BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

Universidad de Alicante

Compuestos organolíticos a-funcionalizados por litiación catalizada por arenos

Juan Javier Ortiz Carricondo

Tesis de Doctorado

Facultad: Ciencias

Director: Dr. Miguel Yus Astiz

1999

COMPUESTOS ORGANOLÍTICOS a-FUNCIONALIZADOS POR LITIACIÓN CATALIZADA POR ARENOS

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

Autor: Juan Javier Ortiz Carricondo

La mayor parte de los resultados descritos en esta memoria han sido objeto de las siguientes publicaciones:

a) Síntesis de éteres litiometílicos quirales mediante litiación catalizada por DTBB:

Ortiz, J.; Guijarro, A.; Yus, M. *An. Quim. Int. Ed.* **1997**, *93*, 44.

b) *N*-(Clorometil)-*N*-metilcarbamato de *terc*-butilo como fuente de metilaminometillitio:

Ortiz, J.; Guijarro, A.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5597.

c) Síntesis de Metillitio α-aminado mediante litiación catalizada por DTBB de un *N*-(Clorometil) carbamato.

Ortiz, J.; Guijarro, A.; Yus, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4831.

d) Uso de *N*-(1-Cloroalquiloxicarbonil)pirrolidinas como fuente de reactivos d^1 oxigenados:

Ortiz, J.; Guijarro, A.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.*, aceptado.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

En la presente memoria se describe la preparación y reactividad de distintos compuestos organolíticos α-funcionalizados, mediante metalación con litio en polvo catalizada por 4,4'-di-*terc*-butilbifenilo (DTBB) de sustratos clorados. En la mayoría de los casos, estos intermedios son muy inestables, de modo que es necesario generarlos en condiciones Barbier.

En el primer capítulo se estudia la preparación de compuestos organolíticos α-oxigenados. En primer lugar se describe la preparación de litiometil éteres enantioméricamente puros a partir de clorometil éteres, que en su reacción con electrófilos proporcionan éteres funcionalizados enantiomericamente puros. Como fuente de quiralidad se usan alcoholes asequibles comercialmente. En la segunda parte de este capítulo se describe la preparación de sintones litiados del tipo $HOCH(R)^{-}$. Como sustratos se utilizan *N*-(1-cloroalquiloxicarbonil)pirrolidinas, que tras litiación catalizada por DTBB y reacción con electrófilos en condiciones Barbier dan lugar a hidroxicarbamatos. La hidrólisis de estos compuestos conduce finalmente a 1,2-dioles.

En el segundo capítulo se describe la preparación de organolíticos α-nitrogenados. En primer lugar se lleva a cabo la litiación catalizada por DTBB en condiciones Barbier de *N*-clorometil-*N*-metilcarbamato de *terc*-butilo, usando compuestos carbonílicos como electrófilos. La posterior eliminación del grupo *terc*-butoxicarbonilo proporciona 1,2-aminoalcoholes, compuestos de interés biológico. Finalmente se han preparado 1-litioenaminas por litiación catalizada por DTBB. Estos intermedios, estables a baja temperatura, se comportan como equivalentes sintéticos de aniones acilo ya que, tras reacción con electrófilos e hidrólisis final, generan cetonas α-sustituidas.

In the present work the preparation and reactivity of different α-functionalised organolithium compounds starting from chlorinated substrates is described, involving the metalation with lithium powder, catalised by 4,4'-di-*tert*-butylbiphenyl (DTBB). In most cases, these compounds are very unstable, for that reason Barbier conditions are required.

In the first chapter the preparation of α-oxygenated organolithium compounds is studied. First, the preparation of enantiomerically pure lithiomethyl ethers from chloromethyl ethers is described, which by reaction with electrophiles furnish enantiomerically pure functionalised ethers. Commercially available alcohols are used as chiral source. In the second part of this chapter the preparation of lithiated sinthons of the type $HOCH(R)^-$ is described. *N*-(1-chloroalkyloxycarbonyl)pyrrolidines are used as substrates, which after DTBB catalysed lithiation in the presence of different electrophiles (Barbier conditions) yield hydroxycarbamates. Finally, the hydrolysis of these compounds leads to 1,2-diols.

In the second chapter the preparation of α-nitrogenated organolithium compounds is described. First, the DTBB catalysed lithiation of *N*-chloromethyl-*N*-methyl *tert*-butyl carbamate is carried out under Barbier conditions, using carbonyl compounds as electrophiles. Subsequent elimination of the *tert*-butoxycarbonyl group yields 1,2-aminoalcohols, interesting compounds in biology. Finally, 1-lithioenamines have been prepared by DTBB catalysed lithiation. These intermediates, stables at low temperature, behave as synthetic equivalents of acyl anions, since after reaction with electrophiles and hydrolysis, give α-substituted ketones.

En el departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alicante se viene investigando desde octubre de 1988 en la preparación y aplicación en síntesis orgánica de compuestos organolíticos funcionalizados[*]. El interés de estos intermedios radica en el hecho de que en su reacción con agentes electrofílicos pueden generar, en un solo paso, esqueletos orgánicos polifuncionalizados, de amplia representación en el campo de las moléculas de origen natural.

En la presente memoria se aborda la preparación de diferentes sistemas organolíticos α-funcionalizados, utilizando un nuevo método de litiación desarrollado en nuestro departamento, que emplea litio y cantidades catalíticas de un areno como transportador de electrones, permitiendo la litiación en condiciones muy suaves. Como sustratos de partida se han usado compuestos clorados de fácil preparación a partir de reactivos comercialmente asequibles.

Con lo expuesto hasta aquí se puede justificar el orden expositivo que sigue:

BIBLIOTECA VIRTUAL

I. ANTECEDENTES.

II. DISCUSION DE RESULTADOS.

Capítulo I: Síntesis de compuestos organolíticos α-oxigenados.

Capítulo II: Sintesis de compuestos organolíticos α-nitrogenados.

III. PARTE EXPERIMENTAL.

IV. CONCLUSIONES.

V. BIBLIOGRAFIA.

[*] Tesis doctorales de D. J. Ramón (1993), J. F. Gil (1994), D. Guijarro (1994), A. Guijarro (1995), J. J. Almena (1996), A. Bachki (1997), F. Fernández (1998), E. Alonso (1998).

1. INTRODUCCION.

Un compuesto organometálico se define como aquel en el que existe al menos un enlace directo carbono-metal, entendiendo como metálicos aquellos elementos cuya electronegatividad es inferior a la del carbono. Así se consideran metales todos los elementos salvo los gases nobles, halógenos, hidrógeno, nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre.

Se pueden establecer dos grandes grupos en función de la naturaleza del elemento "metálico":

(a) Organometálicos de los grupos principales: el enlace carbono-metal puede ser iónico o covalente, siendo preferentemente de tipo σ.

(b) Organometálicos derivados de metales de transición: el enlace carbono-metal puede ser tanto σ como π.

La diferencia fundamental entre ambos grupos se debe a la participación de orbitales d de baja energía de los metales de transición en el enlace con el carbono. Se puede decir, generalizando, que la química de los organometálicos de los grupos principales depende del grupo al que pertenece el metal, mientras que la química de los organometálicos de transición depende también de la naturaleza del ligando.

Con estas definiciones, se puede considerar que el primer compuesto organometálico fue la tetrametildiarsina ($Me_2As\text{-}AsMe_2$), descubierta y aislada en 1760 por Cadet de Glaussicourt[1] aunque no fue caracterizada hasta 1842 por R. Bunsen. Poco después, en 1848, comenzó realmente la química de los organometálicos de los grupos principales, cuando Frankland sintetizó dietilzinc mientras intentaba la preparación del radical etilo. Más tarde extendió sus estudios a otros elementos como Sn, Hg, B, Cd, Li y Bi.[1,2] A finales del siglo XIX, P. Barbier sustituyó el zinc por el magnesio en las reacciones con los yoduros de alquilo.[2] Su discípulo V. Grignard estudió con mas detalle los haluros de alquilmagnesio.[3] Desde su descubrimiento, estos compuestos, mucho más reactivos que los compuestos de zinc, hallaron una aplicación creciente en síntesis orgánica y fueron los más usados hasta mediados del siglo XX.

A partir de esta época comenzaron a estudiarse los reactivos organolíticos. Fueron descubiertos en 1917 por W. Schlenk y J. Holtz, pero no se desarrollaron plenamente hasta 1930, cuando Ziegler desarrolló un método conveniente para su preparación.[4] La mayor reactividad de los compuestos organolíticos los hace interesantes en reacciones a baja temperatura, además su comportamiento como bases fuertes les confiere gran utilidad en reacciones de metalación. Así los reactivos organolíticos han ido desplazando a los reactivos de Grignard tanto en el ámbito sintético como en el industrial.[5]

2. METODOS DE PREPARACION DE COMPUESTOS ORGANOLITICOS.

De entre los métodos generales para preparar organolíticos se pueden destacar los que se citan a continuación, en función del sustrato de partida utilizado.[6]

2.1. Preparación a partir de haluros de alquilo.

2.1.1. Por reacción con litio metálico: La estequiometría de reacción viene dada por la ecuación 1.

$$RX + 2Li \longrightarrow RLi + LiX \qquad (\mathbf{1})$$

En ella, RX representa el derivado halogenado, pudiendo ser X = Cl, Br, I y R = alquilo o arilo. Los cloruros son los precursores más adecuados debido a la susceptibilidad de los bromuros y yoduros a sufrir acoplamiento tipo Wurtz.[7] Sin embargo, cuando se trata de generar alil o bencillitio a partir de los cloruros correspondientes, se obtienen casi exclusivamente los productos de acoplamiento del tipo anteriormente citado.

2.1.2. Por intercambio halógeno-litio:[8] El proceso se puede representar de forma general por la ecuación 2.

$$RLi + R'X \rightleftharpoons R'Li + RX \qquad (\mathbf{2})$$

BIBLIOTECA VIRTUAL

Esta reacción es un equilibrio que se desplaza hacia el lado que conduce al compuesto organolítico con mayor capacidad para estabilizar la carga negativa. Así, es un procedimiento adecuado para preparar 1-alquenil y arillitio mediante la reacción de los correspondientes haluros con *n*-butillitio. En este caso los cloruros no ofrecen buenos resultados, siendo sintéticamente útil sólo con bromuros y yoduros. Esta reacción presenta la ventaja de transcurrir rápidamente incluso a muy bajas temperaturas (del orden de -120 a -100ºC). Un problema que puede surgir es el acoplamiento de organolítico formado (R'Li) con el haluro de alquilo, dando R-R', generalmente al subir la temperatura. Este proceso se puede evitar usando dos equivalentes de *t*-butillitio, ya que éste destruye el halogenuro de alquilo mediante una β-eliminación.

2.2. Metalación.

Se conoce con este nombre al intercambio hidrógeno-litio.[10] El proceso viene representado por la ecuación 3.

$$RLi + R'H \longrightarrow RH + R'Li \qquad (\mathbf{3})$$

Es necesario que el hidrógeno a sustituir sea más ácido que el alcano que se forma en la reacción. Los organolíticos usados habitualmente son alquillitios asequibles comercialmente, que pueden litiar compuestos con hidrógenos unidos a un carbono con hibridación sp^2 (aromáticos o vinílicos), o sp^3, si existe un grupo en posición α que estabilice la carga negativa.

