sustratos nitrílicos, han demostrado que las barreras energéticas trascendentales de los intermediarios que conducen a la formación de productos de olefinación Z son las más bajas. Además, hemos identificado que el paso lento de la reacción es la desprotonación, donde ocurre la estereodiferenciación. En este paso, también hemos observado la influencia de la interacción de apilamiento π - π , que disminuye la energía global del camino hacia la formación de productos Z. A diferencia de las episulfonas nitrílicas, no se favorece un equilibrio ácido-base con la DBU, que propicie la interconversión/equilibrio de las episulfonas isonitrílicas. Lo anterior es razonable considerando una menor acidez en la posición α de los isonitrilos en comparación con los nitrilos. Para complementar el estudio teórico del mecanismo de reacción, se completará el modelado del mecanismo completo cuando se emplea diclorometano como disolvente.

Un estudio completo *in vitro* de la olefinación con una amplia gama de sustratos isonitrílicos se encuentra actualmente en desarrollo. Este estudio abarcará un tamizaje de sulfonil isonitrilos similar al presentado para los sustratos nitrílicos, y estará acompañado por la síntesis total de la xantocilina (**1.87**), que es el primer producto natural aislado que contiene el grupo isociano y que además exhibe actividad antibiótica. Además de validar nuestra metodología para la síntesis de moléculas con actividad biológica, en la retrosíntesis propuesta, anticipamos que podríamos explorar la búsqueda de una metodología para lograr el acoplamiento de sulfonil isonitrilos entre sí (homo-acoplamiento) (**esquema 57**).



Esquema 57 Propuesta para la síntesis de la xantocilina a partir del 4-(((isocianometil)sulfonyl)metil)fenol. Anticipamos la apertura de una nueva área de investigación sobre homo-acoplamiento de α -sulfonyl isonitrilos.

3.7 Parte experimental

3.7.1 Experimentación *in vitro* y datos espectroscópicos

Síntesis general de sulfinatos de metilo (**3.162**) a partir de tioles (**2.11**)

A una solución fría (0 °C) del correspondiente tiol (**2.11**) (1.0 eq) disuelto en una solución de diclorometano:metanol (1:1 en volumen, 0.3 M con respecto a **2.11**), se añadió *N*-bromosuccinimida (2.0 eq) en una sola porción. La mezcla se llevó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 1 h hasta que se consumió el material de partida (monitoreado por CCF). La mezcla se se vertió en una solución saturada de NaHCO₃ a 0 °C. La mezcla bifásica fue separada y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos fueron lavados con salmuera (x1), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener el sulfinato de metilo (**3.162**) crudo. El sulfinato puro se obtuvo mediante cromatografía en SiO₂ utilizando mezclas de hexano y acetato de etilo como eluyentes.

Síntesis general de sulfinatos de metilo (**3.162**) a partir de tioacetatos (**2.141**)

A una solución fría (0 °C) del correspondiente tioacetato (**2.141**) (1.0 eq) disuelto en una solución de diclorometano:metanol (1:1 en volumen, 0.3 M con respecto a **2.141**), se añadió *N*-bromosuccinimida (2.0 eq) en una sola porción. La mezcla se llevó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 1 h hasta que se consumió el material de partida (monitoreado por CCF). La mezcla se se vertió en una solución saturada de NaHCO₃ a 0 °C. La mezcla bifásica fue separada y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos fueron lavados con salmuera (x1), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener el sulfinato de metilo (**3.162**) crudo. El sulfinato puro se obtuvo mediante cromatografía en SiO₂ utilizando mezclas de hexano y acetato de etilo como eluyentes.

Síntesis general de sulfonilformamidas (3.163) a partir de sulfinatos de metilo (3.162)

Se coloca en un vial para microondas el sulfinato correspondiente (**3.162**) (1.0 eq). En forma secuencial se adicionaron, paraformaldehído (5.0 eq), formamida (7.5 eq) y ácido fórmico (5.0 eq). Inmediatamente después de la adición del ácido fórmico el vial fue sellado y se sometió a un calentamiento de 100 °C hasta que se verificó el consumo del material de partida (monitoreado por CCF). La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x4). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (x1) y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para obtener la sulfonilformamida (**3.163**) cruda. La sulfonilforamamida pura se obtuvo mediante cromatografía en SiO₂ utilizando mezclas de hexano:acetona como eluyentes.

Síntesis general de bencilsulfonilmetil isonitrilos (3.161)

Un matraz cargado con la sulfonil formamida correspondiente (**3.163**) fue purgado con argón. Entonces se añadió una mezcla (2:1 v/v) de THF:MeCN para disolver la formamida y el matraz con la mezcla fue enfriado a -10 °C (por inmersión en un baño de hielo/sal o hielo/metanol). Diisopropilamina (9.3 eq) y oxiclورو de fósforo (POCl₃, 3.3 eq), diluidos (1:1 v/v) en la mezcla THF:MeCN, fueron añadidos gota a gota y simultáneamente. La velocidad de adición se controló para evitar que la temperatura sobrepasara los -5 °C durante la adición. La mezcla se dejó calentar a 0 °C y se agitó por 1 h. La mezcla se vertió a una mezcla hielo:NaHCO_{3(ac. sat)} (1:1). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (x4), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener el isonitrilo (**3.161**) crudo. El isonitrilo puro se obtuvo mediante cromatografía en SiO₂, empleando mezclas de hexano acetato de etilo como sistemas de elución.

Condiciones generales para la síntesis de vinil isonitrilos con estereopreferencia Z (3.165-Z). Reacción de Ramberg-Bäcklund.

