

III. CAPITULO 3

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

III.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.

III.1.1. INTRODUCCION.

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

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

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

Las estructuras y energías de compuestos polilitiados simples se han calculado considerándolos como modelos de carga puntual, debido al hecho de que el enlace carbono-litio es predominantemente iónico. En muchos casos las estructuras que se obtienen de estos cálculos dan geometrías anti van't Hoff¹²⁰.

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

III.1.2. COMPUESTOS POLILITIADOS POR REACCIONES DE DESPROTONACION.

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

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

III.1.2.1. Desprotonación de carbonos sp^2 .

III.1.2.1.1. Desprotonación de anillos aromáticos.

Algunos grupos funcionales facilitan la litiación en la posición *orto* de anillos aromáticos¹²¹. Dependiendo de los grupos funcionales y de las condiciones de reacción (estequiometría, agente de litiación, etc...), puede tener lugar una doble litiación, bien en el mismo anillo o, más fácilmente, en anillos diferentes de policiclos aromáticos.

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

Del mismo modo se ha preparado el *p*-cloro-*o,o'*-dilitiodifenil éter, que se ha utilizado en la síntesis de compuestos tricíclicos con actividad farmacológica^{123, 124} y también se ha dilitiado un complejo de platino que por posterior transmetalación dio lugar a un nuevo complejo con tres átomos de platino¹²⁵.

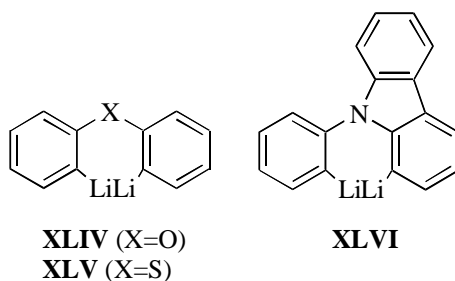
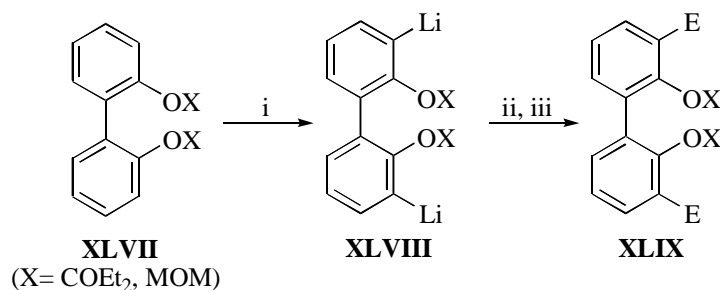


Figura I

Sacando partido de la *orto*-litiación se pueden preparar 1,1'-bi-(2-fenoles) 3,3'-disustituídos¹²⁶ (**XLIX**) a partir de los correspondientes derivados 1,1'-bifenólicos

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



Esquema XXIII. *Reactivos y condiciones:* i, Bu^sLi (2'5 eq.), THF, -78°C; ii, E⁺ = MeI, Me₂S₂, I₂, TMSCl, DMF, PhCHO, CO₂; iii, H₂O.

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

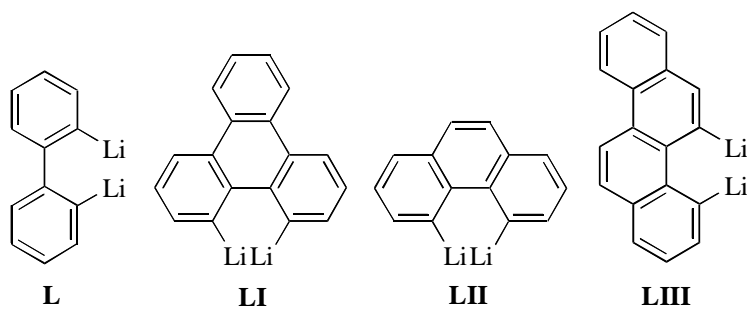
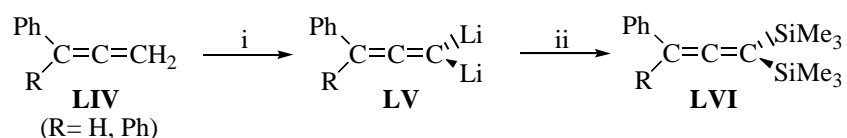


Figura II

Los compuestos de ferroceno también pueden ser litiados de forma similar a los compuestos poliaromáticos y por reacción con electrófilos se pueden obtener ferrocenos polifuncionalizados¹²⁹.

III.1.2.1.2. Desprotonación de sistemas alénicos.

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



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

III.1.2.2. Desprotonación de carbonos sp .

