



# Universitat d'Alacant Universidad de Alicante

**Esta tesis doctoral contiene un índice que enlaza a cada uno de los capítulos de la misma.**

**Existen asimismo botones de retorno al índice al principio y final de cada uno de los capítulos.**

**[Ir directamente al índice](#)**

**Para una correcta visualización del texto es necesaria la versión de [Adobe Acrobat Reader 7.0](#) o posteriores**

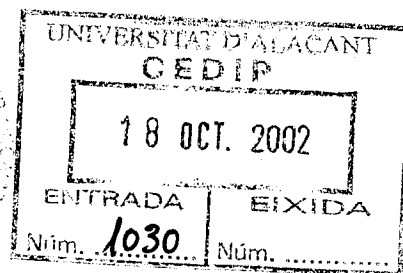
**Aquesta tesi doctoral conté un índex que enllaça a cadascun dels capítols. Existeixen així mateix botons de retorn a l'índex al principi i final de cadascun dels capítols .**

**[Anar directament a l'índex](#)**

**Per a una correcta visualització del text és necessària la versió d' [Adobe Acrobat Reader 7.0](#) o posteriors.**

# UNIVERSIDAD DE ALICANTE FACULTAD DE CIENCIAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA



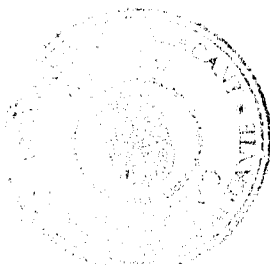
## Litiación catalizada por areno de sustratos orgánicos poco usuales. Aplicaciones en síntesis orgánica

Memoria que para optar al grado de  
Doctor en Ciencias Químicas presenta el  
licenciado:

PEDRO JOSÉ MARTÍNEZ SÁNCHEZ

Alicante, noviembre 2002

Los Directores

  
MIGUEL YUS ASTIZ  
DAVID GUIJARRO ESPÍ



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

Departament de Química Orgànica  
Departamento de Química Orgánica

CARMEN NÁJERA DOMINGO, Directora del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Alicante,

CERTIFICO:

Que la presente memoria titulada “Litiación catalizada por areno de sustratos orgánicos poco usuales. Aplicaciones en síntesis orgánica” presentada por D. Pedro José Martínez Sánchez para aspirar al grado de Doctora en Ciencias Químicas, ha sido realizada en este departamento bajo la dirección de los doctores Miguel Yus Astiz y David Guijarro Espí.

Alicante, noviembre 2002.

CARMEN NÁJERA  
DOMINGO

Campus de Sant Vicent del Raspeig  
Ap. 99. E-03080 Alacant  
Tel. + 34-6-5903549 / + 34-6-5903986  
Fax + 34-6-5903549  
e-mail: dqorg@ua.es  
www.ua.es/dept.quimorg



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

*A mi familia.*



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

## **PRÓLOGO.**





Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

Parte de los resultados descritos en esta memoria se recogen en las siguientes publicaciones:

Alonso, E.; Guijarro, D.; Martínez, P.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11027.

Yus, M.; Martínez, P.; Guijarro, D. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10119.

Yus, M.; Martínez, P.; Guijarro, D. *Tetrahedron* enviado.

Yus, M.; Martínez, P.; Guijarro, D. *Synth. Commun.* enviado.



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

## **RESUMEN/SUMMARY.**



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

En la presente memoria se describe la generación de compuestos organolíticos a partir de precursores poco utilizados en la preparación de dichos compuestos.

El primer capítulo trata la generación de compuestos organometálicos por el ruptura reductiva de un enlace entre el carbono y un heteroátomo (oxígeno, nitrógeno, azufre, flúor) a través de la reacción de precursores que presentan dicho enlace con litio metálico activado con una cantidad catalítica de un arena.

Dentro de la litiación de sustratos que presentan un enlace carbono-oxígeno, los primeros compuestos estudiados son diversos carbonatos orgánicos que presentan algún sustituyente alílico ó bencílico, los cuales proporcionan los correspondientes alil- y bencil-litio, que son capturados por reacción con diversos electrófilos. Posteriormente, se describe la litiación de carbamatos bencílicos, que también proporcionan los correspondientes productos de adición a un electrófilo del bencil-litio generado. Seguidamente, se estudió la litiación de aminas y sales de amonio cuaternarias (ruptura de enlaces carbono-nitrógeno) y de sulfuros, disulfuros y tioles (ruptura de enlaces carbono-azufre) con restos bencílicos ó alílicos, proporcionando todos ellos los correspondientes productos de adición tras reacción con reactivos electrofílicos. Finalmente, se estudió la reacción de desfluoración de diversos fluoruros orgánicos obteniéndose los productos de intercambio flúor-hidrógeno tras llevar a cabo su litiación e hidrolizar la reacción empleando agua.

En el segundo y último capítulo se describe la generación de compuestos organometálicos por medio de la adición de litio a dobles enlaces carbono-carbono. El estireno y alguno de sus metil derivados se consideraron en este estudio, obteniéndose productos de diadición al llevar a cabo la litiación en presencia de varios electrófilos. Los correspondientes productos de monoación se formaron como subproductos.

## *Summary*

---

This memory describes the generation of organolithium compounds from precursors that have not been used very often for this purpose.

The first chapter explains the generation of organolithium compounds via reductive cleavage of a carbon-heteroatom bond (oxygen, nitrogen, sulfur, fluorine) by reaction of precursors that contain that bond with lithium metal activated with a catalytic amount of an arene.

Concerning the lithiation of substrates containing a carbon-oxygen bond, several organic carbonates bearing allylic or benzylic substituents were studied. They lead to the corresponding allyl- and benzyl lithium reagents, which are trapped by reaction with several electrophiles. Next, the lithiation of benzylic carbamates is described, which also leads to the corresponding addition product of the generated benzyl lithium to an electrophile. The lithiation of amines and ammonium salts (carbon-nitrogen bond cleavage) and of sulfides, disulfides and thiols (carbon-sulfur bond cleavage) with allylic or benzylic substituents was also investigated, affording in all cases the corresponding addition products after reaction with electrophilic reagents. Finally, the defluorination reaction of several fluoroalkanes was studied, which gave the products resulting from a fluorine-hydrogen exchange after hydrolysis with water.

In the second chapter, the generation of organolithium reagents by addition of lithium to carbon-carbon double bonds is described. Styrene and some of its methyl derivatives were used in this study and the corresponding addition products were obtained when the lithiation reaction was performed in the presence of several electrophiles. The corresponding monoaddition products were formed as by-products.



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

## **INTRODUCCIÓN.**





Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

Desde 1988, se viene desarrollando en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alicante una labor investigadora con el objetivo de la generación de reactivos organolíticos a partir de una serie de precursores.\* La metodología empleada consiste en la reacción de un sustrato con litio metálico y una cantidad catalítica de arena.

En la presente memoria se aplica esta metodología a diversos sustratos que presentan diferentes enlaces carbono-heteroátomo capaces de sufrir una ruptura reductiva que conduzca al reactivo organolítico deseado, estudiando la posibilidad de dicho reactivo para reaccionar con diferentes electrófilos.

En una segunda parte se habla de la aplicación de esta metodología a la obtención de organolíticos a partir de dobles enlaces y su reacción con reactivos electrofílicos.

Lo que antecede puede justificar la distribución de la presente memoria en los apartados que se mencionan a continuación:

- I. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS GENERALES.
- II. CAPÍTULO 1: “Generación de reactivos organolíticos por ruptura reductiva de enlaces carbono-heteroátomo”
  - 1. Antecedentes bibliográficos
  - 2. Discusión de resultados
- III. CAPÍTULO 2: “Generación de organolíticos por adición de litio a dobles enlaces”
  - 1. Antecedentes bibliográficos
  - 2. Discusión de resultados
- IV. PARTE EXPERIMENTAL
- V. CONCLUSIONES

---

\* Tesis doctorales de D.J. Ramón (1993), J.F. Gil (1994), D. Guijarro (1994), A. Guijarro (1995), J.J. Almena (1996), A. Bachki (1997), F.F. Huerta (1998), E. Alonso (1998), J. Ortiz (1999), A. Gutierrez (1999), E. Lorenzo (2000).



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

# **ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS GENERALES.**



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

## 1. Acercamiento a los compuestos organometálicos: introducción histórica.

Se puede decir que los compuestos organometálicos han revolucionado la síntesis química orgánica. Estos compuestos presentan propiedades que les confieren una reactividad diferente a la de los compuestos orgánicos más tradicionales.

Pero, ¿a qué se debe esta revolución?. Para empezar a comprenderlo debemos antes atender a la definición de compuesto organometálico:<sup>1</sup> es aquel que presenta al menos un enlace entre un átomo de carbono y un átomo metálico. Se entenderá en la definición como metal a todo aquel elemento que presente una electronegatividad menor que la del carbono<sup>2</sup> (es obvio que de esta definición se excluye al hidrógeno). Se tendrá entonces un enlace del tipo  $C^{\delta-}-M^{\delta+}$  y, dependiendo de quien sea M, se tendrá un valor de  $\delta$  mayor o menor. Sin embargo, puede que un compuesto presente un enlace de este tipo y no se le considere un organometálico, si presenta propiedades típicas de un compuesto inorgánico; así pues, los carburos metálicos (por ejemplo, WC, TiC, VC, CaC) y los cianuros metálicos no pueden ser considerados compuestos organometálicos.

La presencia de una cierta densidad de carga negativa en el carbono es lo que hace que algunos organometálicos actúen en síntesis como poderosos nucleófilos. Este es el caso de los compuestos organolíticos y los reactivos de Grignard, algunos de los cuales son comercialmente asequibles. Otros organometálicos presentan un enlace más covalente y se utilizan como pesticidas,<sup>1</sup> como agentes antibacterianos, antitumorales o repelentes del agua. Un tercer tipo de organometálicos se utiliza para obtener puro el metal correspondiente

<sup>1</sup> Omae, I. En *Applications of Organometallic Compounds*; John Wiley & Sons: Chichester, 1998; p. 1.

<sup>2</sup> Pauling, L. En *The Nature of the Chemical Bond*; Ithaca, 1960.

### Antecedentes bibliográficos

---

por descomposición de los mismos.<sup>3</sup> Finalmente, un último grupo de organometálicos se utiliza para la creación de polímeros con propiedades especiales, como alta resistencia al calor o a la oxidación, permeabilidad a los gases y propiedades lubricantes.<sup>3</sup>

Por lo tanto, la gran cantidad de posibles metales susceptibles de ser usados hace que, eligiendo adecuadamente, se pueda conseguir el objetivo deseado y ese es el gran poder que tienen estos compuestos.

Históricamente, el primer organometálico sintetizado fue la tetrametildarsina, hecho logrado por *Louis C. Cadet de Gassicourt*,<sup>4</sup> aunque en realidad él no sabía nada de la estructura del compuesto que acababa de lograr sintetizar y ni siquiera se había propuesto llegar hasta dicho compuesto.

No fue hasta casi 100 años más tarde cuando se determinó la estructura del compuesto descubierto por *Cadet*, en 1854,<sup>5</sup> y, entretanto, ya se había realizado un importante esfuerzo para lograr llegar hasta nuevos compuestos organometálicos, encontrándose así los primeros ejemplos de organometálicos con platino,<sup>6</sup> zinc,<sup>7</sup> mercurio,<sup>8</sup> y plomo.<sup>9</sup>

Los trabajos fueron intensificándose y se obtuvieron nuevos organometálicos hasta que, en 1900, *Grignard*<sup>10</sup> preparó un reactivo organomagnesiano; éste fue un hecho importante, ya que se trataba de un compuesto organometálico fácilmente manipulable.

En 1917 aparecieron los compuestos organolíticos gracias a los esfuerzos de *Schlenk y Holtz*,<sup>11</sup> pero no cobraron mayor importancia

---

<sup>3</sup> Spencer, J. T. *Prog. Inorg. Chem.* **1994**, *41*, 145.

<sup>4</sup> Cadet de Gassicourt, L. C. *Mem. Mat. Phys.* **1760**, *3*, 363, 623.

<sup>5</sup> Cahours, A.; Riche, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1854**, *92*, 301.

<sup>6</sup> (a) Zeise, W. C. *Pogg. Ann.* **1827**, *9*, 632. (b) Zeise, W. C. *Pogg. Ann.* **1831**, *21*, 497.

<sup>7</sup> Frankland, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1849**, *71*, 171.

<sup>8</sup> Frankland, E. *Phil. Trans.* **1852**, *142*, 417.

<sup>9</sup> Löwig, C. *Liebigs Ann. Chem.* **1853**, *88*, 318.

<sup>10</sup> Grignard, V. C. R. *Acad. Sci.* **1900**, *130*, 1322.

<sup>11</sup> Mehrotra, R. C.; Singh, A. *Organometallic Chemistry*: Nueva Dheli, 1991.

hasta que, en 1930, Ziegler<sup>12</sup> desarrolló su método para la preparación de alquil-litios.

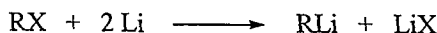
Los reactivos organolíticos y los de Grignard son los organometálicos más usados en síntesis orgánica, dada su gran reactividad debida a la fuerte polarización del enlace entre el carbono y el metal. Los compuestos organolíticos presentan una aplicabilidad similar a la de los compuestos de Grignard, aunque se utilizan especialmente en aquellos casos en los que los reactivos de Grignard presentan una baja reactividad.

## 2. Métodos para la generación de compuestos organolíticos.

Se pueden encontrar diversos métodos de preparación de organolíticos e incluso varias clasificaciones de dichos métodos según se atiende al sustrato empleado o al tipo de reacción llevada a cabo para acceder al compuesto organolítico. En estas páginas se va a considerar la clasificación en función del producto de partida empleado en las diferentes metodologías de litiación.

### 2.1. Intercambio halógeno-litio<sup>13</sup>

Se trata probablemente del método más comúnmente empleado. Fue el método usado por Ziegler<sup>12</sup> y es el más utilizado para procesos comerciales.<sup>14</sup> Consiste en la reacción de un haluro de alquilo con litio metálico, según se indica en el esquema I.



Esquema I.

<sup>12</sup> Ziegler, K.; Colonius, H. *Ann.* **1930**, *479*, 1048.

<sup>13</sup> Schöllkopf, U.; Paust, J.; Patsch, M. R. En *Organic Syntheses*; Baumgarten, H. E. Ed.; John Wiley & Sons: New York, 1973; Collective Vol. V; p. 859.

<sup>14</sup> Omae, I. En *Applications of Organometallic Compounds*; John Wiley & Sons: Chichester, 1998; p. 29.

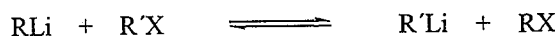


## Antecedentes bibliográficos

Los halogenuros que mejor funcionan en esta reacción son los cloruros, que pueden ser de alquilo o de arilo. Los bromuros y yoduros, a pesar de presentar una mayor reactividad, funcionan peor debido a la existencia de una reacción competitiva importante: el acoplamiento tipo Wurtz.<sup>15</sup> Tanto la reacción de litiación como la de acoplamiento funcionan mejor cuanto más abajo nos encontremos dentro del grupo de los halógenos.

Como agente de litiación se puede utilizar el Li en polvo<sup>13</sup> o bien alguna forma activada del mismo.<sup>16</sup> El disolvente suele ser THF o Et<sub>2</sub>O.

También funciona la reacción en la que participa un organolítico previamente formado en lugar de litio metálico,<sup>17</sup> siguiendo el esquema II.



### Esquema II.

En esta ocasión, sin embargo, son los yoduros los que dan mejores resultados. En este caso, se trata de un equilibrio que se desplazará hacia la formación del organometálico más estable. Es un método útil para la generación de aril-litios y alquénil-litios.

## 2.2. Intercambio hidrógeno-litio.

Cuando un compuesto orgánico contiene un hidrógeno suficientemente ácido y es tratado con un organolítico previamente formado, se puede establecer el siguiente equilibrio,<sup>18</sup> que estará más o

<sup>15</sup> Wakefield, B. J. En *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Barton, D. Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1979; p. 944.

<sup>16</sup> a) Holly, N. L. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 243. b) Barluenga, J.; Florez, J.; Yus, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1153. c) Yus, M.; Ramón, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 398.

<sup>17</sup> Jones, R. G.; Gilman, H. *Org. React.* **1951**, *6*, 339.

<sup>18</sup> Wakefield, B. J. *Organolithium Methods*; Academic Press: Londres, 1988; p. 32.

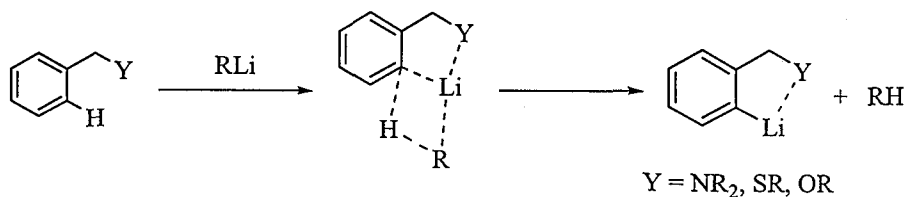
menos desplazado a la derecha en función de la acidez relativa de los hidrógenos implicados en el proceso (esquema III).



Esquema III.

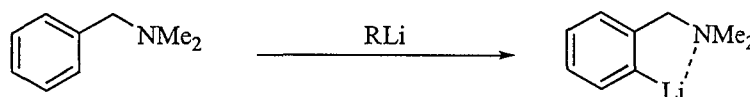
Es relativamente sencilla la generación de organolíticos derivados de alquenos y alquinos por reacción de éstos con un alquil-litio.

Especial es el caso de los hidrógenos unidos a un anillo aromático, los cuales pueden ser intercambiados por litio cuando en posición *orto* a los mismos encontramos un heteroátomo capaz de coordinarse con el átomo de litio,<sup>19</sup> permitiendo el acercamiento del alquil-litio tal y como se refleja en el esquema IV.



Esquema IV

Esta reacción, llamada ortolitiación, es empleada, por ejemplo, en la consecución del organolítico derivado de la *N,N*-dimetilbencilamina por reacción con un alquil-litio,<sup>20</sup> como refleja el esquema V.



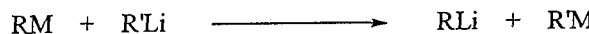
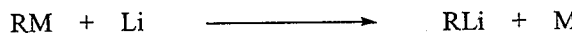
Esquema V

<sup>19</sup> Omae, I. *Applications of Organometallic Compounds*; John Wiley & Sons: Chichester, 1998; p. 32.

<sup>20</sup> Jones, F. N.; Hauser, C. R. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 701.

### 2.3. Transmetalación.

Así se conoce al proceso por el cual se intercambia un metal por otro. Es una metodología menos frecuente que las anteriores. Es especialmente útil cuando los métodos anteriores no sean fácilmente aplicables, como es el caso de la obtención de alil-litio y bencil-litio. La reacción se desarrollará según alguna de las posibilidades indicadas en el esquema VI.<sup>21</sup>



M = Hg, Si, Sn, Pb, Sb, Bi, Cd, Zn, B, Se, o Te

#### Esquema VI.

De los metales que se señalan en el esquema, el más utilizado es el estaño.<sup>22</sup>

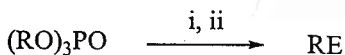
### 2.4. Ruptura de un enlace carbono-heteroátomo.

También es posible la preparación de organolíticos mediante la ruptura del enlace entre el carbono y un heteroátomo distinto de un halógeno. Gran parte de la presente tesis estudia las posibilidades de este procedimiento, por lo que aquí solo se verá un ejemplo de ruptura para los principales heteroátomos.<sup>23</sup>

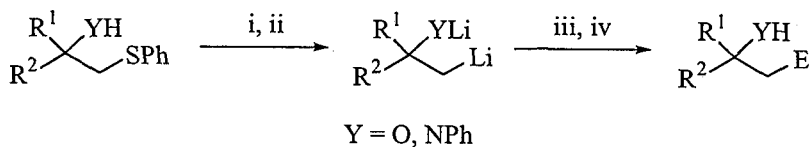
<sup>21</sup> Wardell, J. L. En *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Wilkinson, G.; Stone, F. G. A.; Abel, E. W. Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1982; Vol. 1; p. 43.

<sup>22</sup> a) Corey, E. J.; Wollenberg, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5881. b) Para un ejemplo más reciente ver: Barret, G. M. A.; Wan, P. W. H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8667.

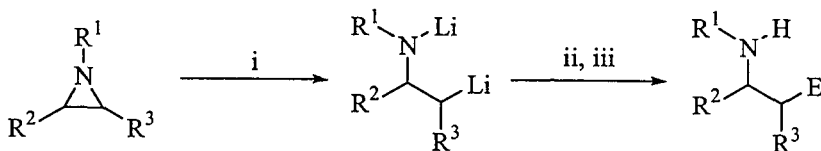
<sup>23</sup> Revisión: Guijarro, D.; Yus, M. *Recent Res. Dev. Org. Chem.* **1998**, *2*, 713.

Oxígeno:<sup>24</sup>

**Esquema VII.** *Reactivos y condiciones:* i) Li, DTBB (5% molar), E<sup>+</sup>, -30°C. ii) H<sub>2</sub>O.

Azufre:<sup>25</sup>

**Esquema VIII.** *Reactivos y condiciones:* i) *n*-BuLi, THF, -78°C. ii) Li, DTBB (5% molar), THF, -78°C. iii) E<sup>+</sup>. iv) H<sub>2</sub>O.

Nitrógeno:<sup>26</sup>

**Esquema IX.** *Reactivos y condiciones:* i) Li, C<sub>10</sub>H<sub>8</sub> (5% molar), -78°C. ii) E<sup>+</sup>, -78 a 20°C. iii) H<sub>2</sub>O.

Estos ejemplos ilustran además una manera de activar el Li: la utilización de cantidades catalíticas de arena como transportador de electrones, que será comentada más tarde.

<sup>24</sup> Guijarro, D.; Mancheño, B.; Yus, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8551.

<sup>25</sup> Foubelo, F.; Gutiérrez, A.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4837.

<sup>26</sup> a) Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1649. b) Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3210.

*Antecedentes bibliográficos***2.5. Otros métodos.**

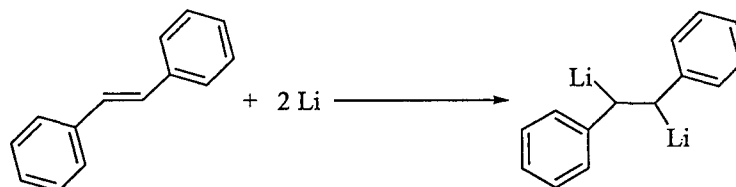
Se enumeran a continuación otros métodos que se usan con menor frecuencia.

**2.5.1. Reacción de Shapiro.<sup>27</sup>**

Se basa en la actuación de un exceso de organolítico sobre una arilsulfonilhidrazona, proporcionando el correspondiente alquencil-litio (Esquema X).

**Esquema X.****2.5.2. Adición a enlaces múltiples.**

La generación de un organolítico también ha sido llevada a cabo por medio de la adición de litio o de un organolítico ya formado a un doble enlace, que debe presentar algún grupo capaz de estabilizar la carga negativa que tendrá que soportar el carbono.<sup>28</sup>

**Esquema XI.**

Esta y otras reacciones serán comentadas en profundidad más adelante.

<sup>27</sup> Shapiro, R. H. *Org. React.* **1976**, *23*, 405.

<sup>28</sup> Brook, A. G.; Cohen, H. L.; Wright, G. F. *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 447.

### 3. Métodos de activación del litio.

Se ha comentado con anterioridad que uno de los métodos fundamentales para formar organolíticos consiste en la actuación del litio metal. Sucede que, en muchas ocasiones, el litio no es suficientemente activo y la reacción o no tiene lugar o se lleva a cabo de manera no satisfactoria (demasiado lenta, con muchos productos secundarios, con poca reproducibilidad...); esto sucede debido a un fenómeno común en los elementos más electropositivos de la tabla periódica: la pasivación.<sup>29</sup> Estos elementos son muy activos en estado puro y reaccionan con el oxígeno y el agua presentes en la atmósfera dando lugar a una capa de óxidos e hidróxidos que cubre la superficie del metal e impide que reaccione.

También sucede que si se intenta llevar a cabo una litiación bajo condiciones muy suaves (por ejemplo, baja temperatura) el litio puede llegar a no ser suficientemente activo debido a dichas condiciones de trabajo. Es por eso por lo que existen diversos métodos que permiten activar al litio limpiando su superficie y permitiendo una mayor reactividad. Algunos de ellos son:

1. Activación por reactivos y disolventes.
2. Método de Rieke.
3. Activación por métodos mecánicos.
4. Lavado con disoluciones acuosas diluidas y/o disolventes orgánicos.
5. Formación de soportes catalíticos.
6. Reducción de sales metálicas.
7. Técnicas de deposición del vapor del metal.
8. Activación por sonicación.
9. Utilización del metal insertado en grafito.
10. Descomposición de organometálicos.

---

<sup>29</sup> Cintas, P. En *Activated Metals in Organic Synthesis*; Rees, C. Ed.; CRC Press: Boca Ratón, 1993; p. 45.

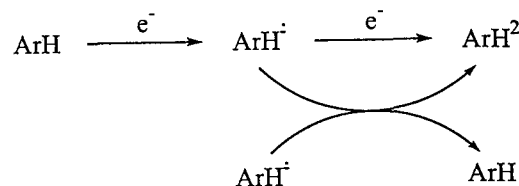
*Antecedentes bibliográficos*

---

#### 4. Activación del litio por empleo de transportadores de electrones.

De entre todos los métodos citados anteriormente, se le va a prestar especial atención al método de activación por medio de un areno en cantidades subestequiométricas.<sup>30</sup>

Hay un grupo de hidrocarburos aromáticos capaces de reducirse por captación de un electrón; de este modo, se genera un anión radical, que presenta un tiempo de vida media superior a lo normal debido a la posibilidad de deslocalización de la carga negativa. Incluso es posible la captación de un segundo electrón, lo cual conduce a una especie dianiónica con muy alto poder reductor. El dianión puede también generarse por desproporción del anión radical, con lo que se obtendría el dianión y el areno de partida. Todo ello se expresa en el siguiente esquema:

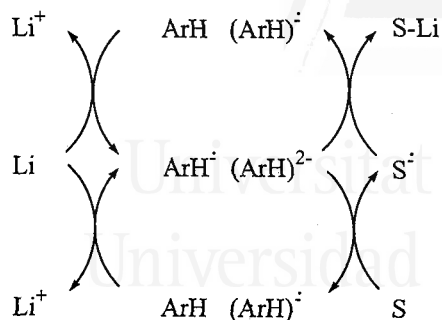


**Esquema XII.**

Cuando una cantidad subestequiométrica de areno es mezclada con un exceso de litio, va a producirse un ciclo representado por el siguiente esquema:

---

<sup>30</sup> Revisión: a) Yus, M. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 25, 155. b) Ramón, D. J.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 225. c) Yus, M. *Synlett* **2001**, 1197. d) Yus, M.; Ramón, D. J. *Latv. J. Chem.* **2002**, 79.



Esquema XIII.

En los esquemas XII y XIII, ArH hace referencia a un areno, siendo el naftaleno y el DTBB (4,4'-di-*tert*-butilbifenilo) los más utilizados. Así, el areno, al interactuar con el litio, captará un electrón que deslocalizará dentro de su nube electrónica  $\pi$  en el LUMO, transformándose en el anión radical correspondiente; si en el medio existe un sustrato adecuado (S en el esquema XIII), puede aceptar este electrón para, de este modo, convertirse en un anión radical ( $\text{S}^{\cdot-}$ ), recuperándose al mismo tiempo el areno de partida. Como se puede ver, el areno ha conseguido que, formalmente, un electrón que estaba en el litio llegue hasta el sustrato. Es por eso por lo que a estos arenos se les conoce como transportadores de electrones. Este ciclo está siendo objeto de estudio en nuestro grupo de trabajo, y se ha comprobado que, como se indica en el esquema XII y en el XIII, se puede llegar a formar el dianión, y éste puede actuar realmente como transportador de electrones.<sup>31</sup> El anión radical derivado del sustrato puede que viva el tiempo suficiente como para captar otro electrón y convertirse así en el organolítico S-Li.

Por otro lado, el ciclo puede tener problemas para funcionar tal y como está expresado, porque los intermedios derivados del areno van a tener una gran basicidad; se afirma que pueden captar protones con  $\text{pK}_a$  inferiores a 33. Si esto sucede, el areno se convierte en la especie ( $\text{ArH}_2$ )

<sup>31</sup> Yus, M.; Herrera, R. P.; Guijarro, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3455. b) Yus, M.; Herrera, R. P.; Guijarro, A. *Chem. Eur. J.* **2000**, *8*, 2574.



### Antecedentes bibliográficos

---

o  $(\text{ArH}_2)^{\cdot-}$  según se protone el anión radical o el dianión, respectivamente, con lo cual se pierde toda o parte de la aromaticidad que permitía la deslocalización de la carga, y el ciclo se para y ya no progresa la reacción. Afortunadamente, la velocidad de transferencia de electrones por parte de los intermedios implicados se ha calculado que es del orden de  $10^6$ - $10^{10} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ , mientras que para la captura del protón la velocidad se estima que se encuentra en valores del orden de  $10^4$ - $10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ . Por ello, la captura del protón no resulta competitiva y la transferencia electrónica es el proceso que se da habitualmente.<sup>16a</sup>

Este método se ha revelado útil para la realización de litiaciones difíciles *a priori*, como por ejemplo, para la obtención de compuestos organolíticos funcionalizados o para la obtención de distintos reactivos organometálicos.<sup>32</sup>

Además de facilitar la reacción de litiación, permitiendo que tenga lugar en condiciones más suaves, en tiempos más cortos y con mejores rendimientos, la metodología presenta ventajas adicionales, ya que la reacción sucede en un medio homogéneo, pues el areno y sus derivados se disuelven en el disolvente orgánico, lo que no ocurre con el litio metálico. Además, tanto el anión radical como el dianión presentan color, con lo que es posible un seguimiento visual de la reacción. En efecto, cuando tenemos a los derivados del areno en disolución, ésta presenta un color verde muy característico, que desaparece durante el transcurso de la reacción, recuperándose cuando ésta ha terminado. Se trata no obstante de una observación simplemente indicativa y, por tanto, hay que tomarla con prudencia. Finalmente, dada la pequeña cantidad de areno puesta en juego, la separación del mismo del resto de productos de reacción no resulta problemática.

---

<sup>32</sup> Algunos trabajos recientes de nuestro grupo: a) Gomez, C.; Huerta, F. F.; Pastor, I. M.; Yus, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17201. b) Pastor, I. M.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5335. c) Pastor, I. M.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1589-1592. d) Yus, M.; Gomis, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5721.

## 5 Litiación en condiciones tipo Barbier.

Para concluir esta introducción, se hablará brevemente de las condiciones de reacción tipo Barbier,<sup>33</sup> ya que dichas condiciones serán mencionadas con posterioridad en el desarrollo del presente trabajo. Bajo estas condiciones de reacción se trabaja de manera que el sustrato y el electrófilo (la especie que atraparé al organolítico generado) se adicionan conjuntamente sobre el litio, como tal o activado. Esto es un modo de proceder y, por tanto, se puede extender a otros metales. Esta forma de trabajar presenta la ventaja de que la captación del organolítico por parte del electrófilo resultará mucho más rápida, al estar éste último ya presente en el medio de reacción cuando el organolítico aparece. Si llevamos a cabo la reacción por etapas (también llamado procedimiento tipo Grignard), es decir, generando el organolítico primero y adicionando el electrófilo después, es posible que el organolítico descomponga y que la reacción con el electrófilo ya no tenga lugar o se dé sólo en pequeña extensión. Es por tanto, un método que se ensaya frecuentemente para mejorar los rendimientos obtenidos en un proceso llevado a cabo por etapas.

---

<sup>33</sup> a) Barbier, P. C. R. *Acad. Paris* **1899**, *128*, 110. b) Blomberg, C. *The Barbier Reaction and related One-Step Processes*; Springer-Verlag: Berlin, 1993. Revisiones: c) Blomberg, C.; Hartog, F. A. *Synthesis* **1977**, *18*. d) Alonso, F.; Yus, M. *Recent Res. Dev. Org. Chem.* **1997**, *1*, 397.



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

## CAPÍTULO 1

# **GENERACIÓN DE COMPUESTOS ORGANOLÍTICOS POR RUPTURA REDUCTIVA DE ENLACES CARBONO-HETEROÁTOMO.**



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

## **1.1. Antecedentes bibliográficos.**



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

## *Ruptura reductiva de enlaces carbono-oxígeno.*

---

Como es conocido, el método más general para la obtención de compuestos organolíticos consiste en el intercambio entre un halógeno y litio. Sin embargo, siempre es útil poseer alternativas válidas que conduzcan a compuestos de la misma naturaleza cuando los métodos habituales fallan o son difíciles de aplicar.<sup>34</sup> Por ello resulta de interés analizar la posibilidad de litiación de diferentes sustratos que posean enlaces entre el carbono y un heteroátomo distinto de un halógeno, lo cual permitiría la manipulación directa de muchos grupos funcionales que poseen dichos enlaces.

### **1.1.1. Ruptura de enlaces carbono-oxígeno.**

Uno de los enlaces más frecuentes en compuestos naturales y en la química orgánica en general es el que forma el carbono con el oxígeno. Es por eso por lo que en la bibliografía es posible encontrar diversos ejemplos de la ruptura de dicho enlace para la obtención del correspondiente compuesto organolítico.

La ruptura reductiva del enlace carbono-oxígeno presente en éteres permite acceder a compuestos organolíticos. Se pueden encontrar los primeros ejemplos en la ruptura de anisol<sup>35</sup> y alil fenil éter.<sup>36</sup> En ambos casos, la ruptura del enlace carbono-oxígeno conduce al fenóxido de litio por un lado y al compuesto organolítico derivado del otro sustituyente del éter por el otro. En el esquema XIV se puede apreciar la reacción que se acaba de comentar.

Más recientemente, se ha conseguido la ruptura de cetales derivados de compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, obteniéndose los homoenolatos **VIII**, que se hacen reaccionar con diferentes electrófilos en condiciones tipo Barbier, rindiendo los correspondientes productos de adición **VII** de manera estereoselectiva, con predominio del isómero *Z* respecto al *E* (esquema XV).<sup>37</sup>

---

<sup>34</sup> Revisión general: Guijarro, D.; Yus, M. *Recent Res. Dev. Org. Chem.* **1998**, *2*, 713.

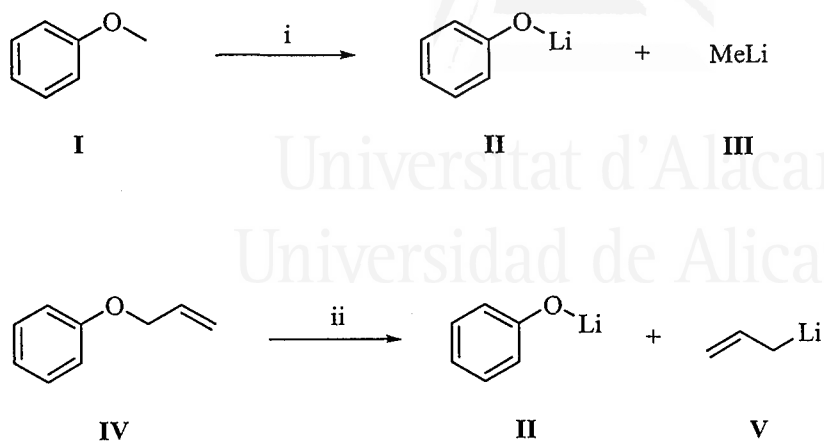
<sup>35</sup> Eisch, J. J.; Beuhler, R. J. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2876.