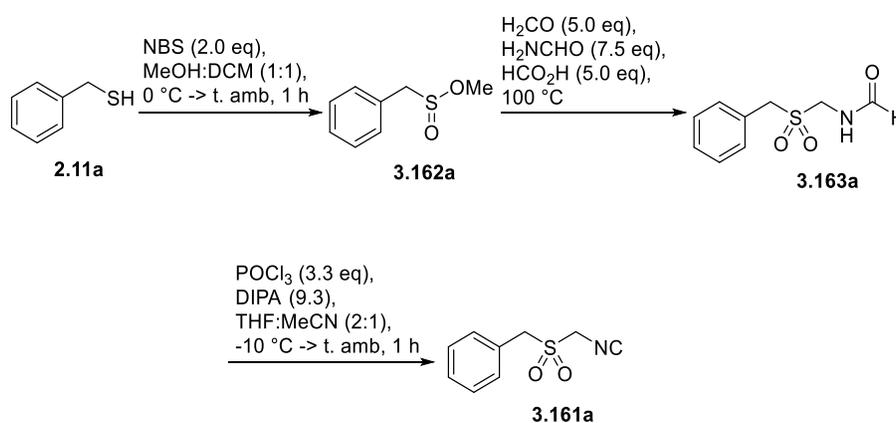
A una solución del correspondiente isonitrilo (**3.161**) en metanol (0.1 M con respecto al isonitrilo), se añadió secuencialmente tetrabormuro de carbono (CBr₄, 1.1 eq) y

1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 3 eq) y se agitó hasta que se consumió el material de partida (monitoreado por CCF). La mezcla se diluyó con agua fría y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a 0 °C para obtener el vinil isonitrilo (**3.165**) crudo. El vinil isonitrilo puro, en mezcla enriquecida con el isómero Z, se obtuvo mediante cromatografía en columna flash de alúmina neutra (Al_2O_3 , actividad IV)²⁵⁶ utilizando mezclas de hexano y acetato de etilo como eluyentes.

Condiciones generales para la síntesis de vinil isonitrilos con estereopreferencia Z (3.165-Z). Reacción de Ramberg-Bäcklund.

A una solución del correspondiente isonitrilo (**3.161**) en metanol (0.1 M con respecto al isonitrilo), se añadió secuencialmente tetrabormuro de carbono (CBr_4 , 1.1 eq) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 3 eq) y se agitó hasta que se consumió el material de partida (monitoreado por CCF). La mezcla se diluyó con agua fría y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para obtener el vinil isonitrilo (**3.165**) crudo. El vinil isonitrilo puro, en mezcla enriquecida con el isómero Z, se obtuvo mediante cromatografía en columna flash de SiO_2 utilizando mezclas de hexano y acetato de etilo como eluyentes.

(((Isocianometil)sulfonyl)metil)benceno (3.161a)

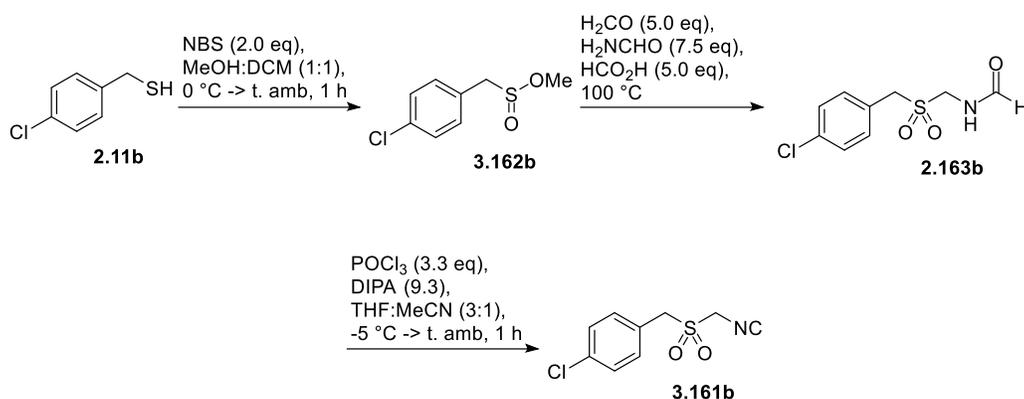


²⁵⁶ La alúmina con actividad IV se prepara adicionando un 10% w/w de agua.

A una solución fría (0 °C) de bencil mercaptano (**2.11a**, 987 mg, 7.95 mmol) en diclorometano se le adicionó, en una porción, *N*-bromosuccinimida (2.83 g, 15.90 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se dejó en agitación por 1 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se vertió en una solución saturada de NaHCO₃, la mezcla bifásica fue separada y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos fueron lavados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash empleando un sistema de elución que consistió en hexano:acetato de etilo (90:10), entregando el metil fenilmetanosulfinato (**3.162a**) como un líquido incoloro con un rendimiento del 98% (1.32 g, 7.75 mmol). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.33 (m, 3H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 4.05 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 130.5, 129.0, 128.9, 128.4, 64.2, 54.8. A un vial para microondas cargado con el producto obtenido en el paso anterior (metil fenilmetanosulfinato, **3.162a**, 1.32 g, 7.75 mmol), se adicionaron en forma secuencial, paraformaldehído (1.17 g, 39.07 mmol), formamida (2.64 g, 58.60 mmol) y ácido fórmico (1.80 g, 39.07 mmol). Inmediatamente después de la adición del ácido fórmico el vial fue sellado y se sometió a un calentamiento de 100 °C por 3 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x4). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (x1), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para obtener *N*-((bencilsulfonyl)metil)formamida (**3.163a**) cruda. La sulfonilformamida se obtuvo mediante cromatografía en SiO₂ utilizando una mezcla de hexano:acetona en gradiente hasta una proporción 60:40 hexano:acetona. El producto se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 76% (1.26 g, 5.91 mmol). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (s, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 2H), 7.42 (dd, *J* = 4.5, 1.9 Hz, 3H), 6.43 (bs, 1H), 4.56 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 160.6, 131.2, 129.5, 129.2, 126.6, 58.6, 55.5. Un matraz cargado con el producto obtenido en el paso anterior (*N*-((benciltio)metil)formamida, (**3.163a**, 630 mg, 3.48 mmol), disuelto en una mezcla THF:MeCN y con atmosfera inerte se llevó a -10 °C mediante su inmersión en un baño de hielo/sal. DIPA (2.78 g, 27.47 mmol) y POCl₃ (1.49 g, 9.75 mmol), diluidos en una mezcla THF:MeCN, fueron añadidos gota a gota y simultáneamente. La velocidad de adición se controló para

evitar que la temperatura sobrepasara los $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante la adición. La mezcla se dejó calentar a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó por 1 h. La mezcla se vertió a una mezcla hielo: NaHCO_3 (ac. sat) (1:1). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (x4), se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener el (((Isocianometil)sulfonyl)metil)benceno (**3.161a**) crudo. **3.161a** puro se obtuvo mediante cromatografía en SiO_2 , empleando mezclas de hexano : acetato de etilo en gradiente, hasta una proporción 60:40 como sistema de elución, entregando **3.161a** como un sólido blanco con un rendimiento del 62% (358 mg, 1.83 mmol). RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (s, 5H), 5.05 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 167.0, 130.8, 130.0, 129.7, 126.32, 57.1, 55.6, EM (ESI+), m/z: Calculado para $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_2\text{SNa}^+$ 218.0; encontrado 218.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

