

34
28



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

APLICACION DE CUPRATOS MIXTOS A LA
SINTESIS DE PIRROLES 3-SUSTITUIDOS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

Q U I M I C O

P R E S E N T A :

RICARDO MARTIN ROBLEDO PEREZ

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE DE 1993





UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

1. RESUMEN	1
2. ANTECEDENTES	2
3. DISCUSION	6
4. CONCLUSIONES	28
5. PARTE EXPERIMENTAL	30
6. BIBLIOGRAFIA	46

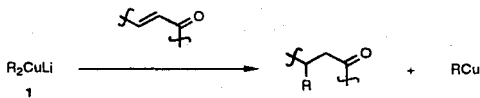
1. RESUMEN

Mediante la utilización de organocupratos mixtos con diferentes ligandos residuales tal como $n\text{PrC}\equiv\text{C}$ -, $\text{MeOC}(\text{Me})_2\text{C}\equiv\text{C}$ -, PhS -, CH_3SOCH_2 - y 2Th -; se estudió la posible transferencia del grupo N-Tips-3-pirril en reacciones de adición 1,4 sobre cetonas α,β -insaturadas para la síntesis de pirroles sustituidos en posición 3.

2. ANTECEDENTES

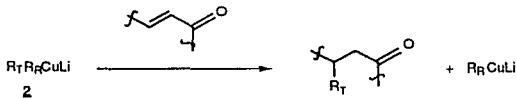
La química de los organocupratos y su aplicación a la síntesis orgánica se estudió originalmente debido al efecto catalítico que las sales de cobre tienen sobre las reacciones entre los reactivos de Grignard y las cetonas α,β -insaturadas. Es bien conocido que los reactivos de Grignard normalmente reaccionan con los compuestos carbonílicos α,β -insaturados mediante adición 1,2. En contraste, bajo la presencia de sales cuprosas la reacción que se efectúa es una adición 1,4 lo cual fue observado por primera vez en 1941 por Kharasch ¹.

Los trabajos posteriores de Gilman ² y House ³ sobre la formación y reactividad del dimetilcuprato de litio (Me_2CuLi), hicieron evidente la existencia de un nuevo tipo de compuestos, los cupratos tipo Gilman de fórmula general 1 presentaron una alternativa para efectuar la adición conjugada sobre sistemas carbonílicos α,β -insaturados.



Eventualmente, los cupratos de Gilman 1 adquirieron mucha importancia en las síntesis orgánicas ⁴. Sin embargo, existe un problema fundamental relacionado con el empleo de estos homocupratos R_2CuLi puesto que de los dos grupos "R" existentes en el reactivo de Gilman, solo uno participa en la adición 1,4 mientras que el otro usualmente se desperdicia en la reacción lo cual es poco atractivo sobre todo cuando el grupo "R" posee un elevado valor sintético y/o un costo elevado.

Buscando soluciones a este problema, Corey⁵ reportó en 1972 el empleo del 1-pentino como ligando o grupo residual no transferible de fácil acceso sintético y definió con claridad la existencia de los cupratos mixtos de fórmula general 2 en donde R_T representa al grupo o ligando transferible y R_R al grupo o ligando residual que permanece en la esfera de coordinación del cobre sin transferirse.



Posteriormente aparecieron reportados en la literatura otros ligandos residuales no transferibles, ejemplos de algunos de ellos son $t\text{BuC}\equiv\text{C}-$, $\text{MeOC}(\text{Me})_2\text{C}\equiv\text{C}-$, y $n\text{PrC}\equiv\text{C}-$, etc. La retención selectiva de los ligandos residuales de tipo acetilénico se ha explicado teóricamente en términos de que estos ligandos son capaces de establecer un fuerte enlace reversivo o "backbonding" entre los orbitales d del cobre y los orbitales π^* de los grupos acetilénicos lo cual limita su liberación para formar otros enlaces. Alternativamente, la explicación para la retención de ligandos residuales dotados con heteroátomos parece encontrarse en las características ácido-básicas de estos ligandos y se ha propuesto que el cuprato mixto preferiblemente libera al ligando más básico a fin de generar al cuprato RCu más estable.

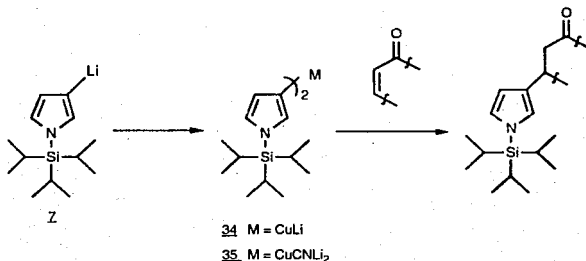
En 1973 Levisalles⁷ reportó el empleo del cianuro cuproso para la formación de cupratos asimétricos o mixtos del tipo Gilman 2 en donde el grupo ciano actúa como un ligando residual R_R no transferible. El cianuro cuproso es un compuesto estable, no es higroscópico, ni sensible a la luz y mantiene al grupo ciano (R_R) coordinando directamente al cobre eliminando así las etapas de litación y transmetalación que normalmente son necesarias cuando se utilizan otros ligandos residuales.

Los trabajos de Levisalles ⁷ junto con las observaciones realizadas por House⁸ sobre la existencia de cupratos del tipo R_3CuLi_2 , condujeron al desarrollo de la química de los cianocupratos de "Orden Superior" por Lipshutz B.H., Wilhelm R.S. y Parker⁹.

Los cupratos de orden superior se caracterizan porque, a diferencia de los cupratos de Gilman o de "Orden Inferior", contienen adicionalmente otro ligando en la esfera de coordinación del cobre proporcionando estequiometrías del tipo R_3CuLi_2 , $R_2CuLi:RLi$, y más específicamente $R_2CuCNLi_2$ y $R_1R_2CuCNLi_2$.

Así, durante la década de los ochentas, el grupo de investigación de Lipshutz reportó la aplicación de estos cianocupratos de orden superior a diferentes problemas sintéticos ¹⁰⁻¹³, demostrando que estos reactivos pueden incrementar los rendimientos en las reacciones de adición 1,4 cuando se les compara con los cupratos de Gilman o de orden inferior.

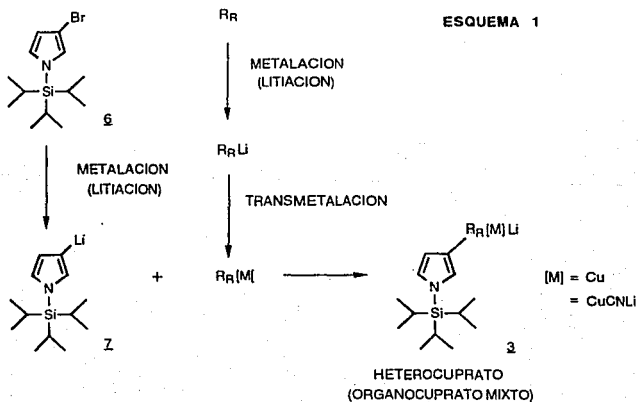
En 1991 Alvarez H.A. ¹⁴ reportó la aplicación del 3-Litio-N-Tips pirrol **Z** ¹⁵, para la formación de los homocupratos de Gilman **34** y de orden superior **35** correspondientes a fin de obtener pirroles sustituidos en posición 3 mediante reacciones de adición 1,4 sobre cetonas α,β -insaturadas.

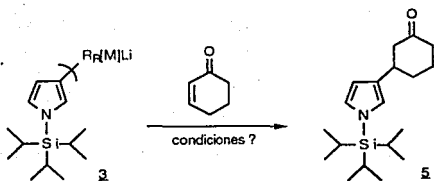


Aun cuando los resultados obtenidos por Alvarez H.A. con la 2-ciclohexen-1-ona y la 2-ciclopenten-1-ona resultaron satisfactorios, el empleo de los homocupratos 34 y 35 únicamente permiten la reacción de un solo equivalente de N-Tips-3-pirrol lo cual resulta poco atractivo desde el punto de vista del elevado valor económico y sintético del pirrol protegido con el grupo triisopropilsililo (Tips). En consecuencia, resultaba interesante estudiar la aplicación de los organocupratos mixtos para este tipo de reacciones de adición conjugada.

