

## ***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

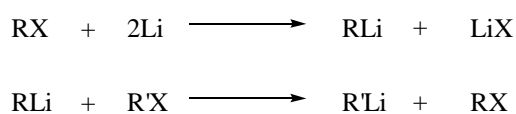
*Compuestos Organolíticos β- y γ-Funcionalizados*

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

## II.1.2. PREPARACION DE COMPUESTOS ORGANOLITICOS.

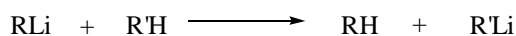
Entre los métodos más generales de preparación de reactivos organolíticos se pueden destacar, atendiendo al sustrato de partida, los citados a continuación<sup>70</sup>:

(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).



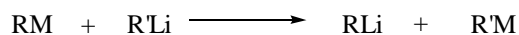
**Esquema IX**

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



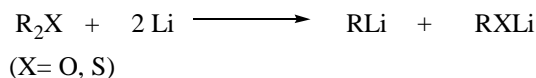
**Esquema X**

(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).



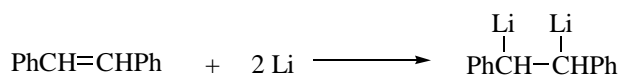
**Esquema XI**

(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).

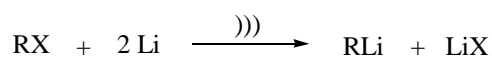


**Esquema XIII**

### 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:

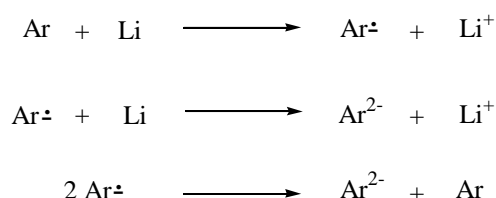
- (a) Utilización de disolventes polares apróticos<sup>83</sup>.
- (b) Presencia de una pequeña cantidad de otro metal como puede ser el sodio en la activación del litio<sup>84</sup>.
- (c) Aplicación de ultrasonidos<sup>85,86</sup> (esquema XIV).



**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).



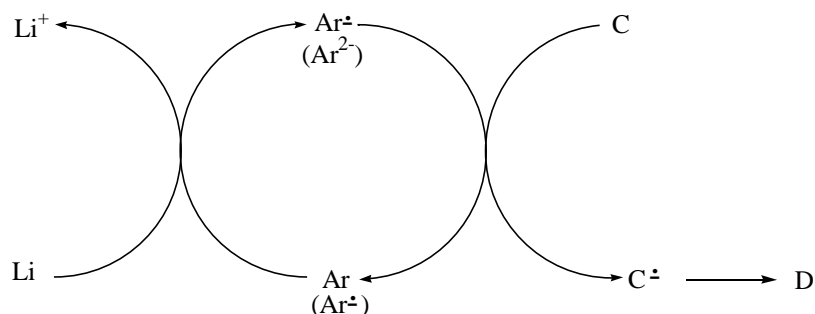
**Esquema XV**

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:

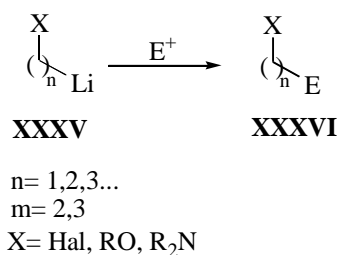
(a) La hibridación del átomo de carbono unido al litio. Así los intermedios con carbonos  $\text{sp}$  son más estables que los correspondientes  $\text{sp}^2$ , y estos a su vez más estables que los  $\text{sp}^3$ .