1-Cloro-4-(((isocianometil)sulfonyl)metil)benceno (**3.161b**)

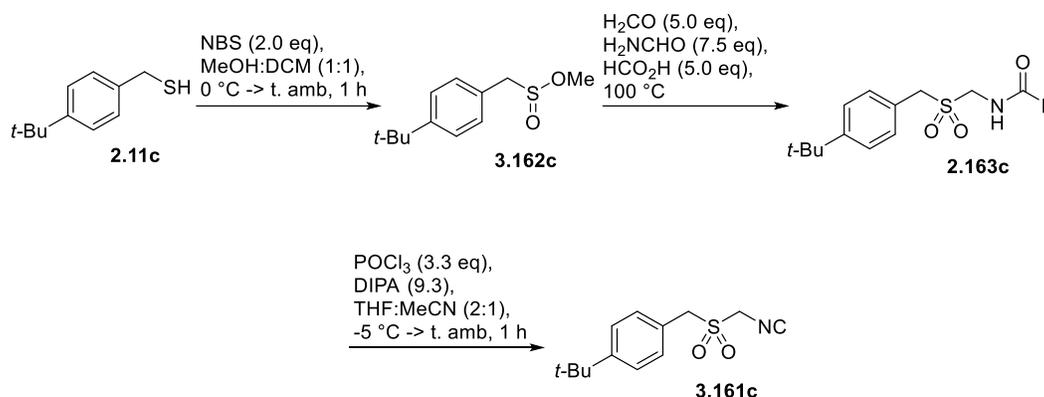


A una solución fría ($0\text{ }^{\circ}\text{C}$) de (4-clorofenil)metanotiol (**2.11b**, 797 mg, 5.02 mmol) en diclorometano se le adicionó, en una porción, *N*-bromosuccinimida (1.79 g, 10.05 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se dejó en agitación por 1 h. La mezcla se enfrió a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se vertió en una solución saturada de NaHCO_3 , la mezcla bifásica fue separada y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos fueron lavados con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash empleando un sistema de elución que consistió en hexano:acetato de etilo (90:10), entregando el metil (4-clorofenil)metanosulfinato (**3.162b**) como un líquido incoloro un rendimiento del 93% (958 mg, 4.68 mmol). RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d,

$J = 8.5$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.00 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H); RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 134.6, 131.9, 129.2, 127.3, 63.2, 55.0. A un vial para microondas cargado con el producto obtenido en el paso anterior (metil (4-clorofenil)metanosulfonato, **3.162b**, 744 mg, 4.68 mmol), se adicionaron en forma secuencial, paraformaldehído (546 mg, 18.18 mmol), formamida (1.23 g, 27.26 mmol) y ácido fórmico (837 mg, 18.18 mmol). Inmediatamente después de la adición del ácido fórmico el vial fue sellado y se sometió a un calentamiento de 100 °C por 3 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x4). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (x1), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para obtener la *N*-(((4-clorobencil)sulfonil)metil)formamida (**3.163b**) cruda. La sulfonilforamamida pura se obtuvo mediante cromatografía en SiO_2 utilizando una mezcla de hexano:acetona en gradiente hasta una proporción 60:40 hexano:acetona como sistema de elución, entregando **3.163b** como un sólido blanco con un rendimiento del 74% (666 mg, 2.69 mmol). RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.53 (bs, 1H), 4.56 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.22 (s, 2H), RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 160.8, 135.8, 132.5, 129.4, 125.1, 57.9, 55.6, EM (ESI+), m/z : Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{10}^{35}\text{ClNO}_3\text{S}$ 247.0; encontrado 270.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Un matraz cargado con el producto obtenido en el paso anterior (*N*-(((4-clorobencil)sulfonil)metil)formamida, **3.163b**, 610 mg, 2.46 mmol), disuelto en una mezcla THF:MeCN y con atmosfera inerte se llevó a -10 °C mediante su inmersión en un baño de hielo/sal. DIPA (2.32 g, 22.90 mmol) y POCl_3 (1.25 g, 8.13 mmol), diluidos en una mezcla THF:MeCN, fueron añadidos gota a gota y simultáneamente. La velocidad de adición se controló para evitar que la temperatura sobrepasara los -5 °C durante la adición. La mezcla se dejó calentar a 0 °C y se agitó por 1 h. La mezcla se vertió a una mezcla hielo: NaHCO_3 (ac. sat) (1:1). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (x4), se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener el 1-cloro-4-(((isocianometil)sulfonil)metil)benceno (**3.161b**) crudo. **3.161b** puro se obtuvo mediante cromatografía en SiO_2 , empleando mezclas de hexano : acetato de etilo en gradiente, hasta una proporción 60:40 como sistema de elución, entregando **3.161b** como un sólido blanco con un rendimiento del 50%

(283 mg, 1.23 mmol). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 – 7.39 (m, 4H), 4.47 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 167.5, 136.5, 132.1, 130.0, 124.6, 56.3, 55.8. MS (ESI+), m/z: Calculado para C₉H₁₀NO₃S³⁵CINa 252.0; encontrado 252.0 [M+Na]⁺

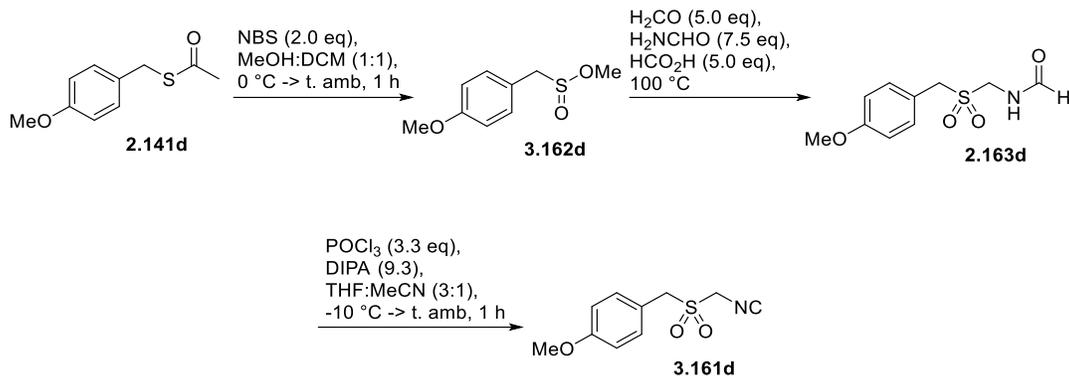
1-(*tert*-butil)-4-(((isocianometil)sulfonil)metil)benceno (**3.161c**)