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

El enodieno más simple (hex-3-eno-1,5-diino) se puede litar con *n*-butillitio obteniéndose el compuesto dilitiado **LVII** que se ha usado como intermedio en uno de los pasos de la síntesis del aglicón de la caliqueamicina¹³¹ (figura III). De un modo similar se han preparado los derivados dilitiados **LVIII**, **LIX** y **LX** partiendo de los correspondientes hidrocarburos (figura III). Estos intermedios dilitiados participan en

la síntesis de benzo-, nafto- y antracenoderivados por reacción con 1,4-diyodobutano¹³².

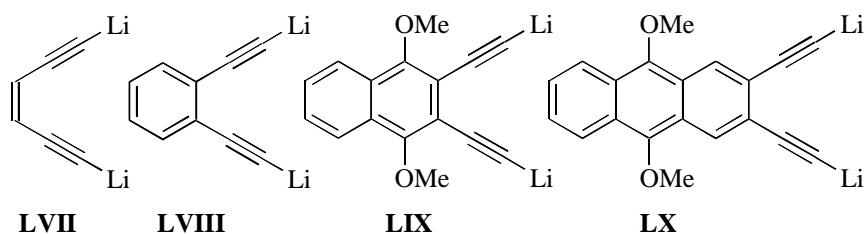


Figura III

III.1.2.3. Desprotonación de posiciones alílicas y bencílicas.

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

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

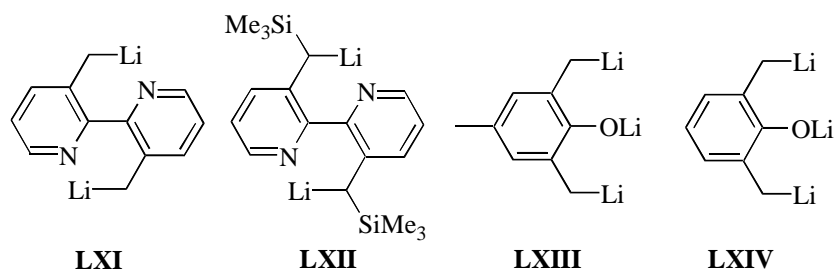


Figura IV

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

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

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

III.1.3.1. Intercambio halógeno-litio.

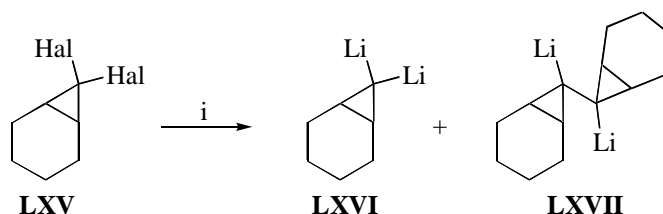
Los intermedios organolíticos se pueden obtener a partir de los correspondientes compuestos halogenados a través de un intercambio halógeno-litio, utilizando litio metal (algunas veces se necesita una activación por medio de un areno, el cual actúa como transportador de electrones¹⁰¹) o alquillitios. El último método sólo es efectivo cuando el compuesto organolítico buscado es más estable que el de partida. Esto es lo que ocurre cuando se usan haluros vinílicos y compuestos alquillitio para preparar derivados vinillitio.

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

La síntesis de compuestos polilitiados a partir de precursores polihalogenados con litio metal no es efectiva en todos los casos. Después del primer intercambio halógeno-litio pueden tener lugar procesos de eliminación dependiendo de la posición relativa de los átomos de halógeno. Así, los 1,n-dilitioalcanos ($n \geq 4$) son compuestos relativamente estables mientras que los compuestos dilitiados geminales y vecinales no son tan comunes debido a su inestabilidad¹³⁶, sin embargo se han preparado recientemente.

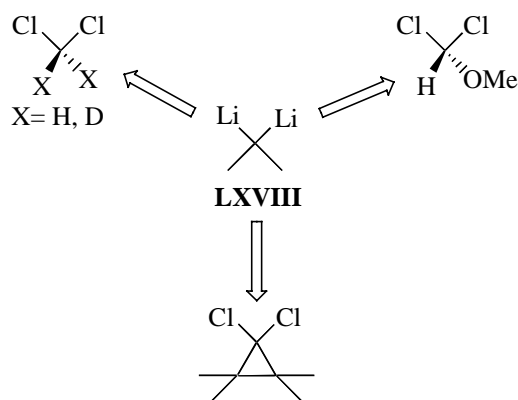
La reducción de dihaluros geminales con 4,4'-di-*terc*-butilbifeniluro de litio (LiDTBB) da compuestos dilitiados geminales¹³⁷. Cuando se tratan dihalonorcaranos **LXV** con LiDTBB se obtiene una mezcla de compuestos dilitiados: el *gem*-derivado esperado **LXVI** y el compuesto 1,2-dilitiado **LXVII** (esquema XXV). La formación del compuesto dilitiado vecinal se puede explicar por medio de un acoplamiento reductor

del compuesto *gem*-clorolitiado que se forma primero. Estas especies se han caracterizado por deuterólisis¹³⁸. También se pueden generar alcanos 1,2-dilitiados por acoplamiento oxidativo de *gem*-dilitioalcanos tras adición de un haluro de alquilo¹³⁹.