Si el hidrógeno a intercambiar es aromático es necesaria la presencia de un grupo activante en posición *orto*. Su función es la de dirigir la aproximación del alquillitio hacia la posición de metalación, mediante coordinación entre algún átomo del grupo con orbitales no enlazantes llenos y el metal. Este fenómeno se denomina efecto CIPE[11] (efecto de polarización por complejación intramolecular).

2.3. Transmetalación.

Este método consiste en el intercambio metal-litio usando como sustratos de partida otros reactivos organometálicos. Es un procedimiento menos general que los comentados anteriormente, aunque cabe destacar la utilidad de la transmetalación estaño-litio en la preparación de compuestos organolíticos α-funcionalizados, como se comentará posteriormente en esta memoria.

El proceso más conocido es la transmetalación mercurio-litio[12] (ecuación 4).

$$R_2Hg + 2Li \longrightarrow 2RLi + Hg \qquad (\mathbf{4})$$

Este método tiene la ventaja de proporcionar disoluciones de organolíticos libres de halógenos y de cualquier tipo de sales. Muchos mercuriales del tipo R_2Hg son fácilmente asequibles y la naturaleza líquida del mercurio permite su separación de los productos de reacción. Aunque el proceso es un equilibrio, se puede desplazar hacia la derecha gracias a la mayor reactividad de los organolíticos, ya que si la reacción se hace en presencia de un electrófilo, van reaccionando a medida que se generan.

2.4. Preparación a partir de éteres y tioéteres.

La ruptura de éteres está limitada a la preparación de alil o bencillitio a partir de los correspondientes éteres y litio metálico[13] (ecuación 5).

$$R_2X + 2Li \longrightarrow RLi + RXLi \qquad (\mathbf{5})$$

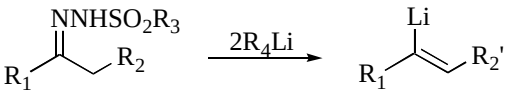
(X = O,S)

Sin embargo, la ruptura reductora de tioéteres por litio o litio-areno es mucho más útil. Se pueden preparar alquillitios a partir de alquil fenil tioéteres[14] con buenos rendimientos. También son muy importantes en la síntesis de organolíticos α-funcionalizados.

2.5. Otros métodos.

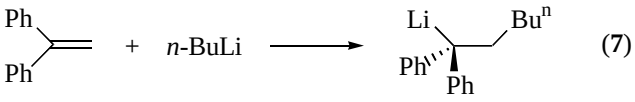
Para finalizar este apartado se comentarán brevemente un par de métodos menos generales pero también interesantes desde un punto de vista académico.

En primer lugar se puede destacar la reacción de Shapiro[15] donde se generan compuestos de 1-alquenillitio a partir de arilsulfonilhidrazonas por reacción con un exceso de un organolítico (ecuación 6).



(**6**)

Algunos alquenos que poseen grupos capaces de estabilizar una carga negativa en posición adecuada, típicamente restos arílicos, pueden sufrir la adición de organolíticos, también llamada carbolitiación. Se puede poner como ejemplo la adición de *n*-butillitio a 1,1-difenileteno[16] (ecuación 7), donde el átomo de litio queda en la posición doblemente bencílica.



(7)

3. METODOS DE ACTIVACION DE LITIO METALICO.

Como se ha visto en la sección anterior muchos métodos de preparación de organolíticos usan Li metálico. Este elemento no se disuelve en los disolventes etéreos en los que se realizan las reacciones y además su superficie está cubierta por una película de óxido que dificulta la iniciación del proceso. Cuando el reactivo organolítico porta una función adicional es muy posible que haya que prepararlo a baja temperatura para evitar su descomposición. En estas condiciones el litio metálico puede no ser suficientemente reactivo y la litiación puede no tener lugar. Se han desarrollado varios métodos para activar el metal, entre los que figuran los que se tratan a continuación.[17]

3.1. Activación por otro metal

En la mayoría de los casos, la presencia de una pequeña concentración de sodio (1-2%) aumenta mucho la reactividad del litio frente a haluros de alquilo.[18] La causa radica en la distorsión que causa el sodio en la red cristalina del litio creando una mayor densidad de dislocaciones reactivas en la superficie, facilitando así la iniciación de la reacción.[19]

3.2. Irradiación con ultrasonidos.

La sonicación,[20] debido al fenómeno de la cavitación, crea y expone nuevas superficies limpias a los reactivos. Así se originan materiales finamente divididos que aumentan el área superficial efectiva y minimizan el tamaño de partícula. La superficie del litio puede ser profundamente afectada por los ultrasonidos, creando continuamente nuevos sitios activos de iniciación para la reacción.[19] Mediante esta técnica las reacciones se llevan a cabo generalmente en condiciones más suaves, en tiempos más cortos e incluso con disolventes húmedos.[21]

3.3. Activación por disolventes.

El disolvente polar aprótico HMPA es capaz de disolver litio formando disoluciones azules de concentración máxima 1M, que son estables durante varias horas. Así se pueden preparar tanto reactivos organolíticos como magnesianos muy reactivos.

3.4. Transportadores de electrones.

El uso de un areno como transportador de electrones desde la superficie del litio hasta el sustrato a reducir es un modo muy eficaz de catalizar las litiaciones. Permite llevar a cabo las reacciones a temperaturas muy bajas (-78ºC), haciendo posible la presencia de otros grupos funcionales en el organolítico formado. A continuación se estudiará con más detalle el fundamento y la aplicabilidad de estos hidrocarburos aromáticos.[23]

4. CARACTERISTICAS Y PROPIEDADES DE LOS COMPUESTOS AROMATICOS.

Un anión radical de un hidrocarburo se puede definir como la especie que resulta de la reducción química, electrolítica o fotolítica de dicho compuesto, según se muestra en la ecuación 8.

$$Ar \xrightarrow{e^-} Ar^{\cdot-} \xrightarrow{e^-} Ar^{2-} \qquad (\mathbf{8})$$

La reducción del anión radical produce una especie diamagnética con un par de electrones en el mismo orbital molecular, que llamaremos dianión. En general, los aniones radicales y dianiones pueden sufrir dos tipos de reacciones:

(a) El núcleo aromático puede actuar como simple portador de electrones, transfiriendo un electrón a un receptor C, que posteriormente sufre transformaciones hacia productos D (ecuacion 9).

$$Ar^{\cdot-}\ (Ar^{2-}) + C \longrightarrow C^{\cdot-} + Ar\ (Ar^-) \qquad (\mathbf{9})$$

$$\downarrow$$

$$D$$

BIBLIOTECA VIRTUAL

(b) Los aniones radicales y los dianiones pueden actuar también como bases fuertes. Desde un punto de vista termodinámico son capaces de abstraer protones de compuestos con $p^{Ka} < 33$ (ecuación 10).

$$Ar^{\cdot-}\ (Ar^{2-}) + BH \longrightarrow B^- + ArH^{\bullet}\ (ArH^-) \qquad (\mathbf{10})$$

Siendo los dos procesos rápidos, dada la gran reactividad de aniones radicales y dianiones, la transferencia electrónica es mucho más veloz que la transferencia de protón. Su velocidad oscila en el rango de 10^6-10^{10} M^{-1} s^{-1} frente a 10^4-10^6 M^{-1} s^{-1} de ésta última. Así, incluso en sistemas donde la abstracción de protón está muy favorecida termodinámicamente, compuestos con p^{Ka} entre 20 y 23, se suele producir mayoritariamente la transferencia electrónica.

Una medida de la reactividad de un anión radical es el potencial de reducción del areno que lo origina. Cuanto más bajo sea el potencial de reducción, más inestable y por tanto más reactivo será el anión radical generado. En la tabla I se recogen los potenciales de reducción de los arenos[25] más utilizados como transportadores de electrones.

Tabla I. Potenciales de reducción de algunos arenos en dimetilformamida.

Compuesto	$E_{1/2}$ (V)[a]
4,4'-Di-*t*-butilbifenilo	-2'14
Bifenilo	-2'05
Naftaleno	-1'98
Antraceno	-1'46[b]

[a] Frente a un electrodo de gotas de mercurio. [b] Calculado a partir de datos de valoración de bifenilo frente a antraceno en HMPA.

El litio es capaz de reducir estos arenos a pesar de que éstos poseen potenciales de reducción muy bajos. Por este mismo motivo los aniones radicales generados a partir de estos arenos son agentes reductores muy potentes, con la ventaja frente al litio de encontrarse en disolución; deben ser, por tanto,

reductores efectivos que se podrán emplear para preparar reactivos organolíticos. Se han realizado estudios comparativos del empleo de naftaleno, bifenilo y 4,4'-di-*terc*-butilbifenilo en reacciones de litiación.[25] Estos estudios concluyen que el transportador de electrones más eficaz es el 4,4'-di-*terc*-butilbifenilo. Dos factores parecen ser los responsables: su menor potencial de reducción y el impedimento estérico generado por los grupos *terc*-butilo. La transferencia electrónica ocurre a distancias del orden de 7-9 Å, mientras que para la alquilación las moléculas deben acercarse a distancias de enlace. Así los grupos *terc*-butilo impiden la alquilación del catalizador, no afectando a su capacidad de aceptar o transferir electrones.

No siempre el 4,4'-di-*terc*-butilbifenilo es la mejor elección, ya que puede resultar demasiado reactivo para el sustrato a litiar o para las condiciones de reacción. Puede ser adecuado otro areno de mayor potencial de reducción.

Un factor importante en la reactividad de los arenos es la presencia del dianión. En principio éste se puede formar por reducción del anión radical (ecuación 8). Para los hidrocarburos con potenciales muy negativos como naftaleno o 4,4'-di-*terc*-butilbifenilo esta segunda reducción estará muy desfavorecida. Sin embargo, existe otro mecanismo a través del cual se generan dianiones. Los aniones radicales tienen cierta tendencia a desproporcionar, según el equilibrio 11.

BIBLIOTECA VIRTUAL

$$2Ar^{\bullet-}, 2M^{+} \rightleftharpoons Ar^{2-}, 2M^{+} + Ar \qquad (\mathbf{11})$$

De esta manera, una disolución de un anión radical puede contener pequeñas concentraciones de dianión. La temperatura es uno de los factores importantes en el equilibrio de desproporcionación. En general, su aumento favorece la formación del dianión.[26] La fuerza impulsora de este proceso parece ser el aumento de la atracción entre el catión y el anión, y el aumento de entropía debido a la menor solvatación. El disolvente también influye en este equilibrio. Los disolventes muy polares favorecen la formación de aniones radicales libres, que no desproporcionan. Los disolventes poco polares solvatan peor al catión, favoreciendo así la formación del dianión.

El litio, metal pequeño y con un potencial de reducción muy negativo, es capaz de formar los aniones radicales y dianiones de los arenos de la tabla I. Tanto el naftaleno como el 4,4'-di-*terc*-butilbifenilo se han usado para preparar reactivos de alquillitio con litio metálico.[27]

5. ARENOS COMO CATALIZADORES.

Un aspecto muy importante a considerar es la cantidad de areno utilizada en la reacción de litiación, que puede ser estequiométrica o subestequiométrica. Esta última tiene tres grandes ventajas frente a la primera:

(a) Las reacciones son mucho más limpias, no apareciendo los productos secundarios derivados de la reacción del litio-areno con los sustratos utilizados.
(b) la pequeña cantidad de areno usada no dificulta la purificación de los productos
(c) Se puede seguir la reacción por un simple cambio de color.[28] Antes de la adición del sustrato a litiar la mezcla de reacción tiene el color verde oscuro característico del litio-areno. Tras la adición del sustrato este color desaparece, recuperándose de nuevo al finalizar la reacción.