A una solución fría (0 °C) de (4-(*tert*-butil)fenil)metanotiol (**2.11c**, 1.17 g, 6.49 mmol) en diclorometano se le adicionó, en una porción, *N*-bromosuccinimida (2.31 g, 12.98 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se dejó en agitación por 1 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se vertió en una solución saturada de NaHCO₃, la mezcla bifásica fue separada y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos fueron lavados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash empleando un sistema de elución que consistió en hexano:acetato de etilo (95:5), entregando el (4-(*tert*-butil)fenil)metanosulfinato (**3.162c**) como un líquido incoloro con un rendimiento del 97% (1.43 g, 6.32 mmol). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.02 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.31 (s, 9H); RMN-¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 151.4, 130.2, 126.0, 125.8, 63.7, 54.7, 34.7, 31.4. A un vial para microondas cargado con el producto obtenido en el paso anterior ((4-(*tert*-butil)fenil)metanosulfinato, **3.162c**, 1.40 g, 6.19 mmol), se adicionaron en forma secuencial, paraformaldehído (929 mg, 30.93 mmol), formamida (2.09 g, 46.39 mmol) y ácido fórmico (1.42 g, 30.93 mmol). Inmediatamente después de la adición del ácido fórmico el vial fue sellado y se

sometió a un calentamiento de 100 °C por 3 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x4). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (x1), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para obtener *N*-(((4-(*tert*-butil)bencil)sulfonil)metil)formamida (**3.163c**) cruda. La sulfonilforamamida pura se obtuvo mediante cromatografía en SiO₂ utilizando una mezcla de hexano:acetona en gradiente hasta una proporción 60:40 hexano:acetona como sistema de elución. El producto se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 68% (1.14 g, 4.23 mmol). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H), 7.46 – 7.29 (m, 4H), 6.54 (bs, 1H), 4.56 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.22 (s, 2H), 1.32 (s, 9H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 160.7, 130.9, 126.2, 123.5, 58.2, 55.5, 34.8, 31.4. EM (ESI+), *m/z*: Calculado para C₁₃H₁₉NO₃S 269.1; encontrado 292.1 [M+Na]⁺. Un matraz cargado con el producto obtenido en el paso anterior (*N*-(((4-(*tert*-butil)bencil)sulfonil)metil)formamida, **3.163c**, 825 mg, 3.06 mmol), disuelto en una mezcla THF:MeCN y con atmosfera inerte se llevó a -10 °C mediante su inmersión en un baño de hielo/sal. DIPA (2.88 g, 28.48 mmol) y POCl₃ (1.55 g, 10.11 mmol), diluidos en una mezcla THF:MeCN, fueron gota a gota y simultáneamente. La velocidad de adición se controló para evitar que la temperatura sobrepasara los -5 °C durante la adición. La mezcla se dejó calentar a 0 °C y se agitó por 1 h. La mezcla se vertió a una mezcla hielo:NaHCO_{3(ac. sat)} (1:1). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (x4), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener el 1-(*tert*-butil)-4-(((isocianometil)sulfonil)metil)benceno (**3.161c**) crudo. **3.161c** puro se obtuvo mediante cromatografía en SiO₂, empleando mezclas de hexano : acetato de etilo en gradiente, hasta una proporción 60:40 como sistema de elución, entregando **3.161c** como un sólido blanco con un rendimiento del 55% (424 mg, 1.69 mmol). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 1.33 (s, 9H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 167.1, 153.4, 130.4, 126.7, 123.3, 56.7, 55.4, 34.9, 31.3. EM (ESI+), *m/z*: Calculado para C₁₃H₁₇NO₂S 251.1; encontrado 274.1 [M+Na]⁺

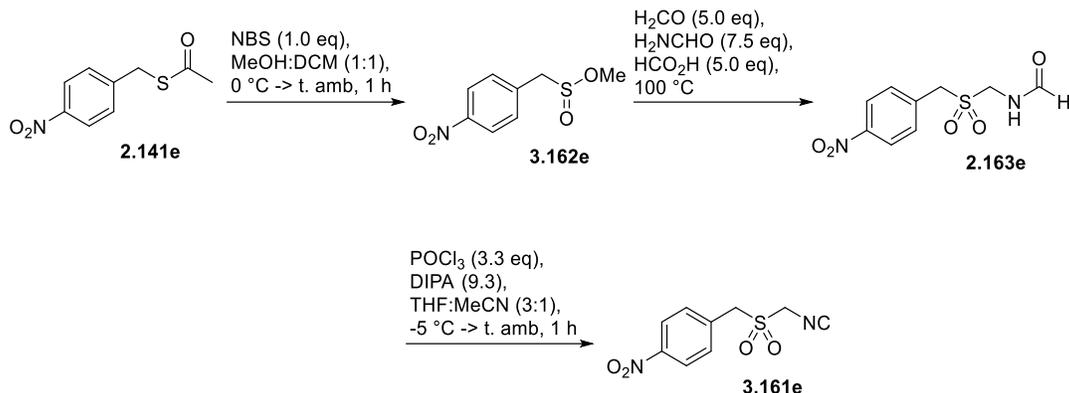
1-(((isocianometil)sulfonil)metil)-4-metoxibenceno (**3.161d**)