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

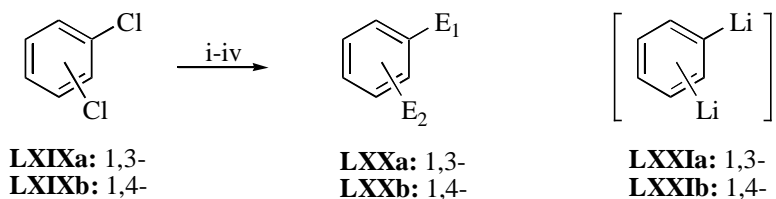
Se han utilizado compuestos *gem*-diclorados como equivalentes sintéticos de intermedios *gem*-dilitiados **LXVIII** en litiaciones catalizadas por un areno en condiciones Barbier (el electrófilo se encuentra en el medio de reacción en presencia del agente de litiación) (esquema XXVI). Cuando se utilizaron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



Esquema XXVI

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

Los diclorobencenos **LXIX** pueden sufrir litiación secuencial utilizando exceso de litio y una cantidad catalítica de naftaleno. De este modo, se pueden introducir dos electrófilos diferentes en la molécula, formándose **LXX**. Por lo tanto, *p*-(**LXIXa**) y *m*-diclorobenceno (**LXIXb**) son sintones de los compuestos dilitiados **LXXI** en estas condiciones de reacción¹⁴² (esquema XXVII).



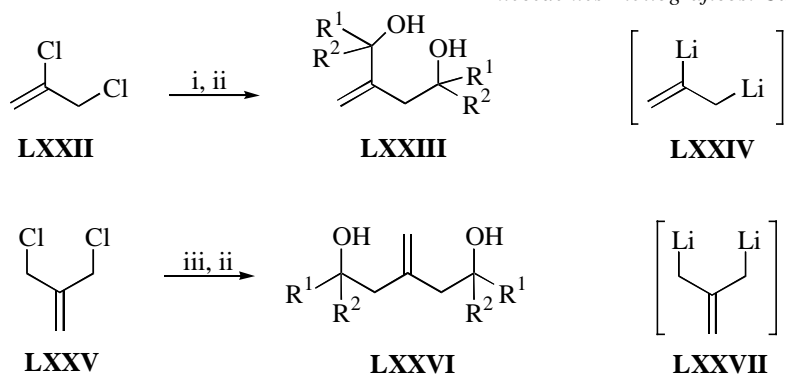
Esquema XXVII. *Reactivos y condiciones:* i, Li (relación molar 1:10), $C_{10}H_8$ cat. (3% molar), THF, -78°C ; ii, $E_1^+ = \text{Bu}^t\text{CHO}$, $(\text{CH}_2)_5\text{CO}$, -78°C ; iii, $E_2^+ = \text{H}_2\text{O}$, D_2O , Et_2CO , $-78 \rightarrow 20^\circ\text{C}$; iv, $\text{H}_2\text{O}-\text{HCl}$.

En el caso del propeno (**LXXII**)^{106, 143} e isobuteno (**LXXV**)¹⁴⁴ diclorados, la litiación ha de realizarse en presencia del electrófilo para evitar la descomposición de las especies monolitiadas que se forman inicialmente. En todos los casos se utilizaron compuestos carbonílicos como electrófilos, generándose los dioles **LXXIII** y **LXXVI** respectivamente. Esta estrategia es apropiada para la formación de equivalentes sintéticos de los compuestos dilitiados **LXXIV** y **LXXVII** (esquema XXVIII).

De igual manera se obtuvieron equivalentes sintéticos de los compuestos dilitiados **LXXVIII**¹⁴⁵, **LXXIX**¹⁴⁶, **LXXX**¹⁴⁶, **LXXXI**¹⁴⁷, **LXXXII**¹⁴⁸ y **LXXXIII**¹⁴⁹ a partir de los correspondientes precursores diclorados llevando a cabo la reacción en condiciones Barbier (litiación en presencia del electrófilo) (figura V).

III.1.3.1.2. Litiación de compuestos halogenados con reactivos alquil-litio.