(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:

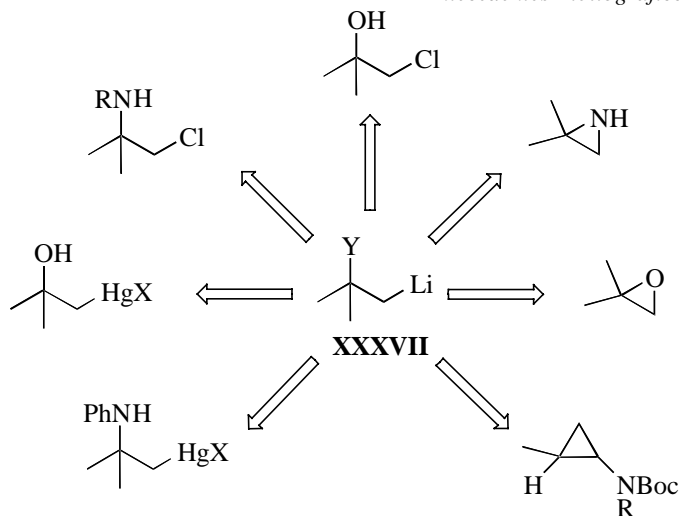
(a) Intercambio mercurio-litio a partir de los correspondientes hidroxí o amino mercuriales<sup>58a,93</sup>.

(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>.

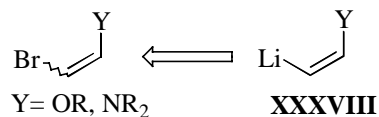
(d) Por litiación directa de *N*-Boc-alquilciclopropilaminas<sup>102</sup>.





Esquema XVIII

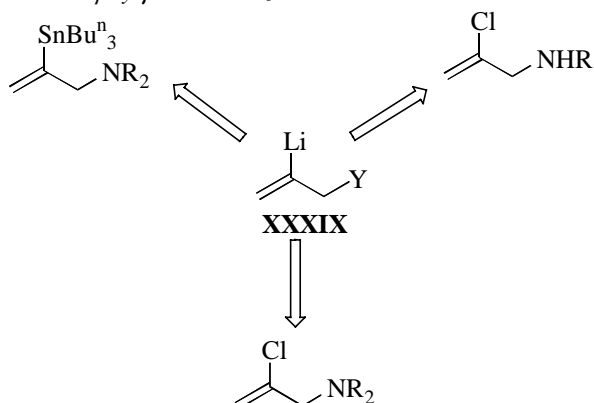
Los correspondientes derivados vinillitio funcionalizados en la posición  $\beta$  (**XXXVIII**), se han preparado, generalmente, a partir de los correspondientes bromuros vinílicos con una función éter o amina en posición  $\beta$ , mediante intercambio bromo-litio con *tert*-butillitio<sup>103</sup>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

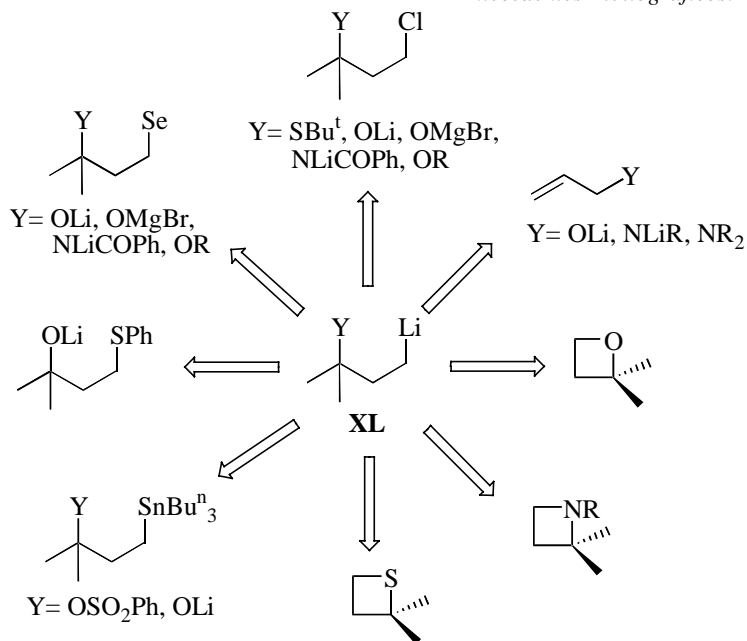
**II.1.4.2. Compuestos organolíticos  $\gamma$ -funcionalizados.**

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:

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

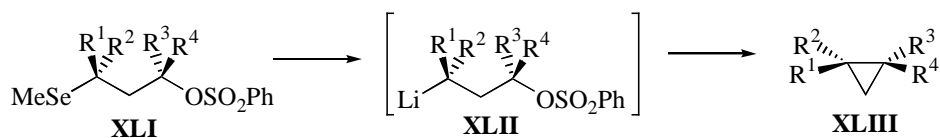
Como se ha comentado los compuestos organolíticos  $\gamma$ -funcionalizados pueden dar  $\gamma$ -eliminación. Esto es lo que ocurre cuando el grupo funcional es un sulfonato. En este caso la  $\gamma$ -eliminación tiene lugar incluso a bajas temperaturas. Se ha



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.

