

---

# Derivados del azufre como fuente de intermedios radicalarios y aniónicos funcionalizados

Ana M<sup>a</sup> Gutiérrez Vílchez

## Tesis de Doctorado

**Facultad:** Ciencias

**Directores:** Dr. Miguel Yus Astiz  
Dr. Francisco Foubelo García

**1999**

---

***DERIVADOS DEL AZUFRE COMO FUENTE DE  
INTERMEDIOS RADICALARIOS Y ANIÓNICOS  
FUNCIONALIZADOS.***

*Autora: Ana M<sup>a</sup> Gutiérrez*

*PROLOGO*

Parte de los resultados descritos en esta memoria han sido objeto de las publicaciones detalladas a continuación:

*“ $\gamma$ -Iodothioethers as a Source of Sulfurcontaining Radicals: Reaction with Electrophilic Olefins”*. Foubelo, F.; Gutiérrez, A.; Yus, M. *An. Quím. Int. Ed.* **1996**, 92, 280.

*“ $\beta$ -Functionalised Organolithium Compounds through a Sulfur-Lithium Exchange”*. Foubelo, F.; Gutiérrez, A.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4837.

*“Functionalised Organolithium Compounds by DTBB-Catalysed Sulfur-Lithium Exchange”*. Foubelo, F.; Gutiérrez, A.; Yus, M. *Synthesis* **1999**, 503.

***RESUMEN/SUMMARY***

En el primer capítulo se estudia la preparación de radicales  $\gamma$ -sulfanil-funcionalizados a partir de los correspondientes yoduros, siguiendo la llamada “ruta del estaño”. El hidruro de tributilestaño necesario para que tenga lugar la reacción, se genera a partir de una cantidad subestequiométrica del cloruro de tributilestaño por reducción con un exceso de borohidruro de sodio, regenerándose a lo largo del proceso. La reacción de los radicales así formados con olefinas electrófilas dio lugar a los correspondientes productos polifuncionalizados en un solo paso de reacción. Es de destacar que los *terc*-butil tioéteres pudieron ser transformados en los correspondientes tioles funcionalizados.

En el segundo capítulo se describe la preparación de compuestos organolíticos  $\beta$ - y  $\gamma$ -oxígeno- y nitrógenofuncionalizados, a partir de los correspondientes fenil tioéteres, por intercambio azufre-litio. Como agente de litiación se usa un exceso de litio y una cantidad catalítica de un areno. La posterior reacción de los intermedios organolíticos así obtenidos con reactivos electrófilos generó alcoholes y aminas regioselectivamente funcionalizadas.

En el tercer capítulo se estudia la aplicación en síntesis orgánica de fenil vinil tioéter y bis(fenilsulfanil)metano como precursores de sintones polilitiados, aprovechando tanto la acidez de los hidrógenos sobre el carbono unido al azufre como la posibilidad de llevar a cabo, con la mezcla de litiación anteriormente mencionada, el intercambio azufre-litio en fenil tioéteres. De esta manera se prepararon etilenos 1,1-disustituídos a partir del fenil vinil tioéter y 2-fenilsulfanil-1,3-dioles a partir de bis(fenilsulfanil)metano. Por último, y también utilizando como precursor bis(fenilsulfanil)metano, se prepararon alcoholes alílicos y a partir de éstos, por deshidratación, dienos conjugados.

In the first chapter the preparation of  $\gamma$ -sulfanylfunctionalised radicals from the corresponding iodides by the so called “tin route” is described. Tributyl tin hydride is prepared by reduction with sodium borohydride of a substoichiometric amount of tributyl tin chloride, and regenerated during the process. The reaction of these radicals with electrophilic olefins gave polyfunctionalised compounds in a single step. It is important to point out that functionalised thiols can be obtained from the corresponding *tert*-butyl thioethers.

In the second chapter the preparation of  $\beta$ - and  $\gamma$ -oxygen- and nitrogenfunctionalised organolithium compounds by sulfur-lithium exchange of the corresponding phenyl thioethers is described. A mixture of an excess of lithium and a catalytic amount of an arene was used as lithiation reagent. The reaction of these organolithium intermediates with electrophiles gave regioselectively functionalised alcohols and amines.

In the third chapter the development of a methodology using phenyl vinyl thioether and bis(phenylsulfanyl)methane as precursors of polyolithium synthons is studied. This is possible due to the acidity of the hydrogens on the carbon atom bonded to sulfur and the possibility of carrying out the sulfur-lithium exchange of phenyl thioethers with the lithiation mixture previously mentioned. Thus, 1,1-disubstituted ethylenes were prepared from phenyl vinyl thioether and 2-phenylsulfanyl-1,3-diols as well as allylic alcohols from bis(phenylsulfanyl)methane. Finally, conjugated dienes were obtained after acidic treatment of allylic alcohols.

## ***INTRODUCCION GENERAL***





Durante la segunda mitad de este siglo, la química de los compuestos organometálicos derivados de los grupos principales ha adquirido una gran relevancia, presentando un especial interés aquellos sistemas que además portan una función en la molécula, porque por reacción con reactivos electrófilos conducen a la obtención de compuestos polifuncionalizados.

En el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alicante se viene desarrollando desde el año 1988 una línea de investigación dentro del campo de los compuestos organometálicos funcionalizados y sus aplicaciones en síntesis orgánica<sup>a</sup>. Es de destacar que los estudios realizados en este campo han permitido desarrollar una nueva metodología, como es la utilización de litio metal en presencia de una cantidad catalítica de un areno, para preparar compuestos organolíticos a partir de una gran cantidad de sustratos orgánicos en condiciones suaves de reacción. A su vez, a partir de 1991 se ha desarrollado un estudio paralelo sobre la utilización en síntesis orgánica de intermedios radicalarios funcionalizados<sup>b</sup>. Este tipo de especies son una alternativa a los correspondientes carbaniones en reacciones de tipo Michael con olefinas electrófilas. En la presente memoria se abordan tres temas. El primero es la preparación de radicales portadores de una función azufrada en posición  $\gamma$  a través de la "ruta del estaño", estudiándose su aplicación en procesos de creación de enlaces carbono-carbono cuando reaccionan con olefinas deficitarias en electrones. En el

---

<sup>a</sup> Tesis de licenciatura de D. J. Ramón (1989), J. M. Sansano (1989), D. Guijarro (1991), J. F. Gil (1991), P. Bonete (1991), I. Micó (1991), A. Guijarro (1992), P. Ibáñez (1992), J. Almena (1993), D. Alonso (1993), A. Bachki (1994), F. F. Huerta (1994), F. Caturla (1994), E. Alonso (1995), M. C. Bernabeu (1995), J. Ortiz (1995), N. Galindo (1995), E. Lorenzo (1995), G. Guillena (1995), I. Pastor (1997), A. Costa (1997), T. Abellán (1997), T. Soler (1998), S. Ruiz (1998), P. Martínez (1998), M. A. Bailén (1998), J. M. Soriano (1998) y M. Varea (1998). Tesis doctorales de D. J. Ramón (1993), J. M. Sansano (1994), D. Guijarro (1994), J. F. Gil (1994), P. Bonete (1995), I. Micó (1995), A. Guijarro (1995), J. Almena (1996), D. Alonso (1997), E. Alonso (1998), F. F. Huerta (1998), F. Caturla (1998), M. C. Bernabeu (1998) y N. Galindo (1999).

<sup>b</sup> Tesis de licenciatura de F. J. Lloret (1992) y A. M. Gutiérrez (1995). Tesis doctoral de F. J. Lloret (1995).

segundo se estudia la preparación de compuestos organólíticos  $\beta$  y  $\gamma$ - oxígeno- y nitrógenofuncionalizados por intercambio azufre-litio a partir de los correspondientes fenil tioéteres, estudiando a su vez su reactividad con distintos electrófilos. Finalmente en el tercero se estudian las aplicaciones sintéticas del fenil vinil tioéter y del bis(fenilsulfanil)metano como precursores de sintones polilitados aprovechando por una parte la acidez de los hidrógenos sobre el carbono unido al azufre y por otra la posibilidad de llevar a cabo el intercambio azufre-litio, utilizando en este último caso la mezcla de litiación anteriormente mencionada.

Todo lo que antecede puede justificar el orden expositivo que se sigue en la presente memoria:

- I. CAPITULO 1: Radicales  $\gamma$ -sulfanilfuncionalizados.
- II. CAPITULO 2: Compuestos organólíticos  $\beta$ - y  $\gamma$ -funcionalizados por intercambio azufre-litio.
- III. CAPITULO 3: Sintones polilitados con hibridación  $sp^3$  y  $sp^2$ .
- IV. PARTE EXPERIMENTAL.
- V. CONCLUSIONES.
- VI. BIBLIOGRAFIA.

***I. CAPITULO 1***

***Radicales  $\gamma$ Sulfanilfuncionalizados***



## **I.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.**

### **I.1.1. INTRODUCCION.**

Un radical libre (llamado frecuentemente radical) puede definirse como una especie que contiene uno o más electrones desapareados. Esta definición incluye ciertas moléculas inorgánicas que son estables como NO y NO<sub>2</sub>. Objetivo de nuestro estudio serán los radicales libres en los que sea un átomo de carbono el que presente un electrón sin aparear. Estos sistemas, por lo general, son muy inestables y de vida media muy corta, propeniéndose en algunos procesos como intermedios de reacción.

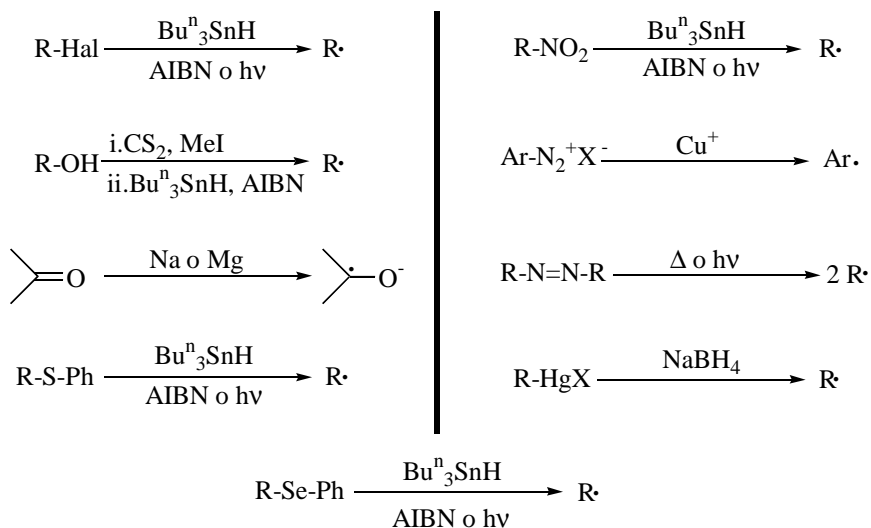
La química de radicales data de 1900 cuando Gomberg<sup>1</sup> investigó la formación y reacciones del radical trifenilmetilo. La síntesis orgánica con radicales comenzó en 1937 cuando Hey y Waters<sup>2</sup> describieron la fenilación de compuestos aromáticos por peróxido de benzoílo como una reacción radicalaria. El mismo año, Kharasch<sup>3</sup> reconoció que la adición anti-Markovnicov de bromuro de hidrógeno a alquenos procedía vía un proceso radicalario en cadena. Sin embargo, los años setenta son testigo del arranque de nuevos métodos sintéticos donde están involucrados radicales. En los últimos años el avance ha sido espectacular en el desarrollo de nuevos métodos que permiten la formación de enlaces carbono-carbono alifáticos en la síntesis de moléculas complejas<sup>4</sup>.

### **I.1.2. METODOS DE PREPARACION DE RADICALES.**

Existen muchos métodos recogidos en la literatura de formación de radicales a partir de una gran variedad de sustratos orgánicos. El más extendido es la ruptura homolítica de un enlace carbono-halógeno<sup>5</sup> cuando el halogenuro de alquilo es tratado con hidruro de tributilestaño (Bu<sub>3</sub>SnH) e irradiando a su vez la mezcla para iniciar el proceso, o utilizando bisazaisobutironitrilo (AIBN) como iniciador de radicales. Otros precursores adecuados son los alcoholes<sup>6</sup>, previa transformación de los mismos en xantatos y posterior tratamiento con Bu<sub>3</sub>SnH-AIBN. También se puede llegar a la formación de radicales alquílicos a partir de compuestos carbonílicos<sup>7</sup> cuando están en presencia de metales alcalinos o alcalinotérreos, o bien a partir de sulfuros<sup>8</sup>, seleniuros<sup>9</sup> y nitrocompuestos<sup>10</sup> siguiendo la "ruta del estaño". Otras estrategias que permiten la

### Radicales $\gamma$ -Sulfanilfuncionalizados

formación de radicales orgánicos son el tratamiento de sales de diazonio con sales de cobre (I)<sup>11</sup>, la descomposición térmica o fotoquímica de azocompuestos<sup>12</sup> y el tratamiento de derivados organomercurícos con hidruros metálicos como el NaBH<sub>4</sub><sup>13</sup> (esquema I).



**Esquema I**

### I.1.3. REACTIVIDAD DE RADICALES.

Las reacciones entre radicales son en la mayor parte de las ocasiones procesos que transcurren con gran rapidez y pocas veces esta combinación directa entre radicales es sintéticamente útil debido a varios motivos:

(a) El carácter radicalario se destruye en estas reacciones de recombinación y serían necesarias cantidades estequiométricas de iniciadores radicalarios.

(b) Este tipo de reacciones son poco selectivas y no se pueden controlar fácilmente cambiando las condiciones de reacción.

(c) Las concentraciones de radicales son tan bajas que las reacciones con especies no radicalarias, como los disolventes, que se encuentran en altas concentraciones son, a veces, difíciles de evitar.

Las reacciones entre radicales y compuestos no radicalarios son más útiles sintéticamente y presentan una serie de ventajas sobre las anteriormente mencionadas, como es que el carácter radicalario no se destruye durante la reacción, por lo que se puede trabajar con cantidades catalíticas de iniciadores radicalarios, y que la concentración de compuestos no radicalarios puede ser fácilmente controlada.

Para que estos procesos sean sintéticamente útiles se deben crear reacciones en cadena, y para ello han de cumplirse dos condiciones:

(a) Las selectividades de los radicales involucrados en la cadena deben ser diferentes.

(b) Las reacciones entre radicales y no radicales deben ser más rápidas que las reacciones de combinación radicalaria.

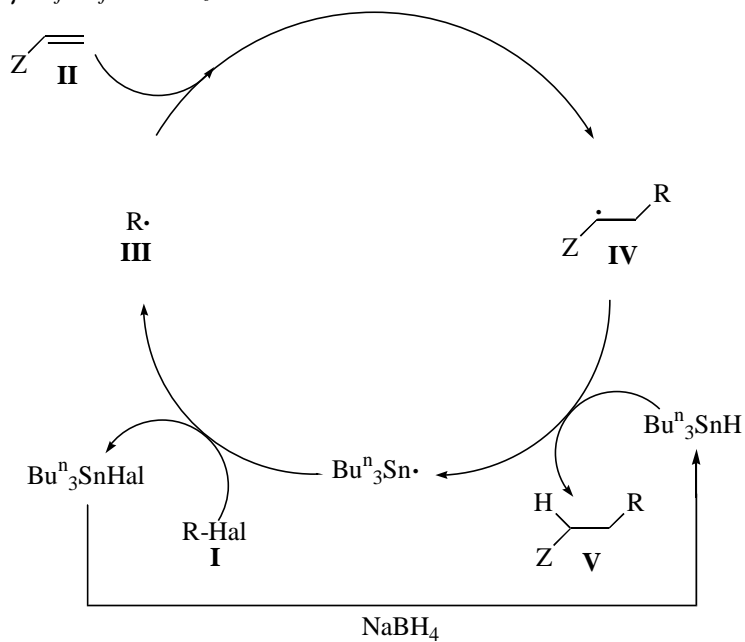
Todo esto se encuentra representado en el esquema II, donde aparece ilustrada una reacción en cadena de gran importancia sintética en los últimos años<sup>14</sup>. Halogenuros de alquilo **I** y alquenos **II** reaccionan en presencia de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  para dar los productos **V**.

Para que el "método del estaño" sea sintéticamente útil, los radicales alquílicos (**III**) deben atacar a los alquenos **II** para formar los aductos radicales **IV**. El atrapamiento de **IV** con  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  da los productos **V** y radicales  $\text{Bu}^n_3\text{Sn}\cdot$ , los cuales reaccionan con halogenuros de alquilo **I** para dar radicales **III**. Este método es útil sintéticamente sólo si estas reacciones son más rápidas que otras posibles reacciones que puedan dar los radicales **III** y **IV**.

Recientemente se ha desarrollado una nueva metodología que permite la utilización de cantidades subestequiométricas de compuestos de estaño<sup>15</sup> en los procesos radicalarios, utilizando como producto de partida el  $\text{Bu}^n_3\text{SnCl}$ , el cual en presencia de  $\text{NaBH}_4$  genera el  $\text{Bu}^n_3\text{SnH}$  que va a participar en el ciclo radicalario. El  $\text{Bu}^n_3\text{SnHal}$  generado por reacción del radical  $\text{Bu}^n_3\text{Sn}\cdot$  con el halogenuro de alquilo **I**, es reducido con  $\text{NaBH}_4$  para regenerar el  $\text{Bu}^n_3\text{SnH}$  que continúa el ciclo.



*Radicales  $\gamma$ -Sulfanilfuncionalizados*



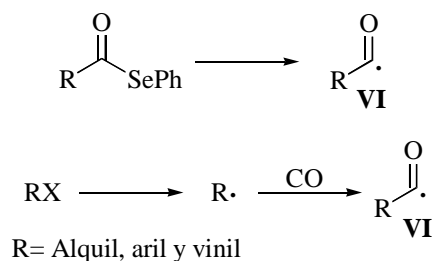
**Esquema II**

**I.1.4. RADICALES FUNCIONALIZADOS.**

En el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alicante se ha venido desarrollando durante los últimos años un estudio sobre la aplicación en síntesis orgánica de nuevos radicales funcionalizados. Estos radicales funcionalizados pueden constituir una alternativa a los correspondientes compuestos organolíticos funcionalizados, los cuales son en ocasiones especies tan inestables que deben ser generados a muy bajas temperaturas o en condiciones de reacción extremas para evitar su descomposición.

**I.1.4.1. Radical acilo.**

Los radicales acilo **VI** pueden generarse a partir de selenoésteres<sup>16,17</sup> por ruptura del enlace carbono-selenio o bien a partir de halogenuros de alquilo en atmósfera de CO<sup>18</sup> (esquema III).



**Esquema III**

Los radicales acilo reaccionan con olefinas para formar enlaces carbono-carbono. En algunos casos los nuevos alquil radicales formados por reacción con olefinas pueden adicionar CO generando un nuevo acil radical<sup>19</sup>.

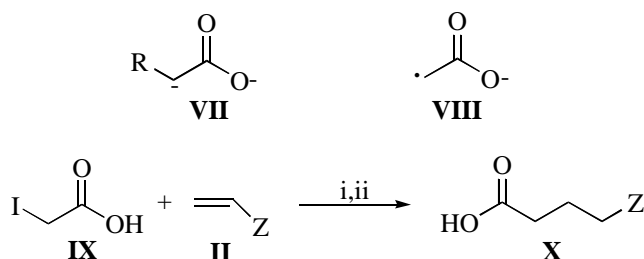
Se han utilizado radicales acilo en la síntesis de una gran variedad de compuestos orgánicos como: cetonas asimétricas<sup>20</sup>, cetonas β-funcionalizadas δ,ε-insaturadas<sup>21</sup>, ciclopentanonas<sup>22,23</sup>, cetolactonas macrocíclicas<sup>24,25</sup>, γ-lactonas<sup>26,27</sup> y δ-lactonas<sup>28</sup>.

#### **I.1.4.2. Radical enólico.**

Los dianiones de los ácidos carboxílicos del tipo **VII** son reactivos muy comunes en química orgánica preparativa<sup>29</sup> pero el correspondiente dianión del ácido acético (**VII**, R= H) cuando reacciona con carbonilos α,β-insaturados conduce exclusivamente a productos de adición 1,2<sup>30</sup>. Una alternativa al dianión del ácido acético en reacciones tipo Michael con olefinas electrófilas es el radical enólico **VIII** que se obtiene a partir del correspondiente precursor yodado **IX**<sup>31</sup>. El radical enólico **VIII** cuando reacciona con olefinas electrófilas **II** conduce al producto de adición **X** (esquema IV).

### Radicales $\gamma$ -Sulfanilfuncionalizados

Intermedios de este tipo intervienen en la síntesis de productos naturales como el silfiperfol-6-eno<sup>32</sup>, la pleurotina<sup>33</sup> (antibiótico antitumoral), la (-)-malingolida<sup>34</sup> y la  $\delta$ -coniceína<sup>35</sup>. Más recientemente, se han usado radicales enólicos para la preparación de  $\beta$ -lactamas<sup>36,37</sup>,  $\gamma$ -lactamas<sup>38</sup> a partir de enamidas y en reacciones de  $\alpha$ -bromo- $\beta$ -alcoxitioésteres<sup>39</sup>. En todos los casos el radical enólico se obtuvo a partir de precursores halogenados.

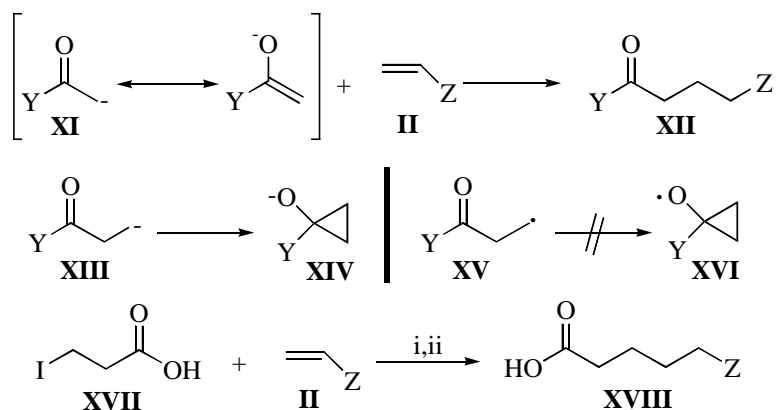


**Esquema IV.** *Reactivos y condiciones de reacción:* i,  $\text{Bu}^n_3\text{SnCl}$ ,  $\text{NaBH}_4$ , AIBN, EtOH, 20°C; ii, NaF,  $\text{H}_2\text{O}$ .

#### I.1.4.3. Radical homoenólico.

La reacción de Michael, también llamada adición conjugada, representa uno de los métodos más importantes para la creación de enlaces carbono-carbono dando lugar a compuestos polifuncionalizados<sup>40</sup>. En esta reacción un enolato **XI** se adiciona a una olefina electrófila **II** para dar el producto resultante de la hidrólisis del carbanión **XII**. Sin embargo esta reacción no puede llevarse a cabo con los correspondientes  $\beta$ -enolatos homólogos **XIII**<sup>41</sup>, debido a que ciclan espontáneamente incluso a bajas temperaturas para dar de manera irreversible el ciclopropanolato **XIV**<sup>42</sup>. Este problema se puede solucionar usando un radical homoenólico del tipo **XV**, en donde la ciclación para dar el radical **XVI** es un proceso desfavorable<sup>43</sup> y la reacción con olefinas electrófilas **II** nos conduce a los productos de adición **XVIII**. Como producto de partida se utilizó el ácido 3-yodopropanoico **XVII**<sup>44</sup>, comercialmente asequible, trabajando bajo las condiciones de reacción indicadas en el esquema V.

Los radicales homoalílicos participan en la síntesis de productos orgánicos como cetonas asimétricas<sup>20</sup>, cetonas β-funcionalizadas δ,ε-insaturadas<sup>21</sup>, ciclopentanonas<sup>22,23</sup> y γ- y δ-lactonas<sup>26,27,28</sup>, también intervienen en la síntesis de productos naturales como la podofillotoxina<sup>45</sup>.

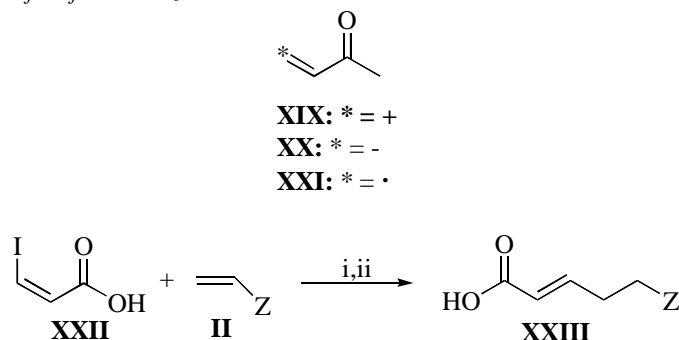


**Esquema V.** *Reactivos y condiciones de reacción:* i,  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$ ,  $\text{NaBH}_4$ , AIBN, EtOH, 20°C; ii, NaF,  $\text{H}_2\text{O}$ .

#### I.1.4.4. Radical β-acilvinílico.

Mientras que los correspondientes intermedios β-acilvinílicos catiónico **XIX**<sup>46</sup> y aniónico **XX**<sup>47</sup> han sido ampliamente utilizados en química orgánica sintética, el correspondiente radical **XXI** era desconocido. Dicho radical se preparó a partir de una cantidad subestequiométrica de  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$  tal y como se recoge en el esquema VI<sup>48</sup>. Como precursor de dicho radical se utilizó el ácido (Z)-3-yodopropenoico **XXII** fácilmente obtenible a partir de ácido propiólico. La reacción del correspondiente radical intermedio en este caso con olefinas electrófilas **II** condujo a los correspondientes ácidos α,β-insaturados **XXIII** con estereoquímica E, termodinámicamente más estables que los Z (esquema VI).

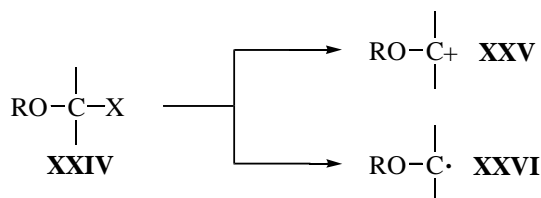
### Radicales $\gamma$ -Sulfanilfuncionalizados



**Esquema VI.** *Reactivos y condiciones de reacción:* i,  $\text{Bu}^n_3\text{SnCl}$ ,  $\text{NaBH}_4$ , AIBN, EtOH,  $20^\circ\text{C}$ ; ii, NaF,  $\text{H}_2\text{O}$ .

### I.1.4.5. Radicales $\alpha$ -oxigenofuncionalizados.

La formación de iones a partir de  $\alpha$ -haloéteres **XXIV** proporciona cationes **XXV** estabilizados por el sustituyente alcoxi. Estos cationes son electrófilos, y se adicionan fácilmente a alquenos ricos en electrones como enoléteres. Sin embargo, el radical alcoxilalquilo correspondiente **XXVI** es nucleófilo y ataca preferentemente a alquenos pobres en electrones como el acrilonitrilo. De este modo utilizando un radical  $\alpha$ -oxigenado se obtiene el producto de reactividad “umpolung”.



**Esquema VII**

Pueden sintetizarse radicales  $\alpha$ -oxigenados a partir de aldehídos, cetonas y ésteres utilizando varios métodos:

- Por reducción catódica<sup>49</sup>.

b) Por fotoreducción de arilcetonas en presencia de donores de hidrógeno adecuados<sup>50</sup>.

c) Utilizando metales como donores de electrones. Estos metales pueden ser: sodio<sup>51</sup>, magnesio<sup>52</sup>, zinc<sup>53</sup> o titanio<sup>54</sup>.

d) Por transferencia fotoquímica de electrones de aminas terciarias o de hexametilfosfortriamida<sup>55</sup> (HMPA).

e) Por reacción con hidrazonas y sales de mercurio [óxido de mercurio (II) junto con acetato de mercurio (II)] y posterior reducción con borohidruro de sodio<sup>56</sup>.

Se ha observado la participación de radicales de este tipo recientemente en la síntesis de alcaloides como la ( $\pm$ )-oxogelsemina y la ( $\pm$ )-gelsemina<sup>57</sup>.

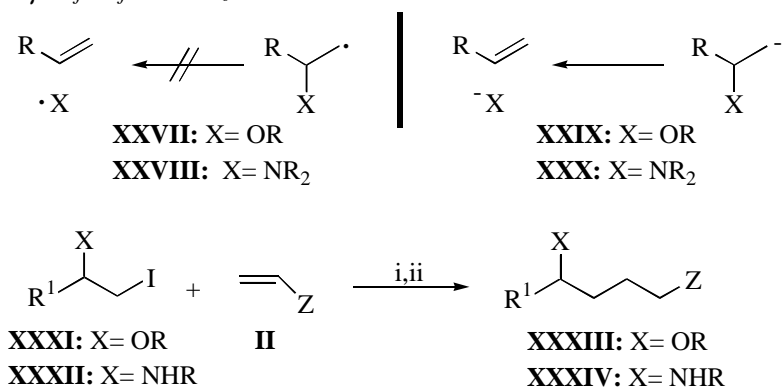
#### I.1.4.6. Radicales $\beta$ -oxígeno- y $\beta$ -nitrógenofuncionalizados.

Los radicales  $\beta$ -sustituídos del tipo **XXVII** y **XXVIII** son una interesante alternativa a los correspondientes aniones **XXIX** y **XXX**<sup>58</sup>, los cuales son extremadamente inestables y descomponen, incluso a muy bajas temperaturas, por un proceso de  $\beta$ -eliminación para dar olefinas<sup>59</sup>. Dichos radicales funcionalizados fueron preparados partiendo de los correspondientes precursores yodados **XXXI**<sup>60</sup> y **XXXII**<sup>61</sup>, utilizando una cantidad subestequiométrica del reactivo de estaño. La reacción de estos intermedios con olefinas electrófilas **II** condujo a los productos de reacción **XXXIII** y **XXXIV** (esquema VIII).

Radicales  $\beta$ -oxigenados participan en la ciclación de acetales alílicos del 2-haloetanal y del alil 2-halofenil éter<sup>62</sup>.

Los compuestos organolíticos  $\gamma$ -sulfanilfuncionalizados son menos comunes que los correspondientes derivados oxigenados y nitrogenados. Hasta la fecha solo se conoce un ejemplo de compuesto organolítico funcionalizado donde el azufre esta protegido con el grupo *terc*-butilo. Dicho compuesto fue preparado a partir del correspondiente haloderivado por intercambio halógeno-litio<sup>63</sup>. Los correspondientes

Radicales  $\gamma$ -Sulfanilfuncionalizados



**Esquema VIII.** *Reactivos y condiciones de reacción:* i,  $\text{Bu}^n_3\text{SnCl}$ ,  $\text{NaBH}_4$ , AIBN, EtOH,  $20^\circ\text{C}$ ; ii, NaF,  $\text{H}_2\text{O}$ .

derivados fenílicos o bencílicos no fueron accesibles a través de esta metodología. Por eso de acuerdo con estos antecedentes se creyó de interés la preparación de distintos radicales  $\gamma$ -sulfanilfuncionalizados como alternativa al correspondiente anión y el estudio de su reactividad frente a distintas olefinas, y que justificó la distribución y orden expositivo que se refleja en la *Discusión de Resultados* que a continuación sigue.

## I.2. DISCUSION DE RESULTADOS.

### I.2.1. PREPARACION DE ALQUIL 3-YODOPROPIL TIOETERES DE PARTIDA.

Como precursores de los radicales que se desean obtener se utilizaron alquil 3-yodopropil tioéteres en los que el resto alquilo era: bencilo, fenilo o *terc*-butilo. Estos tioéteres se obtuvieron aplicando distintas metodologías.

Para sintetizar los bencil y fenil 3-yodopropil tioéteres (método A) se partió de bencilmercaptano o tiofenol respectivamente, productos ambos asequibles comercialmente. Estos tioles se alquilaron por reacción con 3-cloro-1-propanol en medio básico, para lo cual, sobre una disolución de hidróxido de potasio en metanol se añadió lentamente el correspondiente tiol seguido de un exceso de 3-cloro-1-propanol a 20°C. La reacción se mantuvo 4 h a una temperatura de 40°C, al cabo de las cuales se eliminó el metanol evaporando a presión reducida (15 Torr) y el residuo resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida (15 Torr). El exceso de 3-cloro-1-propanol se eliminó destilando a presión reducida (1 Torr) ya que éste era el componente más volátil de la mezcla. De este modo se obtuvieron el 3-bencil y 3-fenilsulfanil-1-propanol (**2a** y **2b**) prácticamente puros. Los alquil 3-yodopropil tioéteres **3** se obtuvieron por reacción de los correspondientes hidroxitioéteres **2a** y **2b** con yodo, imidazol y trifenilfosfina, para lo cual se añadió gota a gota el tiopropanol sobre una disolución de yodo, imidazol y trifenilfosfina en diclorometano seco y se dejó reaccionar 30 minutos a 20°C. Se obtuvo una suspensión que se filtró en placa, lavando el sólido con éter. Se secó el líquido con sulfato sódico anhidro, se evaporaron los disolventes a presión reducida y después de purificación por cromatografía en columna se obtuvieron los compuestos **3a** y **3b** (esquema 1, tabla 1).

La síntesis del *terc*-butil 3-yodopropil tioéter se realizó siguiendo un método distinto al anterior (método B). En este caso se partió del *terc*-butilmercaptano, producto también asequible comercialmente. Este se alquiló por reacción con 1-bromo-3-cloropropano de forma similar al anterior.





Desde principios de siglo se conoce la generación de especies radicales a partir de halogenuros de alquilo. Recientemente se ha mostrado que los hidruros de trialquilestaño se pueden usar como agentes atrapantes de los radicales R• provenientes de un halogenuro de alquilo, generando por una parte el RH correspondiente y por otra el radical trialquilestaño.

El hidruro de tributilestaño, utilizado en el proceso que estudiaremos a continuación, se generó por reducción del cloruro de tributilestaño con borohidruro de sodio.

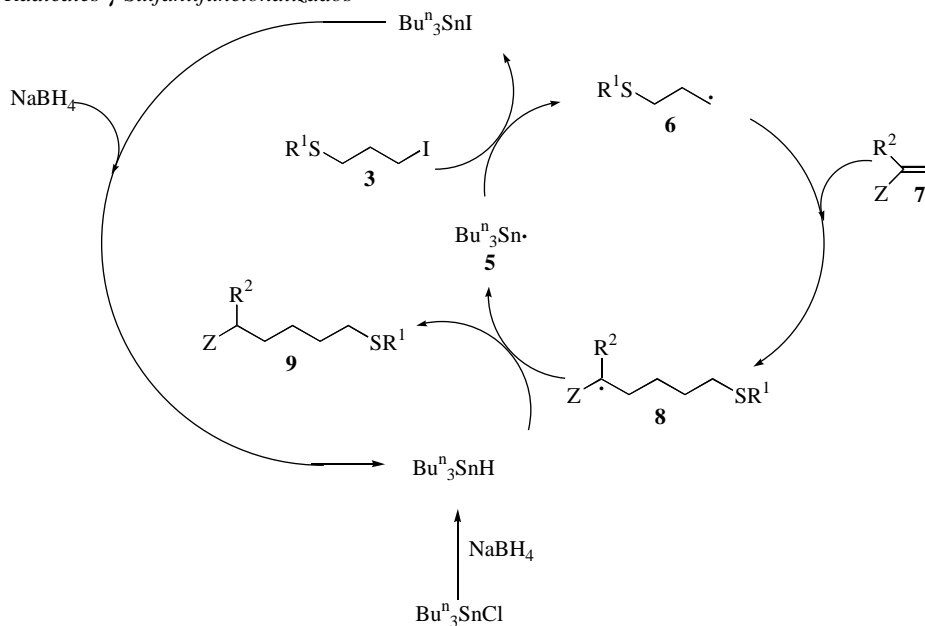
El iniciador radicalario que va a disparar toda la cascada de reacciones radicalarias que intervienen en este tipo de procesos, fue el AIBN.

Una vez formado el radical tributilestaño (**5**), éste reacciona con el alquil 3-yodopropil tioéter **3**, con lo cual se genera el radical **6** por un lado, y se obtiene por otro yoduro de tributilestaño, el cual en presencia de borohidruro de sodio, que se encuentra en exceso en el medio de reacción nos vuelve a generar el hidruro de tributilestaño.

Una vez generado el radical **6**, éste reacciona con olefinas **7** formando un nuevo radical **8**, que abstrae ahora un hidrógeno del hidruro de tributilestaño que hay en el medio, para formar el compuesto deseado **9**, regenerando de nuevo el radical tributilestaño (**5**), que continúa el ciclo catalítico (esquema 3).

Para llevar a cabo la reacción en todos los casos se utilizó 1 mmol de alquil 3-yodopropil tioéter **3**, 10 mmol de olefina **7**, 0'18 mmol de bisazaisobutironitrilo (AIBN, iniciador radicalario) cantidad suficiente para iniciar la reacción, 1'2 mmol de cloruro de tributilestaño y 4 mmol de borohidruro de sodio en 10 mL de etanol seco (esquema 4). La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 12 h. Una vez pasadas las 12 h de reacción se añadió una disolución saturada de fluoruro de sodio (5 mL), con el fin de precipitar como fluoruro de tributilestaño el exceso de hidruro de tributilestaño existente en el medio. Este precipitado se eliminó por filtración, y el líquido resultante se evaporó a presión reducida (15 Torr) para eliminar el disolvente

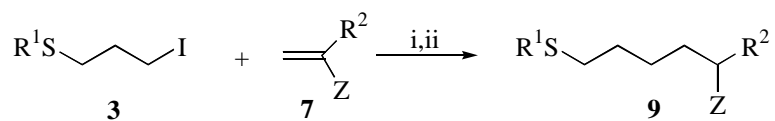
Radicales  $\gamma$ -Sulfanilfuncionalizados



Esquema 3

(etanol). El residuo se extrajo con acetato de etilo, se secó la fase orgánica con sulfato de sodio anhidro, evaporándose los disolventes a presión reducida (15 Torr). Después de purificación por cromatografía en columna se obtuvo en cada caso el producto deseado **9** (esquema 4, tabla 2).

Se utiliza un gran exceso de olefina frente al halogenuro de alquilo (10/1) para evitar reacciones laterales como son acoplamiento entre los distintos radicales que se ven involucrados en el proceso, que conduciría a productos no deseados.



Esquema 4. Reactivos y condiciones de reacción: i,  $\text{Bu}^n_3\text{SnCl}$ ,  $\text{NaBH}_4$ , AIBN, EtOH,  $20^\circ\text{C}$ ; ii, NaF,  $\text{H}_2\text{O}$ .

**Tabla 2.** Preparación de productos **9**.

Entra- da	Tioéter de partida	Olefina	Tiempo de reacción	Producto <b>9</b> <sup>a</sup>				
				Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Z	Rto (%) <sup>b</sup>
1	<b>3a</b>	<b>7a</b>	21 h	<b>9aa</b>	PhCH <sub>2</sub>	H	CO <sub>2</sub> Me	4
2	<b>3a</b>	<b>7b</b>	23 h	<b>9ab</b>	PhCH <sub>2</sub>	Me	CO <sub>2</sub> Me	25
3	<b>3a</b>	<b>7c</b>	19 h	<b>9ac</b>	PhCH <sub>2</sub>	H	CN	25
4	<b>3a</b>	<b>7d</b>	22 h	<b>9ad</b>	PhCH <sub>2</sub>	Me	CN	39
5	<b>3a</b>	<b>7e</b>	21 h	<b>9ae</b>	PhCH <sub>2</sub>	Cl	Cl	14
6	<b>3b</b>	<b>7a</b>	19 h	<b>9ba</b>	Ph	H	CO <sub>2</sub> Me	– <sup>c</sup>
7	<b>3b</b>	<b>7b</b>	20 h	<b>9bb</b>	Ph	Me	CO <sub>2</sub> Me	20
8	<b>3b</b>	<b>7c</b>	24 h	<b>9bc</b>	Ph	H	CN	6
9	<b>3b</b>	<b>7d</b>	20 h	<b>9bd</b>	Ph	Me	CN	21
10	<b>3b</b>	<b>7e</b>	19 h	<b>9be</b>	Ph	Cl	Cl	19
11	<b>3c</b>	<b>7a</b>	16 h	<b>9ca</b>	<sup>t</sup> Bu	H	CO <sub>2</sub> Me	– <sup>c</sup>
12	<b>3c</b>	<b>7b</b>	18 h	<b>9cb</b>	<sup>t</sup> Bu	Me	CO <sub>2</sub> Me	37
13	<b>3c</b>	<b>7c</b>	12 h	<b>9cc</b>	<sup>t</sup> Bu	H	CN	24
14	<b>3c</b>	<b>7d</b>	18 h	<b>9cd</b>	<sup>t</sup> Bu	Me	CN	74
15	<b>3c</b>	<b>7e</b>	16 h	<b>9ce</b>	<sup>t</sup> Bu	Cl	Cl	10

<sup>a</sup> Todos los productos presentaban una pureza superior al 95% (CG y <sup>1</sup>H-RMN) después de cromatografía en columna. <sup>b</sup> Rendimiento de producto aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice; hexano/acetato de etilo) referido a los productos de partida **3**. <sup>c</sup> Producto no aislado después de cromatografía en columna.

Los rendimientos son moderados y en algunos casos bajos. Los mejores rendimientos se obtienen con olefinas como metacrilato de metilo y metacrilonitrilo que con acrilato de metilo y acrilonitrilo. Esto se puede deber a que el intermedio de reacción **8** es un radical terciario en el caso de metacrilato de metilo y metacrilonitrilo, el cual es más estable que el radical secundario que se obtiene si la olefina con la que reacciona el tioéter es acrilato de metilo o acrilonitrilo.

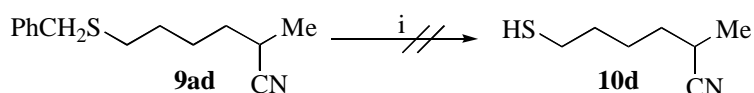
### Radicales $\gamma$ -Sulfanilfuncionalizados

Se intentó la reacción usando olefinas como *N,N*-dimetilacrilamida y *N,N*-dimetilmetacrilamida, no detectándose los productos esperados **9** en ninguno de los dos casos.

### I.2.3. OBTENCION DE TIOLES FUNCIONALIZADOS 10.

La transformación de los tioéteres **9** en los correspondientes tioles se puede realizar de distintas maneras, en función del sustituyente  $R^1$ .

En el caso de que  $R^1$  sea el grupo bencilo (tioéteres **9a**) esta transformación se podría realizar por medio de una hidrogenación catalítica<sup>64</sup> con hidrógeno y paladio soportado sobre carbono (esquema 5).



**Esquema 5.** *Reactivos y condiciones de reacción:* i, H<sub>2</sub>, Pd-C, EtOH, 20°C.

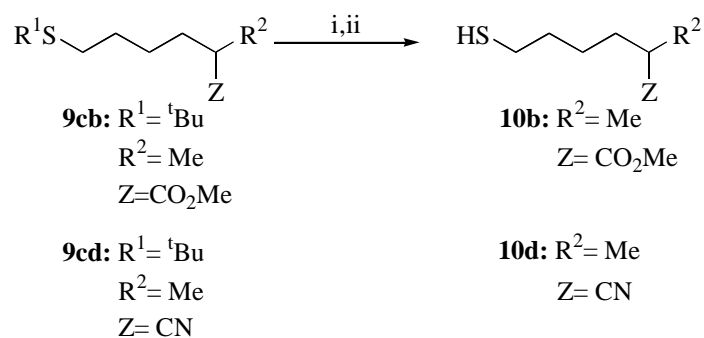
Sobre una disolución de **9ad** en etanol se añadió una cantidad catalítica de paladio sobre carbono. Esta disolución se mantuvo bajo atmósfera de hidrógeno durante 12 h a 20°C. Al cabo de dicho tiempo se filtró sobre celita el paladio sobre

carbono y después de evaporar el etanol a presión reducida (15 Torr) no se obtuvo el producto esperado, sino que se recuperó el producto de partida inalterado.

El motivo de que no se diera la desprotección es porque la pequeña cantidad de tior que sí se forma inicialmente envenena el catalizador, que no se encuentra en cantidad estequiométrica con respecto al sustrato, impidiendo que prosiga la hidrogenación catalítica.

La transformación de los *tert*-butil tioéteres **9cb** y **9cd** en los correspondientes tioles se hizo aplicando una metodología distinta a la anterior<sup>65</sup>.

Sobre una disolución de **9cb** o **9cd** en ácido trifluoroacético se adicionó acetato mercúrico a 0°C. La agitación se mantuvo a la misma temperatura durante 12 h. A continuación se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida (15 Torr), obteniéndose un aceite de color rojo. Este residuo se disolvió en THF y se le añadieron 2 mL de agua. Sobre esta disolución se burbujeó sulfuro de hidrógeno durante 2 h a 20°C produciéndose un precipitado negro de sulfuro de mercurio (II). Se filtró la suspensión sobre celita para retener el precipitado. Se secó el líquido con sulfato sódico anhidro y después de evaporar a presión reducida (15 Torr) se obtuvieron los compuestos **10b** y **10d** (esquema 6, tabla 3).



**Esquema 6.** *Reactivos y condiciones de reacción:* i, TFA, Hg(OAc)<sub>2</sub>, 0°C; ii, H<sub>2</sub>S, THF, H<sub>2</sub>O.