3. DISCUSION

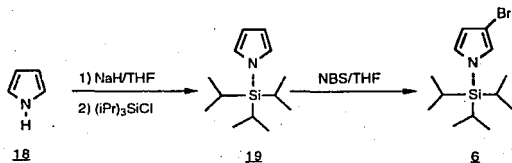
El objetivo de este estudio fue investigar la aplicación de los organocupratos mixtos de fórmula general **3** para la síntesis de pirroles sustituidos en posición 3 mediante reacciones de adición conjugada en donde el grupo N-Tips 3-pirril tuviera la capacidad de transferirse en forma completa y regioselectiva utilizando un ligando residual R_R no transferible de fácil acceso sintético y bajo costo. Los organocupratos mixtos de fórmula general **3** se obtuvieron de acuerdo con la ruta sintética general que se presenta en el esquema 1 y una vez formados se sometieron a una reacción de adición conjugada con un compuesto carbonílico α,β -insaturado, específicamente con la 2-ciclohexen-1-ona a fin de comparar y determinar los ligandos residuales óptimos y las condiciones de reacción más adecuadas para la adición.





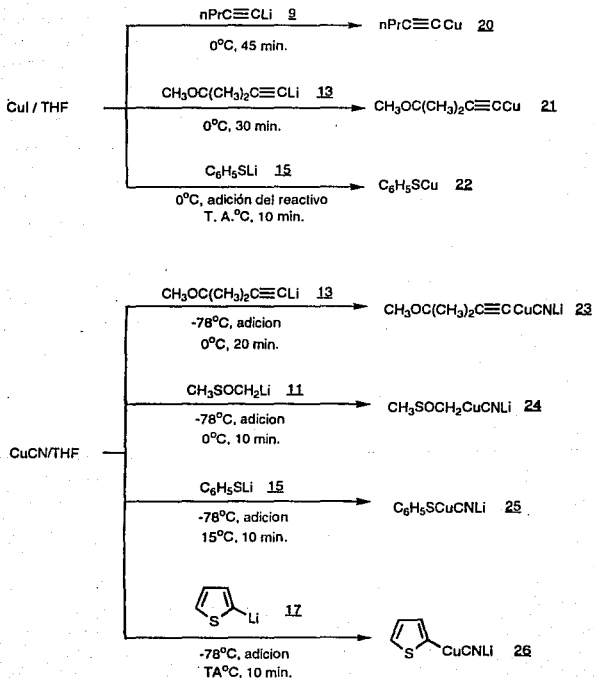
Aún cuando existe una amplia variedad de ligandos residuales no transferibles reportados en la literatura^{13,16-20}, para los experimentos se seleccionaron solo aquellos que tienen antecedentes de reacción en adiciones 1,4 con la 2-ciclohexen-1-ona o sus análogos^{17,19-20} así como capacidad para transferir grupos aromáticos¹⁸⁻²⁰, el esquema 2 presenta una lista de los ligandos residuales seleccionados y las condiciones necesarias para su preparación. Por otra parte, la litiación previa de los ligandos residuales es bien conocida y se reporta en la literatura correspondiente¹⁷⁻²⁰.

El 3-bromo-N-Tips pirrólo **6** necesario en los experimentos se obtuvo a través de la ruta sintética reportada por Muchowski¹⁵ y Alvarez¹⁴ mediante la protección del pirrólo **18** con el grupo Triisopropilsililo (Tips) seguida por la bromación con N-bromosuccinimida (NBS).

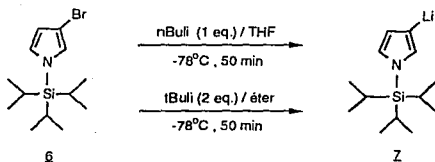


ESQUEMA 2

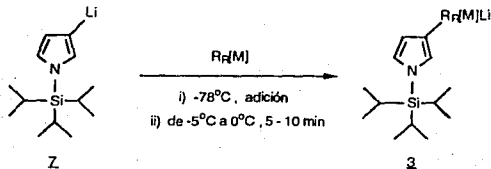
ORGANOCUPRATOS RESIDUALES NO TRANSFERIBLES $R_A[M]$
Y CONDICIONES PARA SU OBTENCION



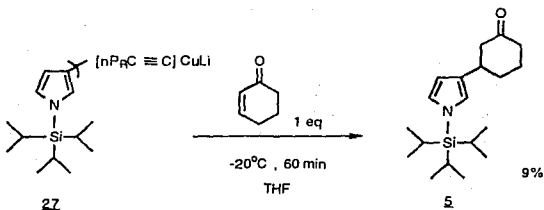
La reacción del 3-bromo-N-Tips pirrol **6** en THF con un equivalente de *n*-butillitio a -78°C o en solución etérea con dos equivalentes de *t*-butillitio ¹⁴⁻¹⁵ generó al 3-litio-N-Triisopropilsilil pirrol **Z**.



El 3-litio-N-Tips pirrol **Z** se hizo reaccionar con cada uno de los organocupratos residuales $\text{R}_R[\text{M}]$ que se muestran en el esquema 2 para formar al heterocuprato correspondiente de fórmula general **3**. En los experimentos realizados se determinó que las condiciones de reacción adecuadas para la obtención de los organocupratos mixtos involucran la adición a -78°C del 3-litio-N-Tips pirrol sobre el cuprato residual y la formación del heterocuprato **3** de -5°C a 0°C durante 5 o 10 minutos puesto que temperaturas de formación inferiores a -5°C guiaron a la formación parcial del heterocuprato reflejándose en bajos rendimientos para las reacciones entre el heterocuprato de fórmula general **3** y la 2-ciclohexen-1-ona.

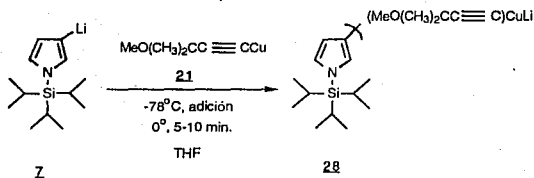


La reacción del organocuprato **20** obtenido a partir del 1-pentino con el 3-litio-N-Tips pirrol **2** dió lugar a la formación del heterocuprato **27** el cual reaccionó con la 2-ciclohexen-1-ona formando al producto de adición 1,4 **5** con un 9% de rendimiento.

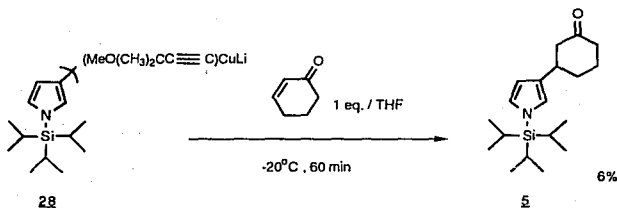


En este experimento se recuperó un 52% de N-Tips pirrol **19** como producto de la protonación del grupo N-Tips-3-pirril de **27** que no reaccionó. Asimismo, utilizando este cuprato se observó que la reacción de adición procede con rapidéz durante los primeros 60 minutos y que despues de este tiempo la reacción ya no avanza.

Debido al resultado anterior se optó por utilizar al cuprato de orden inferior derivado del 3-metoxi-3-metil-1-butino **21** el cual se obtuvo de acuerdo con el metodo reportado por Corey ¹⁷, una de las ventajas de este cuprato es su elevada solubilidad en THF lo que facilita su manipulación proporcionando soluciones homogéneas de color anaranjado que al reaccionar con el 3-litio-N-Tips pirrol **2** formaron al correspondiente heterocuprato **28**.



La adición conjugada a -20°C del heterocuprato **28** a un equivalente de 2-ciclohexen-1-ona formó al aducto **5** en un 6% de rendimiento.



En otros experimentos realizados con el cuprato **28** se observó que la reacción de adición conjugada se lleva a cabo en los primeros 30 o 60 minutos, después de lo cual se presentó la descomposición del aducto **5** y la aparición de otros productos no identificados. Asimismo, la presencia de un exceso de 2-ciclohexen-1-ona guió a la formación de mezclas complejas con trazas del aducto **5**. Por otra parte, la adición de un equivalente de la enona al heterocuprato **28** a -78°C anuló la formación del aducto de adición 1,4 **5**. Estos resultados y las condiciones en que se llevaron a cabo los experimentos se presentan en la Tabla 1.

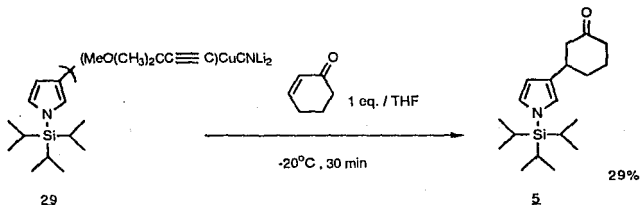
TABLA 1. RESULTADOS DE LAS REACCIONES DE ADICION
CONJUGADA ENTRE LA 2-CICLOHEXEN-1-ONA Y EL
HETEROCUPRATO 28

EXPERIMENTO	CONDICIONES	(Eq) †	R% ††	OBSERVACIONES
1	-78°C, adición -20°C, 60 min 0°C, 90 min TA°C, 60 min	1.0	-	no hay adición 1,4
2 ‡	-20°C, 90 min -20°C, 30 min	1.0 0.5	trazas	mezcla compleja
3	-20°C, 60 min	1.0	6%	---
4	-20°C, 60 min	2.0	trazas	mezcla compleja

† Equivalentes de 2-ciclohexen-1-ona. †† Rendimiento de 3-(3'-(1'-trisisopropilsilil)pirrolil)ciclohexanona 5. ‡ En este experimento se agregó inicialmente un equivalente de 2-ciclohexen-1-ona y después de 90 minutos de reacción se agregó otro medio equivalente.