<sup>36</sup> Eisch, J. J.; Jacobs, A. M. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2145.

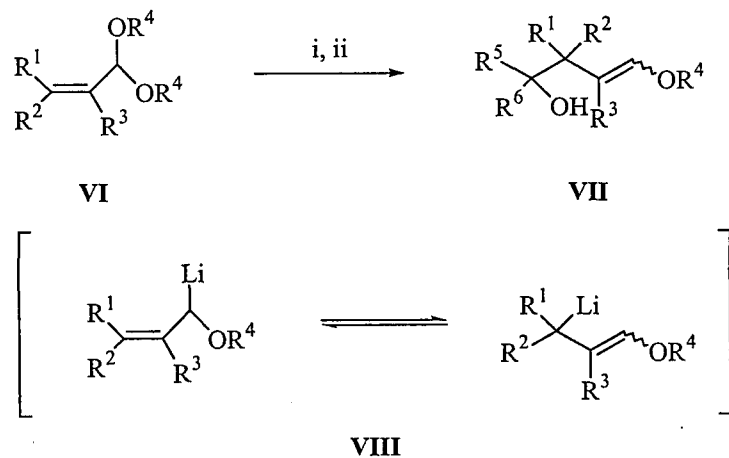
<sup>37</sup> Gil, J. F.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3437.



Capítulo 1. Antecedentes bibliográficos.



**Esquema XIV.** *Reactivos y condiciones:* i) 2 Li, bifenilo, THF, reflujo. ii) 2 Li, THF, -15°C.



**Esquema XV.** *Reactivos y condiciones:* i) Li, DTBB (5% molar), THF,  $R^5R^6CO$ , 0°C. ii)  $H_2O$ .

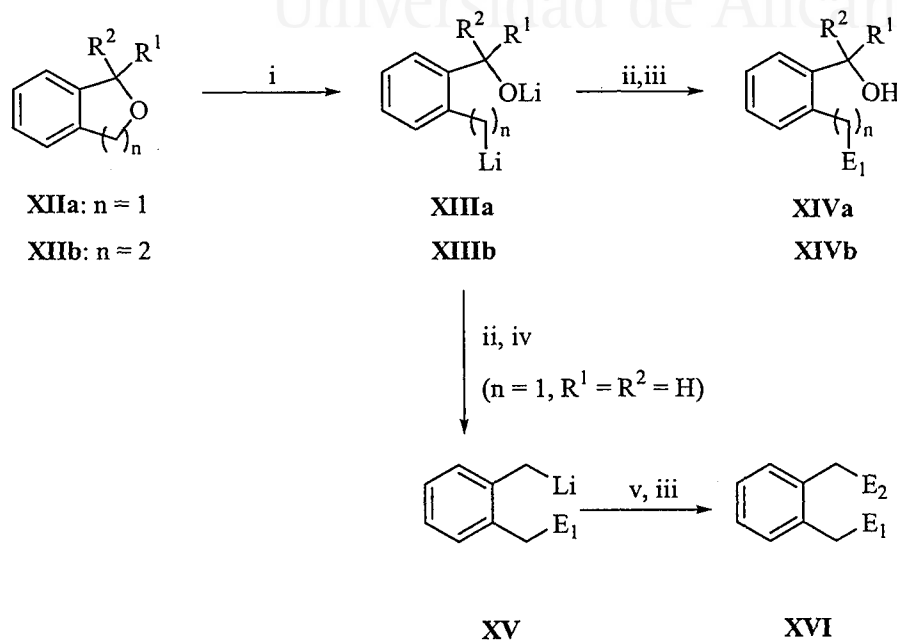
El origen de la estereoselectividad observada se halla en el CIPE<sup>38</sup> (efecto de polarización inducida por complejación) que se establece entre el oxígeno del grupo alcóxido y el litio.

<sup>38</sup> Beak, P.; Meyers, A. I. *Acc. Chem. Res.* 1986, 19, 356.



## Capítulo 1. Antecedentes bibliográficos.

Otros ejemplos de rupturas de un enlace carbono-oxígeno vienen recogidos en la bibliografía para sistemas como 1,3-dioxanos benzocondensados,<sup>41</sup> mesilatos,<sup>42</sup> sulfatos de dialquilo,<sup>43</sup> fosfatos de trialquilo,<sup>44</sup> alcoholes previamente desprotonados o protegidos como sus silil derivados,<sup>45</sup> y triflatos.<sup>46</sup>



**Esquema XVII. Reactivos y condiciones:** i) Li, DTBB ó naftaleno (3% molar), THF, 20°C. ii)  $E_1^+$ , -78°C. iii)  $H_2O$ , -78 a 20°C. iv) 20°C, 4h. v)  $E_2^+$ , -78°C.

<sup>41</sup> Choudhury, P. K.; Almerna, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17373.

<sup>42</sup> Guijarro, D.; Mancheño, B.; Yus, M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4593.

<sup>43</sup> a) Guijarro, D.; Mancheño, B.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5597. b) Guijarro, D.; Guillena, G.; Mancheño, B.; Yus, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3427. c) Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11445.

<sup>44</sup> Guijarro, D.; Mancheño, B.; Yus, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8551.

<sup>45</sup> a) Alonso, E.; Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11457. b) Alonso, E.; Ramón, D. J.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 417.

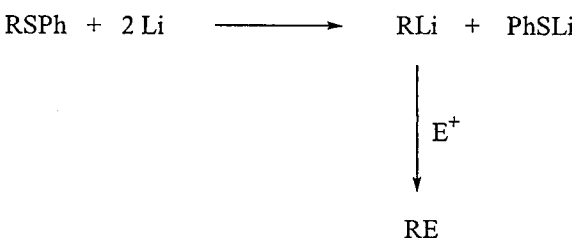
<sup>46</sup> Alonso, E.; Ramon, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14341.

## *Ruptura reductiva de enlaces carbono-azufre.*

### 1.1.2. Ruptura de enlaces carbono-azufre.

La ruptura del enlace carbono-azufre es un método más versátil para acceder a un organolítico que el anteriormente contemplado de ruptura de un enlace carbono-oxígeno. Se observarán ahora algunos de los trabajos que se pueden encontrar en la bibliografía que se ocupan de la obtención de compuestos organolíticos a partir de compuestos orgánicos que presenta en su estructura algún enlace carbono-azufre.

Uno de los primeros trabajos se debe a *Screttas*, quien consiguió obtener alquil-litios a través del tratamiento de sulfuros de alquilo y fenilo con litio metálico.<sup>47</sup> La ruptura reductiva y regioselectiva del enlace entre el carbono alquílico y el azufre proporciona los alquil-litios esperados y tiofenóxido de litio (esquema XVIII). Esta transformación se puede llevar a cabo con litio metal, como en el esquema, o también con una disolución 1M de naftalenuro de litio en THF. El método se muestra sintéticamente útil tras comprobar que es posible la captación del organolítico generado por reacción con diversos electrófilos.



### Esquema XVIII.

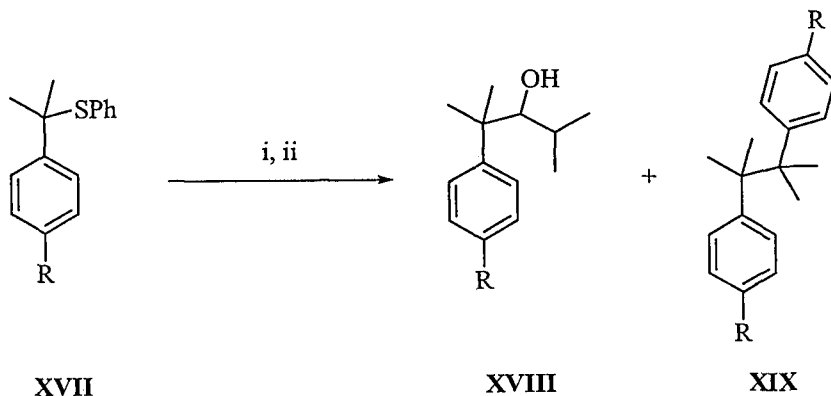
Los organolíticos terciarios son más inestables que los primarios o secundarios, lo que obviamente hace más complicada su preparación. Este inconveniente fue superado por *Cohen*, quien consiguió un organolítico bencílico y terciario<sup>48</sup> mediante ruptura reductiva del enlace carbono-azufre presente en distintos sulfuros de cumilo y fenilo **XVII** (esquema XIX). En este caso no se utiliza uno de los transportadores de

<sup>47</sup> Screttas, G. C.; Micha-Screttas, M. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1064.

<sup>48</sup> Kulkarni, V.; Cohen, T. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12089.

## Capítulo 1. Antecedentes bibliográficos.

electrones más frecuentes (naftaleno, DTBB,...) sino 1-(dimetilamino)naftaleno (DMAN), que al poseer un grupo amina puede ser extraído con facilidad por tratamiento del crudo de reacción con ácido diluido. Se obtienen dos productos: el producto de adición **XVIII**, y el bicumilo **XIX**. La proporción en la que se obtienen ambos productos, depende del sustituyente R. *Screttas*<sup>49</sup> también fue capaz de generar alquil-litios secundarios y terciarios a partir de diferentes sulfuros de alquilo y fenilo.

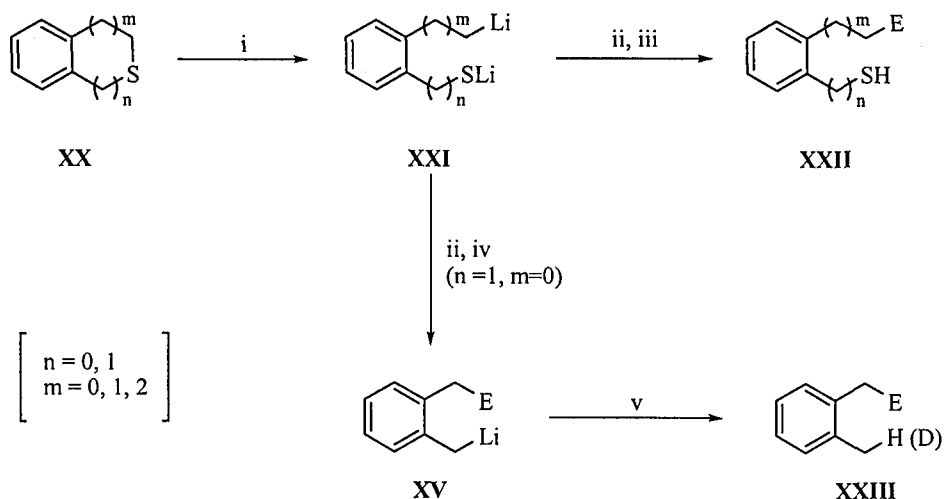


**Esquema XIX.** *Reactivos y condiciones:* i) LiDMAN, THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ .  
ii)  $\text{Pr}^i\text{CHO}$ .

<sup>49</sup> Screttas, C. G.; Micha-Screttas, M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 713.

### Ruptura reductiva de enlaces carbono-azufre.

Los tiaciclos benzocondensados de 5 y 6 miembros, análogos a los ya vistos con oxígeno, también pueden ser transformados con éxito en los correspondientes organolíticos.<sup>50</sup> En el esquema XX se representa el proceso para diversos productos de partida, en función de los valores de  $m$  y  $n$ . Nuevamente, para el caso del tioftalano ( $n = 1, m = 0$ ) el comportamiento del sistema es especial. Si se deja reaccionar el sistema a 20°C después de la adición del primer electrófilo, se llega al intermedio XV, el cual es atrapado en esta ocasión por agua y agua deuterada.



**Esquema XX.** *Reactivos y condiciones:* i) Li, DTBB o naftaleno (5% molar), THF, -78°C. ii)  $E^+$ . iii)  $H_3O^+$ . iv) 20°C. v)  $H_2O$  ( $D_2O$ ).

#### 1.1.3. Ruptura de enlaces carbono-nitrógeno.

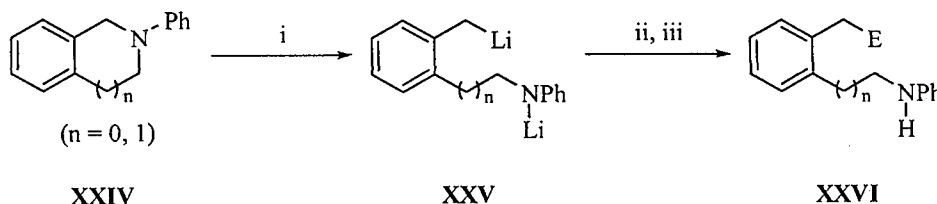
La fragmentación de este enlace se emplea principalmente para la preparación de organolíticos funcionalizados a partir de heterociclos. La

<sup>50</sup> a) Cohen, T.; Chen, F.; Kulinski, T.; Florio, S.; Capriati, V. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4459. b) Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1859.

## Capítulo 1. Antecedentes bibliográficos.

utilización de una cantidad catalítica de areno y litio en exceso se ha aplicado para la obtención de  $\beta$ -,  $\gamma$ - y  $\delta$ -amido organolíticos a partir de aziridinas,<sup>51</sup> azetidinas,<sup>52</sup> y pirrolidinas,<sup>53</sup> respectivamente.

Por otro lado, los anillos nitrogenados de 5 y 6 miembros son susceptibles de ser litiados (esquema XXI), produciéndose una apertura regioselectiva del anillo de pirrolidina o piperidina, que conduce a organolíticos amino-funcionalizados.<sup>53</sup>



**Esquema XXI.** *Reactivos y condiciones:* i) Li, DTBB (5% molar), THF, 20°C. ii) E<sup>+</sup>. iii) H<sub>2</sub>O.

### 1.1.4. Ruptura de enlaces carbono-flúor.

Pocos son los ejemplos de rupturas del enlace carbono-flúor, debido a que se trata del enlace más fuerte que el carbono puede formar, lo que hace que la unión entre un carbono y el flúor sea resistente al ataque químico.<sup>54</sup> Sin embargo, recientemente han aparecido algunos trabajos sobre la activación del enlace carbono-flúor, principalmente mediante el uso de reactivos organometálicos.<sup>55</sup>

<sup>51</sup> a) Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1649. b) Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3210.

<sup>52</sup> Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5775.

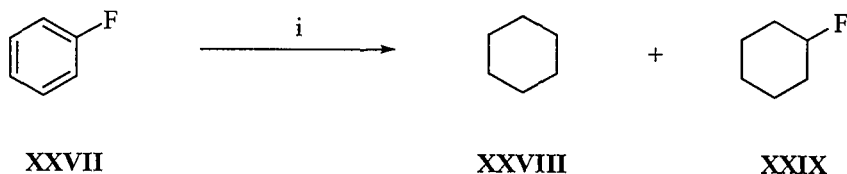
<sup>53</sup> Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8545.

<sup>54</sup> Hudlicky, M. *Chemistry of Organic Fluorine Compounds*; Prentice-Hall: Nueva York, 1992; p. 175.

<sup>55</sup> Una revisión del tema: Kiplinger, J. L.; Richmond, T. G.; Osterberg, C. E. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 373.

### Ruptura reductiva del enlaces carbono-flúor.

La reacción de hidrogenación, es decir, la sustitución de un flúor por un hidrógeno, en sistemas aromáticos ha sido objeto de estudio en los últimos tiempos. En efecto, podemos encontrar ejemplos de la activación de este tipo de enlace por medio de un complejo de rodio soportado sobre sílice, en presencia de acetato de sodio, a 70 °C, con una presión de hidrógeno de 4 atm, y utilizando una mezcla de heptano y etanol como disolvente (esquema XXII).<sup>56</sup> Otro complejo de rodio con trimetilfosfina como ligando ha permitido la hidrogenación de sistemas arílicos polifluorados XXXI (esquema XXIII).<sup>57</sup> La reacción se puede llevar a cabo también en fase acuosa con otro complejo de rodio cuyo ligando principal es una triciclohexilfosfina (esquema XXIV).<sup>58</sup> Los metales de las tierras raras son también útiles para este propósito. Un ejemplo lo da un complejo de yterbio capaz de desfluorar ácidos benzoicos polifluorados XXXVIII (esquema XXV).<sup>59</sup> Otro metal utilizado es el zirconio, que junto a la mezcla Mg y HgCl<sub>2</sub> ó Mg, PMe<sub>3</sub> es capaz de producir la hidrogenación en compuestos polifluorados (esquema XXVI).<sup>60</sup>



**Esquema XXII.** *Reactivos y condiciones:* i) [Rh(COD)]BF<sub>4</sub>, 70°C, H<sub>2</sub> (4 atm), NaOAc, heptano/etanol.

<sup>56</sup> Yang, H.; Gao, H.; Angelici, R. J. *Organometallics* **1999**, *18*, 2285.

<sup>57</sup> Aizenberg, M.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8674.

<sup>58</sup> Young, R. J.; Grushin, V. V. *Organometallics* **1999**, *18*, 294.

<sup>59</sup> Deacon, G. B.; Forsyth, C. M.; Sun, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1095.

<sup>60</sup> Kiplinger, J. L.; Richmond, T. G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1115.



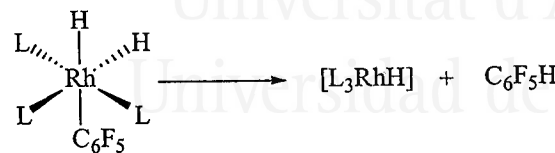
Capítulo 1. Antecedentes bibliográficos.



XXX

XXXI

XXXII



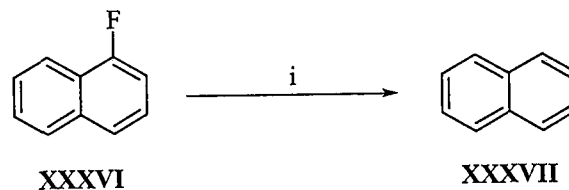
XXXIII

XXXIV

XXXV

L = PMe<sub>3</sub>

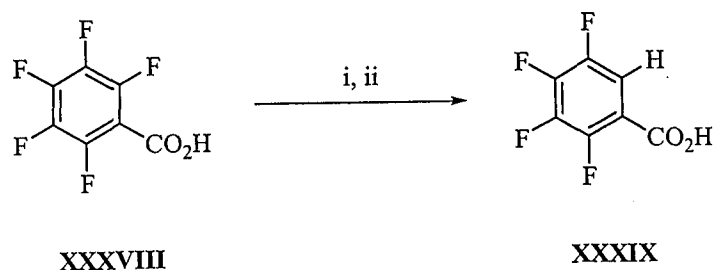
Esquema XXIII. Reactivos: i) H<sub>2</sub>



XXXVI

XXXVII

Esquema XXIV. Reactivos y condiciones: i) (Cy<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>Rh(H)Cl<sub>2</sub>, H<sub>2</sub> (80 psi), 95°C.

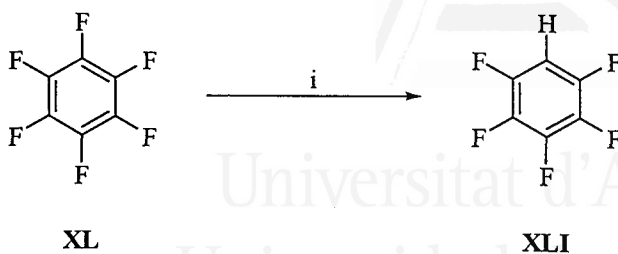


XXXVIII

XXXIX

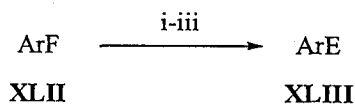
Esquema XXV. Reactivos: i) Cp<sub>2</sub>Yb(dme). ii) H<sup>+</sup>.

## Ruptura reductiva del enlaces carbono-flúor.

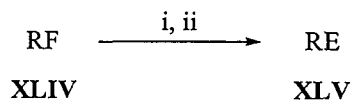


**Esquema XXVI.** *Reactivos y condiciones:* i)  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$ , Mg,  $\text{HgCl}_2$ , THF,  $25^\circ\text{C}$ .

Más recientemente se pueden encontrar dos trabajos que llevan a cabo la ruptura del enlace carbono-flúor de una manera mucho más sencilla, ya que la desfluoración se lleva a término por medio de la litiación catalizada por areno de fluoroarenos **XLII** (Esquema XXVII)<sup>61</sup> y fluoruros alílicos y bencílicos **XLIV** (esquema XXVIII)<sup>62</sup> reaccionando el compuesto organolítico generado con diversos electrófilos.



**Esquema XXVII.** *Reactivos y condiciones:* i) Li,  $\text{C}_{10}\text{H}_8$  (7% molar), THF,  $-30^\circ\text{C}$ . ii)  $\text{E}^+$ ,  $-30$  a  $0^\circ\text{C}$ . iii)  $\text{HCl-H}_2\text{O}$ .



(R =  $\text{PhCH}_2$ ,  $\text{PhCHMe}$ ,  $\text{PhCEt}_2$ , geranilo)

**Esquema XXVIII.** *Reactivos y condiciones:* i) Li,  $\text{C}_{10}\text{H}_8$  (8% molar),  $\text{E}^+$ , THF,  $-30$  a  $0^\circ\text{C}$ . ii)  $\text{HCl-H}_2\text{O}$ .

<sup>61</sup> Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1135.

<sup>62</sup> Guijarro, D.; Yus, M. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 53.



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

## **1.2. Discusión de resultados.**



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

## Ruptura reductiva de enlaces carbono-oxígeno

---

### 1.2.1. Ruptura de enlaces carbono-oxígeno.

Ya se ha comentado en los antecedentes que una de las posibilidades existentes para la generación de organolíticos es a partir de la ruptura de un enlace formado por el carbono y el oxígeno. Aunque hay diversos casos conocidos, siempre resulta interesante establecer hasta qué punto se puede ampliar el método. Con este ánimo se inició el estudio de diversos sistemas que presentan el anteriormente citado enlace, obteniéndose los resultados que se reflejarán a continuación.

#### 1.2.1.1. Generación de organolíticos a partir de carbonatos alílicos y bencílicos.

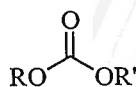
Primeramente, se ensayó la obtención de compuestos organolíticos a partir de carbonatos alílicos y bencílicos **1** (figura 1).

A excepción del compuesto **1a**, comercialmente asequible, los carbonatos se prepararon tal y como se indica en los esquemas 1 y 2. Los carbonatos **1b**, **1c** y **1e** se obtuvieron a partir de alcohol alílico, geraniol y alcohol bencílico, respectivamente, los cuales se convirtieron en los alcóxidos correspondientes por tratamiento con *n*-BuLi y posteriormente se hicieron reaccionar con dicarbonato de di-*terc*-butilo (para **1b** y **1c**) o con cloroformiato de bencilo para **1e** (esquema 1). Los carbonatos **1d** y **1f** fueron sintetizados según un método descrito en la bibliografía (esquema 2).<sup>63</sup> Los rendimientos fueron (referidos al alcohol de partida) los siguientes: 87 % (**1b**), 87 % (**1c**), 50 % (**1d**), 61 % (**1e**), 82 % (**1f**).

---

<sup>63</sup> Guillena, G.; Micó, I.; Nájera, C.; Ezquerro, J.; Pedregal, C. *An. Quim. Int. Ed.* **1996**, *92*, 362.

Capítulo 1. Discusión de resultados.



1a : R = R' = CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>

1b : R = CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>, R' = Bu<sup>t</sup>

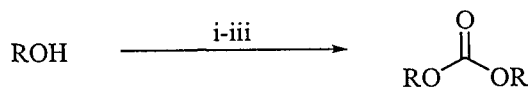
1c : R = Geranilo, R' = Bu<sup>t</sup>

1d : R = PhCH<sub>2</sub>, R' = Bu<sup>t</sup>

1e : R = R' = PhCH<sub>2</sub>

1f : R = PhCHMe, R' = Bu<sup>t</sup>

Figura 1.

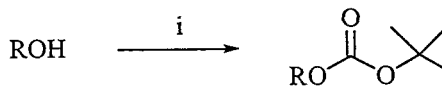


1b: R = CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>, R' = Bu<sup>t</sup>

1c: R = Geranilo, R' = Bu<sup>t</sup>

1e: R = R' = PhCH<sub>2</sub>

**Esquema 1.** *Reactivos y condiciones:* i) *n*-BuLi, THF, 0°C. ii) (Boc)<sub>2</sub>O (para 1b y 1c) ó PhCH<sub>2</sub>OCOCl (para 1e). iii) HCl-H<sub>2</sub>O.



1d: R = PhCH<sub>2</sub>

1f: R = PhCHMe

**Esquema 2.** *Reactivos y condiciones:* i) DMAP, (Boc)<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>CN, 25°C.

Una vez se dispuso de los carbonatos de partida, se estudiaron las mejores condiciones posibles para llevar a cabo la reacción de litiación. Se ensayaron diferentes temperaturas, -78, -30, 0°C, para cada tipo de sustrato. Para el estudio de los carbonatos alílicos se escogió el carbonato 1c, el cual fue litiado y hecho reaccionar con 3-pentanona como electrófilo. Como carbonato bencílico, se escogió el carbonato 1d, el cual fue tratado del mismo modo que 1c. Se estableció que la mejor temperatura para los carbonatos alílicos fue la de 0°C, con un

## *Ruptura reductiva de enlaces carbono-oxígeno*

rendimiento máximo del 46%, utilizando naftaleno como transportador de electrones. Para los carbonatos bencílicos la temperatura óptima fue de  $-30^{\circ}\text{C}$  con un rendimiento máximo del 50%, utilizando también en este caso el naftaleno como areno.

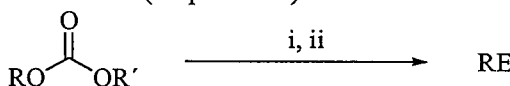
Después se estableció cuál debía ser el areno a utilizar, bien naftaleno, bien DTBB, y se observó que los resultados eran ligeramente mejores para el caso del naftaleno, por lo que se decidió utilizar este areno.

Finalmente, se estudió si un procedimiento tipo Barbier, ya comentado en los antecedentes, mejoraría el rendimiento de la litiación que se iba a efectuar, y, en efecto, se encontró que el procedimiento tipo Barbier era el mejor para llevar a cabo la reacción.

Con todas estas condiciones de reacción en la mano, se procedió a la litiación de los diferentes sustratos alílicos y bencílicos según los esquemas 3 y 4, respectivamente.

### 1.2.1.2. Carbonatos alílicos.

La reacción de litiación con carbonatos que presentan un resto alílico unido a uno o a los dos oxígenos del carbonato fue llevada a cabo según se detalla a continuación (esquema 3):



1a:  $\text{R} = \text{R}' = \text{CH}_2=\text{CHCH}_2$

1b:  $\text{R} = \text{CH}_2=\text{CHCH}_2$ ;  $\text{R}' = \text{Bu}^t$

1c:  $\text{R} = \text{Geranilo}$ ;  $\text{R}' = \text{Bu}^t$

2

**Esquema 3.** *Reactivos y condiciones:* i) Li,  $\text{C}_{10}\text{H}_8$  (10% molar),  $\text{E}^+$ , THF,  $0^{\circ}\text{C}$ . ii)  $\text{HCl}-\text{H}_2\text{O}$ . Geranilo = (*E*)- $\text{Me}_2\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})=\text{CHCH}_2$ .

Los resultados obtenidos a través de la litiación de estas moléculas se reflejan en la tabla 1. En dicha tabla se puede ver que los





## Ruptura reductiva de enlaces carbono-oxígeno

litiación del carbonato **1b**, que presenta un único resto alílico, lo cual permite reafirmar la conclusión anterior.

**Tabla 1.** Litiación de carbonatos alílicos **1a-1c** en presencia de diferentes electrófilos

Entrada	Carbonato	E <sup>+</sup>	Producto			Rto. (%) <sup>a</sup>
			No.	R	E	
1	<b>1a</b>	PhCHO	<b>2aa</b>	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	PhCHOH	22 <sup>b,c</sup>
2	<b>1a</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	<b>2ab</b>	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> COH	20 <sup>b,c</sup>
3	<b>1a</b>	Ph <sub>2</sub> CO	<b>2ac</b>	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	Ph <sub>2</sub> COH	65 <sup>b,c,d</sup>
4	<b>1b</b>	PhCHO	<b>2aa</b>	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	PhCHOH	38
5	<b>1b</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	<b>2ab</b>	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> COH	18
6	<b>1b</b>	Et <sub>2</sub> CO	<b>2ad</b>	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	Et <sub>2</sub> COH	37
7	<b>1c</b>	Bu <sup>l</sup> CHO	<b>2ca</b>	-- <sup>e</sup>	Bu <sup>l</sup> CHOH	56
8	<b>1c</b>	Et <sub>2</sub> CO	<b>2cb</b>	-- <sup>e</sup>	Et <sub>2</sub> COH	46
9	<b>1c</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	<b>2cc</b>	-- <sup>e</sup>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> COH	22 <sup>b</sup>
10	<b>1c</b>	Me <sub>3</sub> SiCl	<b>2cd</b>	-- <sup>f</sup>	Me <sub>3</sub> Si	64

<sup>a</sup> Rendimientos de producto aislado por cromatografía en columna, referidos al carbonato de partida **1**. <sup>b</sup> La temperatura de reacción fue de -78°C. <sup>c</sup> Rendimiento referido a la formación de 1 solo mmol de alil-litio. <sup>d</sup> La reacción se realizó por el método secuencial. <sup>e</sup> El grupo R es: Me<sub>2</sub>C=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(Me)CH=CH<sub>2</sub> (subrayado el carbono de unión a E). <sup>f</sup> El grupo R es en esta ocasión (E)-Me<sub>2</sub>C=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(Me)=CHCH<sub>2</sub>.

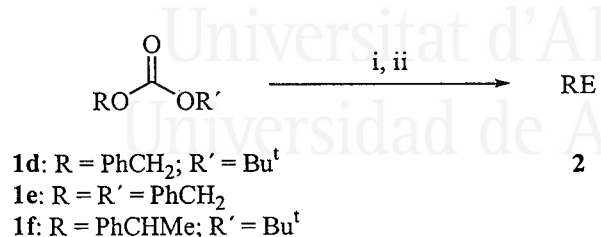
### 1.2.1.3. Carbonatos bencílicos.

Los carbonatos bencílicos también fueron litiados utilizando la misma metodología que con los carbonatos alílicos, pero a una temperatura de -30°C, que fue la encontrada como temperatura óptima de trabajo para obtener los mejores rendimientos. El esquema 7 indica cual fue el procedimiento empleado.

Los resultados obtenidos para este caso se observan en la tabla 2. Para estos sustratos se encuentra que es posible la generación de la especie litiada correspondiente a partir de carbonatos con un grupo bencílico primario (entradas 1-8, tabla 2) o secundario (entradas 9-14,

## Capítulo 1. Discusión de resultados.

tabla 2). Los rendimientos siguen siendo moderados, aunque, en general, algo más altos que para el caso de la litiación de los carbonatos con restos de tipo alílico.



**Esquema 4.** *Reactivos y condiciones:* i) Li, C<sub>10</sub>H<sub>8</sub> (10% molar), E<sup>+</sup>, THF, -30°C. ii) HCl-H<sub>2</sub>O.

Los rendimientos obtenidos con el carbonato **1e** permiten afirmar que se genera tan sólo una molécula de bencil-litio a partir de una de carbonato. Esto es así porque, aunque los rendimientos son buenos para las entradas 6 y 8 de la tabla 2, no superan el 100% (suponiendo la formación de una sola molécula de organolítico) y además son comparables a los obtenidos para otros carbonatos bencílicos.

Como ya se ha explicado, de los resultados con los carbonatos de dialilo (**1a**) y dibencilo (**1e**) se desprende que no es posible la generación de dos moléculas del correspondiente organolítico a partir de sólo una de carbonato. Este hecho se puede explicar suponiendo que el mecanismo de la reacción es el indicado en el esquema 5, según el cual se desprendería dióxido de carbono tras la primera ruptura de enlace carbono-oxígeno, con lo que se obtendría bencilóxido de litio **5** que no sufre una nueva ruptura carbono-oxígeno bajo las condiciones de reacción.\* Un dato que apoya este mecanismo es el de haber detectado la formación de alcohol bencílico en las litiaciones del carbonato de dibencilo **1e**.

\* Se ha descrito con anterioridad la ruptura carbono-oxígeno de alcoholes alílicos y bencílicos a 20 °C. Ver referencia 44 de la presente tesis.

## Ruptura reductiva de enlaces carbono-oxígeno

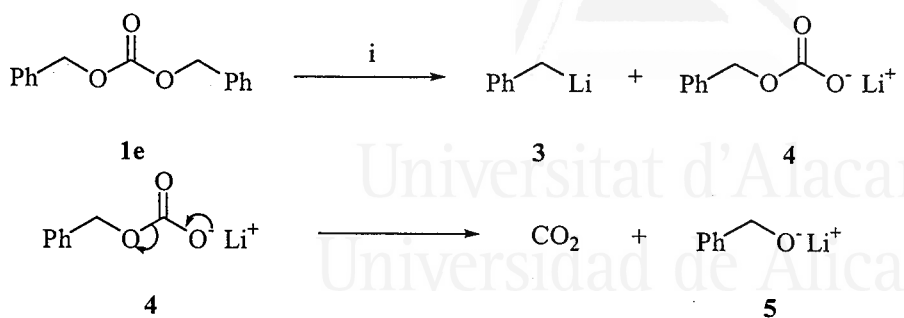
Esquema 5. Reactivos: i) Li, C<sub>10</sub>H<sub>8</sub> (10% molar).

Tabla 2. Litiación de los carbonatos bencílicos 1d-1f en presencia de diferentes electrófilos.

Entrada	Carbonato	E <sup>+</sup>	Producto			
			No.	R	E	Rto. (%) <sup>a</sup>
1	1d	Pr <sup>i</sup> CHO	2da	PhCH <sub>2</sub>	Pr <sup>i</sup> CHOH	50
2	1d	Bu <sup>i</sup> CHO	2db	PhCH <sub>2</sub>	Bu <sup>i</sup> CHOH	62
3	1d	Me <sub>2</sub> CO	2dc	PhCH <sub>2</sub>	Me <sub>2</sub> COH	30
4	1d	Et <sub>2</sub> CO	2dd	PhCH <sub>2</sub>	Et <sub>2</sub> COH	50
5	1d	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	2de	PhCH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> COH	48
6	1e	Bu <sup>i</sup> CHO	2db	PhCH <sub>2</sub>	Bu <sup>i</sup> CHOH	79 <sup>b</sup>
7	1e	Me <sub>2</sub> CO	2dc	PhCH <sub>2</sub>	Me <sub>2</sub> COH	30 <sup>b</sup>
8	1e	Et <sub>2</sub> CO	2dd	PhCH <sub>2</sub>	Et <sub>2</sub> COH	76 <sup>b</sup>
9	1f	Pr <sup>i</sup> CHO	2fa	PhCHMe	Pr <sup>i</sup> CHOH	36 <sup>c</sup>
10	1f	Bu <sup>i</sup> CHO	2fb	PhCHMe	Bu <sup>i</sup> CHOH	66 <sup>c</sup>
11	1f	Me <sub>2</sub> CO	2fc	PhCHMe	Me <sub>2</sub> COH	40
12	1f	Et <sub>2</sub> CO	2fd	PhCHMe	Et <sub>2</sub> COH	66
13	1f	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	2fe	PhCHMe	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> COH	32
14	1f	Me <sub>3</sub> SiCl	2ff	PhCHMe	Me <sub>3</sub> Si	40

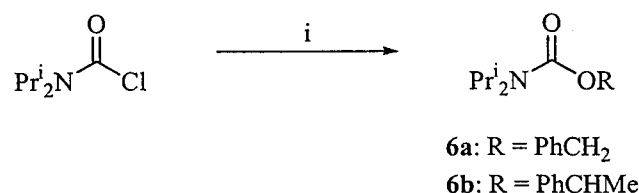
<sup>a</sup> Rendimiento de producto aislado tras cromatografía en columna, referido al carbonato de partida 1. <sup>b</sup> Rendimiento referido a una sola ruptura bencílica. <sup>c</sup> Mezcla de diastereoisómeros 1:1.