Los agentes alquil-litio son útiles a la hora de litar sustratos halogenados sólo si los compuestos organolíticos buscados son más estables que los alquil-litios de partida, desplazándose el equilibrio hacia su formación. Por este motivo, esta



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

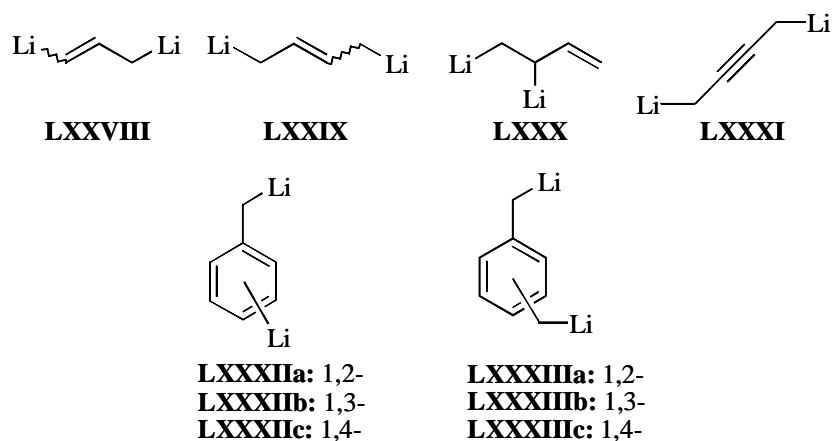
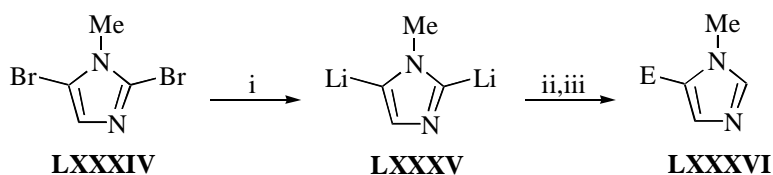


Figura V

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

Se ha preparado 1-metil-2,5-dilitioimidazol (LXXXV) a partir del derivado dibromado LXXXIV por tratamiento con *n*-butillitio. La reacción de LXXXV con electrófilos produjo funcionalización en la posición 5¹⁵⁰ (LXXXVI) (esquema XXIX).



Esquema XXIX. Reactivos y condiciones: i, Bu^nLi (2 eq.), THF, -70°C ; ii, $\text{E}^+ = \text{DMF}$, Me_3SiCl ; iii, H_2O .

Del mismo modo se obtuvieron los compuestos dilitiados LXXXVII¹⁵¹, LXXXVIII¹⁵² y LXXXIX¹⁵³, a partir de los correspondientes precursores dibromados en el caso de LXXXVII y LXXXIX, y diyodado en el caso de LXXXVIII (figura VI).

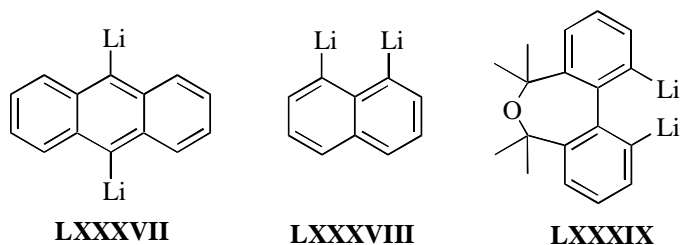
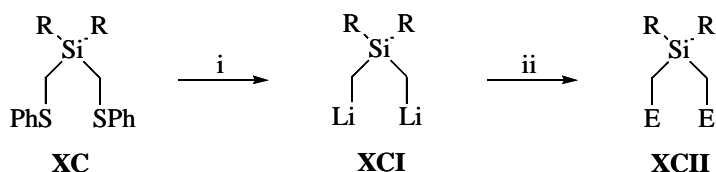


Figura VI

III.1.3.2. Intercambio azufre-litio.

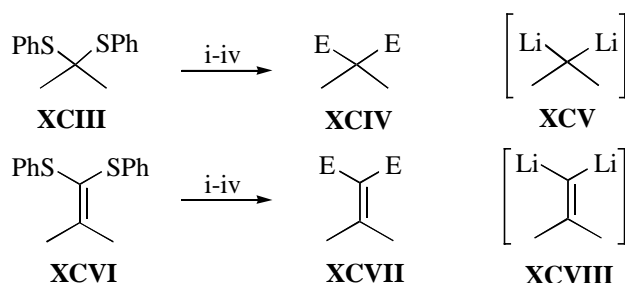
Se pueden obtener compuestos organolíticos por ruptura reductora de enlaces carbono-azufre a partir de fenil tioéteres con litio metal. El proceso se facilita cuando

se utiliza un areno como transportador de electrones^{87, 154}. Así, una estrategia para la síntesis de compuestos polilitados es la ruptura reductora de moléculas que contienen más de una unidad fenilsulfanilo en su estructura. El tratamiento de bis[(fenilsulfanil)metil]silanos (XC) con naftalenuro de litio dio los bis(litiometil)silanos XCI. La reacción de XCI con distintos electrófilos dio lugar a la formación de organosilanos sustituidos XCII¹⁵⁵ (esquema XXX).