Los organocupratos de orden superior usualmente incrementan los rendimientos en las reacciones de adición conjugada cuando se comparan con sus correspondientes cupratos de Gilman o de orden inferior ¹⁰ por ello, se investigó al 3-metoxi-3-metil-1-butino 12 como ligando residual de orden superior haciendo reaccionar a su derivado litiado 13 de -78°C a 0°C con un equivalente de cianuro cuproso en THF (esquema 2) formando de esta manera al

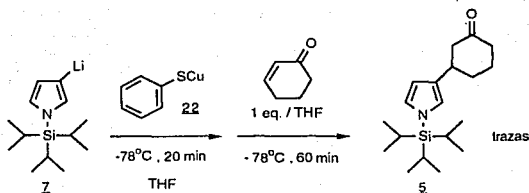
organocuprato **23** como una solución opalescente e incolora que al reaccionar a 0°C con el 3-litio-N-Tips pirrol en la manera ya indicada generó al heterocuprato **29**. La reacción a -20°C de **29** con un equivalente de 2-ciclohexen-1-ona formó al aducto de Michael **5** con un 29% de rendimiento.



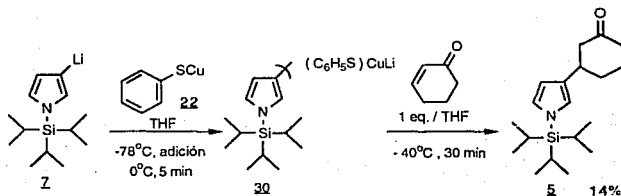
En vista de los bajos rendimientos obtenidos con este ligando se optó por la utilización del feniltiocuprato **22** reportado por Posner ¹⁸.

El feniltiocuprato **22** se obtuvo de manera similar a la reportada en la literatura ¹⁸ a través de la transmetalación a temperatura ambiente del tiofenolato de litio con un equivalente de yoduro cuproso.

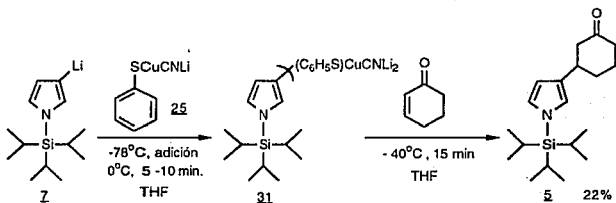
En un experimento preeliminar, el feniltiocuprato **22** se hizo reaccionar a -78°C con el 3-litio-N-Tips pirrol **7** conservando las condiciones de reacción reportadas por Posner ¹⁸ para la formación de cupratos mixtos con este ligando. Sin embargo, la adición posterior de un equivalente de 2-ciclohexen-1-ona a esta temperatura únicamente formó trazas del aducto de adición **5**, una posible causa de la escasa reactividad observada en este experimento podría estar relacionada con la formación incompleta del heterocuprato **30** a dicha temperatura.



En otro experimento, el heterocuprato **30** se obtuvo a 0°C como una disolución amarilla homogénea en THF. La reacción a -40°C de **30** con un equivalente de 2-ciclohexen-1-ona produjo el aducto **5** en un 14% de rendimiento. Mediante el monitoreo de la reacción por CCF (gel de sílice / Hexano-Eter 1:1) se pudo observar que la reacción procede con rapidéz durante los primeros 30 minutos después de lo cual se inicia la descomposición del producto.



Buscando la manera de mejorar el rendimiento de la reacción con este ligando, se transformó al tifenol en un organocuprato residual de orden superior para ello, se hizo reaccionar a -78°C un equivalente de tifenolato de litio **15** con un equivalente de cianuro cuproso en THF siguiendo el mismo protocolo propuesto por Lipshutz ²⁰⁻²¹ para la obtención del 2-tienil-ciano-cupro-litio **26**. De esta manera se obtuvo el cuprato **25** (esquema 2) como una suspensión ligeramente amarilla alrededor de los 10°C . Esta suspensión, se hizo reaccionar a 0°C con el 3-litio-N-Tips pirról **7** en la manera ya indicada formando el heterocuprato **31** como una solución amarilla grisácea. A continuación, el heterocuprato **31** se hizo reaccionar a -40°C con un equivalente de 2-ciclohexen-1-ona produciendo al aducto de adición **5** con un 22% de rendimiento.



El tiempo de reacción se redujo en este caso a 15 minutos debido a la inminente descomposición del producto **5** y la formación de otros productos no identificados.

Como otra alternativa, se consideró el uso del dimetilsulfóxido (DMSO) como fuente de un ligando no transferible. El cuprato **24** se obtuvo de acuerdo con el método reportado por Johnson ¹⁹ y se hizo reaccionar con un equivalente de 3-litio-N-Tips pirról **7** seguido de la adición a -40°C de un equivalente de 2-ciclohexen-1-ona sin embargo, no hubo reacción alguna.

TABLA 2
"RENDIMIENTOS DEL PRODUCTO DE ADICION CONJUGADA $\underline{5}$ A
PARTIR DE LOS CUPRATOS MIXTOS $R_T R_R [M] Li$."†,‡.

R_R	Cu	condiciones	CuCNLi	condiciones
nPrC \equiv C-	9.0%	(-20°C, 60 min)	-	-
MeO(CH $_3$) $_2$ CC \equiv C-	6.0%	(-20°C, 60 min)	29.0%	(-20°C, 30 min)
C $_6$ H $_5$ S-	14.0%	(-40°C, 30 min)	22.0%	(-40°C, 15 min)
CH $_3$ SOCH $_2$ -	-	-	no reacciona	††

† Todas las reacciones se efectuaron empleando THF como disolvente y con un equivalente de 2-ciclohexen-1-ona.

‡ R_T = 3-pirril-N-Tips

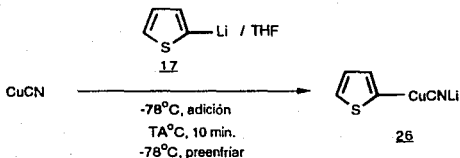
†† -40°C, 60 min; -15°C, 60 min; TA°C, 60 min.

[M] = Cu, CuCNLi

En vista de los resultados anteriores, se investigó al 2-tienil-ciano-cupro-litio como organocuprato residual.

El 2-tienil-ciano-cupro-litio **26** ha sido ampliamente estudiado por Lipshutz B.H. ²⁰⁻²¹ y se caracteriza por ser un cuprato de elevada estabilidad térmica lo que ha facilitado su comercialización ²¹. Asimismo, de todos los ligandos residuales investigados el 2-tienil es el único para el cual se ha reportado su aplicación para una transferencia eficiente de grupos aromáticos en reacciones de adición conjugada sobre cetonas α,β -insaturadas por lo que resultaba muy atractivo investigar su aplicación en nuestro trabajo.

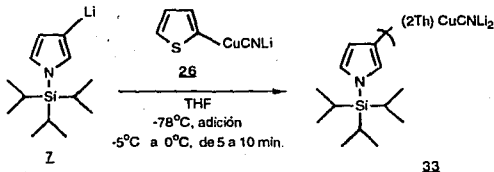
La obtención del 2-tienil-ciano-cupro-litio **26**, se realizó a través de la reacción entre un equivalente de tienillitio **17** y un equivalente de cianuro cuproso empleando tetrahidrofurano (THF) como disolvente.



Experimentalmente se observó que el empleo de THF como disolvente para la reacción de obtención del cuprato **26** es preferible al empleo de éter. El uso del THF facilitó la formación y disolución del cuprato **26** proporcionando soluciones de color anaranjado. En su lugar, el empleo de éter dietílico provocó la formación de mezclas heterogéneas de color amarillo en donde ocasionalmente se produjeron residuos viscosos e insolubles que eventualmente quedaron sin reaccionar durante la formación del heterocuprato **33** con el 3-litio-N-Tips pirrol **7**.

y que por consiguiente tampoco reaccionaron con la 2-ciclohexen-1-ona causando problemas en la reproducibilidad de las reacciones efectuadas con éter como disolvente único. En relación a este problema, es interesante mencionar que en un artículo publicado en 1985 ²⁰ Lipshutz reportó la posibilidad de formar indistintamente al 2-tienil-ciano-cupro-litio **26** tanto en THF como en éter o mezclas de ambos ; sin embargo, en una publicación posterior ²¹ Lipshutz sugirió que la estabilidad del cuprato es adecuada tanto en THF como en mezclas THF - éter (1:1).