## Capítulo 1. Discusión de resultados.

Como era de esperar, no se observó ningún tipo de estereoselectividad en la reacción. En efecto, la utilización de un aldehído como electrófilo en la reacción del carbonato **1f** (tabla 2, entradas 9 y 10) conduce a una mezcla de diastereoisómeros muy próxima a la relación 1:1, pudiéndose concluir que el proceso carece por completo de diastereoselectividad.

### 1.2.1.4. Carbamatos bencílicos.

El último tipo de sustratos para el que se estudió la generación de organolíticos a partir de la ruptura carbono-oxígeno fue el de los carbamatos. Se sintetizaron los carbamatos **6** a partir del alcohol correspondiente y cloruro de diisopropilcarbamoilo (esquema 6), según se describe en la bibliografía.<sup>65</sup>

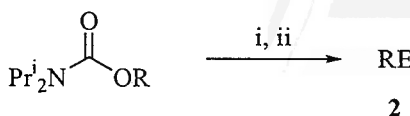


**Esquema 6.** *Reactivos y condiciones:* Et<sub>3</sub>N, ROH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25°C.

La litiación de estos sustratos catalizada por naftaleno (esquema 7) en presencia de un electrófilo (condiciones tipo Barbier) a -30°C condujo a los correspondientes productos de adición **2**. Los resultados de tales reacciones se recogen en la tabla 3.

<sup>65</sup> Sandler, S. R.; Karo, W. In *Organic Functional Group Preparation*; Academic Press: Nueva York, 1968; Vol. 12; pp. 269.

## Ruptura reductiva de enlaces carbono-nitrógeno



**6a:** R = PhCH<sub>2</sub>

**6b:** R = PhCHMe

**Esquema 7.** *Reactivos y condiciones:* Li, C<sub>10</sub>H<sub>8</sub> (10% molar), E<sup>+</sup>, THF, -30°C. ii) HCl-H<sub>2</sub>O.

**Tabla 3.** Litiación de los sustratos **6** en presencia de diversos electrófilos

Entrada	Sustrato	E <sup>+</sup>	Producto			Rto. (%) <sup>a</sup>
			No.	R	E	
1	<b>6a</b>	Bu <sup>t</sup> CHO	<b>2db</b>	PhCH <sub>2</sub>	Bu <sup>t</sup> CHOH	65
2	<b>6a</b>	Et <sub>2</sub> CO	<b>2dd</b>	PhCH <sub>2</sub>	Et <sub>2</sub> COH	62
3	<b>6b</b>	Bu <sup>t</sup> CHO	<b>2fb</b>	PhCHMe	Bu <sup>t</sup> CHOH	67
4	<b>6b</b>	Et <sub>2</sub> CO	<b>2fd</b>	PhCHMe	Et <sub>2</sub> COH	79

<sup>a</sup> Rendimiento de producto aislado referido al sustrato de partida

### 1.2.2. Ruptura de enlaces carbono-nitrógeno.

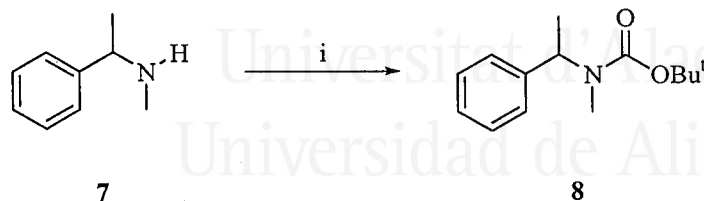
En los antecedentes, se mencionó la posibilidad de la ruptura del enlace carbono-nitrógeno para poder acceder a un compuesto organolítico. Sin embargo, se trata de un método mucho menos versátil que la ruptura de otros enlaces carbono-heteroátomo. Teniendo en cuenta ésto, se decidió abordar el estudio de esta ruptura para intentar extender en lo posible su aplicabilidad a la generación de reactivos organolíticos.

#### 1.2.2.1. Litiación de carbamatos y ureas.

En vista de que los carbamatos se comportaban como buenos grupos salientes en las litiaciones vistas anteriormente, se pensó en la posibilidad de realizar la ruptura carbono-nitrógeno en carbamatos en los cuales uno de los restos unidos al átomo de nitrógeno fuera bencílico. El

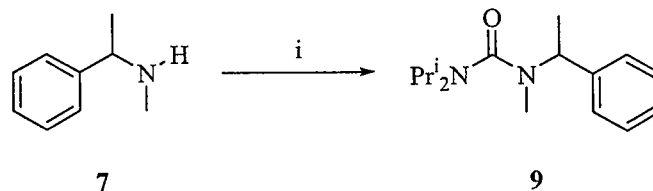
Capítulo 1. Discusión de resultados.

carbamato **8** se sintetizó a partir de la amina **7** según se indica en el esquema 8.



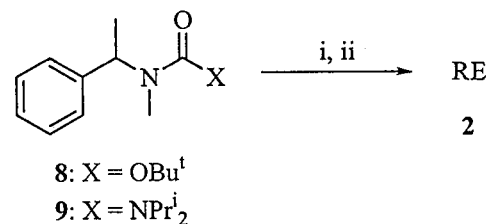
**Esquema 8.** Reactivos y condiciones: i) DMAP, (Boc)<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>CN, 25°C.

También se pensó que una urea con un sustituyente bencílico podría ser un buen precursor de reactivos organolíticos bencílicos. Por ello se sintetizó la urea **9** a partir de la amina bencílica **7** según se expresa en el esquema 9.



**Esquema 9.** Reactivos y condiciones: i) Et<sub>3</sub>N, Pr<sub>2</sub>NCOCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25°C.

La litiación catalizada por naftaleno de los compuestos **8** y **9** en condiciones tipo Barbier a -30°C (esquema 10) dio lugar a los productos esperados **2** con los rendimientos que aparecen en la tabla 4.



**Esquema 10.** Reactivos y condiciones: i) Li, C<sub>10</sub>H<sub>8</sub> (10% molar), E<sup>+</sup>, THF, -30°C. ii) HCl-H<sub>2</sub>O.

## *Ruptura reductiva de enlaces carbono-nitrógeno*

**Tabla 4.** Litiación de los sustratos **8** y **9** en presencia de diversos electrófilos

Entrada	Sustrato	E <sup>+</sup>	Producto			Rto. (%) <sup>a</sup>
			No.	R	E	
1	<b>8</b>	Bu <sup>t</sup> CHO	<b>2fb</b>	PhCHMe	Bu <sup>t</sup> CHOH	47 <sup>b</sup>
2	<b>8</b>	Et <sub>2</sub> CO	<b>2fd</b>	PhCHMe	Et <sub>2</sub> COH	31
3	<b>9</b>	Et <sub>2</sub> CO	<b>2fd</b>	PhCHMe	Et <sub>2</sub> COH	39

<sup>a</sup> Rendimiento de producto aislado referido al sustrato de partida. <sup>b</sup> Mezcla de diastereoisómeros en proporción 1:1.

Tal y como ocurrió con los carbonatos, en los casos en que era posible se formó la correspondiente mezcla de diastereoisómeros en proporción 1:1 (CG-EM) (tabla 4, entrada 1).

### 1.2.2.2. Litiación de aminas.

Seguidamente se intentó la litiación de diversas aminas, concretamente las que aparecen en la figura 3. Diversos intentos de litiación de las aminas **10** y **11** (figura 3) bajo diferentes condiciones de reacción condujeron a la recuperación de las aminas de partida intactas. La amina **10** fue recuperada como tal, tras hidrólisis, siempre que se intentó su reacción con litio en exceso y una cantidad catalítica de naftaleno, bajo varias condiciones de temperatura (25°C, 0°C, -30°C). La amina **11** se utilizó autocatalíticamente, es decir, se hizo reaccionar con litio en exceso, siendo el mismo sustrato el que actuaría como transportador de electrones. No obstante, la reacción no tuvo éxito, y la amina se recuperó inalterada.



Capítulo 1. Discusión de resultados.

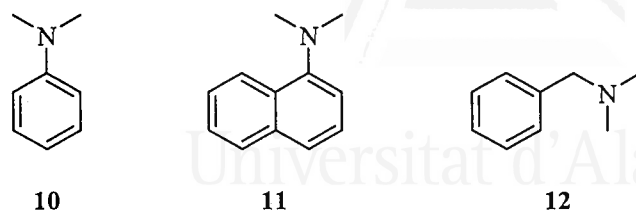
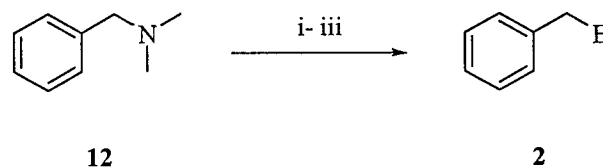


Figura 3.

Cuando la *N,N*-dimetilbencilamina **12** (figura 3) se hizo reaccionar con un exceso de litio y una cantidad catalítica de naftaleno a 25°C seguido de adición de un electrófilo a -30 °C, se obtuvieron los productos esperados **2** con rendimientos muy bajos (esquema 11 y tabla 5). Ello puede deberse a que los largos tiempos de reacción provocan la descomposición del bencil-litio formado por captura de un protón del medio de reacción.<sup>66</sup>



**Esquema 11.** *Reactivos y condiciones:* Li, C<sub>10</sub>H<sub>8</sub> (10% molar), THF, 25°C. ii) E<sup>+</sup>, -30 a 25°C. iii) HCl-H<sub>2</sub>O.

<sup>66</sup> (a) Bates, R. B.; Kroposki, L. M.; Potter, D. E. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 560. (b) Mills, N. S.; Shapiro, J.; Hollingsworth, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1263. (c) Walfort, B.; Pandey, S. K.; Stalke, P. *Chem. Commun.* **2001**, 1640.

*Ruptura reductiva de enlaces carbono-nitrógeno***Tabla 5.** Litiación de la amina **12** por el método secuencial.

Entrada	Amina	E <sup>+</sup>	Producto			
			No.	R	E	Rto. (%) <sup>a</sup>
1	<b>12</b>	Bu <sup>t</sup> CHO	<b>2db</b>	PhCH <sub>2</sub>	Bu <sup>t</sup> CHOH	16
2	<b>12</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	<b>2de</b>	PhCH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> COH	13
3	<b>12</b>	Me <sub>3</sub> SiCl	<b>2df</b>	PhCH <sub>2</sub>	Me <sub>3</sub> Si	12

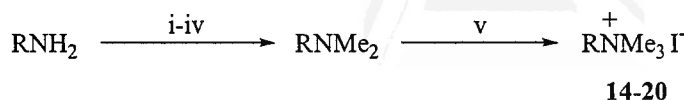
<sup>a</sup> Rendimiento de producto aislado referido a la amina de partida **12**.

**1.2.2.3. Litiación de las sales de amonio.**

Con el fin de mejorar los resultados obtenidos con las aminas, se pensó que sería adecuado intentar la misma reacción pero introduciendo un grupo saliente mejor derivado del grupo amino. La opción escogida fue la de convertir la amina en la sal de amonio correspondiente, de manera que, al romperse el enlace entre el carbono y el litio, el grupo saliente fuera una molécula neutra, una amina, un grupo saliente mejor que el amiduro que era el grupo saliente en las reacciones con las aminas. Esto debería incrementar la eficacia del proceso de litiación. En efecto, así sucedió. Se preparó una serie de sales de amonio cuaternarias que nos servirían para delimitar la versatilidad del método (figura 4). Estas sales de amonio fueron obtenidas a partir de las correspondientes aminas primarias alílicas, bencílicas o aromáticas las cuales fueron metiladas por tratamiento de las mismas con 1 equivalente de *n*-BuLi, tras lo cual se adicionó un equivalente de yoduro de metilo. La repetición de estos dos últimos pasos, condujo a la obtención de la amina dimetilada, que no fue purificada, y fue tratada con yoduro de metilo en exceso, obteniéndose un sólido por precipitación del medio de reacción, que resultó ser la sal de amonio buscada (esquema 12). Sólo para el caso de las sales de amonio **14** y **15**, las aminas dimetiladas correspondientes fueron comercialmente asequibles.

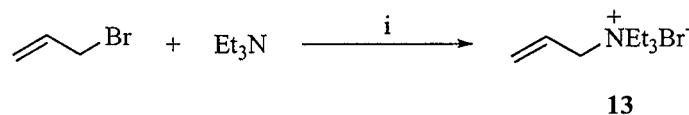
Capítulo 1. Discusión de resultados.

---



**Esquema 12.** *Reactivos y condiciones:* i) *n*-BuLi, THF, 0°C. ii) MeI, 0°C. iii) *n*-BuLi, 0°C. iv) MeI, 0°C. v) MeI, THF, 25°C.

La sal de amonio **13** fue sintetizada por una reacción de sustitución entre trietilamina y bromuro de alilo (esquema 13).



**Esquema 13.** *Reactivos y condiciones:* i) THF, 25°C.

El procedimiento para la litiación de las sales de amonio cuaternarias derivadas de las correspondientes aminas se refleja en el esquema 14. Así, el tratamiento de estas sales con litio en exceso y una cantidad catalítica de naftaleno a temperatura ambiente, fue seguido de la adición de un electrófilo a la temperatura de -30°C, lo que, tras dejar subir la temperatura e hidrolizar a 0°C, proporcionó los resultados que están recogidos en la tabla 6.

## Ruptura reductiva de enlaces carbono-nitrógeno

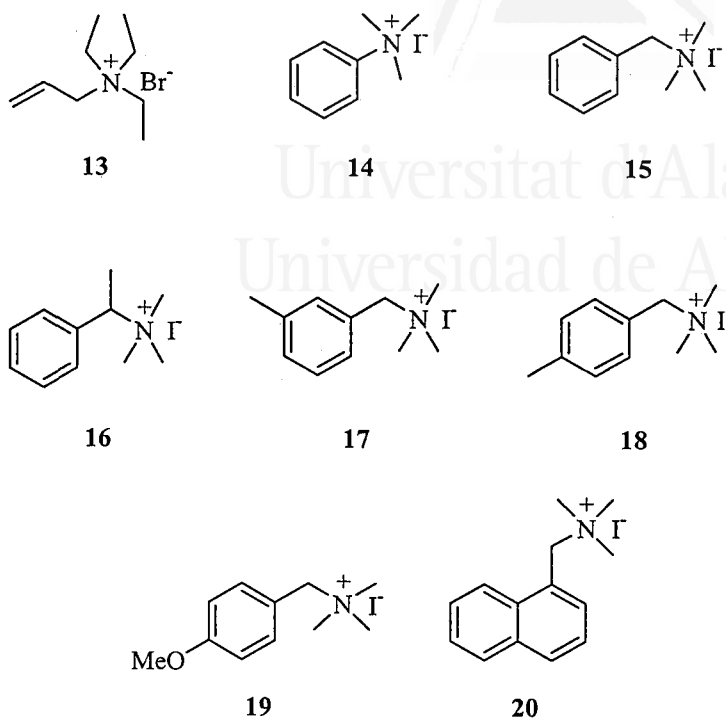
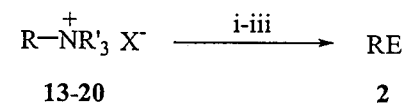


Figura 4.



**Esquema 14.** *Reactivos y condiciones:* Li, C<sub>10</sub>H<sub>8</sub> (10% molar), THF, 25°C. ii) E<sup>+</sup>, -30 a 0°C. iii) HCl-H<sub>2</sub>O.

## Capítulo 1. Discusión de resultados.

**Tabla 6.** Litiación de las sales de amonio **13-20** y reacción con diversos electrófilos

Entrada	Sal de amonio	E <sup>+</sup>	Producto			Rto. (%) <sup>a</sup>
			No.	R	E	
1	<b>13</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	-	-	-	- <sup>b</sup>
2	<b>14</b>	Pr <sub>2</sub> CO	-	-	-	- <sup>c</sup>
3	<b>15</b>	Bu <sup>t</sup> CHO	<b>2db</b>	PhCH <sub>2</sub>	Bu <sup>t</sup> CHOH	41
4	<b>15</b>	PhCHO	<b>2dg</b>	PhCH <sub>2</sub>	PhCHOH	22
5	<b>15</b>	Et <sub>2</sub> CO	<b>2dd</b>	PhCH <sub>2</sub>	Et <sub>2</sub> COH	36
6	<b>15</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	<b>2de</b>	PhCH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> COH	34
7	<b>15</b>	Ph <sub>2</sub> CO	<b>2dh</b>	PhCH <sub>2</sub>	Ph <sub>2</sub> COH	76
8	<b>15</b>	Me <sub>3</sub> SiCl	<b>2df</b>	PhCH <sub>2</sub>	Me <sub>3</sub> Si	36
9	<b>16</b>	Bu <sup>t</sup> CHO	-	-	-	- <sup>d</sup>
10	<b>16</b>	Et <sub>2</sub> CO	-	-	-	- <sup>d</sup>
11	<b>17</b>	H <sub>2</sub> O	-	-	-	-
12	<b>18</b>	H <sub>2</sub> O	-	-	-	-
13	<b>19</b>	H <sub>2</sub> O	<b>2g</b>	- <sup>e</sup>	H	36
14	<b>20</b>	H <sub>2</sub> O	<b>2h</b>	- <sup>f</sup>	H	47

<sup>a</sup> Rendimiento de producto aislado referido a la sal de amonio de partida. <sup>b</sup> No desapareció el producto de partida. <sup>c</sup> Se detectó por CG-EM la presencia del producto de reducción. <sup>d</sup> En el crudo sólo se apreció la presencia del pinacol. La ausencia del producto de adición se explicaría por la formación del producto de reducción, evaporado con los disolventes. <sup>e</sup> El grupo R es: *p*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>. <sup>f</sup> El grupo R es: 1-naftilmetilo.

De los resultados, se extrae que el método fue sólo útil para una única sal de amonio: la número **15** (entradas 3-8, tabla 6), aunque los resultados mejoran con respecto a la amina dimetilada correspondiente (tabla 5). Las demás sales de amonio no dieron en ningún caso los productos de adición a los electrófilos añadidos. En la mayoría de los casos, simplemente se obtuvieron los productos de reducción, (entradas 2, 9, y 10, tabla 6), es decir, aquellos que se producen por la captura por parte del organolítico generado de un protón del medio de reacción.<sup>66</sup> En el caso de la sal de amonio **16** (entradas 9 y 10, tabla 6), el producto de

## *Ruptura reductiva de enlaces carbono-nitrógeno*

---

reducción no fue detectado, pero la presencia exclusiva de pinacol en el crudo de reacción indica que el organolítico formado en un principio captó un protón del medio de reacción,<sup>66</sup> y el correspondiente producto de reducción fue evaporado con los disolventes. Dado que sólo se obtenían los productos de reducción, se decidió probar el agua como electrófilo, para obtener el producto de reducción con la mayor pureza posible. Así, la utilización de agua como electrófilo en la reacción con las sales de amonio **19** y **20** dio lugar a los productos de reducción **2g** y **2h**, respectivamente, con los rendimientos que se expresan en la tabla 6 (entradas 13 y 14).

### **1.2.3. Ruptura de enlaces carbono-azufre.**

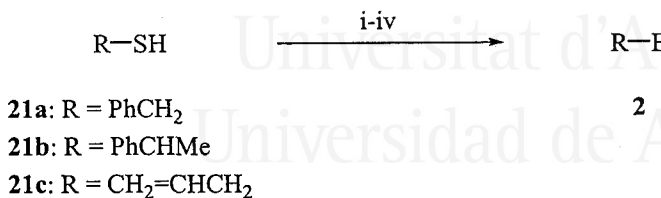
En los antecedentes se vio que éste era probablemente el método más versátil en cuanto a la generación de reactivos organolíticos a partir de la escisión de un enlace entre el carbono y un heteroátomo distinto de halógeno. Teniendo en cuenta este hecho, se intentó la litiación de algunos compuestos que contuvieran este enlace y que no hubieran sido estudiados con anterioridad.

#### **1.2.3.1. Ruptura en mercaptanos y disulfuros.**

El primer compuesto estudiado fue bencil mercaptano **21a**, comercialmente asequible (esquema 15), el cual fue previamente desprotonado con *n*-BuLi y, entonces tratado con la mezcla de litio en polvo en exceso y una cantidad catalítica de arena (DTBB, 5% molar) a 0°C durante una hora. Se enfrió la reacción hasta -30°C, temperatura a la cual se adicionó el electrófilo elegido. La tabla 7 (entradas 1-5) ofrece los resultados obtenidos en este caso. Se probó la realización de la reacción de litiación a -30°C, pero a esa temperatura aparecía un sólido blanco (probablemente formado por diversas sales de azufre) que impedía la agitación, por lo que fue necesario dejar subir la temperatura, para que el sólido se disolviera. La litiación se completó en 2.5 h, 0°C. Con este resultado se decidió llevar a cabo las reacciones a 0°C. Se emplearon como electrófilos diversos compuestos carbonílicos (obteniéndose los alcoholes esperados), y clorotrimetilsilano (que

## Capítulo 1. Discusión de resultados.

condujo al compuesto sililado resultante de la adición del organolítico generado al clorotrimetilsilano).



**Esquema 15.** *Reactivos y condiciones:* i) *n*-BuLi, THF, 20°C, 5 min. ii) Li, DTBB (5 mol %), THF, 0°C, 1 h. iii) E<sup>+</sup>, THF, -30 a 0°C. iv) H<sub>2</sub>O.

**Tabla 7.** Litiación catalizada por DTBB de los tioles **21** con varios electrófilos.

Entrada	Sustrato	E <sup>+</sup>	Producto			
			No.	R	E	Rto. (%) <sup>a</sup>
1	<b>21a</b>	Bu <sup>t</sup> CHO	<b>2db</b>	PhCH <sub>2</sub>	Bu <sup>t</sup> CHOH	48
2	<b>21a</b>	PhCHO	<b>2dg</b>	PhCH <sub>2</sub>	PhCHOH	65
3	<b>21a</b>	Et <sub>2</sub> CO	<b>2dd</b>	PhCH <sub>2</sub>	Et <sub>2</sub> COH	43
4	<b>21a</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	<b>2de</b>	PhCH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> COH	49
5	<b>21a</b>	Me <sub>3</sub> SiCl	<b>2df</b>	PhCH <sub>2</sub>	Me <sub>3</sub> Si	59

<sup>a</sup> Rendimiento de producto aislado. El rendimiento está basado en el sustrato de partida.

A continuación, los mercaptanos **21b** y **21c** también fueron probados como posibles sustratos para la reacción de litiación (esquema 15). Se obtuvieron los productos esperados sólo para el caso de la litiación llevada a cabo con **21a** como sustrato, mientras que, cuando se emplearon los mercaptanos **21b** y **21c**, no se detectaron los productos de adición. Cuando se empleó el *sec*-fenetil mercaptano, **21b**, el resultado de la reacción fue una mezcla intratable de productos. La litiación de alil mercaptano **21c**, tampoco tuvo éxito, dando una muy pequeña cantidad del producto de adición tras largos tiempos de reacción a temperatura ambiente cuando se utilizó benzaldehído o ciclohexanona como electrófilos.

## Ruptura reductiva de enlaces carbono-azufre

Dado el poco éxito logrado en la litiación del alil mercaptano, se decidió abordar la litiación de un mercaptano alílico de mayor peso molecular, con el fin de detectar el posible producto de intercambio litio-hidrógeno. Se eligió el geranil mercaptano **21d** (figura 5), cuya preparación a partir de bromuro de geranilo e hidrogenosulfuro de sodio en metanol, dio como resultado una mezcla no separable del mercaptano objetivo y su correspondiente disulfuro **22b**. Este hecho fue atribuido a la facilidad que presentan los tioles para dar los productos de acoplamiento oxidativo (los disulfuros correspondientes), debido a la oxidación de dichos tioles por parte del oxígeno, dando lugar a radicales libres inestables que rápidamente acoplan, formando los correspondientes disulfuros.<sup>67</sup> Otros métodos de obtención del mercaptano condujeron irremisiblemente a la misma mezcla de productos.

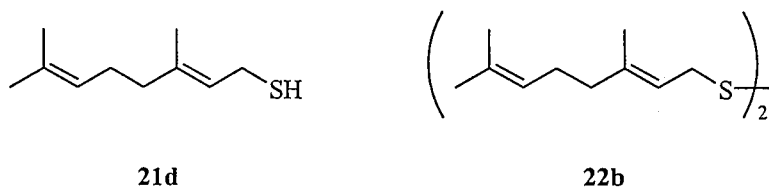


Figura 5.

Ya que la obtención de geranil mercaptano puro no fue posible, se optó por oxidar la mezcla de reacción obtenida en los intentos de formación del mismo, lo que debería resultar en la formación exclusiva del disulfuro de digeranilo. La oxidación de las mezclas de reacción aludidas con hipoclorito de sodio proporcionó el disulfuro **22b** (figura 5), el cual pudo ser aislado de forma pura.

<sup>67</sup> Zhang, Z.; Martell, A. E.; Motekaitis, R. J.; Fu, L. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 4615.



## Capítulo 1. Discusión de resultados.

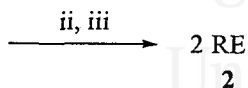
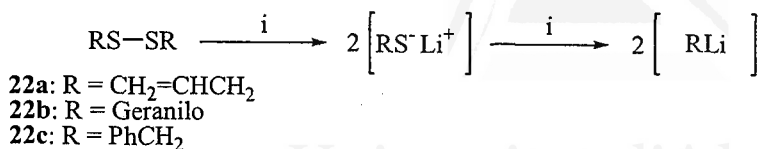
---

La ruptura del enlace azufre-azufre, enlace más débil que el carbono-azufre,<sup>68</sup> aportaría la misma especie que la desprotonación directa del geranil mercaptano **22b** (esquema 16), por lo que ambos procesos pueden ser comparables, en el sentido de que a partir de la formación del tiolato deben transcurrir de la misma forma. Así, la aplicación de la litiación con exceso de litio y una cantidad catalítica de areno sobre el disulfuro de digeranilo **22b** (esquema 16), durante 2.5 horas a 25°C, y reacción posterior con clorotrimetilsilano como electrófilo rindió el producto de adición **2cd**, (entrada 1, tabla 8) con un 38% de rendimiento, basado en la suposición de que se obtienen dos moléculas de geranil-litio a partir de solo una de disulfuro de digeranilo. Sin embargo, cuando se utilizó como electrófilo la 3-pentanona solamente se encontró una pequeña cantidad del alcohol esperado, no pudiendo ser aislado del medio de reacción. También se intentó la litiación del disulfuro de dialilo **22a** comercialmente asequible (esquema 16), pero para que se produjera la desaparición del producto de partida fueron necesarios, tiempos de reacción mucho más largos a temperatura ambiente, lo cual llevó consigo que el alil-litio generado en un principio captara un protón del medio, reduciéndose<sup>66</sup> e impidiendo la formación del producto de adición tras añadir el electrófilo (benzaldehído y ciclohexanona). Esta es posiblemente la causa por la que el alil mercaptano tampoco haya dado los resultados apetecidos. Finalmente, también se ensayó el disulfuro de dibencilo **22c** (esquema 16), cuya litiación ofreció buenos resultados. La litiación se llevó a cabo a 0°C durante 1h. Todos los resultados positivos de estas litiaciones se resumen en la tabla 8.

---

<sup>68</sup> Kerr, J. A. In *Handbook of Chemistry and Physics, 78th Edition*; Lide, D. R. Ed.; CRC Press: Boca Raton, 1997; p. 9.

## Ruptura reductiva de enlaces carbono-azufre



**Esquema 16.** *Reactivos y condiciones:* i) Li, DTBB (5% molar), THF, 25°C, 2.5 h (para **22a** y **22b**) ó 0°C, 1 h (para **22c**). ii) E<sup>+</sup>, THF, -30 a 0°C. iii) H<sub>2</sub>O. Geranilo = (*E*)-Me<sub>2</sub>C=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(Me)=CHCH<sub>2</sub>.

**Tabla 8.** Litiación catalizada por DTBB de los disulfuros **22** con varios electrófilos.

Entrada	Sustrato	E <sup>+</sup>	Producto			Rto. (%) <sup>a</sup>
			No.	R	E	
1	<b>22b</b>	Me <sub>3</sub> SiCl	<b>2cd</b>	geranilo	Me <sub>3</sub> Si	38 <sup>b</sup>
2	<b>22c</b>	Bu <sup>t</sup> CHO	<b>2db</b>	PhCH <sub>2</sub>	Bu <sup>t</sup> CHOH	48 <sup>b</sup>
3	<b>22c</b>	Et <sub>2</sub> CO	<b>2dd</b>	PhCH <sub>2</sub>	Et <sub>2</sub> COH	23 <sup>b</sup>
4	<b>22c</b>	Me <sub>3</sub> SiCl	<b>2df</b>	PhCH <sub>2</sub>	Me <sub>3</sub> Si	40 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Rendimiento de producto aislado. El rendimiento está basado en el sustrato de partida. <sup>b</sup> Rendimiento basado en la estequiometría **22** → **2**.

### 1.2.3.2. Ruptura en sulfuros.

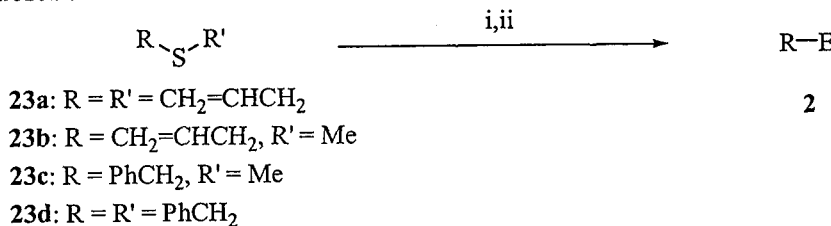
Conceptualmente, existe una diferencia importante entre la ruptura del enlace carbono-azufre en sulfuros y la misma ruptura descrita en mercaptanos y disulfuros, porque para obtener el organolítico en este último caso, se debía pasar obligatoriamente por el tiolato, especie ya cargada y, en consecuencia, más difícil de litiar. En cambio, la ruptura en el caso de los sulfuros puede ofrecer un compuesto organolítico sin pasar por el tiolato. Es por eso por lo que resulta lógico pensar que la reacción transcurra con mayor facilidad, por lo menos para la obtención del primer organolítico, en el caso de poder formarse dos reactivos organolíticos a partir de una sola molécula de sulfuro.

## Capítulo 1. Discusión de resultados.

En los antecedentes se vio que es conocida la ruptura de sulfuros de fenilo<sup>46</sup> pero no hay ejemplos de litiaciones de otro tipo de sulfuros. Por eso se decidió acometer la litiación de otro tipo de sulfuros, los cuales no van a contener ningún resto fenilo.

Se probó la litiación del sulfuro de dibencilo **23d** (esquema 17). Tal vez sería posible la obtención de un segundo bencil-litio a partir del tiolato generado tras la primera ruptura, cosa que parecía razonable, pues ya se había conseguido a partir del bencil mercaptano.

La litiación del sulfuro de dibencilo (**23d**) con exceso de litio y una cantidad catalítica de naftaleno a 0°C en presencia de clorotrimetilsilano como electrófilo (condiciones tipo Barbier) proporcionó el producto esperado con un rendimiento del 19% admitiendo la estequiometría según la cual una sola molécula del compuesto **23d** da lugar a dos de bencil-litio tras sucesivas rupturas de los enlaces carbono-azufre. Cuando la litiación se efectuó por el método secuencial (con adición del electrófilo después del proceso de litiación) se vio que la reacción iba mejor utilizando un método tipo Barbier, aunque éste había dado un rendimiento bastante bajo. Se intentó entonces utilizar otro areno como transportador de electrones, encontrándose que la utilización de DTBB incrementó el rendimiento hasta un 33%, con clorotrimetilsilano como electrófilo (esquema 17 y tabla 9, entrada 5), suponiendo la misma estequiometría de reacción indicada antes. Se procedió entonces a la litiación del sulfuro de dibencilo con otros electrófilos, dando como resultados los productos de adición **2** con rendimientos moderados (tabla 9, entradas 6-7), asumiendo la misma estequiometría supuesta anteriormente.



**Esquema 17.** *Reactivos y condiciones:* i) Li, DTBB (5% molar), E<sup>+</sup>, THF, 0°C. ii) H<sub>2</sub>O.

## Ruptura reductiva de enlaces carbono-azufre

Se intentó extender el proceso al sulfuro de dialilo **23a** (esquema 17) bajo las mismas condiciones de reacción, pero a 0°C la reacción de litiación no sucedió. Se repitió la litiación del sulfuro de dialilo a temperatura ambiente, lo que requirió aumentar el tiempo de reacción hasta 2.5h. La adición posterior del electrófilo a -30°C, ya no proporcionó el alcohol buscado. Esto fue nuevamente atribuido a la posibilidad de que el alil-litio formado se redujese por captura de un protón del medio de reacción,<sup>66</sup> hecho favorecido por la temperatura a la cual debe ejecutarse la reacción.

**Tabla 9.** Litiación catalizada por DTBB de los sulfuros **23**.

Entrada	Sustrato	E <sup>+</sup>	Producto			
			No.	R	E	Rto.(%) <sup>a</sup>
1	<b>23b</b>	PhCHO	<b>2aa</b>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	PhCHOH	59
2	<b>23b</b>	Pr <sup>n</sup> <sub>2</sub> CO	<b>2ah</b>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	Pr <sup>n</sup> <sub>2</sub> COH	35
3	<b>23c</b>	PhCHO	<b>2dg</b>	PhCH <sub>2</sub>	PhCHOH	67
4	<b>23c</b>	Et <sub>2</sub> CO	<b>2dd</b>	PhCH <sub>2</sub>	Et <sub>2</sub> COH	50
5	<b>23d</b>	Me <sub>3</sub> SiCl	<b>2df</b>	PhCH <sub>2</sub>	Me <sub>3</sub> Si	33 <sup>b</sup>
6	<b>23d</b>	Bu <sup>1</sup> CHO	<b>2db</b>	PhCH <sub>2</sub>	Bu <sup>1</sup> CHOH	26 <sup>b</sup>
7	<b>23d</b>	Et <sub>2</sub> CO	<b>2dd</b>	PhCH <sub>2</sub>	Et <sub>2</sub> COH	36 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Rendimiento aislado después de columna cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) basado en el material de partida **23**. <sup>b</sup> Rendimiento basado en la estequiometría **23d** → **2**.

La litiación del sulfuro de bencilo y metilo **23c** (esquema 17), preparado a partir de bencil mercaptano, se efectuó con 3-pentanona y benzaldehído como electrófilos, en condiciones tipo Barbier, porque era el procedimiento que proporcionaba el mejor rendimiento en la litiación del sulfuro de dibencilo **23d**, y a 0°C, porque ésa había sido la temperatura a la cual se había litiado el bencilmercaptano. Los correspondientes alcoholes fueron obtenidos tras hidrólisis con

## Capítulo 1. Discusión de resultados.

---

rendimientos moderados expresados en la tabla 9 (entradas 3 y 4). En ningún caso fueron detectados por resonancia magnética nuclear o cromatografía de gases los productos de adición de metil-litio a los electrófilos empleados.