En 1978 Screttas utilizó una cantidad catalítica de naftaleno en la ruptura de fenil tioéteres[14a] , y en 1981, Rieke usó el poder reductor del sistema para reducir sales metálicas obteniendo los correspondientes metales finamente divididos.[29] Desde entonces se han desarrollado varios métodos de litiación que emplean un exceso de litio (generalmente en polvo) y una cantidad catalítica de un areno

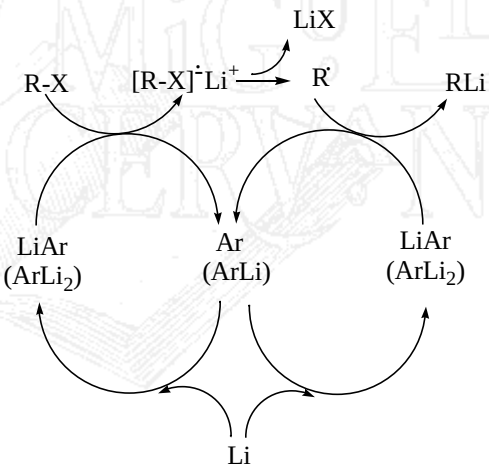
(naftaleno o 4,4'-di-*terc*-butilbifenilo,[30] normalmente). El ciclo catalítico se puede representar como se indica en el esquema I.

Este procedimiento ha resultado ser muy eficaz en la generación de reactivos organolíticos, con o sin funcionalidad, partiendo de sustratos orgánicos variados[31] y trabajando en condiciones de reacción muy suaves (temperaturas de hasta -90ºC). Usando un 5% molar de 4,4'-di-*terc*-butilbifenilo se minimizan las reacciones secundarias y se separan fácilmente los productos de reacción. Por estas razones se ha elegido este método para la realización de esta tesis doctoral (vease discusión de resultados).

6. LITIACION EN CONDICIONES BARBIER.

Estas condiciones consisten en realizar la litiación en presencia de un reactivo electrofílico.[32] De esta manera el organolítico generado puede reaccionar rápidamente con el electrófilo, disminuyendo la pérdida de rendimiento debido a la descomposición o protonación del intermedio carbaniónico. Se han llevado a cabo estudios sobre este

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES



X = Cl, OSO_2Me, OSO_3R, CN, $OP(O)(OR')_2$, SO_2Ph, SPh.

Ar = Naftaleno, 4,4'-di-*t*-butilbifenilo, bifenilo.

Esquema I.

tipo de reacciones, utilizando litio o sodio y una cantidad catalítica o estequiométrica de naftaleno o bifenilo.[28] Comparando los rendimientos que se obtienen con los procesos secuenciales típicos, o sea, realizando primero la litiación seguida de reacción con electrófilos, los autores llegan a la conclusión de que los mejores rendimientos se obtienen con el par litio-naftaleno. Posteriormente se han conseguido buenos resultados usando un exceso de litio y una cantidad catalítica de 4,4'-di-*terc*-butilbifenilo en condiciones Barbier.[30a] Cuando el compuesto organolítico que se va a preparar está funcionalizado, es posible que no tenga suficiente estabilidad para realizar el proceso secuencialmente. En este caso es necesario usar las condiciones Barbier, en las que no se puede asegurar la existencia del compuesto organolítico intermedio.[33]

7. REACTIVOS ORGANOLITICOS FUNCIONALIZADOS.

7.1. Aspectos generales.

Los reactivos organolíticos juegan un papel destacado en la síntesis orgánica. La polarización del enlace carbono-litio hace que sean muy reactivos frente a una gran variedad de electrófilos. Si el reactivo organolítico porta alguna función adicional su utilidad es mayor ya que, en su reacción con electrófilos, conduce a moléculas polifuncionalizadas (Figura I).[34]

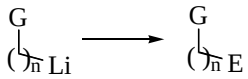


Figura I

Estas funciones deben ser compatibles con la presencia del enlace carbono-litio. Las funciones de carácter electrófilo, las que portan hidrógenos ácidos o aquéllas que acidifican los hidrógenos adyacentes, deben ser protegidas adecuadamente antes de la formación del enlace carbono-litio. La estabilidad del organolítico depende también de la posición relativa del grupo funcional y el átomo de litio y, de la hibridación del átomo de carbono enlazado al litio. La estabilidad disminuye, en general, según la secuencia $sp > sp^2 > sp^3$ como es habitual en química carbaniónica.

Estos intermedios se pueden nombrar de dos formas. La nomenclatura tradicional clasifica a los compuestos organolíticos funcionalizados en α, β, γ... dependiendo de que n sea igual a 1,2,3.. (ver figura I). En 1979 Seebach propuso un nuevo tipo de nomenclatura[35] que divide a los centros reactivos en *d*, para los donores de electrones y *a*, para los aceptores. Además utiliza un superíndice que indica la posición del átomo de litio a partir de la función. Así los organolíticos α-funcionalizados son reactivos d^1 según esta nomenclatura.

Nos vamos a centrar en el estudio de estos intermedios, que conducen a compuestos 1,2-difuncionalizados difíciles de conseguir por otras rutas sintéticas.

7.2. Compuestos organolíticos α-funcionalizados.

Los intermedios organolíticos α-funcionalizados son aquellos en los que la función y el átomo de litio se encuentran sobre el mismo carbono. Cuando este carbono tiene hibridación sp^3 el compuesto es inestable y tiende a sufrir reacciones de α-eliminación generando carbenos. Estos intermedios han sido generados a baja temperatura o se ha trabajado en condiciones Barbier a 0ºC. A continuación se estudiarán los métodos de preparación de los derivados α-oxigenados y α-nitrogenados.

7.2.1. Compuestos organolíticos α-oxigenados.

Dentro de este amplio grupo de intermedios podemos distinguir dos tipos:

(a) α-alcoxicarbaniones del tipo ROC^- (esquema III).

(b) sintones de α-hidroxicarbaniones del tipo HOC^- (esquema III, R = H).

La generación de α-alcoxicarbaniones se ha conseguido mediante cuatro rutas distintas (esquema III):

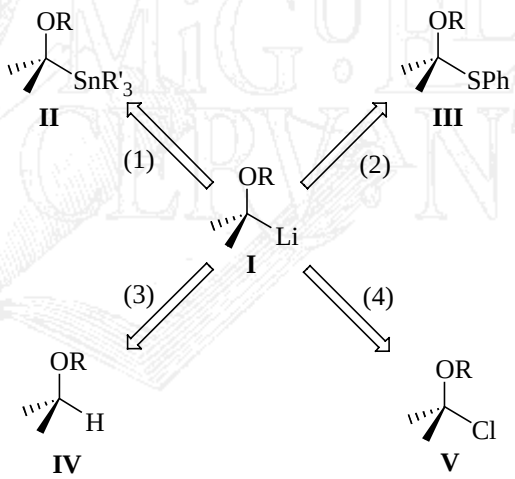
(1) transmetalación estaño-litio con *n*-butillitio de los correspondientes α-alcoxiestananos (II).[36]

(2) Intercambio azufre-litio usando litio activado (litio-naftaleno) a partir de fenil tioéteres (III).[37]

(3) Metalación de alquil bencil éteres[38] o *terc*-butil metil éter[39] (IV) con *sec*-butillitio y un correactivo como tetrametiletilendiamina o *terc*-butoxido de potasio.

(4) Intercambio cloro-litio de cloroéteres (V) usando litio y una cantidad catalítica de 4,4'-di-*terc*-butilbifenilo (V).[40]

Los sintones de α-hidroxicarbaniones sólo han sido preparados a través de las rutas (1)[63, 65] y (3), usando en este ultimo caso ésteres arílicos[41] o carbamatos *O*-bencílicos.[42]



Esquema III

7.2.2. Compuestos organolíticos α-nitrogenados.

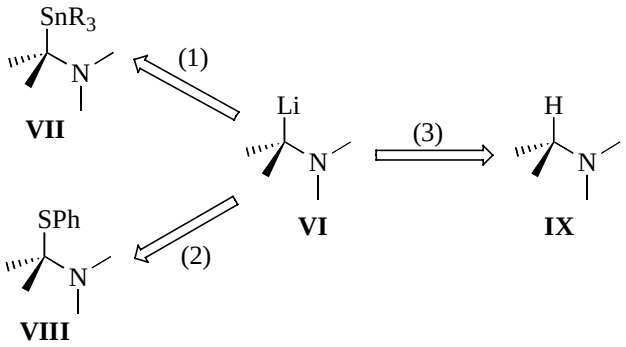
Los métodos de preparación de estos intermedios son los mismos que para los derivados oxigenados, usando los precursores adecuados (esquema IV):

(1) transmetalación estaño-litio con *n*-butillitio de α-aminoestannanos (VII).[43]

(2) Intercambio azufre-litio con litio-areno de fenil tioéteres α-aminados (VIII).[44]

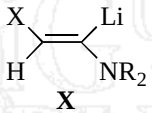
(3) Desprotonación de derivados activados de aminas (IX) con reactivos de alquillitio. Dentro de este grupo se han usado amidas y fosforamidas,[45] formamidinas, [46] *N-terc*-butoxicarbonil aminas[47] y *N*-bencilamidas.[48]

Se ha estudiado también la preparación de compuestos de alquenillitio α-nitrogenados, aunque su número y variedad de métodos para prepararlos es mucho menor.[49] Las enaminas sólo pueden ser desprotonadas si poseen grupos que estabilicen



Esquema IV

la carga negativa en el alqueno o sobre el nitrógeno. Como bases se deben usar reactivos de alquillitio. Como ejemplos se pueden citar la desprotonación con *terc*-butillitio de amidas, ésteres y nitrilos de ácidos β-aminoacrílicos. El organolítico resultante (X) es extremadamente reactivo ya que debe ser generado y reaccionar a -120ºC.[50]

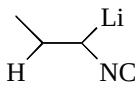


X

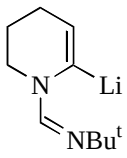
X = CO_2Et, $CONEt_2$, CN.

R = $(CH_2)_4$, $(CH_2)_3$.

Los isonitrilos litiados XI son similarmente inestables,[51] mientras que las amidinas metaladas XII son estables en disolución a -78ºC e incluso algunas a -20ºC.[52]



XI



XII

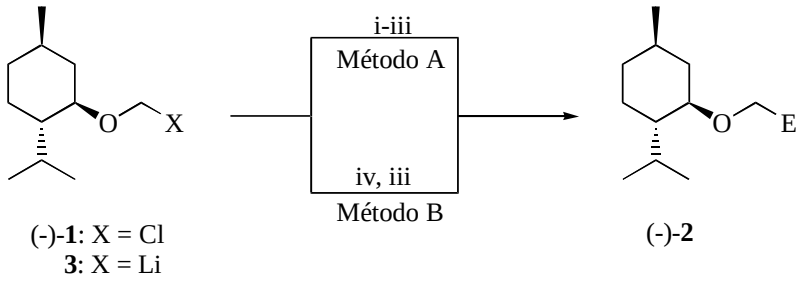
CAPITULO I

1. Síntesis y reactividad de éteres litiometílicos enantioméricamente puros.

Los compuestos organolíticos α-oxigenados son intermedios interesantes en síntesis orgánica porque al reaccionar con un electrófilo son capaces de introducir un grupo funcional en la posición α respecto del fragmento electrofílico. Dentro de este grupo se encuentran los éteres α-litiados, compuestos inestables incluso a bajas temperaturas debido a su tendencia a sufrir α-eliminación[53] o transposición de Wittig.[54] En nuestro laboratorio se desarrolló un método de síntesis de este tipo de compuestos mediante litiación catalizada por un areno de clorometil etil éter.[55] Con estos antecedentes se pensó que sería interesante estudiar la versión quiral de esta reacción, es decir, la síntesis de éteres litiometílicos enantioméricamente puros, que en su reacción con electrófilos proporcionarían éteres funcionalizados también enantioméricamente puros.