A una solución fría (0 °C) de S-(4-metoxibencil) etanoato (**2.141d**, 1.10 g, 5.60 mmol) en diclorometano se le adicionó, en una porción, *N*-bromosuccinimida (2.00 g, 11.21 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se dejó en agitación por 1 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se vertió en una solución saturada de NaHCO₃, la mezcla bifásica fue separada y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos fueron lavados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash empleando un sistema de elución que consistió en hexano:acetato de etilo (95:5), entregando el metil (4-metoxifenil)metanosulfinato (**3.162d**) como un líquido incoloro con un rendimiento del 88% (986 mg, 4.92 mmol). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.99 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (s, 3H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 159.8, 131.7, 120.7, 114.4, 63.4, 55.4, 54.8. A un vial para microondas cargado con el producto obtenido en el paso anterior (metil (4-metoxifenil)metanosulfinato, **3.162d**, 986 mg, 4.92 mmol), se adicionaron en forma secuencial, paraformaldehído (654 mg, 21.78 mmol), formamida (1.47 g, 32.67 mmol) y ácido fórmico (1.00 g, 21.78 mmol). Inmediatamente después de la adición del ácido fórmico el vial fue sellado y se sometió a un calentamiento de 100 °C por 3 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x4). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (x1), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para obtener *N*-(((4-metoxibencil)sulfonil)metil)formamida (**3.163d**) cruda. La sulfonilforamamida pura se obtuvo mediante cromatografía en SiO₂

utilizando una mezcla de hexano:acetona en gradiente hasta una proporción 60:40 hexano:acetona como sistema de elución, entregando **3.163d** como un sólido blanco con un rendimiento del 72% (864 mg, 3.55 mmol). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.55 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 160.8, 160.4, 132.3, 118.2, 114.5, 114.4, 57.9, 57.1, 55.3. EM (ESI+), *m/z*: Calculado para C₁₀H₁₃NO₄S 243.1; encontrado 266.1 [M+Na]⁺. Un matraz cargado con el producto obtenido en el paso anterior *N*-(((4-metoxibencil)sulfonyl)metil)formamida, (**3.163d**, 864 mg, 3.55 mmol), disuelto en una mezcla THF:MeCN y con atmosfera inerte se llevó a -10 °C mediante su inmersión en un baño de hielo/sal. DIPA (2.94 g, 29.07 mmol) y POCl₃ (1.58 g, 10.32 mmol), diluidos en una mezcla THF:MeCN, fueron gota a gota y simultáneamente. La velocidad de adición se controló para evitar que la temperatura sobrepasara los -5 °C durante la adición. La mezcla se dejó calentar a 0 °C y se agitó por 1 h. La mezcla se vertió a una mezcla hielo:NaHCO₃(ac. sat) (1:1). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (x4), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener el 1-(((isocianometil)sulfonyl)metil)-4-metoxibenceno (**3.161d**) crudo. **3.161d** puro se obtuvo mediante cromatografía en SiO₂, empleando mezclas de hexano : acetato de etilo en gradiente, hasta una proporción 60:40 como sistema de elución, entregando **3.161d** como un sólido blanco con un rendimiento del 58% (464 mg, 2.06 mmol). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.84 (s, 3H). EM (ESI+), *m/z*: Calculado para C₁₀H₁₁NO₃S 225.0; encontrado 248.0 [M+Na]⁺

1-(((isocianometil)sulfonyl)metil)-4-nitrobenceno (**3.161e**)

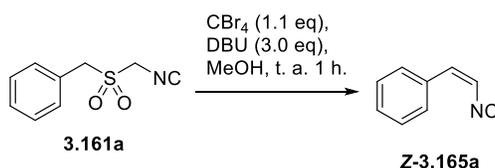


A una solución fría (0 °C) de etanoato de *S*-(4-nitrofenilo) (**2.141e**, 942 mg, 4.46 mmol) en diclorometano se le agregó en *N*-bromosuccinimida (1.59 g, 8.92 mmol) en una sola porción. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante una hora, la reacción fue vertida en una solución saturada de NaHCO₃ a 0 °C. La mezcla bifásica fue separada y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos fueron lavados con salmuera y concentrados para dar el producto crudo. El producto crudo fue purificado mediante columna flash empleando un sistema de eluyentes de hexano:acetato de etilo (95:5) entregando el metil (4-nitrofenil)metanosulfonato (**3.162e**) como un líquido incoloro con un rendimiento del 92% (883 mg, 4.10 mmol). RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.11 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H). A un vial para microondas cargado con el producto obtenido en el paso anterior (4-nitrofenil)metanosulfonato, **3.162e**, 883 mg, 4.10 mmol), se adicionaron en forma secuencial, paraformaldehído (616 mg, 20.51 mmol), formamida (1.39 g, 30.77 mmol) y ácido fórmico (944 mg, 20.51 mmol). Inmediatamente después de la adición del ácido fórmico el vial fue sellado y se sometió a un calentamiento de 100 °C por 3 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x4). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (x1), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para obtener *N*-(((4-nitrobencil)sulfonyl)metil)formamida (**3.163e**) cruda. La sulfonilforamamida pura se obtuvo mediante cromatografía en SiO₂ utilizando una mezcla de hexano:acetona en gradiente hasta una proporción 60:40

hexano:acetona como sistema de elución. El producto se obtuvo como un sólido amarillo con un rendimiento del 69% (728 mg, 2.82 mmol). RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (s, 2H), 8.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H), 7.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.58 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.35 (s, 2H); RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 165.1, 132.3, 132.1, 124.7, 124.2, 58.1, 56.2. EM (ESI-), m/z: Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ 258.0; encontrado 257.0 [M-1]. Un matraz cargado con el producto obtenido en el paso anterior *N*-(((4-nitrobenzil)sulfonil)metil)formamida, (**3.163e**, 728 mg, 2.82 mmol), disuelto en una mezcla THF:MeCN y con atmosfera inerte se llevó a -10 °C mediante su inmersión en un baño de hielo/sal. DIPA (2.65 g, 26.22 mmol) y POCl_3 (1.43 g, 9.30 mmol), diluidos en una mezcla THF:MeCN, fueron gota a gota y simultáneamente. La velocidad de adición se controló para evitar que la temperatura sobrepasara los -5 °C durante la adición. La mezcla se dejó calentar a 0 °C y se agitó por 1 h. La mezcla se vertió a una mezcla hielo: NaHCO_3 (ac. sat) (1:1). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (x4), se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener el 1-(((isocianometil)sulfonil)metil)-4-nitrobencono (**3.161e**) crudo. **3.161e** puro se obtuvo mediante cromatografía en SiO_2 , empleando mezclas de hexano : acetato de etilo en gradiente, hasta una proporción 60:40 como sistema de elución, entregando **3.161e** como un sólido amarillo claro con un rendimiento del 58% (393 mg, 1.64 mmol). RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.43 (s, 2H). EM (ESI+), m/z: Calculado para $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4\text{SNa}$ 240.0; encontrado 263.0 [M+Na] $^+$

Vinil isonitrilos preparados empleando metanol como disolvente.