El 2-tienil-ciano-cupro-litio **26** se hizo reaccionar en seguida con un equivalente de 3-litio-N-Tips pirrol **7** en la manera usual formando el heterocuprato de orden superior correspondiente **33** disuelto en THF.



El cuprato mixto **33** se sometió a diferentes condiciones de reacción con la 2-ciclohexen-1-ona, los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 3.

En un experimento preliminar (Ensayo 5) se intentó formar al heterocuprato **33** a -25°C para luego hacerlo reaccionar a -40°C con un equivalente de 2-ciclohexen-1-ona; sin embargo, en este experimento el producto de adición **5** únicamente se formó en trazas, lo que parece confirmar la observación de que los cupratos mixtos derivados del 3-litio-N-Tips pirrol solo se forman a temperaturas cercanas a 0°C .

TABLA 3.

RESULTADOS DE LAS REACCIONES DE ADICION 1,4 UTILIZANDO
(2Th)CuCNLI COMO ORGANOCUPRATO RESIDUAL

ENSAYO	CONDICIONES			*R%
1	-78°C , 90 min ^b -40°C , 30 min	(1.5) ^a	THF	23.5
2	-40°C , 90 min ^b -40°C , 30 min	(1.5)	THF	27.0
3	-40°C , 30 min	(1.0)	THF	45%
4	-20°C , 25 min	(1.0)	THF	39%
5	-40°C , 30 min ^c	(1.0)	THF	trazas
6	-40°C , 25 min	(1.0) BF ₃ Et ₂ O	THF 1.0 eq.	45%
7	A) -40°C , 30 min B) -40°C , 80 min	(1.0) TMSCl	THF 1.0 eq.	N.R.
8	-40°C , 30 min	(0.5)	THF	52%
9	-40°C , 35 min adición inversa de reactivos	(1.0)	THF	25%

TABLA 3. (continuación)

ENSAYO	CONDICIONES			*R% no se aisló máximo rendimiento entre 10 - 15 min.
10	- 40°C , 20 min	(1.0)	Éter	
11	- 40°C , 10 min	(1.0)	Éter	56%
12	- 40°C , 20 min	(1.0) BF ₃ Et ₂ O	Éter 1.0 eq.	14%
13	- 40°C , 10 min	(1.0) BF ₃ Et ₂ O	Éter 1.0 eq.	19%
14	- 40°C , 10 min	(1.0)	Éter	23%
15	- 40°C , 10 min	(1.0)	Éter	18%
16	- 40°C , 10 min	(1.0)	THF - Éter (1.0 : 1.5)	58%

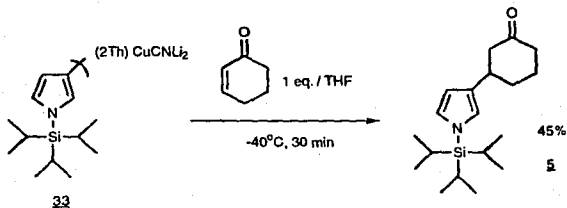
NOTAS:

- Equivalentes de 2-ciclohexen-1-ona
 - En estas reacciones inicialmente se agregó un equivalente de 2-ciclohexen-1-ona en la temperatura indicada y después de 90 min. de reacción se agregó otro medio equivalente.
 - En esta reacción se formó el heterocuprato a -25°C durante 20 min.
- * Rendimiento de 3-(3'(1'-Triisopropilsilil)pirroil) ciclohexanona 5

La adición de 1.5 equivalentes de 2-ciclohexen-1-ona sobre el cuprato mixto 33 a -78°C (Ensayo 1) generó al producto deseado 5 en un 24% de rendimiento.

Con el objeto de investigar el efecto causado por un aumento en la temperatura, se agregó la 2-ciclohexen-1-ona sobre el cuprato 33 a -40°C , (Ensayo 2) incrementando el rendimiento del aducto de adición 5 a 27%.

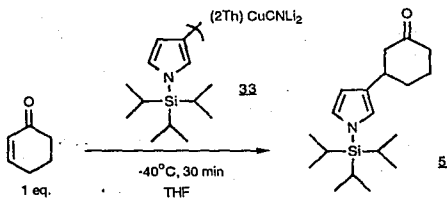
El seguimiento por cromatografía en capa fina de la reacción de adición en los experimentos anteriores, permitió determinar que el producto de adición 1,4 deseado alcanza su máximo de formación a los 30 minutos de reacción y que la presencia de un exceso de 2-ciclohexen-1-ona conduce a la formación de reacciones laterales que consumen al aducto 5. Por lo tanto, se realizó otro experimento (Ensayo 3) utilizando un equivalente de 2-ciclohexen-1-ona la cual se hizo reaccionar a -40°C con el heterocuprato 33. De esta manera se obtuvo el aducto de adición 5 en un 45% de rendimiento.



Modificando exclusivamente la temperatura, se realizó otro experimento (Ensayo 4) adicionando la 2-ciclohexen-1-ona a -20°C y permitiendo su reacción durante 25 minutos con el heterocuprato 33, de esta forma se obtuvo el aducto 5 en un 39% de rendimiento. Con estos experimentos, fué posible determinar que

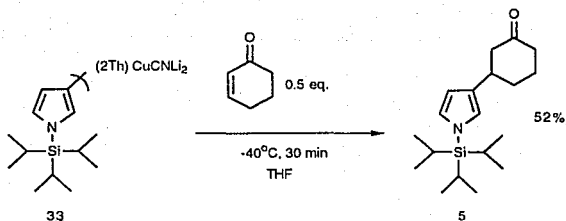
la temperatura de reacción óptima para la adición 1,4 con este ligando residual es de -40°C .

La adición inversa de los reactivos (Ensayo 9) a -40°C redujo el rendimiento de la reacción a un 25%.



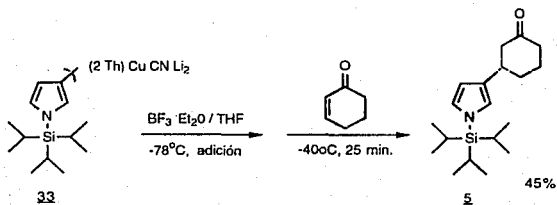
Este resultado concuerda con las observaciones realizadas en el sentido de que la presencia de un exceso de 2-ciclohexen-1-ona induce la aparición de reacciones laterales que reducen el rendimiento del producto **5** obtenido.

Algunos autores como B.H. Lipshutz^{20, 22} y C.R. Johnson¹⁹, han reportado la aplicación de 1.4 a 2.5 equivalentes de heterocupratos en las reacciones de adición conjugada con el propósito de "incrementar" los rendimientos en dichas reacciones. Sin embargo, el empleo de cantidades adicionales de heterocuprato supone también un consumo paralelo del ligando de transferencia. De cualquier forma, cuando se hizo reaccionar un equivalente del heterocuprato **33** con medio equivalente de 2-ciclohexen-1-ona a -40°C (Ensayo 8) se obtuvo el aducto **5** en un 52% de rendimiento calculado en base a la 2-ciclohexen-1-ona.

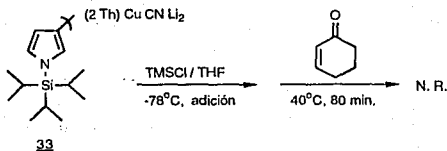


La presencia de reactivos como el trifluoroacetato de boro ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) o el clorotrimetilsilano (TMSCl) en las reacciones de adición 1,4 entre organocupratos y cetonas α,β -insaturadas, usualmente incrementa tanto la velocidad de las reacciones como sus rendimientos ^{22 - 25}.

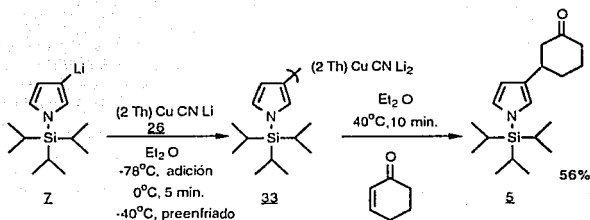
Quando se realizó la adición de un equivalente de trifluoroacetato de boro recién destilado (Ensayo 6) sobre el heterocuprato **33** a -78°C seguida por la reacción a -40°C con un equivalente de 2-ciclohexen-1-ona, se obtuvo el aducto de Michael **5** en un 45% de rendimiento, de tal manera que la presencia del $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ no provocó ningún efecto importante sobre la adición conjugada.