Como fuente de quiralidad recurrimos al mentol, un alcohol bien conocido y asequible comercialmente en ambas formas enantioméricas. El clorometil éter de partida (-)-**1** se preparó por reacción de (-)-mentol con paraformaldehído y cloruro de hidrógeno.[56] Se estudió su reacción de litiación mediante el uso de un exceso de litio en polvo y un transportador de electrones como catalizador, concretamente 4,4'-di-*terc*-butilbifenilo (DTBB).[25] La reacción se puede realizar en condiciones de adición secuencial, implicando la participación de especies litiadas estables, o en condiciones de adición Barbier[32b] donde la necesidad de estabilidad del organolítico es menor. Llamaremos a estos dos procedimientos métodos A y B respectivamente.

Metodo A (esquema 1): Se adicionó lentamente (1 hora) una disolución del clorometil éter (-)-**1** en THF sobre una suspensión verde de litio en exceso y una cantidad catalitica de DTBB en THF a -90ºC (razón molar 1:7:0'05 respectivamente). Así se obtuvo una disolución del α-litioéter **3** sobre la que se agregó el electrófilo. Se dejó subir la temperatura lentamente durante varias horas hasta alcanzar 0ºC. Tras la hidrólisis se obtuvieron los éteres sustituidos (-)-**2a-e**. (Ver tabla 1).



Esquema 1. *Reactivos y condiciones*: i, Li en exceso, DTBB cat. (5% molar), -90ºC, THF, 1 hora; ii, Electrófilo (E^+) = D_2O, H_2O, $HCONMe_2$, PhCH=NPh, Me_3SiCl, -90 a 0ºC, THF; iii,

H_2O; iv, Li en exceso, DTBB cat. (5% molar), Electrófilo (E^+) = $HCONMe_2$, PhCH=NPh, Me_3SiCl, $(CH_2)_4CO$, Bu^tCHO, 0ºC, THF, 1 h.

Tabla 1. Litiación catalizada por DTBB de los clorometil éteres **1** (método A).

		Electrófilo	Producto[a]		
Entrada	Sustrato	E^+	Nº	E	Rto (%)[b]
1	(-)-**1**	D_2O	(-)-**2a**	D	73[c]
2	(-)-**1**	H_2O	(-)-**2b**	H	72
3	(-)-**1**	$HCONMe_2$	(-)-**2c**	CHO	50
4	(-)-**1**	PhCH=NPh	(-)-**2d**	PhCHNHPh	32[d]
5	(-)-**1**	Me_3SiCl	(-)-**2e**	Me_3Si	71
6	(+)-**1**	D_2O	(+)-**2a**	D	80[c]
7	(+)-**1**	H_2O	(+)-**2b**	H	72

[a] Los compuestos **2** se obtuvieron con una pureza ≥ 95% según análisis por CGL y ^{1}H-RMN de 300 MHz. [b] Rendimiento de producto aislado en relación al clorometil éter de partida después de cromatografía flash(gel de sílice, héxano/éter). [c] 91% de incorporación de deuterio determinado mediante ^{1}H-RMN 300MHz. [d] Mezcla de diastereoisomeros 1:1 (^{1}H-RMN 300MHz) no separada.

Método B (esquema 1): Sobre una suspensión verde de litio en exceso y una cantidad catalítica de DTBB en THF a 0ºC se adicionó lentamente (aproximadamente 1 hora) una disolución del clorometil éter (-)-**1** y el electrófilo correspondiente en el mismo disolvente (razón molar 7:0’05:1:1 respectivamente). Después de la hidrólisis se obtuvieron los productos (-)-**2c-g** con los rendimientos que se indican en la tabla 2 (entradas 1-5).

De los resultados obtenidos podemos concluir que la reacción de litiación a baja temperatura proporcionó el intermedio organolítico con buen rendimiento, pero los mejores rendimientos en la reacción con los electrófilos se obtienen en condiciones Barbier. Posiblemente la presencia inmediata del electrófilo en el medio de reacción impide que una mayor fracción del intermedio se protone o se descomponga a través de una α-eliminación. También se puede subrayar las reacciones con *N*,*N*-dimetilformamida y bencilidenanilina, ya que estos compuestos no suelen dar buenos rendimientos con otros compuestos organolíticos en estas condiciones.

Tabla 2. Litiación catalizada por DTBB de los clorometil éteres **1** y reacción con electrófilos (método B). Obtención de los productos **2c**-**g**.

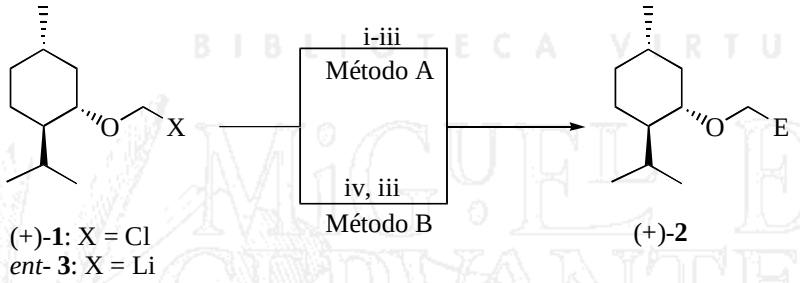
		Electrófilo	Producto[a]			
Entrada	Sustrato	E^+	Nº	E	Rto (%)[b]	rd[c]
1	(-)-**1**	$HCONMe_2$	(-)-**2c**	CHO	52	
2	(-)-**1**	PhCH=NPh	(-)-**2d**	PhCHNHPh	47	46/54[d]
3	(-)-**1**	Me_3SiCl	(-)-**2e**	Me_3Si	87	
4	(-)-**1**	$(CH_2)_4CO$	(-)-**2f**	$(CH_2)_4COH$	50	
5	(-)-**1**	Bu^tCHO	(-)-**2g**	Bu^tCHOH	70	47/53
6	(+)-**1**	$HCONMe_2$	(+)-**2c**	CHO	56	
7	(+)-**1**	PhCH=NPh	(+)-**2d**	PhCHNHPh	47	46/54[d]
8	(+)-**1**	Me_3SiCl	(+)-**2e**	Me_3Si	81	
9	(+)-**1**	$(CH_2)_4CO$	(+)-**2f**	$(CH_2)_4COH$	34	

10	(+)-**1**	Bu^{t}CHO	(+)-**2g**	Bu^{t}CHOH	70	47/53

[a] Los compuestos **2** se obtuvieron con una pureza ≥ 95% según análisis por CGL y ^{1}H-RMN de 300 MHz. [b] Rendimiento de producto aislado en relación al clorometil éter de partida después de cromatografía flash (gel de sílice, héxano/éter). [c] Relación diastereomérica determinada mediante ^{1}H-RMN 300 MHz. [d] No se pudo separar la mezcla de diastereómeros.

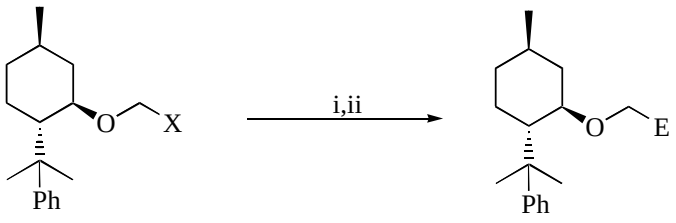
El uso de electrófilos proquirales como pivalaldehído o bencilidenanilina dio lugar a mezclas diastereoméricas en proporciones aproximadas de 1:1 (tabla 2, entradas 2 y 5). La práctica inexistencia de inducción asimétrica se podría justificar en base a dos factores: (a) la información quiral está muy lejos del centro carbaniónico y (b) los intermedios de Li del tipo **3** (esquema 1) son demasiado reactivos y no son capaces de diferenciar las caras proquirales del electrófilo.

Los métodos A y B se aplicaron también al clorometil éter enantioméricamente puro (+)-**1** (esquema 2), generando el intermedio *ent*-**3**, que se hizo reaccionar con diferentes electrófilos. Como era de esperar se consiguieron resultados similares. Se aislaron los compuestos (+)-**2a-g** con los rendimientos recogidos en la tabla 1 (entradas 6 y 7) y en la tabla 2 (entradas 6 a 10).



Esquema 2. *Reactivos y condiciones*: i, Li en exceso, DTBB cat. (5% molar), -90ºC, THF, 30 min; ii, Electrófilo (E^+) = D_2O, H_2O, -90ºC, THF; iii, H_2O; iv, Li en exceso, DTBB cat. (5% molar), Electrófilo (E^+) = $HCONMe_2$, PhCH=NPh, Me_3SiCl, $(CH_2)_4CO$, Bu^{t}CHO, 0ºC, THF, 1 h.

Finalmente se estudió el efecto del grupo fenilo en la inducción asimétrica con el derivado del (-)-8-fenilmentol (-)-**4**. Así, trabajando en condiciones Barbier a -78ºC y usando un exceso de electrófilo [razón molar (-)-**4**/electrófilo:1/2] (esquema 3) se consiguieron relaciones diastereoméricas desde 59:41 hasta 64:36, cuando se usaron pivalaldehído, benzaldehído y acetofenona (tabla 3, entradas 1-3). En todos los casos se supone que el intermediario **6** está involucrado en el proceso.



(-)-**4**: X = Cl
6: X = Li

(-)-**5**

Esquema 3. *Reactivos y condiciones*: i, Li en exceso, DTBB cat. (5% molar), Electrófilo (E^+) = Bu^tCHO, $PhCOCH_3$, PhCHO, Et_2CO, Ph_2CO, -78ºC, THF, 1.5 h; ii, -78 a 0ºC, 3 h; iii, H_2O

Tabla 3. Litiación catalizada por DTBB de (-)-**4** y reacción con electrófilos. Aislamiento de los productos **5**.

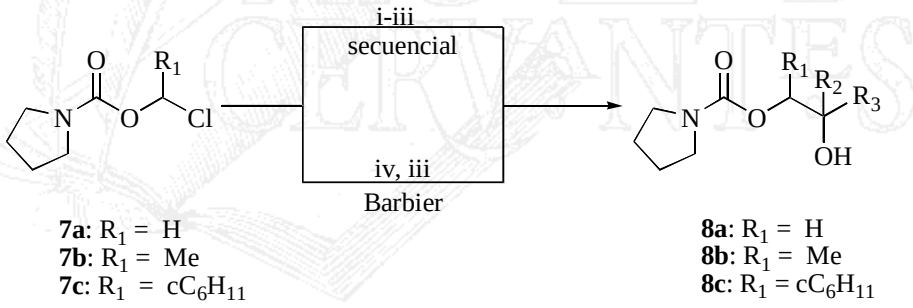
	Electrófilo	Producto[a]			
Entrada	E^+	Nº	E	Rto (%)[b]	Rd[c]
1	Bu^tCHO	(-)-**5a**	Bu^tCHO	58	41/59
2	PhCOMe	(-)-**5b**	PhCOHMe	40	64/36[d]
3	PhCHO	(-)-**5c**	PhCHOH	21	42/58[e]
4	Et_2CO	(-)-**5d**	Et_2COH	43	-
5	Ph_2CO	(-)-**5e**	Ph_2COH	50	-

[a] Los compuestos **5** se obtuvieron con una pureza ≥ 95% según análisis por CGL y ^{1}H-RMN de 300 MHz. [b] Rendimiento de producto aislado en relación al clorometil éter de partida después de cromatografía flash (gel de sílice, héxano/éter). [c] Relación diastereomérica determinada mediante ^{1}H-RMN 300 MHz. [d] Este diastereómero no se pudo obtener puro.[e] No se pudo separar la mezcla de diastereómeros.