En este capítulo se han preparado por primera vez radicales  $\gamma$ -sulfanilfuncionalizados a partir de alquil 3-yodopropil tioéteres por reacción con cloruro de tributilestano y un exceso de borohidruro de sodio en condiciones suaves de reacción. Se estudió la reactividad de los radicales anteriores frente a olefinas electrófilas (compuestos carbonílicos, nitrilos o ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados, así como 1,1-dicloroetileno). De este modo se obtuvieron compuestos polifuncionalizados en un solo paso

**Tabla 3.** Desprotección de compuestos **9c**.

Entrada	Tioéter	Producto obtenido	Rto (%) <sup>a</sup>
1	<b>9cb</b>	<b>10b</b>	~95%
2	<b>9cd</b>	<b>10d</b>	– <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Rendimiento de producto aislado referido a los productos de partida **9**. <sup>b</sup> Producto no aislado después de cromatografía en columna, pero detectado por cromatografía de gases y caracterizado por espectrometría de masas.

de reacción. Por último se han preparado tioles funcionalizados a partir de los correspondientes *terc*-butil tioéteres obtenidos aplicando la metodología anteriormente mencionada.

## ***II. CAPITULO 2***

### ***Compuestos Organolíticos $\beta$ - y $\gamma$ -Funcionalizados por Intercambio Azufre-Litio***





## II.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.

### II.1.1. INTRODUCCION.

Un compuesto organometálico se puede definir como aquel compuesto en el que existe, al menos, un enlace directo carbono-metal ( $C^{\delta-}M^{\delta+}$ ). En química organometálica todos los elementos con electronegatividad inferior a la del carbono se consideran metales, con la excepción de los derivados de hidrógeno, fósforo y los gases nobles.

Los compuestos organometálicos se pueden dividir en dos categorías dependiendo de la naturaleza del metal:

(a) Los que poseen un enlace carbono-metal de los grupos principales. En este caso el enlace carbono-metal es del tipo  $\sigma$ , y su química viene determinada por el grupo al que pertenece el metal.

(b) Los que poseen un enlace carbono-metal de transición. En este caso el enlace puede ser de carácter  $\sigma$  o  $\pi$  al poseer el metal orbitales d de baja energía. El comportamiento químico de estos compuestos depende tanto del metal como de la naturaleza de los ligandos.

A finales del siglo XIX la química de los compuestos organometálicos empezó a tener un interés creciente. Primero, P. Barbier introdujo el magnesio en lugar del zinc en las reacciones con los yoduros de alquilo<sup>66</sup> y posteriormente, V. Grignard<sup>67</sup> exploró con más detalle los haluros de alquilmagnesio. Desde entonces, estos compuestos han tenido una aplicación creciente en química orgánica, pero en los últimos años los compuestos organolíticos han adquirido una mayor relevancia.

Los compuestos organolíticos fueron descubiertos ya en 1917 por W. Schlenk y J. Holtz, sin embargo, su verdadero apogeo no comenzó hasta después de 1930, cuando Ziegler introdujo un método sintético más asequible para la preparación de alquillitios<sup>68</sup>. Aunque la química de los organomagnesianos y la de los organolíticos es muy parecida, la mayor reactividad de estos últimos, y el mayor número de métodos existentes para su preparación hizo que poco a poco fueran desplazando a los primeros. Actualmente, los compuestos organolíticos<sup>47d,69</sup> han sustituido prácticamente por

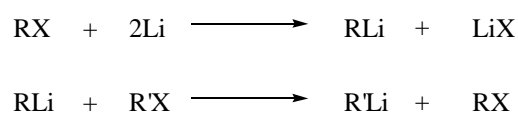
*Compuestos Organolíticos  $\beta$ - y  $\gamma$ -Funcionalizados*

completo a los organomagnesianos, tanto en el ámbito de laboratorio de investigación como en el industrial.

## II.1.2. PREPARACION DE COMPUESTOS ORGANOLITICOS.

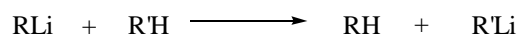
Entre los métodos más generales de preparación de reactivos organolíticos se pueden destacar, atendiendo al sustrato de partida, los citados a continuación<sup>70</sup>:

(a) A partir de halogenuros de alquilo, bien por reacción con litio metálico<sup>71</sup> o por intercambio halógeno-litio con otro compuesto organolítico<sup>72,73</sup> (esquema IX).



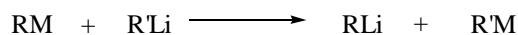
**Esquema IX**

(b) Metalación directa por intercambio hidrógeno-litio en compuestos que presentan hidrógenos activados<sup>74</sup> (esquema X).



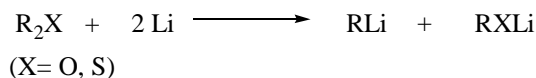
**Esquema X**

(c) Transmetalación de otros compuestos organometálicos, normalmente de estaño<sup>75</sup> o mercurio<sup>76</sup> y, de forma más esporádica, de boro<sup>77</sup>, selenio<sup>78</sup>, o telurio<sup>79</sup> (esquema XI).



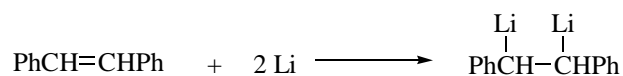
**Esquema XI**

(d) A partir de éteres y tioéteres por ruptura con litio metálico del enlace carbono-heteroátomo<sup>80</sup> (esquema XII).



**Esquema XII**

Otros métodos menos generales de preparación de compuestos organolíticos implican la adición a enlaces múltiples del litio metal u otro compuesto organolítico<sup>81</sup>, o la ruptura de enlaces débiles carbono-carbono en hidrocarburos por acción de litio metal<sup>82</sup> (esquema XIII).

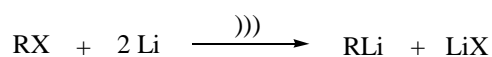


**Esquema XIII**

### II.1.3. METODOS DE ACTIVACION DEL LITIO METALICO.

Como se ha visto, el litio metal es el agente más utilizado en la preparación de compuestos organolíticos. Si la litiación debe realizarse a baja temperatura, porque el compuesto organolítico que se va a preparar es inestable, el litio metálico debe ser activado. En la literatura existen varios métodos de activación del metal, siendo los más destacados:

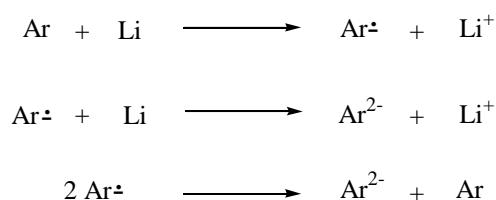
- (a) Utilización de disolventes polares apróticos<sup>83</sup>.
- (b) Presencia de una pequeña cantidad de otro metal como puede ser el sodio en la activación del litio<sup>84</sup>.
- (c) Aplicación de ultrasonidos<sup>85,86</sup> (esquema XIV).



**Esquema XIV**

- (d) Uso de transportadores de electrones.

Haciendo referencia al último punto, generalmente la utilización de un areno o un dieno como transportador de electrones permite trabajar a temperaturas del orden de  $-78^{\circ}\text{C}$ , lo que hace que un mayor número de grupos funcionales sean compatibles con el enlace carbono-metal. Por otra parte, se consigue solubilizar el litio y poder llevar a término reacciones en una sola fase. Por todo esto, los arenos se han empleado mucho en reacciones de litiación, tanto en cantidades estequiométricas como catalíticas<sup>87,88</sup>. Al reaccionar litio metálico y un areno se produce la reducción de éste por transferencia de un electrón del litio al orbital  $\pi$  vacío de menor energía del areno. El anión radical resultante puede captar otro electrón y convertirse en un dianión, o bien sufrir una desproporción generando el areno de partida y un dianión (esquema XV).



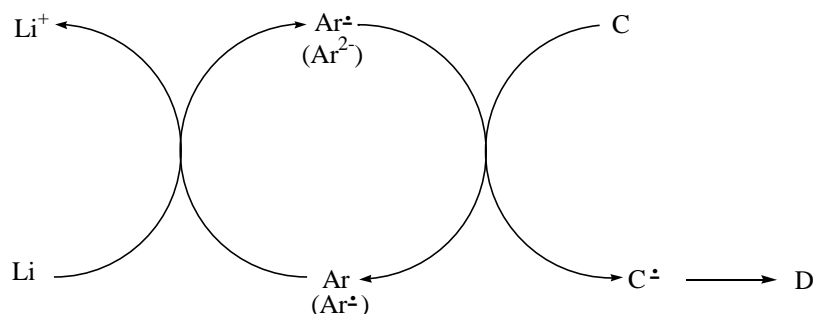
**Esquema XV**

Tanto los aniones radicales como los dianiones pueden dar lugar a dos tipos de reacciones: transferir el electrón a otro sustrato o actuar como una base.

De estas dos funciones principales, la transferencia de electrones es el proceso más común. Es un proceso rápido y tiene lugar incluso en sistemas en los que la abstracción de protones está favorecida.

En resumen, puesto que el litio es un metal pequeño y tiene un potencial de reducción muy negativo, éste tendrá capacidad para formar aniones radicales con los hidrocarburos aromáticos [naftaleno y 4,4'-di-*tert*-butilbifenilo (DTBB) son los más usuales]. Por otra parte, la opción de usar una cantidad catalítica de un areno presenta dos ventajas añadidas: se evitan reacciones secundarias entre el exceso de areno y el sustrato, y se facilita la separación de los productos finales.

En el esquema XVI aparece el ciclo catalítico representativo de la reducción de un areno y su posterior reacción con un sistema C.



**Esquema XVI**

Finalmente, el uso de uno u otro areno depende tanto de su poder reductor como del número de ciclos catalíticos en los que puede intervenir antes de perder su efecto, y por último de la facilidad que tiene para acoplarse con otros radicales. Así, el 4,4'-di-*tert*-butilbifenilo (DTBB) presenta la ventaja sobre el naftaleno de tener un potencial de reducción mayor (en valor absoluto)<sup>89</sup> y una vida media más larga.

#### II.1.4. COMPUESTOS ORGANOLÍTICOS FUNCIONALIZADOS.

Los compuestos organolíticos funcionalizados<sup>47d,90</sup> son de interés en síntesis orgánica porque por reacción con electrófilos permiten obtener en un solo paso moléculas polifuncionalizadas.

La estabilidad de estos intermedios depende de tres factores:

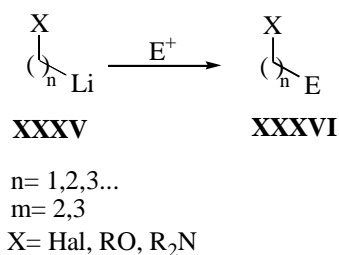
(a) La hibridación del átomo de carbono unido al litio. Así los intermedios con carbonos sp son más estables que los correspondientes sp<sup>2</sup>, y estos a su vez más estables que los sp<sup>3</sup>.

(b) La compatibilidad de la función con el enlace carbono-litio. Existen grupos funcionales incompatibles como pueden ser los carbonilos, grupos hidroxilos, etc.

(c) La posición relativa de la función y el centro carbaniónico.

### II.1.4.1. Compuestos organolíticos $\beta$ -funcionalizados.

Los derivados organolíticos  $\beta$ -funcionalizados con hibridación  $sp^3$  (XXXV,  $n=2$ ) en el carbono unido al litio son inestables y descomponen rápidamente mediante  $\beta$ -eliminación incluso a muy bajas temperaturas generando alquenos<sup>91</sup>. La estabilidad de estos intermedios se incrementa cuando el metal está unido a un carbono con hibridación  $sp^2$ .



Esquema XVII

Una forma de disminuir la tendencia de X a actuar como grupo saliente es transformar este grupo neutro en uno con una carga negativa, siendo los intermedios de este tipo más estables y pudiendo no llegar a descomponer a bajas temperaturas.

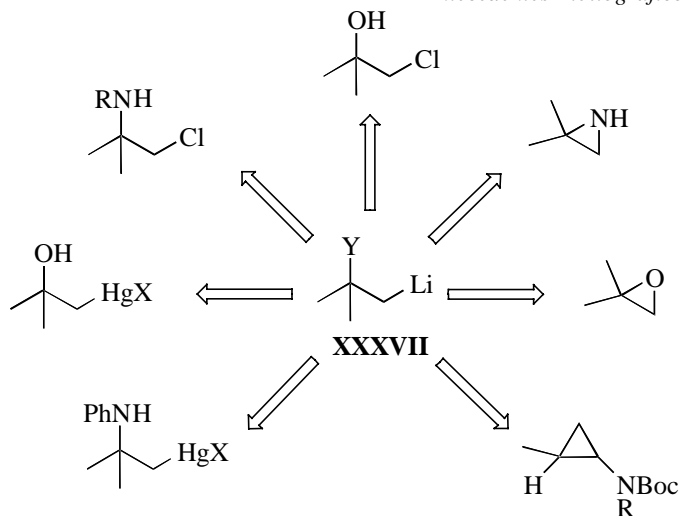
Los compuestos organolíticos  $\beta$ -funcionalizados con hibridación  $sp^3$  XXXVII, llamados también reactivos  $d^2$  según la nomenclatura de Seebach referida a carbaniones<sup>92</sup>, se han preparado por varios métodos:

(a) Intercambio mercurio-litio a partir de los correspondientes hidroxí o amino mercuriales<sup>58a,93</sup>.

(b) Intercambio cloro-litio a partir de cloroalcoholes<sup>58b,94</sup>, aminas<sup>95</sup>, cloroamidas<sup>96</sup> o carbamatos<sup>96</sup> utilizando una mezcla estequiométrica de litio y un areno<sup>97</sup>.

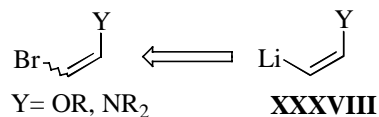
(c) Por apertura reductora de oxiranos<sup>58c,98</sup> o aziridinas<sup>99</sup> con litio y un areno, pudiendo estar este último en cantidad catalítica<sup>100,101</sup> o estequiométrica<sup>97</sup>.

(d) Por litiación directa de *N*-Boc-alquilciclopropilaminas<sup>102</sup>.



Esquema XVIII

Los correspondientes derivados vinillitio funcionalizados en la posición  $\beta$  (**XXXVIII**), se han preparado, generalmente, a partir de los correspondientes bromuros vinílicos con una función éter o amina en posición  $\beta$ , mediante intercambio bromo-litio con *tert*-butillitio<sup>103</sup> (esquema XIX).

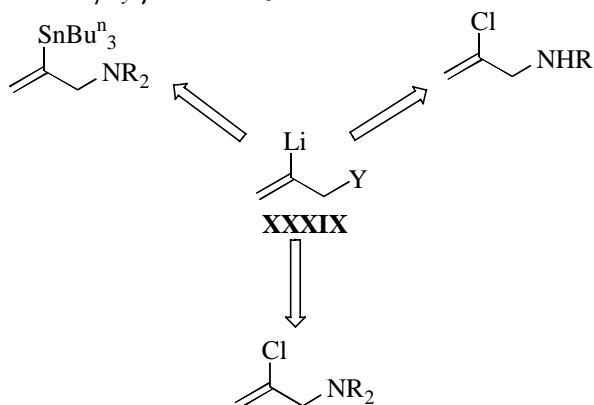


Esquema XIX

Los correspondientes derivados litiados alílicos con el átomo de litio unido a un carbono con hibridación  $sp^2$  (**XXXIX**), han sido preparados a partir de los correspondientes derivados de estaño por transmetalación con *n*-butillitio<sup>104</sup>, o por intercambio cloro-litio en aminas 2-cloroalílicas secundarias<sup>105</sup> o terciarias<sup>106</sup> con naftalenuro de litio (esquema XX).



Compuestos Organolíticos  $\beta$ - y  $\gamma$ -Funcionalizados



Esquema XX

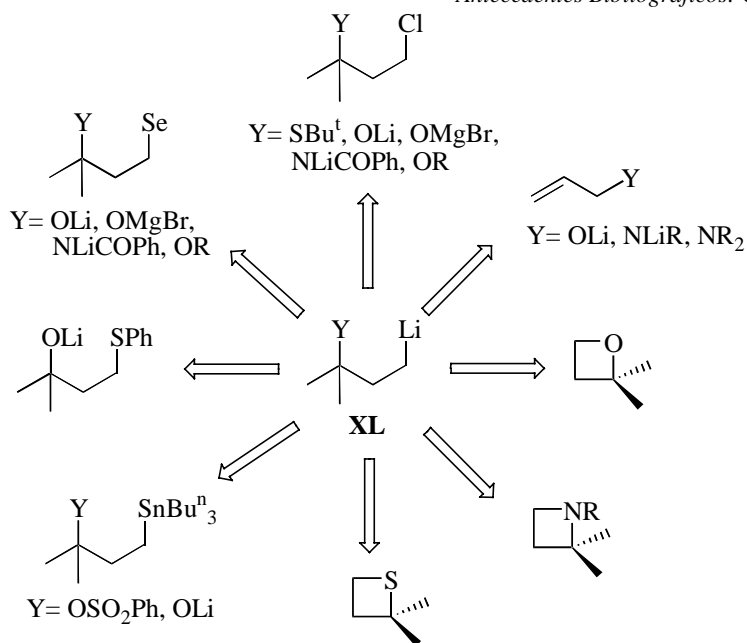
II.1.4.2. Compuestos organolíticos  $\gamma$ -funcionalizados.

Los compuestos organolíticos  $\gamma$ -funcionalizados del tipo (**XL**), también denominados reactivos  $d^3$  según la nomenclatura de Seebach<sup>92</sup>, son más estables que los correspondientes  $\beta$ -funcionalizados, pero también pueden sufrir procesos de  $\gamma$ -eliminación obteniéndose en este caso ciclopropanos<sup>107</sup> como productos de reacción.

Estos compuestos organolíticos se han preparado utilizando las siguientes rutas:

- Intercambio cloro-litio<sup>58b,63,95b,108</sup>.
- Por apertura reductora<sup>109</sup> a partir de oxetanos<sup>110</sup>, azetidinas<sup>111</sup> y tietanos<sup>112</sup>.
- Por transmetalación estaño-litio<sup>113</sup>.
- Por adición de alquil litio a derivados alílicos<sup>114</sup>.
- Por intercambio selenio-litio<sup>115</sup>.
- Por intercambio azufre-litio<sup>116</sup>.

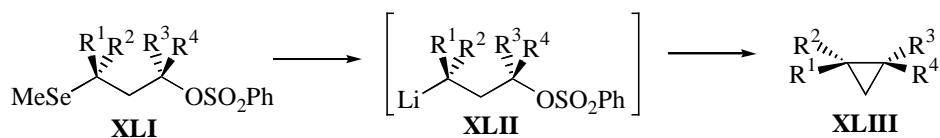
Como se ha comentado los compuestos organolíticos  $\gamma$ -funcionalizados pueden dar  $\gamma$ -eliminación. Esto es lo que ocurre cuando el grupo funcional es un sulfonato. En este caso la  $\gamma$ -eliminación tiene lugar incluso a bajas temperaturas. Se ha



Esquema XXI

aplicado este proceso a la síntesis de ciclopropanos a partir de los correspondientes precursores con estaño<sup>117</sup> o por apertura de sulfatos cíclicos con litio y una cantidad catalítica de areno<sup>107</sup>.

La  $\gamma$ -eliminación tiene lugar con inversión de la configuración en cada uno de los centros. Los selenuros **XLI** se pueden metalar con *n*-butillitio para generar los ciclopropanos esperados **XLIII**, a través del intermedio **XLII**, con alta diastereoselectividad<sup>118</sup> (esquema XXII).



Esquema XXII. Reactivos y condiciones: BuLi, -78°C.

*Compuestos Organolíticos  $\beta$ - y  $\gamma$ -Funcionalizados*

De acuerdo con estos antecedentes se creyó de interés el uso del intercambio azufre-litio para la preparación de compuestos organolíticos funcionalizados partiendo de fenil tioéteres  $\beta$ - y  $\gamma$ - funcionalizados.

## II.2. DISCUSION DE RESULTADOS.

### II.2.1. COMPUESTOS ORGANOLITICOS $\beta$ -OXIGENADOS Y $\beta$ -NITROGENADOS.

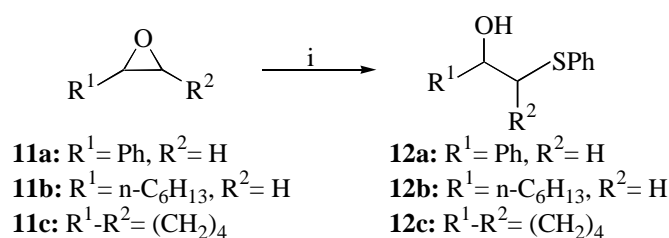
Como se ha visto en los *Antecedentes Bibliográficos* no hay ejemplos en la literatura de preparación de compuestos organolíticos  $\beta$ -funcionalizados por intercambio azufre-litio.

A continuación se estudiará la preparación de compuestos organolíticos  $\beta$ -funcionalizados a partir de  $\beta$ -hidroxi y  $\beta$ -amino tioéteres por medio de un intercambio azufre-litio, utilizando un exceso de litio y una cantidad catalítica de DTBB como agente de litiación, método desarrollado en nuestro laboratorio. También se estudiará la reacción de dichos organolíticos  $\beta$ -funcionalizados con distintos electrófilos.

#### II.2.1.1. Compuestos organolíticos $\beta$ -oxigenados.

##### II.2.1.1.1. Preparación de fenil tioéteres $\beta$ -oxigenados **12**.

Se consideraron adecuados precursores de los compuestos organolíticos  $\beta$ -oxigenados los fenil tioéteres  $\beta$ -oxigenados **12**, los cuales se prepararon por reacción de los correspondientes epóxidos **11** con tiofenolato de potasio (relación molar 1:1) en metanol a 50°C durante 2 h. La hidrólisis con agua condujo a los productos buscados **12** con buenos rendimientos (esquema 7, tabla 4).



**Esquema 7.** *Reactivos y condiciones:* i,  $\text{PhS}^-\text{K}^+$ , MeOH, 50°C.

**Tabla 4.** Obtención de tioéteres  $\beta$ -oxigenados **12**.

Entrada	Comp. Partida	Producto <sup>a</sup>			
		R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	n <sup>o</sup>	Rto (%) <sup>b</sup>
1	<b>11<sup>a</sup></b>	Ph	H	<b>12a</b>	64 (88)
2	<b>11b</b>	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	<b>12b</b>	~100
3	<b>11c</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		<b>12c</b>	~100

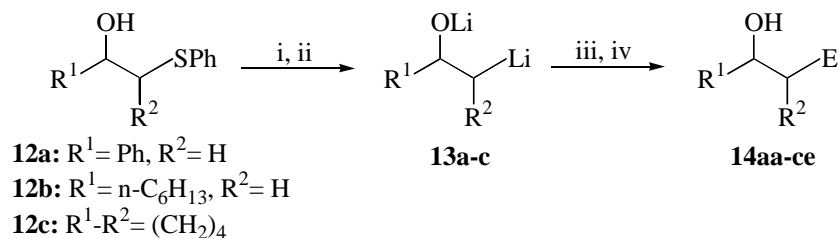
<sup>a</sup> Todos los productos presentaban una pureza superior al 95% (CG y <sup>1</sup>H-RMN 300 MHz) después de cromatografía en columna. <sup>b</sup> Rendimiento de producto aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) referido a los productos de partida **11**; entre paréntesis rendimiento del crudo aislado (pureza >90% de <sup>1</sup>H-RMN 300 MHz).

#### II.2.1.1.2. Formación de los compuestos organolíticos $\beta$ -oxigenados **13** y estudio de la reacción con distintos electrófilos.

La desprotonación de los distintos  $\beta$ -hidroxi fenil tioéteres **12** con *n*-butillitio (relación molar 1:1) en THF a -78°C durante 2 min seguida de tratamiento con una suspensión verde oscura de un exceso de litio en polvo (relación molar 1:14) y una cantidad catalítica de DTBB (relación molar 1:0'1; 5% molar) en THF a la misma temperatura durante 1-3 h (después de este tiempo la solución recupera el color verde oscuro), proporcionó una solución de los correspondientes intermedios dilitiados **13**. La reacción de dichos intermedios con distintos electrófilos a temperaturas que fueron desde -78°C hasta temperatura ambiente permitió obtener, después de hidrólisis con agua, los alcoholes funcionalizados **14** (esquema 8, tabla 5).

En todos los casos se detectó en la mezcla de reacción una cantidad variable (<20%) de los correspondientes productos reducidos (**14** con E= H), los cuales se pueden separar por columna cromatográfica. La formación de estos productos laterales no deseados se debe a la descomposición de los intermedios muy reactivos del tipo **13**, que abstraen un protón del medio de reacción.

En el caso del *trans*-2-fenilsulfanilciclohexanol (**12c**) se estudió el curso estereoquímico del proceso. Cuando se hizo reaccionar **12c** según el esquema 8 se obtuvieron distintas relaciones de una mezcla de diastereoisómeros *trans/cis* (1'3-5:1;



**Esquema 8.** *Reactivos y condiciones:* i, Bu<sup>n</sup>Li, THF, -78°C; ii, Li, DTBB cat. (5% molar), -78°C; iii, E<sup>+</sup> = D<sub>2</sub>O, Bu<sup>l</sup>CHO, PhCHO, Me<sub>2</sub>CO, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CO, THF, -78→25°C; iv, H<sub>2</sub>O.

tabla 5, entradas 10 y 11), por lo tanto, se puede concluir que el intermedio **13c** no es configuracionalmente estable.

## II.2.1.2. Compuestos organolíticos β-nitrogenados.

### II.2.1.2.1. Preparación de los fenil tioéteres β-nitrogenados 17.

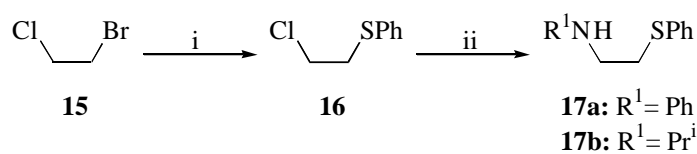
Se consideraron precursores adecuados para la síntesis de compuestos organolíticos β-nitrogenados, por intercambio azufre-litio, los fenil tioéteres β-nitrogenados **17**. Estos β-amino fenil tioéteres se sintetizaron por dos metodologías diferentes.

Así, la reacción de 1-bromo-2-cloroetano (**15**) con tiofenolato de potasio (relación molar 1:1) en metanol a temperatura ambiente durante 1 h permitió obtener 2-cloroetil fenil tioéter (**16**), el cual fue tratado con bicarbonato de sodio y anilina, por un lado, o isopropilamina, por otro, en metanol a 50°C durante 2 y 20 h respectivamente, originando los productos buscados **17** después de hidrólisis (esquema 9, tabla 6).

**Tabla 5.** Preparación de alcoholes funcionalizados **14**.

Entra- da	Comp. Partida	Inter- medio	E <sup>+</sup>	Producto <sup>a</sup>				
				n <sup>o</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	E	Rto (%) <sup>b</sup>
1	<b>12a</b>	<b>13a</b>	D <sub>2</sub> O	<b>14aa</b>	Ph	H	D	(90) <sup>c</sup>
2	<b>12a</b>	<b>13a</b>	Bu <sup>i</sup> CHO	<b>14ab</b>	Ph	H	Bu <sup>i</sup> CHOH	21 (47) <sup>d</sup>
3	<b>12a</b>	<b>13a</b>	PhCHO	<b>14ac</b>	Ph	H	PhCHOH	48 (69) <sup>e</sup>
4	<b>12a</b>	<b>13a</b>	Me <sub>2</sub> CO	<b>14ad</b>	Ph	H	Me <sub>2</sub> COH	62 (93)
5	<b>12a</b>	<b>13a</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	<b>14ae</b>	Ph	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> COH	32 (42)
6	<b>12b</b>	<b>13b</b>	D <sub>2</sub> O	<b>14ba</b>	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	D	65 (88) <sup>c</sup>
7	<b>12b</b>	<b>13b</b>	Bu <sup>i</sup> CHO	<b>14bb</b>	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	Bu <sup>i</sup> CHOH	49 (59) <sup>f</sup>
8	<b>12b</b>	<b>13b</b>	Me <sub>2</sub> CO	<b>14bd</b>	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	Me <sub>2</sub> COH	50
9	<b>12b</b>	<b>13b</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	<b>14be</b>	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> COH	20 (40) <sup>h</sup>
10	<b>12c</b>	<b>13c</b>	Me <sub>2</sub> CO	<b>14cd</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		Me <sub>2</sub> COH	21 <sup>g</sup>
11	<b>12c</b>	<b>13c</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	<b>14ce</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> COH	20 (40) <sup>h</sup>

<sup>a</sup> Todos los productos presentaban una pureza superior al 95% (CG y <sup>1</sup>H-RMN 300 MHz) después de cromatografía en columna. <sup>b</sup> Rendimiento de producto aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) referido a los productos de partida **12**; entre paréntesis rendimiento del crudo aislado (pureza >90% de <sup>1</sup>H-RMN 300 MHz). <sup>c</sup> Incorporación de deuterio >90% medida por espectrometría de masas. <sup>d</sup> Obtenido como mezcla diastereoisomérica en proporción (1'7:1) (<sup>13</sup>C-RMN 75 MHz). <sup>e</sup> Obtenido como mezcla diastereoisomérica en proporción (1'2:1) (<sup>13</sup>C-RMN 75 MHz). <sup>f</sup> Obtenido como mezcla diastereoisomérica en proporción (1'3:1) (<sup>13</sup>C-RMN 75 MHz). <sup>g</sup> Relación *trans/cis* (5:1) (<sup>13</sup>C-RMN 75 MHz). <sup>h</sup> Relación *trans/cis* (1'3:1) (<sup>13</sup>C-RMN 75 MHz).



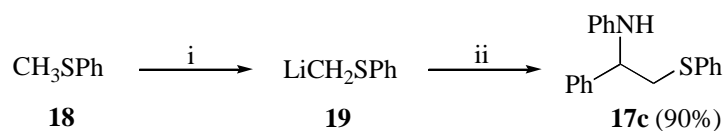
**Esquema 9.** Reactivos y condiciones: i, PhS<sup>-</sup>K<sup>+</sup>, MeOH, 25°C; ii, PhNH<sub>2</sub> y NaHCO<sub>3</sub> o Pr<sup>i</sup>NH<sub>2</sub>, MeOH, 50°C.

**Tabla 6.** Preparación de productos de partida **17**.

Entrada	Producto <sup>a</sup>	R <sup>1</sup>	t <sub>reacción</sub>	Rto (%) <sup>b</sup>
1	<b>17a</b>	Ph	2 h	37
2	<b>17b</b>	Pr <sup>i</sup>	20 h	18 (42)

<sup>a</sup> Todos los productos presentaban una pureza superior al 95% (CG y <sup>1</sup>H-RMN 300 MHz) después de cromatografía en columna. <sup>b</sup> Rendimiento de producto aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) referido al producto de partida **15**; entre paréntesis rendimiento del crudo aislado (pureza >90% de <sup>1</sup>H-RMN 300 MHz).

Por otra parte, la adición de litiometil fenil tioéter (**19**), generado por desprotonación de tioanisol (**18**) con *n*-butillitio a 0°C en THF utilizando tetrametil-etilendiamina (TMEDA) como codisolvente, sobre una solución de *N*-bencilidenanilina en THF a -78°C proporcionó, después de hidrólisis, 1-Fenil-*N*-fenil-2-fenilsulfaniletilamina **17c** (esquema 10).

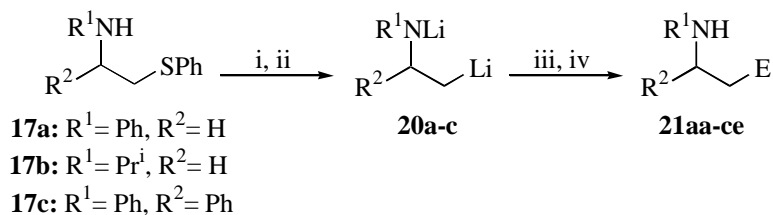


**Esquema 10.** *Reactivos y condiciones:* i, Bu<sup>n</sup>Li, THF, TMEDA, 0°C; ii, PhCH=NPh, THF, -78°C; iii, H<sub>2</sub>O.

#### II.2.1.2.2. Formación de los compuestos organolíticos β-nitrogenados **20** y estudio de la reacción con distintos electrófilos.

Las fenilsulfanilaminas **17** se hicieron reaccionar aplicando la misma metodología que se utilizó para los derivados oxigenados **12**, obteniéndose en este caso los intermedios dilitiados **20**. Dichos intermedios por reacción con diferentes electrófilos proporcionaron las aminas funcionalizadas **21** tras hidrólisis (esquema 11, tabla 7).





**Esquema 11.** *Reactivos y condiciones:* i, Bu<sup>n</sup>Li, THF, -78°C; ii, Li, DTBB cat. (5% molar), -78°C; iii, E<sup>+</sup> = D<sub>2</sub>O, Bu<sup>t</sup>CHO, PhCHO, Me<sub>2</sub>CO, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CO, THF, -78→25°C; iv, H<sub>2</sub>O.

Hay que remarcar que siguiendo esta metodología se prepararon compuestos organolíticos del tipo **20b** derivados de una amina alifática. Estas especies aniónicas no se pudieron obtener por ninguna de las rutas de preparación de organolíticos  $\beta$ -funcionalizados mencionadas en los *Antecedentes Bibliográficos* de este capítulo. La reacción de dichos dianiones con electrófilos generó aminoalcoholes con rendimientos moderados (tabla 7, entradas 6-8), aunque hay que tener en cuenta que estos compuestos no eran accesibles por las rutas sintéticas hasta ahora conocidas.

## II.2.2. COMPUESTOS ORGANOLITICOS $\gamma$ -OXIGENADOS Y $\gamma$ -NITRO-GENADOS.

Ya se ha visto en los *Antecedentes Bibliográficos* de este capítulo que los compuestos organolíticos  $\gamma$ -funcionalizados son más estables que los correspondientes  $\beta$ -funcionalizados. En este caso se pueden encontrar un ejemplo en la literatura de preparación de compuestos organolíticos  $\gamma$ -funcionalizados por intercambio azufre-litio<sup>116</sup>, por lo que se pensó en profundizar en el estudio de la reacción de litiación de tioéteres  $\gamma$ -hidroxi y  $\gamma$ -aminofuncionalizados por intercambio azufre-litio, utilizando litio en exceso y una cantidad catalítica de DTBB como agente de litiación, y su posterior reacción con electrófilos.

**Tabla 7.** Preparación de aminas funcionalizadas **21**.

Entra- da	Comp. Partida	Inter- medio	E <sup>+</sup>	Producto <sup>a</sup>				
				n <sup>o</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	E	Rto (%) <sup>b</sup>
1	<b>17a</b>	<b>20a</b>	D <sub>2</sub> O	<b>21aa</b>	Ph	H	D	43 (99)
2	<b>17a</b>	<b>20a</b>	Bu <sup>t</sup> CHO	<b>21ab</b>	Ph	H	Bu <sup>t</sup> CHOH	21 (32)
3	<b>17a</b>	<b>20a</b>	PhCHO	<b>21ac</b>	Ph	H	PhCHOH	61
4	<b>17a</b>	<b>20a</b>	Me <sub>2</sub> CO	<b>21ad</b>	Ph	H	Me <sub>2</sub> COH	39 (94) <sup>c</sup>
5	<b>17a</b>	<b>20a</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	<b>21ae</b>	Ph	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> COH	25 (38)
6	<b>17b</b>	<b>20b</b>	PhCHO	<b>21bc</b>	Pr <sup>i</sup>	H	PhCHOH	10 (14)
7	<b>17b</b>	<b>20b</b>	Me <sub>2</sub> CO	<b>21bd</b>	Pr <sup>i</sup>	H	Me <sub>2</sub> COH	17
8	<b>17b</b>	<b>20b</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	<b>21be</b>	Pr <sup>i</sup>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> COH	10 (10)
9	<b>17c</b>	<b>20c</b>	D <sub>2</sub> O	<b>21ca</b>	Ph	Ph	D	99 <sup>c</sup>
10	<b>17c</b>	<b>20c</b>	Bu <sup>t</sup> CHO	<b>21cb</b>	Ph	Ph	Bu <sup>t</sup> CHOH	(78) <sup>d</sup>
11	<b>17c</b>	<b>20c</b>	PhCHO	<b>21cc</b>	Ph	Ph	PhCHOH	52 (61) <sup>d</sup>
12	<b>17c</b>	<b>20c</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	<b>21ce</b>	Ph	Ph	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> COH	28

<sup>a</sup> Todos los productos presentaban una pureza superior al 95% (CG y <sup>1</sup>H-RMN 300 MHz) después de cromatografía en columna. <sup>b</sup> Rendimiento de producto aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) referido a los productos de partida **17**; entre paréntesis rendimiento del crudo aislado (pureza >90% de <sup>1</sup>H-RMN 300 MHz). <sup>c</sup> Incorporación de deuterio >90% medida por espectrometría de masas. <sup>d</sup> Obtenido como mezcla diastereoisomérica en proporción (1:1) (<sup>13</sup>C-RMN 75 MHz).

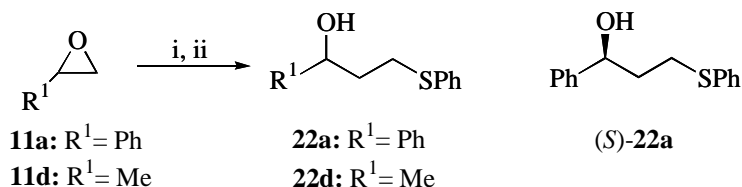
### II.2.2.1. Compuestos organolíticos $\gamma$ -oxigenados.

#### II.2.2.1.1. Preparación de fenil tioéteres $\gamma$ -oxigenados **22**.

Para la preparación de compuestos organolíticos  $\gamma$ -oxigenados son adecuados precursores los  $\gamma$ -hidroxi fenil tioéteres **22**. Estos fenil tioéteres  $\gamma$ -oxigenados se sintetizaron partiendo de los correspondientes epóxidos **11** por tratamiento con litiometil fenil tioéter (**19**)<sup>119</sup> a -78°C seguida de hidrólisis al cabo de 3 h, cuando el sistema alcanzó la temperatura ambiente. En el caso del (*S*)-óxido de estireno [(*S*)-**11a**]

Compuestos Organolíticos  $\beta$ - y  $\gamma$ -Funcionalizados

el producto de reacción fue el (*S*)-1-fenil-2-fenilsulfanilpropanol [(*S*)-22a] (esquema 12, tabla 8).



**Esquema 12. Reactivos y condiciones:** i, PhSCH<sub>2</sub>Li, THF, -78→25°C; ii, H<sub>2</sub>O.

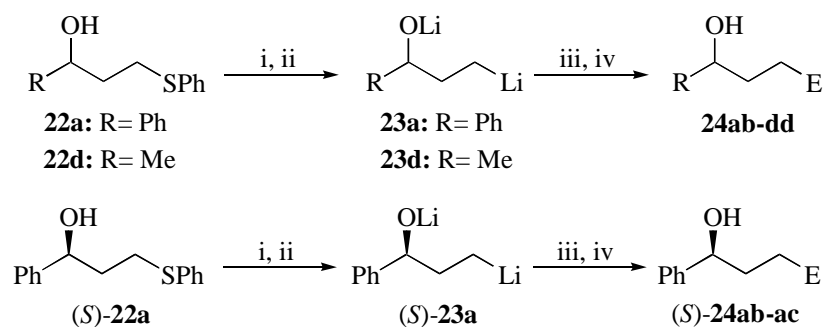
**Tabla 8.** Preparación de productos de partida 22.

Entrada	Comp. Partida	Producto <sup>a</sup>		
		n <sup>o</sup>	R <sup>1</sup>	Rto (%) <sup>b</sup>
1	11a	22a	Ph	47 (69)
2	( <i>S</i> )-11a	( <i>S</i> )-22a	Ph	33
3	11d	22d	Me	69

<sup>a</sup> Todos los productos presentaban una pureza superior al 95% (CG y <sup>1</sup>H-RMN 300 MHz) después de cromatografía en columna. <sup>b</sup> Rendimiento de producto aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) referido a los productos de partida 11; entre paréntesis rendimiento del crudo aislado (pureza >90% de <sup>1</sup>H-RMN 300 MHz).

#### II.2.2.1.2. Formación de los compuestos organolíticos $\gamma$ -oxigenados 23 y estudio de la reacción con distintos electrófilos.

Los  $\gamma$ -hidroxi fenil tioéteres de partida 22 se desprotonaron con *n*-butillitio (relación molar 1:1) en THF a -78°C dando los correspondientes alcoholatos, los cuales por tratamiento con una suspensión formada por un exceso de litio en polvo (relación molar 1:14) y una cantidad catalítica de DTBB (relación molar 1:0.1; 5% molar) en THF durante 1-3 h (-78°C) generaron los intermedios dilitiados 23. La reacción de estos intermedios con distintos electrófilos proporcionó después de hidrólisis los productos 24 (esquema 13, tabla 9).



**Esquema 13.** *Reactivos y condiciones:* i, Bu<sup>n</sup>Li, THF, -78°C, 2 min; ii, Li, DTBB cat. (5% molar), -78°C; iii, E<sup>+</sup> = Bu<sup>t</sup>CHO, PhCHO, Me<sub>2</sub>CO, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CO, THF, -78→25°C; iv, H<sub>2</sub>O.

El 1,4-diol (*S*)-24ac enantioméricamente puro (tabla 9, entrada 4) se obtuvo a partir del  $\gamma$ -hidroxi fenil tioéter (*S*)-22a usando acetona como electrófilo. Cuando se utilizó un electrófilo proestereogénico como el benzaldehído se obtuvo una mezcla diastereoisomérica 1:1 (tabla 9, entrada 5). Esto muestra que no existe inducción asimétrica en estos procesos, resultado que ya se había observado en otros casos similares<sup>98d,110d</sup>. Una explicación para este comportamiento puede ser la alta reactividad de los compuestos organolíticos, que no diferencia las dos aproximaciones a las caras enantiotópicas del reactivo proestereogénico.

## II.2.2.2. Compuestos organolíticos $\gamma$ -nitrogenados.

### II.2.2.2.1. Preparación de fenil tioéteres $\gamma$ -nitrogenados 27.

En la preparación de compuestos organolíticos  $\gamma$ -nitrogenados se utilizaron como precursores los  $\gamma$ -amino fenil tioéteres 27.

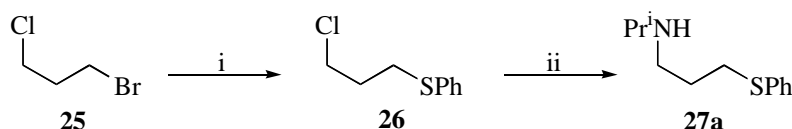
La reacción del 1-bromo-3-cloropropano (25) con tiofenolato de potasio (relación molar 1:1) en metanol a temperatura ambiente durante 1 h llevó a la formación del 3-cloropropil fenil tioéter (26), el cual por tratamiento con isopropilami-

**Tabla 9.** Preparación de alcoholes  $\gamma$ -funcionalizados 24.

Entrada	Comp. Partida	Inter-medio	E <sup>+</sup>	Producto <sup>a</sup>			
				n <sup>o</sup>	R	E	Rto (%) <sup>b</sup>
1	22 <sup>a</sup>	23a	PhCHO	24ab	Ph	PhCHOH	33 (68) <sup>c</sup>
2	22 <sup>a</sup>	23a	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	24ad	Ph	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> COH	53
3	(S)-22 <sup>a</sup>	(S)-23a	PhCHO	(S,S/R)-24ab	Ph	PhCHOH	60 <sup>d</sup>
4	(S)-22 <sup>a</sup>	(S)-23a	Me <sub>2</sub> CO	(S)-24ac	Ph	Me <sub>2</sub> COH	43
5	22d	23d	Bu <sup>t</sup> CHO	24da	Me	Bu <sup>t</sup> CHOH	55 <sup>e</sup>
6	22d	23d	PhCHO	24db	Me	PhCHOH	64 <sup>d</sup>
8	22d	23d	Me <sub>2</sub> CO	24dc	Me	Me <sub>2</sub> COH	33 (73)
7	22d	23d	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	24dd	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> COH	53

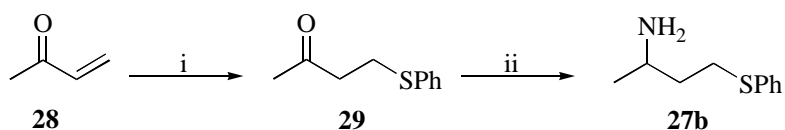
<sup>a</sup> Todos los productos presentaban una pureza superior al 95% (CG y <sup>1</sup>H-RMN 300 MHz) después de cromatografía en columna. <sup>b</sup> Rendimiento de producto aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) referido a los productos de partida 22; entre paréntesis rendimiento del crudo aislado (pureza >90% de <sup>1</sup>H-RMN 300 MHz). <sup>c</sup> Obtenido como mezcla diastereoisomérica en proporción (1:1'5-2'2) (<sup>13</sup>C-RMN 75 MHz). <sup>d</sup> Obtenido como mezcla diastereoisomérica en proporción (1:1) (<sup>13</sup>C-RMN 75 MHz). <sup>e</sup> Obtenido como mezcla diastereoisomérica en proporción (1:0'7) (<sup>13</sup>C-RMN 75 MHz).

na en metanol a 50°C durante 20 h originó, después de hidrólisis, el producto buscado **27a** con un rendimiento del 20% referido al producto de partida **25** (esquema 14).



**Esquema 14.** *Reactivos y condiciones:* i, PhS<sup>-</sup>K<sup>+</sup>, MeOH, 25°C; ii, Pr<sup>i</sup>NH<sub>2</sub>, MeOH, 50°C.