En otros experimentos (Ensayos 7A y 7B) se intentó llevar a cabo la adición 1,4 en presencia de un equivalente de clorotrimetilsilano recién destilado sobre hidruro de calcio, sin embargo, en ambos experimentos se observó la pérdida total de reactividad.

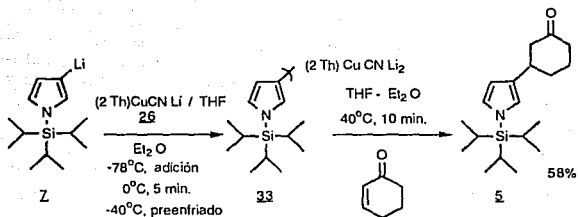


Con la el objeto de determinar si un cambio de disolvente podría incrementar el rendimiento de la reacción mas allá del 45% se utilizó éter o mezclas de THF - éter como disolventes. En un experimento previo, realizado exclusivamente con éter (Ensayo 10) se observó que la velocidad de la reacción se incrementó notablemente con la presencia de este disolvente, y que procede con rapidéz durante los primeros 10 - 15 minutos después de lo cual se observó descomposición del producto. En otro experimento (Ensayo 11), el 2-tienil-ciano-cupro-litio 26 se obtuvo en éter como un precipitado cristalino de color amarillo, la adición de 3-litio-N-Tips pirrol, 7 a -78°C seguida de la formación a 0°C del cuprato mixto 33 formó una solución amarilla homogénea que al reaccionar a -40°C con la 2-ciclohexen-1-ona formó el aducto 5 en un 56% de rendimiento.



El empleo de trifluoroacetato de boro con este disolvente (Ensayos 12 y 13) formó el aducto de adición 1,4 **5** en 14% y 19% cuando la reacción procedió a los 20 y 10 minutos respectivamente de tal manera, que la presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ no provocó ninguna mejora significativa en el rendimiento de la reacción.

Desafortunadamente, el empleo de éter como disolvente durante la obtención del 2-tienil-ciano-cupro-litio **26** puede dar origen a la formación de residuos insolubles de alta viscosidad que quedaron sin reaccionar ocasionando problemas de reproducibilidad en la reacción. En otros experimentos (Ensayos 14 y 15), se observó que estos residuos se forman entre los -35°C y -20°C . Con la finalidad de resolver este problema, se optó por formar primero al cuprato **26** en THF (Ensayo 16) y simultáneamente se obtuvo el 3-litio-N-Tips pirrol **7** en solución etérea 0.15 M, la formación del heterocuprato **33** se llevó a cabo en una mezcla final de THF-éter (1.0 : 1.5) obteniendo una solución amarilla translúcida sobre la cual se agregó a -40°C un equivalente de 2-ciclohexen-1-ona, de esta manera se obtuvo el producto de adición 1,4 deseado **5** con un 58% de rendimiento.



Los resultados obtenidos al emplear al 2ThCuCNLi como organocuprato residual se reportan en la Tabla 3.

4. CONCLUSIONES

Tomando como base los resultados experimentales obtenidos, se llegó a las siguientes conclusiones:

- 1.- De todos los ligandos residuales investigados, solo aquel derivado del 2-tienillitio 17 presentó la máxima capacidad de transferencia para el grupo N-Tips-3-pirril 4 con un rendimiento máximo de 58% para el aducto de adición 1,4 5.
- 2.- El empleo de éter dietílico como disolvente en la reacción de adición 1,4 donde interviene el 2-tienil-ciano-cupro-litio 26 incrementa la velocidad y el rendimiento de la adición conjugada entre el heterocuprato 33 y la 2-ciclohexen-1-ona, sin embargo, paralelamente induce la formación de residuos insolubles durante la obtención del cuprato 26. Los experimentos permitieron determinar que la manera mas eficiente de efectuar la reacción es mediante la formación inicial del cuprato 26 en THF para luego llevar a cabo las reacciones en una mezcla final de THF - Éter (1.0 - 1.5).
- 3.- Las observaciones realizadas con los cupratos 23 y 25 demuestran que en estos casos los cupratos de orden superior incrementan ligeramente los rendimientos de las reacciones si se les compara con los cupratos de tipo Gilman correspondientes.
- 4.- En términos generales se observó que todas las reacciones proceden con rapidéz durante los primeros 10 o 30 minutos después de lo cual se presentó una tendencia a la descomposición del producto de adición conjugada 5.
- 5.- Se observó que el intervalo de temperatura óptimo para la formación de los organocupratos mixtos con el N-Tips-3-pirril 4 oscila entre los -5°C y 0°C y que temperaturas de formación inferiores a -5°C conducen a la formación incompleta de los heterocupratos.

- 6.- Los rendimientos para la adición 1,4 obtenidos con la aplicación de los heterocupratos derivados del $n\text{PrC}\equiv\text{C}-$, $\text{MeOC}(\text{CH}_3)_2\text{C}\equiv\text{C}-$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{S}-$, y del $\text{CH}_3\text{SOCH}_2-$ fueron menores a los rendimientos observados al utilizar los homocupratos citados en la literatura precedente ¹⁴. Sin embargo, la utilización del 2-tienil-ciano cupro litio en la reacción de adición 1,4 sobre la 2-ciclohexen -1-ona proporcionó un rendimiento de 58%, lo que significa un aumento de 16 % con respecto al rendimiento reportado por Alvarez H.A.¹⁴ para la reacción con el homocuprato de orden superior.

5. PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (RMN ^1H) se determinaron en un espectrómetro Varian Gemini 200 (200 MHz) utilizando CDCl_3 como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna, los desplazamientos químicos se expresan en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento (j) están expresadas en Hertz. Se empleó la siguiente terminología: s = singlete ; d = doblete ; dd = doble doblete ; t = triplete ; m = multiplete.

Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrómetro Perkin - Elmer 1720x FT IR utilizando cloroformo como disolvente.

Todas las reacciones involucradas se llevaron a cabo bajo atmósfera inerte (Argón).

El THF y el éter se usaron recién destilados sobre sodio - benzofenona.

El clorotrimetilsilano (Aldrich) se destiló sobre hidruro de calcio justo antes de su empleo.

En general todos los reactivos líquidos (con excepción del sulfato de dimetilo) fueron destilados antes de su empleo mediante algún método convencional reportado en la literatura correspondiente ²⁶.

El yoduro cuproso (Aldrich) se purificó por recristalización a partir de una solución saturada de yoduro de sodio ²⁷ seguida de lavados sucesivos con agua, etanol, acetato de etilo, éter y hexano y secando al alto vacío por 24 horas.

El cianuro cuproso (J.T. Baker) se uso tal y como fué adquirido.

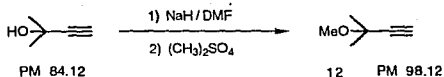
La N-bromosuccinimida (Aldrich) se recristalizó y lavó con agua secándose al alto vacío por 48 horas antes de su uso.

La evolución de las reacciones se observó por cromatografía en capa fina (CCF) usando sílice GF - 254 Merck como adsorbente y una solución acuosa de sulfato cérico / molibdato de amonio en medio ácido como revelador.

La purificación de los compuestos se realizó sobre gel de sílice de 230 / 400 mallas Merck.

Las temperaturas para las reacciones se establecieron empleando los siguientes baños de enfriamiento: -78°C hielo seco - acetona ; -40°C hielo seco - acetonitrilo ; -20°C hielo seco - tetracloruro de carbono .

OBTENCION DE 3 - METOXI - 3 METIL - 1 - BUTINO 17 12.

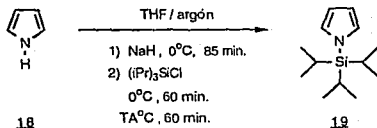


En un matraz bola de 500 mL de tres bocas equipado con agitación magnética, tapón esmerilado, termómetro y embudo de adición de 125 mL con entrada para argón, se suspendieron 6 g (150 mmol) de una dispersión al 60% de hidruro de sodio sobre aceite mineral en 100 mL de dimetilformamida anhidra. La suspensión obtenida se enfrió a 0°C y a esta temperatura se le agregó mediante un goteo continuo una solución de 8.5 g, 9.8 mL (100 mmol) de 2-metil-3-butin-2-ol disuelto en 100 mL de DMF durante 30 minutos, al finalizar la adición se dejó reaccionar a 0°C por otros 30 minutos y después de este tiempo se le añadieron a 0°C 19 g, 14.3 mL (150 mmol) de sulfato de dimetilo, la adición se realizó con un goteo continuo durante 20 minutos. Terminada la adición, se dejó reaccionando a 0°C por otros 20 minutos y luego a 25°C durante 90 minutos, la reacción se extinguió mediante la adición por goteo de 3 mL de ácido acético glacial. La mezcla de reacción obtenida se destiló a presión atmosférica (621 mm de Hg) en una primera destilación utilizando una columna Vigreux de 18 cm. se obtuvo al producto mezclado con dimetilformamida, esta fracción se destiló nuevamente empleando otra columna Vigreux de 10 cm. se obtuvieron 9.16 g (93%) de un líquido incoloro y transparente p. eb. 74 - 77°C / 621 mm de Hg.