También, se intentó la litiación sobre un sulfuro alílico comercialmente asequible, el sulfuro de alilo y metilo **23b** (esquema 17), lo que dio lugar a la formación de los productos esperados tras la generación de alil-litio y reacción con el electrófilo elegido, siempre con rendimientos moderados (Tabla 9, entradas 1 y 2).

### 1.2.4. Ruptura de enlaces carbono-flúor.

El enlace formado entre el carbono y el flúor no es fácil de romper. La elevada energía necesaria para romper este enlace hace que los compuestos fluorados sean difíciles de eliminar, lo que crea problemas medioambientales. Por ello resulta de gran interés la búsqueda de métodos eficaces de desfluoración. Con este ánimo, se decidió investigar si sería posible romper dicho enlace en distintos fluoruros alifáticos por medio de la litiación de estos compuestos mediante el uso de litio metálico activado con una cantidad catalítica de arena. Dicha ruptura ya se había llevado a cabo con éxito en el caso de fluoruros aromáticos,<sup>60</sup> alílicos y bencílicos.<sup>61</sup>

En la figura 6 se detallan los fluoruros que fueron objeto de este estudio. La ruptura del enlace carbono-flúor no fue posible cuando se hizo reaccionar el fluoruro **24a** con litio en exceso y una cantidad catalítica de arena durante varias horas a temperatura ambiente. En la bibliografía se encontró que Maruoka y colaboradores<sup>69</sup> habían comprobado que diversos compuestos disililados eran capaces de formar complejos estables con el flúor del fluoruro de tetrabutilamonio. Este hecho nos hizo pensar que la adición de un compuesto disililado al medio de reacción podría activar el enlace entre el carbono y el flúor

---

<sup>69</sup> Shibato, A.; Itagaki, Y.; Tavama, E.; Hokke, Y.; Asao, N.; Maruoka, K. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5373.

## Ruptura reductiva de enlaces carbono-fluor

mediante la formación de un complejo del tipo **25** (figura 7) permitiendo su ruptura en las mismas condiciones en las que antes no fue posible.

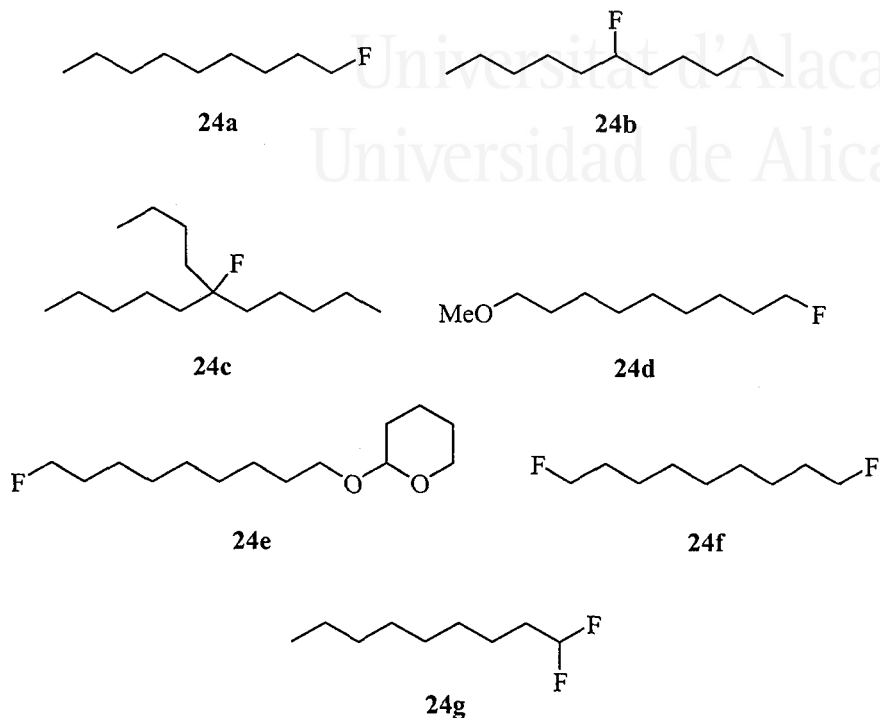


Figura 6.

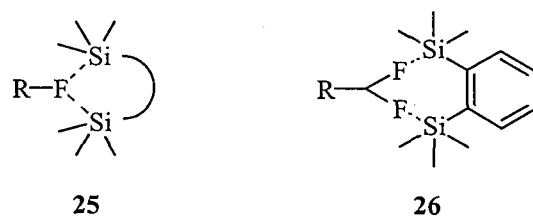


Figura 7.

Guiados por esta idea, se procedió a la delimitación de las mejores condiciones de reacción posibles para llevar a cabo la desfluoración. En primer lugar, se ensayaron diferentes compuestos

Capítulo 1. Discusión de resultados.

sililados como activadores del enlace carbono-flúor del 1-fluorononano **24a** (figura 8, esquema 18 y tabla 10).

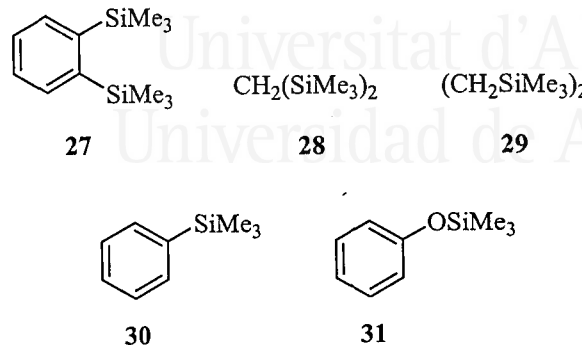
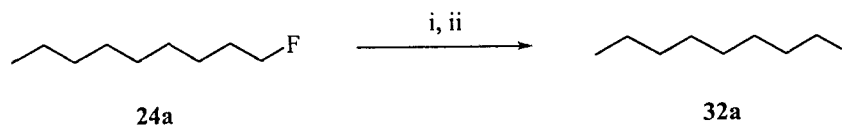


Figura 8.



**Esquema 18.** *Reactivos y condiciones:* i) Li, C<sub>10</sub>H<sub>8</sub> (8% molar), aditivo. ii) H<sub>2</sub>O.

En primer lugar se probó la utilización de 1,2-bis(trimetilsilil)benceno **27** como agente activante, ya que un compuesto similar proporcionaba los mejores resultados en el trabajo de *Maruoka*. De este modo, la litiación del 1-fluorononano **24a** con litio en exceso y una cantidad catalítica de naftaleno a 0°C durante 3.5 h y en presencia de este agente activante (0.15 equiv.) dio lugar a la formación de nonano con un rendimiento del 64% (tabla 10, entrada 1). Se probaron otros agentes activantes y los resultados obtenidos se reflejan en la tabla 10. Con los compuestos **28** y **29**, la conversión hacia nonano fue muy baja incluso para largos tiempos de reacción a temperatura ambiente (tabla 9, entradas 2 y 3). Parece crucial la presencia de 2 átomos de silicio en el compuesto activante con el objetivo de que la reacción transcurra con éxito. Los compuestos **30** y **31** se utilizaron como aditivos en la desfluoración del 1-fluorononano empleando las mismas condiciones ya

## *Ruptura reductiva de enlaces carbono-fluor*

descritas para el aditivo **27**, pero adicionando 0.30 equiv. de los compuestos **30** y **31**. Pasadas tres horas no se observó reacción alguna, por lo que se subió la temperatura hasta la del ambiente y se agitó durante 19 h. De esta forma, la reacción con el aditivo **30** rindió un 41% del nonano y un 39% del producto de partida (tabla 10, entrada 4). La utilización de **31** dio un 21 % de nonano y un 30% del fluorononano (tabla 10, entrada 5).

**Tabla 10.** Desfluoración del fluorononano en presencia de diferentes aditivos **27-31**.

Entr.	Aditivo	mmol de aditivo <sup>a</sup>	T (°C)	t (h)	Rto. de nonano (%) <sup>b</sup>	Rto. de fluorononano (%) <sup>b</sup>
1	<b>27</b>	0.15	0	3.5	64	---
2	<b>28</b>	0.15	20	14	2	84
3	<b>29</b>	0.15	20	18	22	58
4	<b>30</b>	0.30	20	19	41	39
5	<b>31</b>	0.30	20	19	21	30

<sup>a</sup> Cantidades de reactivos usadas: fluorononano (1 mmol), aditivo (mmol indicado en la tabla), litio (7 mmol), naftaleno (0.16 mmol), THF (7 mL). <sup>b</sup> Rendimiento determinado por CG cuantitativa usando 1-fluorononano, nonano, y *n*-dodecano (patrón interno), comercialmente asequibles, en la determinación de los factores de respuesta.

Una vez determinado que el aditivo idóneo fue el 1,2-bis(trimetilsilil)benceno **27**, se procedió a optimizar los demás parámetros que intervienen en la reacción (tabla 11, esquema 19).

Se varió la cantidad del aditivo **27** utilizada desde 0.25 equiv. (respecto al 1-fluorononano) a 0.05 equiv.. Cuando se utilizaron 0.25 equiv. (tabla 11, entrada 1), la conversión fue completa y el rendimiento se incrementó levemente respecto al rendimiento obtenido para 0.15 equiv., que fue la cantidad escogida para el estudio anterior. No obstante, la cantidad de subproductos obtenidos en este caso fue mayor que para el caso de la utilización de 0.15 equiv.. El empleo de menores cantidades de activante dio lugar a una bajada del rendimiento de la



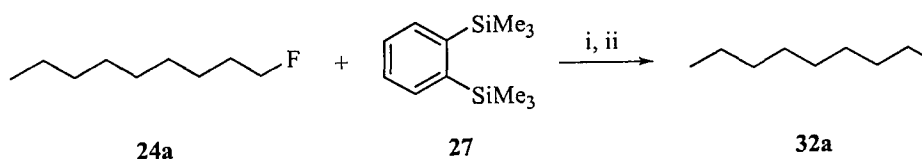
## Capítulo 1. Discusión de resultados.

desfluoración. En efecto, con 0.10 equiv. de **27** se detectó una pequeña cantidad del producto de partida tras 3.5 h de reacción a 0°C, observándose una bajada en el rendimiento de la desfluoración, hasta un 48% (tabla 11, entrada 3). Cuando la cantidad de aditivo se redujo hasta 0.05 equiv., la cantidad de fluorononano sin reaccionar se incrementó, incluso alargando el tiempo de reacción (tabla 11, entrada 4). Se decidió emplear 0.15 equiv. del aditivo **27** ya que esta cantidad permitía la conversión total del 1-fluorononano sin formación de subproductos.

A continuación, se pasó a optimizar la temperatura de reacción y el areno a utilizar. Cuando la desfluoración del 1-fluorononano se llevó a cabo a -30°C durante 1 h, dejando subir la temperatura hasta 0°C en 2.5h más, en presencia de 0.15 equiv. de **27**, usando naftaleno como transportador de electrones, el rendimiento del proceso subió hasta el 76% (esquema 19 y tabla 11, entrada 5). Sin embargo, quedaba un 2% del producto de partida sin reaccionar. El empleo de DTBB en lugar de naftaleno, bajo las mismas condiciones de reacción, permitió hacer desaparecer por completo el producto de partida, con un 77% de rendimiento de nonano (tabla 11, entrada 7). Finalmente, trabajando a 0°C durante 2.5 h, con 0.15 equiv. de **27** y 0.10 equiv. de DTBB, se obtuvieron los mejores resultados, con un 78% de rendimiento (tabla 11, entrada 6).

La necesidad del transportador de electrones también fue demostrada, puesto que efectuando la reacción con litio metálico en presencia de 0.15 equiv. de **27**, tras 18 h a temperatura ambiente se obtuvo muy poca cantidad del producto de desfluoración (tabla 11, entrada 8).

En función de todos estos datos, se decidió que las condiciones óptimas de reacción eran las propuestas en la entrada 6 de la tabla 11.



**Esquema 19.** Reactivos y condiciones: i) Li, areno. ii) H<sub>2</sub>O.

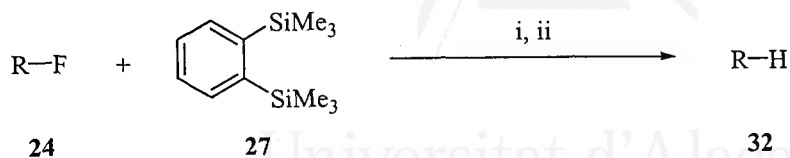
*Ruptura reductiva de enlaces carbono-fluor***Tabla 11.** Optimización de los parámetros de reacción en la desfluoración de 1-fluorononano.

Entrada	27 (mmol) <sup>a</sup>	Areno (%)	T (°C)	t (h)	Rto en nonano (%) <sup>b</sup>	Rto en fluorononano (%) <sup>b</sup>
1	0.25	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> (8)	0	1	70	---
2	0.15	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> (8)	0	3.5	64	---
3	0.10	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> (8)	0	3.5	48	1
4	0.05	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> (8)	0	7	39	21
5	0.15	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> (8)	-30 a 0	3.5 <sup>c</sup>	76	2
6	0.15	DTBB (5)	0	2.5	78	---
7	0.15	DTBB (5)	-30 a 0	3.5 <sup>c</sup>	77	---
8	0.15	----	25	18	33	45

<sup>a</sup> Cantidades de reactivos utilizadas: 1-fluorononano (1 mmol), aditivo 27 (mmol indicado en la tabla), litio (7 mmol), areno (0.16 mmol de C<sub>10</sub>H<sub>8</sub> ó 0.10 mmol de DTBB), THF (7 mL). <sup>b</sup> Rendimiento hallado a través de CG cuantitativa empleando los compuestos comercialmente asequibles 1-fluorononano, nonano y *n*-dodecano (patrón interno) en la determinación de los factores de respuesta. <sup>c</sup> La reacción se mantuvo con agitación durante 1 h a -30°C y 2.5 h más permitiendo que la temperatura subiese desde -30 a 0°C.

A continuación se aplicó la metodología y las condiciones establecidas a los fluoruros de la figura 6. El esquema 20 muestra como se llevó a cabo el proceso de hidroidesfluoración, cuyos resultados vienen recogidos en la tabla 12.

Capítulo 1. Discusión de resultados.





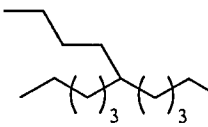
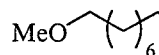
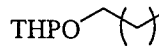

**Esquema 20.** *Reactivos y condiciones:* i) Li, DTBB (5% molar), THF, 0°C, 2.5 h. ii) H<sub>2</sub>O.

En todos los casos contemplados, los fluoroalcanos **24** fueron desfluorados obteniéndose los correspondientes alcanos o éteres **32** (tabla 12) con rendimientos moderados y, en algunos casos buenos, (tabla 12, entradas 3 y 5). Los fluoruros **24b** y **24c** se hicieron reaccionar con 0.15 equiv. del aditivo **27**, pero, transcurridas las 2.5 h en las cuales la reacción tenía lugar para el fluoroalcano primario **24a**, no se había completado la reacción, quedando aún producto de partida. Las desfluoraciones no evolucionaron al aumentar el tiempo de reacción. Se decidió entonces incrementar la cantidad de aditivo para conseguir una mejor conversión. Utilizando 0.25 equiv. de **27**, la reacción se completó en el tiempo previamente establecido, desapareciendo por completo el producto de partida. Alguna dificultad presentó la separación del alcano **32** del producto disililado por cromatografía en columna de gel de sílice normal, pero el problema fue resuelto utilizando sílice flash.

El método es asimismo aplicable a fluoroalcanos que contienen algún tipo de funcionalidad. La entradas 4 y 5 de la tabla 12 son un aval de esta afirmación. En ellas se puede ver que la reacción de los fluoroéteres **24d** y **24e** conduce a los productos esperados con buenos rendimientos. Si se procede a la desprotección de los éteres, se obtendrían los alcoholes correspondientes. Por lo que antecede, se puede concluir que el método resulta conveniente para la desfluoración de fluoroalcoholes protegidos.

## Ruptura reductiva de enlaces carbono-fluor

Tabla 12. Hidrodesfluoración reductiva de fluoroalcanos **24** usando el aditivo **27**.

Entrada	Fluoroalcano	mmol de <b>27</b> <sup>a</sup>	Producto (no.)	Rto. (%) <sup>b</sup>
1	<b>24a</b>	0.15	 ( <b>32a</b> )	32 (78) <sup>c</sup>
2	<b>24b</b>	0.25	 ( <b>32b</b> )	40 <sup>c</sup>
3	<b>24c</b>	0.25	 ( <b>32c</b> )	79
4	<b>24d</b>	0.15	MeO  ( <b>32d</b> )	46
5	<b>24e</b>	0.15	THPO  ( <b>32e</b> )	86
6	<b>24f</b>	0.30	 ( <b>32a</b> )	28 <sup>c</sup> (24) <sup>c,d</sup>
7	<b>24g</b>	0.30	----- <sup>e</sup>	----- <sup>e</sup>
8	<b>24g</b>	2.00	----- <sup>e</sup>	----- <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Cantidades usadas: fluoroalcano **24** (1 mmol), aditivo **27** (mmol indicados en la tabla), litio (7 mmol), DTBB (0.10 mmol), THF (7 mL). <sup>b</sup> Rendimiento de producto aislado por cromatografía flash (gel de sílice, hexano) basado en el producto de partida **24**. <sup>c</sup> Rendimiento determinado por CG cuantitativa, usando el alcano producto y *n*-dodecano (patrón interno), comercialmente asequibles en la determinación de los factores de respuesta. <sup>d</sup> Entre paréntesis, rendimiento de 1-fluorononano hallado por CG cuantitativa usando 1-fluorononano y *n*-dodecano (patrón interno), comercialmente asequibles en la determinación de los factores de respuesta. <sup>e</sup> No hubo reacción.

## Capítulo 1. Discusión de resultados.

---

Por otro lado, la desfluoración de difluoruros tales como los de las tres últimas entradas de la tabla 12, **24f** y **24g**, no resulta tan útil. El 1,9-difluoruro se desfluora en el tiempo de reacción predeterminado, pero lo hace solo parcialmente utilizando la misma cantidad de aditivo **27** para cada átomo de flúor que para el caso del fluoruro **24a**, detectándose en el crudo de reacción la presencia tanto del producto de reducción total, el nonano, como del de reducción parcial, el 1-fluorononano. La utilización de 1,1-difluorononano no dio un resultado positivo y el producto de partida se recuperó intacto. Se puede asumir que en este caso tiene lugar la formación de un quelato del tipo **26** (figura 7) en el que cada átomo de flúor está coordinado a sólo uno de silicio, lo que parece ser insuficiente para activar el enlace carbono-flúor de forma adecuada. Incluso, se intentó la litiación utilizando 2 equiv. del aditivo **27** (tabla 12, entrada 8), pero el resultado de la reacción no varió.



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

## **CAPÍTULO 2.**

# **GENERACIÓN DE ORGANOLÍTICOS POR ADICIÓN DE LITIO A DOBLES ENLACES CARBONO-CARBONO.**



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

## **2.1. Antecedentes bibliográficos.**





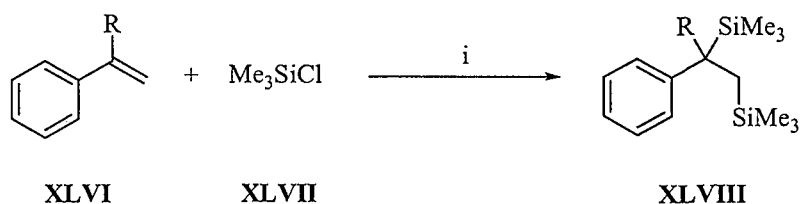
Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

## Adición de litio a dobles enlaces.

Como ya se ha comentado en los antecedentes bibliográficos generales, existe un método poco común para acceder a compuestos organolíticos que consiste en la adición de litio metal a dobles enlaces. Sin embargo, no resulta una reacción sencilla de llevar a cabo, presentando sus mayores éxitos con compuestos capaces de estabilizar la carga negativa generada.

### 2.1.1. Litiación de dobles enlaces conjugados: estireno y derivados.

La litiación de estireno ha sido poco estudiada. Hasta el momento, en la bibliografía sólo se puede encontrar un trabajo en el que se hace reaccionar estireno y  $\alpha$ -metilestireno con litio, obteniéndose el compuesto difuncionalizado **XLVIII** tras reacción con clorotrimetilsilano como electrófilo<sup>70</sup> (Esquema XXIX).



(R = H, Me)

**Esquema XXIX.** *Reactivos y condiciones:* i) Na o Li, THF, 30-40°C.

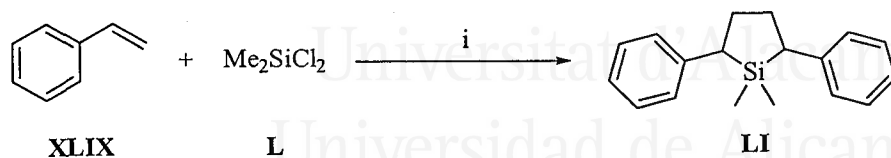
Esta reacción también fue llevada a cabo con naftalenuro de litio, obteniéndose en ambos casos los productos de disililación indicados. En estas reacciones se comprobó que el clorotrimetilsilano reaccionaba unas 250 veces más rápido que el estireno con el organolítico previamente generado,<sup>71</sup> por lo que la reacción de polimerización se da en poca extensión y se puede minimizar utilizando una relación molar entre el clorotrimetilsilano y el estireno de 4:1. También en el mismo trabajo se llevó a cabo la transformación representada en el esquema XXX. En esta

<sup>70</sup> Weyenberg, D. R.; Toporcer, L. H.; Bey, A. E. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 4096.

<sup>71</sup> Bey, A. E.; Weyenberg, D. R. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2436.

## Capítulo 2. Introducción y antecedentes bibliográficos.

ocasión, una ciclación intramolecular nos conduce al producto **LI**, con buenos rendimientos.



**Esquema XXX.** *Reactivos y condiciones:* i) Na o Li, THF, 40-50°C.

También se conoce un ejemplo en el que se hace reaccionar estilbeno con litio,<sup>72</sup> produciéndose el dianión correspondiente, que es capaz de reaccionar con haluros de alquilo, pero proporcionando mezclas complejas.

Los estirenos  $\beta$ -sustituídos también fueron objeto de estudio,<sup>73</sup> y se encontraron los productos que resultan de la hidrólisis de los correspondientes dianiones dímeros, producidos por intercambio hidrógeno-litio.

Por otro lado, el compuesto cuyo proceso de litiación se ha estudiado con mayor profundidad es el 1,1-difeniletileno. Este sistema proporciona el dímero (1,1,4,4-tetrafenil-1,4-butadiílo),<sup>74</sup> formado por acoplamiento de los iones-radicales previamente formados, proceso ya descrito con anterioridad por *Schlenk*.<sup>75</sup>

### 2.1.2. Adición de litio a vinilsilanos.

La presencia de un átomo de silicio junto a un doble enlace permite la generación de un compuesto organolítico por adición de litio metal a dicho doble enlace. Este hecho se ha explicado gracias al

<sup>72</sup> Smith, J. G.; Oliver, E.; Boettger, T. J. *Organometallics* **1983**, *2*, 1577.

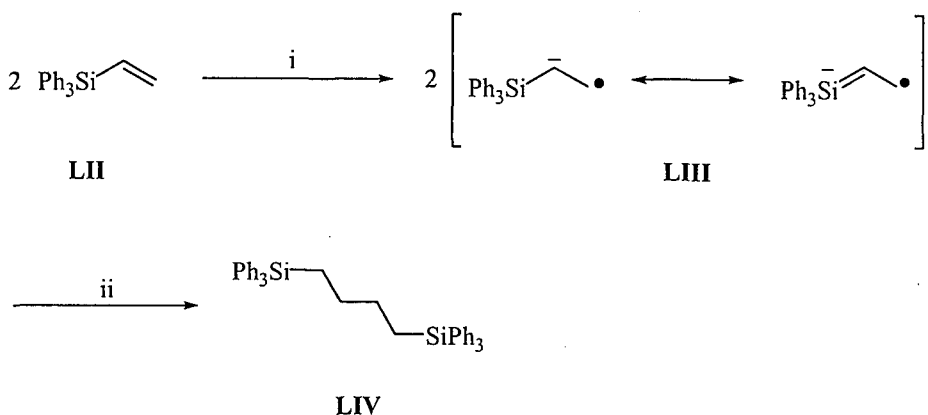
<sup>73</sup> Schade, P.; Schäfer, T.; Müllen, K.; Bender, D.; Knoll, K.; Bronstert, K. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2833.

<sup>74</sup> Reed, P. J.; Urvin, J. R. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *39*, 1.

<sup>75</sup> a) Schlenk, W.; Bergmann, E. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *463*, 1; b) Schlenk, W.; Bergmann, E. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1930**, *479*, 58, 78.

## Adición de litio a dobles enlaces.

llamado efecto  $d_{\pi}-p_{\pi}$ , en virtud del cual es posible la interacción entre los orbitales p del carbono y los orbitales d con simetría  $\pi$  del silicio, lo cual permite la deslocalización de la carga generada, estabilizándose de este modo el organolítico buscado. Es por tanto posible llevar a cabo la transformación indicada en el esquema XXXI,<sup>76</sup> en el cual el trifenilvinilsilano es tratado con un equivalente de litio metal a  $-75^{\circ}\text{C}$ , precipitando un sólido ligeramente amarillo que, tras hidrólisis ácida en condiciones suaves, proporciona como producto mayoritario el compuesto **LIV**, que es el producto derivado del acoplamiento de *Schlenk*.<sup>75</sup>



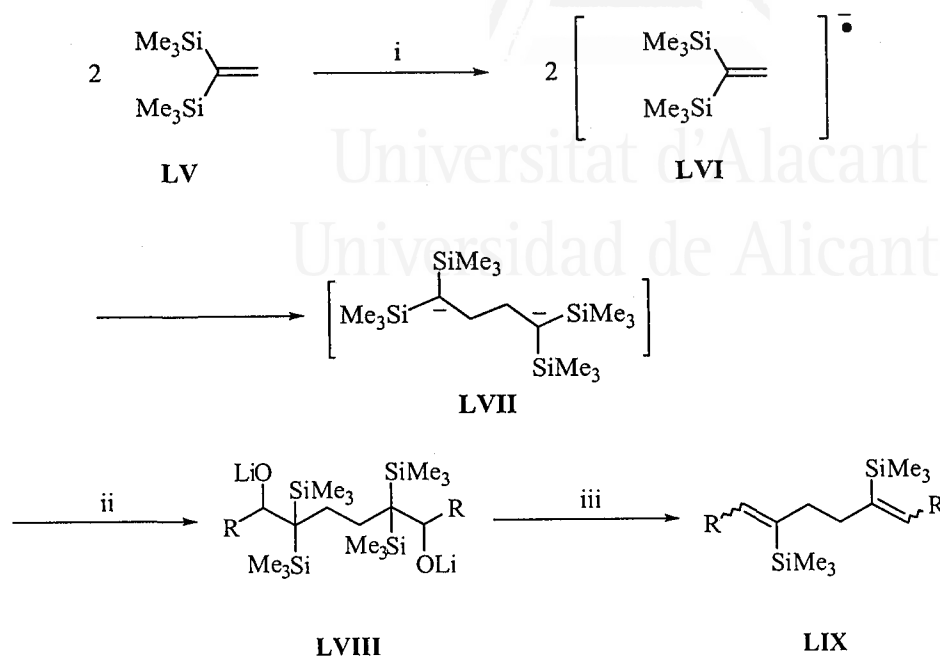
**Esquema XXXI.** *Reactivos y condiciones:* i) 2 Li, THF,  $-75^{\circ}\text{C}$ . ii)  $\text{H}_3\text{O}^+$ .

También se conoce el caso de la preparación del producto de reacción análogo a **LIV** a partir de trimetilsililetileno. Pero, en esta ocasión, el dianión formado pudo ser atrapado con distintos electrófilos.<sup>77</sup> El esquema XXXII pone de relieve un ejemplo de esta transformación.

<sup>76</sup> Eisch, J. J.; Beuhler, R. J. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2876.

<sup>77</sup> Kira, M.; Hino, T.; Kubota, Y.; Matsuyama, N.; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6939.

Capítulo 2. Introducción y antecedentes bibliográficos.



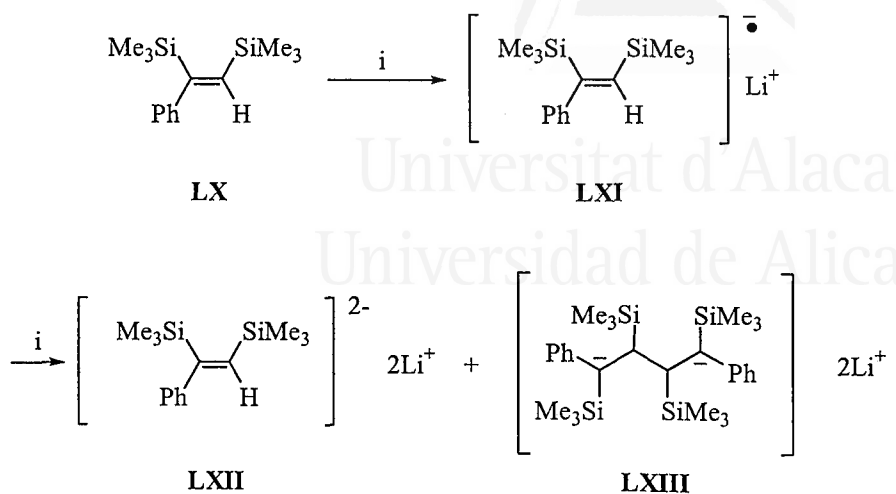
**Esquema XXXII.** *Reactivos y condiciones:* i) Li, THF, 25°C. ii) RCHO. iii) H<sub>2</sub>O.

En los últimos pasos de la transformación anterior se emplean diferentes aldehídos como electrófilos bajo condiciones diversas, para después obtener por calentamiento las correspondientes olefinas con buenos rendimientos.

Finalmente, se han realizado trabajos con el compuesto LX (esquema XXXIII), el cual es tratado con litio metal en THF deuterado, llegándose a los productos LXII y LXIII, que son estudiados por resonancia magnética nuclear, determinándose las estructuras que dichos compuestos presentan.<sup>78</sup>

<sup>78</sup> Böhler, B.; Hüls, D.; Günther, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8719.

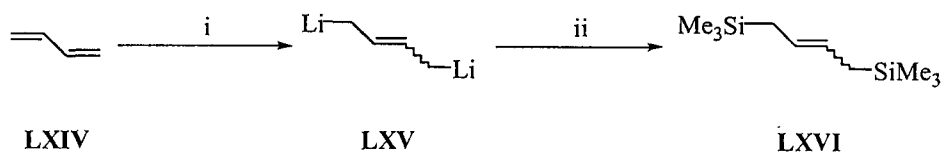
## Adición de litio a dobles enlaces.



**Esquema XXXIII.** Reactivos y condiciones: i) Li,  $d^8$ -THF, 25°C.

### 2.1.3. Otras adiciones: generación de especies polilitiadas.<sup>79</sup>

Un caso parecido al del estireno lo encontramos en la litiación del 1,3-butadieno,<sup>80</sup> el cual, tratado con dos equivalentes de litio, proporciona la correspondiente especie dilitiada LXV, (esquema XXXIV). La reacción posterior con clorotrimetilsilano conduce al compuesto disililado LXVI.



**Esquema XXXIV.** Reactivos y condiciones: i) 2 Li, THF. ii)  $\text{Me}_3\text{SiCl}$ .

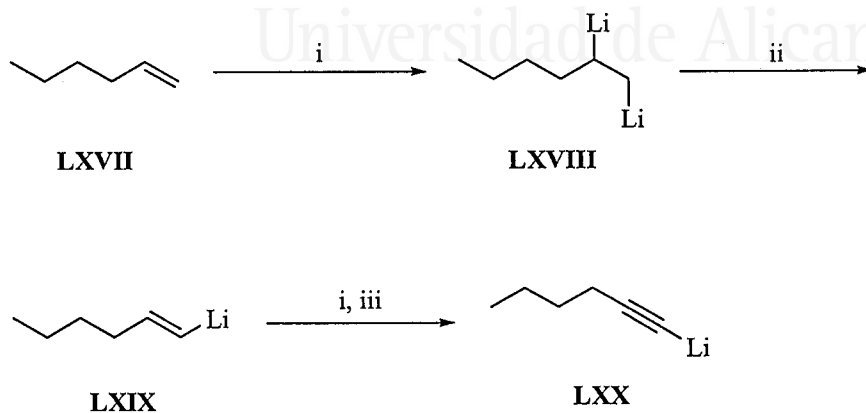
La adición de litio a dobles enlaces no activados es también posible, aunque las especies dilitiadas se obtienen como intermedios, sin

<sup>79</sup> Revisión: Foubelo, F.; Yus, M. *Trends Org. Chem.* **1998**, 7, 1.

<sup>80</sup> a) Meagher, T. P.; Shechter, H. *J. Org. Chem.* **1998**, 33, 4193. b) Weyenberg, D. R.; Toporder, L. H.; Nelson, L. E. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 1975.

## Capítulo 2. Introducción y antecedentes bibliográficos.

llegar a capturarse como tales.<sup>81</sup> La preparación de compuestos dilitiados a partir de 1-alquenos en condiciones relativamente suaves fue realizada por Peterson,<sup>82</sup> obteniendo como productos mayoritarios los alquínilitios **LXX** a través de sucesivas adiciones de litio y eliminaciones de hidruro de litio (esquema XXXV):



**Esquema XXXV.** Reactivos y condiciones: i) 2 Li, THF. ii) -LiH. iii) -2 LiH.

<sup>81</sup> Maercker, A.; Theis, M. En *Topics in Current Chemistry*; Dewar, M. J. S.; Dunitz, J. D.; Hafner, K.; Heibronner, E.; Itô, S.; Lehn, J.-M.; Niedenzu, K.; Raymond, K. N.; Rees, C. W.; Vögtle, F.; Wittig, G. Eds.; Springer-Verlag: Berlin, 1987; p. 31.

<sup>82</sup> Skinner, D. L.; Peterson, D. J.; Logan, T. J. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 105.



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

## **2.2. Discusión de resultados.**





Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

## Adición de litio a estireno y derivados.

---

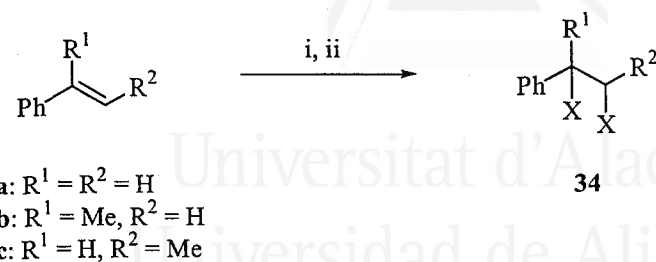
En la introducción de este capítulo se puede ver que, en efecto, la generación de un compuesto organolítico a partir de una olefina es un proceso conocido, pero poco desarrollado, ya que los pocos trabajos encontrados se centran en la búsqueda de estos organolíticos, pero sin ahondar prácticamente en las posibilidades sintéticas del método. Con este hecho en mente, resulta pues interesante avanzar un poco más en la investigación acerca de cuáles son las posibilidades sintéticas que la litiación de olefinas nos puede proporcionar.