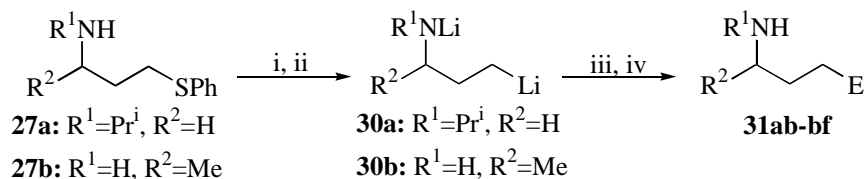
Por otra parte, el tratamiento de metil vinil cetona (**28**) con tiofenol en presencia de trietilamina llevó a la formación del producto de adición Michael (**29**)<sup>116</sup>, el cual por aminación reductiva con acetato amónico y cianoborohidruro de sodio dio lugar al compuesto **27b** con un rendimiento del 37% respecto a **28** (esquema 15).



**Esquema 15.** *Reactivos y condiciones:* i, PhSH, Et<sub>3</sub>N, THF, 25°C; ii, NH<sub>4</sub>OAc, tamiz molecular (4Å), MeOH, NaBH<sub>3</sub>CN, 25°C.

#### II.2.2.2.2. Formación de los compuestos organolíticos $\gamma$ -nitrogenados **30** y estudio de la reacción con distintos electrófilos.

La desprotonación de los fenil tioéteres  $\gamma$ -nitrogenados **27** con *n*-butillitio (relación molar 1:1) en THF a -78°C generó los correspondientes amiduros. Estos amiduros, por tratamiento con litio en exceso y una cantidad catalítica de DTBB en THF durante 1-5 h, originaron los intermedios dianiónicos **30**. El tratamiento de estos sistemas **30** con distintos electrófilos y posterior hidrólisis proporcionó los 1,4-aminoalcoholes **31** (esquema 16, tabla 10).



**Esquema 16.** *Reactivos y condiciones:* i, Bu<sup>n</sup>Li, THF, -78°C; ii, Li, DTBB cat. (5% molar), -78°C; iii, E<sup>+</sup>= Bu<sup>i</sup>CHO, PhCHO, Me<sub>2</sub>CO, Et<sub>2</sub>CO, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CO, THF, -78→25°C; iv, H<sub>2</sub>O.

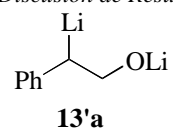
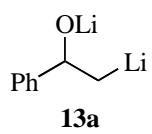
En relación con los resultados que se muestran en el esquema 16 cabe destacar que no sólo se prepararon derivados de aminas alifáticas (**30a**), sino que también se pudo generar un intermedio en el que el nitrógeno no tiene sustitución (**30b**). De esta manera se prepararon aminas funcionalizadas con rendimientos moderados.

**Tabla 10.** Obtención de aminas  $\gamma$ -funcionalizadas **31**.

Entrada	Comp. Partida	Inter-medio	E <sup>+</sup>	Producto <sup>a</sup>				
				n <sup>o</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	E	Rto (%) <sup>b</sup>
1	<b>27a</b>	<b>30a</b>	PhCHO	<b>31ab</b>	Pr <sup>i</sup>	H	PhCHO	16
2	<b>27a</b>	<b>30a</b>	Et <sub>2</sub> CO	<b>31ad</b>	Pr <sup>i</sup>	H	Et <sub>2</sub> CO	11
3	<b>27a</b>	<b>30a</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CO	<b>31ae</b>	Pr <sup>i</sup>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CO	18
4	<b>27a</b>	<b>30a</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	<b>31af</b>	Pr <sup>i</sup>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	30
5	<b>27b</b>	<b>30b</b>	Bu <sup>t</sup> CHO	<b>31ba</b>	H	Me	Bu <sup>t</sup> CHO	28 (36) <sup>c</sup>
6	<b>27b</b>	<b>30b</b>	PhCHO	<b>31bb</b>	H	Me	PhCHO	23 (24) <sup>c</sup>
7	<b>27b</b>	<b>30b</b>	Me <sub>2</sub> CO	<b>31bc</b>	H	Me	Me <sub>2</sub> CO	52
8	<b>27b</b>	<b>30b</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	<b>31bf</b>	H	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	34

<sup>a</sup> Todos los productos presentaban una pureza superior al 95% (CG y <sup>1</sup>H-RMN 300 MHz) después de cromatografía en columna. <sup>b</sup> Rendimiento de producto aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) referido a los productos de partida **27**; entre paréntesis rendimiento del crudo aislado (pureza >90% de <sup>1</sup>H-RMN 300 MHz). <sup>c</sup> Obtenido como mezcla diastereoisomérica en proporción (1:1) (<sup>13</sup>C-RMN 75 MHz).

En conclusión, en este capítulo se han preparado una serie de intermedios organolíticos  $\beta$ - y  $\gamma$ -funcionalizados por medio de la litiación catalizada por DTBB de fenil tioéteres que contienen oxígeno o nitrógeno. Se estudió la reactividad de estos intermedios, estables a baja temperatura, haciéndolos reaccionar con diferentes electrófilos (compuestos carbonílicos) lo que proporcionó de forma regioselectiva alcoholes o aminas funcionalizados. La metodología propuesta en este capítulo permitió obtener, en el caso de las aminas alifáticas, derivados organometálicos de aminas alifáticas que hasta ahora no se pudieron sintetizar de otro modo. Finalmente este método es complementario a otros ya existentes. Por ejemplo, la apertura reductora del óxido de estireno (**11a**) o la litiación de su clorhidrina (2-cloro-2-feniletanol), obtenida por apertura con cloruro de hidrógeno gas del mismo epóxido, nos da el derivado bencílico **13'a**. Sin embargo, la litiación de **12a** [obtenido por tratamiento de óxido de estireno (**11a**) con tiofenolato de potasio] da el correspondiente regioisómero **13a** (figura 1).



*Figura 1*





### ***III. CAPITULO 3***

***Sintones gem-Politiados con Hibridación  $sp^3$  y  $sp^2$***



### **III.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.**

#### **III.1.1. INTRODUCCION.**

Un compuesto orgánico polilitiado se puede definir como aquel que posee más de un enlace carbono-litio. De esta definición hay que excluir aquellos como los enolatos de litio y los compuestos  $\alpha$ -litiados que contienen un grupo electrón atrayente, donde el átomo de litio está situado mayormente sobre el heteroátomo.

Los compuestos polilitiados son importantes en síntesis orgánica porque permiten sintetizar moléculas orgánicas polifuncionalizadas en un solo paso cuando reaccionan con electrófilos.

La estabilidad de estos compuestos depende tanto de la posición relativa de los átomos de litio como de la hibridación del átomo de carbono unido a los átomos de litio.

Las estructuras y energías de compuestos polilitiados simples se han calculado considerándolos como modelos de carga puntual, debido al hecho de que el enlace carbono-litio es predominantemente iónico. En muchos casos las estructuras que se obtienen de estos cálculos dan geometrías anti van't Hoff<sup>120</sup>.

La síntesis de estos compuestos organolíticos se lleva a cabo utilizando las mismas metodologías que se usaron para la preparación de los compuestos con un solo átomo de litio.

#### **III.1.2. COMPUESTOS POLILITIADOS POR REACCIONES DE DESPROTONACION.**

La abstracción de un protón por una base es uno de los métodos más apropiados para preparar compuestos organolíticos. Sin embargo, sólo en casos especiales se puede introducir más de un átomo de litio en una molécula siguiendo esta metodología. Esto ocurre en moléculas que tienen hidrógenos ácidos o cuando se forman carbaniones deslocalizados o compuestos organolíticos muy estabilizados.

Se puede hacer una clasificación de estas reacciones teniendo en cuenta la hibridación del átomo de carbono que sufre la desprotonación.

### III.1.2.1. Desprotonación de carbonos $sp^2$ .

#### III.1.2.1.1. Desprotonación de anillos aromáticos.

Algunos grupos funcionales facilitan la litiación en la posición *orto* de anillos aromáticos<sup>121</sup>. Dependiendo de los grupos funcionales y de las condiciones de reacción (estequiometría, agente de litiación, etc...), puede tener lugar una doble litiación, bien en el mismo anillo o, más fácilmente, en anillos diferentes de policiclos aromáticos.

Recientemente se han preparado *o,o'*-dilitiodifenil éter (**XLIV**), *o,o'*-dilitio-difenil tioéter (**XLV**) y 1,2'-dilitio-*N*-fenil-carbazol (**XLVI**) con buenos rendimientos, por tratamiento de los correspondientes hidrocarburos con *n*-butillitio en presencia de tetrametiletilendiamina (TMEDA)<sup>122</sup> (figura I).

Del mismo modo se ha preparado el *p*-cloro-*o,o'*-dilitiodifenil éter, que se ha utilizado en la síntesis de compuestos tricíclicos con actividad farmacológica<sup>123, 124</sup> y también se ha dilitado un complejo de platino que por posterior transmetalación dio lugar a un nuevo complejo con tres átomos de platino<sup>125</sup>.

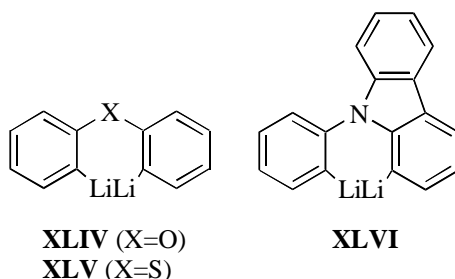
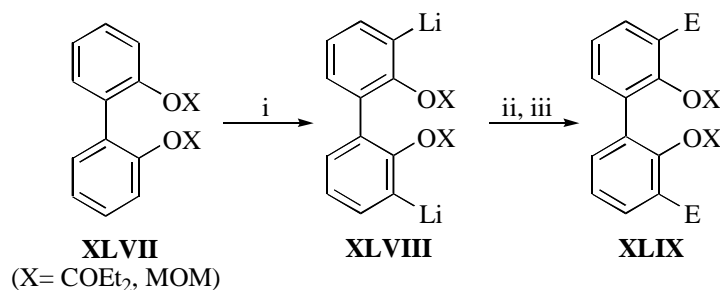


Figura I

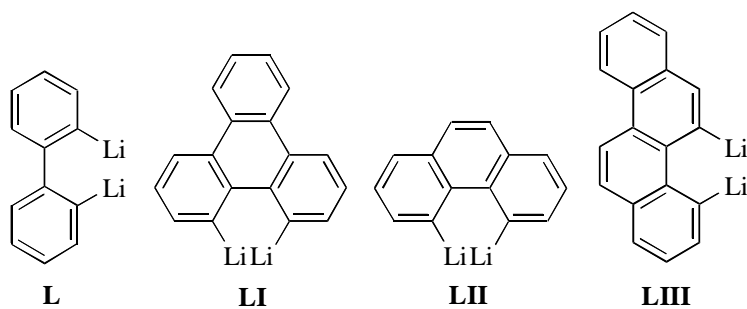
Sacando partido de la *orto*-litiación se pueden preparar 1,1'-bi-(2-fenoles) 3,3'-disustituídos<sup>126</sup> (**XLIX**) a partir de los correspondientes derivados 1,1'-bifenólicos

(**XLVII**), por tratamiento con *sec*-butillitio en THF, seguido de reacción con diferentes electrófilos (esquema XXIII).



**Esquema XXIII.** *Reactivos y condiciones:* i, Bu<sup>s</sup>Li (2.5 eq.), THF, -78°C; ii, E<sup>+</sup> = MeI, Me<sub>2</sub>S<sub>2</sub>, I<sub>2</sub>, TMSCl, DMF, PhCHO, CO<sub>2</sub>; iii, H<sub>2</sub>O.

No es necesaria la presencia de heteroátomos para la polilitiación de anillos aromáticos. Así por tratamiento con *n*-butillitio y TMEDA bajo diferentes condiciones de reacción, se han podido obtener los compuestos dilitiados **L**<sup>127</sup>, **LI**<sup>128</sup>, **LII**<sup>128</sup> y **LIII**<sup>128</sup> a partir de los correspondientes hidrocarburos (figura II). La reacción de estos compuestos dilitiados con electrófilos genera hidrocarburos aromáticos funcionalizados en la región bahía.

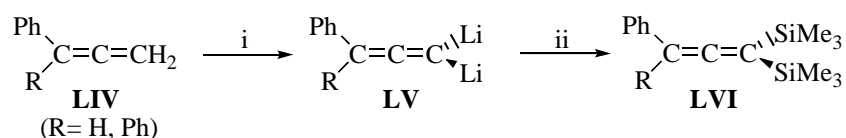


**Figura II**

Los compuestos de ferroceno también pueden ser litiados de forma similar a los compuestos poliaromáticos y por reacción con electrófilos se pueden obtener ferrocenos polifuncionalizados<sup>129</sup>.

### III.1.2.1.2. Desprotonación de sistemas alénicos.

Los sistemas alénicos **LIV** por tratamiento con diisopropilamiduro de litio (LDA) forman los dilitioderivados **LV**, los cuales reaccionan con cloruro de trimetilsilano generando los compuestos **LVI**<sup>130</sup> (esquema XXIV).



**Esquema XXIV.** *Reactivos y condiciones:* i, LDA (2eq.), THF, 0°C; ii, TMSCl.

### III.1.2.2. Desprotonación de carbonos $sp$ .

Los hidrógenos unidos a carbonos  $sp$  son considerablemente más ácidos que los unidos a carbonos  $sp^2$ . Por esta razón, los diinos terminales son precursores de compuestos dilitiados después del tratamiento con bases fuertes. Entre estos sistemas son especialmente interesantes los derivados enodiínicos porque, después de reacción con agentes de alquilación, se obtienen moléculas con la unidad enodiínica susceptibles de sufrir ciclación de Bergman para generar diradicales aromáticos.

El enodieno más simple (hex-3-eno-1,5-diino) se puede litar con *n*-butillitio obteniéndose el compuesto dilitiado **LVII** que se ha usado como intermedio en uno de los pasos de la síntesis del aglicón de la caliqueamicina<sup>131</sup> (figura III). De un modo similar se han preparado los derivados dilitiados **LVIII**, **LIX** y **LX** partiendo de los correspondientes hidrocarburos (figura III). Estos intermedios dilitiados participan en

la síntesis de benzo-, nafto- y antracenoderivados por reacción con 1,4-diyodobutano<sup>132</sup>.

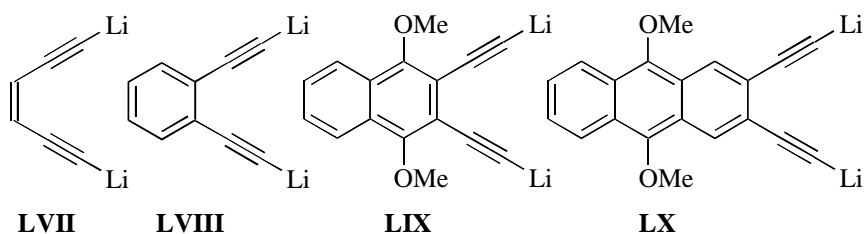


Figura III

### III.1.2.3. Desprotonación de posiciones alílicas y bencílicas.

La metalación de tolueno utilizando *n*-butillitio en presencia de una amina terciaria como TMEDA se produce exclusivamente en la posición bencílica. Cuando se usan xilenoles y dimetilbifenilos también se puede producir dimetalación.

Los intermedios dilitiados **LXI**<sup>133</sup>, **LXII**<sup>133</sup>, **LXIII**<sup>134</sup> y **LXIV**<sup>134</sup> se obtienen por tratamiento de los correspondientes hidrocarburos aromáticos con *n*-butillitio en presencia de TMEDA (figura IV).

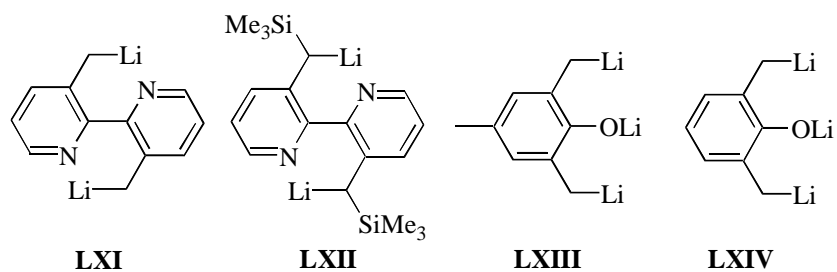


Figura IV



*Sintones gem-Polilitiados con Hibridación  $sp^3$  y  $sp^2$*

De este modo también se han conseguido litiar estructuras bisciclopentadienilo o bis(indenilo)<sup>135</sup> las cuales se usan como ligandos de *ansa*-zirconocenos (ejercen control estereoquímico en procesos de polimerización de olefinas).

### **III.1.3. COMPUESTOS POLILITIADOS POR INTERCAMBIO HETERO-ATOMO-LITIO.**

#### **III.1.3.1. Intercambio halógeno-litio.**

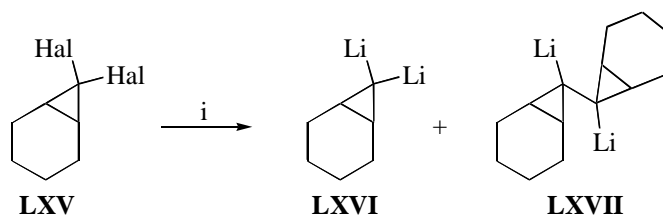
Los intermedios organolíticos se pueden obtener a partir de los correspondientes compuestos halogenados a través de un intercambio halógeno-litio, utilizando litio metal (algunas veces se necesita una activación por medio de un areno, el cual actúa como transportador de electrones<sup>101</sup>) o alquillitios. El último método sólo es efectivo cuando el compuesto organolítico buscado es más estable que el de partida. Esto es lo que ocurre cuando se usan haluros vinílicos y compuestos alquillitio para preparar derivados vinillitio.

##### **III.1.3.1.1. Litiación de compuestos halogenados con litio metal.**

La síntesis de compuestos polilitiados a partir de precursores polihalogenados con litio metal no es efectiva en todos los casos. Después del primer intercambio halógeno-litio pueden tener lugar procesos de eliminación dependiendo de la posición relativa de los átomos de halógeno. Así, los 1,n-dilitioalcanos ( $n \geq 4$ ) son compuestos relativamente estables mientras que los compuestos dilitiados geminales y vecinales no son tan comunes debido a su inestabilidad<sup>136</sup>, sin embargo se han preparado recientemente.

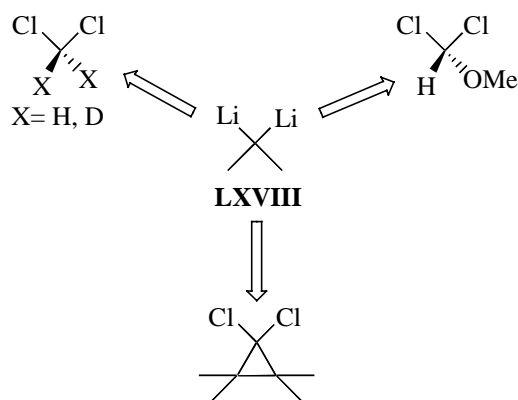
La reducción de dihaluros geminales con 4,4'-di-*terc*-butilbifeniluro de litio (LiDTBB) da compuestos dilitiados geminales<sup>137</sup>. Cuando se tratan dihalonorcaranos **LXV** con LiDTBB se obtiene una mezcla de compuestos dilitiados: el *gem*-derivado esperado **LXVI** y el compuesto 1,2-dilitiado **LXVII** (esquema XXV). La formación del compuesto dilitiado vecinal se puede explicar por medio de un acoplamiento reductor

del compuesto *gem*-clorolitiado que se forma primero. Estas especies se han caracterizado por deuterólisis<sup>138</sup>. También se pueden generar alcanos 1,2-dilitiados por acoplamiento oxidativo de *gem*-dilitioalcanos tras adición de un haluro de alquilo<sup>139</sup>.



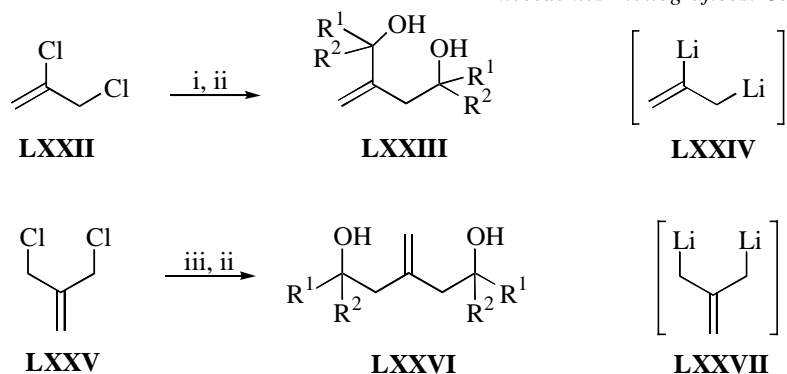
**Esquema XXV.** *Reactivos y condiciones:* i, LiDTBB (4 eq.), THF, -78°C.

Se han utilizado compuestos *gem*-diclorados como equivalentes sintéticos de intermedios *gem*-dilitiados **LXVIII** en litiaciones catalizadas por un areno en condiciones Barbier (el electrófilo se encuentra en el medio de reacción en presencia del agente de litiación) (esquema XXVI). Cuando se utilizaron compuestos carbonílicos como electrófilos se obtuvieron 1,3-dioles<sup>140,141</sup>.



**Esquema XXVI**





**Esquema XXVIII.** *Reactivos y condiciones:* i, Li (relación molar 1:7), DTBB (5% molar),  $R^1R^2CO$  (relación molar 1:2):  $Pr^iCHO$ ,  $Bu^iCHO$ ,  $PhCHO$ ,  $Et_2CO$ ,  $(CH_2)_5CO$ ,  $PhCOEt$ , THF,  $0^\circ C$ ; ii,  $H_2O$ ; iii, Li (relación molar 1:6),  $C_{10}H_8$  (6% molar),  $R^1R^2CO$  (relación molar 1:2):  $Pr^iCHO$ ,  $PhCHO$ ,  $Me_2CO$ ,  $Et_2CO$ ,  $(CH_2)_4CO$ ,  $(CH_2)_5CO$ , THF,  $-78^\circ C$ .

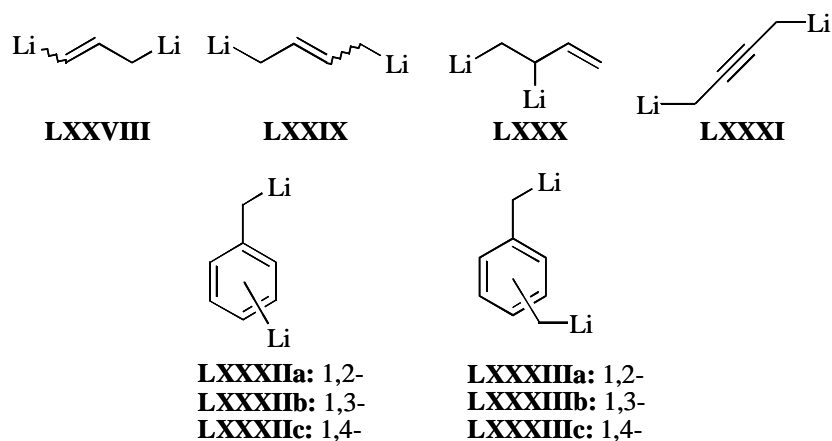
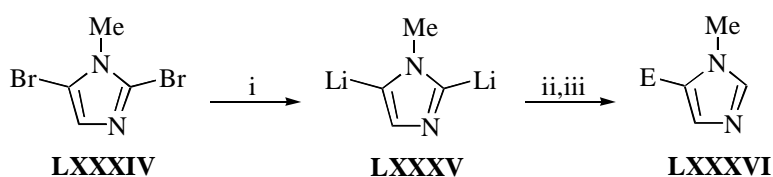


Figura V

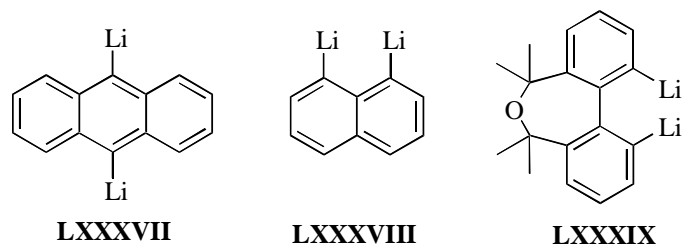
metodología es interesante para la preparación de compuestos vinil- y arillitio. De este modo, los derivados polilitados se pueden obtener a partir de los precursores polihalogenados.

Se ha preparado 1-metil-2,5-dilitioimidazol (LXXXV) a partir del derivado dibromado LXXXIV por tratamiento con *n*-butillitio. La reacción de LXXXV con electrófilos produjo funcionalización en la posición 5<sup>150</sup> (LXXXVI) (esquema XXIX).



**Esquema XXIX. Reactivos y condiciones:** i, Bu<sup>n</sup>Li (2 eq.), THF, -70°C; ii, E<sup>+</sup> = DMF, Me<sub>3</sub>SiCl; iii, H<sub>2</sub>O.

Del mismo modo se obtuvieron los compuestos dilitiados LXXXVII<sup>151</sup>, LXXXVIII<sup>152</sup> y LXXXIX<sup>153</sup>, a partir de los correspondientes precursores dibromados en el caso de LXXXVII y LXXXIX, y diyodado en el caso de LXXXVIII (figura VI).

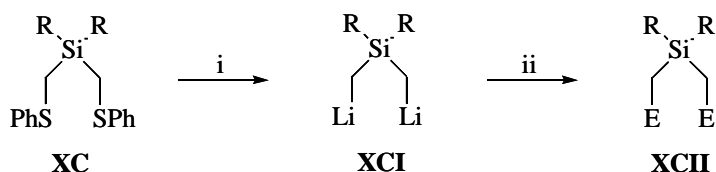


**Figura VI**

### III.1.3.2. Intercambio azufre-litio.

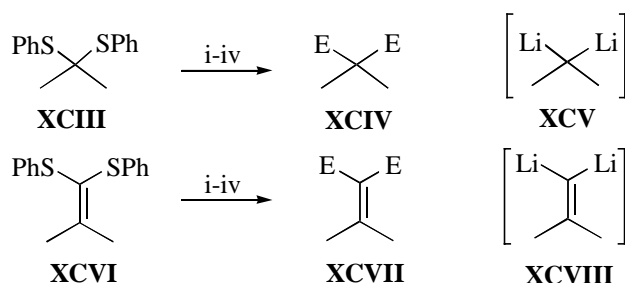
Se pueden obtener compuestos organolíticos por ruptura reductora de enlaces carbono-azufre a partir de fenil tioéteres con litio metal. El proceso se facilita cuando

se utiliza un areno como transportador de electrones<sup>87, 154</sup>. Así, una estrategia para la síntesis de compuestos polilitados es la ruptura reductora de moléculas que contienen más de una unidad fenilsulfanilo en su estructura. El tratamiento de bis[(fenilsulfanil)-metil]silanos (XC) con naftalenuro de litio dio los bis(litiometil)silanos XCI. La reacción de XCI con distintos electrófilos dio lugar a la formación de organosilanos sustituidos XCII<sup>155</sup> (esquema XXX).



**Esquema XXX. Reactivos y condiciones:** i,  $\text{LiC}_{10}\text{H}_8$  (4 eq.), THF,  $-60^\circ\text{C}$ ; ii,  $\text{E}^+ = \text{Bu}_3\text{SnCl}$ ,  $\text{Me}_3\text{SiCl}$ ,  $\text{Me}_2\text{SiHCl}$ ,  $\text{Me}_2\text{SiCl}_2$ ,  $\text{MePhSiCl}_2$ .

Las moléculas polifuncionalizadas XCIV y XCVII se prepararon por medio de un proceso de litiación secuencial, seguido de reacción con electrófilos<sup>156</sup>, partiendo del disulfanilacetal XCIII y del ceteno disulfanilacetal XCVI. De este modo XCIII y XCVI actuaron como precursores de los sintones dilitiados XCV y XCVIII (esquema XXXI).



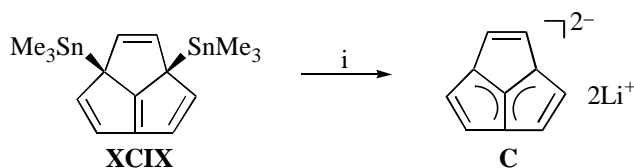
**Esquema XXXI. Reactivos y condiciones:** i, LiDTBB (2 eq.), THF,  $-78^\circ\text{C}$ ; ii,  $\text{E}_1^+ =$  compuestos carbonílicos o enonas; iii, LiDTBB (2 eq.), THF,  $-78^\circ\text{C}$ ; iv,  $\text{E}_2^+ =$  compuestos carbonílicos o enonas.

### III.1.4. COMPUESTOS POLILITIADOS POR PROCESOS DE TRANSMETALACION.

Otra forma de preparar compuestos organolíticos es por medio de un intercambio metal-litio a partir de otros compuestos organometálicos. Como agentes de litiación se utilizan el litio metálico o alquililitios. Este método se usa cuando otros no son tan efectivos.

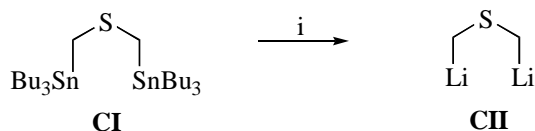
#### III.1.4.1. Intercambio estaño-litio.

A partir del 4,7-bis(trimetilestannil)dihidroacepentaleno XCIX por tratamiento con metillitio<sup>157</sup> se prepara el acepentaleno diiluro de dilitio C, el dianión del acepentaleno, (esquema XXXII).



**Esquema XXXII. Reactivos y condiciones:** i, MeLi (2 eq.), MeOCH<sub>2</sub>OMe.

La preparación de compuestos 1,3-dilitiados de fórmula general Li-CH<sub>2</sub>-X-CH<sub>2</sub>-Li por metalación directa (intercambio hidrógeno-litio) es demasiado lenta, mientras que el intercambio halógeno-litio a partir de 1,3-dihaluros da eliminación intramolecular de haluro de litio. Sin embargo, el doble intercambio metal-litio parece ser la ruta más apropiada. Así, el doble intercambio estaño-litio a partir de sulfuro de bis(tributilestannilmetilo) (CI) con *n*-butillitio genera sulfuro de bis(litiometilo) (CII), un intermedio 1,3-dilitiado inesperadamente estable<sup>158</sup> (esquema XXXIII).

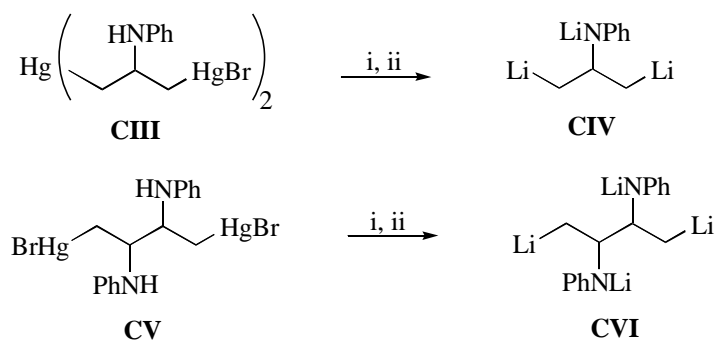


**Esquema XXXIII.** *Reactivos y condiciones:*

i, Bu<sup>n</sup>Li (2 eq.), Et<sub>2</sub>O, -30°C.

### III.1.4.2. Intercambio mercurio-litio.

A partir de los correspondientes aminomercuriales (CIII, CV), a través de un intercambio mercurio-litio, utilizando litio metal como agente de litiación, se han preparado los compuestos polilitiados 2-amino-1,3-dilitiopropano<sup>93c</sup> (CIV) y 2,3-diamino-1,4-dilitiobutano<sup>93d</sup> (CVI) (esquema XXXIV).



**Esquema XXXIV.** *Reactivos y condiciones:* i, PhLi, THF, -78°C;

ii, Li, THF, -78°C.

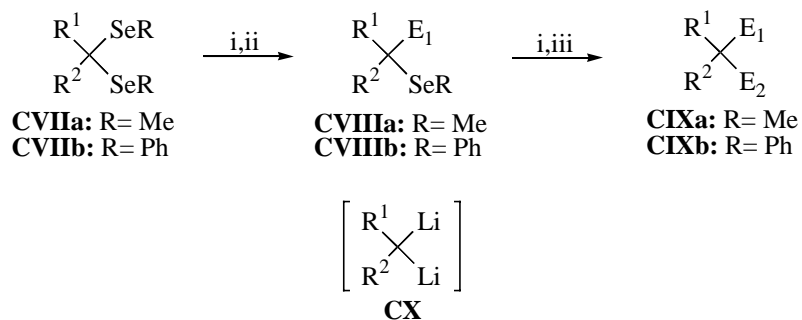
### III.1.4.3. Intercambio selenio-litio.

A partir de fenilseleno- y metilselenoacetales (CVII) (preparados a partir de compuestos carbonílicos), por ruptura del enlace carbono-selenio con *n*-butillitio o litio metal y un areno, y posterior reacción con electrófilos, es posible la difuncionalización



Sintones gem-Polilitados con Hibridación  $sp^3$  y  $sp^2$

geminal de sistemas carbonílicos para dar compuestos CIX<sup>159</sup> (esquema XXXV). Estos selenoacetales (CVII) se pueden considerar precursores de sintones *gem*-dilítados (CX).



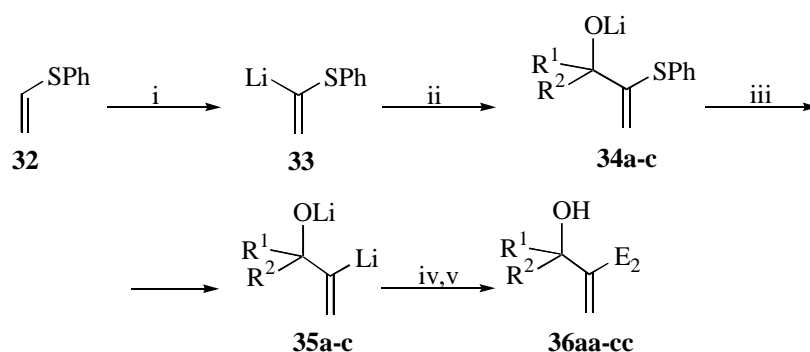
**Esquema XXXV. Reactivos y condiciones:** i, Bu<sup>n</sup>Li (2 eq.), o LiDTBB (2eq.), THF, -78°; ii, E<sub>1</sub><sup>+</sup>= R<sup>1</sup>CHO; iii, E<sub>2</sub><sup>+</sup>= R<sup>2</sup>CHO.

De acuerdo con estos *Antecedentes Bibliográficos* y teniendo en cuenta la versatilidad de los tioéteres, los cuales pueden ser desprotonados debido a la acidez de los hidrógenos situados en el carbono en posición  $\alpha$  respecto al heteroátomo, además de ser capaces de dar intercambio azufre-litio, se creyó de interés la preparación de equivalentes sintéticos de compuestos polilitados utilizando como productos de partida fenil tioéteres.

## III.2. DISCUSION DE RESULTADOS.

### III.2.1. FENIL VINIL TIOETER: PRECURSOR DE UN EQUIVALENTE SINTETICO DEL *GEM*-DILITIOETILENO.

A partir de fenil vinil tioéter (**32**), producto comercialmente asequible, por tratamiento con n-butillitio en presencia de TMEDA en THF a  $-78^{\circ}\text{C}$ , se formó el intermedio monolitiado **33**. Dicho intermedio reaccionó con distintos electrófilos generando los sistemas **34**. La litiación reductora de los alcoholatos **34** con una suspensión verde oscura formada por un exceso de litio en polvo (relación molar 1:14) y una cantidad catalítica de DTBB (relación molar 1:0'1; 5% mol) en THF a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 1 h, condujo a los intermedios dilitiados **35**, los cuales por reacción con electrófilos seguida de hidrólisis produjeron los productos **36** (esquema 17, tabla 11), que pueden considerarse como derivados *gem*-difuncionalizados del etileno.



**Esquema 17.** *Reactivos y condiciones:* i, TMEDA, Bu<sup>n</sup>Li,  $-78^{\circ}\text{C}$ , THF; ii, E<sub>1</sub><sup>+</sup>= Bu<sup>t</sup>CHO, PhCHO, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CO, THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ ; iii, Li, DTBB cat. (5% mol),  $-78^{\circ}\text{C}$ ; iv, E<sub>2</sub><sup>+</sup>= Me<sub>2</sub>CO, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CO, THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ ; v, H<sub>2</sub>O.

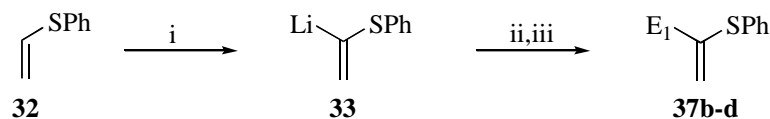
La tabla 11 muestra que los rendimientos obtenidos en algunos casos son bajos (entradas 2, 5, 7 y 8). Los mismos compuestos **36** también fueron obtenidos cuando el proceso se llevó a cabo en dos etapas, aislando el producto intermedio **37**.

**Tabla 11.** Preparación de los compuestos **36**.

Entrada	$E_1^+$	$E_2^+$	Producto <sup>a</sup>				
			n <sup>o</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	$E_2$	Rto (%) <sup>b</sup>
1	Bu <sup>t</sup> CHO	Me <sub>2</sub> CO	<b>36aa</b>	Bu <sup>t</sup>	H	Me <sub>2</sub> COH	20
2	Bu <sup>t</sup> CHO	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CO	<b>36ab</b>	Bu <sup>t</sup>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> COH	13
3	Bu <sup>t</sup> CHO	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	<b>36ac</b>	Bu <sup>t</sup>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> COH	50
4	PhCHO	Me <sub>2</sub> CO	<b>36ba</b>	Ph	H	Me <sub>2</sub> COH	42
5	PhCHO	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CO	<b>36bb</b>	Ph	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> COH	18
6	PhCHO	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	<b>36bc</b>	Ph	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> COH	31
7	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	Me <sub>2</sub> CO	<b>36ca</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		Me <sub>2</sub> COH	7
8	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CO	<b>36cb</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> COH	12
9	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	<b>36cc</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> COH	62

<sup>a</sup>Todos los productos presentan una pureza superior al 95% (CG y <sup>1</sup>H-RMN 300 MHz) después de cromatografía en columna. <sup>b</sup>Rendimiento de producto aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) referido al producto de partida **32**.

Así, la reacción del intermedio monolitiado **33** con distintos electrófilos dio lugar, después de hidrólisis, a los productos **37** (esquema 18, tabla 12).



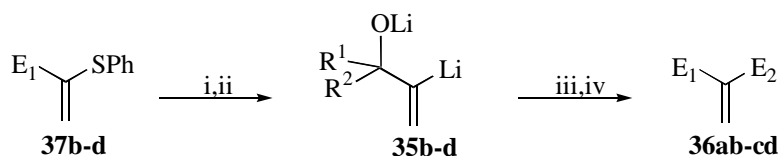
**Esquema 18.** *Reactivos y condiciones:* i, TMEDA, Bu<sup>n</sup>Li, -78°C, THF, 30 min; ii,  $E_1^+$  = PhCHO, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CO, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO, THF, -78°C; iii, H<sub>2</sub>O.

La desprotonación de **37** con *n*-butyllitio en THF a -78°C seguida de tratamiento con litio en exceso y una cantidad catalítica de DTBB a la misma temperatura durante 1 h, generó los intermedios **35**, los cuales por reacción con otro electrófilo dieron lugar tras hidrólisis a los productos **36** (esquema 19, tabla 13).

**Tabla 12.** Preparación de los fenil tioéteres **37**.

Entrada	$E_1^+$	Producto <sup>a</sup>		
		n°	$E_1$	Rto (%) <sup>b</sup>
1	PhCHO	<b>37b</b>	PhCHOH	66
2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	<b>37c</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> COH	74
3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CO	<b>37d</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> COH	56

<sup>a</sup> Todos los productos presentan una pureza superior al 95% (CG y <sup>1</sup>H-RMN 300 MHz) después de cromatografía en columna. <sup>b</sup> Rendimiento de producto aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) referido al producto de partida **32**.



**Esquema 19.** *Reactivos y condiciones:* i, Bu<sup>n</sup>Li, THF, 0°C; ii, Li, DTBB cat. (5% mol), -78°C; iii, E<sub>2</sub><sup>+</sup>= Bu<sup>t</sup>CHO, PhCHO, Me<sub>2</sub>CO, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CO, THF, -78°C; v, H<sub>2</sub>O.

En el caso de los compuestos **36ab**, **36bb**, **36ca** y **36cb** el rendimiento global considerando ambas etapas (tabla 13, entradas 2, 3, 4 y 5) fue superior al obtenido cuando la reacción se llevó a cabo “one-pot” (tabla 11, entradas 2, 5, 7 y 8).

Hay que indicar que la metodología aquí expuesta permite preparar, a partir del fenil vinil tioéter (**32**), etilenos 1,1-difuncionalizados, comportándose **32** como un precursor de un equivalente del 1,1-dilitioetileno.

**Tabla 13.** Preparación de los compuestos **36**.

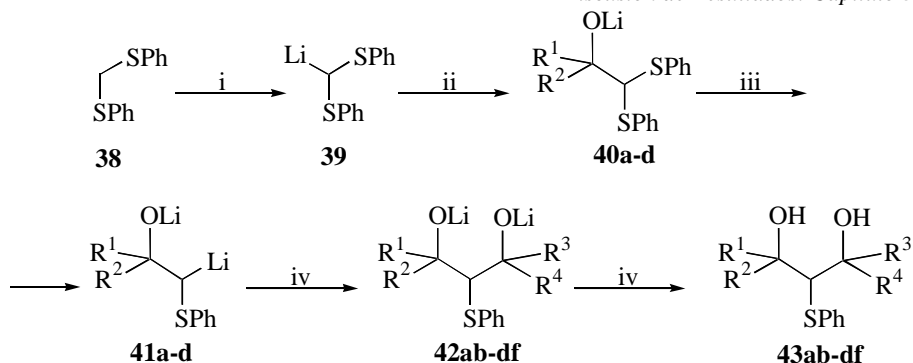
Entrada	Inter-medio	Producto <sup>a</sup>					
		$E_1^+$	$E_2^+$	n°	$E_1$	$E_2$	Rto (%) <sup>b</sup>
1	<b>35b</b>	PhCHO	PhCHO	<b>36bd</b>	PhCHOH	PhCHOH	40 <sup>c</sup>
2	<b>35c</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	Me <sub>2</sub> CO	<b>36ca</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> COH	Me <sub>2</sub> COH	33
3	<b>35d</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CO	Bu <sup>1</sup> CHO	<b>36ab</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> COH	Bu <sup>1</sup> CHOH	43
4	<b>35d</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CO	PhCHO	<b>36bb</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> COH	PhCHOH	46
5	<b>35d</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CO	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	<b>36cb</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> COH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> COH	35
6	<b>35d</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CO	CO <sub>2</sub>	<b>36cd</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> COH	COOH	35

<sup>a</sup> Todos los productos presentan una pureza superior al 95% (CG y <sup>1</sup>H-RMN 300 MHz) después de cromatografía en columna. <sup>b</sup> Rendimiento de producto aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) referido al producto de partida **37**. <sup>c</sup> Obtenido como una mezcla diastereoisomérica en proporción (2:1) (<sup>13</sup>C-RMN 75 MHz).

### III.2.2. BIS(FENILSULFANIL)METANO: PRECURSOR DE UN EQUIVALENTE SINTETICO DEL GEM-DILITIOANISOL. INTENTO DE PREPARACION DE UN EQUIVALENTE SINTETICO DEL TRILITIOMETANO.

#### III.2.2.1. Bis(fenilsulfanil)metano: precursor de un equivalente sintético del gem-dilitioanisol.

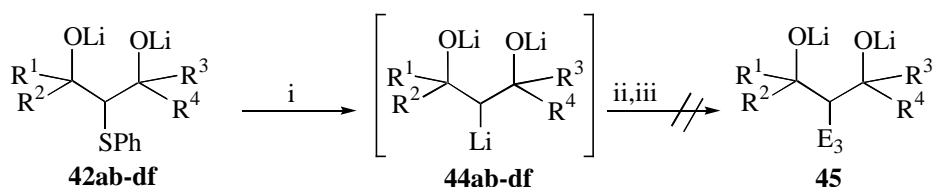
La desprotonación de bis(fenilsulfanil)metano (**38**) con *n*-butillitio dio lugar al intermedio **39**, el cual por tratamiento con distintos electrófilos a -40°C generó los alcoholatos **40**. La litiación de estos alcoholatos con un exceso de litio en polvo (relación molar 1:14) y una cantidad catalítica de DTBB (relación molar 1:0'1; 5% mol) a -78°C durante 1 h, originó los sistemas dilitados **41**, los cuales por reacción con otro electrófilo, y tras inmediata hidrólisis con agua, proporcionaron los productos **43** (esquema 20, tabla 14), que pueden considerarse como derivados gem-difuncionalizados del tianisol.



**Esquema 20.** *Reactivos y condiciones:* i, Bu<sup>n</sup>Li, THF, 0→25°C; ii, E<sub>1</sub><sup>+</sup>= Bu<sup>t</sup>CHO, Me<sub>2</sub>CO, Et<sub>2</sub>CO, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CO, THF, -40°C; iii, Li, DTBB cat. (5% mol), -78°C; iv, E<sub>2</sub><sup>+</sup>= Pr<sup>i</sup>CHO, Bu<sup>t</sup>CHO, PhCHO, Me<sub>2</sub>CO, Et<sub>2</sub>CO, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CO, THF, -78°C; v, H<sub>2</sub>O, -78°C.