Como conclusión podríamos decir que el uso de clorometil éteres enantioméricamente puros del tipo **1** y **4** permite la preparación de éteres sustituidos enantioméricamente puros mediante la combinación de litiación catalizada por DTBB y reacción con electrófilos. Cuando se usan electrófilos proquirales se obtiene una inducción asimétrica baja.

2. Litiación catalizada por DTBB de *N*-(1-cloroalquiloxicarbonil)pirrolidina. Obtención de 1,2-dioles.

La síntesis de compuestos organolíticos α-funcionalizados es interesante tanto desde un punto de vista teórico como desde un punto de vista sintético, porque en su reacción con electrófilos generan compuestos funcionalizados en un solo paso de reacción. Nuestro grupo desarrolló la reacción de *N*-(clorometiloxicarbonil)pirrolidina (**7a**) con litio y un compuesto carbonílico[57] (esquema 4, método Barbier). El producto de la reacción, **8a**, se puede considerar un alcohol protegido por el grupo carbamoílo. Así el probable organolítico intermediario **10a** actuaría como sintón del grupo $HOCH_2^-$. En base a este trabajo previo se consideró interesante extender esta metodología a sintones sustituidos del tipo $HOCH(R_1)^-$.

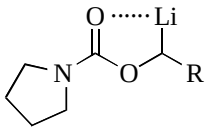


7a: R_1 = H
7b: R_1 = Me
7c: R_1 = cC_6H_{11}

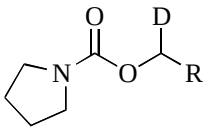
8a: R_1 = H
8b: R_1 = Me
8c: R_1 = cC_6H_{11}

Esquema 4. *Reactivos y condiciones*: i, Li en exceso, DTBB cat. (5% molar), -90ºC, THF, 40 min; ii, D_2O, -90ºC, THF; iii, H_2O; iv, Li en exceso, DTBB cat. (5% molar), R_2R_3CO, -78ºC, THF.

El compuesto de partida **7b** se preparó fácilmente por reacción de pirrolidina con cloroformiato de 1-cloroetilo[58] en presencia de piridina. En primer lugar se intentó la litiación a baja temperatura (esquema 4, método secuencial). Sobre una suspensión verde de litio en polvo y una cantidad catalítica de DTBB se adicionó gota a gota (40 minutos) una disolución del compuesto **7b** en THF a -90ºC (razón molar 7:0'05:1, respectivamente). Tras diez minutos adicionales a la misma temperatura se agregó un exceso de agua deuterada. Del estudio del crudo de reacción por ^{1}H-RMN 300MHz y por su peso dedujimos que habíamos obtenido un 20% de rendimiento del producto esperado **11b** , con una incorporación de deuterio del 50% (^{1}H-RMN 300MHz). En principio, el intermedio **10b** está estabilizado por coordinación intramolecular del oxígeno carbonílico con el átomo de litio (efecto CIPE, efecto de polarización por complejación intramolecular).[11] Sin embargo este fenómeno no es suficiente para evitar su descomposición: es posible que reaccione con el exceso de litio o con el grupo carbonilo del grupo carbamato, en un proceso intra o intermolecular.



10a: R = H
10b: R = Me
10c: R = cC_6H_{11}



11a: R = H
11b: R = Me
11c: R = cC_6H_{11}

Realizamos entonces la reacción en condiciones Barbier para intentar atrapar este intermedio inestable (esquema 4). Sobre una suspensión de Li en polvo y DTBB en cantidad catalítica en THF a -78ºC, se adicionó en 10 minutos una disolución de **7b** y 3-pentanona (razón molar 7:0'05:1:1, respectivamente). Cuando la disolución recuperó el color verde, tardó unos 10 minutos, se extrajo una muestra y se observó, mediante análisis combinado de CGL-EM, la presencia del producto esperado **8bb** (tabla 4, entrada 2). Tras otros 30 minutos a la misma temperatura se comprobó por el mismo método que el rendimiento no aumentaba. Cuando esta misma reacción se llevó a cabo adicionando lentamente durante 90 minutos la mezcla a litiar los rendimientos fueron inferiores. Se observó también que la prolongación adicional del tiempo de reacción reducía el rendimiento. Las reacciones se llevaron a cabo en las condiciones óptimas y se aislaron los productos correspondientes **8b** (tabla 4, entradas 1-4).

Para conocer el alcance de este método se sustituyó el resto metilo (R_1, **7b**) por uno más voluminoso, ciclohexilo (R_1, **7c,** esquema 4). En este caso el cloroformiato correspondiente no es asequible comercialmente, pero se puede preparar por reacción

Tabla 4. Litiación catalizada por DTBB de **7b-c**, y reacción con compuestos carbonílicos. Aislamiento de los productos **8**.

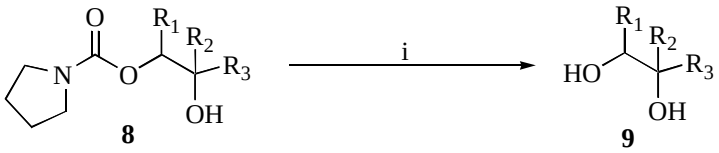
		Producto[a]				
Entrada	Sustrato	R_2	R_3	Nº	Rto[b]	Rd[c]
1	**7b**	Bu^t	H	**8ba**	57	78/22[d]
2	**7b**	Et	Et	**8bb**	62	-
3	**7b**	$(CH_2)_5$		**8bc**	50	-
4	**7b**	Ph	CH_3	**8bd**	61	64/36
5	**7c**	Et	Et	**8cb**	64	-
6	**7c**	$(CH_2)_5$		**8cc**	61	-
7	**7c**	Ph	CH_3	**8cd**	45	44/56

[a] Los compuestos **8** se obtuvieron con una pureza ≥ 95% según análisis por CGL y ^{1}H-RMN de 300 MHz. [b] Rendimiento de producto aislado en relación al sustrato **7** después de cromatografía en columna (gel de sílice, héxano/acetato de etilo) o cromatografía flash (entradas 1, 4 y 7). [c] Relación de diastereómeros según el orden de elución en cromatografía. [d] Este diastereómero no se pudo obtener puro

de ciclohexanocarboxaldehído y trifosgeno usando piridina como catalizador.[59] La reacción de este cloroformiato con pirrolidina y un equivalente de piridina proporciona *N*-[ciclohexil(cloro)metiloxicarbonil]pirrolidina, **7c**. Partiendo de los resultados obtenidos con el compuesto **7b** se realizaron las reacciónes en condiciones Barbier. Se adicionó una disolución de **7b** y el electrófilo correspondiente en THF durante 40 minutos sobre una suspensión de Li en polvo y una cantidad catalítica de DTBB en THF a -78ºC (razón molar 1:1:7:0'05, respectivamente) (esquema 4, método Barbier). En

este caso el proceso no es tan rápido y es necesario mantener la mezcla durante 2 h a -78ºC para conseguir los mejores rendimientos en los productos **8c** (tabla 4, entradas 5-7).

También se llevó a cabo la reacción por pasos para conocer la estabilidad del intermedio **10c** (esquema 4, método secuencial). Sorprendentemente la litiación de **7c** a -90ºC seguida de adición de agua deuterada proporcionó el compuesto **11c** con un rendimiento del 81% y un 70% de incorporación de deuterio (^{1}H-RMN 300 MHz). Parece que la presencia de un resto voluminoso en posición α respecto al átomo de litio estabiliza su estructura.



Esquema 5. *Reactivos y condiciones*: i, LiOH, EtOH/H_2O, 80 ºC, 1,5 h.

BIBLIOTECA VIRTUAL

Tabla 5. Hidrólisis de los carbamatos **8**. Obtención de los 1,2-dioles **9**.

		Producto[a]				
Entrada	Sustrato	R_1	R_2	R_3	Nº	Rto[b]
1	**8aa**	H	Bu^t	H	**9aa**	85
2	**8ab**	H	Et	Et	**9ab**	81
3	**8ac**	H	$(CH_2)_5$		**9ac**	77
4	**8ad**	H	Ph	Me	**9ad**	91
5	**8ae**	H	Bu^i	H	**9ae**	88
6	**8af**	H	Ph	H	**9af**	86
7	**8ag**	H	Ph	Ph	**9ag**	90
8	**8ba**	Me	Bu^t	H	**9ba**	85
9	**8bb**	Me	Et	Et	**9bb**	81
10	**8bc**	Me	$(CH_2)_5$		**9bc**	77
11	**8bd**[c]	Me	Ph	Me	**9bd**	91[c]
12	**8bd'**[d]	Me	Ph	Me	**9bd'**	88[d]
13	**8cb**	Ciclohexilo	Et	Et	**9cb**	86
14	**8cc**	Ciclohexilo	$(CH_2)_5$		**9cc**	90
15	**8cd**[c]	Ciclohexilo	Ph	Me	**9cd**	95[c]
16	**8cd'**[d]	Ciclohexilo	Ph	Me	**9cd'**	88[d]

[a] Los compuestos **9** se obtuvieron con una pureza ≥ 95% según análisis por CGL y ^{1}H-RMN de 300 MHz. [b] Rendimiento en relación al producto de partida **8**. [c] Primer diastereómero. [d] Segundo diastereómero.

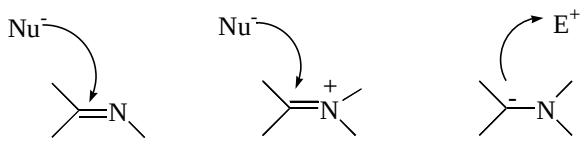
Finalmente se realizó la desprotección de los dioles **9**. Aunque inicialmente se llevo a cabo con DIBAL en THF a reflujo,[57] se encontró que la hidrólisis de los hidroxicarbamatos **8** con hidróxido de litio a 80ºC durante 1.5 h proporcionaba los correspondientes 1,2-dioles **9** con muy buenos rendimientos (esquema 5, tabla 5). A través de esta desprotección es clara la introducción de la unidad $HOCH(R)^-$ en el compuesto carbonílico, actuando éste como electrófilo.

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

CAPITULO II

1. Litiación catalizada por DTBB de *N*-clorometil-*N*-metilcarbamato de *terc*-butilo. Síntesis de 1,2-aminoalcoholes.

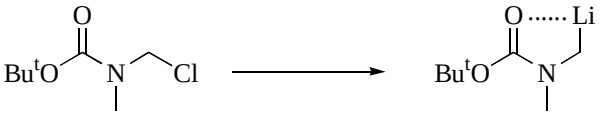
La introducción de un grupo aminometilo en una estructura orgánica se puede realizar de dos maneras opuestas: (a) mediante la reacción de una imina (**12**) o una sal de iminio (**13**) con un nucleófilo o, (b) por reacción de un anión aminometílico (**14)** con un electrófilo (esquema 6). Siguiendo la nomenclatura de Seebach,[35] este anión es un reactivo d^1 y la reacción es un ejemplo de reactividad umpolung. Estos carbaniones α-nitrogenados (**14**) suelen ser muy inestables, de ahí que esta vía se use menos que la primera.