### 2.2.1. Adición de litio al doble enlace del estireno y derivados.

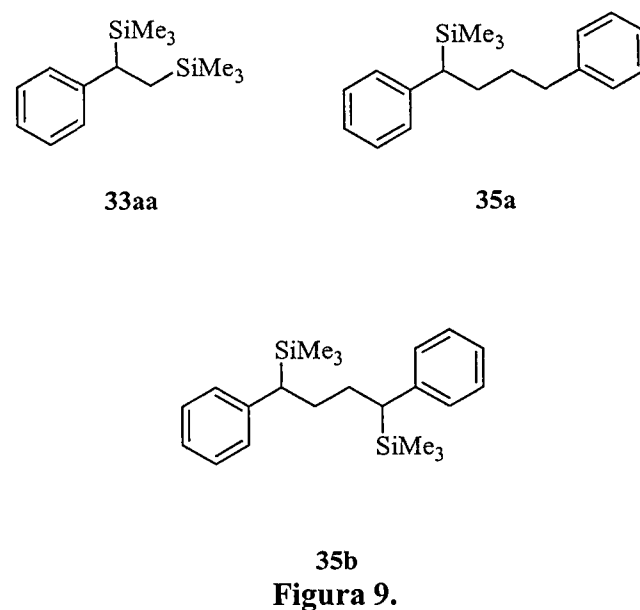
El tema fue abordado en primera instancia a través de la litiación de una olefina pobre en electrones como es el estireno **33a** (esquema 21). El tratamiento del estireno con litio en exceso y una cantidad catalítica de DTBB usando 2.4 equivalentes de clorotrimetilsilano como electrófilo (condiciones tipo Barbier) dio como resultado una mezcla de productos en la que fueron detectados por espectrometría de masas el producto de diadición **34aa** y otros productos de dimerización que según espectrometría de masas, podrían ser los compuestos **35a** y **35b** indicados en la figura 9. Aunque el producto de diadición esperado fue mayoritario, cantidades apreciables de los productos **35** fueron detectadas. Esta reacción fue llevada a cabo adicionando el sustrato sobre la mezcla de litio, DTBB y electrófilo. El sustrato fue adicionado de manera lenta (1h), con objeto de minimizar posibles polimerizaciones.

El incremento de la cantidad de electrófilo hasta 3 equivalentes y el aumento del tiempo de adición del sustrato a 2 h permitió obtener el producto **34aa** de forma prácticamente exclusiva con un rendimiento del 70% (entrada 1, tabla 13), sin que fueran detectados por CG-EM los productos de dimerización **35**.

Capítulo 2. Discusión de resultados.



**Esquema 21.** *Reactivos y condiciones:* i) Li, DTBB (5% molar),  $\text{E}^+$  (relación molar 1:3), THF,  $-78$  a  $0^\circ\text{C}$ ; ii)  $\text{H}_2\text{O}$ .



Este procedimiento, que se puede considerar como una modificación del método Barbier, fue impracticable cuando se quisieron usar como electrófilos compuestos carbonílicos. En este último caso se empleó un procedimiento tipo Barbier clásico, es decir, con adición conjunta del sustrato y el electrófilo sobre la suspensión de litio y DTBB. La reacción llevada a cabo de esta manera dio lugar a una mezcla de reacción diferente en función del electrófilo empleado, pero en la que siempre estaba presente el producto de diadición

## Adición de litio a estireno y derivados.

correspondiente **34** junto con productos de monoación. Los productos de monoación **2f** y **36** (monoación en  $\alpha$ ) y **37** (monoación en  $\beta$ ) están dibujados en la figura 10. En la tabla 13 aparecen, junto a los rendimientos de los productos de diación, los rendimientos de los correspondientes productos de monoación y las proporciones relativas en las que fueron obtenidos. Como se puede observar, el producto de monoación en  $\beta$  siempre predomina frente al  $\alpha$  siendo en algunos casos el único producto de monoación detectado (tabla 12, entradas 8 y 9).

**Tabla 13.** Dilitación de estireno y derivados. Preparación de los compuestos **34**.

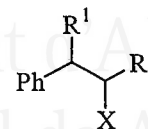
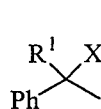
Entrada	Sustrato	E <sup>+</sup>	Compuesto <b>33</b>				
			No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	E	Rto (%) <sup>a</sup>
1	<b>33a</b>	Me <sub>3</sub> SiCl	<b>34aa</b>	H	H	Me <sub>3</sub> Si	70 [- <sup>b</sup> ]
2	<b>33a</b>	Me <sub>2</sub> CO	<b>34ab</b>	H	H	Me <sub>2</sub> COH	33 [33 (1:2.3)]
3	<b>33a</b>	Et <sub>2</sub> CO	<b>34ac</b>	H	H	Et <sub>2</sub> COH	51 [19 (1:2.7)]
4	<b>33a</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	<b>34ad</b>	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> COH	50 [47 (1:3.3)]
5	<b>33a</b>	Pr <sup>n</sup> <sub>2</sub> CO	<b>34ae</b>	H	H	Pr <sup>n</sup> <sub>2</sub> COH	55 [40 (1:5)]
6	<b>33b</b>	Me <sub>3</sub> SiCl	<b>34ba</b>	Me	H	Me <sub>3</sub> Si	90 [- <sup>b</sup> ]
7	<b>33b</b>	Pr <sup>n</sup> <sub>2</sub> CO	<b>34bb</b>	Me	H	Pr <sup>n</sup> <sub>2</sub> COH	38 [32 (1:1.7)]
8	<b>33c</b>	Me <sub>3</sub> SiCl	<b>34ca</b>	H	Me	Me <sub>3</sub> Si	43 [5 <sup>c</sup> ]
9	<b>33c</b>	Pr <sup>n</sup> <sub>2</sub> CO	<b>34cb</b>	H	Me	Pr <sup>n</sup> <sub>2</sub> COH	10 <sup>c</sup> [47 <sup>d</sup> ]

<sup>a</sup> Rendimiento de producto aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) basado en el producto de partida **33**. Entre corchetes, rendimiento global obtenido para los productos de monoación (**2f**, **36**) + **37**; entre paréntesis, relación entre ambos productos obtenida por CG-EM. <sup>b</sup> Los correspondientes productos de monoación no se detectaron ni por CG-EM ni por <sup>1</sup>H RMN. <sup>c</sup> Fue obtenida una mezcla 2.3:1 de diastereoisómeros (CG-EM). <sup>d</sup> Rendimiento correspondiente al producto **37cb**. El producto de  $\alpha$ -monoación no fue detectado ni por CG-EM ni por <sup>1</sup>H RMN. <sup>e</sup> Rendimiento correspondiente al producto **37ca**. El producto de  $\alpha$ -monoación no fue detectado ni por CG-EM ni por <sup>1</sup>H RMN.

Los productos de diación **34** se pudieron purificar fácilmente por cromatografía en columna. Sin embargo, los productos de

## Capítulo 2. Discusión de resultados.

monoación no fueron fácilmente separados entre sí, dado que sus propiedades cromatográficas son realmente similares.



**2fc:** R<sup>1</sup> = H, X = Me<sub>2</sub>COH

**2fd:** R<sup>1</sup> = H, X = Et<sub>2</sub>COH

**2fe:** R<sup>1</sup> = H, X = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>COH

**2ff:** R<sup>1</sup> = H, X = Me<sub>3</sub>Si

**2fg:** R<sup>1</sup> = H, X = Pr<sup>n</sup><sub>2</sub>COH

**36:** R<sup>1</sup> = Me, X = Pr<sup>n</sup><sub>2</sub>COH

**37aa:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, X = Me<sub>3</sub>Si

**37ab:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, X = Me<sub>2</sub>COH

**37ac:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, X = Et<sub>2</sub>COH

**37ad:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, X = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>COH

**37ae:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, X = Pr<sup>n</sup><sub>2</sub>COH

**37bb:** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H, X = Pr<sup>n</sup><sub>2</sub>COH

**37ca:** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me, X = Me<sub>3</sub>Si

**37cb:** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me, X = Pr<sup>n</sup><sub>2</sub>COH

**Figura 10.**

Cuando se utilizó pivaldehído como electrófilo en la litiación de estireno **33a** se obtuvo una mezcla de diastereómeros en proporción 1.5:8:6, determinada por cromatografía de gases. El producto de diadición se encontraba presente en muy baja proporción y no pudo ser aislado.

Además del estireno, se probaron algunos derivados metilados del mismo (entradas 6-9 en la tabla 13). La reacción con el  $\alpha$ -metilestireno, **33b**, rindió el producto de diadición **34ba** con un rendimiento muy elevado en el caso de utilizar como electrófilo clorotrimetilsilano, sin que pudiera ser detectado ningún otro producto secundario (entrada 6, tabla 13). En la reacción con 4-heptanona, el producto de diadición **34bb** fue el mayoritario, encontrándose además los correspondientes productos de monoación **36** y **37bb** (figura 10). La reacción de  $\beta$ -metilestireno **33c** con clorotrimetilsilano proporcionó el producto de diadición, **34ca** en una proporción de diastereoisómeros que no fue determinada, y fue hallada también muy poca cantidad del

## Adición de litio a estireno y derivados.

producto de monoadición **37ca**. En este último caso, sólo se encontró el producto de monoadición en la posición  $\beta$  **37ca**. Cuando se hizo reaccionar el  $\beta$ -metilestireno con 4-heptanona como electrófilo, el producto mayoritario de la reacción fue el de monoadición en la posición  $\beta$  **37cb** (figura 10) sin encontrarse su isómero. Solo un pequeño porcentaje del producto de diadición pudo ser aislado (entrada 9, tabla 13)

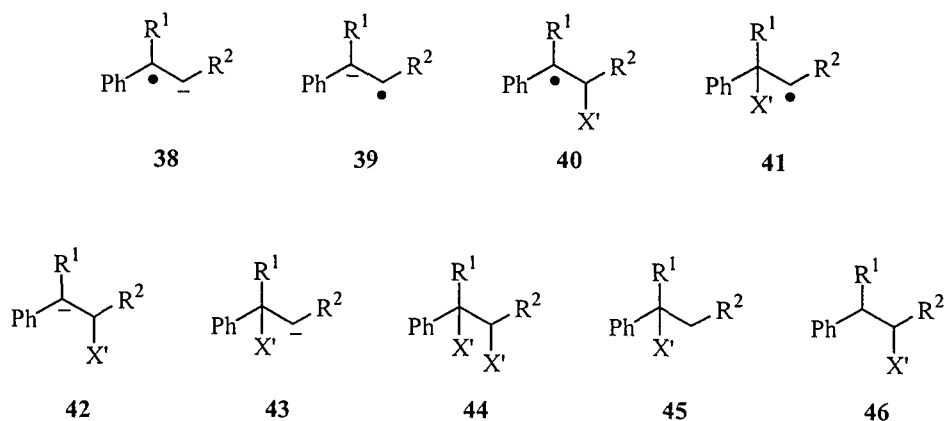


Figura 11.

Teniendo en cuenta estos resultados cabe la posibilidad de establecer cuál es el posible desarrollo de la reacción a través de sus diferentes intermedios (figura 11). En primer lugar se formarían los aniones radicales **38** y **39**, por transferencia del primer electrón, que, en presencia del electrófilo, evolucionarían hacia los radicales **40** y **41**, respectivamente. Estos dos últimos radicales podrían llegar a captar un segundo electrón, con lo que se llegaría a los aniones **42** y **43**, respectivamente. La reacción de cualquiera de ellos con una segunda molécula de electrófilo daría lugar al precursor de los productos de diadición, **44**, mientras que la captura de un protón del medio de reacción por parte de los intermedios **42** y **43** conduciría a la formación de los precursores de los productos de monoadición (intermedios **45** y **46**). Como es fácil de entender, la protonación del intermedio **42** conduce a la formación del producto de monoadición en  $\beta$ , y dado que tanto este anión como su radical precursor **40** son más estables que sus

## Capítulo 2. Discusión de resultados.

---

respectivos isómeros **43** y **41**, es razonable admitir que este camino de reacción sea el preferido y los productos de monoación en  $\beta$  sean obtenidos preferentemente frente a los productos de monoación en  $\alpha$ . Especialmente acusado resulta este hecho cuando se trabaja con el  $\beta$ -metilestireno ya que en este caso debe generarse un anión secundario **43** ( $R^1 = H$ ,  $R^2 = Me$ ) para la formación del producto de monoación en  $\alpha$ , con lo que es de suponer que este camino estará energéticamente desfavorecido, dada la inestabilidad de estos aniones. En efecto, los productos de monoación en  $\alpha$  no son observados y los productos de diación se obtuvieron con rendimientos moderados.



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

## **PARTE EXPERIMENTAL.**





Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

## 1. General.

Las reacciones en las que participa un compuesto organolítico se llevaron a cabo en atmósfera inerte de argón, para lo que hubo que secar completamente y evacuar todo el material de vidrio que se utilizó.

Las mezclas frigoríficas que permitieron obtener bajas temperaturas de reacción se consiguieron a partir de un baño de acetona enfriado con nitrógeno líquido.

El litio en polvo fue preparado a partir de litio en gránulos comercialmente asequible (99%, high sodium content, Aldrich) usando un molino de impacto (marca: IKA MF 10) con un filtro de estaño de 2 mm que contiene agujeros de 1.5 mm. Los gránulos de litio fueron pasados a través del molino bajo una atmósfera de argón y lubricados con silicona. La adición fue realizada con lentitud para evitar la agregación de los gránulos. El aceite de silicona debe ser añadido constantemente para evitar que el sistema se seque. El litio en polvo es recogido en suspensión y la silicona es eliminada primero por decantación y posteriormente por lavados con hexano seco. El litio en polvo obtenido fue entonces secado a vacío (0.1 Torr.) y almacenado bajo atmósfera de argón. El aceite de silicona fue calentado previamente a 200°C y a presión reducida (0.1 Torr.). El hexano se refluó sobre sodio antes de su utilización.

### 1.1. Disolventes y reactivos.

El disolvente empleado en las litiaciones es THF; el cual fue secado con sodio a reflujo, en presencia de benzofenona o 9-fluorenona como indicador del grado de secado y destilado inmediatamente antes de su utilización. También se utilizó THF seco comercialmente asequible (Acros), con un contenido en agua inferior al 0.1%, tratado y almacenado siempre bajo argón. El diclorometano seco empleado fue obtenido por reflujo en presencia de pentóxido de fósforo y destilado justo antes de su uso.

El resto de disolventes y reactivos se emplearon del mejor grado de pureza comercialmente asequible. El benzaldehído que se utilizó como electrófilo fue previamente destilado y guardado bajo argón.

## 1.2. Instrumentación.

Los espectros de infrarrojo (IR) se registraron en un espectrofotómetro Nicolet Impact 400D de transformada de Fourier. Las muestras se pusieron en forma de film capilar sobre cristales de cloruro de sodio. Para muestras sólidas, se prepararon las correspondientes pastillas de KBr, en una proporción de 1 mg de muestra por cada 150 mg de KBr.

Los espectros de masas (EM) fueron obtenidos en un espectrómetro Shimadzu-500 y en un Agilent 5673 Network utilizando la técnica de impacto electrónico (EI) a 70 eV. Para el caso del Shimadzu-500, las muestras se inyectaron en un cromatógrafo de gases asociado al espectrómetro de masas, que posee una columna de 12 m de longitud, con 0.22 mm de diámetro interno y 0.33 mm de diámetro externo, teniendo una fase estacionaria OV-101, con un espesor de 0.2  $\mu\text{m}$ , y una fase móvil que es helio. Para el caso del Agilent, el cromatógrafo de gases asociado fue un HP 6890.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón ( $^1\text{H}$ -RMN) se efectuaron en un espectrofotómetro Bruker AC-300 de 300 MHz. Las muestras se disolvieron en cloroformo deuterado, y se utilizó TMS como patrón interno, al cual se refieren todos los desplazamientos químicos. Únicamente para el caso de las sales de amonio cuaternarias se utilizó como disolvente metanol- $\text{d}_4$ , dada la insolubilidad de estas sales en  $\text{CDCl}_3$ . En estos casos, el propio disolvente sirvió como patrón interno. Los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono ( $^{13}\text{C}$ -RMN) se registraron a 75 MHz, con muestras también disueltas en cloroformo deuterado. En este caso, es el propio cloroformo el que se utiliza como patrón interno. Para las sales de amonio cuaternarias, metanol- $\text{d}_4$  fue el disolvente utilizado, el cual también sirvió como patrón interno. La asignación de las señales de los espectros de  $^{13}\text{C}$

RMN se hicieron en base a experimentos DEPT. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) vienen dados en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) en Hertzios (Hz).

### 1.3. Cromatografía.

Las cromatografías de capa fina se llevaron a cabo en cromatoplasmas prefabricadas Schleicher & Schuel F1500/LS 254 de 0.2 mm de espesor de gel de sílice 60, sobre soporte de poliéster, con indicador incorporado sensible a una longitud de onda de 254 nm y se visualizaron con una lámpara de dicha longitud de onda. Los valores de  $R_f$  se han medido en estas condiciones. En todos los casos en que esto no fue posible, se utilizó ácido fosfomolibdico como revelador (disolución de 5g de ácido fosfomolibdico en 120 ml de etanol absoluto).

La cromatografía en columna se desarrolló en columnas de vidrio cuya fase estacionaria fue gel de sílice 60 de 63-200 o de 40-63  $\mu\text{m}$  (sílice flash). La fase estacionaria se introdujo en la columna como una papilla preparada con hexano y se utilizó como fase móvil mezclas hexano/acetato de etilo con polaridad creciente.

La cromatografía de gases se realizó en un cromatógrafo de gases HP-5890, conectado a un registrador-integrador HP 3390A. Se impusieron las siguientes condiciones: detector FID, el gas portador es nitrógeno (2 ml/min), 12 psi de presión en el inyector, 270°C de temperatura en el bloque del inyector y 300°C en el bloque del detector, se utilizó un volumen de muestra inyectado de 1  $\mu\text{l}$ , y una velocidad de registro de 5 mm/min. El programa de temperatura comenzó con 3 minutos a una temperatura inicial de 60°C, a no ser que se indique lo contrario, produciéndose a continuación el calentamiento con un gradiente de 15°C/min., hasta alcanzar los 270°C de temperatura final. La columna utilizada fue del tipo WCOT de vidrio de sílice, de 12 m de longitud y 0.22 mm de diámetro interno, siendo la fase estacionaria OV-101, con un espesor de 0.2  $\mu\text{m}$ . Los tiempos de retención  $t_r$  (minutos) son válidos para estas condiciones.

## 2. Descripción de las experiencias. Capítulo 1.

### 2.1. Obtención de los carbonatos.

**2.1.1. Obtención de los carbonatos 1b, 1d, 1e.** Sobre una disolución del alcohol correspondiente (10 mmol) en THF seco (40 ml), en atmósfera de argón, se adicionó gota a gota *n*-BuLi (11 mmol, 6.9 ml de disolución 1.6 M en hexano). Transcurridos 15 min, se adicionó dicarbonato de di-*t*-butilo (para los carbonatos **1b** y **1d**) o cloroformiato de bencilo (para **1e**) (10 mmol) disuelto en THF seco (10 ml) y la mezcla se agitó 2 h a temperatura ambiente. La reacción se hidrolizó con H<sub>2</sub>O (6 ml), se acidificó con HCl 2M (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La reunión de las fases orgánicas se lavó sucesivamente con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml), H<sub>2</sub>O (5 ml), y disolución saturada de NaCl (5 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras filtración y evaporación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) obteniéndose los carbonatos esperados con los rendimientos que se indican: 87% (**1b**), 87% (**1d**), 61% (**1e**).

**Carbonato de alilo y *t*-butilo (1b).**<sup>83</sup> Aceite incoloro; *t*<sub>r</sub> 4.0;  $\nu$  (film) 3087, 1650 (C=CH), 1742 (C=O), 1276 cm<sup>-1</sup> (CO);  $\delta$ <sub>H</sub> 1.49 (9H, s, Me<sub>3</sub>C), 4.54-4.57 (2H, m, CH<sub>2</sub>O), 5.22-5.37 (2H, m, CH<sub>2</sub>=C), 5.87-6.00 (1H, m, CH=C);  $\delta$ <sub>C</sub> 27.7 (3C, Me<sub>3</sub>C), 67.5 (CH<sub>2</sub>O), 82.1 (CMe<sub>3</sub>), 118.45 (CH<sub>2</sub>=C), 131.95 (CH=CH<sub>2</sub>), 153.25 (C=O); m/z 102 (M<sup>+</sup>-56, 5%), 57 (66), 43 (33), 41 (100).

**Carbonato de geranilo y *t*-butilo (1c).** Aceite incoloro; *R*<sub>f</sub> 0.49 (hexano/acetato de etilo: 9/1); *t*<sub>r</sub> 11.9;  $\nu$  (film) 1740 (C=O), 1664 (C=C), 1277, 1254 cm<sup>-1</sup> (CO);  $\delta$ <sub>H</sub> 1.49 (9H, s, Me<sub>3</sub>C), 1.60 (3H, s, MeC=CHCH<sub>2</sub>O), 1.67, 1.68 (3H cada uno, 2s, Me<sub>2</sub>C=C), 2.02-2.11 (4H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.59 (2H, d, *J* = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>O), 5.09, 5.37 (1H cada uno, 2m, 2 x CH=C);  $\delta$ <sub>C</sub> 16.45, 17.6 (Me<sub>2</sub>C=C), 25.6 (MeC=C), 26.2, 39.5 (2

<sup>83</sup> Goux, C.; Lhoste, P.; Sinou, D. *Synlett* 1992, 725.

x CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 27.75 (3C, Me<sub>3</sub>C), 63.7 (CH<sub>2</sub>O), 81.75 (CMe<sub>3</sub>), 118.0, 123.7 (2 x CH=C), 131.75, 142.45 (2 x CH=C), 153.6 (C=O); m/z 196 (M<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>, < 1%), 120 (12), 93 (29), 81 (24), 80 (20), 69 (100), 67 (29), 59 (11), 57 (55), 55 (12), 53 (15), 44 (20), 43 (17), 41 (72). HRMS: M<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>, encontrado 196.1073. C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> requiere 196.1099.

**Carbonato de dibencilo (1d).**<sup>84</sup> Aceite incoloro; R<sub>f</sub> 0.50 (hexano/acetato de etilo: 4/1); t<sub>r</sub> 14.0; ν (film) 3091, 3066, 3035, 1587, 1498 (C=CH), 1746 (C=O), 1264 cm<sup>-1</sup> (CO); δ<sub>H</sub> 5.16 (4H, s, 2 x CH<sub>2</sub>), 7.31-7.39 (10H, m, ArH); δ<sub>C</sub> 69.65 (2C, 2 x CH<sub>2</sub>), 128.25 (4C), 128.5 (6C), 135.15 (2C) (ArC), 155.0 (C=O); m/z 180 (M<sup>+</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>, 29%), 107 (63), 92 (37), 91 (100), 79 (60), 77 (32), 65 (39), 51 (22).

**2.1.2. Obtención de los carbonatos 1c y 1f.**<sup>36</sup> Sobre una disolución de DMAP (4 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se adicionó el alcohol correspondiente (10 mmol), y posteriormente el dicarbonato de di-*t*-butilo (15 mmol) disuelto en acetonitrilo (10 ml), siempre a temperatura ambiente. La mezcla se agitó toda una noche, tras lo cual se procedió a la evaporación del disolvente. El crudo de reacción obtenido se disolvió en acetato de etilo (30 ml), y se lavó sucesivamente con H<sub>2</sub>O (2 x 5 ml) y disolución saturada de NaCl (5 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a vacío. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) obteniéndose los carbonatos esperados con los rendimientos que se indican: 50% (1c), 82% (1f).

**Carbonato de bencilo y *t*-butilo (1c).**<sup>85</sup> Aceite incoloro; R<sub>f</sub> 0.53 (hexano/acetato de etilo: 4/1); t<sub>r</sub> 10.0; ν (film) 3066, 3034, 1498 (C=CH), 1740 (C=O), 1277, 1255 cm<sup>-1</sup> (CO); δ<sub>H</sub> 1.49 (9H, s, Me<sub>3</sub>C), 5.09 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 7.25-7.47 (5H, m, ArH); δ<sub>C</sub> 27.7 (3C, Me<sub>3</sub>C), 68.65 (CH<sub>2</sub>), 82.15 (CMe<sub>3</sub>), 128.2 (2C), 128.25, 128.45 (2C), 135.6 (ArC), 153.4 (C=O); m/z 208 (M<sup>+</sup>, < 1%), 108 (15), 107 (17), 91 (85), 90 (12), 79 (14), 77 (10), 57 (100), 56 (16), 51 (11), 41 (38).

<sup>84</sup> Bertolini, G.; Gianfranco, P.; Vergani, B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6031.

<sup>85</sup> Iwasaki, F.; Koyanagi, S.; Tsuda, S. *Jp. Kokai Tokkyo Koho*; J.P. 06,340,590; *Chem. Abstr.* **1995**, *122*, 264629u.

**Carbonato de *sec*-fenetilo y *t*-butilo (1f).** Aceite incoloro;  $R_f$  0.47 (hexano/acetato de etilo: 4/1);  $t_r$  10.0;  $\nu$  (film) 3065, 3034, 1610, 1493 (C=CH), 1740 (C=O), 1275, 1255  $\text{cm}^{-1}$  (CO);  $\delta_H$  1.45 (9H, s,  $\text{Me}_3\text{C}$ ), 1.56 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz, *Me*CH), 5.66 (1H, c,  $J = 6.4$  Hz, *CH*Me), 7.24-7.38 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  22.35 (*Me*CH), 27.7 (3C,  $\text{Me}_3\text{C}$ ), 75.2 (*CH*Me), 81.9 ( $\text{CMe}_3$ ), 125.85 (2C), 127.8, 128.4 (2C), 141.55 (ArC), 152.85 (C=O);  $m/z$  165 ( $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$ , 12%), 122 (17), 121 (23), 107 (23), 105 (84), 104 (78), 103 (13), 79 (42), 78 (25), 77 (56), 57 (100), 56 (36), 55 (10), 52 (10), 51 (39), 50 (15), 44 (45), 43 (90), 41 (72), 40 (11). HRMS:  $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$ , encontrado 165.0553.  $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_3$  requiere 165.0552.

**2.2. Obtención de los carbamatos 6.**<sup>63</sup> Sobre una disolución de cloruro de diisopropilcarbamoilo (826 mg, 5 mmol) y trietilamina (0.7 ml, 5 mmol), en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (5 ml) bajo argon se añadió gota a gota alcohol bencílico (0.52 ml, 5 mmol) para el carbamato **8a** o alcohol *s*-fenetílico (0.6 ml, 5 mmol) para el caso del carbamato **8b**. Tras tener la mezcla con agitación magnética durante 4 días, se añadió acetato de etilo (30 ml) y la mezcla fue lavada con una disolución de HCl 2M (5 ml) y NaOH 2M (5 ml), y secada sobre sulfato de sodio anhidro. La filtración del sólido, la evaporación de los disolventes y la realización de una columna cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) condujo a los carbamatos **6a** y **6b** con rendimientos del 69% y 60%, respectivamente.

***N,N*-Diisopropilcarbamato de bencilo (6a).**<sup>86</sup> Aceite incoloro;  $R_f$  0.51 (hexano/acetato de etilo: 7/3);  $t_r$  11.7;  $\nu$  (film) 3065, 3033, 1586, 1497 (C=CH), 1692  $\text{cm}^{-1}$  (C=O);  $\delta_H$  1.20 (12H, d,  $J = 6.7$  Hz, 4 x Me), 3.88 (2H, m, 2 x CHN), 7.26-7.38 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  20.9 (4C, 4 x Me), 45.85 (2C, 2 x CHN), 66.4 ( $\text{CH}_2$ ), 127.65, 127.8 (2C), 128.3 (2C), 137.05 (ArC), 155.4 (C=O);  $m/z$  235 ( $\text{M}^+$ , 2%), 91 (100), 43 (14), 41 (10).

<sup>86</sup> Hoffman, R.; Ruehl, T. *J. Liebig's Ann. Chem.* **1992**, 725.

***N,N*-Diisopropilcarbamato de *sec*-fenetilo (6b).**<sup>87</sup> Aceite incoloro;  $R_f$  0.49 (hexano/acetato de etilo: 7/3);  $t_r$  11.8;  $\nu$  (film) 3064, 3033, 1586, 1495 (C=CH), 1689  $\text{cm}^{-1}$  (C=O);  $\delta_H$  1.19-1.27 (12H, m, 2 x  $\text{Me}_2\text{CH}$ ), 1.55 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{MeCH}$ ), 3.88 (2H, m, 2 x CHN), 5.85 (1H, c,  $J = 6.7$  Hz, CHO), 7.23-7.38 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  21.0 (4C, 2 x  $\text{Me}_2\text{CH}$ ), 22.8 ( $\text{MeCO}$ ), 45.75 (2C, 2 x CHN), 72.65 (CO), 125.95 (2C), 127.35, 128.3 (2C), 142.8 (ArC), 155.0 (C=O);  $m/z$  249 ( $\text{M}^+$ , 2%), 106 (12), 105 (100), 86 (28), 79 (11), 77 (15), 44 (16), 43 (22), 41 (11).

### 2.3. Litiación catalizada por naftaleno de los carbonatos 1 y de los carbamatos 6. Aislamiento de los productos 2. Procedimiento general.

Sobre una suspensión verde de litio (70 mg, 10 mmol) y naftaleno (27 mg, 0.21 mmol, 10% de la cantidad estequiométrica) en THF seco (5 ml), bajo argón, a 0°C (para los carbonatos alílicos **1a-c**) o a -30°C (para los carbonatos bencílicos **1d-f** y para los carbamatos **6**) se adicionó durante una hora la disolución del carbonato **1** o el carbamato **6** (1.0 mmol) y el electrófilo correspondiente (2.4 mmol). La reacción se agitó a la temperatura indicada (en función del tipo de sustrato empleado) hasta que se hubo completado (CCF ó CG). La mezcla final se hidrolizó con agua (6 ml), se acidificó con HCl 2M (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La reunión de las fases orgánicas se lavó sucesivamente con disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (5 ml), agua (5 ml) y disolución saturada de NaCl (5 ml). Tras secar sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y eliminar el disolvente, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo), rindiendo los productos **2** con los rendimientos indicados en las tablas 1, 2 y 3.

**1-Fenil-3-buten-1-ol (2aa).**<sup>42</sup> Aceite incoloro;  $R_f$  0.30 (hexano/acetato de etilo: 4/1);  $t_r$  8.0;  $\nu$  (film) 3383 (OH), 3063, 3029, 3004, 1640, 1603, 1493, (C=CH), 1045  $\text{cm}^{-1}$  (CO);  $\delta_H$  2.12 (1H, s, OH), 2.43-2.58 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 4.70-4.75 (1H, m, CHO), 5.11-5.19 (2H, m,

<sup>87</sup> Cartens, A.; Hoppe, D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6097.



*Tesis doctoral*

CH<sub>2</sub>=C), 5.73-5.87 (1H, m, CH=C), 7.27-7.34 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  43.8 (CH<sub>2</sub>CO), 73.25 (CO), 118.35 (CH<sub>2</sub>=C), 125.8 (2C), 127.5, 128.35 (2C), 143.8 (ArC), 134.4 (CH=CH<sub>2</sub>);  $m/z$  130 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O, < 1%), 107 (74), 79 (100), 78 (11), 77 (63), 51 (30), 50 (11), 43 (13), 41 (15).

**1-Alilciclohexanol (2ab).**<sup>42</sup> Aceite incoloro;  $R_f$  0.46 (hexano/acetato de etilo: 4/1);  $t_r$  6.8;  $\nu$  (film) 3410 (OH), 3060, 1630 cm<sup>-1</sup> (C=CH);  $\delta_H$  1.39-1.66 (11H, m, 5 x CH<sub>2</sub> anillo y OH), 2.22 (2H, d,  $J$  = 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>C=C), 5.11 (1H, d,  $J$  = 16.4 Hz, 1 x CHH=C), 5.15 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz, 1 x CHH=C), 5.89 (1H, ddt,  $J$  = 16.4, 8.8, 7.4 Hz, CH);  $\delta_C$  22.15 (2C), 25.75, 37.35 (2C) (5 x CH<sub>2</sub> anillo), 46.6 (CH<sub>2</sub>C=C), 70.9 (CO), 118.6 (CH<sub>2</sub>=C), 133.7 (CH);  $m/z$  122 (M<sup>+</sup>-18, < 1%), 99 (100), 81 (72), 55 (24).

**1,1-Difenil-3-buten-1-ol (2ac).**<sup>42</sup> Aceite incoloro;  $R_f$  0.27 (hexano/acetato de etilo: 6/1);  $t_r$  13.6;  $\nu$  (film) 3460 (OH), 3050, 3024 1635, 1598, 1493 cm<sup>-1</sup> (C=CH);  $\delta_H$  2.55 (1H, s ancho, OH), 3.06 (2H, d,  $J$  = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>CO), 5.15 (1H, d,  $J$  = 10.1 Hz, 1 x HHC=C), 5.21 (1H, d,  $J$  = 17.2 Hz, 1 x HHC=C), 5.65 (1H, ddt,  $J$  = 17.2, 10.1, 7.1 Hz, CH=C), 7.17-7.44 (10H, m, ArH);  $\delta_C$  46.65 (CH<sub>2</sub>C=C), 76.85 (CO), 120.35 (CH<sub>2</sub>=C), 125.95 (4C), 126.8 (2C), 128.1 (4C), 146.45 (2C) (ArC), 133.4 (CH=CH<sub>2</sub>);  $m/z$  206 (M<sup>+</sup>-18, < 1 %), 183 (77), 105 (100), 77 (65), 51 (13).

**3-Etil-5-hexen-3-ol (2ad).**<sup>42</sup> Aceite incoloro;  $R_f$  0.57 (hexano/acetato de etilo: 3/1);  $t_r$  4.5;  $\nu$  (film) 3410 (OH), 3060, 1635 cm<sup>-1</sup> (C=CH);  $\delta_H$  0.88 (6H, t,  $J$  = 7.5 Hz, 2 x Me), 1.48 (4H, c,  $J$  = 7.5 Hz, 2 x CH<sub>2</sub>Me), 1.60 (1H, s ancho, OH), 2.21 (2H, d,  $J$  = 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>C=C), 5.11 (1H, d,  $J$  = 17.0 Hz, 1 x HHC=C), 5.12 (1H, d,  $J$  = 10.3 Hz, 1 x HHC=C), 5.80-5.89 (1H, m, CH);  $\delta_C$  7.7 (2C, 2 x Me), 30.9 (2C, 2 x CH<sub>2</sub>Me), 42.85 (CH<sub>2</sub>C=C), 74.15 (CO), 118.25 (CH<sub>2</sub>=C), 133.95 (CH);  $m/z$  99 (M<sup>+</sup>-29, 12 %), 87 (71), 69 (22), 57 (100), 45 (57).