### III.2.2.2. Intento de preparación de un equivalente sintético del trilitiometano.

Cuando el intermedio **42** se mantuvo reaccionando con la mezcla de litiación a -78°C entre 30 min y 1 h, la adición de un tercer electrófilo seguido de hidrólisis, no condujo en ningún caso a los productos **45**, que se pueden considerar metanos trifuncionalizados, donde el bis(fenilsulfanil)metano actuaría como un equivalente sintético del trilitiometano (esquema 21).



**Esquema 21.** *Reactivos y condiciones:* i, Li, DTBB cat. (5% mol), -78°C; ii, E<sub>3</sub><sup>+</sup>= D<sub>2</sub>O, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CO, THF, -78°C; iii, H<sub>2</sub>O.

**Tabla 14.** Preparación de productos **43**.

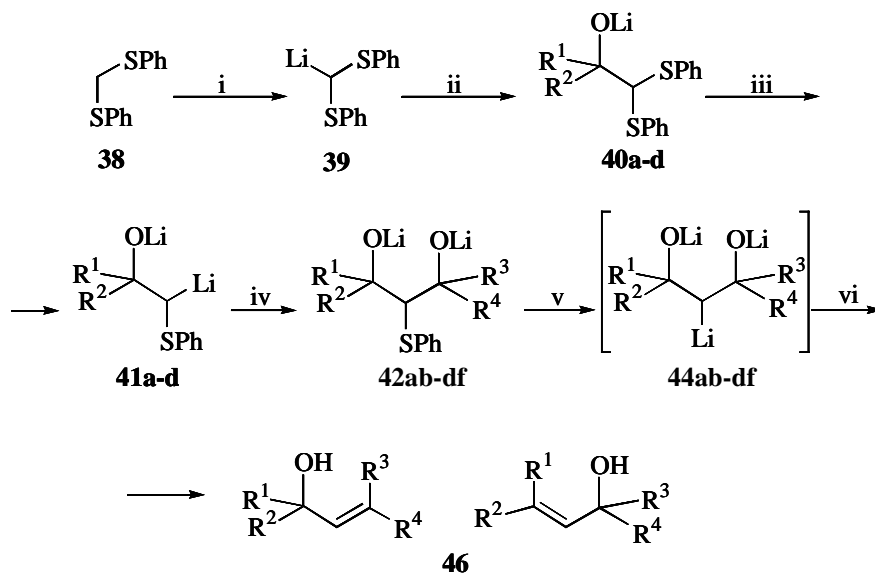
Entrada	$E_1^+$	$E_2^+$	n°	Producto <sup>a</sup>				Rto (%) <sup>b</sup>
				$R^1$	$R^2$	$R^3$	$R^4$	
1	Bu <sup>t</sup> CHO	Bu <sup>t</sup> CHO	<b>43ab</b>	Bu <sup>t</sup> CHOH	H	Bu <sup>t</sup> CHOH	H	45 <sup>c</sup>
2	Me <sub>2</sub> CO	Me <sub>2</sub> CO	<b>43bd</b>	Me	Me	Me	Me	50
3	Et <sub>2</sub> CO	Me <sub>2</sub> CO	<b>43cd</b>	Et	Et	Et	Et	65
4	Et <sub>2</sub> CO	Et <sub>2</sub> CO	<b>43ce</b>	Et	Et	Et	Et	48
5	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	Pr <sup>i</sup> CHO	<b>43da</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		Pr <sup>i</sup> CHOH	H	55 <sup>d</sup>
6	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	Bu <sup>t</sup> CHO	<b>43db</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		Bu <sup>t</sup> CHOH	H	75 <sup>d</sup>
7	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	PhCHO	<b>43dc</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		PhCHOH	H	75 <sup>d</sup>
8	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	Me <sub>2</sub> CO	<b>43dd</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		Me	Me	46
9	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	Et <sub>2</sub> CO	<b>43de</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		Et	Et	38
10	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	<b>43df</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		52

<sup>a</sup> Todos los productos presentan una pureza superior al 95% (CG y <sup>1</sup>H-RMN 300 MHz) después de cromatografía en columna. <sup>b</sup> Rendimiento de producto aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) referido al producto de partida **38**. <sup>c</sup> Obtenido como una mezcla diastereoisomérica en proporción (1:1:1) (<sup>13</sup>C-RMN 75 MHz). <sup>d</sup> Obtenido como una mezcla diastereoisomérica en proporción (1:1) (<sup>13</sup>C-RMN 75 MHz).

Esto se puede explicar debido a la alta inestabilidad de los intermedios **44**, los cuales descomponen por captación de un protón del medio o a través de un proceso de  $\beta$ -eliminación, generando productos reducidos (**45** con  $E_3 = H$ ) o alcoholes alílicos respectivamente.

### III.2.2.3. Preparación de alcoholes alílicos **46** y dienos **47** a partir de bis(fenilsulfanil)metano.

El proceso de  $\beta$ -eliminación que sufren los intermedios **44** se puede hacer mayoritario frente al de captación de un protón del medio cuando, tras adición del segundo electrófilo ( $E_2^+$ ) para dar **42**, la subsecuente litación se lleva a cabo a temperatura ambiente en lugar de a baja temperatura (-78°C) el tiempo necesario para que la disolución recupere el color verde oscuro (esquema 22, figura 2 tabla 15).



**Esquema 22.** *Reactivos y condiciones:* i, Bu<sup>n</sup>Li, THF, 0→25°C; ii, E<sub>1</sub><sup>+</sup>= Bu<sup>t</sup>CHO, Et<sub>2</sub>CO, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CO, THF, -40°C; iii, Li, DTBB cat. (5% mol), -78°C; iv, E<sub>2</sub><sup>+</sup>= Pr<sup>i</sup>CHO, Bu<sup>t</sup>CHO, PhCHO, Et<sub>2</sub>CO, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CO, THF, -78°C; vi, Li, DTBB cat. (5% mol), 0°C; vi, H<sub>2</sub>O.

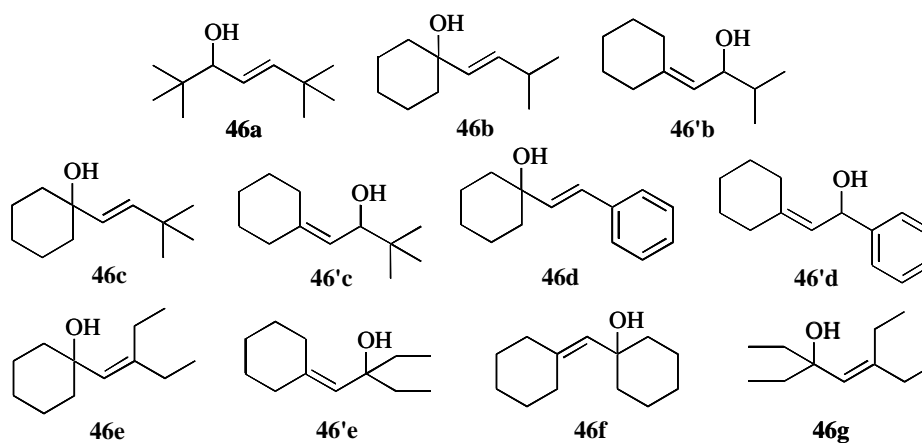
Se han preparado los alcoholes alílicos **46** con buenos rendimientos. Cuando E<sub>1</sub>=E<sub>2</sub> se obtuvo un sólo producto de reacción (tabla 15, entradas 1, 10 y 11), mientras que cuando los compuestos carbonílicos utilizados fueron diferentes se obtuvo una mezcla de los dos posibles productos de β-eliminación (tabla 15, entradas 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9).



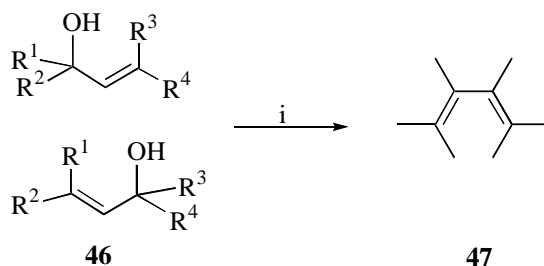
**Tabla 15.** Preparación de alcoholes alílicos **46**.

Entrada	n°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Rto (%) <sup>a,b</sup>
1	<b>46a</b>	Bu <sup>t</sup> CHOH	H	Bu <sup>t</sup> CHOH	H	42
2	<b>46b</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		Pr <sup>i</sup> CHOH	H	62 <sup>c</sup>
3	<b>46'b</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		Pr <sup>i</sup> CHOH	H	62 <sup>c</sup>
4	<b>46c</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		Bu <sup>t</sup> CHOH	H	56 <sup>d</sup>
5	<b>46'c</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		Bu <sup>t</sup> CHOH	H	56 <sup>d</sup>
6	<b>46d</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		PhCHOH	H	29 <sup>c</sup>
7	<b>46'd</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		PhCHOH	H	29 <sup>c</sup>
8	<b>46e</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		Et	Et	40 <sup>d</sup>
9	<b>46'e</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		Et	Et	40 <sup>d</sup>
10	<b>46f</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		73
11	<b>46g</b>	Et	Et	Et	Et	32

<sup>a</sup> Todos los productos presentan una pureza superior al 95% (CG y <sup>1</sup>H-RMN 300 MHz) después de cromatografía en columna. <sup>b</sup> Rendimiento de producto aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) referido al producto de partida **38**. <sup>c</sup> Obtenido como una mezcla diastereoisomérica en proporción (0'4:1) (<sup>13</sup>C-RMN 75 MHz). <sup>d</sup> Obtenido como una mezcla diastereoisomérica en proporción (1:1) (<sup>13</sup>C-RMN 75 MHz).

**Figura 2**

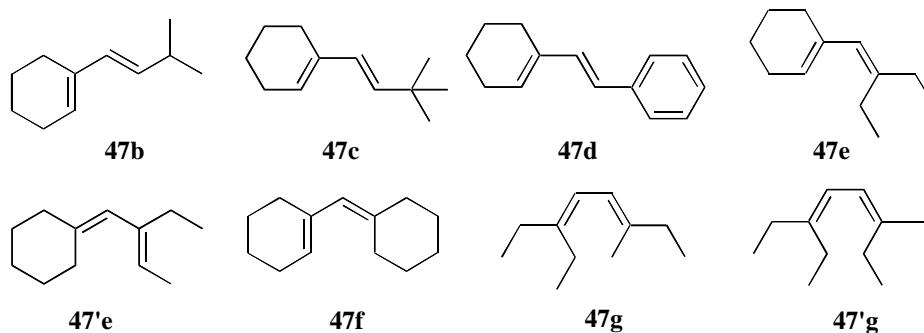
Estos alcoholes alílicos, por tratamiento con ácido clorhídrico 6 N en cloroformo a 20°C durante 12 h, dieron lugar a los dienos **47** con rendimientos prácticamente cuantitativos (esquema 23, figura 3).



**Esquema 23.** *Reactivos y condiciones:* i, CHCl<sub>3</sub>, 6 gotas HCl (6 N).

En el caso del alcohol alílico **46a** no se puede obtener el producto de deshidratación. La reacción con **46b** y **46'b** proporcionó como único producto **47b** con un doble enlace endocíclico y el otro con configuración *E*. Cuando se partió de la mezcla de alcoholes **46c** y **46'c** se obtuvo un único dieno **47c**. La mezcla de alcoholes **46d** y **46'd** también dio lugar a un solo producto **47d**. Al deshidratar los alcoholes **46e** y **46'e** se obtuvo una mezcla de dienos **47e**, con un doble enlace interno en el anillo de ciclohexano, y **47'e** donde uno de los dobles enlaces es exocíclico y el otro presenta configuración *E*. A partir de **46f** se formó el dieno **47f**. Por último el alcohol **46g** produjo la mezcla de dienos diastereoisómeros **47g** y **47'g**. La formación de los diferentes dienos conjugados **47** a partir de los correspondientes alcoholes alílicos (**46**) puede explicarse teniendo en cuenta que la reacción se llevó a cabo en condiciones termodinámicas, siendo los dienos obtenidos los más estables.

Sintones *gem*-Polilitados con Hibridación  $sp^2$  y  $sp^3$



**Figura 3**

En este capítulo se han preparado equivalentes sintéticos de compuestos organolíticos *gem*-dilithiados. La reacción de estos sistemas con compuestos carbonílicos dio lugar a dioles con buenos rendimientos. También se intentó sin éxito la preparación de un equivalente sintético del trilitiometano. Y, por último, se prepararon alcoholes alílicos por la misma metodología citada antes, los cuales se utilizaron como precursores de sistemas diénicos.

***PARTE EXPERIMENTAL***



#### IV.1. GENERAL.

Todas las reacciones radicalarias, donde intervienen metales o reactivos organometálicos y aquellas que Calculado para condiciones anhidras se realizaron en atmósfera de argon, secando y evacuando el material de vidrio antes de su utilización.

##### IV.1.1. Disolventes y reactivos.

Los disolventes utilizados se secaron antes de su empleo. El etanol se secó a reflujo con sodio. El tetrahidrofurano (THF) se trató previamente con sodio en hilos y a continuación se sometieron a reflujo con hidruro de litio y aluminio. El diclorometano se secó a reflujo con pentóxido de fósforo. La acetona se secó a reflujo con carbonato de potasio. Finalmente, todos ellos fueron destilados en atmósfera de argon. Los demás disolventes utilizados (hexano, acetato de etilo, cloroformo, metanol), al igual que los reactivos de partida fueron del mejor grado comercialmente asequible y se usaron sin purificación previa. El litio se utilizó en polvo (Stream o Aldrich).

##### IV.1.2. Instrumentación.

Los puntos de fusión se determinaron en un microscopio de platina calefactora Reichert Thermovar y no han sido corregidos.

Los espectros de infrarrojo se realizaron en un espectrofotómetro Nicolet Impact 400 D-FT. Las muestras se prepararon en película capilar sobre cristales de cloruro de sodio. Para las muestras sólidas se prepararon las correspondientes pastillas de bromuro de potasio, en una proporción de 0'001 g de muestra por cada 0'150 g de KBr.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón ( $^1\text{H}$ -RMN) se registraron en los espectrofotómetros Varian EM-360L de 60 MHz y Bruker Ac-300 de 300 MHz, utilizando cloroformo deuterado como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. A no ser que se especifiquen otras condiciones, todos los espectros de resonancia magnética nuclear de protón se han realizado a 300 MHz. Los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono ( $^{13}\text{C}$ -RMN) se realizaron en el ya citado espectrofotómetro Bruker AC-300 de 75 MHz. Los desplazamientos químicos se expresan en unidades delta ( $\delta$ ), en partes por millón (ppm), y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) en hertzios (Hz).

Los microanálisis fueron realizados en el servicio de Microanálisis de la Universidad de Alicante con un analizador elemental Perkin Elmer 2400 (CHN) o un analizador elemental Carlo Erba EA1108(CHNS-O).

Los espectros de masas (EI-70 eV) se efectuaron en un espectrofotómetro Shimadzu GC/HS QP-500, introduciendo la muestra por inyección a través del cromatógrafo de gases, equipado con una columna HP-1 de 12 m de longitud, 0,2 mm de diámetro interno y 0,33 µm de espesor de película de metilsilicona de cadena cruzada, realizándose los estudios en la modalidad de impacto electrónico (IE). Los espectros de masas de alta resolución se realizaron en los servicios de espectrometría de masas de la Universidad de Zaragoza con los espectrómetros VG-Micromass y MS 80 RFA, así como en la Universidad de Alicante con un espectrómetro Finnigan MAT 955.

#### **IV.1.3. Cromatografía.**

Para cromatografía en capa fina (CCF) se utilizaron cromatoplacas prefabricadas Schleicher & Schuell F1500/LS 254, de 20 x 20 cm y 0,2 mm de espesor de gel de sílice 60, sobre soporte poliéster, con indicador fluorescente sensible a  $\lambda=254$  nm.

La cromatografía en columna se realizó en columnas de vidrio, utilizando como fase estacionaria gel de sílice Merck 60, con un tamaño de partícula de 0,040-0,063 mm. Esta se introdujo en la columna previa preparación de una papilla con acetato de etilo, eluyendo con mezclas de hexano y acetato de etilo de polaridad creciente.

Los cromatogramas de gases se realizaron en un cromatógrafo HP-5890, conectado a un registrador-integrador HP-3390A. Las condiciones cromatográficas fueron: detector FID, gas portador nitrógeno (2 mL/min), 12 psi de presión en el inyector, 270°C de temperatura de los bloques de inyección y detección, 0,2 µL de volumen de muestra y una velocidad de registro de 5 mm/min. El programa de temperatura seleccionado fue de 60°C de temperatura inicial, 3 min de tiempo inicial, velocidad de calentamiento de 15°C/min y 270°C de temperatura final. La columna utilizada era del tipo WCOT HP-1, de vidrio de sílice, de 12 m de longitud, 0,22 mm y 0,33 mm de diámetro interno y externo, respectivamente, siendo la fase estacionaria OV-101, con un espesor de 0,2 µm.

#### **IV.2. PARTE EXPERIMENTAL DEL CAPITULO 1.**

### IV.2.1. Preparación de tioéteres de partida 3.

#### IV.2.1.1. Preparación de 3a y 3b (método A).

*Procedimiento general.* Sobre una disolución de hidróxido de potasio (1'78 g, 30 mmol) en metanol (25 mL) se añadió gota a gota el tiol **1a** ó **1b** (10 mmol). A continuación se adicionó lentamente el 3-cloro-1-propanol (2'5 mL, 30 mmol) y se dejó reaccionar durante 4 h a una temperatura de 40°C. Se eliminó el metanol a presión reducida (15 Torr) y el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente fue evaporado a presión reducida (15 Torr). El exceso de 3-cloro-1-propanol presente se eliminó por destilación a presión reducida (1 Torr) obteniéndose entonces los tioéteres **2a** ó **2b** en cada caso, con una pureza superior al 90% por cromatografía de gases. Estos compuestos no fueron purificados ni caracterizados, y se utilizaron en el siguiente paso de la reacción.

Sobre una disolución de trifenilfosfina (2'62 g, 10 mmol), imidazol (0'67g, 10 mmol) y yodo (2'54 g, 10 mmol) en diclorometano seco (35 mL) se adicionó gota a gota el compuesto **2a** o **2b** (10 mmol) disuelto en diclorometano seco (7 mL). Se mantuvo la agitación 30 min a 20°C. Se formó un precipitado que fue eliminado por filtración, siendo el sólido lavado con éter. Las fases orgánicas se secaron con sulfato de sodio anhidro y se llevaron disolventes a presión reducida (15 Torr). El residuo resultante fue purificado por cromatografía (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) obteniéndose los productos **3a** y **3b** respectivamente. Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos se dan a continuación.

*1-Bencilsulfanil-3-yodopropano (3a):*  $R_f$  0'57 (hexano/acetato de etilo: 10/1);  $\nu$  (líquido) 3010, 3040  $\text{cm}^{-1}$  (C=C-H);  $\delta_H$  2'00-2'04 (2H, m,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ), 2'51 (2H, t,  $J = 7'0$ ,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ), 3'23 (2H, t,  $J = 6'7$ ,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3'71 (2H, s,  $\text{ArCH}_2$ ), 7'25-7'32 (5H, m,  $\text{ArH}$ ),  $\delta_C$  5'0 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 31'7, 32'5 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ), 36'2 ( $\text{ArCH}_2$ ), 127'0, 128'5, 128'8, 138'1 ( $\text{ArC}$ ),  $m/z$  292 ( $M^+$ , 20%), 165 (43), 92 (16), 91 (100), 65(32), 45 (32), 41 (24) (Encontrado:  $M^+$ , 291'9749. Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{IS}$ :  $M$ , 291'9782).

*1-Fenilsulfanil-3-yodopropano (3b):*  $R_f$  0'60 (hexano/acetato de etilo: 10/1);  $\nu$  (líquido) 3080, 3056  $\text{cm}^{-1}$  (C=C-H);  $\delta_H$  2'10 (2H, quintete,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ), 3'02 (2H, t,  $J = 6'9$ ,  $\text{SCH}_2$ ), 3'30 (2H, t,  $J = 6'6$ ,  $\text{CH}_2\text{I}$ ), 7'17-7'37 (5H, m,  $\text{ArH}$ );  $\delta_C$  4'8 ( $\text{CH}_2\text{I}$ ), 32'3, 34'3



(SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 126'3, 129'0, 129'7, 135'6 (ArC); *m/z* 278 (M<sup>+</sup>, 43%), 151 (70), 123 (74), 110 (14), 109 (42), 77 (20), 69 (13), 65 (33), 51 (31), 50 (12), 45 (100), 41 (77) (Encontrado: M<sup>+</sup>, 277'9639. Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>IS: M, 277'9626).

#### IV.2.1.2. Preparación de 3c (método B).

Sobre una disolución de hidróxido de potasio (1'78 g, 30 mmol) en metanol (25 mL) se añadió gota a gota el *terc*-butilmercaptano **1c** (0'9 g, 10 mmol). Se dejó reaccionar durante 4 h a 30°C. Se eliminó el metanol a presión reducida (15 Torr) y el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente fue evaporado a presión reducida (15 Torr). El exceso de 1-bromo-3-cloropropano se eliminó por destilación a presión reducida (1 Torr) y controlando que la temperatura no fuese superior a 30°C. De esta forma se obtuvo el compuesto **2c**, con una pureza superior al 90% por cromatografía de gases.

A continuación se disolvió yoduro de sodio (7'49 g, 50 mmol) en acetona seca (40 mL) y se añadió el compuesto **2c** (10 mmol). Se mantuvo la agitación 24 h a 50°C y después se eliminó el disolvente a presión reducida (15 Torr). El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) obteniéndose el producto **3c**. Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos se dan a continuación.

*1-terc-Butilsulfanil-3-yodopropano (3c)*: *R*<sub>f</sub> 0'63 (hexano/acetato de etilo: 10/1); *v* (líquido) 1364, 1378 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; δ<sub>H</sub> 1'39 [9H, s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CS], 2'13 (2H, quintete, *J* = 6'7, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2'69 (2H, t, *J* = 7'0, SCH<sub>2</sub>), 3'36 (2H, t, *J* = 6'7, CH<sub>2</sub>I); δ<sub>C</sub> 5'7 (CH<sub>2</sub>I), 28'8 (SCH<sub>2</sub>), 31'0 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CS], 33'2 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 42'2 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CS]; *m/z* 258 (M<sup>+</sup>, 49%), 202 (100), 75 (58), 74 (13), 59 (11), 58 (17), 57 (95), 55 (14), 47 (40), 46 (24), 45 (35), 42 (16), 41 (89) (Encontrado: M<sup>+</sup>, 257'9936. Calculado para C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>IS: M, 257'9939).

#### IV.2.2. Preparación de radicales $\gamma$ -sulfanilfuncionalizados. Reacción con olefinas electrófilas. Obtención de los productos 9.

*Procedimiento general.* Una disolución de cloruro de tributilestaño (0'33 g, 1 mmol) en etanol seco (1 mL) se adicionó gota a gota durante 10 min a una mezcla de tioéter **3** (1 mmol), borohidruro de sodio (0'15 g, 4 mmol), AIBN (50 mg, 0'3 mmol), la correspondiente olefina **7** (10 mmol) en etanol seco (10 mL) a una temperatura de 0°C. La mezcla de reacción fue llevada a temperatura ambiente y la agitación se

prolongó 12 h a esta temperatura. Después se adicionó una disolución acuosa saturada de fluoruro de sodio (5 mL). El precipitado de fluoruro de tributilestaño formado fue eliminado por filtración y el filtrado se evaporó a presión reducida (15 Torr). El residuo resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase orgánica fue secada con sulfato de sodio anhidro y evaporada a presión reducida (15 Torr). El residuo obtenido se purificó por cromatografía (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) rindiendo los productos **9**. Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos se dan a continuación.

*6-Bencilsulfanilhexanoato de metilo (9aa)*<sup>160</sup>:  $R_f$  0'31 (hexano/acetato de etilo: 10/1);  $\nu$  (líquido) 1736  $\text{cm}^{-1}$  (C=O);  $\delta_H$  1'10-1'70 [6H, m,  $\text{SCH}_2(\text{CH}_2)_3$ ], 2'22 (2H, t,  $J = 7'5$ ,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 2'34 (2H, t,  $J = 7'3$ ,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ), 3'59 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3'63 (2H, s,  $\text{ArCH}_2$ ), 7'10-7'30 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  24'5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 28'3 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 28'8, 31'1 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ), 33'9 ( $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 36'3 ( $\text{ArCH}_2$ ), 51'5 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 126'9, 128'4, 128'8, 138'5 (ArC), 174'0 (C=O);  $m/z$  252 ( $\text{M}^+$ , 6%), 161 (14), 129 (22), 123 (19), 92 (11), 91 (100), 65 (16), 41 (14).

*6-Bencilsulfanil-2-metilhexanoato de metilo (9ab)*:  $R_f$  0'48 (hexano/acetato de etilo: 10/1);  $\nu$  (líquido) 1730  $\text{cm}^{-1}$  (C=O);  $\delta_H$  1'13 (3H, d,  $J = 6'7$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1'25-1'60 [6H, m,  $\text{SCH}_2(\text{CH}_2)_3$ ], 2'38-2'50 (1H, m,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 2'40 (2H, t,  $J = 7'3$ ,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ), 3'69 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3'75 (2H, s,  $\text{ArCH}_2$ ), 7'16-7'35 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  17'0 ( $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 26'35 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 29'0 ( $\text{CHCH}_2$ ), 31'0, 33'2 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ), 36'2 ( $\text{ArCH}_2$ ), 39'2 ( $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 51'4 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 126'8, 128'35, 128'7, 138'5 (ArC), 177'0 (C=O);  $m/z$  266 ( $\text{M}^+$ , 6%), 175 (12), 143 (26), 123 (16), 115 (16), 92 (11), 91 (100), 65 (14), 59 (10), 45 (16), 41 (17) (Encontrado:  $\text{M}^+$ , 266'1335. Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{S}$ : M, 266'1340).

*6-Bencilsulfanilhexanonitrilo (9ac)*:  $R_f$  0'24 (hexano/acetato de etilo: 5/1);  $\nu$  (líquido) 2245  $\text{cm}^{-1}$  (C $\equiv$ N);  $\delta_H$  1'53-1'65 [6H, m,  $\text{SCH}_2(\text{CH}_2)_3$ ], 2'30 (2H, d,  $J = 7'0$ ,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 2'42 (2H, t,  $J = 7'0$ ,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ), 3'70 (2H, s,  $\text{ArCH}_2$ ), 7'24-7'32 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  17'0 ( $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 25'15 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ ), 27'75 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 28'3, 30'9 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ), 36'4 ( $\text{ArCH}_2$ ), 119'5 (C $\equiv$ N), 127'0, 128'5, 128'8, 138'4 (ArC);  $m/z$  219 ( $\text{M}^+$ , 7%), 123 (16), 92 (11), 91 (100), 65 (18), 45 (17), 41 (14) (Encontrado:  $\text{M}^+$ , 219'1091. Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NS}$ : M, 219'1082).

*6-Bencilsulfanil-2-metilhexanonitrilo (9ad)*:  $R_f$  0'24 (hexano/acetato de etilo: 10/1);  $\nu$  (líquido) 2238  $\text{cm}^{-1}$  (C $\equiv$ N);  $\delta_H$  1'28 (3H, d,  $J = 7'3$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1'30-1'65 [6H, m,  $\text{SCH}_2(\text{CH}_2)_3$ ], 2'41 (2H, t,  $J = 7'0$ ,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ), 2'45-2'60 (1H, m,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 3'69 (2H, s,  $\text{ArCH}_2$ ), 7'15-7'35 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  17'8 ( $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 25'25 ( $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 26'0

Tesis Doctoral, 1999

(SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 28'4 (CHCH<sub>2</sub>), 30'8, 33'4 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 36'2 (ArCH<sub>2</sub>), 122'7 (C≡N), 126'8, 128'3, 128'65, 138'3 (ArC); *m/z* 233 (M<sup>+</sup>, 10%), 123 (21), 92 (12), 91 (100), 65 (18), 45 (17), 41 (14) (Encontrado: M<sup>+</sup>, 233'1237. Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NS: M, 233'1238).

*1-Bencilsulfanil-5,5-dicloropentano (9ae)*: *R<sub>f</sub>* 0'59 (hexano/acetato de etilo: 10/1); *v* (líquido) 3028 cm<sup>-1</sup> (ArC-H); δ<sub>H</sub> 1'50-1'65 [4H, m, SCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 2'10-2'20 y 2'39-2'47 (4H, 2m, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 3'71 (2H, s, ArCH<sub>2</sub>), 5'70 (1H, t, *J* = 6'0, CHCl<sub>2</sub>), 7'20-7'35 (5H, m, ArH); δ<sub>C</sub> 25'1 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 28'1, 30'9 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 36'35 (ArCH<sub>2</sub>), 43'05 (Cl<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 73'3 (CHCl<sub>2</sub>), 127'0, 128'5, 128'5, 128'8, 138'4 (ArC); *m/z* 262 (M<sup>+</sup>, 5%), 92 (12), 91 (100), 65 (15), 45 (13) (Encontrado: M<sup>+</sup>, 262'0356. Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>S: M, 262'0350).

*6-Fenilsulfanil-2-metilhexanoato de metilo (9bb)*: *R<sub>f</sub>* 0'38 (hexano/acetato de etilo: 10/1); *v* (líquido) 1736 cm<sup>-1</sup> (C=O); δ<sub>H</sub> 1'14 (3H, d, *J* = 7'0, CH<sub>3</sub>CH), 1'22-1'71 [6H, m, SCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>], 2'05-2'47 (1H, m, CH<sub>3</sub>CH), 2'91 (2H, t, *J* = 7'3, SCH<sub>2</sub>), 3'66 (3H, s, CH<sub>3</sub>O), 7'13-7'34 (5H, m, ArH); δ<sub>C</sub> 17'0 (CH<sub>3</sub>CH), 26'4 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 29'0 (CHCH<sub>2</sub>), 33'2, 33'4 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 39'3 (CH<sub>3</sub>CH), 51'5 (CH<sub>3</sub>O), 125'75, 128'8, 129'0, 136'7 (ArC), 177'1 (C=O); *m/z* 252 (M<sup>+</sup>, 31%), 123 (34), 111 (22), 110 (100), 109 (16), 88 (11), 83 (46), 77 (10), 65 (13), 59 (25), 55 (56), 51 (10), 45 (47), 41 (39) (Encontrado: M<sup>+</sup>, 252'1190. Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>S: M, 252'1184).

*6-Fenilsulfanilhexanonitrilo (9bc)*: *R<sub>f</sub>* 0'24 (hexano/acetato de etilo: 5/1); *v* (líquido) 2246 cm<sup>-1</sup> (C≡N); δ<sub>H</sub> 1'58-1'72 [6H, m, SCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>], 2'33 (2H, t, *J* = 6'9, CH<sub>2</sub>CN), 2'93 (2H, t, *J* = 6'9, SCH<sub>2</sub>), 7'16-7'41 (5H, m, ArH); δ<sub>C</sub> 17'1 (CH<sub>2</sub>CN), 25'0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN), 27'7 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 28'3, 33'3 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 119'5 (C≡N), 126'0, 128'9, 129'3, 136'3 (ArC); *m/z* 205 (M<sup>+</sup>, 52%), 123 (61), 110 (100), 109 (15), 77 (14), 69 (15), 66 (15), 65 (18), 55 (19), 51 (17), 45 (58), 41 (28) (Encontrado: M<sup>+</sup>, 205'0926. Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NS: M, 205'0925).

*6-Fenilsulfanil-2-metilhexanonitrilo (9bd)*: *R<sub>f</sub>* 0'23 (hexano/acetato de etilo: 10/1); *v* (líquido) 2238 cm<sup>-1</sup> (C≡N); δ<sub>H</sub> 1'23 (3H, d, *J* = 7'3, CH<sub>3</sub>CH), 1'49-1'62 [6H, m, SCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>], 2'47-2'52 (1H, m, CH<sub>3</sub>CH), 2'85 (2H, t, *J* = 6'9, SCH<sub>2</sub>), 7'08-7'27 (5H, m, ArH); δ<sub>C</sub> 17'9 (CH<sub>3</sub>CH), 25'4 (CH<sub>3</sub>CH), 26'1 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 28'5 (CHCH<sub>2</sub>), 33'3, 33'5 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 122'8 (C≡N), 125'9, 128'85, 128'9, 136'3 (ArC); *m/z* 219 (M<sup>+</sup>, 48%), 186 (14), 123 (61), 110 (100), 109 (16), 83 (11), 77 (16), 66 (12), 65 (18), 55

(40), 51 (18), 45 (60), 41 (35) (Encontrado:  $M^+$ , 219'1083. Calculado para  $C_{13}H_{17}NS$ :  $M$ , 219'1082).

*5,5-Dicloro-1-fenilsulfanilpentano (9be)*:  $R_f$  0'56 (hexano/acetato de etilo: 10/1);  $\nu$  (líquido)  $3028\text{ cm}^{-1}$  (C=C-H);  $\delta_H$  1'27-1'55, 1'61-1'74 [4H, 2m,  $SCH_2(CH_2)_2$ ], 2'16-2'23 (2H, m,  $Cl_2CHCH_2$ ), 2'91-2'95 (2H, m,  $SCH_2$ ), 5'72 (1H, t,  $J = 6'0$ ,  $CHCl_2$ ), 7'16-7'35 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  25'0 ( $SCH_2CH_2CH_2$ ), 28'05 ( $SCH_2CH_2$ ), 33'4 ( $SCH_2$ ), 43'0 ( $Cl_2CHCH_2$ ), 73'2 ( $CHCl_2$ ), 126'0, 128'9, 129'3, 136'3 (ArC);  $m/z$  250 [ $M^+$  ( $^{37}Cl$ ,  $^{35}Cl$ ), 40%], 248 [ $M^+$  ( $^{35}Cl$ ,  $^{35}Cl$ ), 56%], 215 (19), 213 (51), 177 (51), 123 (89), 111 (15), 110 (100), 109 (32), 105 (11), 103 (35), 77 (37), 75 (28), 69 (12), 67 (42), 66 (21), 65 (42), 51 (36), 50 (10), 45 (85), 41 (67) (Encontrado:  $M^+$ , 248'0219. Calculado para  $C_{11}H_{14}Cl_2S$ :  $M$ , 248'0193).

*6-terc-Butilsulfanil-2-metilhexanoato de metilo (9cb)*:  $R_f$  0'34 (hexano/acetato de etilo: 10/1);  $\nu$  (líquido)  $1739\text{ cm}^{-1}$  (C=O);  $\delta_H$  1'15 (3H, d,  $J = 6'7$ ,  $CH_3CH$ ), 1'31 [9H, s,  $(CH_3)_3CS$ ], 1'35-1'64 [6H, m,  $SCH_2(CH_2)_3$ ]; 2'43-2'45 (1H, m,  $CH_3CH$ ), 2'51 (2H, t,  $J = 7'5$ ,  $SCH_2$ ), 3'67 (3H, s,  $CH_3O$ );  $\delta_C$  17'0 ( $CH_3CH$ ), 26'9 ( $SCH_2CH_2CH_2$ ), 28'1 ( $SCH_2$ ), 29'75 ( $CHCH_2$ ), 31'0 [ $(CH_3)_3CS$ ], 33'4 ( $SCH_2CH_2$ ), 39'3 ( $CH_3CH$ ), 41'8 [ $(CH_3)_3CS$ ], 51'5 ( $CH_3O$ ), 174'5 (C=O);  $m/z$  232 ( $M^+$ , 26%), 176 (13), 145 (67), 144 (76), 143 (79), 117 (15), 116 (60), 115 (11), 111 (13), 102 (44), 101 (29), 89 (12), 88 (96), 87 (39), 83 (56), 74 (11), 73 (14), 69 (14), 67 (12), 61 (11), 59 (51), 58 (26), 57 (100), 56 (49), 55 (63), 53 (10), 47 (17), 45 (26), 43 (15), 42 (19), 41 (89) (Encontrado:  $M^+$ , 232'1493. Calculado para  $C_{12}H_{24}O_2S$ :  $M$ , 232'1497).

*6-terc-Butilsulfanilhexanonitrilo (9cc)*:  $R_f$  0'36 (hexano/acetato de etilo: 5/1);  $\nu$  (líquido)  $2246\text{ cm}^{-1}$  (C $\equiv$ N);  $\delta_H$  1'32 [9H, s,  $(CH_3)_3CS$ ], 1'56-1'69 [6H, m,  $SCH_2(CH_2)_3$ ], 2'35 (2H, t,  $J = 6'9$ ,  $CH_2CN$ ), 2'54 (2H, t,  $J = 6'9$ ,  $SCH_2$ );  $\delta_C$  17'0 ( $CH_2CN$ ), 25'05 ( $CH_2CH_2CN$ ), 27'8, 28'15, 28'9 ( $SCH_2CH_2CH_2$ ), 30'9 [ $(CH_3)_3CS$ ], 41'9 [ $(CH_3)_3CS$ ], 119'5 (CN);  $m/z$  185 ( $M^+$ , 20%), 130 (11), 96 (24), 58 (22), 57 (100), 56 (48), 55 (37), 47 (11), 42 (12), 41 (73) (Encontrado:  $M^+$ , 185'1238. Calculado para  $C_{10}H_{19}NS$ :  $M$ , 185'1238).

*6-terc-Butilsulfanil-2-metilhexanonitrilo (9cd)*:  $R_f$  0'23 (hexano/acetato de etilo: 10/1);  $\nu$  (líquido)  $2238\text{ cm}^{-1}$  (C $\equiv$ N);  $\delta_H$  1'25-1'33 (3H, d,  $J = 7'0$ ,  $CH_3CH$ ), 1'32 [9H, s,  $(CH_3)_3CS$ ], 1'57-1'63 [6H, m,  $SCH_2(CH_2)_3$ ], 2'51-2'54 (3H, m,  $CH_3CH$ ,  $SCH_2$ );  $\delta_C$  17'9 ( $CH_3CH$ ), 25'4 ( $CH_3CH$ ), 26'6 ( $SCH_2CH_2CH_2$ ), 27'9 ( $SCH_2$ ), 29'3 ( $CHCH_2$ ), 30'9 [ $(CH_3)_3CS$ ], 33'7 ( $SCH_2CH_2$ ), 41'9 [ $(CH_3)_3CS$ ], 122'9 (C $\equiv$ N);  $m/z$  199 ( $M^+$ ,

*Tesis Doctoral, 1999*

18%), 144 (11), 128 (12), 110 (40), 57 (100), 47 (11), 41 (71) (Encontrado:  $M^+$ , 199'1396. Calculado para  $C_{11}H_{21}NS$ :  $M$ , 199'1395).

*1-terc-Butilsulfanil-5,5-dicloropentano (9ce)*:  $R_f$  0'56 (hexano/acetato de etilo: 10/1);  $\nu$  (líquido) 1364, 1385  $cm^{-1}$  [( $CH_3$ )<sub>3</sub>C];  $\delta_H$  1'32 [9H, s, ( $CH_3$ )<sub>3</sub>CS], 1'33-1'40 (4H, m,  $SCH_2CH_2CH_2$ ), 2'18-2'31 (2H, m,  $Cl_2CHCH_2$ ), 2'55 (2H, t,  $J = 6'9$ ,  $SCH_2$ ), 5'75 (1H, t,  $J = 6'0$ ,  $CHCl_2$ );  $\delta_C$  25'55 ( $SCH_2CH_2CH_2$ ), 27'9, 28'8 ( $SCH_2CH_2$ ), 31'0 [( $CH_3$ )<sub>3</sub>CS], 42'0 [( $CH_3$ )<sub>3</sub>CS], 43'2 ( $Cl_2CHCH_2$ ), 73'3 ( $CHCl_2$ );  $m/z$  228 [ $M^+$  ( $^{35}Cl$ ,  $^{35}Cl$ ), 14%], 101 (20), 75 (17), 67 (13), 59 (11), 58 (27), 57 (100), 56 (16), 55 (16), 47 (14), 45 (13), 41 (56) (Encontrado:  $M^+$ , 228'0506. Calculado para  $C_9H_{18}Cl_2S$ :  $M$ , 228'0506).

### IV.2.3. Obención de tioles 10.

#### IV.2.3.1. Intento de desprotección de 9ad.

Sobre una disolución de **9ad** (68'1 mg, 0'3 mmol) en etanol (8 mL) se añadió paladio soportado sobre carbono (10 mg). Esta mezcla de reacción se mantuvo bajo atmósfera de hidrógeno durante 12 h a 20°C. Se filtró la disolución sobre celita y se evaporó el disolvente a presión reducida (15 Torr). Se recuperó el producto de partida inicial.

#### IV.2.3.2. Aislamiento de tioles 10b y 10d a partir de 9cb y 9cd.

*Procedimiento general.* Al compuesto **9cb** ó **9cd** (0'1 mmol) se le añadió ácido trifluoroacético (1 mL) y acetato mercúrico (40 mg, 0'13 mmol) a 0°C. Se dejó reaccionar 12 h a esta temperatura. Se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida (15 Torr). El residuo obtenido se disolvió en THF (4 mL) y se le añadieron 2 mL de agua. Sobre esta disolución se burbujeó una corriente de sulfuro de hidrógeno durante 2 h a 20°C, formándose un precipitado negro de sulfuro de mercurio (II). El precipitado se filtró sobre celita. El líquido resultante se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida (15 Torr), obteniéndose los compuestos **10b** y **10d**. En el caso del producto **10b** el rendimiento fue prácticamente cuantitativo. Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos se dan a continuación.

*2-Metil-6-sulfanilhexanonitrilo (10b)*:  $R_f$  0'12 (hexano/acetato de etilo: 5/1);  $\nu$  (líquido) 2238  $cm^{-1}$  ( $C\equiv N$ );  $\delta_H$  1'26 (3H, d,  $J = 7'0$ ,  $CH_3CH$ ), 1'40-1'80 [6H, m,  $SCH_2(CH_2)_3$ ], 2'45-2'64 (3H, m,  $CH_3CH$ ,  $SCH_2$ );  $\delta_C$  18'0 ( $CH_3CH$ ), 24'25 ( $CH_3CH$ ),

*Parte Experimental*

25'5 (SHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 25'8 (SHCH<sub>2</sub>), 33'3 (CHCH<sub>2</sub>), 33'5 (SHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 122'8 (CN); *m/z* 143 (M<sup>+</sup>, 1%), 110 (12), 68 (15), 55 (100), 54 (26), 47 (22), 42 (10), 41 (28) (Encontrado: M<sup>+</sup>, 143'0770. Calculado para C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>NS: M, 143'0769).

*2-Metil-6-sulfanilhexanoato de metilo (10d)*: detectado por cromatografía de gases y caracterizado por espectrometría de masas; *m/z* 176 (M<sup>+</sup>, 0'60%), 144 (15), 143 (13), 116 (10), 101 (18), 88 (100), 87 (22), 83 (32), 69 (11), 59 (32), 57 (30), 56 (18), 55 (63), 47 (17), 45 (11), 43 (14), 42 (10), 41 (39).

### IV.3. PARTE EXPERIMENTAL DEL CAPITULO 2.

#### IV.3.1. Compuestos organolíticos β-oxigenados.

##### IV.3.1.1. Preparación de los fenil tioéteres β-oxigenados 12.

*Procedimiento general.* Sobre una disolución de hidróxido de potasio (0'68 g, 12 mmol) en metanol (30 mL) a temperatura ambiente se adicionó tiofenol (1'10 g, 1'02 mL, 10 mmol) gota a gota. Después de 10 min se añadió el correspondiente epóxido (10 mmol) gota a gota a la misma temperatura. A continuación la mezcla se calentó a 50°C durante 2 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida (15 Torr). El residuo resultante se hidrolizó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida (15 Torr) dando un residuo orgánico que se purificó por columna cromatográfica (gel de sílice; hexano/acetato de etilo) para dar los productos puros **12a-c**. Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos se dan a continuación.

*1-Fenil-2-fenilsulfaniletanol (12a)*: *R<sub>f</sub>* 0'33 (hexano/acetato de etilo: 5/1); *v* (líquido) 3600-3100 cm<sup>-1</sup> (OH); δ<sub>H</sub> 2'99 (1H, s ancho, OH), 3'07 (1H, dd, *J* = 9'5, 13'7, CHH), 3'28 (1H, dd, *J* = 3'7, 13'7, CHH), 4'68 (1H, dd, *J* = 3'7, 9'5, CHOH), 7'20-7'40 (5H, m, ArH); δ<sub>C</sub> 43'8 (CHOHCH<sub>2</sub>), 71'6 (CHOH), 125'8, 126'6, 127'9, 128'45, 129'0, 130'0, 134'9, 142'1 (ArC); *m/z* 230 (M<sup>+</sup>, 7%), 212 (11), 124 (100), 107 (29), 91 (15), 79 (45), 78 (17), 77 (41), 65 (10), 51 (32), 45 (37) (Encontrado: M<sup>+</sup>, 230'0768. Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>OS: M, 230'0765).