IR (película): 3290, 1080 cm^{-1}

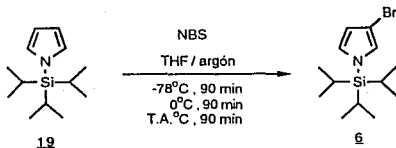
RMN ^1H (CDC13): δ 3.35 (s, 3H), 2.38 (s, 1H), 1.46 (s, 6H).

OBTENCION DE N - TRIISOPROPILSILIL PIRROL 14 . 15



En un matraz de tres bocas de 500 mL, equipado con agitación magnética, septum, termómetro y embudo de adición de 125 mL con entrada para argón, se suspendieron 4 g. (100 mmol) de hidruro de sodio (al 60% en dispersión sobre aceite mineral) en 150 mL de THF anhidro, la suspensión se enfrió a 0°C y a esta temperatura se le agregaron 6.9 g. , 7.2 mL (104 mmol) de pirrol recién destilado disuelto en 40 mL de THF, la adición se realizó por goteo durante 40 minutos. Terminada la adición se agitó a 0°C por otros 45 minutos más al término de los cuales se agregaron a 0°C 19.1 g. , 21.2 mL (99 mmol) de cloruro de triisopropilsilano disuelto en 30 mL de THF, la adición se realizó por goteo durante 15 minutos después de lo cual se dejó agitando a 0°C por otros 45 minutos y luego a temperatura ambiente durante 60 minutos. La mezcla obtenida se vertió sobre 300 mL de una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5%, la fase orgánica se decantó y la fase acuosa se extrajo exhaustivamente con éter, las fases orgánicas se combinaron y secaron con sulfato de sodio anhidro evaporando el éter al alto vacío. El residuo se purificó por destilación fraccionada a presión reducida bp 112° / 8 - 10 mm Hg obteniendo 17.8 g. (81%) de N-Triisopropilsililpirrol 19. IR (CHCl₃) : 3000, 2951, 1465, 1185, 1083, 1046, 1017, 996, 923, 884 cm⁻¹. RMN ¹H (CDCl₃) : δ 6.81 (t, 2 H, j = 1.93 Hz, H₂₋₅), 6.33 (t, 2 H, j = 1.95 Hz, H₃₋₄), 1.45 (sept, 3 H, j = 7.8 Hz, CH), 1.11 (d, 18 H, j = 7.2 Hz, CH₃).

OBTENCION DE 3 - BROMO - N - TRIISOPROPILSILILPIRROL 14 . 15



En un matraz bola de 250 mL de 3 bocas equipado con septum, entrada para argón, agitación magnética y termómetro, se disolvieron 8.12 g. (36.4 mmol) de N - triisopropilsililpirrol **19** en 80 mL de THF anhidro, la solución se enfrió a -78°C y a esta temperatura se le agregaron en una sola porción 6.6 g. (37.1 mmol) de N - Bromosuccinimida recién recristalizada. La mezcla obtenida se dejó reaccionar a -78°C por 90 minutos, a 0°C por 90 minutos y finalmente a temperatura ambiente por 30 minutos. La reacción se extinguió con la adición de 10 mL de piridina anhidra y la mezcla obtenida se vertió sobre 100 mL de hexano para luego filtrar y concentrar al alto vacío, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de sílice de 40 cm. de longitud por 9 cm. de diámetro obteniendo 9.30 g. (85%) de 3-Bromo-N-triisopropilsililpirrol **6** como un líquido transparente e incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1.10 (d, 18 H, j = 7.5 Hz), 1.42 (sept, 3 H, j = 7.5 Hz), 6.29 (dd, 1 H, j₁ = 1.4 Hz, j₂ = 2.8 Hz), 6.67 (dd, 1 H, j₁ = 2.2 Hz, j₂ = 2.8 Hz), 6.72 (dd, 1 H, j₁ = 1.4 Hz, j₂ = 2.2 Hz).

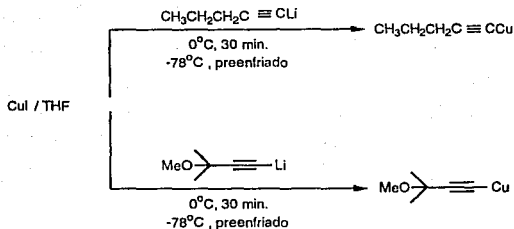
PREPARACION Y TITULACION DE SOLUCIONES DE TIOFENOLATO DE LITIO 1 M EN THF ¹⁸ 15.

En un matraz redondo de tres bocas de 250 mL equipado con agitación magnética, termómetro, séptum y embudo de adición de 125 mL con entrada para argón, se disolvieron 38 mL (80 mmol) de n-butillitio 2.1 M (en hexano) en 12 mL de THF anhidro, la solución se enfrió a 0°C y a esta temperatura se le agregó por goteo una solución de tiofenol 8.8 g, 8.2 mL (80 mmol) recién destilado y disuelto en 30 mL de THF. Después de la adición, se dejó reaccionar a 0°C durante 30 minutos, la solución así obtenida se tituló por triplicado extinguiendo una alícuota de volumen conocido en agua descarbonatada y valorando con ácido clorhídrico 0.1 M empleando verde de bromocresol como indicador.

PREPARACION Y TITULACION DE SOLUCIONES DE 2-TIENILLITIO 0.5 M EN THF ^{20, 21} 17.

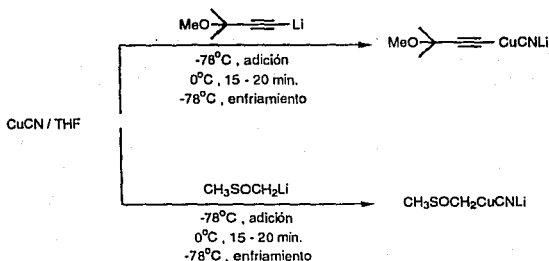
En un matraz redondo de 250 mL de tres bocas equipado con agitación magnética, termómetro, séptum y embudo de adición con entrada para argón se disolvieron 4.3 g, 4.1 mL (51 mmol) de tiofeno en 40 mL de THF, la solución se enfrió a -78°C y a esta temperatura se le agregó por goteo una solución de 20 mL (48.8 mmol) de n-butillitio 2.44 M (en hexano) disueltos en 40 mL de THF, después de la adición se dejó reaccionar a -78°C por 30 minutos, luego a -20°C por 30 minutos, y finalmente a 0°C por 30 minutos. La solución obtenida se tituló de inmediato y por triplicado usando ácido difenilacético (PM = 212.25 g mol⁻¹) 200 mg disueltos en 5 mL de THF y agregando el 2-tienillitio hasta el vire al amarillo en suspensión.

FORMACION DE ORGANOCUPRATOS RESIDUALES DE ORDEN INFERIOR A PARTIR DE DERIVADOS ACETILENICOS 17.



En un matraz redondo de 10 mL de una boca equipado con septum, entrada para argón y agitación magnética se disolvieron 200 μL , 2 mmol de 1-pentino o alternativamente 200 mg, 2 mmol de 3-metoxi-3-metil-1-butino en 5 mL de THF, la solución obtenida se enfrió a 0°C mediante un baño de hielo y a esta temperatura se le agregaron 0.90 mL (2.2 mmol) de n-butililitio 2.44 M en hexano, la solución se dejó reaccionando a 0°C durante 5 o 10 minutos. A continuación, en un matraz redondo de 25 mL y tres bocas equipado con agitación magnética, septum, entrada para argón, y termómetro se suspendieron 380 mg. (2 mmol) de yoduro cuproso en 5 mL de THF anhidro, la suspensión resultante se enfrió a 0°C y a esta temperatura se le adicionó mediante una cánula de acero inoxidable el reactivo de litio de interés preparado en la forma ya descrita; después de la adición se dejó reaccionar a 0°C por 30 minutos. En el caso del cuprato derivado del 3-metoxi-3-metil-1-butino, se obtuvo una solución anaranjada transparente y en el caso del cuprato derivado del 1-pentino se obtuvo una suspensión de color amarillo. La mezcla resultante se enfrió -78°C para continuar con la formación del heterocuprato correspondiente 20 o 21.