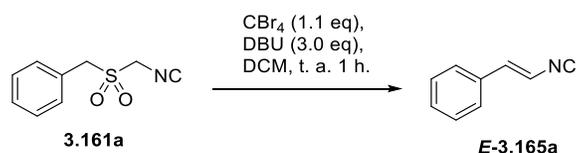
(2-isocianovinil)bencono (Z-3.161a)



A una solución del correspondiente (((isocianometil)sulfonil)metil)bencono (**3.161a**, 41 mg, 0.21 mmol) en metanol, se añadieron a la mezcla CBr_4 (77 mg, 0.23 mmol) y DBU (96 mg, 0.63 mmol) secuencialmente, y la mezcla se agitó por 1 h. La mezcla

se diluyó con agua fría y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a 0°C para obtener el (2-isocianovinil)benceno (**3.165a**) crudo. El vinil isonitrilo **3.165a** puro, se obtuvo en mezcla enriquecida con el isómero Z (4:1 Z/E), se obtuvo mediante cromatografía en columna flash de alúmina (Al_2O_3 , actividad IV) utilizando una mezcla de hexano y acetato de etilo (99:1) como sistema de elución, como un líquido amarillo con un rendimiento de 80% (21.7 mg, 0.17 mmol). RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.47 – 7.27 (m, 5.18H), 7.00 – 6.91 (m, 0.22H), 6.40 (dt, $J = 10.0, 5.2$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 14.4$ Hz, 0.21H), 5.86 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H). RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 169.6, 165.4, 136.9, 132.8, 132.7, 132.2, 130.0, 129.9, 129.4, 129.2, 128.9, 126.9, 111.1 – 110.7 (m), 109.3 – 108.6 (m).²⁵⁷

(2-isocianovinil)benceno (**E-3.161a**)

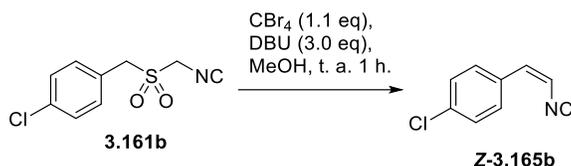


A una solución del correspondiente (((isocianometil)sulfonyl)metil)benceno (**3.161a**, 40 mg, 0.20 mmol) en diclorometano, se añadieron a la mezcla CBr_4 (75 mg, 0.22 mmol) y DBU (94 mg, 0.61 mmol) secuencialmente, y la mezcla se agitó por 1 h. La mezcla se diluyó con agua fría y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a 0°C para obtener el (2-isocianovinil)benceno (**3.165a**) crudo. El vinil isonitrilo **3.165a** puro, se obtuvo en mezcla enriquecida con el isómero E (12:1 Z/E), se obtuvo mediante cromatografía en columna flash de alúmina (Al_2O_3 , actividad IV) utilizando una mezcla de hexano y acetato de etilo (99:1) como sistema de elución, como un líquido amarillo con un rendimiento de 74% (19.58 mg, 0.15 mmol). RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, $J = 7.2$ Hz, 0.2H), 7.47 – 7.27 (m, 5.18H), 7.00 – 6.91 (m, 1 H), 6.40 (dt, $J = 10.0, 5.2$ Hz, 0.1H), 6.29 (d, $J = 14.4$ Hz,

²⁵⁷ Spallarossa, M.; Wang, Q.; Riva, R.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1622–1625.

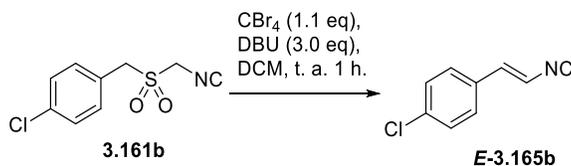
1H), 5.86 (d, $J = 9.4$ Hz, 0.1H). RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 169.6, 165.4, 136.9, 132.8, 132.7, 132.2, 130.0, 129.9, 129.4, 129.2, 128.9, 126.9, 111.1 – 110.7 (m), 109.3 – 108.6 (m).²⁵⁷

1-cloro-4-(2-isocianovinil)benceno (**Z-3.161b**)



A una solución del correspondiente 1-cloro-4-(((isocianometil)sulfonyl)metil)benceno (**3.161b**, 40 mg, 0.17 mmol) en metanol, se añadieron a la mezcla CBr_4 (64 mg, 0.19 mmol) y DBU (80 mg, 0.52 mmol) secuencialmente, y la mezcla se agitó por 1 h. La mezcla se diluyó con agua fría y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a 0°C para obtener el (2-isocianovinil)benceno (**3.165b**) crudo. El vinil isonitrilo **3.165b** puro, se obtuvo en mezcla enriquecida con el isómero Z (3:1 Z/E), se obtuvo mediante cromatografía en columna flash de alúmina (Al_2O_3 , actividad IV) utilizando una mezcla de hexano y acetato de etilo (99:1) como sistema de elución, como un líquido amarillo con un rendimiento de 79% (23.08 mg, 0.14 mmol). RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.8H), 7.27 (d, $J = 8.7$ Hz, 0.8H), 6.91 (d, $J = 14.4$ Hz, 0.4H), 6.36 (bs, 1H), 6.27 (d, $J = 14.3$ Hz, 0.4H), 5.87 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H); RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 170.4 bs, 166.1 bs, 135.9, 135.7, 135.6, 131.3, 131.1, 130.9, 130.6, 129.4, 129.2, 128.0, 111.4 (t, $J = 13.1$ Hz), 109.4 (t, $J = 11.4$ Hz).

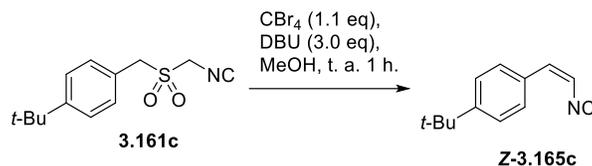
1-cloro-4-(2-isocianovinil)benceno (**E-3.161b**)



A una solución del correspondiente 1-cloro-4-(((isocianometil)sulfonyl)metil)benceno (**3.161b**, 41 mg, 0.18 mmol) en metanol, se añadieron a la mezcla CBr_4 (65 mg, 0.20

mmol) y DBU (82 mg, 0.54 mmol) secuencialmente, y la mezcla se agitó por 1 h. La mezcla se diluyó con agua fría y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a 0°C para obtener el (2-isocianovinil)benceno (**3.165b**) crudo. El vinil isonitrilo **3.165b** puro, se obtuvo en mezcla enriquecida con el isómero *E* (1:8 *Z/E*), se obtuvo mediante cromatografía en columna flash de alúmina (Al₂O₃, actividad IV) utilizando una mezcla de hexano y acetato de etilo (99:1) como sistema de elución, como un líquido amarillo con un rendimiento de 61% (17.81 mg, 0.11 mmol). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 0.4H), 7.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 0.4H), 7.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.36 (m, 0.2H), 6.27 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 5.87 (d, *J* = 9.3 Hz, 0.2H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 166.13, 135.96, 135.60, 131.28, 130.95, 130.65, 129.45, 129.19, 128.05, 111.42 (t, *J* = 13.3 Hz).