12 **13** **14**

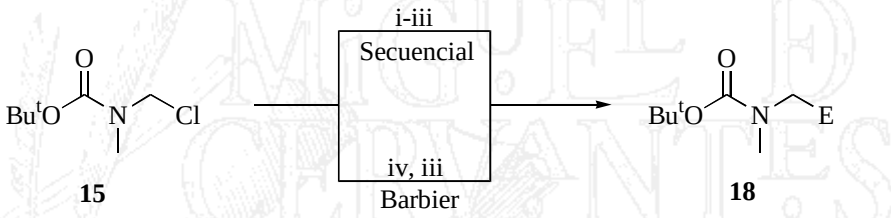
Esquema 6

Se intentó preparar un reactivo de este tipo por litiación catalizada por DTBB de *N*-clorometil-*N*-metilcarbamato de *terc*-butilo (**15**). El compuesto organolítico generado, **16,** sería un equivalente sintético de $MeNHCH_2^-$, ya que el grupo *terc*-butoxicarbonilo se puede sustituir fácilmente por un hidrógeno. Su reacción con compuestos carbonílicos proporcionaría, tras la desprotección, 1,2-aminoalcoholes, especies con amplia aplicación en síntesis orgánica.



15 **16**

El producto de partida **16** se prepara por reacción de *N*-metil carbamato de *terc*-butilo con paraformaldehído y clorotrimetilsilano en presencia de sulfato de magnesio anhidro.[60] Como en el capítulo anterior se intentó la litiación por los dos métodos ya conocidos: secuencial y Barbier (esquema 7).

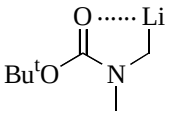


15 **18**

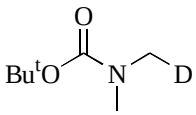
Esquema 7. *Reactivos y condiciones*: i, Li en exceso, DTBB cat. (5% molar), -90ºC, THF, 30 min; ii, D_2O, -90ºC; iii H_2O; iv, Li en exceso, DTBB cat. (5% molar), Electrófilo (E^+) = Me_3SiCl, Bu^iCHO, Bu^tCHO, PhCHO, 4-$MeOC_6H_4CHO$, $(CH_2)_4CO$, Et_2CO, $MeCOPr^n$, $MeCO(CH_2)_2CH=CH_2$, PhCOMe, $PhCOBu^n$, Ph_2CO, THF, -78ºC, 2h.

En el proceso secuencial, sobre una suspensión verde de Li en polvo y DTBB en cantidad catalítica (5%) en THF a -90ºC se adicionó lentamente (30 minutos) una disolución de **15** en el mismo disolvente (razón molar 7:0'05:1, respectivamente). Tras 10 minutos se añadió un exceso de agua deuterada. El rendimiento en crudo del producto deuterado **17** fue aproximadamente del 50%, con una incorporación de deuterio del 80% (EM). El intermedio organolítico **16**, al igual que los intermedios **10** (capitulo anterior), probablemente esté estabilizado por coordinación intramolecular entre el oxígeno carbonílico y el átomo de litio (efecto CIPE).[11] En este caso la especie **16** tiene una estabilidad limitada, posiblemente porque pueda reaccionar intra o intermolecularmente con el grupo carbonilo del carbamato presente en su estructura.

Visto el mal rendimiento conseguido en la deuteración, que suponía un límite máximo para el rendimiento en la posterior reacción con electrófilos, se pasó directamente a probar la reacción en condiciones Barbier (esquema 7). Se adicionó una



16



17

Tabla 6. Litiación catalizada por DTBB de **15** y reacción con electrófilos. Aislamiento de los hidroxicarbamatos **18**.

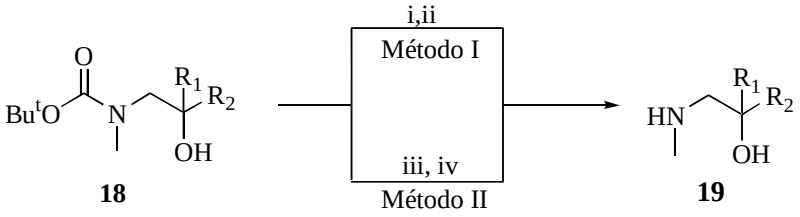
	Electrófilo	Producto[a]		
Entrada	E^+	Nº	E	Rto (%)[b]
1	Me_3SiCl	**18a**	Me_3Si	69[c]
2	Bu^iCHO	**18b**	Bu^iCHOH	65[c]
3	Bu^tCHO	**18c**	Bu^tCHOH	65
4	PhCHO	**18d**	PhCHOH	64
5	$4\text{-}MeOC_6H_4CHO$	**18e**	$4\text{-}MeOC_6H_4CHOH$	60
6	$(CH_2)_4CO$	**18f**	$(CH_2)_4COH$	40
7	Et_2CO	**18g**	Et_2COH	53
8	$MeCOPr^n$	**18h**	$MeC(OH)Pr^n$	35
9	$MeCO(CH_2)_2CH{=}CH_2$	**18i**	$MeC(OH)(CH_2)_2CH{=}CH_2$	47
10	PhCOMe	**18j**	PhC(OH)Me	82
11	$PhCOBu^n$	**18k**	$PhC(OH)Bu^n$	48
12	Ph_2CO	**18l**	Ph_2COH	74

[a] La pureza de los compuestos fue ≥ 95% (GLC y/o ^{1}H-RMN 300 MHz). [b] Rendimiento aislado en relación al carbamato de partida **15** después de cromatografía en columna (alúmina neutra, hexano/Acetato de etilo). [c] En este caso se usó Florisil® como soporte cromatográfico.

disolución de **15** y benzaldehído en THF durante 15 minutos sobre una suspensión verde de litio en polvo y una cantidad catalítica de DTBB en THF a -78ºC (razón molar 1:1:7:0'05, respectivamente). Se mantuvo la misma temperatura y se fueron extrayendo muestras cada 30 minutos desde el momento en que la disolución recuperó el color verde. El análisis por CGL/MS reveló que el rendimiento de producto esperado **18d** aumentaba durante una hora y media, manteniendose constante a partir de ese momento. La misma tendencia se observó al repetir las reacciones con pivalaldehído y acetofenona. El rendimiento aumentaba rápidamente durante la primera hora y lentamente hasta la hora y media.

Cuando estas reacciones se repitieron realizando la adición lentamente durante 1 hora se consiguieron resultados iguales o ligeramente inferiores. Así, se adoptó la adición Barbier rápida como método de trabajo y se prepararon y aislaron los hidroxicarbamatos **18b-l** (esquema 7, tabla 6).

La desprotección de estos carbamatos de *terc*-butilo se realizó en las condiciones habituales (esquema 8, método I): el producto correspondiente **18** se disolvió en acetato de etilo saturado de cloruro de hidrógeno y se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras el tratamiento con disolución de hidróxido de sodio 3M se obtuvieron los correspondientes aminoalcoholes **19d-l** con buenos rendimientos (entradas 3-11, tabla 7).



Esquema 8. *Reactivos y condiciones*: i, HCl, EtOAc, 2h; ii, NaOH 3M; iii, PhOH (3M), Me_3SiCl (1M), CH_2Cl_2, 50 min; iv, NaOH 3M, reflujo, 15 min.

En estas condiciones los hidroxicarbamatos **18b** y **18c**, derivados de aldehídos alifáticos, descomponían dando mezclas de productos no identificados. Hubo que recurrir a un método de desprotección más suave. Se comprobó que al tratar los compuestos **18b** y **18c** con una disolución de fenol (3M) y clorotrimetilsilano (1M) en diclorometano durante 50 minutos,[61] y posteriormente con disolución de hidróxido de sodio 3M a 80ºC durante 15 minutos, se conseguían los aminoalcoholes correspondientes **19b** y **19c** con buenos rendimientos (esquema 8, método II y tabla 7, entradas 1 y 2).

BIBLIOTECA VIRTUAL

Tabla 7. Desprotección de los aminoalcoholes **19**.

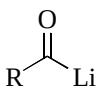
			Producto[a]			
Entrada	Sustrato	Método	Nº	R_1	R_2	Rto (%)[b]
1	**18b**	II	**19b**	Bu^i	H	86
2	**18c**	II	**19c**	Bu^t	H	85
3	**18d**	I	**19d**	Ph	H	93
4	**18e**	I	**19e**	4-$MeOC_6H_4$	H	94
5	**18f**	I	**19f**	$(CH_2)_4$		98
6	**18g**	I	**19g**	Et	Et	85
7	**18h**	I	**19h**	Pr^n	Me	83
8	**18i**	I	**19i**	CH_2=$CH(CH_2)_2$	Me	90
9	**18j**	I	**19j**	Ph	Me	95
10	**18k**	I	**19k**	Ph	Bu^n	95
11	**18l**	I	**19l**	Ph	Ph	50

[a] Los productos **19** tienen una pureza ≥ 95% (^{1}H-RMN 300 MHz). [b] Rendimiento en crudo aislado en relación al carbamato de partida **18**.

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

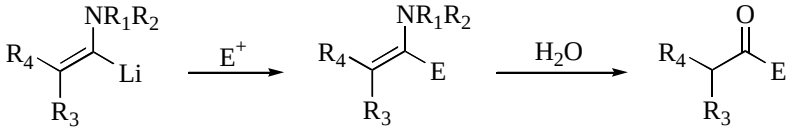
2. Preparación de 1-dialquilamino-1-alquenillitio por litiación catalizada por DTBB de 1-cloroenaminas.

Los intermedios acil-litio del tipo **20**, son reactivos importantes en síntesis orgánica debido a su capacidad de transferir el grupo acilo a reactivos electrofílicos.



20

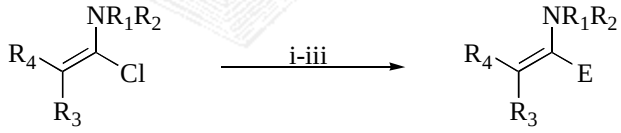
Este tipo de intermedios son tan inestables que se han tenido que desarrollar alternativas para preparar especies sintéticamente equivalentes. Se consideró interesante preparar 1-litioenaminas del tipo **22** y estudiar su reactividad frente a electrófilos. La hidrólisis de las enaminas sustituidas **23** proporcionaría los compuestos carbonílicos **24**, en los que se puede observar la equivalencia sintética de **22** como anión acílico.



22 **23** **24**

Como producto de partida se usaron las correspondientes 1-cloroenaminas **21**, que se sintetizaron en dos pasos partiendo del cloruro de ácido adecuado siguiendo un procedimiento conocido.[62] La reacción de cloruro de ciclohexanocarbonilo con dimetilamina proporcionó *N*,*N*-dimetilciclohexanocarboxamida. El tratamiento de ésta con oxicloruro de fósforo y *N*,*N*-dimetilformamida en cantidad catalítica, seguida de reacción con trietilamina da lugar a *N*-[cloro(ciclohexiliden)metil]-*N*,*N*-dimetilamina, **21a**.