Esquema XXX. Reactivos y condiciones: i, $\text{LiC}_{10}\text{H}_8$ (4 eq.), THF, -60°C ; ii, $\text{E}^+ = \text{Bu}_3\text{SnCl}$, Me_3SiCl , Me_2SiHCl , Me_2SiCl_2 , MePhSiCl_2 .

Las moléculas polifuncionalizadas XCIV y XCVII se prepararon por medio de un proceso de litiación secuencial, seguido de reacción con electrófilos¹⁵⁶, partiendo del disulfanilacetal XCIII y del ceteno disulfanilacetal XCVI. De este modo XCIII y XCVI actuaron como precursores de los sintones dilitiados XCV y XCVIII (esquema XXXI).



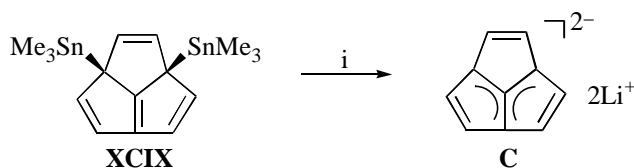
Esquema XXXI. Reactivos y condiciones: i, LiDTBB (2 eq.), THF, -78°C ; ii, $\text{E}_1^+ =$ compuestos carbonílicos o enonas; iii, LiDTBB (2 eq.), THF, -78°C ; iv, $\text{E}_2^+ =$ compuestos carbonílicos o enonas.

III.1.4. COMPUESTOS POLILITIADOS POR PROCESOS DE TRANSMETALACION.

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

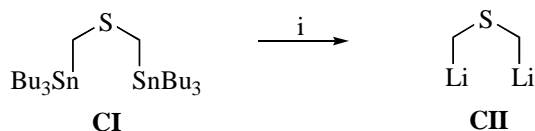
III.1.4.1. Intercambio estaño-litio.

A partir del 4,7-bis(trimetilestannil)dihidroacepentaleno XCIX por tratamiento con metillitio¹⁵⁷ se prepara el acepentaleno diiluro de dilitio C, el dianión del acepentaleno, (esquema XXXII).



Esquema XXXII. Reactivos y condiciones: i, MeLi (2 eq.), MeOCH₂OMe.

La preparación de compuestos 1,3-dilitiados de fórmula general Li-CH₂-X-CH₂-Li por metalación directa (intercambio hidrógeno-litio) es demasiado lenta, mientras que el intercambio halógeno-litio a partir de 1,3-dihaluros da eliminación intramolecular de haluro de litio. Sin embargo, el doble intercambio metal-litio parece ser la ruta más apropiada. Así, el doble intercambio estaño-litio a partir de sulfuro de bis(tributilestannilmetilo) (CI) con *n*-butillitio genera sulfuro de bis(litiometilo) (CII), un intermedio 1,3-dilitiado inesperadamente estable¹⁵⁸ (esquema XXXIII).

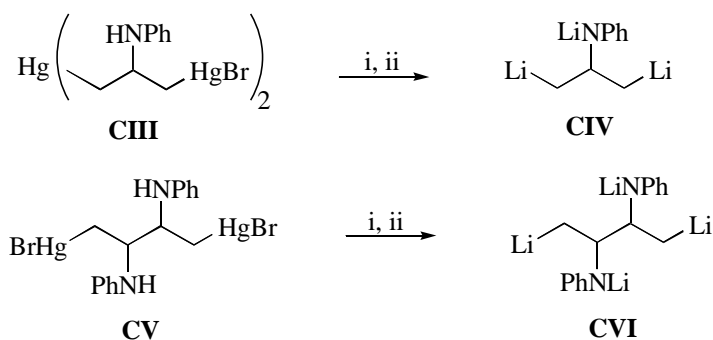


Esquema XXXIII. *Reactivos y condiciones:*

i, BuⁿLi (2 eq.), Et₂O, -30°C.

III.1.4.2. Intercambio mercurio-litio.

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



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

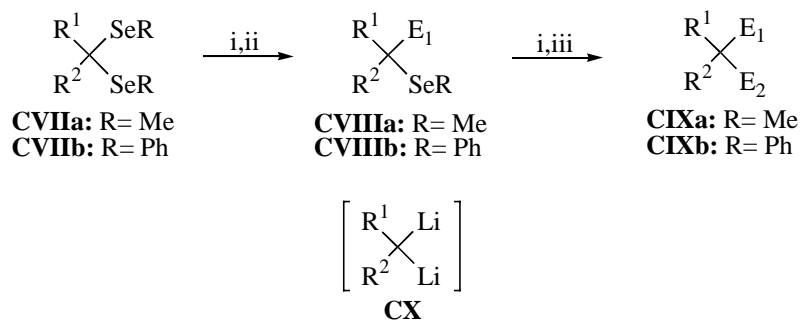
ii, Li, THF, -78°C.