*1-Fenilsulfanil-2-octanol (12b)*: *R<sub>f</sub>* 0'51 (hexano/acetato de etilo: 5/1); *v* (líquido) 3683-3131 cm<sup>-1</sup> (OH); δ<sub>H</sub> 0'87 (3H, t, *J* = 6'7, CH<sub>3</sub>), 1'24-1'58 [10H, m, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>], 2'50 (1H, s ancho, OH), 2'84 (1H, dd, *J* = 8'5, 13'7, CHHSPh), 3'14 (1H, dd, *J* = 3'5,

*Tesis Doctoral, 1999*

13'7, CHHSPH), 3'60-3'70 (1H, m, CHOH), 7'14-7'40 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  14'0 (CH<sub>3</sub>), 22'5 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 25'6, 29'2, 31'7, 36'1 [CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>], 42'1 (CH<sub>2</sub>S), 69'3 (CHOH), 126'5, 129'0, 129'9, 135'35 (ArC);  $m/z$  238 (M<sup>+</sup>, 12%), 124 (100), 110 (26), 109 (17), 91 (14), 78 (13), 69 (24), 65 (11), 55 (52), 51 (11), 45 (34), 44 (43), 43 (44) (Encontrado: M<sup>+</sup>, 238'1382. Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>OS: M, 238'1391).

*trans-2-Fenilsulfanilciclohexanol (12c)*:  $R_f$  0'38 (hexano/acetato de etilo: 5/1);  $\nu$  (líquido) 3657-3118 cm<sup>-1</sup> (OH);  $\delta_H$  1'18-1'39 (4H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1'64-1'72 (2H, m, CH<sub>2</sub>CHS), 2'03-2'14 (2H, m, CH<sub>2</sub>CHOH), 2'79 (1H, td,  $J = 4'0, 10'1$ , CHSPH), 3'13 (1H, s ancho, OH), 3'34 (1H, td,  $J = 4'4, 10'1$ , CHOH), 7'26-7'32 (3H, m, ArH), 7'45-7'48 (2H, m, ArH);  $\delta_C$  24'1, 25'95, 32'5, 33'7 [(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>], 56'2 (CHS), 71'9 (CHOH), 127'5, 128'7, 132'6, 133'5 (ArC);  $m/z$  208 (M<sup>+</sup>, 23%), 110 (100), 98 (14), 81 (29), 79 (11), 55 (16), 45 (14), 43 (11) (Encontrado: M<sup>+</sup>, 208'0916. Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>OS: M, 208'0922).

#### IV.3.1.2. Preparación de los alcoholes funcionalizados 14.

*Procedimiento general.* Sobre una disolución de fenil tioéter funcionalizado **12** (1'0 mmol) en THF (2 mL) se añadió gota a gota una solución 1'6 M de *n*-butillitio en hexano (0'69 mL, 1'1 mmol) a -78°C y bajo atmósfera de argón. Después de 10 min a dicha temperatura esta disolución se adicionó gota a gota sobre una suspensión verde oscura de litio en polvo (0'10 g, 14'0 mmol) y una cantidad catalítica de DTBB (0'040 g, 0'15 mmol) en THF bajo argón a -78°C. La mezcla se agitó durante 1'5 h a la misma temperatura. A continuación se agregó el electrófilo correspondiente (1'1 mmol, 0'5 mL en el caso del óxido de deuterio) a -78°C y se dejó que la temperatura subiera hasta 20°C a lo largo de toda la noche. La mezcla resultante se hidrolizó con agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida (15 Torr) proporcionando un residuo que se purificó por columna cromatográfica (gel de sílice; hexano/acetato de etilo) y/o se recrystalizó originando los productos **14** puros. Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos se dan a continuación.

*2-Deuterio-1-fenil-1-etanol (14aa)*<sup>161</sup>:  $R_f$  0'31 (hexano/acetato de etilo: 5/1);  $\nu$  (líquido) 3745-3113 cm<sup>-1</sup> (OH);  $\delta_H$  1'44-1'49 (2H, m, CH<sub>2</sub>D), 2'04 (1H, s ancho, OH), 4'86 (1H, t,  $J = 6'4$ , CHOH), 7'23-7'37 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  24'8 (t,  $J = 19'5$ , CH<sub>2</sub>D), 70'3 (CHOH), 125'3, 127'4, 128'4, 145'8 (ArC);  $m/z$  124 (M<sup>+</sup>+1, 2%), 123 (M<sup>+</sup>, 18%), 107

(64), 105 (18), 104 (11), 79 (100), 78 (31), 77 (57), 53 (21), 52 (17), 51 (46), 50 (19), 44 (58) (Encontrado:  $M^+$ , 123'0794. Calculado para  $C_8H_9DO$ :123'0794).

*1-Fenil-4,4-dimetil-1,3-pentanodiol (14ab)*<sup>162</sup>. *Isómero anti*: p.f. 93°C (pentano/diclorometano);  $R_f$  0'16 (hexano/acetato de etilo: 5/1);  $\nu$  (KBr) 3600-3150  $cm^{-1}$  (OH);  $\delta_H$  0'89 [9H, s,  $(CH_3)_3C$ ], 1'71-1'85 (2H, m,  $CH_2$ ), 3'06 (1H, s ancho, OH), 3'58 [1H, dd,  $J = 2'4, 9'8$ ,  $(CH_3)_3CCHOH$ ], 3'73 (1H, s ancho, OH), 4'89 (1H, dd,  $J = 3'36, 9'46$ , PhCHOH), 7'26-7'39 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  25'5 [ $(CH_3)_3C$ ], 34'9 [ $(CH_3)_3C$ ], 39'9 ( $CCHOHCH_2$ ), 75'75 (PhCHOH), 80'85 (CCHOH), 125'7, 127'55, 128'5, 144'7 (ArC);  $m/z$  208 ( $M^+$ , 2%), 133 (52), 107 (55), 105 (66), 104 (28), 103 (12), 92 (16), 84 (40), 79 (51), 78 (22), 77 (48), 71 (19), 69 (50), 57 (100), 55 (13), 51 (24), 43 (41). *Isómero sin*: p.f. 99°C (pentano/diclorometano);  $R_f$  0'15 (hexano/acetato de etilo: 5/1);  $\nu$  (KBr) 3600-3150  $cm^{-1}$  (OH);  $\delta_H$  0'85 [9H, s,  $(CH_3)_3C$ ], 1'76 (1H, ddd,  $J = 3'4, 10'5, 14'4$ , CHH), 1'88 (1H, ddd,  $J = 2'4, 7'6, 14'4$ , CHH), 2'31 (1H, s ancho, OH), 3'21 (1H, s ancho, OH), 3'49 (1H, dd,  $J = 2'4, 10'5$ , CCHOH), 5'04 (1H, dd,  $J = 3'4, 7'6$ , PhCHOH), 7'25-7'38 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  25'5 [ $(CH_3)_3C$ ], 34'6 [ $(CH_3)_3C$ ], 39'35 ( $CCHOHCH_2$ ), 71'7 (PhCHOH), 76'1 (CCHOH), 125'5, 127'1, 128'4, 144'8 (ArC);  $m/z$  208 ( $M^+$ , 2%), 190 (12), 134 (16), 133 (62), 120 (13), 107 (66), 105 (71), 104 (28), 103 (12), 92 (15), 84 (41), 79 (54), 78 (24), 77 (51), 71 (21), 69 (55), 57 (100), 55 (15), 51 (25), 43 (47).

*1,3-Difenil-1,3-propanodiol (mezcla de diastereoisómeros) (14ac)*<sup>163</sup>: p.f. 123-128°C (pentano/diclorometano);  $R_f$  0'18 (hexano/acetato de etilo: 3/1);  $\nu$  (KBr) 3651-3093  $cm^{-1}$  (OH);  $\delta_H$  2'11 (2H, t,  $J = 5'8$ ,  $CH_2$ ), 3'28 (1H, s ancho, OH), 3'72 (1H, s ancho, OH), 4'89-4'96 (2H, m,  $CHOHCH_2CHOH$ ), 7'23-7'33 (10H, m, ArH);  $\delta_C$  46'4, 47'5 ( $CH_2$ ), 71'6, 74'9 (CHOH), 125'3, 125'65, 127'4, 127'6, 128'4, 128'45, 144'1 (ArC);  $m/z$  211 ( $M^+ + 1-H_2O$ , 5%), 210 ( $M^+ - H_2O$ , 28%), 108 (12), 107 (23), 105 (55), 104 (100), 103 (13), 79 (49), 78 (23), 77 (54), 51 (28).

*1-Fenil-3-metil-1,3-butanodiol (14ad)*<sup>164</sup>:  $R_f$  0'47 (hexano/acetato de etilo: 3/1);  $\nu$  (líquido) 3700-3100  $cm^{-1}$  (OH);  $\delta_H$  1'21 (3H, s,  $CH_3COHCH_3$ ), 1'37 (3H, s,  $CH_3COHCH_3$ ), 1'62 (1H, d,  $J = 14'7$ , CHH), 1'91 (1H, dd,  $J = 11'3, 14'7$ , CHH), 3'85 (1H, s ancho, OH), 4'40 (1H, s ancho, OH), 5'00 (1H, d,  $J = 11'3$ , CHO), 7'21-7'32 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  27'4, 31'6 [ $(CH_3)_2COH$ ], 50'2 ( $CH_2$ ), 71'5 ( $CH_3COHCH_3$ ), 72'1 (CHOH), 125'6, 127'3, 128'3, 144'7 (ArC);  $m/z$  162 ( $M^+ - H_2O$ , 28%), 147 (25), 107 (100), 105 (33), 104 (52), 103 (11), 79 (58), 78 (24), 77 (51), 71 (21), 59 (51), 56 (85), 51 (30), 43 (91).



*1-(2-Fenil-2-hidroxiethyl)ciclohexanol (14ae)*: p.f. 100°C (pentano/diclorometano);  $R_f$  0'25 (hexano/acetato de etilo: 3/1);  $\nu$  (KBr) 3700-3100  $\text{cm}^{-1}$  (OH);  $\delta_H$  1'30-1'80 [12H, m,  $\text{CH}_2\text{COH}$ ,  $(\text{CH}_2)_5$ ], 3'31 (1H, s ancho, OH), 4'20 (1H, s ancho, OH), 5'01 (1H, dd,  $J = 4'4$ , 9'0,  $\text{CHOH}$ ), 7'23-7'33 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  22'3 ( $\text{COHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 25'7 ( $\text{COHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 35'6 ( $\text{CH}_2\text{COHCH}_2$ ), 40'0 ( $\text{COHCH}_2\text{COH}$ ), 71'3 ( $\text{CH}_2\text{COHCH}_2$ ), 72'5 ( $\text{CHOH}$ ), 125'6, 127'25, 128'3, 144'9 (ArC);  $m/z$  202 ( $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$ , 10%), 120 (12), 107 (39), 104 (100), 96 (40), 81 (49), 79 (40), 77 (39), 71 (10), 69 (13), 68 (10), 67 (17), 55 (54), 54 (12), 51 (22), 43 (27), 42 (27) (Encontrado:  $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$ , 202'1358. Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2-\text{H}_2\text{O}$ : 202'1358).

*1-Deuterio-2-octanol (14ba)*<sup>165</sup>:  $R_f$  0'26 (hexano/acetato de etilo: 10/1);  $\nu$  (líquido) 3675-3105  $\text{cm}^{-1}$  (OH);  $\delta_H$  0'86-0'91 (3H, m,  $\text{CH}_3$ ), 1'06-1'52 [12H, s,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{D}$ ], 1'52 (1H, s ancho, OH), 3'74-3'81 (1H, m,  $\text{CHOH}$ );  $\delta_C$  14'1 ( $\text{CH}_3$ ), 22'6 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 23'3 (t,  $J = 19'2$ ,  $\text{CH}_2\text{D}$ ), 25'7 [ $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$ ], 29'3 [ $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ], 31'8 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 39'35 [ $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$ ], 68'15 ( $\text{CHOH}$ );  $m/z$  115 ( $\text{M}^+-\text{CH}_3$ , 1%), 55 (22), 46 (100), 45 (14), 44 (12), 43 (19).

*2,2-Dimetil-3,5-undecanodiol (mezcla de diastereoisómeros) (14bb)*:  $R_f$  0'30 (hexano/acetato de etilo: 5/1);  $\nu$  (líquido) 3715-3055  $\text{cm}^{-1}$  (OH);  $\delta_H$  0'90 [12H, s,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ], 1'40-1'67 [12H, m,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CHOHCH}_2$ ], 2'64 (2H, s ancho, OH), 3'46-3'61 (1H, m,  $\text{CCHOH}$ );  $\delta_C$  14'0 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 22'6 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 25'35, 25'5, 25'6 [ $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 25'95 [ $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$ ], 29'3 [ $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ], 31'8 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 34'6, 34'8 [ $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 36'9, 37'0 ( $\text{CHOHCH}_2\text{CH}_2$ ), 37'15, 38'3 ( $\text{CHOHCH}_2\text{CHOH}$ ), 69'7, 73'45 ( $\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2$ ), 75'9, 81'2 ( $\text{CCHOH}$ );  $m/z$  159 [ $\text{M}^+-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , 5%], 123 (12), 113 (15), 97 (21), 95 (23), 87 (15), 84 (15), 81 (44), 71 (16), 70 (16), 69 (46), 67 (28), 57 (61), 56 (22), 55 (86), 45 (22), 44 (17), 43 (100), 42 (20).

*2-Metil-2,4-decanodiol (14bd)*<sup>166</sup>:  $R_f$  0'25 (hexano/acetato de etilo: 5/1);  $\nu$  (líquido) 3664-3068  $\text{cm}^{-1}$  (OH);  $\delta_H$  0'88 (3H, t,  $J = 6'7$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1'24-1'67 [18H, m,  $(\text{CH}_3)_2\text{COH}$ ,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5$ ,  $\text{CH}_2\text{COH}$ ], 3'69 (2H, s ancho, 2OH), 3'95-3'98 (1H, m,  $\text{CHOH}$ );  $\delta_C$  14'0 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 22'55 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 25'35 ( $\text{CHOHCH}_2\text{CH}_2$ ), 27'6 [ $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ], 29'3 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 31'8, 31'95 [ $(\text{CH}_3)_2\text{COH}$ ], 38'3 ( $\text{CHOHCH}_2$ ), 47'6 [ $\text{CH}_2\text{COH}(\text{CH}_3)_2$ ], 69'7 ( $\text{CHOH}$ ), 71'6 [ $\text{COH}(\text{CH}_3)_2$ ];  $m/z$  170 ( $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$ , 1%), 95 (21), 85 (30), 82 (16), 81 (25), 79 (12), 71 (61), 69 (17), 68 (42), 67 (46), 55 (32), 53 (15), 43 (100), 42 (10).

Parte Experimental

*1-(2-Hidroxiocetil)ciclohexanol (14be)*:  $R_f$  0'32 (hexano/acetato de etilo: 5/1);  $\nu$  (líquido) 3727-3042  $\text{cm}^{-1}$  (OH);  $\delta_H$  0'85-0'89 (3H, m,  $\text{CH}_3$ ), 1'06-1'77 [22H, m,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5$ ,  $\text{CHOHCH}_2\text{COH}$ ,  $\text{COH}(\text{CH}_2)_5$ ], 3'24(1H, s ancho, OH), 3'66 (1H, s ancho, OH), 3'95-4'00 (1H, m,  $\text{CHOH}$ );  $\delta_C$  14'0, 14'05 ( $\text{CH}_3$ ), 22'05, 22'2 ( $\text{COHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 22'5, 22'55 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 25'4, 25'8 [ $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$ ], 29'25, 29'3 [ $\text{COH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ], 31'75, 31'8 [ $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ], 35'7 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 38'3, 38'4 [ $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$ ], 40'25 [ $\text{COHCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$ ], 46'2 ( $\text{CHOHCH}_2\text{COH}$ ), 68'7 ( $\text{CHOH}$ ), 72'5 ( $\text{COH}$ );  $m/z$  210 ( $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$ , 1%), 192 (22), 135 (17), 125 (19), 121 (18), 112 (16), 108 (12), 107 (21), 97 (11), 95 (14), 93 (49), 91 (15), 83 (48), 80 (14), 79 (100), 77 (13), 67 (58), 53 (13), 43 (13).

*2-(1-Hidroxi-1-metiletil)ciclohexanol (mezcla de diastereoisómeros) (14cd)*:  $R_f$  0'41 (hexano/acetato de etilo: 3/1);  $\nu$  (líquido) 3746-3023  $\text{cm}^{-1}$  (OH);  $\delta_H$  0'80-2'05 [14H, m, ( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>COH, ( $\text{CH}_2$ )<sub>5</sub>], 3'63-3'71 (1H, m,  $\text{CHCOH}$ ), 4'17-4'24 (1H, m,  $\text{CHOH}$ );  $\delta_C$  23'65 ( $\text{CH}_3\text{COHCH}_3$ ), 24'8 [ $\text{CHOH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$ ], 25'9 ( $\text{CHOHCH}_2\text{CH}_2$ ), 27'5 [ $\text{CHOH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ], 29'9 ( $\text{CH}_3\text{COHCH}_3$ ), 36'0 ( $\text{CHOHCH}_2$ ), 53'8 ( $\text{CHCHOH}$ ), 73'3 ( $\text{CHOH}$ ), 75'1 ( $\text{COH}$ );  $m/z$  143 ( $\text{M}^+-\text{CH}_3$ , 5%), 101 (100), 83 (20), 69 (18), 59 (19), 58 (17), 57 (29), 56 (19), 55 (60), 45 (92), 43 (71).

*1-(2-Hidroxiciclohexil)ciclohexanol (mezcla de diastereoisómeros) (14ce)*: p.f. 67°C (pentano/diclorometano);  $R_f$  0'22 (hexano/acetato de etilo: 5/1);  $\nu$  (líquido) 3689-3023  $\text{cm}^{-1}$  (OH);  $\delta_H$  0'85-2'06 [19H, m,  $\text{CHOH}(\text{CH}_2)_4\text{CH}$ ,  $\text{COH}(\text{CH}_2)_5$ ], 3'72 (1H, td,  $J = 10'1$ , 4'3,  $\text{CHOH}$ ), 7'28 (2H, s ancho, OH);  $\delta_C$  21'1, 21'3 ( $\text{CHCH}_2$ ), 24'8 ( $\text{COHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 25'9 ( $\text{CHOHCH}_2\text{CH}_2$ ), 26'1 [ $\text{CHOH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ], 26'85 [ $\text{COH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ], 30'3 ( $\text{CHOHCH}_2$ ), 36'2, 36'3 [ $\text{COHCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$ ], 54'3 ( $\text{CH}$ ), 72'45 ( $\text{CHOH}$ ), 75'8 ( $\text{COH}$ );  $m/z$  180 ( $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$ , 11%), 162 (49), 147 (12), 137 (50), 134 (13), 133 (47), 124 (11), 120 (21), 119 (35), 115 (11), 109 (27), 106 (10), 105 (31), 95 (27), 94 (57), 93 (30), 92 (21), 91 (78), 81 (66), 80 (42), 79 (100), 78 (23), 77 (48), 67 (47), 66 (15), 65 (21), 55 (83), 53 (45), 52 (12), 51 (28), 44 (15), 43 (33) (Encontrado:  $\text{M}^+$ , 180'1514. Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2-\text{H}_2\text{O}$ :  $\text{M}$ , 180'1514).

### IV.3.2. Compuestos organolíticos $\beta$ -nitrogenados.

#### IV.3.2.1. Preparación de los fenil tioéteres $\beta$ -nitrogenados 17.

*Preparación del 2-cloro-1-fenilsulfaniletano (16)*. Sobre una disolución de hidróxido de potasio (1'00 g, 18 mmol) en metanol (40 mL) a 20°C se adicionó tiofenol

*Tesis Doctoral, 1999*

(1'65 g, 1'54 mL, 15 mmol) gota a gota. Después de 10 min se añadió 1-bromo-2-cloroetano (2'14 g, 1'24 mL, 15 mmol) gota a gota y se mantuvo la agitación durante 1 h a la misma temperatura. Entonces se eliminó el disolvente a presión reducida (15 Torr) y el residuo obtenido se hidrolizó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida (15 Torr) generando un residuo que se purificó por columna cromatográfica (gel de sílice; hexano) obteniéndose el compuesto **16** puro. Los datos físicos y espectroscópicos se recogen a continuación.

*2-Cloro-1-fenilsulfaniletano (16)*<sup>167</sup>:  $R_f$  0'35 (hexano);  $v$  (líquido) 3074, 3059, 3019, 3003  $\text{cm}^{-1}$  (C=C-H);  $\delta_H$  3'17-3'24 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{SPh}$ ), 3'57-3'63 (2H, m,  $\text{ClCH}_2$ ), 7'23-7'40 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  36'1 ( $\text{CH}_2\text{S}$ ), 42'25 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 127'0, 129'15, 130'4, 134'2 (ArC);  $m/z$  174 [ $\text{M}^+$  ( $^{37}\text{Cl}$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ), 7%] 172 [ $\text{M}^+$  ( $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ), 19%], 123 (68), 110 (13), 109 (18), 77 (14), 69 (16), 66 (11), 65 (34), 63 (10), 51 (27), 50 (12), 45 (100).

*Preparación de N-fenil-2-fenilsulfaniletamina (17a)*. A una disolución de 2-cloro-1-fenilsulfaniletano (1'73 g, 10 mmol) en metanol (30 mL) se le añadió bicarbonato de sodio (2'52 g, 30 mmol) y anilina (0'93 g, 0'91 mL, 10 mmol). La mezcla se calentó a 50°C durante 2 h. Seguidamente se evaporó el disolvente a presión reducida (15 Torr). El residuo se hidrolizó con agua (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida (15 Torr) originando un residuo que se purificó por columna cromatográfica (gel de sílice; hexano/acetato de etilo) dando el compuesto **17a** puro. Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos se dan a continuación.

*N-Fenil-2-fenilsulfaniletamina (17a)*: p.f. 39°C (pentano/diclorometano);  $R_f$  0'29 (hexano/acetato de etilo: 20/1);  $v$  (KBr) 3403  $\text{cm}^{-1}$  (NH);  $\delta_H$  3'13 (2H, t,  $J = 6'4$ ,  $\text{CH}_2\text{SPh}$ ), 3'35 (2H, t,  $J = 6'4$ ,  $\text{PhNHCH}_2$ ), 4'01 (1H, s ancho, NH), 6'55-6'74 (6H, m, ArH), 7'13-7'40 (4H, m, ArH);  $\delta_C$  33'7 ( $\text{CH}_2\text{S}$ ), 42'55 ( $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 113'0, 117'75, 126'6, 129'0, 129'3, 130'2, 135'1, 147'45 (ArC);  $m/z$  229 ( $\text{M}^+$ , 10%), 124 (26), 106 (100), 77 (25), 65 (12), 51 (16), 45 (12) (Encontrado:  $\text{M}^+$ , 229'0926.  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NS}$  Calculado para:  $\text{M}$ , 229'0925).

*Preparación de N-isopropil-2-fenilsulfaniletamina (17b)*. Una solución de 2-cloro-1-fenilsulfaniletano (1'73 g, 10 mmol) en isopropilamina (8 mL) se calentó a 50°C en un tubo a presión durante 2 h. A continuación se evaporó el disolvente a presión reducida (15 Torr). El residuo se hidrolizó con agua (25 mL) y se extrajo con

acetato de etilo (3 x 25 mL). La fase orgánica se extrajo con ácido clorhídrico 1 M (2 x 20 mL). La fase acuosa ácida se basificó con hidróxido de sodio y se extrajo de nuevo con acetato de etilo (3 x 25 mL). La nueva fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida (15 Torr) dando un residuo que fue el producto **17b** puro.

*N-Isopropil-2-fenilsulfaniletilamina (17b)*:  $R_f$  0'41 (hexano/acetato de etilo: 1/1);  $\nu$  (líquido) 3299  $\text{cm}^{-1}$  (NH);  $\delta_H$  1'04, 1'05 [6H, 2d,  $J = 6'4$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 2'14 (1H, s ancho, NH), 2'76-2'85 (3H, m,  $\text{CHNHCH}_2\text{CH}_2$ ), 3'05-3'10 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 7'16-7'38 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  22'8 [ $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 34'2 ( $\text{CH}_2\text{SPh}$ ), 45'6 [ $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 48'25 ( $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 126'2, 128'9, 129'6, 135'6 (ArC);  $m/z$  195 ( $\text{M}^+$ , 1%), 124 (21), 72 (100), 44 (11), 43 (17), 42 (14) (Encontrado  $\text{M}^+$ , 195'1050. Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NS}$ : M, 195'1082).

*Preparación de 1-fenil-N-fenil-2-fenilsulfaniletilamina (17c)*. A una disolución de tioanisol (1'24 g, 1'17 mL, 10 mmol) y tetrametiletilendiamina (1'16 g, 1'51 mL, 10 mmol) en THF a 0°C se adicionó gota a gota una solución de *n*-butillitio 1'6 M en hexano (6'89 mL, 11 mmol) bajo argón y se dejó agitando a la misma temperatura durante 1 h. Seguidamente se enfrió la mezcla a -78°C y se le añadió una disolución de *N*-bencilidenanilina (1'81 g, 10 mmol) en THF (2 mL). Después de 3 h de reacción el sistema alcanzó los 20°C. Se hidrolizó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida (15 Torr) generando un residuo que se purificó por columna cromatográfica (gel de sílice; hexano/acetato de etilo) después de lo cual se obtuvo el compuesto **17c** puro.

*1-Fenil-N-fenil-2-fenilsulfaniletilamina (17c)*: p.f. 56°-57°C (pentano/diclorometano);  $R_f$  0'18 (hexano/acetato de etilo: 20/1);  $\nu$  (KBr) 3399  $\text{cm}^{-1}$  (NH);  $\delta_H$  3'14 (1H, dd,  $J = 9'16$ , 13'43, CHH), 3'36 (1H, dd,  $J = 4'27$ , 13'43, CHH), 4'39 (1H, dd,  $J = 4'58$ , 9'15, CH), 4'51 (1H, s ancho, NH), 6'44-6'68 (9H, m, ArH), 7'02-7'38 (6H, m, ArH);  $\delta_C$  42'6 [ $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 34'75 ( $\text{CH}_2$ ), 57'25 (CH), 113'8, 117'8, 126'3, 126'9, 127'55, 128'8, 129'0, 129'1, 130'6, 135'0, 142'4, 147'15 (ArC);  $m/z$  213 ( $\text{M}^+$ -PhCH<sub>2</sub>, 2%), 212 (16), 183 (14), 182 (100), 104 (28), 93 (20), 78 (13), 77 (54), 66 (15), 65 (16), 51 (32), 45 (13), 44 (20) (Encontrado: C, 78'23; H, 6'34; S, 10'73.  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NS}$  Calculado para: C, 78'66; H, 6'28; S, 10'48).

#### IV.3.2.2. Preparación de las aminas funcionalizadas 21.

*Procedimiento general.* A una disolución de fenil tioéter funcionalizado **17** (1'0 mmol) en THF (2 mL) se añadió gota a gota una solución 1'6 M de *n*-butillitio en hexano (0'69 mL, 1'1 mmol) a -78°C y bajo atmósfera de argón. Después de 10 min a dicha temperatura esta disolución se adicionó gota a gota sobre una suspensión verde oscura de litio en polvo (0'10 g, 14'0 mmol) y una cantidad catalítica de DTBB (0'040 g, 0'15 mmol) en THF bajo argón a -78°C. La mezcla se agitó durante 1'5 h en el caso de los compuestos **17a** y **17c**, y 3 h en el caso del compuesto **17b** a la misma temperatura. Entonces se agregó el electrófilo correspondiente (1'1 mmol, 0'5 mL en el caso del óxido de deuterio) a -78°C y se dejó que la temperatura subiera hasta 20°C a lo largo de toda la noche. La mezcla resultante se hidrolizó con agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida (15 Torr) proporcionando un residuo que se purificó por columna cromatográfica (gel de sílice; hexano/acetato de etilo) y/o se recristalizó originando los productos **21** puros. Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos se dan a continuación.

*2-Deuterio-N-feniletilamina (21aa)*<sup>161</sup>:  $R_f$  0'52 (hexano/acetato de etilo: 5/1);  $\nu$  (líquido) 3402  $\text{cm}^{-1}$  (NH);  $\delta_H$  1'10-1'25 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{D}$ ), 3'13 (2H, t,  $J = 7'0$ ,  $\text{PhNHCH}_2$ ), 3'38 (1H, s ancho, NH), 6'57-6'71 (3H, m, ArH), 7'14-7'21 (2H, m, ArH);  $\delta_C$  14'55 (t,  $J = 7'0$ ,  $\text{CH}_2\text{D}$ ), 38'3 ( $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 112'7, 117'15, 129'2, 148'4 (ArC);  $m/z$  123 ( $\text{M}^+ + 1$ , 4%), 122 ( $\text{M}^+$ , 30), 106 (100), 79 (17), 77 (30), 65 (10), 53 (12), 51 (24).

*1-Fenilamino-4,4-dimetil-3-pentanol (21ab)*<sup>168</sup>: p.f. 67°C (pentano/diclorometano);  $R_f$  0'48 (hexano/acetato de etilo: 2/1);  $\nu$  (KBr) 3772-3125 (OH), 3291  $\text{cm}^{-1}$  (NH);  $\delta_H$  0'91 [9H, s,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 1'52-1'63 (1H, m,  $\text{CHHCHOH}$ ), 1'79-1'88 (1H, m,  $\text{CHHCHOH}$ ), 2'95 (2H, s ancho, OH, NH), 3'30 (2H, t,  $J = 6'4$ ,  $\text{PhNHCH}_2$ ), 3'38 (1H, d,  $J = 10'7$ ,  $\text{CHOH}$ ), 6'63-6'74 (3H, m, ArH), 7'14-7'20 (2H, m, ArH);  $\delta_C$  25'55 [ $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 30'6 ( $\text{CH}_2\text{CHOH}$ ), 34'9 [ $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 43'0 ( $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 79'4 (CHOH), 113'3, 117'7, 129'2, 148'3 (ArC);  $m/z$  207 ( $\text{M}^+$ , 10%), 106 (100), 93 (14), 77 (19), 57 (11), 51 (10).

*1-Fenil-3-fenilaminopropanol (21ac)*<sup>99b</sup>: p.f. 44°C (pentano/diclorometano);  $R_f$  0'36 (hexano/acetato de etilo: 2/1);  $\nu$  (KBr) 3734-3131 (OH), 3395  $\text{cm}^{-1}$  (NH);  $\delta_H$  2'01-2'06 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CHOH}$ ), 3'25 (2H, t,  $J = 6'4$ ,  $\text{PhNHCH}_2$ ), 3'10-3'70 (2H, s ancho, OH, NH), 4'85 (1H, t,  $J = 5'2$ , CH), 6'59-6'75 (6H, m, ArH), 7'14-7'35 (4H, m, ArH);  $\delta_C$  38'15 ( $\text{CH}_2\text{CHOH}$ ), 41'6 ( $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 73'6 (CHOH), 113'25, 117'7, 125'7, 127'6, 129'2, 144'3, 148'2 (ArC);  $m/z$  228 ( $\text{M}^+ + 1$ , 4%), 227 ( $\text{M}^+$ , 22), 209 (23), 133 (12), 130

(15), 107 (14), 106 (100), 105 (70), 104 (54), 103 (15), 94 (20), 93 (26), 91 (15), 79 (21), 78 (26), 77 (75), 65 (14), 52 (15), 51 (47), 50 (15).

*4-Fenilamino-2-metil-2-butanol (21ad)*<sup>99b</sup>: p.f. 60°C (pentano/diclorometano);  $R_f$  0'18 (hexano/acetato de etilo: 3/1);  $\nu$  (KBr) 3670-3102 (OH), 3273  $\text{cm}^{-1}$  (NH);  $\delta_H$  1'26 [6H, s,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ], 1'77 (1H, t,  $J = 6'7$ ,  $\text{CH}_2\text{CHOH}$ ), 3'12 (2H, s ancho, OH, NH), 3'25 (2H, t,  $J = 6'7$ ,  $\text{PhNHCH}_2$ ), 6'62-6'74 (3H, m, ArH), 7'14-7'20 (2H, m, ArH);  $\delta_C$  29'5 [ $(\text{CH}_3)_2\text{COH}$ ], 40'4 ( $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 41'7 ( $\text{CH}_2\text{COH}$ ), 70'9 (COH), 113'2, 117'6, 129'1, 148'3 (ArC);  $m/z$  179 ( $\text{M}^+$ , 11%), 146 (13), 106 (100), 105 (33), 104 (29), 93 (16), 77 (56), 65 (11), 56 (14), 51 (36), 50 (15).

*1-(2-Fenilaminoetil)ciclohexanol (21ae)*<sup>99b</sup>: p.f. 120°C (pentano/diclorometano);  $R_f$  0'32 (hexano/acetato de etilo: 3/1);  $\nu$  (KBr) 3607-2991 (OH), 3273  $\text{cm}^{-1}$  (NH);  $\delta_H$  1'25-1'63 [10H, m,  $\text{COH}(\text{CH}_2)_5$ ], 1'79 (2H, t,  $J = 6'7$ ,  $\text{CH}_2\text{COH}$ ), 2'55-3'50 (2H, s ancho, OH, NH), 3'28 (2H, t,  $J = 6'7$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 6'62-6'74 (3H, m, ArH), 7'15-7'25 (2H, m, ArH);  $\delta_C$  22'2 ( $\text{COHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 25'7 [ $\text{COH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ], 37'7 [ $\text{COHCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$ ], 39'5 ( $\text{NHCH}_2$ ), 55'4 ( $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ), 71'7 (COH), 113'2, 117'6, 129'2, 148'4 (ArC);  $m/z$  219 ( $\text{M}^+$ , 5%), 106 (100), 105 (14), 104 (13), 81 (12), 79 (12), 77 (31), 67 (13), 55 (11), 51 (18).

*1-Fenil-3-isopropilamino-1-propanol (21bc)*:  $R_f$  0'32 (acetato de etilo, alúmina neutra);  $\nu$  (líquido) 3478-3288  $\text{cm}^{-1}$  (OH, NH);  $\delta_H$  1'15 (3H, d,  $J = 6'1$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1'16 (3H, d,  $J = 6'7$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1'70-1'91, 1'92-2'03 (2H, 2m,  $\text{CHOHCH}_2$ ), 2'89-2'99 (3H, m,  $\text{CHNHCH}_2$ ), 4'91 (1H, dd,  $J = 3'1$ , 8'5,  $\text{CHOH}$ ), 6'28 (2H, s ancho, OH, NH), 7'20-7'37 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  20'9, 21'05 [ $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 36'25 ( $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 43'9 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 49'1 [ $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 73'45 ( $\text{CHOH}$ ), 125'45, 126'9, 128'15, 144'6 (ArC);  $m/z$  193 ( $\text{M}^+$ , 3%), 117 (15), 105 (17), 104 (19), 91 (18), 79 (12), 78 (15), 77 (33), 72 (41), 71 (12), 58 (13), 57 (15), 56 (83), 51 (28), 50 (11), 44 (100), 43 (51), 42 (30) (Encontrado:  $\text{M}^+$ , 193'1455. Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}$ : M, 193'1467).

*4-Isopropilamino-2-metil-2-butanol (21bd)*:  $R_f$  0'20 (acetato de etilo);  $\nu$  (líquido) 3746-3023 (OH), 3275  $\text{cm}^{-1}$  (NH);  $\delta_H$  1'07 [6H, d,  $J = 6'1$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 1'22 [6H, s,  $(\text{CH}_3)_2\text{COH}$ ], 1'59 (2H, t,  $J = 6'1$ ,  $\text{NHCH}_2$ ), 2'73-2'82 (1H, m,  $\text{CHNH}$ ), 2'89 (2H, t,  $J = 5'8$ ,  $\text{CH}_2\text{COH}$ ), 3'55 (2H, s ancho, OH, NH);  $\delta_C$  22'6 [ $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 29'6 [ $(\text{CH}_3)_2\text{COH}$ ], 40'65 ( $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 43'3 ( $\text{CHNH}$ ), 48'7 ( $\text{CH}_2\text{COH}$ ), 70'8 (COH);  $m/z$  145 ( $\text{M}^+$ , 0'4%), 130 (22), 112 (19), 73 (14), 72 (100), 70 (14), 59 (19), 58 (29), 56 (100),

Tesis Doctoral, 1999

55 (11), 45 (16), 44 (94), 43 (68), 42 (27) (Encontrado:  $M^+$ , 145·1467. Calculado para  $C_8H_{19}NO$ :  $M$ , 145·1467).

*1-(2-Isopropilaminoetil)ciclohexanol (21be)*:  $R_f$  0·24 (metanol);  $\nu$  (líquido) 3689-3100 (OH), 3372  $cm^{-1}$  (NH);  $\delta_H$  1·29 [6H, d,  $J = 6·7$ ,  $(CH_3)_2CH$ ], 1·20-1·70 [10H, m,  $COH(CH_2)_5$ ], 1·85 (2H, t,  $J = 6·3$ ,  $CH_2COH$ ), 3·04 (2H, s ancho, OH, NH), 3·12 [1H, s,  $(CH_3)_2CH$ ];  $\delta_C$  19·85 ( $COHCH_2CH_2CH_2CH_2$ ), 21·95 [ $(CH_3)_2CH$ ], 25·8 [ $COH(CH_2)_2-CH_2$ ], 36·8 [ $(CH_3)_2CH$ ], 37·4 [ $COHCH_2(CH_2)_3CH_2$ ], 40·9 ( $CH_2CH_2NH$ ), 49·35 ( $CHNH_2$ ), 71·0 (COH);  $m/z$  152 ( $M^+$ -33, 0·6%), 72 (36), 56 (10), 44 (100), 43 (25), 42 (12), 41 (19).

*2-Deuterio-1-fenil-N-feniletilamina (21ca)*<sup>161</sup>:  $R_f$  0·46 (hexano/acetato de etilo: 10/1);  $\nu$  (líquido) 3408  $cm^{-1}$  (NH);  $\delta_H$  1·50 (2H, d,  $J = 6·7$ ,  $CH_2D$ ), 1·47-2·00 (1H, s ancho, NH), 4·48 (1H, t,  $J = 6·7$ , CH), 6·49-6·67 (6H, m, ArH), 7·05-7·38 (4H, m, ArH);  $\delta_C$  24·3 (t,  $J = 19·6$ ,  $CH_2D$ ), 53·4 (CH), 113·25, 117·2, 125·8, 126·8, 128·6, 129·1, 145·2, 147·3 (ArC);  $m/z$  198 ( $M^+$ , 36%), 183 (15), 182 (100), 121 (17), 107 (22), 106 (79), 105 (27), 104 (32), 99 (11), 94 (21), 93 (60), 90 (12), 80 (23), 79 (23), 78 (36), 77 (78), 57 (20), 52 (11), 51 (53), 50 (14), 43 (41), 42 (10).

*1-Fenil-1-fenilamino-4,4-dimetil-3-pentanol (21cb)*. *Isómero sin*: p.f. 148°C (pentano/diclorometano);  $R_f$  0·43 (hexano/acetato de etilo: 5/1);  $\nu$  (KBr) 3708-3137 (OH), 3394  $cm^{-1}$  (NH);  $\delta_H$  0·88 [9H, s,  $(CH_3)_3C$ ], 1·57 (2H, s ancho, OH, NH), 1·71-1·96 (2H, m,  $CH_2$ ), 3·40 (1H, dd,  $J = 1·2$ , 9·8,  $CHOH$ ), 4·46 (1H, dd,  $J = 5·2$ , 8·8,  $CHNH$ ), 6·42-6·69 (6H, m, ArH), 7·05-7·51 (4H, m, ArH);  $\delta_C$  25·3 [ $(CH_3)_3C$ ], 34·95 [ $(CH_3)_3C$ ], 39·85 ( $CH_2$ ), 59·2 ( $CHNH$ ), 79·6 ( $CHOH$ ), 115·0, 126·2, 126·7, 128·5, 129·1, 143·8, 147·3 (ArC);  $m/z$  283 ( $M^+$ , 5%), 183 (16), 182 (100), 104 (23), 93 (26), 78 (12), 77 (43), 66 (10), 57 (23), 51 (18), 44 (43) (Encontrado: C, 80·01; H, 8·93; N, 4·81. Calculado para  $C_{19}H_{25}NO$ : C, 80·51; H, 8·90; N, 4·94). *Isómero anti*:  $R_f$  0·38 (hexano/acetato de etilo: 5/1);  $\nu$  (líquido) 3708-3137 (OH), 3394  $cm^{-1}$  (NH);  $\delta_H$  0·86 [9H, s,  $(CH_3)_3C$ ], 1·57 (2H, s ancho, OH, NH), 1·79-1·93 (2H, m,  $CH_2$ ), 3·44 (1H, dd,  $J = 2·7, 8·8$ ,  $CHOH$ ); 4·72 (1H, dd,  $J = 4·3$ , 7·3,  $CHNH$ ), 6·42-6·69 (6H, m, ArH), 7·05-7·57 (4H, m, ArH);  $\delta_C$  25·5 [ $(CH_3)_3C$ ], 34·8 [ $(CH_3)_3C$ ], 40·1 ( $CH_2$ ), 55·2 ( $CHNH$ ), 74·3 ( $CHOH$ ), 113·2, 117·05, 126·25, 126·8, 128·6, 129·1, 132·0, 143·85 (ArC);  $m/z$  283 ( $M^+$ , 5%), 183 (16), 182 (100), 104 (23), 93 (26), 78 (12), 77 (43), 66 (10), 57 (23), 51 (18), 44 (43).

Parte Experimental

*1,3-Difenil-3-fenilaminopropanol (mezcla de diastereoisómeros) (21cc)*<sup>93b</sup>:  $R_f$  0'39 (hexano/acetato de etilo: 5/1);  $\nu$  (líquido) 3600-3100 (OH), 3299  $\text{cm}^{-1}$  (NH);  $\delta_H$  2'00-2'29 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3'38-3'60 (2H, s ancho, OH, NH), 4'50-4'58 (1H, m, CHNH), 4'75-4'79 (1H, m, CHOH), 6'47-6'67 (9H, m, ArH), 7'03-7'38 (6H, m, ArH);  $\delta_C$  46'75, 47'4 ( $\text{CH}_2$ ), 55'3, 57'9 (CHNH), 71'7, 73'6 (CHOH), 113'65, 114'25, 117'4, 117'9, 125'7, 125'75, 126'2, 126'3, 126'9, 126'9, 127'1, 127'55, 127'6, 127'7, 128'5, 128'5, 128'5, 128'6, 128'7, 128'7, 129'05, 143'4, 143'7, 144'3, 144'5, 147'15, 147'2 (ArC);  $m/z$  303 ( $M^+$ , 1%), 285 (15), 206 (13), 194 (12), 182 (33), 181 (55), 180 (59), 105 (17), 104 (53), 103 (22), 93 (16), 79 (10), 78 (39), 77 (100), 76 (11), 76 (11), 63 (11), 52 (14), 51 (64), 50 (20), 44 (43).

*1-(2-Fenil-2-fenilaminoetil)ciclohexanol (21ce)*:  $R_f$  0'21 (hexano/acetato de etilo: 10/1);  $\nu$  (líquido) 3550-3110 (OH), 3371  $\text{cm}^{-1}$  (NH);  $\delta_H$  0'86-2'03 [12H, m,  $\text{CHCH}_2\text{COH}(\text{CH}_2)_5$ ], 3'80 (2H, s ancho, OH, NH), 4'57 (1H, dd,  $J = 4'9, 9'2$ , CHNH), 6'52-6'68 (6H, m, ArH), 7'02-7'42 (4H, m, ArH);  $\delta_C$  22'1, 22'35 ( $\text{COHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 25'7 [ $\text{COH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ], 31'4, 35'8 [ $\text{COHCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$ ], 40'05 (CHNHCH<sub>2</sub>), 55'4 (CHNH), 72'1 (COH), 114'35, 117'8, 125'9, 126'8, 128'65, 128'95, 144'8, 147'3 (ArC);  $m/z$  295 ( $M^+$ , 1%), 183 (15), 182 (100), 181 (33), 180 (39), 104 (25), 93 (12), 81 (15), 79 (15), 78 (14), 77 (70), 67 (13), 55 (13), 51 (33) (Encontrado:  $M^+$ , 295'1931. Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}$ : 295'1936).

### IV.3.3. Compuestos organolíticos $\gamma$ -oxigenados.

#### IV.3.3.1. Preparación de los tioéteres $\gamma$ -oxigenados 22.

*Procedimiento general.* Sobre una disolución de tioanisol (1'24 g, 1'17 mL, 10 mmol) y tetrametiletilendiamina (1'16 g, 1'51 mL, 10 mmol) en THF a 0°C se adicionó gota a gota una solución 1'6 M de *n*-butillitio en hexano (6'87 mL, 11 mmol) bajo argón y la agitación continuó durante 1 h a la misma temperatura. Seguidamente la mezcla se enfrió a -78°C y se adicionó el correspondiente epóxido (óxido de propileno, óxido de estireno o (*S*)-óxido de estireno) gota a gota. Se dejó que el sistema alcanzara los 20°C después de 3 h. Se hidrolizó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida (15 Torr) para dar un residuo que se purificó por cromatografía en



*Tesis Doctoral, 1999*

columna (gel de sílice; hexano/acetato de etilo) obteniéndose los productos puros **22**. Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos se dan a continuación.