**2,2,4,8-Tetrametil-4-vinil-7-nonen-3-ol (2ca):** (Mezcla de diastereoisómeros 1/0.8):  $R_f$  0.66 (hexano/acetato de etilo: 7/3);  $t_r$  11.1;  $\nu$  (film) 3516 (OH), 3080, 1674, 1634 (C=CH), 1006 cm<sup>-1</sup> (CO);  $\delta_H$  0.97

(9H, s, Me<sub>3</sub>C mayoritario), 1.00 (7.2H, s, Me<sub>3</sub>C minoritario), 1.09 (3H, s, MeCCO mayoritario), 1.13 (2.4H, s, MeCCO minoritario), 1.57-1.67 (7+5,8H, m, Me<sub>2</sub>C y OH mayoritario y minoritario), 1.82-1.92 (2+1.6H, m, CH<sub>2</sub>CMe mayoritario y minoritario) 2.00-2.16 (2+1.6H, m, CH<sub>2</sub>C=C mayoritario y minoritario), 3.08 (1H, s, CHO mayoritario) 3.16 (0.8H, s, CHO minoritario) 5.01-5.12 (3+2.4H, m, CH<sub>2</sub>=CH y CH=C mayoritario y minoritario), 5.84-5.97 (1+0.8H, m C=CHH mayoritario y minoritario); δ<sub>C</sub> 16.2 (0.8C), 17.6 (MeCCO mayoritario y minoritario), 18.4 (2C), 19.85 (1.6C) (Me<sub>2</sub>C mayoritario y minoritario), 25.8 (3C), 28.8 (2.4C) (Me<sub>3</sub>C mayoritario y minoritario), 22.6, 23.0 (0.8C) (CH<sub>2</sub>CCO mayoritario y minoritario), 26.6, 30.5 (0.8C) (CH<sub>2</sub>C=C mayoritario y minoritario), 37.2 (0.8C), 37.6 (CMe<sub>3</sub> mayoritario y minoritario), 46.5, 46.75 (0.8C) (CCO mayoritario y minoritario), 83.3 (0.8C), 83.7 (CO mayoritario y minoritario) 112.1, 113.2 (0.8C) (CH<sub>2</sub>=C mayoritario y minoritario), 124.9 (1+0.8C), 145.5 (0.8C), 145.65 (2 x CH=C mayoritario y minoritario), 131.2, 138.85 (0.8C) (C=CMe<sub>2</sub> mayoritario y minoritario); m/z 206 (M<sup>+</sup>-18, < 1%), 123 (17), 95 (46), 87 (24), 69 (100), 68 (11), 67 (17), 57 (34), 55 (33), 45 (16), 43 (26), 41 (98). HRMS: M<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, encontrado 167.1467. C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub> requiere 167.1436.

**3-Etil-4,8-dimetil-4-vinil-7-nonen-3-ol (2cb).**<sup>45a</sup> Aceite incoloro; R<sub>f</sub> 0.42 (hexano/acetato de etilo: 4/1); t<sub>r</sub> 11.5; ν (film) 3505 (OH), 3080, 1670, 1635 (C=CH), 1109 cm<sup>-1</sup> (CO); δ<sub>H</sub> 0.90, 0.91 (3H cada uno, 2t, J = 7.6 Hz cada uno, 2 x MeCH<sub>2</sub>), 1.04 (3H, s, MeCCO), 1.21-1.83 (13H, m, 2 x CH<sub>2</sub>Me, CH<sub>2</sub>CCO, OH y Me<sub>2</sub>C), 2.04-2.16 (2H, m, CH<sub>2</sub>C=C), 5.02 (1H, dd, J = 17.7, 1.8 Hz, 1 x HHC=C), 5.06-5.12 (1H, m, CH=CMe<sub>2</sub>), 5.18 (1H, dd, J = 11.0, 1.8 Hz, 1 x HHC=C), 5.91 (1H, dd, J = 17.7, 11.0 Hz, HC=CH<sub>2</sub>); δ<sub>C</sub> 9.25, 9.3 (2 x MeCH<sub>2</sub>), 16.95, 17.55, 25.65 (Me<sub>2</sub>C=C y MeCCO), 23.3, 27.1, 27.3, 35.05 (4 x CH<sub>2</sub>), 48.6 (CCO), 77.0 (CO), 114.9 (CH<sub>2</sub>=C), 125.15, 144.25 (2 x CH=C), 131.0 (Me<sub>2</sub>C=C); m/z 195 (M<sup>+</sup>-29, < 1%), 95 (32), 87 (69), 69 (100), 68 (17), 67 (22), 57 (77), 55 (41), 53 (15), 45 (95), 43 (34), 41 (96), 40 (10).

**1-(1,5-Dimetil-1-vinil-4-hexenil)ciclohexanol (2cc).**<sup>88</sup> Aceite incoloro;  $R_f$  0.74 (hexano/acetato de etilo: 7/3);  $t_r$  13.1;  $\nu$  (film) 3488 (OH), 3079, 1634 (C=CH), 1129  $\text{cm}^{-1}$  (CO);  $\delta_H$  1.01 (3H, s, MeCCO), 1.21-2.19 (21H, m,  $(\text{CH}_2)_5\text{CO}$ , OH, 2 x MeC=C,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 5.02 (1H, dd,  $J = 17.5, 1.5$  Hz, 1 x CHH=C), 5.07-5.13 (1H, m, CH=C), 5.20 (1H, dd,  $J = 11.0, 1.5$  Hz, 1 x CHH=C), 5.87 (1H, dd,  $J = 17.7, 11.0$  Hz, CH=CH<sub>2</sub>);  $\delta_C$  16.05, 17.55 (Me<sub>2</sub>C), 27.65 (MeCCO), 21.85, 22.0, 23.35, 25.85, 30.95, 31.7, 34.7 (7 x CH<sub>2</sub>), 47.6 (CCO), 74.8 (CO), 115.3 (CH<sub>2</sub>=C), 125.1, 143.75 (CH=C), 131.05 (C=CH<sub>2</sub>);  $m/z$  218 (M<sup>+</sup>, < 1%), 138 (12), 136 (17), 123 (44), 99 (90), 96 (12), 95 (100), 83 (14), 82 (18), 81 (75), 79 (17), 70 (22), 69 (87), 68 (18), 67 (29), 57 (10), 55 (52), 53 (20), 43 (43), 42 (13), 41 (87).

**Geraniltrimetilsilano (2cd).**<sup>45a</sup>  $R_f$  0.58 (hexano);  $t_r$  9.0;  $\nu$  (film) 1659 (C=CH), 1247  $\text{cm}^{-1}$  (SiMe);  $\delta_H$  -0.01 (9H, s, Me<sub>3</sub>Si), 1.40 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz, CH<sub>2</sub>Si), 1.55, 1.61, 1.68 (3H cada uno, 3s, 3 x MeC=C), 1.98-2.09 (4H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 5.07-5.20 (2H, m, 2 x CH=C);  $\delta_C$  -1.75 (3C, Me<sub>3</sub>Si), 15.7, 17.65, 25.7 (3 x CH<sub>2</sub>), 18.55, 26.85, 39.95 (3 x MeC=C), 120.3, 132.2 (2 x CH=C), 124.6, 131.05 (2 x C=CH);  $m/z$  210 (M<sup>+</sup>, < 6%), 141 (19), 73 (100), 45 (25), 43 (11), 41 (31), 40 (10).

**1-Fenil-3-metil-2-butanol (2da).**<sup>42</sup> Aceite incoloro;  $R_f$  0.38 (hexano/acetato de etilo: 6/1);  $t_r$  9.4;  $\nu$  (film) 3400 (OH), 3050, 3020, 1595, 1485  $\text{cm}^{-1}$  (C=CH);  $\delta_H$  0.99 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz, 2 x Me), 1.60 (1H, s ancho, OH), 1.71-1.77 (1H, m, CHMe), 2.59 (1H, dd,  $J = 13.6, 9.4$  Hz, 1 x HHC), 2.84 (1H, dd,  $J = 13.6, 3.4$  Hz, 1 x HHC), 3.55-3.61 (1H, m, CHO), 7.21-7.33 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  17.35, 18.85 (2 x Me), 33.05 (CHMe), 40.7 (CH<sub>2</sub>), 77.45 (CO), 126.3, 128.5 (2C), 129.3 (2C), 139.15 (ArC);  $m/z$  164 (M<sup>+</sup>, 2 %), 121 (9), 92 (100), 91 (95), 77 (19), 65 (33), 41 (27).

<sup>88</sup> Yanagisawa, A.; Habaue, S.; Yasue, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6130.

**1-Fenil-3,3-dimetil-2-butanol (2db).**<sup>89</sup> Aceite incoloro;  $R_f$  0.47 (hexano/acetato de etilo: 4/1);  $t_r$  9.3;  $\nu$  (film) 3472 (OH), 3084, 3062, 3027, 1604, 1494 (C=CH), 1069  $\text{cm}^{-1}$  (CO);  $\delta_H$  0.99 (9H, s,  $\text{Me}_3\text{C}$ ), 2.46 (1H, dd,  $J = 13.4, 11.0$  Hz, 1x CHH), 2.90 (1H, dd,  $J = 13.4, 1.8$  Hz, 1 x CHH), 3.42 (1H, dd,  $J = 11.0, 1.8$ , CHO), 7.19-7.33 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  25.85 (3C,  $\text{Me}_3\text{C}$ ), 38.35 (2C) ( $\text{CH}_2$  y  $\text{CMe}_3$ ), 80.55 (CO), 126.25 (2C), 128.55 (2C), 129.3, 139.9 (ArC);  $m/z$  178 ( $\text{M}^+$ , < 1%), 121 (18), 103 (17), 92 (100), 87 (25), 69 (26), 65 (16), 57 (22), 45 (27), 43 (19), 41 (46).

**1-Fenil-2-metil-2-propanol (2dc).**<sup>90</sup> Aceite incoloro;  $R_f$  0.63 (hexano/acetato de etilo: 4/1);  $t_r$  7.2;  $\nu$  (film) 3404 (OH), 3062, 3028, 1602, 1493 (C=CH), 1153  $\text{cm}^{-1}$  (CO);  $\delta_H$  1.22 (6H, s, 2 x Me), 2.10 (1H, s, OH) 2.76 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ) 7.09-7.36 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  29.1 (2C, 2 x Me), 49.7 ( $\text{CH}_2$ ), 70.8 (CO), 126.45, 128.15 (2C), 130.4 (2C), 137.7 (ArC);  $m/z$  150 ( $\text{M}^+$ , < 1%), 92 (88), 91 (53), 65 (21), 59 (100), 57 (10), 55 (12), 51 (11), 43 (100), 41 (20), 40 (11).

**3-Bencil-3-pentanol (2dd).**<sup>42</sup> Aceite incoloro;  $R_f$  0.38 (hexano/acetato de etilo: 4/1);  $t_r$  9.6;  $\nu$  (film) 3455 (OH), 3061, 3028, 1603, 1496  $\text{cm}^{-1}$  (C=CH);  $\delta_H$  0.92 (6H, t,  $J = 7.3$  Hz, 2 x Me), 1.45 (4H, c,  $J = 7.3$  Hz, 2 x  $\text{CH}_2\text{Me}$ ), 2.73 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.16-7.32 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  7.95 (2C, 2 x Me), 30.4 (2C, 2 x  $\text{CH}_2\text{Me}$ ), 44.7 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 74.5 (CO), 126.3, 128.1 (2C), 130.55 (2C), 137.5 (ArC);  $m/z$  160 ( $\text{M}^+$ -18, < 1%), 92 (60), 91 (43), 87 (56), 69 (20), 65 (18), 57 (41), 45 (100), 43 (25), 41(33).

**1-Bencilciclohexanol (2de).**<sup>42</sup> Aceite incoloro;  $R_f$  0.30 (hexano/acetato de etilo: 4/1);  $t_r$  11.8;  $\nu$  (film) 3380 (OH), 3080, 3050, 3020, 1600, 1490  $\text{cm}^{-1}$  (C=CH);  $\delta_H$  1.34 (1H, s ancho, OH), 1.38-1.56 (10H, m, 5 x  $\text{CH}_2$  anillo), 2.72 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.18-7.30 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  22.05 (2C), 25.7, 37.2 (2C) (5 x  $\text{CH}_2$  anillo), 48.65 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 71.05

<sup>89</sup> Kirmse, W.; Konrad, W.; Schnitzler, D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3821.

<sup>90</sup> Simpson, J. T.; Torok, D. S.; Worman, R.; Quearry, B. J.; Markey, S. O.; Ziffer, H. J. *Am. Soc. Mass Spectrom.* **1995**, *6*, 148; *Chem. Abstr.* **1995**, *123*, 47018k.

(CO), 126.25, 128.0 (2C), 130.55 (2C), 137.15 (ArC);  $m/z$  190 ( $M^+$ , 1 %), 99 (93), 92 (100), 91 (79), 81 (61), 65 (24), 55 (18).

**2-Fenil-4-metil-3-pentanol (2fa).**<sup>42</sup> Aceite incoloro; (mezcla de diastereoisómeros 1:1):  $R_f$  0.33, 0.28 (hexano/acetato de etilo: 4/1);  $t_r$  9.4, 9.5; diastereoisómero aislado:  $\nu$  (film) 3454 (OH), 3083, 3061, 3026, 1601, 1493  $\text{cm}^{-1}$  (C=CH), 1019 (CO);  $\delta_H$  0.94, 1.03 (3H cada uno, 2d,  $J = 6.7$  Hz cada uno,  $\text{Me}_2\text{CH}$ ), 1.25 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{MeCHPh}$ ), 1.74-1.85 (1H, m,  $\text{CHMe}_2$ ), 2.85 (1H, c,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CHPh}$ ), 3.41-3.45 (1H, m, CHO), 7.15-7.35 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  16.65, 19.95 ( $\text{Me}_2\text{CH}$ ), 19.95 ( $\text{MeCHPh}$ ), 30.1 ( $\text{CHMe}$ ), 42.75 ( $\text{CHPh}$ ), 81.15 (CO), 126.25, 127.6 (2C), 128.5 (2C), 145.15 (ArC);  $m/z$  178 ( $M^+$ , < 1%), 106 (83), 105 (21), 92 (10), 91 (100), 79 (17), 78 (16), 77 (26), 73 (26), 57 (16), 55 (37), 51 (13), 43 (69), 41 (19).

**4-Fenil-2,2-dimetil-3-pentanol (2fb).**<sup>91</sup> Aceite incoloro (Mezcla de diastereoisómeros 1/0.45):  $R_f$  0.44 (hexano/acetato de etilo: 4/1);  $t_r$  10.0 (minoritario), 10.3 (mayoritario);  $\nu$  (film) 3492 (OH), 3084, 3061, 3026, 1602, 1494, (C=CH), 1028  $\text{cm}^{-1}$  (CO);  $\delta_H$  0.83 (4.05H, s,  $\text{Me}_3\text{C}$  minoritario), 0.93 (9H, s,  $\text{Me}_3\text{C}$  mayoritario), 1.30 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{CHMe}$  mayoritario), 1.37 (1.35H, d,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{CHMe}$  minoritario), 2.98-3.06 (1+0.45H, m,  $\text{CHMe}$  mayoritario y minoritario), 3.37-3.43 (1+0.45H, m, CHO mayoritario y minoritario), 7.14-7.33 (5+2.25H, m, ArH mayoritario y minoritario);  $\delta_C$  16.4, 22.4 (0.45C) ( $\text{MeCH}$  mayoritario y minoritario), 26.65 (1.35C), 26.8 (3C) ( $\text{Me}_3\text{C}$  mayoritario y minoritario), 35.85, 41.7 (0.45C) ( $\text{CMe}_3$  mayoritario y minoritario), 36.05 (0.45C), 41.1 ( $\text{CHMe}$  mayoritario y minoritario), 83.0 (0.45C), 83.4 (CO mayoritario y minoritario), 125.95, 126.35 (0.45C), 127.4 (2C), 128.3 (0.90C), 128.4 (2C), 128.85 (0.90C), 144.15 (0.45 C), 148.0 (ArC mayoritario y minoritario);  $m/z$  192 ( $M^+$ , < 1%), 135 (15), 117 (10), 107 (12), 106 (100), 105 (51), 91 (78), 87 (27), 79 (13), 78 (11), 77 (20), 69 (28), 57 (38), 51 (10), 45 (28), 43 (44), 41 (44).

<sup>91</sup> Orellana, G.; Pérez-Ossorio, R.; Quiroga, M. L.; Sánchez-Asiaín, M. P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1987, 679.

**3-Fenil-2-metil-2-butanol (2fc).**<sup>92</sup> Aceite incoloro;  $R_f$  0.55 (hexano/acetato de etilo: 1/1);  $t_r$  8.3;  $\nu$  (film) 3423 (OH), 3083, 3060, 3027, 1601, 1494 (C=CH), 1161  $\text{cm}^{-1}$  (CO);  $\delta_H$  1.17 (6H, s,  $\text{Me}_2\text{C}$ ), 1.31 (1H, s, OH), 1.34 (3H, d,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{MeCH}$ ), 2.79 (1H, c,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CHMe}$ ), 7.19-7.36 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  15.75 ( $\text{MeCH}$ ), 26.95, 28.1 (2 x  $\text{MeCO}$ ), 50.35 (CO), 126.55, 128.05 (2C), 129.0 (2C), 143.33 (ArC);  $m/z$  164 ( $\text{M}^+$ , < 1%), 149 (11), 106 (100), 103 (11), 91 (76), 79 (15), 78 (15), 77 (24), 59 (61), 51 (16), 43 (38), 41 (18).

**3-Etil-2-fenil-3-pentanol (2fd).**<sup>45a</sup> Aceite incoloro;  $R_f$  0.37 (hexano/acetato de etilo: 4/1);  $t_r$  8.3;  $\nu$  (film) 3482 (OH), 3083, 3060, 3027, 1601, 1493 (C=CH), 1124  $\text{cm}^{-1}$  (CO);  $\delta_H$  0.80-0.90 (6H, m, 2 x  $\text{MeCH}_2$ ), 1.09 (1H, s, OH), 1.16-1.43 (2H, m, 1 x  $\text{CH}_2\text{Me}$ ), 1.31 (3H, d,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{MeCH}$ ), 1.57 (2H, c,  $J = 7.4$  Hz, 1 x  $\text{CH}_2\text{Me}$ ), 2.86 (1H, c,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CHMe}$ ), 7.18-7.32 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  7.6, 7.95 (2 x  $\text{MeCH}_2$ ), 15.2 ( $\text{MeCH}$ ), 27.25, 29.05 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 45.4 ( $\text{CHMe}$ ), 75.8 (CO), 126.25, 128.0 (2C), 129.1 (2C), 143.65 (ArC);  $m/z$  174 ( $\text{M}^+ - 18$ , < 1%), 106 (31), 105 (15), 91 (33), 87 (72), 79 (11), 77 (16), 69 (20), 57 (42), 45 (100), 43 (30), 41 (26).

**1-(sec-Fenetil)ciclohexanol (2fe).**<sup>93</sup> Aceite incoloro;  $R_f$  0.50 (hexano/acetato de etilo: 7/3);  $t_r$  11.2;  $\nu$  (film) 3471 (OH), 3082, 3059, 3025, 1602, 1493  $\text{cm}^{-1}$  (C=CH);  $\delta_H$  1.11-1.90 (11H, m, 5 x  $\text{CH}_2$  y OH), 1.31 (3H, d,  $J = 7.2$  Hz, Me), 2.75 (1H, c,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CHMe}$ ), 7.18-7.31 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  14.85 (Me), 21.9 (2C), 25.7, 34.65, 36.05 (5 x  $\text{CH}_2$ ), 49.5 ( $\text{CHMe}$ ), 72.65 (CO), 126.3, 127.95 (2C), 129.1 (2C), 143.4 (ArC);  $m/z$  204 ( $\text{M}^+$ , < 1%), 106 (65), 105 (44), 103 (10), 99 (100), 91 (52), 81 (66), 79 (25), 78 (10), 77 (23), 57 (13), 55 (32), 51 (11), 43 (48), 41 (33).

**(sec-Fenetil)trimetilsilano (2ff).**<sup>45a</sup> Aceite incoloro;  $R_f$  0.51 (hexano);  $t_r$  7.5;  $\nu$  (film); 3081, 3061, 3024, 1602, 1495 (C=CH), 1248, 837  $\text{cm}^{-1}$  (SiMe);  $\delta_H$  0.04 (9H, s,  $\text{SiMe}_3$ ), 1.38 (3H, d,  $J = 7.9$  Hz, MeC), 2.19 (1H, c,  $J = 7.9$  Hz,  $\text{CHMe}$ ), 7.04-7.28 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  -3.35 (3C,

<sup>92</sup> Gil, J. F.; Ramon, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9535.

<sup>93</sup> Wilhem, T.; Rolf, S. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 2282.

*Tesis doctoral*

Me<sub>3</sub>Si), 14.75 (MeC), 29.7 (CHMe), 124.2, 127.0 (2C), 127.95 (2C), 145.95 (ArC); m/z 146 (M<sup>+</sup>-28, < 1%), 92 (100), 91 (44), 73 (27), 65 (19), 55 (41), 43 (30), 41 (16).

**2.4. Preparación del carbamato 8 y de la urea 9.**

El carbamato **8** fue sintetizado de la misma manera que los carbonatos **1c** y **1f**,<sup>36</sup> (ver sección 2.2. de la presente parte experimental), pero esta vez el reactivo empleado fue *N*-metil-*s*-fenetilamina (utilizada en las mismas proporciones que los alcoholes) en lugar del alcohol utilizado para la síntesis de los carbonatos.

La urea **9** fue preparada de la misma manera que los carbamatos **6**<sup>63</sup> (ver sección 2.2. de la presente parte experimental), variando únicamente el reactivo añadido en el primer paso, que en este caso fue *N*-metil-*sec*-fenetilamina (1 equivalente).

***N*-sec-Fenetil-*N*-metilcarbamato de *t*-butilo (8).**<sup>94</sup> Aceite incoloro; *R*<sub>f</sub> 0.53 (hexano/acetato de etilo: 7/3); *t*<sub>r</sub> 11.2; ν (film); 3062, 3030, 1603, 1495 (C=CH), 1689 cm<sup>-1</sup> (C=O); δ<sub>H</sub> 1.49 (9H, s, Me<sub>3</sub>C), 1.49 (3H, d, *J* = 11.0 Hz, MeCH), 2.58 (3H, s, MeN), 5.47 (1H, s ancho, CHN), 7.21-7.36 (5H, m, ArH); δ<sub>C</sub> 16.4 (MeN), 27.85 (MeCH), 28.45 (Me<sub>3</sub>C), 52.45 (CHMe), 79.45 (CMe<sub>3</sub>), 126.85, 126.95 (2C), 128.25 (2C), 141.45 (ArC), 155.9 (C=O); m/z 220 (M<sup>+</sup>-15, < 1%), 179 (42), 164 (32), 120 (48), 105 (48), 77 (14), 58 (21), 57 (100), 44 (13), 42 (30), 41 (53).

***N*-sec-Fenetil-*N',N'*-diisopropil-*N*-metilurea (9).** Aceite incoloro; *R*<sub>f</sub> 0.51 (hexano/acetato de etilo: 7/3); *t*<sub>r</sub> 13.1; ν (film); 3060, 3027, 1584, 1497 (C=CH), 1638 cm<sup>-1</sup> (C=O); δ<sub>H</sub> 1.30 (12H, d, *J* = 6.7 Hz, 2 x Me<sub>2</sub>CH), 1.52 (3H, d, *J* = 7.3 Hz, MeCHPh), 2.44 (3H, s, MeN), 3.65 (2H, heptete, *J* = 6.7 Hz, 2 x CHMe<sub>2</sub>), 4.97 (1H, c, *J* = 7.3 Hz, PhCHMe), 7.20-7.33 (5H, m, ArH); δ<sub>C</sub> 16.75 (MeCHPh), 21.6, 21.9 (2C cada una, 2 x Me<sub>2</sub>CH), 31.65 (MeN), 47.4 (2C, 2 x Me<sub>2</sub>CHN), 55.4

<sup>94</sup> Wirth, T.; Kulicke, K. J.; Fragale, G. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1957.

(PhCHMe), 126.75, 127.15 (2C), 128.25 (2C), 142.05 (ArC), 164.6 (C=O); m/z 262 ( $M^+$ , 9%), 134 (24), 105 (99), 100 (46), 86 (65), 79 (14), 77 (19), 58 (57), 56 (12), 44 (34), 43 (100), 42 (35), 41 (31). HRMS:  $M^+$ - $C_6H_5$ , encontrado 175.0864.  $C_{10}H_{11}N_2O$  requiere 175.0864.

## 2.5 Litiación catalizada por naftaleno del carbamato **8** y de la urea **9**. Aislamiento de los productos **2**. Procedimiento general.

Sobre una suspensión verde de litio (70 mg, 10 mmol) y naftaleno (27 mg, 0.21 mmol, 10% de la cantidad estequiométrica) en THF seco (5 ml), se adicionó durante una hora la disolución del carbamato **8** o la urea **9** (1.0 mmol) y el electrófilo correspondiente (2.4 mmol) en THF (2 ml) a  $-30^\circ\text{C}$ . La reacción se agitó a la temperatura indicada hasta que se hubo completado (CCF o CG). La mezcla final se hidrolizó con agua (6 ml), se acidificó con HCl 2M (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La reunión de las fases orgánicas se lavó sucesivamente con disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (5 ml), agua (5 ml) y disolución saturada de NaCl (5 ml). Tras secar sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y eliminar el disolvente (50 Torr), el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo), rindiendo los productos **2** con los rendimientos indicados en la tabla 4.

## 2.6. Litiación catalizada por naftaleno de la amina **12**. Aislamiento de los productos **2**. Procedimiento general.

Sobre una suspensión verde de litio (70 mg, 10 mmol) y naftaleno (27 mg, 0.21 mmol, 10% de la cantidad estequiométrica) en THF seco (5 ml), bajo argón, se adicionó gota a gota la disolución de la amina **12** (0.17 ml, 1 mmol) en THF (2 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a la temperatura indicada hasta que se observó la desaparición de la amina de partida (CCF o CG). Seguidamente, la mezcla se enfrió hasta  $-30^\circ\text{C}$ , se adicionó el electrófilo (1.2 mmol) y se agitó durante aproximadamente 1 h dejando que la temperatura subiera hasta  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla final se hidrolizó con agua (6 ml), se acidificó con HCl 2M (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La reunión de las fases orgánicas se lavó sucesivamente con disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (5 ml), agua (5 ml) y



*Tesis doctoral*

disolución saturada de NaCl (5 ml). Tras secar sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y eliminar el disolvente (50 Torr), el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo), rindiendo los productos **2** con los rendimientos indicados en la tabla 5.

**2.7. Preparación de las *N,N*-dimetilaminas.** Sobre una disolución de la amina correspondiente (10 mmol), en THF seco (10 ml), bajo argón, a 0°C se adicionó *n*-BuLi (6.25 ml disolución 1.6 M en hexano, 10 mmol) y, pasados 10 minutos, se añadió yoduro de metilo (0.63 ml, 10 mmol). Transcurridos otros 10 minutos se repitieron las dos adiciones anteriores siempre a 0°C. La reacción se hidrolizó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Tras filtrar y evaporar los disolventes, la amina dimetilada fue detectada por <sup>1</sup>H RMN, pero no se purificó, sino que el crudo obtenido se empleó tal cual para el siguiente paso de reacción: la obtención de la sal de amonio cuaternaria correspondiente.

**Benciltrimetilsilano (2df).**<sup>42</sup>  $R_f$  0.43 (hexano);  $t_r$  7.23;  $\nu$  (film) 3050, 3010, 1595, 1485 (C=CH), 1245  $\text{cm}^{-1}$  (Si-Me);  $\delta_H$  -0.04 (9H, s, 3 x Me), 2.05 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6.89-7.06, 7.12-7.21 (3H y 2H, respectivamente, 2m, ArH);  $\delta_C$  -1.95 (3C, 3 x Me), 27.05 (CH<sub>2</sub>), 123.8, 128.0, 128.1, 140.45 (ArC);  $m/z$  166 ( $M^+$ +2, 1 %), 165 ( $M^+$ +1, 2), 164 ( $M^+$ , 11), 121 (12), 91 (26), 73 (100), 65 (18), 45 (12), 43 (14).

**2.8. Preparación de las sales de amonio cuaternarias.**

**2.8.1. Preparación de la sal de amonio **13**.** Una mezcla de bromuro de alilo (0.88 ml, 10 mmol) y trietilamina (1.42 ml, 10 mmol) en THF se agitó magnéticamente durante toda una noche, tras lo que apareció un precipitado blanco que se recuperó por filtración, se lavó con THF y se secó (50 Torr). Un espectro de <sup>1</sup>H RMN confirmó la presencia de la sal de amonio cuaternaria de forma pura, con un rendimiento del 53% basado en el bromuro de alilo de partida.

**Bromuro de aliltriethylamonio (13).** Sólido blanco;  $\delta_H$  1.25 (9H, t,  $J = 7.3$  Hz, 3 x Me), 3.24 (6H, c,  $J = 7.3$  Hz, 3 x CH<sub>2</sub>Me),

3.83 (2H, d,  $J = 6.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 5.58-5.72 (2H, m,  $\text{CH}_2=\text{C}$ ), 5.87-6.04 (1H, m, CH).  $\delta_{\text{C}}$  7.9 (3C, 3 x Me), 53.9 (3C, 3 x  $\text{CH}_2\text{Me}$ ), 60.4 ( $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$ ), 126.0 (CH), 128.45 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ).

**2.8.2. Preparación de las sales de amonio cuaternarias 14-20.** El crudo obtenido en la reacción descrita en el apartado anterior se disolvió en THF (30 ml) y sobre esta disolución se adicionó yoduro de metilo (3.2 ml, 50 mmol) a temperatura ambiente. La disolución se mantuvo con agitación magnética hasta que apareció un sólido, el cual fue recuperado por filtración, lavado con THF y secado (50 Torr). Para el caso de las sales de amonio **13** y **14**, la amina dimetilada precursora fue comercialmente asequible. Se partió igualmente de 10 mmol de amina (1.3 y 1.7 ml, respectivamente), siendo el procedimiento el mismo que para las aminas dimetiladas no comerciales. Los rendimientos para el proceso global, basados en las aminas de partida, fueron los siguientes: **14** (84%), **15** (95%), **16** (94%), **17** (59%), **18** (50%), **19** (66%), **20** (86%).

**Yoduro de feniltrimetilamonio (14).** Sólido blanco;  $\delta_{\text{H}}$  3.65 (9H, s,  $\text{Me}_3\text{N}$ ), 7.50-7.72, 7.81-8.01 (3H y 2H respectivamente, 2m, ArH);  $\delta_{\text{C}}$  58.0 (3C,  $\text{Me}_3\text{N}$ ), 121.2 (2C), 131.6 (2C), 131.65, 148.45 (ArC).

**Yoduro de benciltrimetilamonio (15).** Sólido blanco;  $\delta_{\text{H}}$  3.16 (9H, s, 3 x Me), 4.63 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 7.48-7.67 (5H, m, ArH);  $\delta_{\text{C}}$  53.3 (3C,  $\text{Me}_3\text{N}$ ), 70.05 ( $\text{CH}_2$ ), 129.05, 130.25 (2C), 131.85, 134.1 (2C) (ArC).

**Yoduro de sec-feniltrimetilamonio (16).** Sólido blanco;  $\delta_{\text{H}}$  1.89 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, MeC), 3.21 (9H, s,  $\text{Me}_3\text{N}$ ), 5.05 (1H, c,  $J = 7.0$  Hz, CHMe), 7.46-7.81 (5H, m, ArH);  $\delta_{\text{C}}$  15.65 (MeC), 52.05 (3C,  $\text{Me}_3\text{N}$ ), 75.05 (CHMe), 130.2 (3C), 131.65 (2C), 134.25 (ArC).

**Yoduro de trimetil(3-metilbencil)amonio (17).** Sólido blanco;  $\delta_{\text{H}}$  2.38 (3H, s, MeC), 3.13 (9H, s,  $\text{Me}_3\text{N}$ ), 4.56 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 7.24-7.50

*Tesis doctoral*

(4H, m, ArH);  $\delta_C$  21.35 (MeC), 53.3 (3C, Me<sub>3</sub>N), 70.35 (CH<sub>2</sub>), 128.95, 130.15, 131.1, 132.6, 134.6, 140.45 (ArC).

**Yoduro de trimetil(4-metilbencil)amonio (18).** Sólido blanco;  $\delta_H$  2.35 (3H, s, MeC), 3.07 (9H, s, Me<sub>3</sub>N), 4.50 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 7.29, 7.43 (2H cada uno, 2d,  $J = 7.9$  Hz cada uno, ArH);  $\delta_C$  21.35 (MeC), 53.15 (3C, Me<sub>3</sub>N), 70.1 (CH<sub>2</sub>), 126.05, 130.85 (2C), 133.95 (2C), 142.4 (ArC).

**Yoduro de trimetil(4-metoxibencil)amonio (19).** Sólido blanco;  $\delta_H$  3.06 (9H, s, 3 x MeN), 3.78 (3H, s, MeO), 4.49 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6.99, 7.47 (2H cada uno, 2d,  $J = 8.6$  Hz cada uno, ArH).  $\delta_C$  55.8, (3C, Me<sub>3</sub>N), 58.9 (MeO), 72.9 (CH<sub>2</sub>), 118.45 (2C), 123.75, 138.4 (2C), 165.9 (ArC).

**Yoduro de trimetil(1-metilnaftil)amonio (20).** Sólido blanco;  $\delta_H$  3.20 (9H, s, Me<sub>3</sub>N), 5.13 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 7.50-8.48 (7H, m, ArH);  $\delta_C$  53.85 (3C, Me<sub>3</sub>N), 66.4 (CH<sub>2</sub>), 124.7, 126.25, 126.45, 127.6, 128.95, 130.45, 132.2, 132.3, 133.15, 134.95 (ArC).

## 2.9. Litiación catalizada por naftaleno de las sales de amonio 13-20.

**Aislamiento de los productos 2. Procedimiento general.** Se preparó una suspensión verde de litio (70 mg, 10 mmol), naftaleno (27 mg, 0.21 mmol, 10% de la cantidad estequiométrica) y la sal de amonio correspondiente (1 mmol) en THF seco (5 ml), bajo argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que desapareció el producto de partida, cosa que se detectó visualmente, dado que la sal de amonio es insoluble en THF, mientras que los productos resultantes de su litiación sí son solubles en dicho disolvente. A continuación, la mezcla se enfrió hasta  $-30^\circ\text{C}$ , y se adicionó el electrófilo (1.2 mmol) y se agitó durante aproximadamente 1 h dejando que la temperatura alcanzara  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla final se hidrolizó con agua (6 ml), se acidificó con HCl 2M (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La reunión de las fases orgánicas se lavó sucesivamente con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml), agua (5 ml) y disolución saturada de NaCl (5 ml). Tras secar sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y eliminar el disolvente (50 Torr), el

residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo), rindiendo los productos **2** con los rendimientos indicados en la tabla 6. Cuando el electrófilo fue agua (entradas 13 y 14, tabla 5), se obtuvieron los productos de reducción **2g** y **2h**, con rendimientos del 36 y 47% respectivamente. Los compuestos **2g** y **2h** fueron caracterizados por comparación de sus datos espectroscópicos con los de muestras comercialmente asequibles (Fluka y Aldrich, respectivamente).

**1,2-Difeniletanol (2dg).**<sup>42</sup> Sólido blanco;  $R_f$  0.54 (hexano/acetato de etilo: 6/1);  $t_r$  13.03; p.f. 64°C (hexano/acetato de etilo)(lit. p.f. 67°C);  $\nu$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 3380 (OH), 3070, 3050, 3020, 1590, 1485  $\text{cm}^{-1}$  (C=CH);  $\delta_H$  2.04 (1H, s ancho, OH), 2.99 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, 1 x CHH), 3.01 (1H, d,  $J = 5.3$  Hz, 1 x CHH), 4.87 (1H, dd,  $J = 8.0, 5.3$  Hz, CHO), 7.16-7.34 (10H, m, ArH);  $\delta_C$  46.0 ( $\text{CH}_2$ ), 75.3 (CO), 125.85, 126.55, 127.55, 128.35, 128.45, 129.45, 138.0, 143.75 (ArC);  $m/z$  198 ( $\text{M}^+$ , 2 %), 107 (28), 91 (55), 79 (83), 77 (100), 65 (50), 51 (40).