III.1.4.3. Intercambio selenio-litio.

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

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

geminal de sistemas carbonílicos para dar compuestos CIX¹⁵⁹ (esquema XXXV). Estos selenoacetales (CVII) se pueden considerar precursores de sintones *gem*-dilitiados (CX).



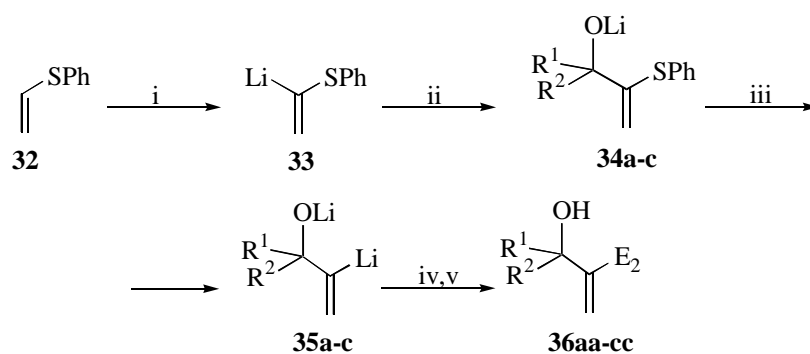
Esquema XXXV. Reactivos y condiciones: i, BuⁿLi (2 eq.), o LiDTBB (2eq.), THF, -78°; ii, E₁⁺= R¹CHO; iii, E₂⁺= R²CHO.

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

III.2. DISCUSION DE RESULTADOS.

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

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



Esquema 17. *Reactivos y condiciones:* i, TMEDA, BuⁿLi, -78°C , THF; ii, E₁⁺= BuⁿCHO, PhCHO, (CH₂)₅CO, THF, -78°C ; iii, Li, DTBB cat. (5% mol), -78°C ; iv, E₂⁺= Me₂CO, (CH₂)₄CO, (CH₂)₅CO, THF, -78°C ; v, H₂O.

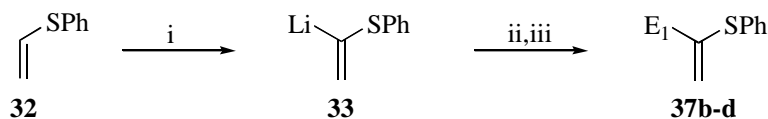
La tabla 11 muestra que los rendimientos obtenidos en algunos casos son bajos (entradas 2, 5, 7 y 8). Los mismos compuestos **36** también fueron obtenidos cuando el proceso se llevó a cabo en dos etapas, aislando el producto intermedio **37**.

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

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

^aTodos los productos presentan una pureza superior al 95% (CG y ¹H-RMN 300 MHz) después de cromatografía en columna. ^bRendimiento de producto aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) referido al producto de partida **32**.

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



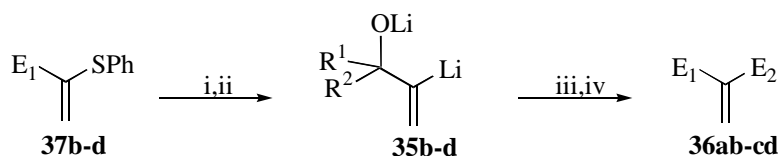
Esquema 18. *Reactivos y condiciones:* i, TMEDA, Bu^tLi, -78°C, THF, 30 min; ii, E_1^+ = PhCHO, (CH₂)₅CO, (CH₂)₄CO, THF, -78°C; iii, H₂O.

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

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

Entrada	E_1^+	Producto ^a		
		n ^o	E_1	Rto (%) ^b
1	PhCHO	37b	PhCHOH	66
2	(CH ₂) ₅ CO	37c	(CH ₂) ₅ COH	74
3	(CH ₂) ₄ CO	37d	(CH ₂) ₄ COH	56

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



Esquema 19. *Reactivos y condiciones:* i, BuⁿLi, THF, 0°C; ii, Li, DTBB cat. (5% mol), -78°C; iii, $E_2^+ =$ Bu^tCHO, PhCHO, Me₂CO, (CH₂)₄CO, (CH₂)₅CO, THF, -78°C; v, H₂O.