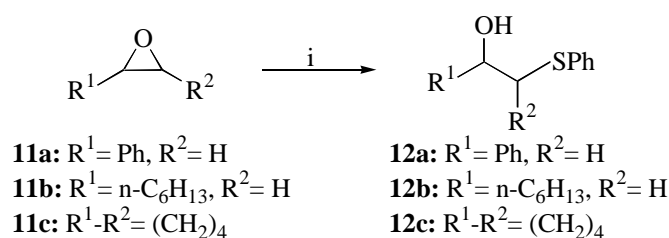
Como se ha visto en los *Antecedentes Bibliográficos* no hay ejemplos en la literatura de preparación de compuestos organolíticos  $\beta$ -funcionalizados por intercambio azufre-litio.

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

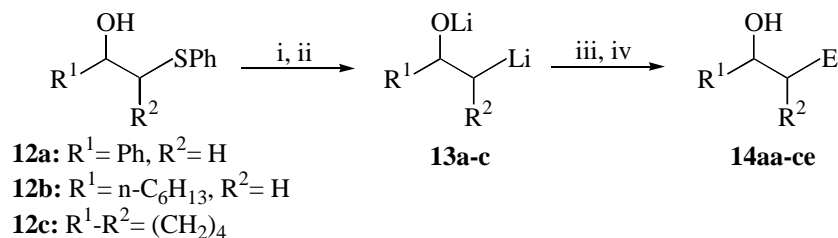
<sup>a</sup> Todos los productos presentaban una pureza superior al 95% (CG y <sup>1</sup>H-RMN 300 MHz) después de cromatografía en columna. <sup>b</sup> Rendimiento de producto aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) referido a los productos de partida **11**;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

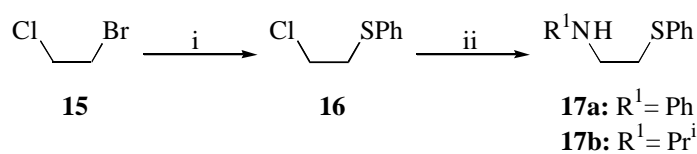
Se consideraron precursores adecuados para la síntesis de compuestos organolíticos β-nitrogenados, por intercambio azufre-litio, los fenil tioéteres β-nitrogenados **17**. Estos β-amino fenil tioéteres se sintetizaron por dos metodologías diferentes.

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.

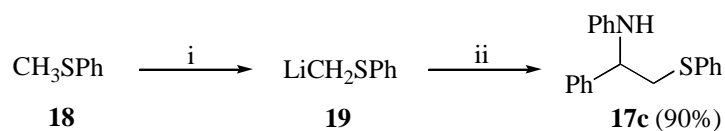


**Tabla 6.** Preparación de productos de partida **17**.

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).

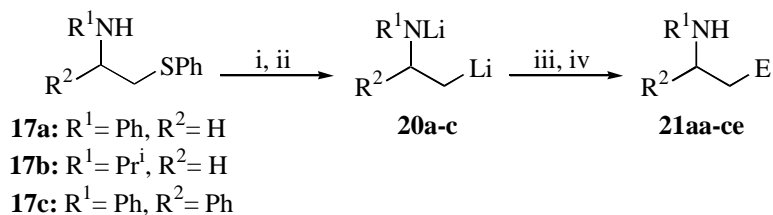
Por otra parte, la adición de litiometil fenil tioéter (**19**), generado por desprotonación de tioanisol (**18**) con *n*-butillitio a 0°C en THF utilizando tetrametil-etilendiamina (TMEDA) como codisolvente, sobre una solución de N-bencilidenanilina en THF a -78°C proporcionó, después de hidrólisis,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