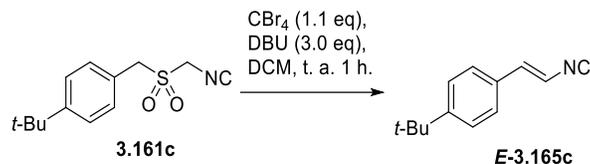
1-(*tert*-butil)-4-(2-isocianovinil)benceno (**Z-3.161c**)



A una solución del correspondiente 1-(*tert*-butil)-4-(((isocianometil)sulfonyl)metil) benceno (**3.161c**, 41 mg, 0.16 mmol) en metanol, se añadieron a la mezcla CBr₄ (60 mg, 0.18 mmol) y DBU (75 mg, 0.49 mmol) secuencialmente, y la mezcla se agitó por 1 h. La mezcla se diluyó con agua fría y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a 0°C para obtener el (2-isocianovinil)benceno (**3.165c**) crudo. El vinil isonitrilo **3.165c** puro, se obtuvo en mezcla enriquecida con el isómero *Z* (5:1 *Z/E*), se obtuvo mediante cromatografía en columna flash de alúmina (Al₂O₃, actividad IV) utilizando una mezcla de hexano y acetato de etilo (99:1) como sistema de elución, como un líquido amarillo con un rendimiento de 40% (12.10 mg, 0.07 mmol). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.6H), 7.30 (d, *J* = 8.4

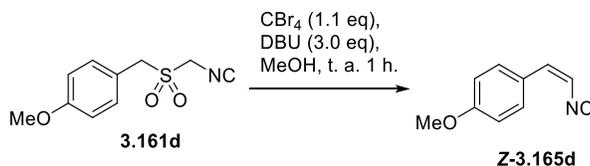
Hz, 0.6H), 6.95 (d, $J = 14.3$ Hz, 0.3H), 6.39 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J = 14.4$ Hz, 0.3H), 5.82 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 2.30 (s, 9H), 2.19 (s, 4H).

1-(*tert*-butil)-4-(2-isocianovinil)benceno (**E-3.161c**)



A una solución del correspondiente 1-(*tert*-butil)-4-(((isocianometil)sulfonyl)metil)benceno (**3.161c**, 39 mg, 0.16 mmol) en metanol, se añadieron a la mezcla CBr₄ (57 mg, 0.17 mmol) y DBU (71 mg, 0.47 mmol) secuencialmente, y la mezcla se agitó por 1 h. La mezcla se diluyó con agua fría y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a 0°C para obtener el (2-isocianovinil)benceno (**3.165c**) crudo. El vinil isonitrilo **3.165c** puro, se obtuvo en mezcla enriquecida con el isómero *E* (1:5 *Z/E*), se obtuvo mediante cromatografía en columna flash de alúmina (Al₂O₃, actividad IV) utilizando una mezcla de hexano y acetato de etilo (99:1) como sistema de elución, como un líquido amarillo con un rendimiento de 49% (14.10 mg, 0.08 mmol). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, $J = 7.8$ Hz, 0.3H), 7.44 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.3H), 7.38 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 9.1$ Hz, 0.15H), 6.25 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 5.80 (d, $J = 9.5$ Hz, 0.15H), 1.33 (s, 2H), 1.31 (s, 9H). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 164.9, 153.4, 136.6, 131.9, 129.9, 129.2, 126.5, 126.0, 125.7, 110.1 (t, $J = 12.7$ Hz), 34.9, 31.2.

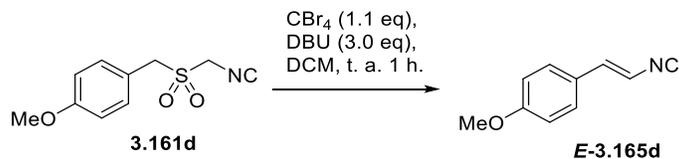
1-(2-isocianovinil)-4-metoxibenceno (**Z-3.161d**)



A una solución del correspondiente 1-(((isocianometil)sulfonyl)metil)-4-metoxibenceno (**3.161d**, 40 mg, 0.18 mmol) en metanol, se añadieron a la mezcla

CBr₄ (65 mg, 0.20 mmol) y DBU (81 mg, 0.53 mmol) secuencialmente, y la mezcla se agitó por 1 h. La mezcla se diluyó con agua fría y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a 0°C para obtener el 1-(2-isocianovinil)-4-metoxibenceno (**3.165d**) crudo. El vinil isonitrilo **3.165d** puro, se obtuvo en mezcla enriquecida con el isómero Z (12:1 Z/E), se obtuvo mediante cromatografía en columna flash de alúmina (Al₂O₃, actividad IV) utilizando una mezcla de hexano y acetato de etilo (99:1) como sistema de elución, como un líquido amarillo con un rendimiento de 67% (19.41 mg, 0.12 mmol). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 0.2H), 6.91 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 0.2H), 6.27 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 14.3 Hz, 0.09H), 5.69 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H).²⁵⁷ RMN-¹³C (400 MHz, CDCl₃) δ 168.8 (t, *J* = 4.9 Hz), 164.3 (t, *J* = 5.6 Hz), 160.9, 160.5, 136.2, 131.5, 131.0, 128.2, 125.4, 125.2, 114.4, 114.1, 108.7 (t, *J* = 13.3 Hz), 106.6 (t, *J* = 11.2 Hz).²⁵⁷

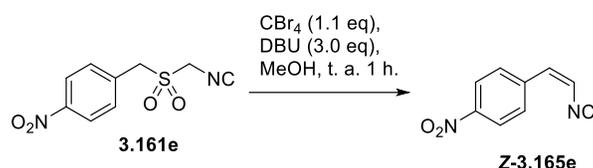
1-(2-isocianovinil)-4-metoxibenceno (**E-3.161d**)