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

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

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

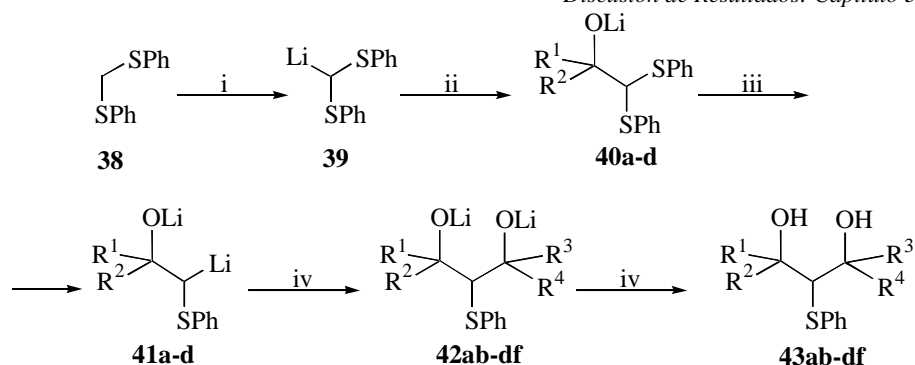
Entrada	Inter-medio	Producto ^a					
		E ₁ ⁺	E ₂ ⁺	n ^o	E ₁	E ₂	Rto (%) ^b
1	35b	PhCHO	PhCHO	36bd	PhCHOH	PhCHOH	40 ^c
2	35c	(CH ₂) ₅ CO	Me ₂ CO	36ca	(CH ₂) ₅ COH	Me ₂ COH	33
3	35d	(CH ₂) ₄ CO	Bu ¹ CHO	36ab	(CH ₂) ₄ COH	Bu ¹ CHOH	43
4	35d	(CH ₂) ₄ CO	PhCHO	36bb	(CH ₂) ₄ COH	PhCHOH	46
5	35d	(CH ₂) ₄ CO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

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

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

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

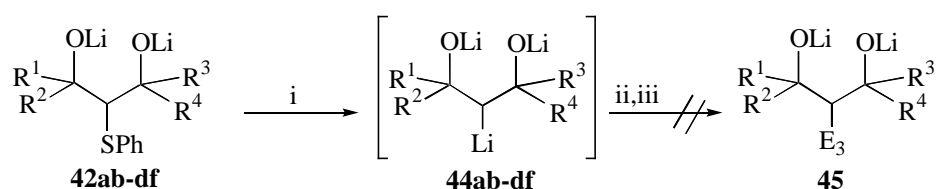
La desprotonación de bis(fenilsulfanil)metano (**38**) con *n*-butillitio dio lugar al intermedio **39**, el cual por tratamiento con distintos electrófilos a -40°C generó los alcoholatos **40**. La litiación de estos alcoholatos con un exceso de litio en polvo (relación molar 1:14) y una cantidad catalítica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



Esquema 20. *Reactivos y condiciones:* i, BuⁿLi, THF, 0→25°C; ii, E₁⁺= Bu^tCHO, Me₂CO, Et₂CO, (CH₂)₅CO, THF, -40°C; iii, Li, DTBB cat. (5% mol), -78°C; iv, E₂⁺= PrⁱCHO, Bu^tCHO, PhCHO, Me₂CO, Et₂CO, (CH₂)₅CO, THF, -78°C; v, H₂O, -78°C.

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

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



Esquema 21. *Reactivos y condiciones:* i, Li, DTBB cat. (5% mol), -78°C; ii, E₃⁺= D₂O, (CH₂)₅CO, THF, -78°C; iii, H₂O.

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

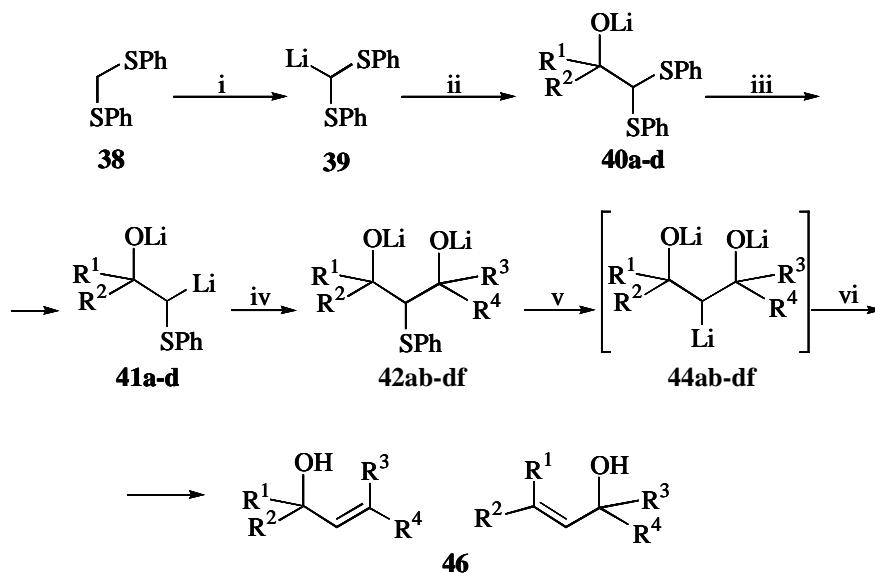
Entrada	E_1^+	E_2^+	n°	Producto ^a				Rto (%) ^b
				R^1	R^2	R^3	R^4	
1	Bu ^t CHO	Bu ^t CHO	43ab	Bu ^t CHOH	H	Bu ^t CHOH	H	45 ^c
2	Me ₂ CO	Me ₂ CO	43bd	Me	Me	Me	Me	50
3	Et ₂ CO	Me ₂ CO	43cd	Et	Et	Et	Et	65
4	Et ₂ CO	Et ₂ CO	43ce	Et	Et	Et	Et	48
5	(CH ₂) ₅ CO	Pr ⁱ CHO	43da	-(CH ₂) ₅ -		Pr ⁱ CHOH	H	55 ^d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