**1,1,2-Trifeniletanol (2dh).**<sup>42</sup> Sólido blanco;  $R_f$  0.52 (hexano/acetato de etilo: 6/1);  $t_r$  16.86; p.f. 88-89°C (hexano/acetato de etilo)(lit. p.f. 89-90°C);  $\nu$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 3545 (OH), 3050, 3020, 1590, 1485  $\text{cm}^{-1}$  (C=CH);  $\delta_H$  2.28 (1H, s ancho, OH), 3.62 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 6.86-7.41 (15 H, m, ArH);  $\delta_C$  47.85 ( $\text{CH}_2$ ), 77.85 (CO), 126.15, 126.7, 126.8, 127.95, 128.0, 130.85, 135.75, 146.5 (ArC);  $m/z$  256 ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ , 2 %), 183 (100), 105 (96), 91 (21), 77 (78), 65 (12) y 51 (14).

## 2.10. Síntesis de los tioles, disulfuros y sulfuros **21b**, **22b**, **23c**.

**2.10.1. Preparación de 1-feniletanotiol (21b).** Una disolución de cloruro de *sec*-fenetilo (3.4 ml, 19.8 mmol) y tioacetato de potasio (6.85 g, 58.8 mmol) en DMSO (15 ml) fue agitada 45 min a temperatura ambiente. Seguidamente, se añadió agua (15 ml) y la mezcla fue extraída con acetato de etilo (3 x 15 ml). La reunión de las fases orgánicas se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente fue evaporado (50 Torr), obteniéndose 3.7 g de un residuo que se disolvió en THF (5 ml) bajo argón. Esta disolución fue añadida gota a gota por medio de una

jeringa a una suspensión de hidruro de aluminio y litio (1.14 g, 30 mmol) en THF (10 ml) bajo argón, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 h. Después, la reacción fue parada siguiendo un procedimiento descrito en la bibliografía.<sup>95</sup> Después de agitar 20 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a vacío, el precipitado se lavó con acetato de etilo (15 ml) y la reunión de las fases orgánicas se lavó con agua (3 x 15 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes fueron evaporados (50 Torr) y el compuesto **21b** fue obtenido de manera pura (898 mg, 24%).

**1-Feniletanotiol (21b).**<sup>96</sup> Aceite incoloro;  $t_r$  5.0;  $\delta_H$  1.60 (3H, d,  $J = 9.6$  Hz, Me), 1.90 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz, SH), 4.13 (1H, m, CHMe), 7.09-7.40 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  26.0 (Me), 38.65 (CHMe), 126.3 (2C), 127.05, 128.55 (2C), 145.8 (ArC);  $m/z$  140 ( $M^+ + 2$ , < 1%), 138 ( $M^+$ , 8), 105 (100), 103 (12), 79 (20), 77 (26), 51 (24), 50 (12), 45 (17).

**2.10.2. Síntesis del disulfuro de digeranilo (22b).** Una suspensión de hidrógeno sulfuro de sodio (1.016 g, 12.3 mmol) y bromuro de geranilo (2.0 ml, 10.0 mmol) en etanol (10 ml) fue agitada toda la noche a 20°C. La mezcla resultante se filtró, y el sólido fue desechado. El etanol fue evaporado (50 Torr) y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (30 ml) se lavó con agua (2 x 5 ml) y disolución saturada de cloruro de sodio (5 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y, tras filtración, el disolvente se evaporó (50 Torr). El espectro de  $^1H$  RMN del residuo mostró una mezcla aprox. 1:1 de geranil mercaptano y disulfuro de digeranilo. A dicho residuo se le añadió una disolución de NaOH (232 mg, 5.8 mmol) en agua (20 ml). Hipoclorito de sodio (6.0 ml de una disolución comercialmente asequible que contiene 40 g de cloro activo por litro de disolución, 5.5 mmol) fue en ese momento añadido y la mezcla resultante se mantuvo con agitación durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla final fue extraída con acetato de etilo (3 x 15 ml), lavada con disolución saturada de cloruro de sodio (5 ml) y secada sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la evaporación del disolvente (50 Torr), el crudo resultante fue purificado

<sup>95</sup> Micovic, V. M.; Mihailovic, M. L. *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 1190..

<sup>96</sup> Nebois, P.; Kann, N.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7690.

por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano) obteniéndose el disulfuro **22b** con un rendimiento del 50%.

**Disulfuro de digeranilo (22b).**<sup>97</sup> Aceite incoloro;  $\nu$  (film) 1660, 840  $\text{cm}^{-1}$  (C=CH);  $\delta_{\text{H}}$  1.56-1.75 (18H, m, 6 x Me), 1.98-2.24 (8H, m, 2 x  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.42 (4H, d,  $J = 7.9$  Hz, 2 x  $\text{CH}_2\text{S}$ ), 5.03-5.20, 5.24-5.44 (2H cada uno, 2m, 4 x C=CH);  $\delta_{\text{C}}$  16.3 (2C), 17.7 (2C), 25.65 (2C) (6 x Me), 26.8 (2C), 37.5 (2C) (2 x  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 39.7 (2C, 2 x  $\text{CH}_2\text{S}$ ), 119.15 (2C), 123.85 (2C) (4 x C=CH), 131.7 (2C), 140.7 (2C) (4 x C=CH).

**2.10.3. Preparación del sulfuro de bencilo y metilo (23c).** Bencil mercaptano (1.0 ml, 8.4 mmol) fue añadido gota a gota a una suspensión de hidruro de sodio (220 mg, 8.7 mmol) en THF seco (20 ml) bajo argón a 0°C. Después de 15 minutos de agitación a 20°C, se añadió yoduro de metilo (0.58 ml, 9.2 mmol) y la mezcla se agitó toda la noche a esa temperatura. La mezcla resultante fue diluída con acetato de etilo (15 ml) y lavada con agua (2 x 5 ml) y disolución saturada de cloruro de sodio (5 ml). La reunión de las fases orgánicas se secó sobre sulfato de sodio anhidro y los disolventes fueron evaporados (50 Torr). El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano) proporcionando el sulfuro **23c** con un rendimiento que asciende hasta el 90%.

**Sulfuro de bencilo y metilo (23c).**<sup>98</sup> Aceite incoloro;  $R_{\text{f}}$  0.54 (hexano/acetato de etilo: 4/1);  $t_{\text{r}}$  5.6;  $\nu$  (film) 3083, 3061, 3027, 1601, 1494  $\text{cm}^{-1}$  (C=CH);  $\delta_{\text{H}}$  1.97 (3H, s, Me), 3.65 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 7.19-7.42 (5H, m, ArH);  $\delta_{\text{C}}$  14.9 (Me), 38.3 ( $\text{CH}_2$ ), 126.4, 128.45 (2C), 128.95 (2C), 138.1 (ArC);  $m/z$  140 ( $\text{M}^+ + 2$ , 5%), 138 ( $\text{M}^+$ , 78), 92 (16), 91 (100), 89 (14), 65 (35), 51 (21), 45 (37).

**2.11. Litiación catalizada por DTBB de los tioles 21. Aislamiento de los productos 2. Procedimiento general.** *n*-BuLi (0.66 ml de una disolución 1.6 M en hexano, 1.1 mmol) fue añadido gota a gota a una

<sup>97</sup> Mantegani, A.; Bonardi, G. *Chim. Ther.* 1972, 7, 411.

<sup>98</sup> Van Amsterdam, M. W.; Zappey, H. W.; Ingemann, S.; Nibbering, N. M. M. *Org. Mass Spectrom.* 1993, 28, 30.

disolución del tiol correspondiente **21** (1.0 mmol) bajo argón a 20°C. Después de 5 minutos, esta disolución se adicionó sobre una suspensión verde de litio (70 mg, 10 mmol) y DTBB (27 mg, 0.10 mmol, 5% de la cantidad estequiométrica) en THF seco (5 ml), bajo argón, y a 0°C. La reacción se agitó a la temperatura indicada hasta que se observó la desaparición del mercaptano de partida (CCF o CG), lo que sucedió tras 1 h de reacción. A continuación, la mezcla se enfrió hasta -30°C, y se adicionó el electrófilo (1.2 mmol) y la reacción se agitó durante aproximadamente 1 h dejando que la temperatura subiera hasta 0°C. La mezcla final se hidrolizó con agua (6 ml), se acidificó con HCl 2M (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La reunión de las fases orgánicas se lavó sucesivamente con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml), agua (5 ml) y disolución saturada de NaCl (5 ml). Tras secar sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y eliminar el disolvente (50 Torr), el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo), rindiendo los productos **2** con los rendimientos indicados en la tabla 7.

**2.12. Litiación de los disulfuros 22.** El procedimiento seguido con los disulfuros fue el mismo que para los sulfuros pero sin el tratamiento previo con *n*-BuLi. El disulfuro **22a** precisó 25°C como temperatura de litiación. Los rendimientos obtenidos para la obtención de los productos **2** se recogen en la tabla 8.

**2.13. Litiación de los sulfuros 23.** Sobre una suspensión verde de litio (70 mg, 10 mmol) y DTBB (27 mg, 0.10 mmol, 5% de la cantidad estequiométrica) en THF seco (5 ml) a 0°C, se adicionó durante una hora una disolución del sulfuro **23** (1 mmol) y el correspondiente electrófilo (2.4 mmol) disueltos en THF seco (2 ml) y la reacción se agitó a esa temperatura hasta que se comprobó que no quedaba producto de partida (CCF o CG). La mezcla final se hidrolizó con agua (6 ml), se acidificó con HCl 2M (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La reunión de las fases orgánicas se lavó sucesivamente con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml), agua (5 ml) y disolución saturada de NaCl (5 ml). Tras secar sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y eliminar el disolvente (50 Torr), el residuo obtenido se purificó por cromatografía

en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo), rindiendo los productos **2** con los rendimientos indicados en la tabla 9.

**4-Propil-1-hepten-4-ol (2ae).**<sup>99</sup> Aceite incoloro;  $R_f$  0.31 (hexano/acetato de etilo: 4/1);  $t_r$  4.3;  $\nu$  (film) 3435 (OH), 3074, 1640 (C=CH), 1141  $\text{cm}^{-1}$  (CO);  $\delta_H$  0.73-1.00 (6H, m, 2 x Me), 1.15-1.74 (8H, m, 2 x  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.60 (1H, s, OH), 2.21 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$ ), 5.03-5.47 (2H, m,  $\text{CH}_2=\text{C}$ ), 5.74-5.98 (1H, m,  $\text{CH}=\text{C}$ );  $\delta_C$  14.6 (2C, 2 x Me), 16.65 (2C, 2 x  $\text{CH}_2\text{Me}$ ), 41.45 (2C, 2 x  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Me}$ ), 43.85 ( $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$ ), 76.55 (CO), 118.2 ( $\text{CH}_2=\text{C}$ ), 134.0 ( $\text{CH}=\text{C}$ );  $m/z$  138 ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ , < 1%), 115 (38), 73 (14), 71 (81), 59 (18), 55 (95), 43 (100), 41 (47).

## 2.14. Síntesis de los fluoruros 24b-24g.

Los fluoruros **24b-24g** se prepararon a partir de los correspondientes alcoholes por intercambio entre el grupo hidroxilo y el fluoruro. Aquí se va a recoger tanto la síntesis de estos alcoholes como la de los correspondientes fluoruros.

**2.14.1. Preparación del 6-undecanol (precursor de 24b).** Se preparó una suspensión de hidruro de aluminio y litio (454 mg, 13.0 mmol) en THF (10 ml) bajo argón a 0°C y sobre ella se adicionó 6-undecanona (2 ml, 9.5 mmol) gota a gota. La mezcla se dejó con agitación magnética durante 2 horas, tiempo en el cual se dejó subir la temperatura hasta la del ambiente. Transcurrido ese tiempo, la reacción fue hidrolizada a 0°C, con la adición sucesiva de agua (0.5 ml), disolución de NaOH al 15% (0.5 ml), y nuevamente agua (1.5 ml) según se describe en la bibliografía.<sup>95</sup> El sólido así obtenido fue filtrado, la fase líquida fue recogida y el THF fue evaporado (50 Torr). Tras dicha evaporación, se obtuvo el alcohol, **6-undecanol**, prácticamente puro, con un rendimiento del 90%.

**6-Undecanol.** Aceite incoloro;  $R_f$  0.34 (hexano/acetato de etilo: 4/1);  $t_r$  7.0;  $\nu$  (film) 3353 (OH), 1128  $\text{cm}^{-1}$  (CO);  $\delta_H$  0.91 (6H, t,  $J = 6.7$

<sup>99</sup> Barluenga, J.; Florez, J.; Yus, M. *Synthesis* **1985**, 846.



*Tesis doctoral*

Hz, 2 x Me), 1.19-1.51 (16H, m, 8 x CH<sub>2</sub>), 1.60 (1H, s, OH), 3.53-3.68 (1H, m, CHO);  $\delta_C$  14.01 (2C, 2 x Me), 22.6 (2C), 25.3 (2C), 31.9 (2C), 35.3 (2C) (8 x CH<sub>2</sub>), 72.0 (CO);  $m/z$  172 (M<sup>+</sup>, <1%), 101 (43), 83 (100), 57 (15), 56 (11), 55 (86). HRMS: M<sup>+</sup>, encontrado 172.1789. C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>O requiere 172.1827.

**2.14.2. Preparación del alcohol terciario 6-butil-6-undecanol (precursor de 24c).** Sobre una disolución de 6-undecanona (2 ml, 9.5 mmol) en THF (10 ml) bajo argón y enfriada a 0°C, se añadió *n*-BuLi (6.5 ml disolución 1.6 M, 10.4 mmol) dejándose reaccionar la mezcla resultante durante 2 h, y permitiendo que la temperatura subiese lentamente hasta la ambiental. Transcurrido este tiempo, la reacción se hidrolizó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La reunión de las fases orgánicas se lavó con agua (5 ml) y disolución saturada de NaCl (5 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. La evaporación del disolvente proporcionó un crudo de reacción del cual se aisló el alcohol esperado por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) con un rendimiento del 84%.

**6-Butil-6-undecanol:**  $R_f$  0.29 (hexano/acetato de etilo: 9/1);  $t_r$  9.7;  $\nu$  (film) 3456 (OH), 1145 cm<sup>-1</sup> (CO);  $\delta_H$  0.71-0.99 (9H, m, 3 x Me), 1.08-1.62 (23H, m, 11 x CH<sub>2</sub> y OH);  $\delta_C$  14.0 (3C, 3 x Me), 22.6 (2C), 23.1 (2C), 23.3, 25.65, 32.45 (2C), 38.9, 39.15 (2C) (11 x CH<sub>2</sub>), 74.3 (CO);  $m/z$  210 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O, 1%), 158 (10), 157 (100), 97 (17), 83 (43), 71 (13), 69 (53), 58 (22), 57 (39), 56 (17), 55 (99). HRMS: M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O, encontrado 210.2322. C<sub>15</sub>H<sub>30</sub> requiere 210.2347.

**2.14.3. Preparación de 9-metoxi-1-nonanol (precursor de 24d).** Una disolución de 1,9-nonanodiol (1.815 g, 11.1 mmol) en THF (20 ml) bajo argón fue enfriada a 0°C y tratada con *n*-BuLi (6.4 ml, disolución 1.7 M en hexano, 11.1 mmol), apareciendo un sólido que no pudo ser disuelto ni siquiera con la adición de 10 ml más de THF. Se adicionó yoduro de metilo (0.7 ml, 12.2 mmol) y se permitió subir la temperatura lentamente hasta la ambiental, manteniéndose a esta temperatura con agitación durante 60 h. Después, la reacción se hidrolizó con agua (10 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml) y disolución saturada de NaCl (5

ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. Tras 15 min, se evaporó el disolvente (50 Torr). El crudo de reacción consistió en una mezcla del diol, el producto de monoalquilación, y el de dialquilación. La separación de todos ellos resultó muy sencilla por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo), obteniéndose el producto de monoalquilación buscado en poca extensión (16%).

**9-Metoxi-1-nonanol.**<sup>100</sup> Aceite incoloro;  $R_f$  0.36 (hexano/acetato de etilo: 1/1);  $t_r$  [ $T_{\text{columna}} = 80^\circ\text{C}$  (3 min) y  $80\text{-}270^\circ\text{C}$  ( $15^\circ\text{C min}^{-1}$ )] 9.9;  $\nu$  (film) 3400 (OH), 1117, 1057  $\text{cm}^{-1}$  (CO);  $\delta_H$  1.04-1.44, 1.47-1.69 [10H y 4H, respectivamente, 2 m,  $(\text{CH}_2)_7\text{CO}$ ], 1.77 (1H, s, OH), 3.33 (3H, s, Me), 3.37 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OMe}$ ), 3.63 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OH}$ );  $\delta_C$  25.7, 26.1, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 32.75 [ $(\text{CH}_2)_7\text{CO}$ ], 58.45 (Me), 62.9 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 72.9 ( $\text{CH}_2\text{OMe}$ );  $m/z$  125 ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{MeOH}$ , <1%), 99 (11), 96 (50), 95 (53), 85 (19), 83 (26), 82 (14), 81 (11), 71 (47), 70 (13), 69 (42), 67 (100), 58 (14), 57 (28), 56 (25), 55 (95), 54 (60), 53 (11).

#### 2.14.4. Preparación de 9-(tetrahidro-2-piranioloxi)-1-nonanol (precursor de 24e).

El alcohol precursor del fluoruro **24e** fue obtenido utilizándose un procedimiento ya descrito en la bibliografía.<sup>99</sup>

**9-(Tetrahidro-2-piranioloxi)-1-nonanol.**<sup>101</sup> Aceite verdoso;  $R_f$  0.47 (hexano/acetato de etilo: 1/1);  $t_r$  [ $T_{\text{columna}} = 80^\circ\text{C}$  (3 min) y  $80\text{-}270^\circ\text{C}$  ( $15^\circ\text{C min}^{-1}$ )] 13.8;  $\nu$  (film) 3410 (OH), 1128, 1071, 1030  $\text{cm}^{-1}$  (CO);  $\delta_H$  1.00-1.37, 1.40-1.89 [10H cada uno, 2m,  $(\text{CH}_2)_7\text{CO}$  y  $(\text{CH}_2)_3\text{CH}$ ], 2.10 (1H, s, OH), 3.25-3.38, 3.40-3.50, 3.62-3.74, 3.76-3.94 (1H cada uno, 4m, 2 x  $\text{CH}_2\text{OCH}$ ), 3.56 (2H, t,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.48-4.60 (1H, m, CH);  $\delta_C$  19.5, 25.35, 25.6, 26.05, 29.2, 29.25, 29.4, 29.6, 30.65, 32.65 [ $(\text{CH}_2)_7\text{CO}$  y  $(\text{CH}_2)_3\text{CH}$ ], 62.15, 62.7, 67.55 (3 x  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 98.7 (CH);  $m/z$  244 ( $\text{M}^+$ , <1%), 101 (20), 85 (100), 84 (11), 83 (17), 69 (29), 67 (12), 57 (14), 56 (20), 55 (34).

<sup>100</sup> Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V. *Chem. Lett.* **2000**, 566.

<sup>101</sup> Davis, K. J.; Bhalerao, U. T.; Rao, B. V. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 1679.

*Tesis doctoral*

**2.14.5. Preparación de los fluoruros 24b-24e.**<sup>102</sup> Una disolución de DAST [trifluoruro de (dietilamino)azufre] (0.41 ml, 3.1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (3 ml) bajo argón, se enfrió hasta -78°C, temperatura a la cual se adiciona gota a gota (aprox. 10 min) una disolución del alcohol correspondiente (**6-undecanol**: 582 mg, 3.1 mmol; **6-butil-6-undecanol**: 700 mg, 3.1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (2 ml). La temperatura se dejó entonces subir hasta temperatura ambiente durante toda una noche y a continuación la mezcla se hidrolizó con agua (5 ml) a 0°C. La fase orgánica se separó, y se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml). Esta fase orgánica se lavó con agua (3 x 3 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. Tras evaporar el disolvente, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice/hexano), obteniéndose el fluoruro puro con los rendimientos siguientes: **24b** (50%), **24c** (42%), **24d** (44%), **24e** (40%).

**6-Fluoroundecano (24b).** Aceite incoloro;  $t_r$  5.4;  $\nu$  (film) 1015 cm<sup>-1</sup> (CF);  $\delta_H$  0.92 (6H, t,  $J = 6.4$  Hz, 2 x Me), 1.23-1.77 (16H, m, 8 x CH<sub>2</sub>), 4.35-4.49, 4.51-4.69 (1H, m, CHF);  $\delta_C$  13.95 (2C, 2 x Me), 22.55 (2C), 31.7 (2C) [2 x Me(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 24.8 (2C, d,  $J = 4.4$  Hz, 2 x CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF), 35.1 (2C, d,  $J = 20.8$  Hz, 2 x CH<sub>2</sub>CF), 94.6 (d,  $J = 165.8$  Hz, CF);  $m/z$  154 (M<sup>+</sup>-HF, 2%), 126 (11), 111 (23), 98 (22), 97 (43), 84 (36), 83 (45), 82 (12), 71 (18), 70 (82), 69 (71), 61 (13), 59 (10), 57 (57), 56 (98), 55 (100). HRMS: M<sup>+</sup>-HF, encontrado 154.1752. C<sub>11</sub>H<sub>22</sub> requiere 154.1721.

**6-Butil-6-fluoroundecano (24c).** Aceite incoloro;  $t_r$  8.8;  $\nu$  (film) 1056 cm<sup>-1</sup> (CF);  $\delta_H$  0.79-1.04 (9H, m, 3 x Me), 1.22-1.44 [16H, m, 2 x Me(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CF y Me(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF], 1.50-1.71 (6H, m, 3 x CH<sub>2</sub>CF);  $\delta_C$  14.0 (3C, 3 x Me), 22.6 (3C, 3 x MeCH<sub>2</sub>), 32.3 (2C, 2 x MeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF), 23.0 (d,  $J = 5.5$  Hz, MeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF), 25.55 (2C, d,  $J = 5.5$  Hz, 2 x MeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF), 36.75 (d,  $J = 23.1$  Hz, MeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF), 37.0 (2C, d,  $J = 23.0$  Hz, 2 x MeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF), 99.3 (d,  $J = 169.1$  Hz, CF);  $m/z$  210 (M<sup>+</sup>-HF, 2%), 158 (13), 111 (11), 97 (70), 83 (100), 71 (12), 69 (52), 57 (33), 56

<sup>102</sup> Middlenton, W. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 574.

(14), 55 (54). HRMS:  $M^+$ -HF, encontrado 210.2355.  $C_{15}H_{30}$  requiere 210.2347.

**9-fluorononil metil éter (24d).** Aceite incoloro;  $R_f$  0.45 (hexano/acetato de etilo: 4/1);  $t_r$  [ $T_{columna} = 80^\circ C$  (3 min) y  $80-270^\circ C$  ( $15^\circ C \text{ min}^{-1}$ )] 7.7;  $\nu$  (film) 1127, 1043  $\text{cm}^{-1}$  (CO y CF);  $\delta_H$  1.22-1.49, 1.50-1.85 [10H y 4H, respectivamente, 2m,  $(CH_2)_7CO$ ], 3.31 (3H, s, Me), 3.35 (2H, t,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ ,  $CH_2O$ ), 4.41 (2H, dt,  $J = 47.3, 6.2 \text{ Hz}$ ,  $CH_2F$ );  $\delta_C$  26.05, 29.1, 29.35, 29.4, 29.6 [ $(CH_2)_5CO$ ], 25.05 (d,  $J = 5.5 \text{ Hz}$ ,  $CH_2CH_2CF$ ), 30.35 (d,  $J = 19.76 \text{ Hz}$ ,  $CH_2CF$ ), 58.45 (Me), 72.9 ( $CH_2O$ ), 84.1 (d,  $J = 163.6 \text{ Hz}$ , CF);  $m/z$  144 ( $M^+$ -MeOH, 18%), 116 (53), 102 (13), 97 (11), 96 (14), 95 (19), 88 (46), 83 (42), 82 (45), 81 (37), 74 (21), 71 (11), 70 (50), 69 (67), 68 (58), 67 (28), 59 (12), 57 (18), 56 (57), 55 (100), 54 (31), 53 (12). HRMS:  $M^+$ -MeOH, encontrado 144.1333.  $C_9H_{17}F$  requiere 144.1314.

**2-(9-fluorononiloxi)tetrahidropirano (24e).** Aceite verdoso;  $R_f$  0.49 (hexano/acetato de etilo: 4/1);  $t_r$  [ $T_{columna} = 80^\circ C$  (3 min) y  $80-270^\circ C$  ( $15^\circ C \text{ min}^{-1}$ )] 12.3;  $\nu$  (film) 1129, 1073, 1031  $\text{cm}^{-1}$  (CO y CF);  $\delta_H$  1.04-1.95 [20H, m,  $(CH_2)_7CF$  y  $(CH_2)_3CH$ ], 3.32-3.45, 3.46-3.58, 3.68-3.81, 3.83-3.95 (1H cada uno, 4m, 2 x  $CH_2O$ ), 4.42 (2H, dt,  $J = 47.3, 6.2 \text{ Hz}$ ,  $CH_2F$ ), 4.55-4.66 (1H, m, CH);  $\delta_C$  19.65, 25.45, 26.15, 29.15, 29.33, 29.4, 29.7, 30.75 [ $(CH_2)_5CO$  y  $(CH_2)_3CH$ ], 25.1 (d,  $J = 5.5 \text{ Hz}$ ,  $CH_2CH_2CF$ ), 30.35 (d,  $J = 19.8 \text{ Hz}$ ,  $CH_2CF$ ), 62.3, 67.6 (2 x  $CH_2O$ ), 84.2 (d,  $J = 163.6 \text{ Hz}$ , CF), 98.7 (CH);  $m/z$  246 ( $M^+$ , <1%), 101 (10), 85 (100), 84 (10), 69 (29), 57 (20), 56 (29), 55 (23). HRMS:  $M^+$ , encontrado 246.1976.  $C_{14}H_{27}FO_2$  requiere 246.1995.

**2.14.6. Preparación del difluoruro 24f.**<sup>103</sup> Una disolución de 1,9-nonanodiol (1.512 g, 9.3 mmol) en  $CH_2Cl_2$  seco (6 ml) bajo argón se enfrió hasta  $-78^\circ C$ , con lo que la disolución se torna sólida. Sobre ella se adiciona una mezcla del agente fluorante trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre (1.7 ml, 9.2 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (2 ml), y con la agitación magnética activada, se dejó subir la temperatura lentamente hasta los  $25^\circ C$ . La reacción se hidrolizó adicionando una disolución

<sup>103</sup> Lal, G. S.; Pez, G. P.; Pesaresi, R. J.; Prozonc, F. M.; Cheng, H. J. *Org. Chem.* **1999**, *64*, 7048.

*Tesis doctoral*

saturada de  $\text{NaHCO}_3$  hasta que cesó el desprendimiento de  $\text{CO}_2$ . Se separó la fase orgánica y la acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 15 ml). La reunión de las fases orgánicas se secó sobre sulfato de magnesio. Tras evaporar el disolvente el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano), rindiendo el fluoruro **25f**, aunque con bajo rendimiento (10%).

**1,9-Difluorononano (24f).**<sup>104</sup> Aceite incoloro;  $t_r$  4.4;  $\nu$  (film)  $1048\text{ cm}^{-1}$  (CF);  $\delta_H$  1.17-1.51 [10H, m,  $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2\text{CF}$ ], 1.59-1.81 (4H, m, 2 x  $\text{CH}_2\text{CF}$ ), 4.42 (4H, dt,  $J = 47.5, 6.2\text{ Hz}$ , 2 x  $\text{CH}_2\text{F}$ );  $\delta_C$  25.1 (2C, d,  $J = 5.5\text{ Hz}$ , 2 x  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}$ ), 29.1 (2C,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}$ ), 29.35 [ $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CF}$ ], 30.35 (2C, d,  $J = 13.7\text{ Hz}$ , 2 x  $\text{CH}_2\text{CF}$ ), 84.1 (2C, d,  $J = 164.7\text{ Hz}$ , 2 x CF);  $m/z$  144 ( $\text{M}^+ - \text{HF}$ , <1%), 88 (14), 83 (28), 74 (17), 70 (22), 69 (58), 67 (12), 61 (31), 59 (13), 57 (20), 56 (38), 55 (100).

**2.14.7. Preparación del difluoruro 24g.**<sup>103</sup> Sobre una disolución de nonanal (5.4 ml, 30 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (10 ml) contenida en un matraz de teflón de 100 ml a  $25^\circ\text{C}$ , se adicionó una disolución de trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre (9.4 ml, 51 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (6 ml), y, posteriormente, EtOH (0.35 ml, 6 mmol). Esta mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 4.5 h. Una vez pasado este tiempo, se paró la reacción mediante la adición de disolución de  $\text{NaHCO}_3$  hasta que cesó el desprendimiento de  $\text{CO}_2$ . Se separó la fase orgánica y la acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 15 ml). La reunión de las fases orgánicas se secó sobre sulfato de magnesio. Tras evaporar el disolvente el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano) rindiendo el difluoruro **24g** puro. El rendimiento del proceso alcanza el 38 %.

**1,1-Difluorononano (24g).** Aceite incoloro;  $t_r$  2.6;  $\nu$  (film)  $1048\text{ cm}^{-1}$  (CF);  $\delta_H$  0.89 (3H, t,  $J = 6.6\text{ Hz}$ , Me), 1.05-1.57 [12H, m,  $\text{Me}(\text{CH}_2)_6$ ], 1.69-1.92 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CF}$ ), 5.78 (1H, tt,  $J = 57.0, 4.5\text{ Hz}$ , CHF);  $\delta_C$  14.05 (Me), 22.65, 29.35, 31.6, 31.8 [ $\text{Me}(\text{CH}_2)_4$ ], 22.15 (t,  $J = 5.5\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}$ ), 28.95-29.2 (m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}$ ), 34.15 (t,  $J = 20.3\text{ Hz}$ ,

<sup>104</sup> Nagaya, J.; Mimakata, A.; Tanioka, A. *Langmuir* **1999**, *15*, 4129.

$\text{CH}_2\text{CF}$ ), 117.5 (t,  $J = 238.2$  Hz, CF);  $m/z$  164 ( $\text{M}^+$ , 2%), 98 (15), 95 (23), 87 (12), 85 (26), 83 (12), 82 (28), 81 (20), 73 (32), 71 (65), 70 (38), 69 (28), 68 (13), 67 (13), 61 (16), 59 (22), 57 (100), 56 (51), 55 (79), 53 (13), 51 (20).  $\text{M}^+$ , encontrado 164.1375.  $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{F}_2$  requiere 164.1377.

### 2.15. Litiación catalizada por DTBB de los fluoruros 24.

**Procedimiento General.** Sobre una suspensión verde de litio (50 mg, 7.2 mmol) y DTBB (27 mg, 0.10 mmol) en THF seco (5 ml) bajo argón y enfriada a  $0^\circ\text{C}$ , se adicionó gota a gota una disolución del fluoruro **24** correspondiente (1 mmol) y 1,2-bis(trimetilsilil)benceno (cantidades: ver tabla 12) en THF seco (2 ml), dejándose reaccionar la mezcla durante 2.5h a  $0^\circ\text{C}$ . A continuación, se hidrolizó con agua (5 ml) también a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se acidificó con HCl 2M (5ml), y se extrajo con AcOEt (3 x 10 ml). Reunidas las fases orgánicas, se lavaron con disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (5ml), agua (5ml) y con disolución saturada de NaCl (5ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. A continuación, se evaporaron los disolventes (50 Torr), obteniéndose un crudo que se purificó por cromatografía en columna [sílice flash, hexano (para **32a** y **32c**) o hexano/acetato de etilo (para **32d** y **32e**)]. Cuando la reacción se llevó a cabo con el difluoruro **24f**, el alcano producto no fue aislado, sino que se detectó por CG-EM y el rendimiento de la reacción fue determinado por CG cuantitativa. El mismo método se empleó para el caso de la litiación de los fluoruro **24a** y **24b**. Los rendimientos se recogen en la tabla 12.

**6-Butilundecano (32c).** Aceite incoloro;  $t_r$  8.2;  $\nu$  (film) 2957, 2926, 2858, 1466, 1377  $\text{cm}^{-1}$  (CH);  $\delta_H$  0.89 (9H, t,  $J = 6.9$  Hz, 3 x Me), 1.09-1.49 (23H, m, 11 x  $\text{CH}_2$  y CH);  $\delta_C$  14.15 (3C, 3 x Me), 22.75 (2C), 23.2, 26.4 (2C), 29.0, 32.45 (2C), 33.4, 33.7 (2C) (11 x  $\text{CH}_2$ ), 37.4 (CH);  $m/z$  212 ( $\text{M}^+$ , <1%), 154 (13), 140 (29), 99 (15), 85 (59), 71 (57), 57 (100), 56 (14), 55 (25). HRMS:  $\text{M}^+$ , encontrado 212.2486.  $\text{C}_{15}\text{H}_{32}$  requiere 212.2504.

**Metil nonil éter (32d).**<sup>105</sup> Aceite incoloro;  $R_f$  0.59 (hexano/acetato de etilo: 4/1);  $t_r$  [ $T_{\text{columna}} = 80^\circ\text{C}$  (3 min) y  $80\text{-}270^\circ\text{C}$  ( $15^\circ\text{C min}^{-1}$ )] 6.5;  $\nu$  (film) 1120, 1031  $\text{cm}^{-1}$  (CO);  $\delta_{\text{H}}$  0.87 (3H, t,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{MeCH}_2$ ), 1.15-1.46, 1.49-1.68 [10H y 4H, respectivamente, 2m,  $(\text{CH}_2)_7\text{Me}$ ], 3.32 (3H, s, MeO), 3.36 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{O}$ );  $\delta_{\text{C}}$  14.05 ( $\text{MeCH}_2$ ), 22.65, 26.15, 29.25, 29.5, 29.55, 29.65, 31.85, [ $(\text{CH}_2)_7\text{Me}$ ], 58.45 (MeO), 72.95 ( $\text{CH}_2\text{O}$ );  $m/z$  158 ( $\text{M}^+$ , <1%), 126 (37), 98 (43), 97 (37), 84 (29), 83 (45), 82 (20), 71 (15), 70 (76), 69 (60), 68 (28), 57 (30), 56 (100), 55 (70).

**2-Noniloxitetrahidropirano (32e).**<sup>106</sup> Aceite verdoso;  $R_f$  0.60 (hexano/acetato de etilo: 4/1);  $t_r$  11.5 [ $T_{\text{columna}} = 80^\circ\text{C}$  (3 min) y  $80\text{-}270^\circ\text{C}$  ( $15^\circ\text{C min}^{-1}$ )];  $\nu$  (film) 1128, 1076, 1032  $\text{cm}^{-1}$  (CO);  $\delta_{\text{H}}$  0.86 (3H, t,  $J = 6.5$  Hz, Me), 1.01-1.95 [20H, m,  $\text{Me}(\text{CH}_2)_7$  y  $\text{CH}_2)_3\text{CH}$ ], 3.32-3.46, 3.47-3.59, 3.69-3.81, 3.83-3.96 (1H cada uno, 4m, 2 x  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.55-4.67 (1H, m, CH);  $\delta_{\text{C}}$  14.05 (Me), 19.65, 22.6, 25.5, 26.2, 29.25, 29.45, 29.5, 29.7, 30.75, 31.85 [ $\text{Me}(\text{CH}_2)_7$  y  $\text{CH}_2)_3\text{CH}$ ], 62.25, 67.65 (2 x  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 98.7 (CH);  $m/z$  228 ( $\text{M}^+$ , <1%), 85 (100), 84 (11), 71 (11), 57 (19), 56 (27), 55 (18).