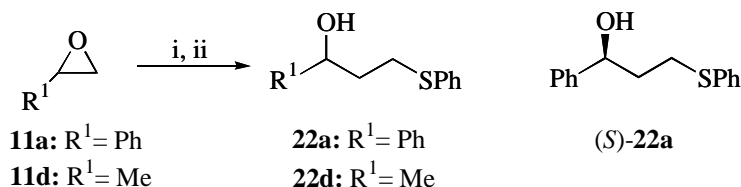
### II.2.2.1. Compuestos organolíticos $\gamma$ -oxigenados.

#### 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.

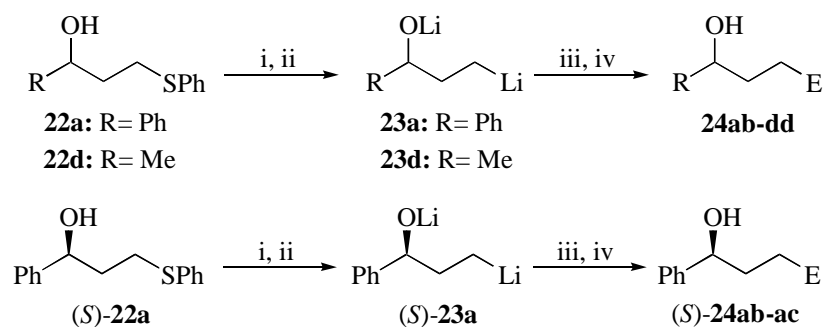
**Tabla 8.** Preparación de productos de partida 22.

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.

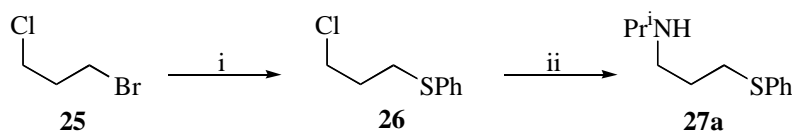
La reacción del 1-bromo-3-cloropropano (25) con tiofenolato de potasio (relación molar 1:1) en metanol a temperatura ambiente durante 1 h llevó a la formación del 3-cloropropil fenil tioéter (26), el cual por tratamiento con isopropilami-

**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

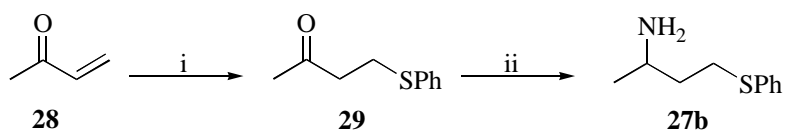
<sup>a</sup> Todos los productos presentaban una pureza superior al 95% (CG y <sup>1</sup>H-RMN 300 MHz) después de cromatografía en columna. <sup>b</sup> Rendimiento de producto aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) referido a los productos de partida 22; 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.

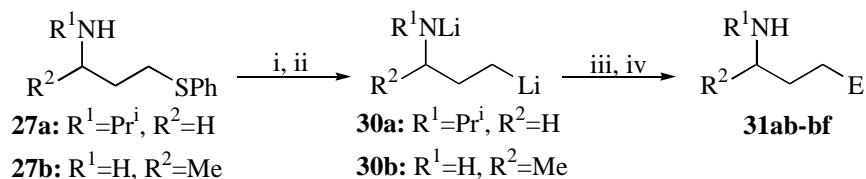
Por otra parte, el tratamiento de metil vinil cetona (**28**) con tiofenol en presencia de trietilamina llevó a la formación del producto de adición Michael (**29**)<sup>116</sup>, el cual por aminación reductiva con acetato amónico y cianoborohidruro de sodio dio lugar al compuesto **27b** con un rendimiento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

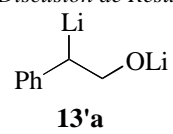
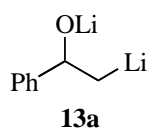
**Tabla 10.** Obtención de aminas  $\gamma$ -funcionalizadas **31**.

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***