La litiación de este compuesto se llevó a cabo por los dos métodos ya conocidos: Barbier y secuencial, comenzando por probar la reacción en condiciones Barbier (esquema 9). Sobre una suspensión verde de litio en polvo y una cantidad catalítica de DTBB a -40ºC se añadió lentamente (40 minutos) una disolución de **21a** y pivalaldehído en el mismo disolvente (razón molar 7:0'05:1:1, respectivamente). Tras 20 minutos a la misma temperatura se hidrolizó la reacción. El estudió del crudo de reacción por ^{1}H y ^{13}C-RMN demostró la presencia del producto esperado **23aa**. Los intentos de purificación fracasaron, obteniéndose en el mejor de los casos la hidroxicetona **24aa** , procedente de la hidrólisis de **23aa** (esquema 11).

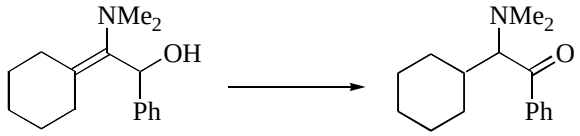


21a, $R_1 = R_2 = Me$
R_3-$R_4 = (CH_2)_5$
21b, R_1-$R_2 = (CH_2)_4$
$R_3 = R_4 = Me$

23a, $R_1 = R_2 = Me$
R_3-$R_4 = (CH_2)_5$
23b, R_1-$R_2 = (CH_2)_4$
$R_3 = R_4 = Me$

Esquema 9. *Reactivos y condiciones*: i, Li en exceso, DTBB cat. (5% molar), Electrófilo (E^+) = Me_3CCHO, PhCHO, -40ºC, THF, 1 h; ii, H_2O.

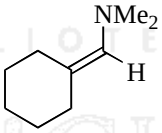
La reacción se repitió en las mismas condiciones con benzaldehído. Los espectros de ^{1}H y ^{13}C-RMN del crudo de reacción no se correspondían con el producto deseado **23ab**. Tras la purificación mediante cromatografía en columna se obtuvo la aminocetona **25**.



23ab **25**

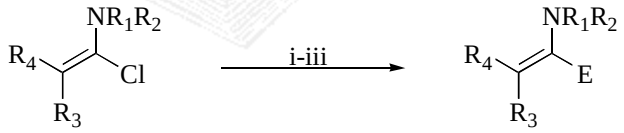
Es posible que el producto inicialmente formado en la reacción sea **23ab**, que posteriormente isomeriza a la aminocetona **25**, bien en el medio de reacción, bien en la hidrólisis final.

Se pasó entonces a realizar la litiación con 3-pentanona y acetofenona como electrófilos. Se usaron las condiciones del esquema 9 obteniéndose un crudo donde los productos mayoritarios fueron la enamina reducida **23c** y ciclohexanocarboxaldehído, en proporción 2:1 (^{1}H-RMN 300 MHz). Cuando se intento la reacción con benzofenona o di-*terc*-butilcetona tampoco se consiguieron los productos esperados.



23c

A continuación se intentó la reacción por pasos (esquema 10). Sobre una suspensión verde de litio en polvo y DTBB en cantidad catalítica en THF a -90ºC se adicionó lentamente (40 minutos) una disolución de **21a** (razón molar 7:0’05:1, respectivamente). Tras 15 minutos se añadió un exceso de agua deuterada y se hidrolizó la reacción. Los espectros de RMN del crudo obtenido demuestran la presencia de la enamina deuterada **23ac**.



21a, $R_1 = R_2 =$ Me
R_3-$R_4 = (CH_2)_5$
21b, R_1-$R_2 = (CH_2)_4$
$R_3 = R_4 =$ Me

23a, $R_1 = R_2 =$ Me
R_3-$R_4 = (CH_2)_5$
23b, R_1-$R_2 = (CH_2)_4$
$R_3 = R_4 =$ Me

Esquema 10. *Reactivos y condiciones*: i, Li en exceso, DTBB cat. (5% molar), -90ºC, THF, 50 min; ii, Electrófilo (E^+) = D_2O, Me_3SiCl, CO_2, CyNCO, -90 a -40ºC, THF; iii, H_2O.

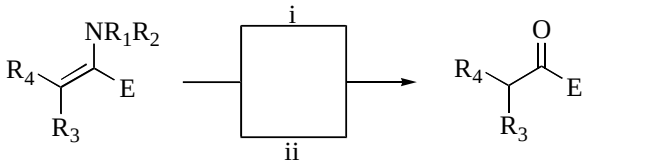
En las mismas condiciones la reacción funcionó con clorotrimetilsilano, dióxido de carbono e isocianato de ciclohexilo (tabla 8, entradas 3-6). En estos casos se dejó subir la temperatura hasta -40ºC y entonces se hidrolizó la reacción. Las enaminas sustituidas correspondientes no han podido ser purificadas y se han caracterizado en crudo (^{1}H y ^{13}C-RMN), salvo las enaminas procedentes de las reacciones con dióxido de carbono e isocianato de ciclohexilo que se hidrolizan en su mayor parte en el

"work-up". El cetoácido obtenido en la reacción con CO_2 se transformó en su éster metílico para su posterior purificación.

Cuando se usó 3-pentanona para atrapar el organolítico intermedio **22** se obtuvo la enamina reducida **23c**, junto con ciclohexanocarboxaldehído. La reacción tampoco tuvo lugar con benzofenona.

Para intentar ampliar esta metodología se preparó la enamina **21b**, por el mismo procedimiento ya citado para **21a**,[62] y se hizo reaccionar en las condiciones ya citadas (esquemas 9 y 10), obteniéndose los productos correspondientes **23b** (tabla 8, entradas 7-9).

Finalmente se pasó a hidrolizar las enaminas **23** para obtener los compuestos carbonílicos **24** (Esquema 11).



23a, $R_1 = R_2 = Me$
R_3-$R_4 = (CH_2)_5$
23b, R_1-$R_2 = (CH_2)_5$
$R_3 = R_4 = Me$

24a, R_3-$R_4 = (CH_2)_5$
24b, $R_3 = R_4 = Me$

Esquema 11. *Reactivos y condiciones*: i, HCl 2M, THF, E=CONHCy, 20ºC, 1 h; ii, gel de sílice, 12 h, $E = (CH_3)_3CHOH$.

Se disolvió el producto en crudo **23** correspondiente en una mezcla 1:2 de ácido clorhídrico 2M y THF, y se dejó reaccionar durante 1 hora a 20ºC. Este método funcionó bien para las enaminas **23af** y **23bf** dando lugar a los correspondientes 2-cetoamidas **24af** y **24bf**. Sin embargo no se hallaron ni el acilsilano procedente de la hidrólisis de **23ad** ni las hidroxicetonas **24aa** y **24ba** procedentes de la enamina **23aa**. Para estos dos últimos casos se recurrió a una alternativa sencilla, que consistió en dejar adsorbida las enaminas **23aa** o **23ba** en gel de sílice durante 12 horas. Se produjo la hidrólisis, aislándose las hidroxicetonas **24aa** y **24ba** tras cromatografía en columna (tabla 8, entradas 1 y 7).

En la actualidad se estudia el alcance de esta reacción en cuanto a poder mejorar los rendimientos, tanto de la litiación y reacción con electrófilos, como de las hidrólisis finales.

Tabla 8. Litiación catalizada por DTBB de las cloroenaminas **21**. Reacción con electrófilos. Preparación de los compuestos **23** y **24**.

Entrada	Sustrato	Electrófilo	Método	Producto de litiación[a]	Producto de hidrólisis	Rto (%)[c]
1	**21a**	Me_3CCHO	Barbier	**23aa**	**24aa**	50
2	**21a**	PhCHO	Barbier	**25ab**	-	55
3	**21a**	D_2O	Secuencial	**23ac**	-	-
4	**21a**	Me_3SiCl	Secuencial	**23ad**	-	-
5	**21a**	CO_2	Secuencial	-	**24ae**[b]	30
6	**21a**	CyNCO	Secuencial	-	**24af**	30
7	**21b**	Me_3CCHO	Barbier	**23ba**	**24ba**	25

8	**21b**	D_2O	Secuencial	**23bc**	**-**	-
9	**21b**	CyNCO	Secuencial	**-**	**24bf**	35

[a] Productos caracterizados en el crudo de reacción (^1H, ^{13}C-RMN), salvo **25ab** que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) y se caracterizó completamente. [b] El cetoácido **23ae** se transformó en su éster metílico **24ae**, para su purificación y caracterización. [c] Rendimiento aislado de los productos **24** y **25ab** tras cromatografía en columna (gel se sílice, hexano/ acetato de etilo) respecto al producto de partida **21**.

BIBLIOTECA VIRTUAL MIGUEL DE CERVANTES

1. GENERAL.

Todas las reacciones con derivados organometálicos se realizaron en atmósfera de argón, habiendo sido el material de vidrio secado y evacuado antes de su empleo.

Las mezclas frigoríficas a -40ºC, -78ºC y -90ºC se prepararon utilizando acetona y nitrógeno liquido.

1.1. Disolventes y reactivos.

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

BIBLIOTECA VIRTUAL

1.2. Instrumentación.

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

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

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

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

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

1.3. Cromatografía.

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

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

Los cromatogramas de gases se realizaron en un cromatógrafo HP-5890, conectado a un registrador-integrador HP-3390A. Las condiciones cromatográficas fueron: detector FID, gas portador nitrógeno (2 mL/min), 12 psi de presión en el inyector, 270ºC de temperatura de los bloques de inyección y detección, 0’2 μL de volumen de muestra y una velocidad de registro de 5 mm/min. El programa de temperatura seleccionado fue de 60ºC de temperatura inicial, 3 min de tiempo inicial, velocidad de calentamiento de 15ºC/min y 270ºC de temperatura final. La columna utilizada era del tipo WCOT HP-1, de vidrio de

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

sílice, de 12 m de longitud, 0'22 mm y 0'33 mm de diámetro interno y externo, respectivamente, siendo la fase estacionaria OV-101, con un espesor de 0'2 μm.

2. PARTE EXPERIMENTAL DEL CAPITULO I.

2.1. Preparación de éteres α-litiados enantiomericamente puros a partir de éteres clorometílicos enantiomericamente puros.

2.1.1. Preparación de los éteres clorometílicos de partida (-)-**1** *y* (+)-**1**.[56]

Sobre una suspensión de (-)-mentol, o (+)-mentol respectivamente, (4,73 g, 30 mmoles) y *para*formaldehído (947,4 mg, 30 mmoles) en CCl_4 (60 ml) agitada vigorosamente, se pasó una corriente de HCl seco durante una hora a 20ºC. Transcurrido este tiempo el rendimiento fue del 99% (^{1}H-RMN 300 MHz)). Se separó la fase orgánica de la fase acuosa que aparece en el transcurso de la reacción y se secó sobre cloruro de cálcio anhidro (10 g) a 0ºC durante 1,5 horas. Se evaporó el disolvente sin filtrar el cloruro de calcio y se destiló a presión reducida el residuo (p. eb. 72-74ºC/0,1 mm Hg). El producto obtenido tuvo una pureza del 98% (^{1}H-RMN 300 MHz) y estaba seco. Así fue utilizado en la posterior reacción de litiación. Los datos espectroscópicos de uno de los enantiómeros se detallan a continuación (los datos del otro enantiómero son prácticamente idénticos).