A una solución del correspondiente 1-(((isocianometil)sulfonil)metil)-4-metoxibenceno (**3.161d**, 41 mg, 0.18 mmol) en metanol, se añadieron a la mezcla CBr₄ (66 mg, 0.20 mmol) y DBU (83 mg, 0.55 mmol) secuencialmente, y la mezcla se agitó por 1 h. La mezcla se diluyó con agua fría y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a 0°C para obtener el 1-(2-isocianovinil)-4-metoxibenceno (**3.165d**) crudo. El vinil isonitrilo **3.165d** puro, se obtuvo en mezcla enriquecida con el isómero Z (1:1 Z/E), se obtuvo mediante cromatografía en columna flash de alúmina (Al₂O₃, actividad IV) utilizando una mezcla de hexano y acetato de etilo (99:1) como sistema de elución, como un líquido amarillo con un rendimiento de 43% (12.46 mg, 0.08 mmol). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz,

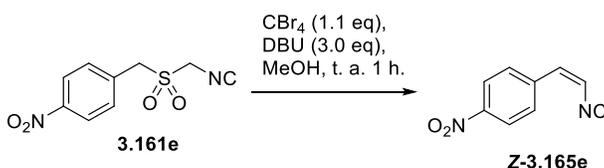
2H), 6.27 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 5.69 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H). RMN- ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) δ 168.8 (t, $J = 4.9$ Hz), 164.3 (t, $J = 5.6$ Hz), 160.9, 160.5, 136.2, 131.5, 131.0, 128.2, 125.4, 125.2, 114.4, 114.1, 108.7 (t, $J = 13.3$ Hz), 106.6 (t, $J = 11.2$ Hz).²⁵⁷

1-(2-isocianovinil)-4-nitrobenzoceno (**Z-3.161e**)



A una solución del correspondiente 1-(((isocianometil)sulfonil)metil)-4-nitrobenzoceno (**3.161e**, 41 mg, 0.17 mmol) en metanol, se añadieron a la mezcla CBr_4 (62 mg, 0.19 mmol) y DBU (78 mg, 0.51 mmol) secuencialmente, y la mezcla se agitó por 1 h. La mezcla se diluyó con agua fría y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a 0°C para obtener el 1-(2-isocianovinil)-4-nitrobenzoceno (**3.165e**) crudo. El vinil isonitrilo **3.165e** puro, se obtuvo en mezcla enriquecida con el isómero *E* (4:1 *Z/E*), se obtuvo mediante cromatografía en columna flash de alúmina (Al_2O_3 , actividad IV) utilizando una mezcla de hexano y acetato de etilo (99:1) como sistema de elución, como un líquido amarillo con un rendimiento de 70% (20.80 mg, 0.12 mmol). RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (d, $J = 8.9$ Hz, 0.34H), 8.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 0.34H), 7.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 6.54 – 6.49 (m, 0.16H), 6.43 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J = 9.4$ Hz, 0.16H).²⁵⁷ RMN- ^{13}C (100 MHz δ 172.0 (br), 168.2 (br), 148.3, 147.9, 138.8, 138.4, 134.4, 130.0, 129.8, 127.4, 124.3, 124.0, 114.3 (t, $J = 12.7$ Hz), 111.2 (t, $J = 11.0$ Hz).²⁵⁷

1-(2-isocianovinil)-4-nitrobenzoceno (**E-3.161e**)



A una solución del correspondiente 1-(((isocianometil)sulfonil)metil)-4-nitrobenzoceno (**3.161e**, 43 mg, 0.18 mmol) en metanol, se añadieron a la mezcla CBr_4 (65 mg, 0.20 mmol) y DBU (82 mg, 0.54 mmol) secuencialmente, y la mezcla se agitó por 1 h. La mezcla se diluyó con agua fría y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a 0°C para obtener el 1-(2-isocianovinil)-4-nitrobenzoceno (**3.165e**) crudo. El vinil isonitrilo **3.165e** puro, se obtuvo en mezcla enriquecida con el isómero *E* (10:1 *Z/E*), se obtuvo mediante cromatografía en columna flash de alúmina (Al_2O_3 , actividad IV) utilizando una mezcla de hexano y acetato de etilo (99:1) como sistema de elución, como un líquido amarillo con un rendimiento de 72% (22.44 mg, 0.13 mmol). RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (d, $J = 8.9$ Hz, 0.2H), 8.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 0.2H), 7.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 6.54 – 6.49 (m, 0.1H), 6.43 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J = 9.4$ Hz, 0.13H).²⁵⁷ RMN- ^{13}C (100 MHz δ 172.0 (br), 168.2 (br), 148.3, 147.9, 138.8, 138.4, 134.4, 130.0, 129.8, 127.4, 124.3, 124.0, 114.3 (t, $J = 12.7$ Hz), 111.2 (t, $J = 11.0$ Hz).²⁵⁷

Apéndices 1 y 2: Experimentación *in silico*: coordenadas cartesianas

Las estructuras de reactantes, intermediarios y estados de transición fueron optimizadas usando el método funcional de la densidad (DFT), con el funcional B3LYP, con el set base 6-31g(d). La naturaleza de los puntos críticos fue analizada utilizando frecuencias vibracionales, los cuales también proporcionó las energías de punto cero (ZPE) para los cálculos de energía libre. Los efectos de disolvente se introdujeron en todos los cálculos utilizando el método de solvatación universal (SMD), utilizando metanol como disolvente. Los cálculos se realizaron utilizando el programa Gaussian09 y el visualizador Gaussview06. En los cálculos de optimización se incluyó la opción "opt=gdiis", y para la búsqueda de estados de transición (ET) se utilizó la palabra clave "opt=(ts,calcfc,noeigen,gdiis)" Las frecuencias imaginarias se inspeccionaron para determinar los estados estacionarios correspondientes a mínimos locales (sin frecuencias imaginarias) y los estados de transición (una frecuencia imaginaria). Todos los estados de transición se confirmaron mediante cálculos de IRC utilizando la misma metodología teórica para las optimizaciones.

Hipervínculos:

[Apéndice 1 Experimentación in silico coordenadas cartesianas \(nitrilos\).docx](#)

[Apéndice 2 Experimentación in silico coordenadas cartesianas \(isonitrilos\).docx](#)