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

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

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

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



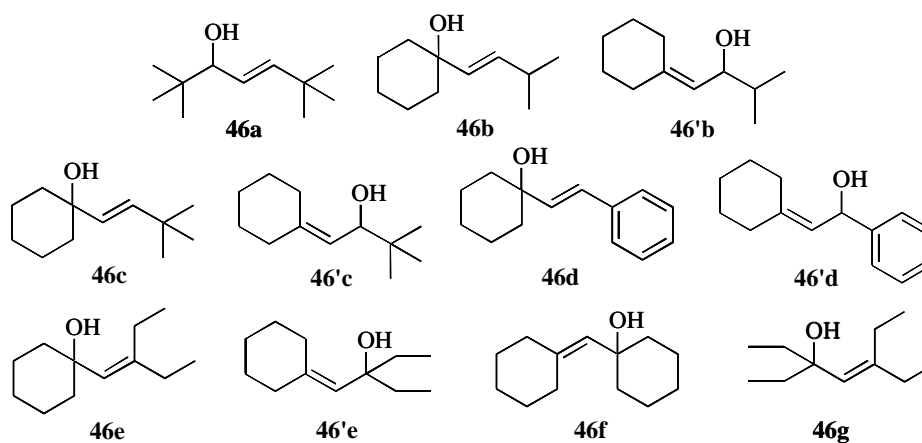
Esquema 22. *Reactivos y condiciones:* i, BuⁿLi, THF, 0→25°C; ii, E₁⁺= Bu^tCHO, Et₂CO, (CH₂)₅CO, THF, -40°C; iii, Li, DTBB cat. (5% mol), -78°C; iv, E₂⁺= PrⁱCHO, Bu^tCHO, PhCHO, Et₂CO, (CH₂)₅CO, THF, -78°C; vi, Li, DTBB cat. (5% mol), 0°C; vi, H₂O.

Se han preparado los alcoholes alílicos **46** con buenos rendimientos. Cuando E₁=E₂ se obtuvo un sólo producto de reacción (tabla 15, entradas 1, 10 y 11), mientras que cuando los compuestos carbonílicos utilizados fueron diferentes se obtuvo una mezcla de los dos posibles productos de β-eliminación (tabla 15, entradas 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9).

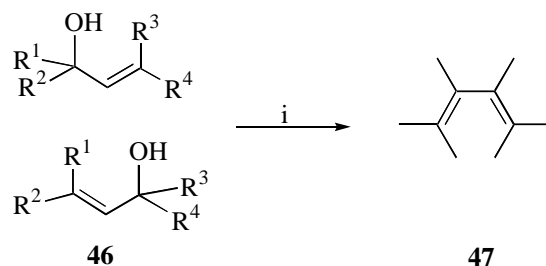
Tabla 15. Preparación de alcoholes alílicos **46**.

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

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

**Figura 2**

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



Esquema 23. *Reactivos y condiciones:* i, CHCl₃, 6 gotas HCl (6 N).

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

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

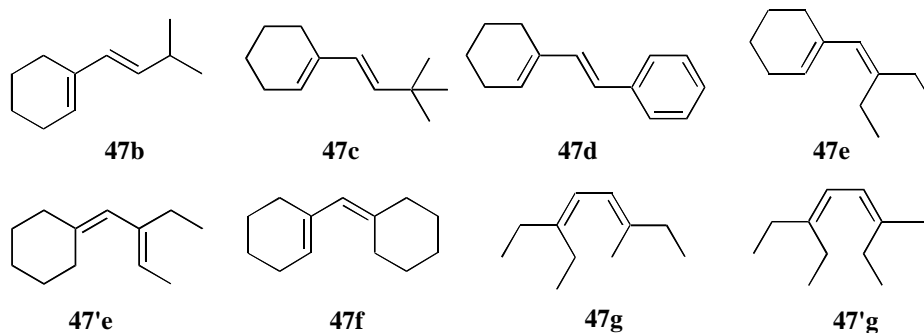


Figura 3

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