*1-Fenil-3-fenilsulfanil-1-propanol (22a)*: p.f. 44°C (pentano/diclorometano);  $R_f$  0'39 (hexano/acetato de etilo: 3/1);  $\nu$  (KBr) 3727-3118  $\text{cm}^{-1}$  (OH);  $\delta_H$  1'93-2'15 (2H, m,  $\text{CHOHCH}_2$ ), 2'21 (1H, s ancho, OH), 2'98 (2H, t,  $J = 7'0$ ,  $\text{PhSCH}_2$ ), 4'83 (1H, dd,  $J = 4'9$ , 7'9,  $\text{CHOH}$ ), 7'15-7'35 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  29'9, 38'0 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ), 73'0 ( $\text{CHOH}$ ), 125'75, 125'9, 127'7, 128'5, 128'9, 129'1, 136'1, 143'9 (ArC);  $m/z$  244 ( $M^+$ , 5%), 135 (11), 134 (44), 133 (66), 124 (18), 117 (34), 115 (16), 110 (30), 109 (28), 107 (18), 105 (42), 91 (29), 79 (78), 78 (29), 77 (100), 69 (17), 66 (19), 65 (43), 59 (10), 57 (22), 56 (16), 55 (27), 52 (12), 51 (64), 50 (20), 45 (62), 44 (40), 43 (48), 41 (25) (Encontrado: C, 73'53; H, 7'01; S, 12'84. Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{OS}$ : C, 73'74; H, 6'61; S, 13'10).

*(S)-1-Fenil-3-fenilsulfanil-1-propanol [(S)-22a]*: los datos físicos y espectroscópicos fueron los mismos que para **22a**.  $[\alpha]_D^{25} = -34'5$  [ $c=1'00$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )].

*4-Fenilsulfanil-2-butanol (22d)*<sup>16</sup>:  $R_f$  0'33 (hexano/acetato de etilo: 3/1);  $\nu$  (líquido) 3715-3112  $\text{cm}^{-1}$  (OH);  $\delta_H$  1'20 (3H, d,  $J = 6'4$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1'71-1'80 (3H, m,  $\text{PhSCH}_2\text{CH}_2$ , OH), 2'95-3'11 (2H, m,  $\text{PhSCH}_2$ ), 3'96 (1H, sextete,  $J = 6'1$ ,  $\text{CHOH}$ ), 7'14-7'36 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  23'55 ( $\text{CH}_3$ ), 30'1, 38'1 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ), 66'9 ( $\text{CHOH}$ ), 125'9, 128'9, 129'1, 136'3 (ArC);  $m/z$  182 ( $M^+$ , 6%), 110 (25), 77 (11), 72 (42), 66 (11), 65 (18), 57 (47), 55 (22), 51 (17), 45 (68), 43 (100).

#### IV.3.3.2. Preparación de los alcoholes funcionalizados **24**.

*Procedimiento general*. A una disolución de fenil tioéter funcionalizado **22** (1'0 mmol) en THF (2 mL) se adicionó gota a gota una solución 1'6 M de *n*-butillitio en hexano (0'69 mL, 1'1 mmol) a -78°C y bajo atmósfera de argón. Después de 10 min a dicha temperatura esta disolución se adicionó gota a gota sobre una suspensión verde oscura de litio en polvo (0'10 g, 14'0 mmol) y una cantidad catalítica de DTBB (0'030 g, 0'11 mmol) en THF bajo argón a -78°C. La mezcla se agitó durante 1'5 h a la misma temperatura. Entonces se agregó el electrófilo correspondiente (1'1 mmol, 0'5 mL en el caso del óxido de deuterio) a -78°C y se dejó que la temperatura subiera hasta 20°C a lo largo de toda la noche. La mezcla resultante se hidrolizó con agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida (15 Torr) proporcionando un residuo que

se purificó por columna cromatográfica (gel de sílice; hexano/acetato de etilo) y/o se recrystalizó originando los productos **24** puros. Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos se dan a continuación.

*1,4-Difenil-1,4-butanodiol (mezcla de diastereoisómeros) (24ab)*<sup>169</sup>: p.f. 88-94°C (pentano/diclorometano);  $R_f$  0'34 (hexano/acetato de etilo: 1/1);  $\nu$  (KBr) 3734-3112  $\text{cm}^{-1}$  (OH);  $\delta_H$  1'73-1'89 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3'04 (2H, s ancho, OH), 4'59-4'65 [2H, m,  $\text{CHOH}(\text{CH}_2)_2\text{CHOH}$ ], 7'19-7'32 (10H, m, ArH);  $\delta_C$  35'0, 35'9 ( $\text{CH}_2$ ), 74'0, 74'4 (CHOH), 125'8, 127'35, 128'3, 144'5 (ArC);  $m/z$  224 ( $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$ , 1%), 120 (10), 118 (23), 117 (25), 105 (20), 104 (17), 91 (16), 79 (23), 78 (13), 77 (45), 71 (12), 57 (64), 56 (45), 55 (15), 51 (28), 50 (10), 44 (88), 43 (100), 42 (50), 41 (84).

*1-(3-Hidroxi-3-fenilpropil)ciclohexanol (24ad)*: p.f. 83-85°C (pentano/diclorometano);  $R_f$  0'34 (hexano/acetato de etilo: 1/1);  $\nu$  (KBr) 3676-3084  $\text{cm}^{-1}$  (OH);  $\delta_H$  1'22-1'61 [12H, m,  $\text{CH}_2\text{COH}(\text{CH}_2)_5$ ], 1'73-1'91 (2H, m,  $\text{CHOHCH}_2$ ), 2'82 (2H, s ancho, OH), 4'64 (1H, dd,  $J = 4'9, 7'9$ ,  $\text{CHOH}$ ), 7'17-7'33 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  22'1, 22'2 ( $\text{COHCH}_2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 25'7 [ $\text{COH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ], 35'6 ( $\text{CHOHCH}_2$ ), 37'1, 37'8 [ $\text{COHCH}_2\text{-(CH}_2)_3\text{CH}_2$ ], 71'1 (COH), 74'7 (CHOH), 125'8, 127'2, 128'3, 144'95 (ArC);  $m/z$  216 ( $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$ , 3%), 120 (15), 118 (12), 117 (14), 107 (14), 105 (16), 104 (11), 91 (25), 82 (10), 81 (40), 79 (39), 78 (14), 77 (39), 69 (12), 67 (24), 65 (11), 57 (26), 56 (18), 55 (100), 53 (16), 51 (22), 44 (71), 43 (66), 42 (30), 41 (80) (Encontrado: C, 77'10; H, 9'54. Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$ : C, 76'87; H, 9'47).

*(1S,4R/S)-1,4-Difenil-1,4-butanodiol (mezcla de diastereoisómeros) [(S)-24ab]*<sup>169</sup>: los datos físicos y espectroscópicos fueron los mismos que para **24ab**.  $[\alpha]_D^{25} = -1'76$  [ $c=1'03$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )].

*(S)-1-Fenil-4-metil-1,4-pentanodiol [(S)-24ac]*: p.f. 87-89°C (pentano/diclorometano);  $R_f$  0'23 (hexano/acetato de etilo: 1/1);  $\nu$  (KBr) 3676-3085  $\text{cm}^{-1}$  (OH);  $\delta_H$  1'16,1'17 [6H, 2s,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ], 1'40-1'50 (1H, m,  $\text{CHOHCHH}$ ), 1'56-1'67 (1H, m,  $\text{CHOHCHH}$ ), 1'71-1'89 (2H, m,  $\text{COHCH}_2$ ), 2'57 (1H, s ancho, OH), 3'54 (1H, s ancho, OH), 4'61 (2H, dd,  $J = 4'9, 7'9$ ,  $\text{CHOH}$ ), 7'23-7'32 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  28'9, 29'6 [ $(\text{CH}_3)_2\text{COH}$ ], 33'85 ( $\text{CHOHCH}_2$ ), 39'7 ( $\text{COHCH}_2$ ), 70'5 (COH), 74'5 (CHOH), 125'8, 127'25, 128'3, 144'85 (ArC);  $m/z$  176 ( $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$ , 2%), 120 (17), 117 (11), 107 (27), 79 (32), 77 (27), 70 (54), 59 (41), 55 (37), 51 (12), 43 (100), 42 (16), 41 (14) (Encontrado: C, 74'34; H, 9'53. Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2$ : C, 74'18; H, 9'34).  $[\alpha]_D^{25} = -34'5$  [ $c=1'01$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )].

*6,6-Dimetil-2,5-heptanodiol (mezcla de diastereoisómeros) (24da)*: p.f. 70°C (pentano/diclorometano);  $R_f$  0'31 (hexano/acetato de etilo: 1/1);  $\nu$  (KBr) 3715-3004  $\text{cm}^{-1}$  (OH);  $\delta_H$  0'90 [9H, s,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 1'20 (3H, d,  $J = 6'3$ ,  $\text{CHOHCH}_3$ ), 1'25-1'38 (1H, m,  $\text{CH}_2\text{CHH}$ ), 1'49-1'74 (3H, m,  $\text{CH}_2\text{CHH}$ ), 2'75 (2H, s ancho, 2OH), 3'17-3'22 (1H, m, CCHOH), 3'77-3'81 (1H, m,  $\text{CH}_3\text{CHOH}$ ), 3'86-3'91 (1H, m,  $\text{CH}_3\text{CHOH}$ );  $\delta_C$  23'3, 23'9 ( $\text{CH}_3\text{CHOH}$ ), 25'65, 25'7 [ $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 27'0, 28'4 (CCHOH $\text{CH}_2$ ), 34'95, 35'0 ( $\text{CH}_3\text{CHOHCH}_2$ ), 36'5, 37'2 [ $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 67'5, 68'5 ( $\text{CH}_3\text{CHOH}$ ), 80'0, 80'4 (CCHOH);  $m/z$  130 ( $\text{M}^+-2\text{CH}_3$ , 0'3%), 85 (69), 71 (12), 70 (13), 67 (31), 58 (11), 57 (69), 56 (21), 55 (19), 45 (25), 44 (17), 43 (100), 42 (10), 41 (78) (Encontrado: C, 67'27; H, 12'61. Calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{O}_2$ : C, 67'44; H, 12'59).

*1-Fenil-1,4-pentanodiol (mezcla de diastereoisómeros) (24db)*<sup>170</sup>:  $R_f$  0'32 (hexano/acetato de etilo:1/2);  $\nu$  (líquido) 3354  $\text{cm}^{-1}$  (OH);  $\delta_H$  1'14 (3H, d,  $J = 6'1$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1'15 (3H, d,  $J = 6'1$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1'25-1'57 (3H, m,  $\text{CH}_2\text{CHH}$ ), 1'78-1'84 (1H, m,  $\text{CH}_2\text{CHH}$ ), 3'12 (2H, s ancho, 2OH), 3'74-3'84 (1H, m,  $\text{CHOHCH}_3$ ), 4'61-4'70 (1H, m,  $\text{CHOHPh}$ ), 7'22-7'33 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  23'3, 23'6 ( $\text{CHOHCH}_3$ ), 34'9, 35'0, 35'9, 36'1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 67'6, 68'15 ( $\text{CHOHCH}_3$ ), 74'1, 74'6 ( $\text{CHOHPh}$ ), 125'75, 125'8, 127'3, 127'35, 128'3, 144'7, 144'8 (ArC);  $m/z$  180 ( $\text{M}^+$ , 1%), 120 (33), 117 (13), 107 (79), 106 (79), 105 (27), 91 (15), 79 (100), 78 (21), 77 (66), 71 (14), 57 (10), 56 (55), 55 (14), 51 (28), 45 (32), 43 (51), 41 (36).

*2-Metil-2,5-hexanodiol (24dc)*<sup>171</sup>:  $R_f$  0'22 (hexano/acetato de etilo: 1/1);  $\nu$  (líquido) 3734-3029  $\text{cm}^{-1}$  (OH);  $\delta_H$  1'20 (3H, d,  $J = 6'1$ ,  $\text{CHOHCH}_3$ ), 1'23 [6H, s,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ], 1'57 (2H, t,  $J = 1'2$ ,  $\text{COHCH}_2$ ), 1'52-1'64 (2H, m,  $\text{CHOHCH}_2$ ), 2'70 (2H, s ancho, 2OH), 3'75-3'84 (1H, m,  $\text{CHOH}$ );  $\delta_C$  23'6 ( $\text{CH}_3\text{CHOH}$ ), 29'0, 29'75 [ $(\text{CH}_3)_2\text{COH}$ ], 33'7 ( $\text{CHOHCH}_2$ ), 39'8 ( $\text{COHCH}_2$ ), 68'3 ( $\text{CHOH}$ ), 70'6 ( $\text{COH}$ );  $m/z$  105 ( $\text{M}^+-27$ , 0'2%), 59 (32), 45 (12), 43 (100), 41 (13).

*1-(3-Hidroxibutil)ciclohexanol (24dd)*:  $R_f$  0'46 (acetato de etilo);  $\nu$  (líquido) 3746-3036  $\text{cm}^{-1}$  (OH);  $\delta_H$  1'20 (3H, d,  $J = 6'1$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1'25-1'56 [14H, m,  $\text{CHOH}(\text{CH}_2)_2\text{-COH}(\text{CH}_2)_5$ ], 2'66 (2H, s ancho, 2OH), 3'76-3'80 (1H, m,  $\text{CHOH}$ );  $\delta_C$  22'2, 22'3, 25'8, 32'8, 37'1, 37'9 ( $\text{CH}_2$ ), 23'55 ( $\text{CH}_3$ ), 68'35 ( $\text{CHOH}$ ), 71'15 ( $\text{COH}$ );  $m/z$  154 ( $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$ , 0'2%), 99 (38), 98 (13), 81 (43), 79 (10), 71 (11), 69 (15), 67 (14), 58 (18), 57 (22), 56 (16), 55 (100), 45 (16), 44 (13), 43 (66), 42 (22), 41 (50).

#### IV.3.4. Compuestos organolíticos $\gamma$ -nitrogenados.

##### IV.3.4.1. Preparación de los tioéteres $\gamma$ -nitrogenados **27**.

*Preparación de 3-cloro-1-fenilsulfanilpropano (26)*. Sobre una disolución de hidróxido de potasio (1'00 g, 18 mmol) en metanol (40 mL) a 20°C se adicionó tiofenol (1'65 g, 1'54 mL, 15 mmol) gota a gota. Después de 10 min se añadió 1-bromo-3-cloropropano (2'35 g, 1'48 mL, 15 mmol) gota a gota y se mantuvo la agitación durante 1 h a la misma temperatura. Entonces se eliminó el disolvente a presión reducida (15 Torr) y el residuo obtenido se hidrolizó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida (15 Torr) generando un residuo que se purificó por columna cromatográfica (gel de sílice; hexano) rindiendo el compuesto **26** puro. Los datos físicos y espectroscópicos se dan a continuación.

*3-Cloro-1-fenilsulfanilpropano (26)*<sup>172</sup>:  $R_f$  0'32 (hexano);  $v$  (líquido) 3074, 3059, 3019, 3001  $\text{cm}^{-1}$  (C=C-H);  $\delta_H$  2'05 (2H, q,  $J = 6'7$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3'05 (2H, t,  $J = 7'0$ ,  $\text{CH}_2\text{S}$ ), 3'64 (2H, t,  $J = 6'1$ ,  $\text{ClCH}_2$ ), 7'17-7'36 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  30'7 ( $\text{CH}_2\text{S}$ ), 31'6 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 43'3 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 126'2, 128'9, 128'9, 129'5, 135'6 (ArC);  $m/z$  188 [ $\text{M}^+$  ( $^{37}\text{Cl}$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ), 5], 186 [ $\text{M}^+$  ( $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ), 17%], 122 (51), 110 (51), 109 (14), 77 (18), 69 (15), 66 (20), 65 (34), 51 (37), 50 (12), 45 (100), 41 (35).

*Preparación de 3-fenilsulfanil-N-isopropilpropilamina (27a)*. El compuesto **27a** se preparó siguiendo las mismas condiciones de reacción que para el compuesto **17b**, pero utilizando 3-cloro-1-fenilsulfanilpropano (**26**) en lugar de 2-cloro-1-fenilsulfaniletano (**16**). Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos se dan a continuación.

*3-Fenilsulfanil-N-isopropilpropilamina (27a)*:  $R_f$  0'11 (acetato de etilo);  $v$  (líquido) 3382  $\text{cm}^{-1}$  (NH);  $\delta_H$  1'04 [6H, d,  $J = 6'1$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 1'23 (1H, s ancho, NH), 1'82 (2H, q,  $J = 7'2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2'71 (2H, t,  $J = 6'7$ ,  $\text{CH}_2\text{SPh}$ ), 2'69-2'79 [1H, m,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 2'98 (2H, t,  $J = 7'2$ ,  $\text{NHCH}_2$ ), 7'16-7'19 (3H, m, ArH), 7'24-7'35 (2H, m, ArH);  $\delta_C$  22'9 [ $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 29'8 ( $\text{CH}_2\text{SPh}$ ), 31'6 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 46'15 ( $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 48'6 [ $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 125'8, 128'8, 129'05 136'5 (ArC);  $m/z$  109 ( $\text{M}^+$ , 10%), 84 (14), 72 (100), 58 (41), 56 (21), 45 (12), 44 (12), 43 (34), 42 (25) (Encontrado:  $\text{M}^+$ , 209'1236. Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NS}$ : M, 209'1238).

*Tesis Doctoral, 1999*

*Preparación de 4-fenilsulfanil-2-butanamina (27b).* Sobre una disolución de 4-fenilsulfanilbutan-2-ona (1'44 g, 8 mmol, preparada a partir de tiofenol y metil vinil cetona<sup>116</sup>), tamiz molecular de 4Å (1'30 g) y acetato de amonio (6'16 g, 80 mmol) bajo argón a 20°C en metanol (30 mL) se añadió cianoborohidruro de sodio<sup>173</sup> (0'50 g, 8 mmol). La mezcla se mantuvo agitando durante 48 h a la misma temperatura. Después de filtración el disolvente se eliminó a presión reducida (15 Torr) y el residuo resultante se diluyó con agua (5 mL). Se basificó con una disolución de hidróxido de sodio al 15% y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). La fase orgánica se extrajo de nuevo con ácido clorhídrico 1 M (2 x 10 mL) y la fase acuosa obtenida se basificó con hidróxido de sodio y se volvió a extraer con acetato de etilo (3 x 25 mL). Esta segunda fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida (15 Torr) dando lugar al compuesto **27b** puro. Los datos físicos y espectroscópicos se dan a continuación.

*4-Fenilsulfanil-2-butanamina (27b)*<sup>174</sup>:  $R_f$  0'41 (acetato de etilo);  $\nu$  (líquido) 3355, 3266  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ );  $\delta_H$  1'08 (3H, d,  $J = 6'7$ ,  $\text{NH}_2\text{CHCH}_3$ ), 1'19 (2H, s ancho,  $\text{NH}_2$ ), 1'41-1'73 (2H, m,  $\text{NH}_2\text{CHCH}_2$ ), 2'90-3'08 (3H, m,  $\text{NH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 7'13-7'35 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  24'05 ( $\text{CH}_3$ ), 30'6 ( $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 39'05 ( $\text{CH}_2\text{S}$ ), 46'0 ( $\text{CHNH}_2$ ), 125'75, 128'8, 128'95, 136'6 (ArC);  $m/z$  182 ( $\text{M}^+$ , 0'3%), 181 ( $\text{M}^+$ , 4%), 44(100).

#### IV.3.4.2. Preparación de las aminas funcionalizadas 31.

*Procedimiento general.* Sobre una disolución de fenil tioéter funcionalizado **27** (1'0 mmol) en THF (2 mL) se adicionó gota a gota una solución 1'6 M de *n*-butillitio en hexano (0'69 mL, 1'1 mmol) a -78°C y bajo atmósfera de argón. Después de 10 min a dicha temperatura esta disolución se adicionó gota a gota sobre una suspensión verde oscura de litio en polvo (0'10 g, 14'0 mmol) y una cantidad catalítica de DTBB (0'040 g, 0'15 mmol) en THF bajo argón a -78°C. La mezcla se agitó durante 2 h en el caso del compuesto **27a** y 5 h en el caso del compuesto **27b** a la misma temperatura. Entonces se agregó el electrófilo correspondiente (1'1 mmol, 0'5 mL en el caso del óxido de deuterio) a -78°C y se dejó que la temperatura subiera hasta 20°C a lo largo de toda la noche. La mezcla resultante se hidrolizó con agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida (15 Torr) proporcionando un residuo que se purificó por columna cromatográfica (gel de sílice; hexano/acetato de etilo) y/o se recristalizó originando los productos **31** puros. Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos se dan a continuación.

*1-Fenil-4-isopropilaminobutanol (31ab)*:  $R_f$  0'17 (acetato de etilo, alúmina neutra);  $\nu$  (líquido) 3370-3340 (OH), 3372  $\text{cm}^{-1}$  (NH);  $\delta_H$  1'12 [6H, d,  $J = 6'4$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 1'50-1'95 (4H, m,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2'53-2'61 [1H, m,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 2'73-2'85 (2H, m,  $\text{NHCH}_2$ ), 3'76 (2H, s ancho, NH, OH), 4'66 (1H, dd,  $J = 3'1$ , 8'2,  $\text{CHOH}$ ), 2'71 (2H, t,  $J = 6'7$ ,  $\text{CH}_2\text{SPh}$ ), 2'69-2'79 2'98 (2H, t,  $J = 7'17$ ,  $\text{PhNHCH}_2$ ), 7'21-7'38 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  22'3 [ $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 22'5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 27'5 ( $\text{CH}_2\text{CHOH}$ ), 46'9 ( $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 48'7 [ $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 73'45 ( $\text{CHOH}$ ), 125'7, 126'6, 128'05, 145'8 (ArC);  $m/z$  207 ( $M^+$ , 7%), 174 (34), 131 (43), 91 (20), 77 (17), 72 (100), 58 (22), 56 (15), 44 (41), 43 (25), 42 (15) (Encontrado:  $M^+$ , 207'1619. Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NS}$ : M, 207'1623).

*3-Etil-6-isopropilamino-3-hexanol (31ad)*:  $R_f$  0'16 (metanol);  $\nu$  (líquido) 3746-3055 (OH), 3342  $\text{cm}^{-1}$  (NH);  $\delta_H$  0'85 [6H, t,  $J = 7'3$ ,  $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{COH}$ ], 1'07 [6H, d,  $J = 6'1$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 1'45 (2H, q,  $J = 7'3$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COH}$ ), 1'47 (2H, q,  $J = 7'6$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COH}$ ), 1'41-1'55 (4H, m,  $\text{COHCH}_2\text{CH}_2$ ), 1'54 (2H, s ancho, NH, OH), 2'61-2'65 (2H, m,  $\text{NHCH}_2$ ), 2'71-2'85 [1H, m,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ];  $\delta_C$  8'1 [ $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{COH}$ ], 22'65 [ $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 24'2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 31'0 [ $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{COH}$ ], 37'6 [ $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ], 47'7 [ $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 48'7 ( $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 72'85 (COH);  $m/z$  172 ( $M^+ - \text{CH}_3$ , 0'1%), 104 (15), 99 (22), 91 (13), 72 (100), 70 (11), 69 (22), 58 (19), 57 (42), 56 (10), 55 (17), 44 (40), 43 (48).

*1-(3-Isopropilaminopropil)ciclopentanol (31ae)*: p.f. 52°C (pentano/diclorometano);  $R_f$  0'29 (metanol);  $\nu$  (KBr) 3300-3100 (OH), 3255  $\text{cm}^{-1}$  (NH);  $\delta_H$  1'08 [6H, d,  $J = 6'4$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 1'50-1'98 [12H, m,  $(\text{CH}_2)_4\text{COHCH}_2\text{CH}_2$ ], 2'67 (2H, m,  $\text{NHCH}_2$ ), 2'76-2'84 [1H, m,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 3'40 (2H, s ancho, NH, OH);  $\delta_C$  22'5 ( $\text{COHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 24'0 [ $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 26'0 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 39'75 [ $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ], 40'05 [ $\text{COHCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ], 47'4 ( $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 48'7 [ $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 80'4 (COH);  $m/z$  186 ( $M^+ + 1$ , 0'1%), 152 (10), 72 (10), 70 (12), 67 (18), 58 (17), 56 (11), 55 (11), 44 (26), 43 (34), 42 (15) (Encontrado:  $M^+$ , 152'1439. Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{NO} - \text{H}_2\text{O} - \text{CH}_3$ : 152'1439).

*1-(3-Isopropilaminopropil)ciclohexanol (31af)*:  $R_f$  0'21 (acetato de etilo, alúmina neutra);  $\nu$  (líquido) 3450-3100 (OH), 3354  $\text{cm}^{-1}$  (NH);  $\delta_H$  1'09 [6H, d,  $J = 6'4$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 1'10-1'97 [14H, m,  $(\text{CH}_2)_5$ ,  $\text{CHNHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ], 2'63-2'67 (2H, m,  $\text{NHCH}_2$ ), 2'76-2'85 [1H, m,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 3'64 (2H, s ancho, NH, OH);  $\delta_C$  22'3 ( $\text{COHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 22'35 [ $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 23'4 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 26'0 [ $\text{COH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ], 37'45 [ $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ], 37'85 [ $\text{COHCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$ ], 47'4 ( $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 48'65 [ $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 69'6 (COH);  $m/z$  182 ( $M^+ - \text{H}_2\text{O}$ , 2%), 86 (10), 85 (20), 81 (16), 72 (100), 70 (15), 67 (11), 58 (20), 56 (13), 55 (12), 44 (24), 43 (20), 42 (13).

*6-Amino-2,2-dimetil-3-heptanol (mezcla de diastereoisómeros) (31ba)*:  $R_f$  0'29 (metanol);  $\nu$  (líquido) 3600-3050 (OH), 3347, 3285  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ );  $\delta_H$  0'90 [9H, s,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 1'10 (3H, d,  $J = 6'4$ ,  $\text{NH}_2\text{CHCH}_3$ ), 1'14 (3H, d,  $J = 6'4$ ,  $\text{NH}_2\text{CHCH}_3$ ), 1'25-1'77 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2'87 (3H, s ancho, OH,  $\text{NH}_2$ ), 3'11-3'13 (1H, m,  $\text{CHNH}_2$ ), 3'15 (1H, d,  $J = 1'5$ ,  $\text{CHOH}$ ), 3'16 (1H, d,  $J = 1'2$ ,  $\text{CHOH}$ );  $\delta_C$  23'3 ( $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 25'8, 25'9 [ $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 27'4, 29'9 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHNH}_2$ ), 34'8, 34'9 ( $\text{CH}_2\text{CHNH}_2$ ), 36'6, 37'8 [ $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 46'1, 48'15 ( $\text{CHNH}_2$ ), 79'4, 80'0 (COH);  $m/z$  159 ( $\text{M}^+$ , 0'2%), 85 (18), 57 (19), 56 (11), 44 (100), 43 (26), 42 (12), 41 (26) (Encontrado:  $\text{M}^+$ , 159'1617. Calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{21}\text{NO}$ :159'1623).

*4-Amino-1-fenil-1-pentanol (31bb)*:  $R_f$  0'31 (metanol);  $\nu$  (líquido) 3700-3000 (OH), 3353, 3283  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ );  $\delta_H$  1'05 (3H, d,  $J = 6'4$ ,  $\text{NH}_2\text{CHCH}_3$ ), 1'08 (3H, d,  $J = 6'4$ ,  $\text{NH}_2\text{CHCH}_3$ ), 1'18-1'53 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CHNH}_2$ ), 1'72-1'88 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CHOH}$ ), 2'83-2'93 (1H, m,  $\text{CHNH}_2$ ), 3'04 (3H, s ancho, OH,  $\text{NH}_2$ ), 4'58-4'67 (1H, m,  $\text{CHOH}$ ), 7'21-7'36 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  23'8, 25'05 ( $\text{CH}_3\text{CHNH}_2$ ), 35'2, 35'9, 36'55, 37'6 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 46'55, 47'4 ( $\text{CHNH}_2$ ), 73'35, 74'05 ( $\text{CHOH}$ ), 125'7, 125'7, 126'75, 126'8, 128'1, 145'5, 145'6 (ArC);  $m/z$  179 ( $\text{M}^+$ , 0'4%), 57 (10), 44(100) (Encontrado:  $\text{M}^+$ , 179'1314. Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}$ : 179'1310).

*5-Amino-2-metil-2-hexanol (31be)*<sup>175</sup>:  $R_f$  0'33 (metanol);  $\nu$  (líquido) 3685-3038 (OH), 3256  $\text{cm}^{-1}$  (NH);  $\delta_H$  1'12 (3H, d,  $J = 6'4$ ,  $\text{NH}_2\text{CHCH}_3$ ), 1'21 [6H, s,  $(\text{CH}_3)_2\text{COH}$ ], 1'22-1'70 (4H, m,  $\text{COHCH}_2\text{CH}_2$ ), 2'54 (3H, s ancho, OH,  $\text{NH}_2$ ), 2'87-2'96 (1H, m,  $\text{CHNH}_2$ );  $\delta_C$  24'7 ( $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 29'2, 29'8 [ $(\text{CH}_3)_2\text{COH}$ ], 34'1 ( $\text{CH}_2\text{CHNH}_2$ ), 40'7 ( $\text{CH}_2\text{COH}$ ), 47'55 ( $\text{CHNH}_2$ ), 69'6 (COH);  $m/z$  116 ( $\text{M}^+-\text{CH}_3$ , 0'4%), 113 ( $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$ , 0'2%), 44 (100), 43 (36).

*1-(3-Aminobutil)ciclohexanol (31bf)*:  $R_f$  0'36 (metanol);  $\nu$  (líquido) 3690-3075 (OH), 3403, 3372  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ );  $\delta_H$  1'11 (3H, d,  $J = 6'4$ ,  $\text{NH}_2\text{CHCH}_3$ ), 1'12-1'70 [14H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COH}(\text{CH}_2)_5$ ], 2'31 (3H, s ancho, OH,  $\text{NH}_2$ ), 2'87-2'92 (1H, m,  $\text{CHNH}_2$ );  $\delta_C$  22'25, 22'3 ( $\text{COHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 24'8 ( $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 25'95 [ $\text{COH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ], 32'75 ( $\text{CH}_2\text{CHNH}_2$ ), 37'45, 38'0 [ $\text{COHCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$ ], 41'9 ( $\text{CH}_2\text{COH}$ ), 47'6 ( $\text{CHNH}_2$ ), 70'1 (COH);  $m/z$  156 ( $\text{M}^+-\text{CH}_3$ , 0'6%), 153 ( $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$ , 0'4%), 57 (19), 55 (17), 44 (100), 43 (16), 42 (11), 41 (16).

## IV.4. PARTE EXPERIMENTAL DEL CAPITULO 3.

IV.4.1. Preparación de los compuestos **36** a partir del fenil vinil tioéter **32**.

*Procedimiento general.* Sobre una disolución 1'6 M de *n*-butilitio en hexano (0'75 mL, 1'2 mmol) y tetrametiletilendiamina (0'12 g, 0'15 mL, 1 mmol) en THF (3 mL) a -78°C y bajo argón se añadió gota a gota el fenil vinil tioéter (0'14 g, 0'12 mL, 1 mmol). Se mantuvo la agitación durante 30 min al tiempo que la temperatura alcanzó los 20°C. Seguidamente se adicionó el electrófilo correspondiente (1'2 mmol) a -70°C. A los 5 min la mezcla anterior se añadió sobre una suspensión verde oscura de litio en polvo (0'10 g, 14'0 mmol) y una cantidad catalítica de DTBB (0'03 g, 0'11 mmol) en THF bajo argón y a -78°C. La mezcla se agitó durante 1 h a dicha temperatura. A continuación se adicionó el segundo electrófilo (1'2 mmol) a la misma temperatura. Al cabo de 10 min se hidrolizó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó a presión reducida (15 Torr) y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; hexano/acetato de etilo) y/o se recrystalizó originando los productos **36** puros. Los datos físicos y espectroscópicos se dan a continuación.

*2,2,6-Trimetil-4-metilen-3,5-heptanodiol (36aa):*  $R_f$  0'27 (hexano/acetato de etilo: 2/1);  $\nu$  (líquido) 3711-3046  $\text{cm}^{-1}$  (OH);  $\delta_H$  1'00 [9H, s,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 1'42 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{COH}$ ), 1'43 (1H, s,  $\text{CH}_3\text{COH}$ ), 2'40, 2'53 (2H, 2s ancho, 2OH), 4'11 (1H, s,  $\text{CHOH}$ ), 5'13, 5'19 (2H, 2s,  $\text{CH}_2=\text{C}$ );  $\delta_C$  27'0 [ $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 30'7, 31'6 [ $(\text{CH}_3)_2\text{COH}$ ], 35'85 [ $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 74'0 (COH), 79'3 (CHOH), 111'6 ( $\text{CH}_2=\text{C}$ ), 156'6 ( $\text{CH}_2=\text{C}$ );  $m/z$  172 ( $\text{M}^+$ , 19%), 171 ( $\text{M}^+-1$ , 100%), 157 ( $\text{M}^+-15$ , 15%), 155 (14), 127 (11), 115 (10), 113 (55), 98 (17), 83 (18), 77 (18), 75 (65), 59 (31), 57 (40), 55 (14), 47 (12), 45 (19), 43 (44), 41 (53), 40 (22).

*2-(1-Hidroxiciclopentil)-4,4-dimetil-1-penten-3-ol (36ab):* p.f. 78-79°C (pentano/diclorometano);  $R_f$  0'23 (hexano/acetato de etilo: 3/1);  $\nu$  (KBr) 3598-3097  $\text{cm}^{-1}$  (OH);  $\delta_H$  1'00 [9H, s,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 1'69-1'89 [8H, m,  $(\text{CH}_2)_4$ ], 2'25 (2H, s ancho; 2OH), 4'04 (1H, s,  $\text{CHOH}$ ), 5'19 (1H, s,  $\text{CHH}=\text{C}$ ), 5'27 (1H, s,  $\text{CHH}=\text{C}$ );  $\delta_C$  23'25 ( $\text{CH}_2$ ), 23'3 ( $\text{CH}_2$ ), 26'95 [ $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 35'8 [ $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 40'0 ( $\text{CH}_2$ ), 41'0 ( $\text{CH}_2$ ), 79'3 (CHOH), 85'0 (COH), 111'85 ( $\text{CH}_2=\text{C}$ ), 155'0 ( $\text{CH}_2=\text{C}$ );  $m/z$  180 ( $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$ , 2%), 141 (20), 124 (38), 123 (22), 109 (17), 105 (12), 95 (44), 93 (12), 91 (14), 85 (11), 81 (16), 79 (18), 77 (12), 67 (39), 66 (24), 57 (90), 55 (32), 53 (12), 44 (15), 43 (57), 41 (100).



Tesis Doctoral, 1999

*2-(1-Hidroxiciclohexil)-4,4-dimetil-2-penten-3-ol (36ac)*:  $R_f$  0'45 (hexano/acetato de etilo: 3/1);  $\nu$  (líquido) 3696-3049  $\text{cm}^{-1}$  (OH);  $\delta_H$  0'99 [9H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 1'55-1'77 [10H, m,  $\text{COH}(\text{CH}_2)_5$ ], 2'17 (2H, s ancho, 2OH), 4'10 (1H, s,  $\text{CHOH}$ ), 5'17, 5'19 (2H, 2s,  $\text{CH}_2=\text{C}$ );  $\delta_C$  21'75, 21'8 ( $\text{COHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 25'4 [ $\text{COH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ], 27'05 [ $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 35'8, 37'55 [ $\text{COHCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$ ], 38'3 [ $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 74'6 (COH), 79'05 (CHOH), 111'85 ( $\text{CH}_2=\text{C}$ ), 157'4 ( $\text{CH}_2=\text{C}$ );  $m/z$  212 ( $\text{M}^+$ , 0'51%), 155 (17), 138 (38), 137 (24), 123 (12), 119 (13), 113 (15), 110 (11), 109 (28), 99 (24), 98 (34), 97 (14), 96 (13), 95 (34), 91 (20), 85 (17), 83 (17), 81 (38), 80 (15), 79 (29), 71 (27), 70 (20), 69 (24), 67 (32), 58 (11), 57 (100), 56 (15), 55 (70), 53 (15), 43 (90), 42 (28).

*1-Fenil-2-(1-hidroxiisopropil)-2-propen-1-ol (36ba)*:  $R_f$  0'27 (hexano/acetato de etilo: 2/1);  $\nu$  (líquido) 3400-3050  $\text{cm}^{-1}$  (OH);  $\delta_H$  1'37, 1'43 [6H, 2s,  $(\text{CH}_3)_2\text{COH}$ ], 2'92 (2H, s ancho, 2OH), 4'84, 5'16, 5'51 (3H, 3s,  $\text{CHOH}$ ,  $\text{CH}_2=\text{C}$ ), 7'25-7'40 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  30'8, 30'85 [ $(\text{CH}_3)_2\text{COH}$ ], 74'1 (COH), 74'8 (CHOH), 112'5 ( $\text{CH}_2=\text{C}$ ), 125'6, 126'7, 127'35, 128'2, 142'7 (ArC), 156'4 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ );  $m/z$  174 ( $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$ , 3'5%), 107 (11), 105 (15), 85 (20), 79 (11), 77 (18), 71 (33), 69 (14), 57 (68), 56 (13), 55 (27), 51 (12), 44 (44), 43 (100), 42 (12).

*1-Fenil-2-(1-hidroxiciclopentil)-2-propen-1-ol (36bb)*: p.f. 80-81°C (pentano/diclorometano);  $R_f$  0'21 (hexano/acetato de etilo: 3/1);  $\nu$  (KBr) 3611-3112  $\text{cm}^{-1}$  (OH);  $\delta_H$  1'64-1'84 (8H, m, 4  $\text{CH}_2$ ), 2'48 (1H, s ancho, OH), 3'43 (1H, s ancho, OH), 4'88, 5'21, 5'47 (3H, 3s,  $\text{CHOH}$ ,  $\text{CH}_2=\text{C}$ ), 7'06-7'39 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  22'9 ( $\text{CH}_2$ ), 23'1 ( $\text{CH}_2$ ), 40'0 (2 $\text{CH}_2$ ), 75'7 (COH), 84'75 (CHOH), 112'5 ( $\text{CH}_2=\text{C}$ ), 126'7, 127'35, 128'0, 128'2, 142'7 (ArC), 154'4 ( $\text{CH}_2=\text{C}$ );  $m/z$  218 ( $\text{M}^+$ , 84%), 200 ( $\text{M}^+-18$ , 19%), 199 (35), 185 (15), 171 (10), 154 (19), 141 (10), 129 (21), 128 (11), 117 (11), 116 (14), 115 (29), 110 (10), 109 (100), 107 (16), 105 (25), 104 (13), 91 (19), 82 (11), 81 (14), 80 (10), 79 (61), 78 (12), 77 (66), 69 (19), 67 (15), 66 (11), 65 (61), 57 (13), 55 (37), 53 (11), 52 (12), 51 (32), 50 (14), 45 (11), 44 (37), 43 (29), 42 (14), 41 (45).

*1-Fenil-2-(1-hidroxiciclohexil)-2-propen-1-ol (36bc)*:  $R_f$  0'45 (hexano/acetato de etilo: 2/1);  $\nu$  (líquido) 3365-3060  $\text{cm}^{-1}$  (OH);  $\delta_H$  1'17-2'14 [10H, m,  $\text{COH}(\text{CH}_2)_5$ ], 2'33, 3'57 (2H, 2s ancho, 2OH), 4'89, 5'18, 5'49 (3H, 3s,  $\text{CHOH}$ ,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 7'22-7'39 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  21'8 ( $\text{COHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 25'4 [ $\text{COH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ], 37'95 [ $\text{COHCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$ ], 74'75, 74'85 (COH,  $\text{CHOH}$ ), 113'05 ( $\text{CH}_2=\text{C}$ ), 126'6, 127'2, 128'1, 128'3, 128'4, 142'9 (ArC), 156'7 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ );  $m/z$  214 ( $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$ , 61%), 213 (42), 196 (38), 185 (16), 183 (13), 181 (18), 171 (20), 168 (13), 167 (23), 165 (13), 158 (35), 157 (10), 155 (12), 153 (14), 145 (12), 143 (24), 141 (25), 131 (11), 130 (21), 129 (37), 128

(19), 118 (13), 117 (30), 116 (64), 115 (64), 108 (19), 107 (33), 105 (64), 104 (18), 95 (15), 93 (30), 91 (44), 89 (11), 83 (12), 81 (49), 80 (17), 79 (100), 78 (21), 77 (92), 69 (16), 67 (21), 65 (18), 63 (11), 57 (10), 55 (75), 53 (24), 52 (13), 51 (35), 44 (47), 43 (51), 42 (25).

*1-[1-(1-Hidroxi-1-metiletil)vinil]ciclohexanol (36ca)*:  $R_f$  0'31 (hexano/acetato de etilo: 3/1);  $\nu$  (líquido) 3730-3036  $\text{cm}^{-1}$  (OH);  $\delta_H$  1'47 [6H, s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1'53-1'68 (8H, m, 3CH<sub>2</sub>, 2CHH), 1'92-1'96 (2H, m, 2CHH), 3'33, 3'38 (2H, s ancho, 2OH), 4'90 (1H, s, C=CHH), 4'96 (1H, s, C=CHH);  $\delta_C$  21'8 (CH<sub>2</sub>), 25'5 (CH<sub>2</sub>), 32'4 (CH<sub>3</sub>), 39'15 (CH<sub>2</sub>), 75'6 (COH), 76'4 (COH), 108'4 (C=CH<sub>2</sub>), 160'85 (C=CH<sub>2</sub>);  $m/z$  184 (M<sup>+</sup>, 0'5%), 166 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O, 18%), 151 (24), 123 (28), 110 (44), 109 (46), 99 (10), 95 (24), 93 (13), 91 (11), 82 (16), 81 (29), 79 (16), 69 (17), 68 (18), 67 (40), 59 (15), 54 (50), 53 (13), 43 (100), 42 (22), 41 (60).

*1-[1-(1-Hidroxiciclopentil)vinil]ciclohexanol (36cb)*: p.f. 75-76°C (pentano/diclorometano);  $R_f$  0'50 (hexano/acetato de etilo: 3/1);  $\nu$  (KBr) 3619-3025  $\text{cm}^{-1}$  (OH);  $\delta_H$  1'54-1'69, 1'83-1'92 (18H, 2m, 9CH<sub>2</sub>), 3'14 (2H, s ancho 2OH), 4'89 (1H, s, CHH=C), 5'04 (1H, s; CHH=C);  $\delta_C$  21'9, 23'3, 25'4, 39'9, 40'8 (9CH<sub>2</sub>), 76'3 (COH), 107'9 (CH<sub>2</sub>=C), 159'5 (CH<sub>2</sub>=C);  $m/z$  192 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O, 26%), 163 (31), 150 (14), 149 (60), 145 (14), 136 (13), 135 (31), 131 (26), 121 (15), 117 (11), 108 (14), 107 (21), 105 (12), 99 (11), 95 (19), 94 (16), 93 (32), 91 (33), 83 (14), 81 (33), 80 (12), 79 (62), 77 (25), 69 (13), 67 (43), 65 (14), 57 (13), 55 (78), 53 (20), 43 (61), 42 (23), 41 (100).

*1-[1-(1-Hidroxiciclohexil)vinil]ciclohexanol (36cc)*: p.f. 109-110°C (pentano/diclorometano);  $R_f$  0'38 (hexano/acetato de etilo: 5/1);  $\nu$  (KBr) 3664-3026  $\text{cm}^{-1}$  (OH);  $\delta_H$  1'11-1'31, 1'51-1'69, 1'91-1'95 (20H, 3m, 10CH<sub>2</sub>), 3'44 (2H, s ancho; 2OH), 4'95 (2H, s, CH<sub>2</sub>=C);  $\delta_C$  21'8, 25'5, 39'2 (10CH<sub>2</sub>), 76'4 (COH), 108'6 (CH<sub>2</sub>=C), 161'4 (CH<sub>2</sub>=C);  $m/z$  206 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O, 33%), 163 (51), 150 (26), 149 (100), 145 (18), 135 (10), 131 (13), 122 (11), 121 (15), 108 (13), 107 (20), 95 (100), 93 (27), 91 (22), 83 (12), 81 (36), 80 (11), 79 (44), 77 (16), 69 (16), 67 (27), 55 (67), 53 (19), 43 (51), 42 (21), 41 (86), 40 (10).

#### IV.4.2. Preparación de los fenil vinil tioéteres 37.

*Procedimiento general.* Sobre una disolución de **32** (0'26 g, 0'23 mL, 2 mmol) y tetrametiletilendiamina (0'19 g, 0'25 mL, 2 mmol) en THF (2 mL) bajo argón a  $-78^{\circ}\text{C}$  se adicionó gota a gota una disolución 1'6 M de *n*-butillitio en hexano (1'25 mL, 2'1 mmol). Se mantuvo la agitación durante 30 min a dicha temperatura. La mezcla anterior se hidrolizó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó a presión reducida (15 Torr) y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; hexano/acetato de etilo) proporcionando los productos **37** puros. Los datos físicos y espectroscópicos para estos compuestos se dan a continuación.

*1-Fenil-2-fenilsulfanil-2-propen-1-ol (37b):*  $R_f$  0'33 (hexano/acetato de etilo: 5/1);  $\nu$  (líquido) 3737-3069  $\text{cm}^{-1}$  (OH);  $\delta_{\text{H}}$  2'46 (1H, d,  $J = 4'0$ , OH), 5'14 (1H, s, CHH=C), 5'24 (1H, d,  $J = 4'0$ , CHOH), 5'60 (1H, s, CHH=C), 7'28-7'39 (10H, m, ArH);  $\delta_{\text{C}}$  76'1 (CHOH), 115'1 (CH<sub>2</sub>=C), 125'9, 126'7, 127'4, 127'9, 128'4, 129'2, 132'7, 132'9, 141'0 (ArC), 148'05 (CH<sub>2</sub>=C);  $m/z$  242 (M<sup>+</sup>, 37%), 137 (10), 136 (47), 135 (100), 134 (10), 115 (19), 110 (12), 107 (31), 105 (24), 91 (71), 79 (63), 78 (15), 77 (76), 65 (19), 59 (10), 58 (11), 55 (17), 51 (49), 50 (15).