### 3. Descripción de las experiencias. Capítulo 2.

**3.1. Litiación de los derivados de estireno 33 en condiciones tipo Barbier con clorotrimetilsilano como electrófilo. Obtención de los productos 34 y el producto secundario 37ca.** Sobre una suspensión verde de litio en polvo (70 mg, 10.0 mmol), DTBB (27 mg, 0.1 mmol) y  $\text{TMSCl}$  (0.39 ml, 3.0 mmol) en THF seco (5 ml), bajo  $\text{N}_2$ , a  $-78^\circ\text{C}$ , fue añadida gota a gota una disolución de la olefina **33** (1.0 mmol) en THF seco (2 ml) durante 2 h usando una bomba de adición. Después de que la adición hubo finalizado, la reacción se agitó durante aprox. 3 h más, dejando subir lentamente la temperatura hasta los  $0^\circ\text{C}$ . La reacción fue hidrolizada con agua (10 ml), acidificada con  $\text{HCl}$  2M (5ml) y extraída con acetato de etilo (3 x 20 ml). La reunión de las fases orgánicas fue lavada sucesivamente con una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (5 ml), agua (5 ml) y disolución saturada de  $\text{NaCl}$  (5 ml), siendo secada sobre

<sup>105</sup> Sato, T.; Otera, J.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 901.

<sup>106</sup> Patney, H. K. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 2329..

sulfato de sodio anhidro. Después de la evaporación de los disolventes (50 Torr), el residuo fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano) dando lugar a los productos **31aa**, **31ba** y **31ca**. La tabla 13 resume los resultados encontrados. Una pequeña cantidad del producto de monoación **37ca** se detectó (GC-MS y  $^1\text{H}$  RMN) en la reacción con la olefina **33c**. La estructura del compuesto **37ca** fue confirmada por comparación con los datos ya publicados.<sup>107</sup> En los compuestos **2f**, **33**, **34**, **36** y **37** que se detallarán a continuación se utilizó una rampa de temperaturas distinta a la referida en la parte general de la presente parte experimental para la obtención de los tiempos de retención. El programa de temperaturas utilizado fue:  $T_{\text{columna}} = 80^\circ\text{C}$  (3 min) y  $80\text{-}270^\circ\text{C}$  ( $15^\circ\text{C min}^{-1}$ ). Solamente para el caso del compuesto **34aa** se empleó la rampa de temperaturas indicada en la parte general de la presente parte experimental.

**1-Fenil-1,2-bis(trimetilsilil)etano (34aa).**<sup>70</sup> Aceite incoloro;  $R_f$  0.37 (hexano);  $t_r$  9.5;  $\nu$  (film) 3080, 3060, 3022, 1599, 1493 (C=CH), 836  $\text{cm}^{-1}$  (SiMe);  $\delta_{\text{H}}$  -0.21, -0.08 (9H cada uno, 2s, 2 x  $\text{Me}_3\text{Si}$ ), 0.84 (1H, dd,  $J = 14.6, 2.4$  Hz, 1 x  $\text{CHH}$ ), 1.06 (1H, dd,  $J = 14.6, 13.4$  Hz, 1 x  $\text{CHH}$ ), 2.06 (1H, dd,  $J = 13.4, 2.4$  Hz, CH), 7.02-7.24 (5H, m, ArH);  $\delta_{\text{C}}$  -3.3, -1.1 (3C cada uno, 2 x  $\text{Me}_3\text{Si}$ ), 15.95 ( $\text{CH}_2$ ), 31.55 (CH), 124.15, 127.75 (2C), 127.8 (2C), 145.1 (ArC);  $m/z$  250 ( $\text{M}^+$ , 4%), 162 (18), 147 (13), 73 (100), 45 (27).

**2-Fenil-1,2-bis(trimetilsilil)propano (34ba).**<sup>70</sup> Aceite incoloro;  $R_f$  0.57 (hexano);  $t_r$  9.6;  $\nu$  (film) 3086, 3056, 3031, 3017, 1598, 1494 (C=CH), 836  $\text{cm}^{-1}$  (SiMe);  $\delta_{\text{H}}$  -0.21, -0.12 (9H cada uno, 2s, 2 x  $\text{Me}_3\text{Si}$ ), 0.86 (1H, d,  $J = 15.3$  Hz, 1 x  $\text{CHH}$ ), 1.41 (3H, s, MeC), 1.51 (1H, d,  $J = 15.3$  Hz, 1 x  $\text{CHH}$ ), 7.04-7.23 (5H, m, ArH);  $\delta_{\text{C}}$  -4.25, 1.23 (3C cada uno, 2 x  $\text{Me}_3\text{Si}$ ), 22.5 (MeC), 23.9 ( $\text{CH}_2$ ), 29.3, 123.7, 126.45 (2C), 127.45 (2C), 147.85 (ArC);  $m/z$  264 ( $\text{M}^+$ , 7%), 191 (20), 161 (15), 135 (17), 74 (15), 73 (100), 45 (37), 43 (13).

<sup>107</sup> Gilday, J. P.; Galluchi, J. C.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1399.



**1-Fenil-1,2-bis(trimetilsilyl)propano (34ca).**<sup>108</sup> Aceite incoloro;  $R_f$  0.58 (hexano);  $t_r$  9.7;  $\nu$  (film) 3080, 3061, 3021, 1601, 1495 (C=CH), 834  $\text{cm}^{-1}$  (SiMe);  $\delta_H$  -0.31, -0.04 (9H cada uno, 2s, 2 x  $\text{Me}_3\text{Si}$ ), 1.16 (3H, d,  $J = 7.9$  Hz,  $\text{MeCH}$ ), 1.41-1.48 (1H, m,  $\text{CHMe}$ ), 2.02 (1H, d,  $J = 12.2$  Hz,  $\text{CHPh}$ ), 7.01-7.57 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  -2.2, -0.6 (3C cada uno, 2 x  $\text{Me}_3\text{Si}$ ), 16.5 ( $\text{MeCH}$ ), 23.1 ( $\text{CHMe}$ ), 39.95 ( $\text{CHPh}$ ), 124.45 (2C), 128.0 (2C), 132.95, 146.0 (ArC);  $m/z$  264 ( $\text{M}^+$ , 5%), 161 (18), 135 (12), 74 (12), 73 (100), 45 (29), 43 (10).

**3.2. Litiación de los derivados de estireno 30 bajo condiciones tipo Barbier usando compuestos carbonílicos como electrófilos. Aislamiento de los productos 34 y los productos secundarios 2f, 36 y 37.** Sobre una suspensión verde de litio en polvo (70 mg, 10.0 mmol) y DTBB (27 mg, 0.1 mmol) en THF seco (5 ml), bajo  $\text{N}_2$ , at  $-78^\circ\text{C}$ , fue añadida gota a gota una disolución de la olefina 33 (1.0 mmol) y el correspondiente compuesto carbonílico (3 mmol) en THF seco (2 ml) durante 2 h usando una bomba de adición. Después de que la adición hubo finalizado, la reacción se agitó durante aprox. 3 h más, dejando subir lentamente la temperatura hasta los  $0^\circ\text{C}$ . La reacción fue hidrolizada con agua (10 ml), acidificada con HCl 2M (2 ml) y extraída con acetato de etilo (3 x 20 ml). La reunión de las fases orgánicas fue lavada sucesivamente con una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (5 ml), agua (5 ml) y disolución saturada de NaCl (5 ml), siendo secada sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la evaporación de los disolventes (50 Torr), el correspondiente residuo fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) dando lugar a los productos 34ab-34ae, 34be y 34ce, junto con cantidades variables de los productos de mono adición 2f, 36 y 37. El compuesto 37ab fue comercialmente asequible (Aldrich) y fue identificado por comparación con una muestra auténtica del mismo. La tabla 13 resume los resultados encontrados.

**2,5-Dimetil-3-fenil-2,5-hexanodiol (34ab).**<sup>109</sup> Aceite incoloro;  $R_f$  0.24 (hexano/acetato de etilo: 1/1);  $t_r$  11.1;  $\nu$  (film) 3354 (OH), 3084,

<sup>108</sup> Weyenberg, D. R.; U.S. 3,187,031; *Chem. Abstr.* 1965, 63, 9988h.

<sup>109</sup> Kochi, J. K.; U.S. 3,198,841; *Chem. Abstr.* 1965, 63, 11428g.

3061, 3027, 1601, 1493 (C=CH), 1152  $\text{cm}^{-1}$  (CO);  $\delta_{\text{H}}$  1.09, 1.11, 1.18, 1.19 (3H cada uno, 4s, 4 x Me), 1.95 (1H, dd,  $J = 14.7, 7.9$  Hz, CHH), 2.25 (1H, dd,  $J = 14.7, 3.7$  Hz, CHH), 2.94 (1H, dd,  $J = 7.9, 3.7$  Hz, CH), 7.17-7.37 (5H, m, ArH);  $\delta_{\text{C}}$  25.45, 28.6, 29.4, 31.15 (4 x Me), 43.75 ( $\text{CH}_2$ ), 52.6 (CH), 71.0, 73.1 (2 x CO), 126.4, 128.1 (2C), 129.4 (2C), 143.6 (ArC);  $m/z$  186 ( $\text{M}^+ - 2 \text{H}_2\text{O}$ , <1%), 146 (40), 131 (94), 91 (36), 59 (100), 43 (68), 41 (20).

**3,6-Dietil-4-fenil-3,6-octanodiol (34ac).** Aceite incoloro;  $R_f$  0.44 (hexano/acetato de etilo: 1/1);  $t_r$  13.5;  $\nu$  (film) 3405 (OH), 3083, 3060, 3027, 1599, 1493 (C=CH), 1128  $\text{cm}^{-1}$  (CO);  $\delta_{\text{H}}$  0.62 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz, Me), 0.80-0.93 (9H, m, 3 x Me), 1.22-1.65 (8H, m, 4 x  $\text{CH}_2\text{Me}$ ), 1.95 (1H, dd,  $J = 14.8, 8.7$  Hz, CHHCH), 2.09 (1H, dd,  $J = 14.8, 2.9$  Hz, CHHCH), 3.03 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.9$  Hz, CH), 7.13-7.33 (5H, m, ArH);  $\delta_{\text{C}}$  7.55, 7.8 (2C), 7.85 (4 x Me), 28.4, 28.45, 30.55, 31.4, 38.5 (5 x  $\text{CH}_2$ ), 46.85 (CH), 75.1, 76.55 (2 x CO), 126.3, 128.1 (2C), 129.7 (2C), 143.45 (ArC);  $m/z$  242 ( $\text{M}^+ - 2 \text{H}_2\text{O}$ , <1%), 174 (30), 159 (27), 145 (71), 131 (11), 129 (16), 128 (12), 117 (55), 115 (14), 105 (17), 104 (18), 91 (52), 87 (72), 83 (11), 77 (16), 69 (27), 67 (10), 65 (13), 57 (100), 53 (13), 45 (95), 43 (55), 41 (72); HRMS:  $\text{M}^+ - 2 \text{H}_2\text{O}$ , encontrado 242.2025.  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}$  requiere 242.2035.

**1-[2-(1-Hidroxiciclohexil)-1-feniletil]ciclohexanol (34ad).**

Aceite incoloro;  $R_f$  0.50 (hexano/acetato de etilo: 1/1);  $t_r$  16.3;  $\nu$  (film) 3371 (OH), 3083, 3059, 3026, 1600, 1493 (C=CH), 1150  $\text{cm}^{-1}$  (CO);  $\delta_{\text{H}}$  1.29-1.80 (22H, m, 10 x  $\text{CH}_2$  anillo y 2 x OH), 1.97 (1H, dd,  $J = 14.7, 8.6$  Hz, CHHCH), 2.14 (1H, dd,  $J = 14.7, 3.1$  Hz, CHHCH), 2.87 (1H, dd,  $J = 8.6, 3.1$  Hz, CH), 6.79-7.30 (5H, m, ArH);  $\delta_{\text{C}}$  18.8, 21.65, 21.8, 22.0, 22.3, 25.55, 25.7, 33.55, 36.25, 37.25, 38.85 (11 x  $\text{CH}_2$ ), 51.45 (CH), 71.7, 73.45 (2 x CO), 126.35 (2C), 128.1 (2C), 129.75, 143.45 (ArC);  $m/z$  284 ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ , <1%), 186 (46), 129 (12), 105 (15), 104 (100), 99 (32), 91 (19), 81 (29), 55 (25), 43 (17), 41 (24); HRMS:  $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ , encontrado 284.2119.  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}$  requiere 284.2140.

**5-Fenil-4,7-dipropil-4,7-decanodiol (34ae).** Aceite incoloro;  $R_f$

0.65 (hexano/acetato de etilo: 1/1);  $t_r$  14.8;  $\nu$  (film) 3420 (OH), 3087, 3061, 3027, 1601, 1494 (C=CH), 1131  $\text{cm}^{-1}$  (CO);  $\delta_{\text{H}}$  0.66 (3H, t,  $J = 7.0$

## Tesis doctoral

Hz, 1 x Me), 0.82-0.94 (9H, m, 3 x Me), 1.07-1.53 (16H, m, 4 x CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Me), 1.75 (2H, s, 2 x OH), 1.94 (1H, dd,  $J = 15.0, 8.5$  Hz, 1 x CHHCH), 2.09 (1H, dd,  $J = 15.0, 2.4$  Hz, 1 x CHHCH), 3.01 (1H, dd,  $J = 8.5, 2.4$  Hz, CH), 7.19-7.29 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  14.3, 14.6 (3C) (4 x Me), 16.6, 16.75, 16.8, 16.95, (4 x CH<sub>2</sub>Me), 38.9, 39.25, 39.4, 41.25, 42.3 (5 x CH<sub>2</sub>CO), 47.8 (CH), 74.8, 76.5 (2 x CO), 126.35, 128.1 (2C), 129.7 (2C), 143.4 (ArC);  $m/z$  298 (M<sup>+</sup>-2 H<sub>2</sub>O, 2%), 202 (27), 187 (22), 160 (12), 159 (75), 145 (23), 131 (39), 129 (15), 128 (16), 117 (42), 115 (71), 105 (12), 104 (24), 91 (53), 79 (12), 77 (11), 73 (16), 71 (42), 69 (23), 57 (15), 55 (77), 44 (31), 43 (100), 41 (66), 40 (45); HRMS: M<sup>+</sup>-2 H<sub>2</sub>O, encontrado 298.2660. C<sub>22</sub>H<sub>34</sub> requiere 298.2661.

**5-Fenil-5-metil-4,7-dipropil-4,7-decanodiol (34bb).** Aceite incoloro;  $R_f$  0.23 (hexano/acetato de etilo: 4/1);  $t_r$  15.4;  $\nu$  (film) 3404 (OH), 3090, 3056, 1600, 1495 (C=CH), 1131 cm<sup>-1</sup> (CO);  $\delta_H$  0.70-0.94 (12H, m, 4 x MeCH<sub>2</sub>), 1.20-1.55 (18H, m, 4 x CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Me y 2 x OH), 1.59 (3H, s, MeC), 1.98, 2.51 (1H cada uno, 2d,  $J = 15.0$  Hz cada uno, CH<sub>2</sub>CPh), 7.20-7.53 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  14.45, 14.6, 14.9, 15.0 (4 x Me), 16.8, 17.25, 18.0, 18.05 (4 x CH<sub>2</sub>Me), 21.2 (MeC), 38.3, 38.35, 42.3, 44.0, 44.2 (5 x CH<sub>2</sub>CO), 49.5 (CPh), 75.5, 78.35 (2 x CO), 126.01, 127.8 (2C), 128.15 (2C), 145.85 (ArC);  $m/z$  312 (M<sup>+</sup>-2 H<sub>2</sub>O, <1%), 216 (25), 201 (14), 174 (11), 173 (72), 131 (30), 120 (20), 118 (31), 115 (99), 105 (35), 91 (25), 73 (24), 71 (34), 69 (16), 59 (20), 57 (14), 55 (89), 45 (11), 43 (100), 41 (50); HRMS: M<sup>+</sup>-2 H<sub>2</sub>O, encontrado 312.2792. C<sub>23</sub>H<sub>36</sub> requiere 312.2817.

**6-Fenil-5-metil-4,7-dipropil-4,7-decanediol (34cb).** Aceite incoloro;  $R_f$  0.63 (minoritario) y 0.73 (mayoritario) (hexano/acetato de etilo: 1/1);  $t_r$  15.1 (mayoritario) y 15.2 (minoritario);  $\nu$  (film) (mayoritario) 3308 (OH), 3080, 3059, 3027, 1599, 1494 (C=CH), 1133 cm<sup>-1</sup> (CO);  $\delta_H$  (mayoritario) 0.60-2.10 (30H, m, 4 x CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Me y 2 x OH), 1.02 (3H, d,  $J = 7.3$  Hz, MeCH), 2.35-2.42 (1H, m, CHMe), 3.25 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz, CHPh), 7.15-7.60 (5H, m, ArH);  $\delta_H$  (minoritario) 0.64, 0.74 (6H cada uno, 2 t,  $J = 7.3$  y 6.7 Hz, respectivamente, 4 x MeCH<sub>2</sub>), 0.76-1.64 (18H, m, 8 x CH<sub>2</sub> y 2 x OH), 1.06 (3H, d,  $J = 7.3$  Hz, MeCH), 2.53 (1H, qd,  $J = 7.3, 1.8$  Hz, CHMe), 2.84 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz, CHPh), 7.21-7.46 (5H, m, ArH);  $\delta_C$

(mayoritario) 13.85, 14.7 (2C), 14.8, 15.1 (5 x Me), 16.45, 16.75, 16.95, 17.85 (4 x CH<sub>2</sub>Me), 38.0 (CHMe), 38.05, 38.2, 40.05, 40.55 (4 x CH<sub>2</sub>CO), 50.65 (CHPh), 77.5, 78.75 (2 x CO), 126.35 (4C), 127.85, 140.85 (ArC); *m/z* (mayoritario y minoritario) 348 (M<sup>+</sup>, <1%), 287 (14), 216 (17), 187 (25), 174 (14), 173 (70), 145 (16), 131 (31), 125 (11), 117 (27), 115 (55), 105 (11), 91 (33), 83 (10), 73 (11), 71 (68), 69 (30), 57 (17), 55 (66), 45 (11), 43 (100), 41 (47); HRMS: M<sup>+</sup>-2 H<sub>2</sub>O, encontrado 312.2817. C<sub>23</sub>H<sub>36</sub> requiere 312.2817.

**4-(1-Feniletil)-4-heptanol (2fg).** Aceite incoloro; *R<sub>f</sub>* 0.39 (hexano/acetato de etilo: 4/1); *t<sub>r</sub>* 10.4; *v* (film) 3470 (OH), 3085, 3062, 3026, 1603, 1496 (C=CH), 1132 cm<sup>-1</sup> (CO); δ<sub>H</sub> 0.81 (6H, t, *J* = 6.7 Hz, 2 x MeCH<sub>2</sub>), 1.12-1.64 (12H, m, 4 x CH<sub>2</sub>, MeCH y OH), 2.84 (1H, q, *J* = 7.3 Hz, CHMe) 7.18-7.29 (5H, m, ArH); δ<sub>C</sub> 14.55 (2C, 2 x MeCH<sub>2</sub>), 15.35 (MeCH), 16.9 (2C, 2 x CH<sub>2</sub>Me), 39.75 (2C, 2 x CH<sub>2</sub>CO), 46.15 (CH), 75.6 (CO), 126.25, 128.0 (2C), 129.1 (2C), 143.6 (ArC); *m/z* 202 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O, 3%), 177 (14), 115 (100), 106 (25), 105 (21), 91 (28), 77 (12), 73 (25), 71 (15), 59 (20), 55 (86), 43 (66), 41 (27).

**4-(1-Fenil-1-metiletal)-4-heptanol (36).** Aceite incoloro; *R<sub>f</sub>* 0.43 (hexano/acetato de etilo: 4/1); *t<sub>r</sub>* 11.1; *v* (film) 3504 (OH), 3089, 3057, 3021, 1600, 1496 (C=CH), 1129 cm<sup>-1</sup> (CO); δ<sub>H</sub> 0.83 (6H, t, *J* = 7.0 Hz, 2 x MeCH<sub>2</sub>), 1.02-1.55 (9H, m, 4 x CH<sub>2</sub> y OH), 1.41 (6H, s, 2 x MeC) 7.08-7.54 (5H, m, ArH); δ<sub>C</sub> 15.0 (2C, 2 x MeCH<sub>2</sub>), 17.95 (2C, 2 x CH<sub>2</sub>Me), 24.65 (2C, 2 x MeC), 37.9 (2C, 2 x CH<sub>2</sub>CO), 46.25 (CPh), 77.4 (CO), 125.85, 127.55 (2C), 128.1 (2C), 147.0 (ArC); *m/z* 216 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O, 2%), 191 (11), 131 (11), 120 (49), 115 (100), 105 (64), 91 (34), 77 (11), 73 (31), 71 (16), 59 (39), 57 (11), 55 (92), 45 (10), 43 (88), 41 (59).

**3-Etil-1-fenil-3-pentanol (37ac).**<sup>110</sup> Aceite incoloro; *t<sub>r</sub>* 9.0; *m/z* 174 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O, 19%), 163 (21), 145 (34), 92 (10), 91 (100), 87 (42), 65 (13), 57 (12), 45 (38), 43 (14), 41 (16).

<sup>110</sup> Suzuki, N.; Rousset, C. J.; Aoyagi, K.; Kotoru, M.; Takahashi, T.; Hasegawa, M. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *473*, 117.

**1-(2-Feniletil)ciclohexanol (37ad).**<sup>111</sup> Aceite incoloro;  $R_f$  0.55 (hexano/acetato de etilo: 1/1);  $t_r$  11.4;  $\nu$  (film) 3402 (OH), 3083, 3060, 3024, 1603, 1493 (C=CH), 1149  $\text{cm}^{-1}$  (CO);  $\delta_H$  1.43-1.87 (13H, m, 5 x  $\text{CH}_2$  anillo,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$  y OH), 2.67-2.73 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.07-7.29 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  22.2 (2C), 25.75, 37.45 (2C) (5 x  $\text{CH}_2$  anillo), 29.35 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 44.25 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 71.3 (CO), 125.2, 125.6 (2C), 128.55 (2C), 142.85 (ArC);  $m/z$  186 ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ , 32%), 105 (18), 104 (66), 99 (66), 95 (11), 91 (100), 81 (43), 79 (11), 77 (10), 65 (17), 55 (24), 43 (29), 41 (28).

**4-(2-Feniletil)-4-heptanol (37ae).**<sup>112</sup> Aceite incoloro;  $R_f$  0.38 (hexano/acetato de etilo: 4/1);  $t_r$  11.2;  $\nu$  (film) 3438 (OH), 3085, 3062, 3026, 1603, 1496 (C=CH), 1129  $\text{cm}^{-1}$  (CO);  $\delta_H$  0.94 (6H, t,  $J = 7.0$  Hz, 2 x Me), 1.17-1.59 (9H, m, 2 x  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Me}$  y OH), 1.70-1.76 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2.60-2.66 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.14-7.29 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  14.65 (2C, 2 x Me), 16.8 (2C, 2 x  $\text{CH}_2\text{Me}$ ), 29.95 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 41.35 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 41.6 (2C, 2 x  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Me}$ ), 74.35 (CO), 125.65, 128.25 (2C), 128.35 (2C), 142.7 (ArC);  $m/z$  202 ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ , 10%), 177 (22), 159 (13), 115 (29), 91 (100), 69 (14), 55 (35), 43 (21), 41 (22).

**2-Fenil-4-propil-4-heptanol (37bb).** Aceite incoloro;  $R_f$  0.25 (hexano/acetato de etilo: 4/1);  $t_r$  11.1;  $\nu$  (film) 3466 (OH), 3083, 3062, 3026, 1602, 1494 (C=CH), 1136  $\text{cm}^{-1}$  (CO);  $\delta_H$  0.79-1.00 (6H, m, 2 x  $\text{MeCH}_2$ ), 1.13-1.47 (9H, m, 2 x  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Me}$  y OH), 1.26 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{MeCH}$ ), 1.71 (1H, dd,  $J = 14.7, 4.3$  Hz, 1 x  $\text{CHHCH}$ ), 1.92 (1H, dd,  $J = 14.7, 8.6$  Hz, 1 x  $\text{CHHCH}$ ), 2.86-2.98 (1H, m,  $\text{CHMe}$ ), 7.15-7.31 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  14.55, 14.6 (2 x  $\text{MeCH}_2$ ), 16.75, 16.9 (2 x  $\text{CH}_2\text{Me}$ ), 25.15 ( $\text{MeCH}$ ), 35.7 (CH), 41.8, 42.0, 47.1 (3 x  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 75.0 (CO), 125.05, 127.1 (2C), 128.6 (2C), 148.2 (ArC);  $m/z$  216 ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ , 4%), 191 (11), 115 (27), 105 (100), 55 (17), 43 (15), 41 (13).

**4-(2-Fenil-1-metiletíl)-4-heptanol (37cb).** Aceite incoloro;  $R_f$  0.39 (hexano/acetato de etilo: 4/1);  $t_r$  11.5;  $\nu$  (film) 3483 (OH), 3084, 3062, 3026, 1603, 1496 (C=CH), 1132  $\text{cm}^{-1}$  (CO);  $\delta_H$  0.77 (3H, d,  $J = 6.7$

<sup>111</sup> Basu, M. K.; Banik, B. K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 187.

<sup>112</sup> Mc Killop, A.; Ford, M. E. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2467.

*Parte experimental*

Hz, MeCH), 0.95 (6H, t,  $J = 7.0$  Hz, 2 x MeCH<sub>2</sub>), 1.34-1.60 (9H, m, 2 x CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Me y OH), 1.79-1.90 (1H, m, CHMe), 2.18 (1H, t,  $J = 12.2$  Hz, 1 x CHHPh), 3.00 (1H, dd,  $J = 12.2, 2.4$  Hz, 1 x CHHPh), 7.15-7.29 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  13.1 (MeCH), 14.75, 14.8 (2 x MeCH<sub>2</sub>), 16.4, 16.5 (2 x CH<sub>2</sub>Me), 37.15 (CH<sub>2</sub>Ph), 38.75, 38.95 (2 x CH<sub>2</sub>CO), 42.35 (CHMe), 76.05 (CO), 125.6, 128.15 (2C), 129.1 (2C), 142.1 (ArC);  $m/z$  216 ( $M^+ - H_2O$ , 2%), 191 (12), 115 (100), 91 (77), 73 (17), 69 (23), 59 (12), 55 (61), 43 (34), 41 (30).



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

## **CONCLUSIONES.**





Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

## Conclusiones.

---

1. Los carbonatos bencílicos y alílicos son sustratos adecuados para la obtención de compuestos organolíticos bencílicos y alílicos. En las condiciones de reacción estudiadas, cuando el reactivo de partida posee dos grupos transferibles, solo se obtiene un equivalente del intermedio organolítico. En la reacción con electrófilos, los intermedios mencionados dan lugar a los productos esperados.
2. Las aminas y las sales de amonio cuaternarias no son sustratos útiles en la reacción de litiación catalizada por un areno, ya que la metodología está muy restringida a un tipo de sustratos (bencilamina y su sal de amonio) y con rendimientos modestos..
3. Los tioles, sulfuros y disulfuros alílicos y bencílicos se convierten en los correspondientes reactivos organolíticos de forma directa aplicando la metodología de litiación descrita en la presente memoria. En el caso de los sulfuros con dos grupos bencilo es posible obtener dos moléculas de compuesto organolítico a partir de una de sulfuro, en las condiciones ensayadas. La reacción de sustitución electrofílica funciona de la forma esperada.
4. La metodología de litiación empleada es útil para la hidrodeshalogenación de fluoroalcanos y éters fluoroalquílicos cuando se emplea un disilano como aditivo, siendo éste un método adecuado para la deshalogenación de fluoroalcanos, un proceso con importantes implicaciones medioambientales.
5. La litiación catalizada por un areno se muestra eficaz en la litiación de dobles enlaces en estireno y sus derivados permitiendo la obtención de especies dilitadas que se pueden atrapar con electrófilos, conduciendo a los productos de adición correspondientes.



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

## **ÍNDICE.**



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

PRÓLOGO .....	I
RESUMEN/SUMMARY .....	V
INTRODUCCIÓN.....	IX
ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS GENERALES.....	1
1. Acercamiento a los compuestos organometálicos:	
introducción histórica.....	3
2. Métodos para la generación de compuestos organolíticos .....	5
2.1. Intercambio halógeno-litio .....	5
2.2. Intercambio hidrógeno-litio.....	6
2.3. Transmetalación .....	8
2.4. Ruptura de un enlace carbono-heteroátomo .....	8
2.5. Otros métodos.....	10
2.5.1. Reacción de Shapiro .....	10
2.5.2. Adición a enlaces múltiples.....	10
3. Métodos de activación del litio.....	11
4. Activación del litio por empleo de transportadores de electrones.....	12
5. Litiación en condiciones tipo Barbier.....	15
CAPÍTULO 1. GENERACIÓN DE COMPUESTOS ORGANO- LÍTICOS POR RUPTURA REDUCTIVA DE ENLACES CAR- BONO-HETEROÁTOMO .....	17
1.1. Antecedentes bibliográficos .....	19
1.1.1. Ruptura de enlaces carbono-oxígeno.....	21
1.1.2. Ruptura de enlaces carbono-azufre .....	25
1.1.3. Ruptura de enlaces carbono-nitrógeno .....	27
1.1.4. Ruptura de enlaces carbono-flúor.....	28
1.2. Discusión de resultados .....	33
1.2.1. Ruptura de enlaces carbono-oxígeno.....	35
1.2.1.1. Generación de organolíticos a partir de carbonatos alílicos y bencílicos.....	35
1.2.1.2. Carbonatos alílicos .....	37
1.2.1.3. Carbonatos bencílicos.....	39
1.2.1.4. Carbamatos bencílicos.....	42
1.2.2. Ruptura de enlaces carbono-nitrógeno .....	43
1.2.2.1. Litiación de carbamatos y ureas .....	43
1.2.2.2. Litiación de aminas.....	45

## Indice

1.2.2.3. Litiación de las sales de amonio .....	47
1.2.3. Ruptura de enlaces carbono-azufre .....	51
1.2.3.1. Ruptura en mercaptanos y disulfuros .....	51
1.2.3.2. Ruptura en sulfuros.....	55
1.2.4. Ruptura de enlaces carbono-flúor.....	58
<b>CAPÍTULO 2. GENERACIÓN DE ORGANOLÍTICOS POR ADICIÓN DE LITIO A DOBLES ENLACES CARBONO- CARBONO</b> .....	<b>67</b>
2.1. Antecedentes bibliográficos .....	69
2.1.1. Litiación de dobles enlaces conjugados: estireno y derivados.....	71
2.1.2. Adición de litio a vinilsilanos.....	72
2.1.3. Otras adiciones: generación de especies polilitiadas .....	75
2.2. Discusión de resultados .....	77
2.2.1. Adición de litio al doble enlace del estireno y derivados .....	79
<b>PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	<b>85</b>
1. General .....	87
1.1. Disolventes y reactivos.....	87
1.2. Instrumentación .....	88
1.3. Cromatografía.....	89
2. Descripción de las experiencias. Capítulo 1 .....	90
2.1. Obtención de los carbonatos.....	90
2.1.1. Obtención de los carbonatos 1b, 1d y 1e.....	90
2.2. Obtención de los carbamatos 6.....	92
2.3. Litiación catalizada por naftaleno de los carbo- natos 1 y de los carbamatos 6. Aislamiento de los productos 2. Procedimiento general.....	93
2.4. Preparación del carbamato 8 y de la urea 9 .....	100
2.5. Litiación catalizada por naftaleno del carbamato 8 y de la urea 9. Aislamiento de los productos 2. Procedimiento general .....	101
2.6. Litiación catalizada por naftaleno de la amina 12. Aislamiento de los productos 2. Procedimiento general.....	101

2.7. Preparación de las <i>N,N</i> -dimetilaminas .....	102
2.8. Preparación de las sales de amonio cuaternarias .....	102
2.8.1. Preparación de la sal de amonio 13 .....	102
2.8.2. Preparación de las sales de amonio 14-20 .....	103
2.9. Litiación catalizada por naftaleno de las sales de amonio 13-20. Aislamiento de los productos 2. Procedimiento general .....	104
2.10. Síntesis de los tioles, disulfuros y sulfuros 21b, 22b, 23c .....	105
2.10.1. Preparación de 1-feniletanotiol (21b) .....	105
2.10.2. Síntesis del disulfuro de digeranilo (22b) .....	106
2.11. Litiación catalizada por DTBB de los dioles 21. Aislamiento de los productos 2. Procedimiento general. ....	107
2.12. Litiación de los disulfuros 22 .....	108
2.13. Litiación de los sulfuros 23 .....	108
2.14. Síntesis de los fluoruros 24b-24g .....	109
2.14.1. Preparación del 6-undecanol (precursor de 24b) .....	109
2.14.2. Preparación del alcohol terciario 6-butil-6-undecanol (precursor de 24c) .....	110
2.14.3. Preparación de 9-metoxi-1-nonanol (precursor de 24d) .....	110
2.14.4. Preparación de 9-(tetrahidro-2-pirani-oxi)-1-nonanol (precursor de 24e) .....	111
2.14.5. Preparación de los fluoruros 24b-24e .....	112
2.14.6. Preparación del difluoruro 24f .....	113
2.14.7. Preparación del difluoruro 24g .....	114
2.15. Litiación catalizada por DTBB de los fluoruros 24. Procedimiento general .....	115
3. Descripción de las experiencias. Capítulo 2 .....	116
3.1. Litiación de los derivados de estireno 33 en condiciones Barbier con clorotrimetilsilano como electrófilo. Obtención de los productos 34 y el producto secundario 37ca .....	116
3.2. Litiación de los derivados de estireno 30 bajo	



Indice

condiciones tipo Barbier usando compuestos carbonílicos como electrófilos. Aislamiento de los productos 34 y los productos secundarios 2f, 36 y 37 .....	118
CONCLUSIONES.....	125
INDICE .....	129

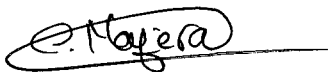
**UNIVERSIDAD DE ALICANTE**  
Comisión de Doctorado

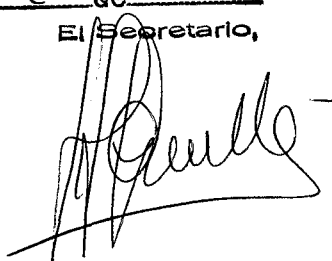
Reunido el Tribunal que suscribe en el día de la fecha acordó otorgar, por Unánime a la Tesis Doctoral de Don/Dña. Pedro José Martínez Sánchez la calificación de Sobresaliente cum laude.

Alicante 22 de Noviembre de 2002

El Secretario,

El Presidente,





**UNIVERSIDAD DE ALICANTE**  
Comisión de Doctorado

La presente Tesis de D. Pedro José Martínez Sánchez ha sido registrada al Folio..... con el n.º 892-2384 del registro de entrada correspondiente.

Alicante 22 de noviembre de 2002

El Encargado del Registro,