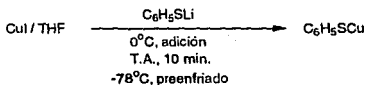
FORMACION DE LOS ORGANOCUPRATOS RESIDUALES DE ORDEN SUPERIOR DERIVADOS DEL 3 - METOXI - 3 - METIL - 1 - BUTINO 17 Y DEL DIMETILSULFOXIDO 19.



En un matríz redondo de 10 mL de una boca equipado con septum, entrada para argón y agitación magnética se disolvieron 200 mg. (2 mmol) de 3 - metoxi - 3 - metil - 1 - butino o alternativamente 165 mg., 150  L., (2.1 mmol) de dimetilsulfóxido recién destilado en 4 mL de THF anhidro, la solución obtenida se enfrió a 0°C con un baño de hielo y a esta temperatura se le agregaron 0.90 mL., (2.2 mmol) de n-butillitio (solución 2.44 M en hexano), la solución se dejó reaccionando a 0°C de 10 a 15 minutos. A continuación, en un matríz redondo de 25 mL y tres bocas equipado con agitación magnética, septum, entrada para argón y termómetro se suspendieron 183.9 mg. (2 mmol) de cianuro cuproso seco en 4 mL de THF anhidro, la suspensión resultante se enfrió a -78°C y a esta temperatura se le agregó mediante una cánula de acero inoxidable el reactivo litiado 11 o 13 recién obtenido, después de la adición se dejó subir la temperatura lentamente hasta alcanzar los 0°C y se dejó reaccionar a dicha temperatura por

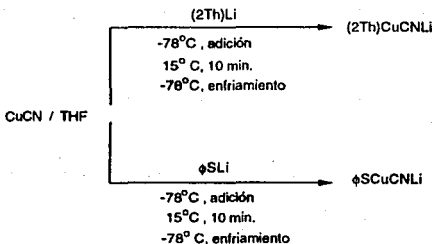
un periodo de 15 a 20 minutos, en el caso del cuprato derivado del 3-metoxi-3-metil-1-butino 23 se obtuvo una solución ligeramente opalescente e incolora y en el caso del cuprato derivado del dimetilsulfóxido se obtuvo una suspensión verde-amarillento. La mezcla o solución resultante se enfrió a -78°C para continuar con la reacción de formación del heterocuprato 29 o 32.

FORMACION DEL ORGANOCUPRATO RESIDUAL DE ORDEN
INFERIOR DERIVADO DEL TIOFENOLATO DE LITIO ¹⁸.



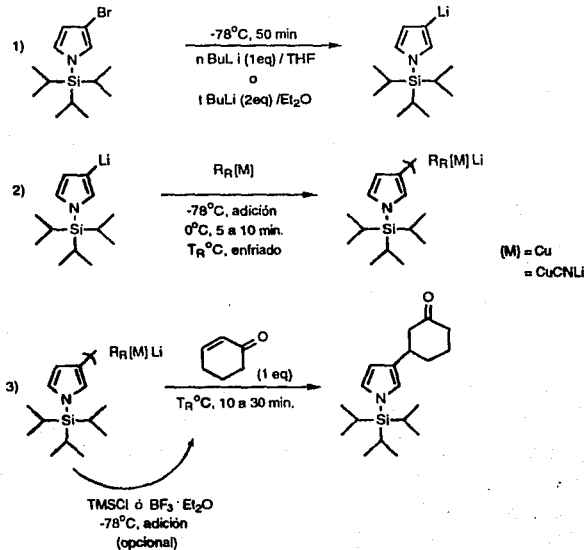
En un matraz redondo de 25 mL y tres bocas equipado con agitación magnética, septum, entrada para argón y termómetro con adaptador se suspendieron 389.4 mg. (2 mmol) de yoduro cuproso seco en 6 mL de THF anhidro, la suspensión resultante se enfrió a 0°C y a esta temperatura se le agregó por goteo continuo con una jeringa de vidrio seca 2 mL (2.1 mmol) de tiofenolato de litio (1.07 M en THF), después de la adición se dejó subir la temperatura hasta 20°C y se dejó reaccionar durante 10 minutos formándose una solución amarilla transparente. La solución obtenida se enfrió a -78°C para continuar con la formación del heterocuprato 30.

FORMACION DE LOS ORGANOCUPRATOS RESIDUALES DE ORDEN SUPERIOR DERIVADOS DEL 2-TIENILLITIO ²⁰ Y TIOFENOLATO DE LITIO ¹⁸.



En un matraz de 25 mL de tres bocas equipado con septum, entrada para argón, termómetro con adaptador y agitación magnética se suspendieron 185 mg (2.1 mmol) de cianuro cuproso (seco al alto vacío) en 5 mL de THF anhidro, la suspensión resultante se enfrió a -78°C y a esta temperatura se le agregaron 5 mL (2.1 mmol) de 2-tienillitio 0.42 M en THF ó 2 mL (2.1 mmol) de tiofenolato de litio 1.07 M en THF, la adición del reactivo seleccionado se realizó mediante un goteo continuo empleando una jeringa de vidrio seca, después de la adición se dejó subir la temperatura hasta alcanzar 15°C y se dejó reaccionando a esta temperatura durante 10 minutos, al término de este tiempo se obtuvo una solución amarilla - anaranjada transparente en el caso de la reacción con el 2 - tienillitio y una suspensión ligeramente amarilla en el caso de la reacción con el tiofenolato de litio. La solución obtenida se enfrió de nuevo a -78°C para continuar con la reacción de formación del heterocuprato 33 o 31.

PROCÉDIMIENTO GENERAL PARA LA REACCIÓN DE ADICIÓN CONJUGADA
ENTRE ORGANOCUPRATOS MIXTOS DERIVADOS DEL PIRROL Y LA 2-
CICLOHEXEN-1-ONA



1) En un matraz redondo de 25 mL y una boca equipado con septum, agitación magnética y entrada para argón se disolvieron 604.7 mg. (2 mmol) de 3-bromo-N-tips pirrol en 5 mL de THF o en 15 mL de éter dietílico, la solución obtenida se enfrió a -78°C y a esta temperatura se le agregaron por goteo 0.90 mL

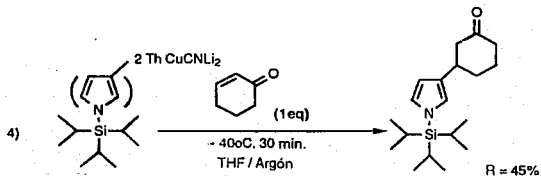
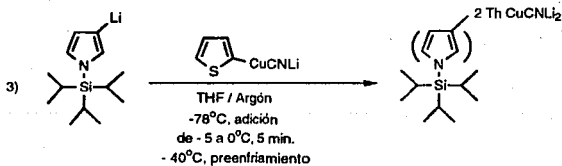
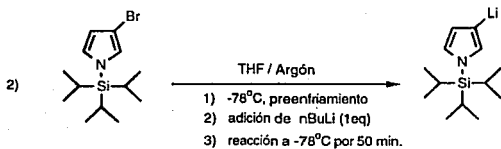
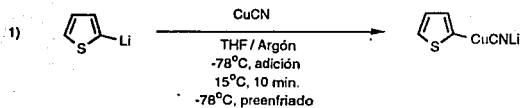
(2.2 mmol) de una solución de nBuLi 2.44 M en hexano o bien 2.50 mL (4.15 mmol) de una solución de t-BuLi 1.66 M en pentano cuando se utilizó respectivamente THF o éter como disolvente, terminada la adición se dejó reaccionar a -78°C durante 50 minutos.

2) Mediante una cánula de acero inoxidable se agregó a -78°C el 3-Litio-N-Tips pirrol (preparado en el paso 1), al organocuprato residual de interés simultáneamente preparado como ya se indicó; después de la adición, se subió la temperatura a 0°C y se dejó reaccionar entre 5 y 10 minutos a dicha temperatura formando de esta manera el heterocuprato con el grupo N-Tips-3-pirril correspondiente. Finalmente, la solución obtenida se enfrió a la temperatura de reacción T_R en donde $T_R = -78^{\circ}\text{C}$, -40°C , o -20°C de acuerdo al experimento elegido.

3) Estabilizada la temperatura en el valor de T_R seleccionado, se agregaron 200 μL (2 mmol) de 2-ciclohexen-1-ona con una microjeringa dejándose reaccionar por 10 o 30 minutos después de lo cual la reacción se extinguió con 2 mL de una solución acuosa al 10% de cloruro de amonio y se extrajo exhaustivamente con hexano, el extracto orgánico se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró en rotavapor, el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice de 30 cm. de longitud por 2.5 cm de diámetro de empaque usando hexano-éter (90:10) como eluyente.