*1-(1-Fenilsulfanilvinil)ciclohexanol (37c):*  $R_f$  0'45 (hexano/acetato de etilo: 3/1);  $\nu$  (líquido) 3697-3086  $\text{cm}^{-1}$  (OH);  $\delta_{\text{H}}$  1'18-1'85 (11H, m, 5CH<sub>2</sub>, OH), 4'79 (1H, s, CHH=C), 5'50 (1H, s, CHH=C), 7'25-7'36 (3H, m, ArH), 7.44-7'48 (2H, m, ArH);  $\delta_{\text{C}}$  21'9, 22'25, 25'4, 36'8, 37'4 (5CH<sub>2</sub>), 74'6 (COH), 111'55 (CH<sub>2</sub>=C), 127'8, 129'2, 133'35, 134'0 (ArC), 155'0 (CH<sub>2</sub>=C);  $m/z$  234 (M<sup>+</sup>, 37%), 137 (15), 136 (71), 135 (100), 110 (17), 109 (12), 99 (21), 91 (44), 81 (469), 79 (14), 77 (17), 65 (15), 59 (11), 55 (36), 53 (12), 51 (17), 45 (100), 43 (31), 41 (41).

*1-(1-Fenilsulfanilvinil)ciclopentanol (37d):*  $R_f$  0'31 (hexano/acetato de etilo: 5/1);  $\nu$  (líquido) 3737-3131  $\text{cm}^{-1}$  (OH);  $\delta_{\text{H}}$  1'72-2'07 (9H, m, 4CH<sub>2</sub>, OH), 4'80 (1H, s, CHH=C), 5'54 (1H, s, CHH=C), 7'25-7'36 (3H, m, ArH), 7'46-7'49 (2H, m, ArH);  $\delta_{\text{C}}$  23'6 [CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>], 36'6 [CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>], 84'6 (COH), 111'55 (CH<sub>2</sub>=C), 127'9, 129'2, 133'3, 133'7 (ArC), 152'25 (CH<sub>2</sub>=C);  $m/z$  220 (M<sup>+</sup>, 40%), 137 (12), 136 (57), 135 (100), 111 (54), 110 (79), 109 (18), 93 (12), 92 (10), 91 (88), 85 (28), 83 (12), 81 (15),

78 (10), 77 (40), 69 (13), 67 (45), 66 (18), 65 (34), 59 (20), 58 (15), 57 (17), 55 (51), 53 (16), 51 (32), 45 (20), 43 (45), 42 (10), 41 (75).

#### IV.4.3. Preparación de los compuestos **36** a partir de los fenil vinil tioéteres **37**.

*Procedimiento general.* A una disolución de fenil vinil tioéter funcionalizado **37** (1 mmol) en THF (2 mL) bajo argón a  $-78^{\circ}\text{C}$  se adicionó gota a gota una solución 1'6 M de *n*-butillitio en hexano (0'63 mL, 1 mmol) gota a gota. La mezcla anterior se añadió sobre una suspensión verde oscura de litio en polvo (0'10 g, 14'0 mmol) y una cantidad catalítica de DTBB (0'03 g, 0'11 mmol) en THF bajo argón y a  $-78^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se agitó durante 1 h a dicha temperatura. A continuación se adicionó el electrófilo (1 mmol). Se hidrolizó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó a presión reducida (15 Torr) y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; hexano/acetato de etilo) y/o se recristalizó originando los productos **36** puros. Los datos físicos y espectroscópicos de los nuevos compuestos se dan a continuación.

*1,3-Difenil-2-metilen-1,3-propanodiol (36bd).* Primer isómero:  $R_f$  0'11 (hexano/acetato de etilo: 3/1);  $\nu$  (líquido) 3677-3112  $\text{cm}^{-1}$  (OH);  $\delta_H$  2'65 (2H, s ancho, 2OH), 5'14, 5'19 (4H, 2s, 2CH,  $\text{CH}_2=\text{C}$ ), 7'20-7'36 (10H, m, ArH);  $\delta_C$  75'4 (2CHOH), 114'5 ( $\text{CH}_2=\text{C}$ ), 126'6, 128'1, 128'4, 141'7 (ArC), 151'6 ( $\text{CH}_2=\text{C}$ );  $m/z$  179 (0'14%), 79 (11), 77 (12), 71 (100), 44 (15), 43 (46), 41 (15). Segundo isómero: p.f. 66-67 $^{\circ}\text{C}$  (pentano/diclorometano);  $R_f$  0'18 (hexano/acetato de etilo: 3/1);  $\nu$  (KBr) 3597-3110  $\text{cm}^{-1}$  (OH);  $\delta_H$  2'84 (2H, s ancho, 2OH), 5'09, 5'25 (4H, 2s, 2CH,  $\text{CH}_2=\text{C}$ ), 7'18-7'34 (10H, m, ArH);  $\delta_C$  75'0 (2CHOH), 114'2 ( $\text{CH}_2=\text{C}$ ), 126'6, 127'7, 128'35, 141'65 (ArC), 152'7 ( $\text{CH}_2=\text{C}$ );  $m/z$  222 ( $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$ , 41%), 221 (41), 161 (10), 131 (21), 117 (14), 116 (51), 115 (61), 107 (33), 105 (79), 91 (17), 79 (71), 78 (20), 77 (100), 55 (36), 53 (10), 51 (40), 50 (12), 44 (23), 43 (14).

*Acido 2-(1-hidroxiciclohexil)propenoico (36cd):* p.f. 81-82 $^{\circ}\text{C}$  (pentano/diclorometano);  $R_f$  0'19 (hexano/acetato de etilo: 1/1);  $\nu$  (KBr) 3700-2205  $\text{cm}^{-1}$  (OH, COOH);  $\delta_H$  1'25-1'91 [11H, m, ( $\text{CH}_2$ )<sub>5</sub>, COH], 5'85 (1H, s,  $\text{CHH}=\text{C}$ ), 6'35 (1H, s,  $\text{CHH}=\text{C}$ ), 9'50 (1H, s ancho, COOH);  $\delta_C$  21'55, 25'5, 35'95 [( $\text{CH}_2$ )<sub>5</sub>], 72'25 (COH), 125'9 ( $\text{CH}_2=\text{C}$ ), 145'35 ( $\text{CH}_2=\text{C}$ ), 171'8 (COOH);  $m/z$  152 ( $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$ , 26%), 127 (21), 124 (20), 110 (21), 109 (73), 107 (16), 99 (11), 97 (15), 96 (44), 95 (11), 91 (16), 83 (12), 82 (13), 81 (36), 79 (28), 77 (22), 70 (10), 69 (18), 68 (30), 67 (24), 57 (12), 55 (100), 54 (40), 53 (32), 51 (15), 45 (13), 44 (31), 43 (45), 42 (29), 41 (76).

#### IV.4.4. Preparación del bis(fenilsulfanil)metano.

Una mezcla de tiofenol (2'20 g, 2'05 mL, 20 mmol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (3'05 g, 3'00 mL, 20 mmol) y diclorometano (40 mL) se agitó durante 12 h a 20°C. La mezcla resultante se lavó con ácido clorhídrico 1 M (2 x 20 mL) y seguidamente la fase orgánica se volvió a lavar con una disolución de hidróxido de sodio al 15%. Esta fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó a presión reducida (15 Torr) y se purificó por recristalización rindiendo el producto **38** puro como un sólido incoloro.

*Bis(fenilsulfanil)metano (38)*<sup>176</sup>: p.f. 35-36°C (pentano/diclorometano);  $R_f$  0'34 (hexano);  $\nu$  (líquido) 3072, 3057, 3018, 3002  $\text{cm}^{-1}$  (C=C-H);  $\delta_H$  4'33 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 7'19-7'32 (6H, m, ArH), 7'38-7'43 (4H, m, ArH);  $\delta_C$  40'55 ( $\text{CH}_2$ ), 127'1, 128'95, 130'65, 134'95 (ArC);  $m/z$  232 ( $\text{M}^+$ , 18%), 123 (100), 110 (23), 109 (14), 77 (21), 66 (11), 65 (13), 51 (26), 45 (88), 44 (16).

#### IV.4.5. Preparación de los dioles **43** a partir del bis(fenilsulfanil)metano (**38**).

*Procedimiento general.* Sobre una disolución de bis(fenilsulfanil)metano (0'23 g, 1mmol) en THF (2 mL) bajo argón a 0°C se añadió gota a gota una solución 1'6 M de *n*-butillitio en hexano (0'63 mL, 1 mmol). Se agitó 15 min a 20°C. A continuación se enfrió la mezcla anterior a -40°C y se le agregó el compuesto carbonílico correspondiente gota a gota (1 mmol). La mezcla de reacción se añadió sobre una suspensión verde oscura de litio en polvo (0'10 g, 14'0 mmol) y una cantidad catalítica de DTBB (0'03 g, 0'11 mmol) en THF bajo argón y a -78°C. La mezcla se agitó durante 1 h a dicha temperatura. Seguidamente se adicionó el segundo compuesto carbonílico gota a gota (1 mmol). Se hidrolizó al cabo de 10 min con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó a presión reducida (15 Torr) y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; hexano/acetato de etilo) y/o se recristalizó originando los productos **43** puros. Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos se dan a continuación.

*4-Fenilsulfanil-2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptanodiol (mezcla de diastereoisómeros) (43ab)*: p.f. 121-124°C (pentano/diclorometano);  $R_f$  0'55 (hexano/acetato de etilo: 5/1);  $\nu$  (KBr) 3689-3036  $\text{cm}^{-1}$  (OH);  $\delta_H$  0'84, 0'97, 1'12 [18H, 3s,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 2'93 (1H, d, *J*

Parte Experimental

= 4'3, CH), 3'23 (1H, d,  $J = 3'7$ , CH), 3'35 (1H, d,  $J = 4'9$ , CH), 3'36 (1H, d,  $J = 4'3$ , CH), 3'60-3'72 (3H, m, SCH, 2OH), 4'05 (1H, d,  $J = 3'7$ , SCH), 7'23-7'33 (3H, m, ArH), 7'41-7'45 (2H, m, ArH);  $\delta_C$  26'7, 27'2, 27'6 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 35'8, 36'0 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 49'8, 52'9 (CHS), 76'8, 83'2, 84'4 (CHOH), 127'1, 127'5, 129'0, 129'0, 132'4, 132'6 (ArC);  $m/z$  278 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O, 0'62%), 193 (14), 192 (92), 177 (74), 153 (20), 135 (10), 123 (22), 111 (19), 110 (22), 109 (13), 83 (58), 73 (13), 69 (21), 65 (11), 57 (84), 55 (24), 45 (36), 43 (47), 41 (100), 40 (11).

*3-Fenilsulfanil-2,4-dimetil-2,4-pentanodiol (43bd)*: p.f. 92-93°C (pentano/diclorometano);  $R_f$  0'31 (hexano/acetato de etilo: 2/1);  $\nu$  (KBr) 3550-3040 cm<sup>-1</sup> (OH);  $\delta_H$  1'43 (6H, s, 2CH<sub>3</sub>), 1'50 (6H, s, 2CH<sub>3</sub>), 3'27 (1H, s, CHS), 3'97 (2H, s ancho, 2OH), 7'16-7'29 (3H, m, ArH), 7'43-7'46 (2H, m, ArH);  $\delta_C$  27'2, 27'2 (2CH<sub>3</sub>), 32'2 (2CH<sub>3</sub>), 68'45 (CHS), 76'75 (COH), 126'5, 129'1, 129'8, 138'0 (ArC);  $m/z$  222 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O, 0'5%), 164 (52), 149 (18), 110 (12), 91 (15), 65 (11), 59 (28), 58 (10), 56 (10), 55 (50), 53 (13), 51 (15), 45 (35), 44 (16), 43 (100), 41 (26).

*4-Etil-3-fenilsulfanil-2-metil-2,4-hexanodiol (43cd)*: p.f. 71-73°C (pentano/diclorometano);  $R_f$  0'33 (hexano/acetato de etilo: 5/1);  $\nu$  (KBr) 3567-3032 cm<sup>-1</sup> (OH);  $\delta_H$  0'87, 0'92 [6H, 2t,  $J = 7'4$ , (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C], 1'40, 1'50 [6H, 2s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C], 1'77, 1'92 [4H, 2q,  $J = 7'4$ , (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C], 3'08, 3'68 (2H, 2s ancho, 2OH), 3'46 (1H, s, CHS), 7'18-7'30 (3H, m, ArH), 7'43-7'47 (2H, m, ArH);  $\delta_C$  7'6, 8'1 [(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C], 28'05, 31'65 [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C], 29'8, 30'65 [(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)CH], 65'95 (CHS), 76'6, 79'1 (2COH), 126'4, 129'0, 129'9, 137'9 (ArC);  $m/z$  232 (M<sup>+</sup>-2H<sub>2</sub>O, 3%), 192 (45), 164 (24), 163 (11), 149 (11), 135 (13), 123 (14), 110 (42), 109 (13), 91 (14), 83 (16), 81 (20), 79 (13), 69 (10), 67 (12), 65 (15), 59 (31), 57 (29), 55 (60), 53 ((15), 51 (12), 45 824), 44 (11), 43 (100), 41 (46).

*3,5-Dietil-4-fenilsulfanil-3,5-heptanodiol (43ce)*: p.f. 92-93°C (pentano/diclorometano);  $R_f$  0'35 (hexano/acetato de etilo: 5/1);  $\nu$  (KBr) 3531-3023 cm<sup>-1</sup> (OH);  $\delta_H$  0'87, 0'89 (12H, 2t,  $J = 7'3$ , 4CH<sub>3</sub>), 1'68-2'02 (8H, m, 4CH<sub>2</sub>), 2'97 (2H, s, 2OH), 3'66 (1H, s, CHS), 7'17-7'30 (3H, m, ArH), 7'46-7'51 (2H, m, ArH);  $\delta_C$  7'6, 8'35 (4CH<sub>3</sub>), 30'3, 30'4 (4CH<sub>2</sub>), 64'85 (CHS), 78'45 (COH), 126'6, 129'0, 130'35, 137'8 (ArC);  $m/z$  278 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O, 0'15%), 193 (16), 192 (100), 177 (10), 163 (19), 135 (18), 110 (27), 109 (10), 91 (12), 83 (20), 65 (11), 57 (44), 55 (59), 53 (11), 45 (20), 43 (18), 41 (44) (Encontrado: C, 68'91; H, 9'73; S, 9'70. C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>SO<sub>2</sub> Calculado para: C, 68'88; H, 9'53; S, 10'79).

Tesis Doctoral, 1999

*1-(1-Fenilsulfanil-2-hidroxi-3-metilbutil)ciclohexanol (43da)*. Primer isómero: p.f. 153-154°C (pentano/diclorometano);  $R_f$  0'30 (hexano/acetato de etilo: 5/1);  $\nu$  (KBr) 3588-3074  $\text{cm}^{-1}$  (OH);  $\delta_H$  0'69, 0'97 [6H, 2d,  $J = 7'3$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 1'55-1'68 (8H, m, 4 $\text{CH}_2$ ), 1'85-1'89 (1H, m, CHHOH), 2'13-2'24 (1H, m, CHHOH), 2'45 [1H, heptete de d,  $J = 2'4$ , 6'7,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 3'13 (1H, d,  $J = 9'8$ , CHSPh), 3'21 (1H, s ancho, OH), 3'62 (1H, s ancho, OH), 3'85 (1H, d,  $J = 9'8$ , CHOH), 7'15-7'30 (3H, m, ArH), 7'40-7'48 (2H, m, ArH);  $\delta_C$  20'6, 21'45 (2 $\text{CH}_2$ ), 21'5 [( $\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 25'6, 32'1, 36'95 (2 $\text{CH}_2$ ), 29'95 [ $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 61'1 (CHS), 76'35 (COH), 78'1 (CHOH), 126'45, 129'0, 130'2, 130'97, 137'05 (ArC);  $m/z$  294 ( $\text{M}^+$ , 0'20%), 204 (11), 179 (13), 178 (100), 163 (27), 110 (42), 99 (14), 95 (10), 91 (12), 81 (24), 79 (12), 77 (11), 71 (12), 69 (77), 67 (11), 55 (40), 45 (20), 43 (55), 41 (54). Segundo isómero : p.f. 93-94°C (pentano/diclorometano);  $R_f$  0'29 (hexano/acetato de etilo: 5/1);  $\nu$  (KBr) 3588-3074  $\text{cm}^{-1}$  (OH);  $\delta_H$  0'67, 1'03 [6H, 2d,  $J = 6'7$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 1'42-1'70 (8H, m, 4 $\text{CH}_2$ ), 1'85-1'87 (1H, m, CHHOH), 1'97-2'12 [2H, m, CHHCOH,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 2'95 (2H, s ancho, 2OH), 3'34 (1H, s, CHSPh), 7'14-7'29 (3H, m, ArH), 7'39-7'48 (2H, m, ArH);  $\delta_C$  19'2, 19'25 [( $\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 21'9, 22'05, 25'6, 35'5, 37'1 [( $\text{CH}_2$ )<sub>5</sub>], 32'0 [ $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 63'55 (CHS), 75'4 (COH), 77'1 (CHOH), 126'55, 129'0, 130'90, 130'95, 137'1 (ArC);  $m/z$  276 ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ , 0'18%), 204 (12), 179 (13), 178 (100), 163 (27), 123 (14), 110 (43), 99 (11), 95 (13), 91 (12), 81 (21), 79 (12), 77 (12), 71 (14), 69 (76), 67 (13), 55 (40), 45 (20), 43 (53), 41 (55).

*1-(1-Fenilsulfanil-2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)ciclohexanol (43db)*. Primer isómero: p.f. 117-118°C (pentano/diclorometano);  $R_f$  0'44 (hexano/acetato de etilo: 5/1);  $\nu$  (KBr) 3530-3073  $\text{cm}^{-1}$  (OH);  $\delta_H$  0'98 [9H, s,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 1'49-1'80 [10H, m,  $(\text{CH}_2)_5$ ], 3'25 (1H, d,  $J = 7'3$ , CHS), 3'30 (1H, s ancho, OH), 3'43 (1H, d,  $J = 4'5$ , CHOH), 3'88 (1H, dd,  $J = 4'5$ , 7'3, CHOH), 7'11-7'48 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  21'45, 21'65, 25'55, 33'3, 37'2 [( $\text{CH}_2$ )<sub>5</sub>], 26'45 [( $\text{CH}_3$ )<sub>3</sub>C], 36'75 [( $\text{CH}_3$ )<sub>3</sub>C], 55'8 (CHS), 77'5 (COH), 84'0 (CHOH), 125'6, 128'0, 129'0, 137'6 (ArC);  $m/z$  308 ( $\text{M}^+$ , 0'21%), 204 (10), 193 (14), 192 (100), 177 (73), 124 (18), 123 (20), 110 (16), 99 (19), 95 (11), 91 (12), 83 (52), 81 (28), 77 (10), 69 (11), 67 (11), 57 (49), 55 (40), 45 (22), 43 (37), 41 (67), 40 (12). Segundo isómero: p.f. 103-104°C (pentano/diclorometano);  $R_f$  0'39 (hexano/acetato de etilo: 5/1);  $\nu$  (KBr) 3530-3073  $\text{cm}^{-1}$  (OH);  $\delta_H$  0'87 [9H, s,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 1'54-1'70 [10H, m,  $(\text{CH}_2)_5$ ], 2'55 (1H, s ancho, OH), 2'68 (1H, d,  $J = 9'8$ , CHS), 3'39 (1H, s ancho, OH), 3'68 (1H, d,  $J = 9'8$ , CHOH), 7'09-7'34 (3H, m, ArH), 7'42-7'48 (2H, m, ArH);  $\delta_C$  21'45, 22'1, 25'55, 33'8, 34'9 [( $\text{CH}_2$ )<sub>5</sub>], 26'5 [( $\text{CH}_3$ )<sub>3</sub>C], 36'65 [( $\text{CH}_3$ )<sub>3</sub>C], 64'6 (CHS), 74'3 (COH), 75'95 (CHOH), 126'2, 129'0, 129'5, 137'0 (ArC);  $m/z$  308 ( $\text{M}^+$ , 0'16%), 204 (13), 193 (14), 192 (100), 177 (71), 123 (20), 110 (17), 109 (10), 99 (12),

95 (15), 91 (11), 83 (51), 81 (21), 79 (12), 77 (10), 71 (10), 69 (11), 67 (13), 57 (49), 55 (40), 45 (20), 43 (34), 41 (68), 40 (11).

*1-(2-Fenil-1-fenilsulfanil-2-hidroxi-etil)ciclohexanol (43dc)*. Primer isómero: p.f. 180-182°C;  $R_f$  0'23 (hexano/acetato de etilo: 5/1);  $\nu$  (KBr) 3668-3007  $\text{cm}^{-1}$  (OH);  $\delta_H$  1'25-1'34, 1'56-2'04 [10H, 2m,  $(\text{CH}_2)_5$ ], 3'25 (1H, d,  $J = 9'5$ , CHS), 3'63, 3'72 (2H, 2s ancho, 2OH), 5'02 (1H, d,  $J = 9'5$ , CHOH), 6'75-6'79 (3H, m, ArH), 6'87-6'90 (3H, m, ArH), 6'98-7'07 (2H, m, ArH), 7'21-7'43 (2H, m, ArH);  $\delta_C$  21'5, 22'3, 25'6, 35'55, 37'0 [ $(\text{CH}_2)_5$ ], 66'1 (CHS), 72'15 (CHOH), 77'2 (COH), 126'3, 127'2, 128'0, 128'6, 128'6, 131'6, 131'7, 142'45 (ArC);  $m/z$  292 ( $\text{M}^+ - 2\text{H}_2\text{O}$ , 14%), 212 (25), 211 (13), 207 (16), 183 (20), 179 (13), 178 (19), 167 (17), 165 (16), 152 (10), 142 (10), 141 (46), 129 (11), 128 (14), 121 (14), 117 (11), 115 (24), 110 (66), 109 (39), 105 (53), 104 (32), 103 (13), 91 (46), 89 (11), 84 (14), 82 (15), 81 (30), 80 (12), 79 (31), 78 (20), 77 (73), 71 (13), 69 (21), 67 (15), 66 (33), 65 (33), 63 (14), 57 (31), 56 (11), 55 (34), 53 (15), 52 (10), 51 (64), 50 (25), 45 (37), 44 (100), 43 (53), 42 (24), 41 (58). Segundo isómero: p.f. 122-123°C;  $R_f$  0'26 (hexano/acetato de etilo: 5/1);  $\nu$  (KBr) 3668-3007  $\text{cm}^{-1}$  (OH);  $\delta_H$  1'23-1'33, 1'55-1'85, 1'99-2'06 [10H, 2m,  $(\text{CH}_2)_5$ ], 2'56 (1H, s ancho, OH), 3'19 (1H, s, CHS), 3'72 (1H, s ancho, OH), 5'59 (1H, s, CHOH), 6'75-6'78, 6'97-7'04, 7'21-7'43 (10H, 3m, ArH);  $\delta_C$  21'9, 22'3, 25'5, 35'5, 37'2 [ $(\text{CH}_2)_5$ ], 69'8 (CHS), 72'1 (CHOH), 76'2 (COH), 126'3, 126'6, 127'2, 127'95, 128'55, 128'6, 131'7, 136'7, 142'4 (ArC);  $m/z$  329 ( $\text{M}^+$ , 1%), 328 ( $\text{M}^+$ , 1%), 327(16), 115 (12), 114 (100), 59 (16), 42 (60), 41 (12).

*1-(1-Fenilsulfanil-2-hidroxi-2-metilpropil)ciclohexanol (43dd)*: p.f. 113-114°C (pentano/diclorometano);  $R_f$  0'45 (hexano/acetato de etilo: 2/1);  $\nu$  (KBr) 3557-3019  $\text{cm}^{-1}$  (OH);  $\delta_H$  1'40, 1'51 [6H, 2s,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ], 1'15-1'80 (8H, m, 4 $\text{CH}_2$ ), 2'01-2'15 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3'20 (1H, s, CHS), 3'42 (1H, s ancho, OH), 3'98 (1H, s ancho, OH), 7'14-7'29 (3H, m, ArH), 7'42-7'45 (2H, m, ArH);  $\delta_C$  21'7, 25'2, 33'7, 37'7 ( $\text{CH}_2$ ), 27'8, 32'2 [ $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ], 69'25 (CHS), 76'8, 77'8 (2COH), 126'25, 129'0, 129'5, 138'3 (ArC);  $m/z$  262 ( $\text{M}^+ - 18$ , 0'92%), 244 ( $\text{M}^+ - 36$ , 2'6), 204 (62), 165 (11), 164 (100), 149 (16), 110 (42), 95 (50), 94 (22), 93 (18), 91 (37), 79 (31), 77 (25), 69 (13), 67 (25), 66 (15), 65 (21), 55 (59), 53 (19), 51 (20), 45 (28), 44 (17), 43 (43), 42 (17), 41 (55).

*1-(2-Etil-1-fenilsulfanil-1-hidroxi-butil)ciclohexanol (43de)*:  $R_f$  0'26 (hexano/acetato de etilo: 5/1);  $\nu$  (líquido) 3744-3072  $\text{cm}^{-1}$  (OH);  $\delta_H$  0'86, 0'94 (6H, 2t,  $J = 7'3$ , 2 $\text{CH}_3$ ), 1'50-2'05 (14H, m, 7 $\text{CH}_2$ ), 3'30 (2H, s ancho, 2OH), 3'39 (1H, s, CHS), 7'14-7'29 (3H, m, ArH), 7'41-7'46 (2H, m, ArH);  $\delta_C$  7'35, 7'95 (2 $\text{CH}_3$ ), 21'55, 25'1, 30'1, 30'9,



*Tesis Doctoral, 1999*

34'5, 37'2 (7CH<sub>2</sub>), 66'6 (CH), 76'4, 78'8 (2COH), 126'0, 128'8, 129'35, 138'1 (ArC); *m/z* 290 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O, 0'24%), 272 (M<sup>+</sup>-2H<sub>2</sub>O, 1'7), 205 (15), 204 (100), 192 (53), 163 (14), 135 (14), 110 (62), 109 (21), 95 (47), 94 (19), 93 (15), 91 (30), 34 (10), 83 (13), 81 (12), 79 (27), 77 (25), 69 (16), 67 (26), 66 (21), 65 (24), 57 (33), 55 (73), 53 (18), 51 (19), 45 (32), 44 (31), 43 (36), 42 (25), 41 (88).

*1-[1-Hidroxiciclohexil(fenilsulfanil)metil]ciclohexanol (43df)*: p.f. 155-156°C (pentano/diclorometano); *R<sub>f</sub>* 0'24 (hexano/acetato de etilo: 5/1); *v* (KBr) 3718-3026 cm<sup>-1</sup> (OH);  $\delta_{\text{H}}$  0'88-1'64 (14H, m, 7CH<sub>2</sub>), 1'77-1'88 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1'98-2'17 (4H, m, 2CH<sub>2</sub>), 3'12 (1H, s, CH), 3'52 (2H, s, 2OH), 7'13-7'19 (1H, m, ArH), 7'23-7'29 (2H, m, ArH), 7'41-7'45 (2H, m, ArH);  $\delta_{\text{C}}$  21'7, 21'75, 25'3, 34'15, 38'0 [(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>], 69'6 (CHS), 78'1 (COH), 126'0, 129'0, 129'1, 138'7 (ArC); *m/z* 284 (M<sup>+</sup>-2H<sub>2</sub>O, 36%), 251 (17), 209 (11), 207 (55), 175 (30), 147 (11), 133 (15), 131 (20), 119 (11), 115 (12), 111 (10), 110 (100), 109 (32), 105 (20), 96 (14), 95 (24), 93 (34), 92 (12), 91 (56), 84 (21), 82 (12), 81 (36), 80 (13), 79 (80), 78 (19), 77 (47), 73 (15), 69 (24), 67 (43), 66 850), 65 (34), 58 (17), 57 (15), 55 (44), 54 (10), 53 (20), 52 (55), 51 (50), 50 (37), 45 (34), 44 (72), 43 (37), 42 (17), 41 (78) (Encontrado: C, 71'06; H, 8'96; S, 9'35. C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>SO<sub>2</sub> Calculado para: C, 71'21; H, 8'81; S, 9'99).

#### IV.4.6. Preparación de los alcoholes alílicos 46.

*Procedimiento general.* Sobre una disolución de bis(feniltio)metano (0'23 g, 1mmol) en THF (2 mL) bajo argón a 0°C se añadió gota a gota una solución 1'6 M de *n*-butillitio en hexano (0'63 mL, 1 mmol). Se agitó 15 min a 20°C. A continuación se enfrió la mezcla de reacción a -40°C y se le añadió gota a gota el electrófilo correspondiente (1 mmol). La mezcla anterior se adicionó sobre una suspensión verde oscura de litio en polvo (0'10 g, 14'0 mmol) y una cantidad catalítica de DTBB (0'03 g, 0'11 mmol) en THF bajo argón y a -78°C. La mezcla se agitó durante 1 h a dicha temperatura. Seguidamente se adicionó el segundo electrófilo (1 mmol) y se dejó a temperatura ambiente hasta que la disolución recuperó el color verde oscuro. Se hidrolizó al cabo de 10 min con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó a presión reducida (15 Torr) y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; hexano/acetato de etilo) dando lugar a los productos **46** puros. Los datos físicos y espectroscópicos se dan a continuación.

Parte Experimental

*2,2,6,6-Tetrametil-4-hepten-3-ol (46a)*:  $R_f$  0'51 (hexano/acetato de etilo:6/1);  $\nu$  (líquido) 3695-3118  $\text{cm}^{-1}$  (OH);  $\delta_H$  0'82 [9H, s,  $(\text{CH}_3)_3\text{CCHOH}$ ], 0'95 [9H, s,  $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}=\text{CH}$ ], 3'61 (1H, d,  $J = 6'7$ , CHO), 5'34 (1H, dd,  $J = 6'7$ , 16'5, CHO-CH=CH), 5'56 (1H, d,  $J = 16'5$ , CHOCH=CH);  $\delta_C$  25'7, 29'6 [ $(\text{CH}_3)_3\text{CCHOH}$ ,  $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}$ ], 32'9, 34'85 [ $(\text{CH}_3)_3\text{CCHOH}$ ,  $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}$ ], 81'2 (CHO), 124'4 (CH=CHCHOH), 144'5 (CH=CHCHOH);  $m/z$  155 ( $\text{M}^+-\text{CH}_3$ , 0'11%), 113 (20), 95 (26), 57 (42), 43 (100), 41 (41).

*1-[(E)-3-Metil-1-butenil]ciclohexanol (46b)\** y *1-ciclohexiliden-3-metil-1-butanol (46b)<sup>+</sup>*:  $R_f$  0'41 (hexano/acetato de etilo: 5/1);  $\nu$  (líquido) 3715-3098  $\text{cm}^{-1}$  (OH);  $\delta_H$  0'86 (3H, d,  $J = 6'7$ ,  $\text{CH}_3^*$ ), 0'95 (3H, d,  $J = 6'7$ ,  $\text{CH}_3^+$ ), 0'98 [6H, d,  $J = 6'7$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}^*$ ], 1'26-1'67 (19H, m,  $3\text{CH}_2^+$ ,  $5\text{CH}_2^*$ , 2OH, CHCHOH<sup>+</sup>), 2'09-2'33 (5H, m, CHCH=CH<sup>\*</sup>,  $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}^+$ ), 4'09 (1H, dd,  $J = 6'7$ , 9'2, CHO<sup>+</sup>), 5'12 (1H, d,  $J = 9'2$ , CHOCH=C<sup>+</sup>), 5'50 (1H, d,  $J = 15'9$ , CHCOH<sup>\*</sup>), 5'63 (1H, dd,  $J = 6'1$ , 15'9, CHCH=CH);  $\delta_C$  18'15, 18'4 ( $2\text{CH}_3^+$ ), 22'2, 22'5 ( $2\text{CH}_3^*$ ), 22'2, 25'6, 27'8, 28'55, 29'4, 37'4, 38'1 ( $10\text{CH}_2$ ), 30'75, 34'3 (2CH), 71'1 (COH), 72'3 (CHOH), 123'1 (CH=C), 134'7 (CH=CHCOH), 135'05 (CH=CHCOH), 143'4 (CH=C); **46b**:  $m/z$  168 ( $\text{M}^+$ , 6%), 125 (90), 112 (18), 107 (21), 97 (33), 91 (12), 83 (31), 81 (27), 79 (34), 77 (12), 69 (30), 67 (16), 57 (11), 55 (97), 53 (16), 43 (100), 41 (90); **46b<sup>+</sup>**:  $m/z$  168 ( $\text{M}^+$ , 2%), 125 (82), 107 (14), 81 (25), 79 (38), 69 (11), 67 (15), 57 (100), 55 (32), 53 (11), 43 (39), 41 (45), 40 (10).

*1-[(E)-3,3-Dimetil-1-butenil]ciclohexanol (46c)* y *1-ciclohexiliden-3,3-dimetil-2-butanol (46c)*:  $R_f$  0'46 (hexano/acetato de etilo: 5/1);  $\nu$  (líquido) 3772-3077 $\text{cm}^{-1}$  (OH);  $\delta_H$  0'90, 1'01 [18H, 2s,  $(\text{CH}_3)_3\text{CH}$ ,  $(\text{CH}_3)_3\text{CCHOH}$ ], 1'07-1'62 (18H, m,  $9\text{CH}_2$ ), 2'05-2'47 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{COHCH}_2$ ), 4'05 (1H, d,  $J = 9'5$ , CH=C), 5'17 (1H, d,  $J = 9'5$ , CHO), 5'46 (1H, d,  $J = 16'2$ , CH=CH), 5'68 (1H, d,  $J = 16'2$ , CH=CH);  $\delta_C$  25'5 ( $6\text{CH}_3$ ), 22'25, 25'6, 26'7, 29'4, 29'6, 37'45, 38'2 ( $10\text{CH}_2$ ), 32'5, 35'1 (2C), 121'51 (CH=C), 132'27 (CH=CHCOH), 138'87 (CH=CHCOH), 143'59 (CH=C); *primer isómero*:  $m/z$  182 ( $\text{M}^+$ , 15%), 139 (34), 126 (15), 125 (54), 112 (13), 111 (82), 107 (13), 97 (32), 95 (14), 93 (18), 91 (12), 83 (52), 81 (26), 79 (18), 77 (14), 69 (33), 67 (19), 57 (59), 55 (85), 53 (16), 43 (90), 42 (10), 41 (100); *segundo isómero*:  $m/z$  182 ( $\text{M}^+$ , 0'30%), 125 (94), 107 (12), 81 (22), 79 (31), 67 (12), 57 (100), 54 (24), 43 (24), 40 (48).

*1-[(E)-2-Fenil-1-etenil]ciclohexanol (46d)* y *2-ciclohexiliden-1-fenil-1-etanol (46d)*:  $R_f$  0'31 (hexano/acetato de etilo: 5/1);  $\nu$  (líquido) 3737-3125  $\text{cm}^{-1}$  (OH);  $\delta_H$  1'20-1'76

Tesis Doctoral, 1999

(18H, m, 6CH<sub>2</sub>, 4CHH, 2OH), 2'28-2'32, 2'86-2'92 (4H, 2m, 2CH<sub>2</sub>), 5'34 (1H, d, *J* = 8'9, CHOH), 5'52 (1H, d, *J* = 8'9, CH=C), 6'33 (1H, d, *J* = 16'2, CHPh), 6'62 (1H, d, *J* = 16'2, CHCOH), 7'17-7'40 (10H, m, ArH); δ<sub>C</sub> 22'1, 25'5, 26'55, 27'8, 28'3, 29'35, 37'1 (10CH<sub>2</sub>), 71'7 (COH), 78'3 (CHOH), 120'7 (CH=C), 124'5 (CH=CHPh), 126'4, 127'1, 127'15, 127'35, 127'85, 128'3, 128'4, 128'5, 142'3, 143'1 (ArC), 137'45, 144'4 (CH=CHPh, CH=C); *m/z* 203 (M<sup>+</sup>, 8%), 202 (M<sup>+</sup>, 57%), 184 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O, 45%), 169 (14), 160 (13), 159 (100), 156 (14), 155 (23), 146 (22), 145 (73), 144 (11), 143 (11), 142 (37), 141 (90), 131 (57), 130 (10), 129 (38), 128 (37), 127 (24), 120 (19), 117 (28), 116 (16), 115 (46), 111 (21), 105 (21), 104 (18), 103 (31), 102 (13), 92 (15), 91 (92), 83 (12), 81 (25), 79 (19), 78 (21), 77 (62), 76 (13), 67 (10), 65 (17), 63 (14), 55 (40), 53 (16), 52 (10), 51 (36), 50 (11), 43 (53), 41 (47).

*1-(2-Etil-1-butenil)ciclohexanol (46e)* y *3-ciclohexilidenmetil-3-pentanol (46'e)*: *R<sub>f</sub>* 0'53 (hexano/acetato de etilo: 5/1); ν (líquido) 3695-3049 cm<sup>-1</sup> (OH); δ<sub>H</sub> 0'89 [6H, t, *J* = 7'3, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C], 1'00 [6H, td, *J* = 2'4, 7'3, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C], 1'25-1'63 (20H, m, 10CH<sub>2</sub>), 1'98-2'06 [5H, m, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, COH], 2'38 [4H, q, *J* = 7'3, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C], 2'44 (1H, s ancho, OH), 5'06 (1H, s, CH=C), 5'24 (1H, s, CH=C); δ<sub>C</sub> 8'2 (2CH<sub>3</sub>), 13'3 (2CH<sub>3</sub>), 22'7, 22'7, 23'6, 25'5, 26'7, 28'0, 29'0, 29'1, 29'7, 30'1, 34'15, 38'5, 39'85 (CH<sub>2</sub>), 71'8 (COH), 75'95 (COH), 126'6 (CH), 129'6 (CH), 143'1 (C=CH), 146'4 (C=CH); *m/z* 182 (M<sup>+</sup>, 6%), 164 (21), 153 (70), 139 (14), 135 (35), 126 (10), 112 (11), 111 (79), 107 (21), 97 (10), 95 (14), 93 (38), 91 (22), 85 (59), 83 (14), 81 (35), 79 (45), 77 (22), 69 (22), 67 (33), 65 (12), 57 (77), 55 (76), 53 (21), 43 (64), 41 (100).

*1-Ciclohexilidenmetilciclohexanol (46f)*: *R<sub>f</sub>* 0'56 (hexano/acetato de etilo: 5/1); ν (líquido) 3669-3097 cm<sup>-1</sup> (OH); δ<sub>H</sub> 1'40-1'66 (17H, m, 8CH<sub>2</sub>, OH), 2'04 (2H, m, CH<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>), 2'48 (2H, m, CH<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>), 5'25 (1H, s, CH=C); δ<sub>C</sub> 22'6, 25'4, 26'6, 27'9, 28'9, 30'0, 38'1, 39'8 (10CH<sub>2</sub>), 71'5 (COH), 128'4 (CH), 143'6 (C=CH); *m/z* 176 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O, 45%), 147 (18), 134 (13), 133 (22), 119 (15), 105 (27), 95 (29), 94 (83), 93 (28), 91 (63), 81 (36), 80 (29), 79 (100), 78 (13), 77 (30), 67 (38), 65 (19), 55 (24), 53 (21), 51 (12), 44 (10), 43 (38), 41 (70).

*3,5-Dietil-4-hepten-3-ol (46g)*: *R<sub>f</sub>* 0'60 (hexano); ν (líquido) 3696-3146 cm<sup>-1</sup> (OH); δ<sub>H</sub> 0'88 [6H, t, *J* = 7'3, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C], 1'00 [6H, t, *J* = 7'3, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C], 1'28 (1H, s ancho, OH), 1'58 [4H, q, *J* = 7'3, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C], 2'02 (2H, q de d., *J* = 1'2, 7'3, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>C=CH), 2'35 (2H, q, *J* = 7'3, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>C=CH), 5'03 (1H, s, CH=C); δ<sub>C</sub> 8'15 (CH<sub>3</sub>), 13'35 (CH<sub>3</sub>), 13'4 (2CH<sub>3</sub>), 23'2, 29'75, 34'2 (4CH<sub>2</sub>), 76'2 (COH), 127'7 (CH=C), 145'75 (CH=C); *m/z* 152 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O, 8%), 141 (89), 123 (16), 99 (35), 95 (13),

85 (91), 81 (54), 79 (13), 69 (18), 67 (23), 57 (100), 55 (47), 53 (17), 45 (13), 43 (77), 41 (81).

#### IV.4.7. Obtención de los dienos **47** a partir de los alcoholes alílicos **46**.

*Procedimiento general.* A una disolución de los compuestos **46** (0'25 mmol) en cloroformo (3 mL) se le añadieron 6 gotas de ácido clorhídrico 6 N y se dejó agitando a 20°C durante 12 h. Se añadió acetato de etilo (20mL) y se secó con sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida (15 Torr). De este modo se obtuvieron los productos **47** que se caracterizaron sin posterior purificación..

*1-[(E)-3-Metil-1-butenil]ciclohexeno (47b):*  $R_f$  0'81 (hexano);  $\nu$  (líquido) 3022  $\text{cm}^{-1}$  (C=C-H);  $\delta_H$  1'01 [6H, d,  $J = 6'7$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 1'03-1'78 [4H, m,  $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ], 2'10-2'14 [4H, m,  $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ], 2'29-2'34 [1H, m,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 5'51 (1H, dd,  $J = 6'7$ , 15'9, CH=CHCH), 5'65 (1H, m, C=CH), 5'99 (1H, d,  $J = 15'9$ , CH=CHCH);  $\delta_C$  22'6, 22'7 [ $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 24'6, 25'8, 31'2 (4 $\text{CH}_2$ ), 127'25 (CH=C), 130'4 (CHCH=CH), 133'8 (CHCH=CH), 135'6 (CH=C);  $m/z$  150 ( $\text{M}^+$ , 41%), 135 (63), 121 (10), 108 (10), 107 (57), 105 (11), 95 (10), 94 (30), 93 (51), 91 (40), 82 (21), 81 (31), 80 (14), 79 (100), 77 (32), 69 (20), 67 (36), 65 (17), 55 (27), 53 (17), 51 (13), 43 (12), 41 (73).

*1-[(E)-3,3-Dimetil-1-butenil]ciclohexeno (47c):*  $R_f$  0'75 (hexano);  $\nu$  (líquido) 3023  $\text{cm}^{-1}$  (C=C-H);  $\delta_H$  1'03 [9H, s,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 1'09-1'70 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2'10-2'12 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5'58 [1H, d,  $J = 17'1$ ,  $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}$ ], 5'66-5'68 (1H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 5'97 (1H, d,  $J = 15'9$ , CH=CCH=CH);  $\delta_C$  22'3, 22'6, 22'7, 25'8 (4 $\text{CH}_2$ ), 29'8 [ $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 37'4 [ $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 127'4, 128'1, 137'6 (3CH), 135'6 (CHC);  $m/z$  166 ( $\text{M}^++2$ , 0'21%), 165 ( $\text{M}^++1$ , 3), 164 ( $\text{M}^+$ , 23), 149 ( $\text{M}^+-15$ , 58), 121 (32), 107 (30), 99 (46), 95 (14), 94 (11), 93 (44), 91 (24), 81 (51), 79 (43), 77 (21), 69 (21), 67 (33), 65 (13), 58 (18), 57 (29), 55 (47), 53 (17), 45 (10), 44 (12), 43 (100), 42 (13), 41 (94).

*1-[(E)-2-Fenil-1-etenil]ciclohexeno (47d):*  $R_f$  0'46 (hexano);  $\nu$  (líquido) 3059, 3026 (C=C-H), 1632  $\text{cm}^{-1}$  (C=C);  $\delta_H$  0'79-1'76, 2'15-2'27 (8H, 2m, 4 $\text{CH}_2$ ), 5'89 (1H, s,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$ ), 6'43 (1H, d,  $J = 15'9$ , CH=CH), 6'76 (1H, d,  $J = 16'5$ , CH=CH), 7'15-7'41 (5H, m, ArH);  $\delta_C$  22'5, 24'5, 26'1, 37'4 (4 $\text{CH}_2$ ), 124'6, 126'1, 127'1, 128'3, 128'5, 130'8, 132'6 (CH), 135'8, 138'0 (C);  $m/z$  184 ( $\text{M}^+$ , 63%), 169 (18), 156 (19), 155 (30), 143 (11), 142 (49), 141 (100), 129 (20), 128 (32), 115 (29), 91 (42), 79 (12), 78 (12), 77 (24), 65 (11), 51 (16), 41 (16).

Tesis Doctoral, 1999

*1-(2-Etil-1-butenil)ciclohexeno (47e)* y *1-[(E)-2-etil-2-buteniliden]ciclohexano (47'e)* (mezcla de diastereoisómeros):  $R_f$  0'53 (hexano);  $\nu$  (líquido) 1650, 1645  $\text{cm}^{-1}$  (C=C);  $\delta_H$  0'86-1'03 (12H, 3m, 4CH<sub>3</sub>), 1'26-1'36, 1'48-1'66, 1'99-2'32 (24H, 3m, 12CH<sub>2</sub>), 5'15-5'31 (1H, m, CH), 5'49 (1H, s, CH), 5'52 (2H, s, 2CH);  $\delta_C$  12'9, 13'8, 14'8 (CH<sub>3</sub>), 22'3, 23'1, 24'1, 25'5, 26'8, 26'85, 27'5, 28'2, 28'8, 29'98, 36'77, 37'9 (12CH<sub>2</sub>), 124'6, 124'8, 125'2, 126'0 (4CH=C), 132'8, 135'2, 135'5, 140'3 (4CH=C); *primer isómero*:  $m/z$  164 (M<sup>+</sup>, 57%), 136 (11), 135 (95), 121 (20), 107 (51), 105 (12), 95 (11), 94 (16), 93 (74), 91 (41), 82 (11), 81 (53), 80 (14), 79 (85), 77 (35), 69 (14), 67 (58), 65 (19), 55 (44), 53 (25), 51 (13), 43 (23), 41 (100), 40 (21); *segundo isómero*:  $m/z$  164 (M<sup>+</sup>, 55%), 136 (11), 135 (100), 121 (20), 107 (56), 105 (14), 95 (10), 94 (16), 93 (80), 91 (46), 82 (10), 81 (47), 80 (14), 79 (92), 78 (10), 77 (38), 69 (14), 67 (51), 65 (19), 55 (46), 53 (22), 51 (13), 43 (21), 41 (89).

*1-Ciclohexenilmetilidenciclohexano (47f)*:  $R_f$  0'73 (hexano);  $\nu$  (líquido) 1691, 1650  $\text{cm}^{-1}$  (C=C);  $\delta_H$  1'25-1'72 (10H, m, 5CH<sub>2</sub>), 2'02-2'10 (6H, m, 3CH<sub>2</sub>), 2'29-2'33 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 5'47-5'50 (2H, m, 2CH);  $\delta_C$  22'3, 23'0, 25'5, 26'8, 28'2, 28'8, 29'5, 30'0, 37'9 (9CH<sub>2</sub>), 124'8, 125'2 (2CH), 104'25 (C=CH);  $m/z$  176 (M<sup>+</sup>, 48%), 147 (20), 134 (14), 133 (82), 119 (16), 107 (10), 105 (29), 95 (28), 94 (83), 93 (27), 92 (15), 91 (62), 81 (34), 80 (29), 79 (100), 78 (13), 77 (30), 767 (836), 66 (10), 65 (20), 55 (22), 53 (19), 51 (12), 43 (17), 41 (70).

*(2Z)-3,5-Dietil-2,4-heptadieno (47g)* y *(2E)-3,5-dietil-2,4-heptadieno (47'g)*:  $R_f$  0'78 (hexano);  $\nu$  (líquido) 1582  $\text{cm}^{-1}$  (C=C);  $\delta_H$  0'86-1'11 (12H, m, 4CH<sub>3</sub>), 1'25-1'83, 1'94-2'18 (12H, 2m, 6CH<sub>2</sub>), 5'22-5'31 (2H, m, 2C=CHCH<sub>3</sub>), 5'45 (1H, s, CH=CCH<sub>2</sub>), 5'54 (1H, s, CH=CCH<sub>2</sub>);  $\delta_C$  12'8, 12'9, 13'1, 13'2 (8CH<sub>3</sub>), 23'8, 23'9, 29'7, 31'2 (6CH<sub>2</sub>), 118'85, 120'4, 121'1, 125'6 (4CH=C), 140'2, 144'05, 145'0 (4CH=C); *primer isómero*:  $m/z$  152 (M<sup>+</sup>, 35%), 123 (53), 95 (34), 91 (12), 82 (11), 81 (100), 79 (21), 77 (16), 69 (15), 67 (51), 65 (10), 57 (17), 55 (45), 53 (20), 43 (28), 41 (75); *segundo isómero*:  $m/z$  152 (M<sup>+</sup>, 39%), 123 (55), 95 (35), 91 (13), 82 (12), 81 (100), 79 (22), 69 (16), 67 (54), 65 (11), 57 (18), 55 (47), 53 (22), 43 (29), 41 (80).

## ***CONCLUSIONES***



### Capítulo 1.-

Se han preparado por primera vez radicales  $\gamma$ -sulfanilfuncionalizados a partir de alquil 3-yodopropil tioéteres, por reacción con cloruro de tributilestaño y un exceso de borohidruro de sodio, en condiciones suaves de reacción. Se ha estudiado la reactividad de estos radicales anteriores frente a olefinas electrófilas, obteniéndose a través de creaciones de enlaces carbono-carbono compuestos polifuncionalizados en un solo paso de reacción. Se han preparado tioles funcionalizados a partir de los correspondientes *tert*-butil tioéteres que fueron obtenidos aplicando la metodología anteriormente mencionada.

### Capítulo 2.-

Se han preparado compuestos organolíticos  $\beta$ - y  $\gamma$ -oxígeno- y nitrógenofuncionalizados, a partir de fenil tioéteres por intercambio azufre-litio, utilizando litio en exceso y una cantidad catalítica de DTBB como agente de litiación. La reacción de estos compuestos organolíticos con electrófilos dio lugar a alcoholes y aminas funcionalizados.

### Capítulo 3.-

A través de un proceso secuencial de desprotonación e intercambio azufre-litio el fenil vinil tioéter y el bis(fenilsulfanil)metano actuaron como equivalentes sintéticos del *gem*-dilitioetileno y *gem*-dilitioanisol respectivamente. De esta manera, a partir de fenil vinil tioéter se han preparado etilenos 1,1-difuncionalizados, mientras que a partir de bis(fenilsulfanil)metano se han preparado 2-fenilsulfanil-1,3-dioles y alcoholes alílicos. A su vez, la deshidratación de alcoholes alílicos llevó a la obtención de dienos conjugados.





***BIBLIOGRAFIA***



1. (a) Gomberg, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, *22*, 757; (b) Gomberg, M. *Chem. Ber.* **1900**, *33*, 3150.
2. Hey, D. H.; Waters, W. A. *Chem. Rev.* **1937**, *21*, 169.
3. Kharasch, M. S.; Margolis, E. T.; Mayo, F. R. *J. Org. Chem.* **1937**, *2*, 393.
4. (a) Barton, D. H. R.; Motherwell, W. B.; Trost, B. M.; Hutchinson, C. R. *Organic Synthesis Today and Tomorrow*, Pergamon Press: Oxford, 1981; (b) Hart, D. J. *Science* **1984**, *223*, 883; (c) Giese, B. (ed): *Selectivity and Synthetic Applications of Radical Reactions*, Tetrahedron "Symposia-in-Print" Number 22, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3887.
5. (a) Burke, S. D.; Fobare, W. F.; Armistead, D. M. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3348. (b) Giese, B.; Dupuis, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 622.
6. Giese, B.; González-Gómez, J. A.; Witzel, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 69.
7. Broomfield, J. J.; Owsley, D. C.; Nelke, J. M. *Organic Reactions.* **1976**, *23*, 259.
8. Choi, J. K.; Mart, D. J. *Tetrahedron.* **1985**, *41*, 3959.
9. Dupuis, J.; Giese, B.; Rüegge, D.; Fischer, H.; Korth, H. G.; Sustmann, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 896.
10. (a) Dupuis, J.; Giese, B.; Hartung, J.; Leising, M.; Kort, H. G.; Sustman, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4332. (b) Ono, N.; Miyake, H.; Kamimura, A.; Hamamoto, I.; Tamura, R.; Kaji, A. *Tetrahedron.* **1985**, *41*, 4013.
11. Cadogan, J. I. G. *Pure Appl. Chem.* **1967**, *15*, 153.
12. Cowan, D. O.; Drisko, R. L. *Elements of Organic Photochemistry*, Plenum Press: New York, 1976.
13. Barluenga, J.; Yus, M. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 487.
14. Giese, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 553.
15. Cicchi, S.; Goti, A.; Pietrusiewicz, K. M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3265.
16. Schwartz, C. E.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1448.
17. Por ejemplo ver reacciones secuenciales de expansión del anillo y ciclación en: Boger, D. L.; Mathvink, R. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1429. En estos ejemplos se forman enlaces carbono-carbono vecinales, pero son ilustrativos de una estrategia más general. Para ejemplos adicionales ver: Dowd, P.; Zhang, W. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2091.

Tesis Doctoral, 1999

18. (a) Ryu, I.; Kusano, K.; Ogawa, A.; Kambe, N.; Sonoda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1295. (b) Ryu, I.; Kusano, K.; Masumi, N.; Yamazaki, H.; Ogawa, A.; Sonoda, N. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6887.
19. Brubaker, M. M.; Coffman, D. D.; Hoehn, H. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1509.
20. Ryu, I.; Kusano, K.; Yamazaki, H.; Sonoda, N. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5003.
21. Ryu, I.; Yamazaki, H.; Ogawa, A.; Kambe, N.; Sonoda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1187.
22. Ryu, I.; Kusano, K.; Hasegawa, M.; Kambe, N.; Sonoda, N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1018.
23. (a) Curran, D. P.; Liu, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2127. (b) Boger, D. L.; Mathvink, R. J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 377. (c) Patel, V. F.; Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 707.
24. (a) Boger, D. L.; Mathvink, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4008. (b) Astley, M. P.; Pattenden, G. *Synlett* **1991**, 335. (c) Astley, M. P.; Pattenden, G. *Synthesis* **1992**, 101.
25. Ryu, I.; Nagahara, K.; Yamazaki, H.; Tsunoi, S.; Sonoda, N. *Synlett* **1994**, 643.
26. Tsunoi, S.; Ryu, I.; Yamasaki, S.; Tanaka, M.; Komatsu, M.; Sonoda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10670.
27. Chatgililoglu, C. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 188.
28. Tsunoi, S.; Ryu, I.; Sonoda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5473.
29. Para revisiones, ver: (a) Petraghani, M.; Yanashiro, M. *Synthesis* **1982**, 521. (b) Thomson, C. M.; Green, D. L. C. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4223.
30. Watanabe, S.; Suga, K.; Fujita, T.; Fujiyoshi, K. *Israel J. Chem.* **1970**, *8*, 731; *Chem. Abstr.* **1971**, *74*, 53230j.
31. Foubelo, F.; Lloret, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8465.
32. (a) Síntesis racémica: Curran, D. P.; Kuo, S.- C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1106; *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5653. (b) Síntesis de la molécula ópticamente activa: Meyers, A. I.; Lefker, B. A. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5663.
33. (a) Hart, D. J.; Huang, H.- C.; Krishnamurthy, R.; Schwartz, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7507. (b) Hart, D. J.; Huang, H.- C. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1634.
34. Giese, B.; Rupaner, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 231.

35. Danishefski, S.; Taniyama, E.; Webb, R. R. II. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 11.
36. D'Annibale, A.; Pesce, A.; Resta, S.; Trogolo, C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13129.
37. Attenni, B.; Cerreti, A.; D'Annibale, A.; Resta, S.; Trogolo, C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12029.
38. Benedetti, M.; Forti, L.; Ghelfi, F.; Pagnoni, U. M.; Ronzoni, R. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14031.
39. Guindon, Y.; Rancourt, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6554.
40. Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry*; Part A, 3rd Edn.; Plenum Press: New York, 1990, p. 39.
41. Para revisiones sobre homoenolatos como intermedios, ver: (a) Werstiuk, N. H. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 205. (b) Stowell, J. C. *Chem. Rev.* **1984**, *84*, 409. (c) Hoppe, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 932. (d) Hase, T. A. Ed. *Umpeled Synthons*; Wiley: New York, 1987.
42. Alternativas a homoenolatos **XIII**: (a) Uso de homoenolatos derivados de metales poco electropositivos como el estaño (Nakahira, H.; Ryu, I.; Ogawa, A.; Kambe, N.; Sonoda, N. *Organometallics* **1990**, *9*, 277), zinc (Ochiai, H.; Nishihara, T.; Tamura, Y.; Yoshida, Z. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1343) o zinc-cobre (Yeh, M. C. P.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2395), manganeso (DeShong, P.; Sidler, D. R.; Rybczynski, P. J.; Slough, G.A.; Rheingold, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2575), níquel (Schönecker, B.; Walther, D.; Fisher, R.; Nestler, B.; Bräumlida, G.; Eibisch, H.; Droescher, P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1257), paladio (Osakada, K.; Doh, M. K.; Ozagua, F.; Yamamoto, A. *Organometallics* **1990**, *9*, 2197), platino (Ikura, K.; Ryu, I.; Ogawa, A.; Sonoda, N.; Harada, S.; Kasai, N. *Organometallics* **1991**, *10*, 5528), oro (Ito, Y.; Inouye, M.; Suhinome, M.; Murakami, M. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *342*, C41), antimonio, galio, telurio, cadmio, mercurio y germanio (Nakamura, E.; Shimada, J.; Kuwajima, I. *Organometallics* **1985**, *4*, 641) y lantánidos (Fukuzawa, S.; Sunimoto, N.; Fujinami, T.; Shizuyoshi, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1628). (b) Uso de enolatos enmascarados derivados de metales más electropositivos como el litio (Barluenga, J.; Fernández, J. R.; Rubiera, C.; Yus, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 3113) o magnesio (Greiner, A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3547).

43. Adlington, R. M.; Baldwin, J. E.; Basak, A.; Kozyrod, R. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 944.
44. Foubelo, F.; Lloret, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9531.
45. Yang, F. Z.; Trost, M. K.; Fristad, W. E. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1493.
46. (a) Ver, por ejemplo: Nájera, C.; Baldó, B.; Yus, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1029 y referencias citadas allí. (b) Para una revisión, ver: Gipp, R. En *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*; George Thieme Verlag: Stuttgart, **1977**; Vol. 7/2, p. 2432.
47. Ver, por ejemplo: (a) Nájera, C.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6709. (b) Nájera, C.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4708 y referencias citadas allí. (c) Kuwajima, I.; Makamura, E. *Top. Curr. Chem.* **1990**, *155*, 1. (d) Nájera, C.; Yus, M. *Trends Org. Chem.* **1991**, *2*, 155. (e) Kuwajima, I.; Makamura, E. En *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I.; Heathcock, C. H., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 2, p. 441. (f) Crimmins, M. T.; Mantermet, P. G. *Org. Prep. Proced. Int.* **1993**, *25*, 41.
48. Foubelo, F.; Lloret, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6715.
49. Schäfer, H. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 911.
50. Becker, H. D. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2140.
51. (a) Garst, J. F. *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 400. (b) Danen, W. C. En Huyser (ed) *Methods in Free Radical Chemistry*; Elsevier: Amsterdam, 1980, p. 230. (c) Bailey, W. A.; Gagnier, R. P.; Patricia, J. J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2098. (d) Ashby, E. C.; Pham, T. N.; Park, B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4691.
52. House, H. O. *Modern Synthetic Methods*, Vol. II; Benjamin: Menlo Park, 1972, p. 167.
53. Corey, E. J.; Pyne, S. G. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2821.
54. McMurry, J. E. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 405.
55. Belotti, D.; Cossy, J.; Pete, J. P.; Portella, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4591.
56. Straub, H.; Zeller, K. P.; Leditschke, H. en Houben-Weyl: *Methoden der Organischen Chemie*, Vol. 13/2b, Thieme, Stuttgart 1974.
57. Atarashi, S.; Choi, J.-K.; Hart D. J. *J. Am. Soc.* **1997**, *119*, 6226.
58. Intermedios dianiónicos dilitados del tipo **XXIX** (Li-C-C-O-Li) han sido preparados a baja temperatura por tres rutas diferentes: (a) Intercambio mercurio-litio: Barluenga, J.; Fañanás, F. J.; Villamaña, J.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **1982**,

- 47, 1560, y referencias citadas allí. (b) Intercambio cloro-litio: Barluenga, J.; Flórez, J.; Yus, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1153, y referencias citadas allí. (c) Apertura reductiva de oxiranos: Bartmann, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 653.
59. Ver, por ejemplo: Barluenga, J.; Yus, M.; Concellón, J. M.; Bernad, P. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2721, y referencias citadas allí.
  60. Foubelo, F.; Lloret, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1994**, 50, 5131.
  61. Foubelo, F.; Lloret, F.; Yus, M. *An. Quím.* **1995**, 91, 260.
  62. Hayashi, Y.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 63.
  63. Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1995**, 51, 11883.
  64. March, J. *Advanced Organic Chemistry*, Wiley: New York, 1992, p. 771.
  65. Nishimura, O.; Kitada, C.; Fujino, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, 26, 1576.
  66. Elschenbroich, C.; Salzer, A. *Organometallics*; VCH Verlagsgesellschaft: Weinheim, 1989, p. 1.
  67. (a) Grignard, V. *Comp. Rend. Acad. Sci.* **1900**, 130, 1322. (b) Grignard, V. *Comp. Rend. Acad. Sci.* **1904**, 138, 1048.
  68. Ziegler, K.; Colonius, H. *Ann.* **1930**, 479, 135.
  69. (a) *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl), 4<sup>a</sup> Edn., Band 13/1; Thieme: Stuttgart, 1970. (b) Wakefield, B. J. *The Chemistry of Organolithium Compounds*; Pergamon: Oxford, 1974. (c) Wakefield, B. J. *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Wilkinson, G., Ed.; Pergamon: Oxford, 1982, capítulo 44. (d) Bates, R. B.; Ogli, C. A. *Carbanion Chemistry*; Springer: Berlin, 1983Referencia 69e.
  70. Wakefield, B. J. *Organolithium Methods*; Academic Press: London, 1988.
  71. (a) Wakefield, B. J. *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Barton, D.; Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1979, p. 944. (b) Negishi, E.- I. *Organometallics in Organic Synthesis*; Wiley: New York, 1980, p. 96. (c) Referencia 69e, p. 38. (d) March, J. *Advanced Organic Chemistry*; Wiley: New York, 1992, p. 449.
  72. Jones, R. G.; Gilman, H. *Org. React.* **1951**, 6, 339.
  73. (a) Seebach, D.; Neumann; H. *Chem. Ber.* **1974**, 107, 847. (b) Seebach, D.; Neumann, H. *Chem. Ber.* **1978**, 111, 2785.
  74. (a) Gilman, H.; Morton, J. W. *Org. React.* **1954**, 9, 286. (b) Mallan, J. M.; Bebb, R. K. *Chem. Rev.* **1969**, 69, 693.



Tesis Doctoral, 1999

75. (a) Corey, E. J.; Wollenberg, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5881. (b) Seyferth, D.; Lambert, R. L. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *88*, 287. (c) Seebach, D.; Bürstinghaus, R. *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 37.
76. Gómez Aranda, V.; Barluenga, J.; Ara, A.; Asensio, G. *Synthesis* **1974**, 134.
77. (a) Matteson, D. S. *Synthesis* **1975**, 147. (b) Matteson, D. S.; Hagelee, L. A. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 21. (c) Matteson, D. S.; Moody, R. J.; Jesthi, P. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5608.
78. (a) Seebach, D.; Peleties, N. *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 465. (b) Seebach, D.; Peleties, N. *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 511. (c) Dumont, W.; Krief, A. *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 347.
79. Seebach, D.; Beck, A. K. *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 314.
80. (a) Eisch, J. J. *Organometallic Synthesis*; Academic Press: New York, 1981, vol. 2, p. 91. (b) Para una revisión, ver: Maercker, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 972.
81. (a) Wright, G. F.; Rosenwald, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2106. (b) Brook, A. G.; Cohen, H. L.; Wright, G. F. *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 447.
82. Koelsch, C. F.; Rosenwald, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *54*, 2170.
83. (a) Fraenkel, G.; Ellis, S. H.; Dix, D. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1406. (b) Normant, H. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, 791.
84. Cintas, P. *Activated Metals in Organic Synthesis*; CRC Press: Boca Ratón, 1993.
85. Renaud, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1950**, 1044.
86. Luche, J.-L.; Damiano, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7926.
87. Screttas, C. G.; Micha-Screttas, M. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1064.
88. Rieke, R. D.; Tzu-Jung Li, P.; Burns, T. P.; Uhm, S. T. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4323.
89. (a) Freeman, P. K.; Hutchinson, L. L. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1849. (b) Freeman, P. K.; Hutchinson, L. L. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1924.
90. Nájera, C.; Yus, M. *Recent. Res. Devel. Org. Chem.* **1997**, *1*, 67.
91. Ver, por ejemplo: Barluenga, J.; Fernández-Simón, J. L.; Concellón, J. M.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5927, y referencias citadas allí.
92. Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 239.
93. (a) Barluenga, J.; Fañanás, F. J.; Yus, M.; Asensio, G. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2015. (b) Barluenga, J.; Fañanás, F. J.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4798.

- (c) Barluenga, J.; Fañanás, F. J.; Yus, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 355. (d) Barluenga, J.; Fañanás, F. J.; Villamaña, J.; Yus, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1984**, 2685.
94. (a) Barluenga, J.; Flórez, J.; Yus, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1983**, 3019. (b) Barluenga, J.; Fernández- Simón, J. L.; Concellón, J. M.; Yus, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 915. (c) Wittmann, V.; Kessler, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1091. (d) Frey, O.; Hoffmann, M.; Wittmann, V.; Kessler, H.; Uhlmann, P.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1994**, 77, 2060. (e) Frey, O.; Hoffmann, M.; Kessler, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2026.
95. (a) Barluenga, J.; Foubelo, F.; Fañanás, F. J.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2859. (b) Barluenga, J.; Foubelo, F.; Fañanás, F. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1989**, 45, 2183. (c) Barluenga, J.; Monserrat, J. M.; Flórez, J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6183. (d) Barluenga, J.; Monserrat, J. M.; Flórez, J. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5976. (e) Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4831. (f) Hoffmann, M.; Kessler, H. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6067. (g) Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2911. (h) Hoffmann, M.; Burkhart, F.; Hessler, G.; Kessler, H. *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 1519.
96. Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 7, 2911.
97. Para una revisión, ver: Holy, N. L. *Chem. Rev.* **1974**, 74, 243.
98. (a) Cohen, T.; Jeong, I.- H.; Mudryk, B.; Bhupathy, M.; Awad, M. A. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1528. (b) Conrow, R. E. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5553. (c) Bachki, A.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1907. (d) Bachki, A.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2997.
99. (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.
100. (a) Para la primera cita de esta reacción ver: Yus, M.; Ramón, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 398. (b) Para una versión con el catalizador soportado sobre un polímero ver: Gómez, C.; Ruiz, S.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1397.
101. Para una revisión ver: Yus, M. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 155.
102. (a) Park, Y. S.; Beack, P. *Tetrahedron* **1996**, 52, 12333. (b) Beak, P.; Basu, A.; Gallagher, D. J.; Park, Y. S.; Thayumanavan, S. *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 552.

*Tesis Doctoral, 1999*

103. (a) Duhamel, L.; Tombret, F. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3741. (b) Duhamel, L.; Duhamel, P.; Enders, D.; Karl, W.; Leger, F.; Poirier, J. M.; Raabe, G. *Synthesis* **1991**, 649. (c) Duhamel, L.; Gralak, J.; Bouyanzes, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1763. (d) Godebout, V.; Lecombe, S.; Levasseur, F.; Duhamel, L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7255.
104. (a) Barluenga, J.; Canteli, R. M.; Flórez, J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 602. (b) Barluenga, J.; Canteli, R. M.; Flórez, J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1586.
105. Barluenga, J.; Foubelo, F.; Fañanás, F. J.; Yus, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1989**, 1553.
106. Huerta, F. F.; Gómez, C.; Guijarro, A.; Yus, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3375. Ver también referencia 101.
107. Ver, por ejemplo: Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11445, y referencias citadas allí.
108. (a) Eaton, P. E.; Cooper, G. I.; Johnson, R. C.; Mueller, R. H. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1497. (b) Barluenga, J.; Flórez, J.; Yus, M. *Synthesis* **1983**, 378. (c) Barluenga, J.; Flórez, J.; Yus, M. *Synthesis* **1986**, 846. (d) Huerta, F. F.; Gómez, C.; Yus, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8333.
109. Para una revisión ver: Yus, M.; Foubelo, F. *Rev. Heteroatom Chem.* **1997**, *17*, 73.
110. (a) Mudryk, B.; Cohen, T. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5657. (b) Mudrik, B.; Shood, C. A.; Cohen, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6389. (c) Licandro, E.; Maiorana, S.; Papagni, A.; Zanotti-Gerosa, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1623. (d) Bachki, A.; Falvello, L. R.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2633.
111. Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5775.
112. Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5563.
113. (a) Meyer, N.; Seebach, D. *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 1290. (b) Krief, A.; Hobe, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6527. (c) Brieden, W.; Ostwald, R.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 582.
114. (a) Felkin, H.; Swierczewsk, G.; Tambuté, A. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 707. (b) Hanssgen, D.; Odenhausen, E. *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 2389. (c) Kato, T.; Marumoto, S.; Sato, T.; Kuwajima, I. *Synlett* **1990**, 671. (d) Klein, S.; Marek, I.; Normant, J.-F. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2925. (f) Klein, S.; Marek, I.; Poisson, J.

- F.; Normant, J.- F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8853. (g) Mück-Lichtenfeld, C.; Ahlbrech, H. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10025.
115. Bousbaa, J.; Ooms, F.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7625.
116. Liu, H.; Cohen, T. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2022.
117. Krief, A.; Hobe, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6527.
118. (a) Krief, A.; Hobe, M.; Dumont, W.; Badaoui, E.; Guittet, E.; Evrard, G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3381. (b) Krief, A.; Hobe, M. *Synlett* **1992**, 317.
119. Seebach, D.; Corey, E. J. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 4097.
120. Sapse A. M.; Scheleyer, P. v. R. *Lithium Chemistry, a Theoretical and Experimental Overview*; Wiley: New York, 1995.
121. (a) Mallan, J. M.; Bebb, R. L. *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 693. (b) Slocum, D. W.; Jennings, C. A. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3653. (c) Crowther, G. P.; Sundberg, R. J.; Sarpeshkar, A. M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4657. (d) Cabiddu, S.; Contini, L.; Fattuoni, C.; Floris, C.; Gelli, G. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9279. (e) Cabiddu, S.; Floris, C.; Mellis, S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4625. (f) Cabiddu, S.; Fattuoni, C.; Floris, C.; Gelli, G.; Melis, S.; Sotgiu, F. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 861.
122. Kranz, M.; Dietrich, H.; Mahdi, W.; Müller, G.; Hampel, F.; Clark, T.; Hacker, R.; Neugebauer, W.; Kos, A. J.; Scheleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4698.
123. Birman, V. B.; Chopra, A.; Ogle, C. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5073.
124. Chopra, A.; Norton, D. C.; Ogle, C. A. *Main Group Met. Chem.* **1998**, *21*, 25.
125. James, S. L.; Veldman, N.; Spek, A. L.; van Koten, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 253.
126. Parsons, A. S.; García, J. M.; Snieckus, V. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7537.
127. Edelbach, B. L.; Lachicotte, R. J.; Jones, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2843.
128. Ashe, A. J. III; Kampf, J. W.; Savler, P. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5558.
129. Carroll, M. A.; Widdowson, D. A.; Williams, D. J. *Synlett* **1994**, 1025.
130. Seyferth, D.; Langer, P.; Döring, M. *Organometallics* **1995**, *14*, 4457.
131. (a) Danishefsky, S. J.; Yamashita, D. S.; Mantlo, N. B. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4681. (b) Danishefsky, S. J.; Mantlo, N. B.; Yamashita, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6890.

132. (a) Semmelhack, M. F.; Neu, T.; Foubelo, F. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3277.  
(b) Semmelhack, M. F.; Neu, T.; Foubelo, F. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5038.
133. Leung, W.- P.; Ponn, K. S. M.; Mak, T. V. W.; Zhang, Z.- Y. *Organometallics* **1996**, 15, 3262.
134. Harder, S.; Lutz, M.; Streitwieser, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2361.
135. Nifant'ev, I. E.; Yarnykh, V. L.; Borzov, M. V.; Mazurchik, B. A.; Mstyslavsky, V. I.; Roznyatovsky, V.- A.; Ustynyuk, Y. A. *Organometallics* **1991**, 10, 3739.
136. Maercker, A.; Theis, M. *Top. Curr. Chem.* **1987**, 138, 1.
137. Vlaar, C. P.; Klumpp, G. W. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2951.
138. Vlaar, C. P.; Klumpp, G. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 574.
139. Vlaar, C. P.; Klumpp, G. W. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4651.
140. Guijarro, A.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 253.
141. Guijarro, A.; Yus, M. *Tetrahedron* **1996**, 52, 1797.
142. Guijarro, A.; Yus, M. *Tetrahedron* **1993**, 49, 469.
143. Guijarro, A.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2011.
144. (a) Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2217. (b) Gómez, C.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1993**, 49, 4117.
145. Guijarro, A.; Yus, M. *Tetrahedron* **1994**, 50, 13269.
146. Guijarro, A.; Yus, M. *Tetrahedron* **1994**, 50, 7857.
147. Guijarro, A.; Yus, M. *Tetrahedron* **1995**, 51, 231.
148. Gómez, C.; Huerta, F. F.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 687.
149. Gómez, C.; Huerta, F. F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1997**, 53, 13897.
150. Shapiro, G.; Marzi, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3401.
151. (a) Duerr, B. F.; Chung, Y.- S.; Czarnik, A. W. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2120.  
(b) Nifant'ev, I. E.; Ivchenko, P. V. *Organometallics* **1997**, 16, 713. (c) Kyushin, S.; Ikarugi, M.; Goto, M.; Hiratsuka, H.; Matsumoto, H. *Organometallics* **1996**, 15, 1067. (d) Shea, K. J.; Loy, D. A.; Webster, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 6700.
152. Söldner, M.; Sandor, M.; Schier, A.; Schmidbaur, H. *Chem. Ber./Recueil* **1997**, 130, 1671.
153. Desponds, O.; Schlosser, M. *Tetrahedron* **1994**, 50, 5881.

154. Screttas, C. G.; Micha-Screttas, M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 713.
155. Strohmman, C.; Lüdtke, S.; Wack, E. *Chem. Ber.* **1996**, *129*, 799.
156. (a) Cohen, T.; Zhang, B.; Cherkauskas, J. P. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11569. (b) Chen, F.; Mudryk, B.; Cohen, T. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12793.
157. Haag, R.; Fleischer, R.; Stalke, D.; de Meijere, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1492.
158. Strohmman, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 528.
159. Krief, A.; Nazih, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8115.
160. Buist, P. M.; Marecak, D. M.; Partington, E. T.; Skala, P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5667-5669.
161. Barluenga, J.; Fañanás, F. J.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1281.
162. Zakharkin, L. I.; Savina, L. A. *Zh. Obshch. Khim.* **1967**, *37*, 2565; *Chem. Abstr.* **1968**, *68*, 104629g.
163. Lalonde, R. T.; Ferrara, P. B.; Debboli, A. D. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1094.
164. Matsumoto, Y.; Hayashi, T.; Ito, Y. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 335.
165. Hudrlik, P. F.; Holmes, P. E.; Hudrlik, A. M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6395.
166. Esafov, V. I.; Marek, E. M.; Kotlyarova, S. I.; Malyarenko, A. V.; Korzun, N. V. *Izv. Vyssh. Ucheb. Zaved., Khim. Khim. Teknol* **1970**, *13*, 1144; *Chem. Abstr.* **1970**, *73*, 130579p.
167. Buncel, E.; Kumar, A.; Xie, H.-Q.; Moir, R. Y.; Purdon, J. G. *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 448; *Chem. Abstr.* **1994**, *121*, 1218412y.
168. Tilak, B. D.; Gogte, V. N.; Ravindranathan, T. *Indian J. Chem.* **1969**, *7*, 24; *Chem. Abstr.* **1969**, *71*, 49745b.
169. Chong, J. M.; Clarke, I. S.; Koch, I.; Olbach, P. C.; Taylor, N. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 409.
170. Schmitt, A., Reissig, H.-U. *Chem. Ber.* **1995**, *128*, 871.
171. Youngman, E. A.; Rust, F. F.; Coppinger, G. M.; De la Mare, H. E. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 144.
172. Truce, W. E.; Lindy, L. B. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1463.
173. Ryckman, D. M.; Stevens, R. V. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4274.
174. Ryckman, D. H.; Stevens, R. V. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4274.

*Tesis Doctoral, 1999*

175. Asensio, G.; González- Núñez, M. E.; Bernardini, C. B.; Mello, R.; Adam, W. J. *Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7250.
176. Ono, N.; Hideyoshi, M.; Tadashi, S.; Aritsune, K. *Synthesis* **1980**, 952.

## ***BIOGRAFIA***





Nací el día 15 de julio de 1972 en Alicante, pero mi lugar de residencia es Elche.

Realicé los estudios de E. G. B. en el Colegio Público San Fernando en Elche, y los de B. U. P. en el Instituto Pedro Ibarra en la misma localidad.

Entre los cursos 90-91 y 94-95 realicé los estudios correspondientes a la Licenciatura de Ciencias Químicas, en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Alicante.

Durante el curso académico 94-95 me incorporé al Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Alicante, donde realicé mi Tesis de Licenciatura, la cual defendí en diciembre de 1995 recibiendo la calificación de Sobresaliente.

Desde entonces a la actualidad he estado preparando mi Tesis Doctoral, cuyos resultados se recogen en esta memoria.

Entre enero y diciembre de 1996 disfruté de una Beca de Colaboración Docente concedida por el Ministerio de Educación y Ciencia. Entre octubre de 1996 y enero de 1997 fui becaria del Proyecto de Investigación: "Preparación de derivados sintéticos de la curcumina y capsaicina". Entre febrero de 1997 y enero de 1998 fui becaria del Proyecto de Investigación: "Síntesis de nuevos compuestos a partir de productos naturales farmacológicamente activos". Ambos proyectos de investigación financiados por la empresa A.S.A.C. Pharmaceutical International. Entre enero de 1997 y febrero de 1998 ocupé una plaza de Profesora Asociada, entre febrero y septiembre de 1998 una Plaza de Profesora Ayudante de Escuela Universitaria, y entre octubre de 1998 y hasta la actualidad ocupó una plaza de Ayudante de Facultad, llevando a cabo mi labor investigadora en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Alicante.



***INDICE***



<b><u>PROLOGO</u></b> .....	<i>i</i>
<b><u>RESUMEN/SUMMARY</u></b> .....	v
<b><u>INTRODUCCION GENERAL</u></b> .....	1
<b>I. <u>CAPITULO 1: Radicales <math>\gamma</math>-Sulfanilfuncionalizados</u></b> .....	5
I.1. <u>ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS</u> .....	7
I.1.1. <u>INTRODUCCION</u> .....	7
I.1.2. <u>METODOS DE PREPARACION DE RADICALES</u> .....	7
I.1.3. <u>REACTIVIDAD DE RADICALES</u> .....	8
I.1.4. <u>RADICALES FUNCIONALIZADOS</u> .....	10
I.1.4.1. <u>Radical acilo</u> .....	11
I.1.4.2. <u>Radical enólico</u> .....	11
I.1.4.3. <u>Radical homoenólico</u> .....	12
I.1.4.4. <u>Radical <math>\beta</math>-acilvinílico</u> .....	13
I.1.4.5. <u>Radicales <math>\alpha</math>-oxígenofuncionalizados</u> .....	14
I.1.4.6. <u>Radicales <math>\beta</math>-oxígeno- y <math>\beta</math>-nitrógenofuncionalizados</u> .....	15
I.2. <u>DISCUSION DE RESULTADOS</u> .....	17
I.2.1. <u>PREPARACION DE ALQUIL 3-YODOPROPIL</u> <u>TIOETERES DE PARTIDA</u> .....	17
I.2.2. <u>REACCION DE RADICALES <math>\gamma</math>-SULFANILFUNCIO-</u> <u>NALIZADOS CON OLEFINAS ELECTROFILAS</u> .....	19
I.2.3. <u>OBTENCION DE TIOLES FUNCIONALIZADOS</u> <b>10</b> .....	22
<b>II. <u>CAPITULO 2: Compuestos Organolíticos <math>\beta</math>- y</u></b> <b><u><math>\gamma</math>-Funcionalizados por Intercambio Azufre-Litio</u></b> .....	25
II.1. <u>ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS</u> .....	27
II.1.1. <u>INTRODUCCION</u> .....	27
II.1.2. <u>PREPARACION DE COMPUESTOS ORGANOLITICOS</u> .....	28
II.1.3. <u>METODOS DE ACTIVACION DEL LITIO METALICO</u> .....	29
II.1.4. <u>COMPUESTOS ORGANOLITICOS FUNCIONALIZADOS</u> .....	31

II.1.4.1. <a href="#">Compuestos organolíticos <math>\beta</math>-funcionalizados</a> .....	32
II.1.4.2. <a href="#">Compuestos organolíticos <math>\gamma</math>-funcionalizados</a> .....	34
II.2. <a href="#">DISCUSION DE RESULTADOS</a> .....	37
II.2.1. <a href="#">COMPUESTOS ORGANOLITICOS <math>\beta</math>-OXIGENADOS</a> <a href="#">Y <math>\beta</math>-NITROGENADOS</a> .....	37
II.2.1.1. <a href="#">Compuestos organolíticos <math>\beta</math>-oxigenados</a> .....	37
II.2.1.1.1. <a href="#">Preparación de fenil tioéteres <math>\beta</math>-oxigenados <b>12</b></a> .....	37
II.2.1.1.2. <a href="#">Formación de los compuestos organolíticos</a> <a href="#"><math>\beta</math>-oxigenados <b>13</b> y estudio de la reacción</a> <a href="#">con distintos electrófilos</a> .....	38
II.2.1.2. <a href="#">Compuestos organolíticos <math>\beta</math>-nitrogenados</a> .....	39
II.2.1.2.1. <a href="#">Preparación de los fenil tioéteres <math>\beta</math>-nitrogenados <b>17</b></a> .....	39
II.2.1.2.2. <a href="#">Formación de los compuestos organolíticos</a> <a href="#"><math>\beta</math>-nitrogenados <b>20</b> y estudio de la reacción</a> <a href="#">con distintos electrófilos</a> .....	41
II.2.2. <a href="#">COMPUESTOS ORGANOLITICOS <math>\gamma</math>-OXIGENADOS</a> <a href="#">Y <math>\gamma</math>-NITROGENADOS</a> .....	42
II.2.2.1. <a href="#">Compuestos organolíticos <math>\gamma</math>-oxigenados</a> .....	43
II.2.2.1.1. <a href="#">Preparación de fenil tioéteres <math>\gamma</math>-oxigenados <b>22</b></a> .....	43
II.2.2.1.2. <a href="#">Formación de los compuestos organolíticos</a> <a href="#"><math>\gamma</math>-oxigenados <b>23</b> y estudio de la reacción</a> <a href="#">con distintos electrófilos</a> .....	44
II.2.2.2. <a href="#">Compuestos organolíticos <math>\gamma</math>-nitrogenados</a> .....	45
II.2.2.2.1. <a href="#">Preparación de fenil tioéteres <math>\gamma</math>-nitrogenados <b>27</b></a> .....	45
II.2.2.2.2. <a href="#">Formación de los compuestos organolíticos</a> <a href="#"><math>\gamma</math>-nitrogenados <b>30</b> y estudio de la reacción</a> <a href="#">con distintos electrófilos</a> .....	47

<b>III. <u>CAPITULO 3: Sintones <i>gem</i>-Polilitados con</u></b>	
<b><u>Hibridación <math>sp^3</math> y <math>sp^2</math></u></b>	51
III.1. <u>ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS</u>	53
III.1.1. <u>INTRODUCCION</u>	53
III.1.2. <u>COMPUESTOS ORGANOLITICOS POLILITIADOS</u>	
<u>POR REACCIONES DE DESPROTONACION</u>	53
III.1.2.1. <u>Desprotonación de carbonos <math>sp^2</math></u>	54
III.1.2.1.1. <u>Desprotonación de anillos aromáticos</u>	54
III.1.2.1.2. <u>Desprotonación de sistemas alénicos</u>	56
III.1.2.2. <u>Desprotonación de carbonos <math>sp</math></u>	56
III.1.2.3. <u>Desprotonación de posiciones alílicas y bencílicas</u>	57
III.1.3. <u>COMPUESTOS ORGANOLITICOS POLILITIADOS</u>	
<u>POR INTERCAMBIO HETEROATOMO-LITIO</u>	58
III.1.3.1. <u>Intercambio halógeno-litio</u>	58
III.1.3.1.1. <u>Litiación de compuestos halogenados con</u>	
<u>litio metal</u>	58
III.1.3.1.2. <u>Litiación de compuestos halogenados con</u>	
<u>reactivos alquillitio</u>	60
III.1.3.2. <u>Intercambio azufre-litio</u>	62
III.1.4. <u>COMPUESTOS ORGANOLITICOS POLILITIADOS</u>	
<u>POR PROCESOS DE TRANSMETALACION</u>	64
III.1.4.1. <u>Intercambio estaño-litio</u>	64
III.1.4.2. <u>Intercambio mercurio-litio</u>	65
III.1.4.3. <u>Intercambio selenio-litio</u>	65
III.2. <u>DISCUSION DE RESULTADOS</u>	67
III.2.1. <u>FENIL VINIL TIOETER: PRECURSOR DE UN</u>	
<u>EQUIVALENTE SINTETICO DEL <i>GEM</i>-DILITIOETILENO</u>	67



III.2.2. <u>BIS(FENILSULFANIL)METANO: PRECURSOR</u> <u>DE UN EQUIVALENTE SINTETICO DEL</u> <u>GEM-DILITIOANISOL. INTENTO DE PREPARACION</u> <u>DE UN EQUIVALENTE SINTETICO DEL</u> <u>TRILITIOMETANO</u> .....	70
III.2.2.1. <u>Bis(fenilsulfanil)metano: precursor de un equivalente</u> <u>sintético del gem-dilitioanisol</u> .....	70
III.2.2.2. <u>Intento de preparación de un equivalente sintético del</u> <u>trilitiometano</u> .....	71
III.2.2.3. <u>Preparación de alcoholes alílicos <b>46</b> y dienos <b>47</b></u> <u>a partir de bis(fenilsulfanil)metano</u> .....	72
<u>PARTE EXPERIMENTAL</u> .....	77
IV.1. <u>GENERAL</u> .....	79
IV.1.1. <u>Disolventes y reactivos</u> .....	79
IV.1.2. <u>Instrumentación</u> .....	79
IV.1.3. <u>Cromatografía</u> .....	80
IV.2. <u>PARTE EXPERIMENTAL DEL CAPITULO 1</u> .....	81
IV.2.1. <u>Preparación de tioéteres de partida <b>3</b></u> .....	81
IV.2.1.1. <u>Preparación de <b>3a</b> y <b>3b</b> (método A)</u> .....	81
IV.2.1.2. <u>Preparación de <b>3c</b> (método B)</u> .....	82
IV.2.2. <u>Preparación de radicales <math>\gamma</math>-sulfanilfuncionalizados.</u> <u>Reacción con olefinas electrófilas. Obtención de</u> <u>los productos <b>9</b></u> .....	82
IV.2.3. <u>Obtención de tioles <b>10</b></u> .....	86
IV.2.3.1. <u>Intento de desprotección de <b>9ad</b></u> .....	86
IV.2.3.2. <u>Aislamiento de tioles <b>10b</b> y <b>10d</b></u> <u>a partir de <b>9cb</b> y <b>9cd</b></u> .....	86
IV.3. <u>PARTE EXPERIMENTAL DEL CAPITULO 2</u> .....	87

IV.3.1. <a href="#">Compuestos organolíticos <math>\beta</math>-oxigenados</a> .....	87
IV.3.1.1. <a href="#">Preparación de los fenil tioéteres <math>\beta</math>-oxigenados 12</a> .....	87
IV.3.1.2. <a href="#">Preparación de los alcoholes funcionalizados 14</a> .....	88
IV.3.2. <a href="#">Compuestos organolíticos <math>\beta</math>-nitrogenados</a> .....	92
IV.3.2.1. <a href="#">Preparación de los fenil tioéteres <math>\beta</math>-nitrogenados 17</a> .....	92
IV.3.2.2. <a href="#">Preparación de las aminas funcionalizadas 21</a> .....	94
IV.3.3. <a href="#">Compuestos organolíticos <math>\gamma</math>-oxigenados</a> .....	98
IV.3.3.1. <a href="#">Preparación de los tioéteres <math>\gamma</math>-oxigenados 22</a> .....	98
IV.3.3.2. <a href="#">Preparación de los alcoholes funcionalizados 24</a> .....	99
IV.3.4. <a href="#">Compuestos organolíticos <math>\gamma</math>-nitrogenados</a> .....	101
IV.3.4.1. <a href="#">Preparación de los tioéteres <math>\gamma</math>-nitrogenados 27</a> .....	101
IV.3.4.2. <a href="#">Preparación de las aminas funcionalizadas 31</a> .....	103
IV.4. <a href="#">PARTE EXPERIMENTAL DEL CAPITULO 3</a> .....	105
IV.4.1. <a href="#">Preparación de los compuestos 36 a partir del</a> <a href="#">fenil vinil tioéter 32</a> .....	105
IV.4.2. <a href="#">Preparación de los fenil vinil tioéteres 37</a> .....	108
IV.4.3. <a href="#">Preparación de los compuestos 36 a partir de los</a> <a href="#">fenil vinil tioéteres 37</a> .....	109
IV.4.4. <a href="#">Preparación del bis(fenilsulfanil)metano</a> .....	110
IV.4.5. <a href="#">Preparación de los dioles 43 a partir del</a> <a href="#">bis(fenilsulfanil)metano (38)</a> .....	110
IV.4.6. <a href="#">Preparación de los alcoholes alílicos 46</a> .....	115
IV.4.7. <a href="#">Obtención de los dienos 47 a partir de los alcoholes</a> <a href="#">alílicos 46</a> .....	117
<a href="#">CONCLUSIONES</a> .....	121
<a href="#">BIBLIOGRAFIA</a> .....	125
<a href="#">BIOGRAFIA</a> .....	139
<a href="#">INDICE</a> .....	14



*A mis padres,  
a mi hermana  
y a Antonio*