Alternativamente, los experimentos que involucraron la adición de reactivos aceleradores de reacción como el clorotrimetilsilano (TMSCl) o el trifluoroacetato de boro ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) se llevaron al cabo de la siguiente manera:

La solución del heterocuprato recién obtenida en el paso 2. se enfrió a 78°C y a esta temperatura se le añadieron 250 μL , 2 mmol de clorotrimetilsilano recién destilado de hidruro de sodio o bien 250 μL , 2 mmol de trifluoroacetato de boro ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) también recién destilado, después de la adición del reactivo seleccionado se dejó subir la temperatura a T_R y bajo estas condiciones se agregaron 200 μL (2 mmol) de 2-ciclohexen-1-ona continuando el experimento en la forma ya indicada en el paso 3.

EJEMPLO 1

- 1) En un matraz redondo de 50 mL y 3 bocas equipado con septum, entrada para argón, termómetro y agitación magnética se suspendieron 185.1 mg. (2.1 mmol) de cianuro cuproso anhidro en 5 mL de THF, la suspensión resultante se enfrió a -78°C y a esta temperatura se le agregaron gota a gota por medio de una jeringa de vidrio seca, 5 mL (2.1 mmol) de una solución 0.42 M de 2-tienillitio en THF, después de la adición se eliminó el baño de hielo seco-acetona y se dejó subir la temperatura a 15°C dejándose reaccionar a esta temperatura durante 10 minutos, pasado éste tiempo todo el cianuro cuproso reaccionó formando una solución amarilla transparente, la solución de 2-tienil-ciano-cupro litio obtenida se enfrió a -78°C antes de continuar con la reacción 3.
- 2) En un matraz redondo de 10 mL de 1 boca equipado con septum, entrada para argón y agitación magnética se disolvieron 607.6 mg. (2 mmol) de 3-bromo-N-Tips pirrol en 5 mL de THF, la solución obtenida se enfrió a -78°C y a esta temperatura se le añadieron mediante una jeringa, 0.95 mL (2.3 mmol) de nBuLi 2.44 M en hexano y se dejó reaccionando durante 50 minutos antes de continuar con la reacción 3.
- 3) Mediante una cánula de acero inoxidable, se agregó a -78°C el 3-litio-N-Tips pirrol recién formado en la reacción anterior, al complejo de 2-tienil-ciano-cupro-litio formado en (1), después de la adición se dejó subir la temperatura entre -5°C y 0°C durante 5 minutos para luego enfriar la solución a -40°C con un baño de hielo seco-acetonitrilo.
- 4) Una vez estabilizada la temperatura en -40°C se añadieron con 200 μL (2.1 mmol) de 2-ciclohexen-1-ona y se dejó reaccionar a dicha temperatura por 30 minutos al término de lo cual la reacción se extinguió a -40°C con la adición de 2 mL de cloruro de amonio al 10% en solución acuosa, el producto crudo se extrajo exhaustivamente con hexano, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró en rotavapor proporcionando un residuo que se purificó en columna de gel de sílice de 30 cm. de longitud por 2.5 cm. de diámetro de empaque utilizando hexano-éter (90:10) como eluyente, se obtuvieron 289 mg. (45%) de 3-(3'(1'-trisiopropilsilil)pirroli) ciclohexanona 5.

RMN ^1H (CDCl_3): δ 1.09 (d, 18 H, $j = 7.2$ Hz), 1.40 (sept, 3 H, $j = 7.2$ Hz), 1.75 (m, 2 H), 2.03 (m, 1 H), 2.13 (m, 1 H), 2.36 (m, 2 H), 2.47 (dd, 1 H, $j_1 = 12.3$ Hz, $j_2 = 14.8$ Hz), 2.65 (dd, 1 H, $j_1 = 4.6$ Hz, $j_2 = 14.8$ Hz), 3.05 (m, 1 H), 6.17 (dd, 1 H, $j_1 = 1.5$ Hz, $j_2 = 2.7$ Hz), 6.53 (señal ancha, 1 H), 6.71 (dd, 1 H, $j_1 = 1.5$ Hz, $j_2 = 2.4$ Hz).

IR (película) 1713, 1478, 1108, 1018, 884 cm^{-1}

EJEMPLO 2

Llevando a cabo las mismas reacciones del ejemplo 1 se modificó la composición del disolvente utilizando 15 mL de éter para disolver 623.8 mg. (2.1 mmol) de 3-bromo-N-Tips pirrol y realizar la litiación de este reactivo a -78°C mediante la adición de 2.5 mL (4.15 mmol) de una solución 1.66 M de t-butilitio en pentano, el 3-litio-N-Tips pirrol obtenido de esta forma reaccionó con el 2-tienilciano cupro litio recién formado en 10 mL de THF produciendo a 0°C al heterocuprato **33** disuelto en una mezcla final de THF-Eter (1.0 : 1.5) a continuación, el heterocuprato **33** se hizo reaccionar a -40°C con 200 μL (2.1 mmol) de 2-ciclohexen-1-ona durante 10 minutos después del proceso de extracción usual, se aislaron 386.2 mg. de un compuesto cuyas constantes analíticas corresponden al 3-(3'-(1'-triiisopropilsilil)pirroli) ciclohexanona **3**. Rendimiento 58%.

6. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Kharasch M.S., Tawney P.O.; J. Am. Chem. Soc. 63, 2308 (1941).
- 2.- Gilman H., Jones G.R.; J. org. Chem. 17, 1630 (1952).
- 3.- House H.O., Respass W.L., Whitesides G.M.; J.Org. Chem. 31, 3128 (1966)
- 4.- Posner G.H.; Org. React. 19, 1 (1972)
- 5.- Corey E.J., Beames D.J.; J. Am. Chem. Soc. 7210 (1972)
- 6.- House H.O., Umen M.J.; J. Org. Chem. Vol. 38, No. 22, 3893 (1973)
- 7.- Levisalles J., Gorlier J.P., Hamon L.; J. Chem. Soc. Chem. Comm. 88 (1973)
- 8.- House H.O., Koepsell D.G., Campbell W.J.; J. Org. Chem. Vol. 37, No.7, 1003 (1972)
- 9.- Lipshutz B.H., Wilhelm R.S.; J. Am. Chem. Soc. 103, 7672 (1981)
- 10.- Lipshutz B.H., Wilhelm R.S., Kozlowski J.; Tett. Lett. Vol. 23, No. 37, 3755 (1982)
- 11.- Lipshutz B.H., Wilhelm R.S., Kozlowski J.; J. Org. Chem. 49, 3938 (1984)
- 12.- Lipshutz B.H., Wilhelm R.S., Kozlowski J.; Tetrahedron Vol. 40, No. 24, 5005 (1984)
- 13.- Lipshutz B.H.; Synlett 3, 119 (1990)
- 14.- Alvarez H.A.; Tesis de Maestria en Ciencias Quimicas. Facultad de Quimica. UNAM. (1991)
- 15.- Muchowsky J.M., Bray B.L., Mathies P.H., et al; J. Org. Chem. 55, 6 3 1 7 (1990)
- 16.- Larock R.C.; Comprehensive Organic Transformations: A Guide To Functional Group Preparations. VCH Publishers Inc. (1989)
- 17.- Corey E.J., Floyd D., Lipsutz B.H.; J. Org. Chem. Vol. 43, No. 17, 3418 (1978)

- 18.- Posner G.H., Whitten C.E.; *Org. Synth. Coll. Vol VI*, 50-59, 248 (1988)
- 19.- Johnson C.R., Dhanoa D.S.; *J.Org. Chem. Vol 52*, No. 10, 1885 (1987)
- 20.- Lipshutz B.H., Kozlowski J.A., Parker D.A., Nguyen S.L., McCarthy K.E.; *J. Organomet. Chem.* 285, 437 (1985)
- 21.- Lipshutz B.H.; *Tett. Lett. Vol. 28*, No. 9, 945 (1987)
- 22.- Lipshutz B.H.; *Tett. Lett. Vol 25*, No. 52, 5959 (1984)
- 23.- Lipshutz B.H.; *J. Am. Chem. Soc.* 110, 4834 (1988)
- 24.- Corey E.J.; *Tett. Lett. Vol 26*, No. 49, 6019 (1985)
- 25.- Alexakis A.; *Tett. Lett. Vol 27*, No. 9, 1047 (1986)
- 26.- Perrin, D.D., Armarego W.L.F.; *Purification of Laboratory Chemicals. 2d. Ed.*, Pergamon Press. Oxford (1980)
- 27.- Dieter K.R., Silks L.A.; *J. Am. Chem Soc.* 107, 4679 (1985)