*(+)-Clorometil [(1*S*, 2*R*, 5*S*)-2-isopropil-5-metilciclohexil] éter* [(+)-**1**]: ν (líquido) 1110 cm^{-1} (CO); δ_H 0.77-1.05 (12H, m con 3d a 0.78, 0.89, 0.92, *J* = 7'0, 7'3, 6'7, respectivamente, 3xC*H*H anillo, 3xCH_3CH), 1'20-1'30, 1'30-1'40, 1'55-1'70, 2'10-2'25 (1H, 1H, 2H, 2H, respectivamente, 4m, CHCO, 2xC*H*CH_3, 3xC*H*H anillo), 3'53 (1H, td, *J* = 10.7, 4.3, CHO), 5'56, 5'61 (1H, 1H, 2d, *J* = 5'3, 5'3, CH_2Cl); δ_C 15'9, 21'0, 22'2 (3xCH_3), 23'0, 34'15, 39'9 (3xCH_2 anillo), 25'1, 31'4, 47'8 (3xCH anillo), 78'8 (CH_2Cl), 81'25 (CHO); *m/z* 169 (M^+-Cl, 0'3%), 153 (5), 138 (25), 123 (29), 121 (18), 119 (43), 96 (18), 95 (63), 83 (26), 82 (35), 81 (93), 80 (16), 69 (37), 67 (42), 57 (21), 56 (22), 55 (10), 41 (100)

2.1.2 Litiación catalizada por DTBB de los éteres clorometílicos (-)-**1** *y* (+)-**1**. *Aislamiento de los compuestos* (-)-**2a-b** y (+)-**2a-b** *(esquema 1, método A).*

Se preparó una suspensión de litio en polvo (100 mg, 14 mmoles) y DTBB (di-*terc*-butilbifenilo, 26 mg, 0,10 mmoles) en THF anhidro (6 ml), a temperatura ambiente y en atmósfera de argón. Cuando la suspensión tomó color verde se enfrió a -90ºC. Se adicionó gota a gota una disolución de 2 mmol del correspondiente clorometil mentil éter (-)-**1** o (+)-**1** en 4 ml de THF anhidro sobre la suspensión verde, manteniendo la temperatura constante. La adición tardó en completarse aproximadamente 1 hora. Después se añadió el electrófilo (2 mmol) disuelto en THF (4 ml) y se dejó subir la temperatura hasta 0ºC. Cuando se usaron como electrófilos agua deuterada y agua se agregó un exceso (500 μl) y la reacción se hidrolizó a -90ºC. Entonces se hidrolizó con agua (10 ml), se extrajo con éter (3x10 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida (60 mm Hg) y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, hexano/éter) proporcionando los productos (-)-**2a-b** y (+)-**2a-b**, cuyos rendimientos se recogen en la tabla 1. A continuación se describen los datos espectroscópicos de uno de los enantiómeros (los de otro enantiómero son prácticamente idénticos). El valor de la rotación especifica se da para los dos, la concentración que se da entre paréntesis en los datos de rotación especifica viene expresada en g/100 ml.

*(+)-Deuteriometil [(1*S*, 2*R*, 5*S*)-2-isopropil-5-metilciclohexil] éter* [(+)-**2a**]: $[\alpha]_D$= +98'8 (C = 1'01), $[\alpha]_D$= -100'6 (C = 0'99) para [(-)-**2a**]; ν (líquido) 1130, 1110, 1095 cm^{-1} (CO); δ_H 0'77-1'05 (12H, m con 3d a 0'78, 0'89, 0'92, *J* = 6'7, 7'0, 6'4, respectivamente, 3x*CH*H anillo, 3x*CH*$_3$CH), 1'20-1'36, 1'55-1'70, 2'10-2'25 (2H, 2H, 2H, 3m, CHCO, 2x*CH*CH_3, 3x*CH*H anillo), 2'91 (1H, td, *J* = 10'4, 4'1, CHO), 3'30 (2H, t, J_{H-D} = 1'6, CH_2D); δ_C 16'3, 20'9, 22'3 (3xCH_3), 23'4, 34'6, 39'65 (3xCH_2 anillo), 25'65, 31'5, 48'2 (3xCH anillo), 55'6 (t, J_{C-D} = 22, CH_2D), 80'4 (CHO); *m/z* 171 (M^+, 0'6%), 138 (26), 123 (11), 95 (25), 86 (100), 85 (14), 82 (13), 81 (40), 72 (13), 67 (18), 55 (24), 53 (101), 43 (15), 41 (36).

*(+)-[(1*S*, 2*R*, 5*S*)-2-Isopropil-5-metilciclohexil] metil éter* [(+)-**2b**]: $[\alpha]_D$= +106'6 (C = 1'04), $[\alpha]_D$= -92'8 (C = 1'05) para [(-)-**2b**]; ν (líquido) 1110, 1095 cm^{-1} (CO); δ_H 0'77-1'05 (12H, m con 3d a 0'78, 0'89, 0'92, *J* = 6'7, 7'0, 6'4, respectivamente, 3x*CH*H anillo, 3x*CH*$_3$CH), 1'23-1'37, 1'54-1'72, 2'10-2'25 (2H, 2H, 2H, 3m, CHCO, 2x*CH*CH_3, 3x*CH*H anillo), 2'93 (1H, td, *J* = 10'4, 4'1, CHO), 3'34 (3H, s, CH_3O); δ_C 16'3, 20'85, 22'3 (3xCH_3), 23'4, 34'6, 39'65 (3xCH_2 anillo), 25'65, 31'45, 48'2 (3xCH anillo), 55'9 (CH_3O), 80'4 (CHO); *m/z* 170 (M^+, 0'3%), 138 (11), 95 (20), 85 (100), 81, (31), 71 (12), 67 (14), 55 (22), 45 (15), 43 (15), 41 (37).

2.1.3. Litiación catalizada por DTBB de los éteres clorometílicos (-)-**1** *y* (+)-**1** *y reacción con electrófilos. Aislamiento de los compuestos* (-)-**2c-g** y (+)-**2c-g** *(esquema 1, método B).*

Se preparó una suspensión de litio en polvo (100 mg, 14 mmoles) y DTBB (di-*terc*-butilbifenilo, 26 mg, 0,10 mmoles) en THF anhidro (6 ml) a temperatura ambiente y en atmósfera de argón. Cuando la suspensión tomó color verde se enfrió a 0ºC. Se adicionó gota a gota una disolución de 2 mmol del correspondiente clorometil mentil éter (-)-**1** o (+)-**1** y el electrófilo (2 mmol) en 4 ml de THF anhidro sobre la suspensión verde. La adición tardó en completarse aproximadamente 1 hora. Entonces se hidrolizó con agua (10 ml), se extrajo con éter (3x10 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida (15 mm Hg) y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, hexano/éter) obteniendose los productos (-)-**2c-g** o (+)-**2c-g**, cuyos rendimientos se recogen en la tabla 2. A continuación se describen los datos espectroscópicos de uno de los enantiómeros (los de otro enantiómero son prácticamente idénticos). El valor de la rotación especifica se da para los dos.

*(+)-(1'*S*, 2'*R*, 5'*S*)-(2'-Isopropil-5'-metilciclohexiloxi)acetaldehído* [(+)-**2c**]: $[\alpha]_D$= +101'6 (C = 1'05), $[\alpha]_D$= -103'2 (C = 1'08) para [(-)-**2c**]; ν (líquido) 1735 (C=O), 1115 cm^{-1} (CO); δ_H 0'77-1'10 (13H, m con 3d a 0'79, 0'91, 0'94, *J* = 7'0, 2'7, 2'1 respectivamente, 3x*CH*H anillo, CHCO, 3x*CH*$_3$CH), 1'30-1'40, 1'55-1'72, 2'00-2'11, 2'20-2'33 (1H, 2H, 1H, 1H, respectivamente, 4m, 2x*CH*CH_3, 3x*CH*H anillo), 3'15 (1H, td, *J* = 10'6, 4'2, *CH*OCH_2), 4'00, 4'14 (2H, 2dd, *J* = 17'7, 1'2, 17'7, 1'2, *CH*$_2$CH=O), 9'75 (1H, t, *J* = 1'2, CH=O); δ_C 16'3, 20'9, 22'25 (3xCH_3), 23'3, 34'5, 40'1 (3xCH_2 anillo), 25'6, 31'5, 48'1 (3xCH anillo), 74'15 (CH_2O), 80'6 (*C*HOCH_2), 202'0 (CH=O); *m/z* 198 (M^+, 1%), 139 (63), 97 (17), 95 (17), 83 (99), 81 (40), 69 (45), 67 (26), 57 (33), 55 (84), 54 (13), 53(16), 43 (62), 41 (100).

*(1'*S*, 2'*R*, 5'*S*)-1,*N*-Difenil-2-(2'-isopropil-5'-metilciclohexiloxi)etilamina* [(+)-**2d**]: R_f = 0'55 (hexano/acetato de etilo: 9/1); ν (líquido) 3450 (NH), 1600 (C=C), 1100 cm^{-1} (CO); δ_H 0'68, 0'78 (6H, 2d, *J* = 7'0, 7'0, 2x*CH*$_3$CH), 0'81-1'05 (18H, m, 4x*CH*$_3$CH, 6x*CH*H anillo), 1'20-1'40, 1'40-1'62, 1'95-2'11, 2'10-2'21 (4H, 4H, 2H, 2H, respectivamente, 4m, 2xCHCO, 2x*CH*CH_3, 6x*CH*H anillo, 2x*CH*CH_3), 3'08 (1H, td, *J* = 10'7, 4'3, C*H*OCH_2), 3'11 (1H, td, *J* = 9'7, 4'2, C*H*OCH_2), 3'30 (1H, t, *J* = 9'3,

C*H*HO), 3'59 (1H, dd, *J* = 10'1, 4'6, C*H*HO), 3'65 (1H, dd, *J* = 10'1, 8'3, CH*H*O), 3'88 (1H, dd, *J* = 9'3, 4'0, CH*H*O), 4'40-4'47 (2H, 2m, 2xCHN), 4'60, 4'63 (2H, 2s ancho, 2xNH), 6'50-7'40 (20H, m, ArH); δ_C 16'15, 16'25, 20'9, 20'95, 22'25, 22'3 (6xCH_3), 22'65, 23'25, 34'45, 34'5, 40'15, 40'4 (6xCH_2 anillo), 25'65, 25'75, 31'45, 31'5, 48'15, 48'25 (6xCH anillo), 58'45, 59'25 (2xCHNH), 72'45, 73'4 (2xCH_2O), 78'9, 80'2 (2x*C*HOCH_2), 111'6, 113'95, 114'05, 117'55, 117'6, 126'7, 126'8, 127'25, 128'5, 128'5, 128'55, 128'9, 140'9, 141'0, 147'8, 147'95 (ArC); *m/z* 351 (M^+, 2%), 183 (13), 182 (100), 77 (11), 43 (11).

*(+)-(1*S*, 2*R*, 5*S*)-(2-Isopropil-5-metilciclohexiloximetil)trimetilsilano* [(+)-**2e**]: $[\alpha]_D$= +82'7 (C = 1'02), $[\alpha]_D$= -84'8 (C = 1'02) para [(-)-**2e**]; R_f = 0'38 (hexano); ν (líquido) 1250, 860 ($SiCH_3$), 1100, 1080, 1060 cm^{-1} (CO); δ_H 0'00 [9H, s, $(CH_3)_3Si$], 0'73, (3H, d, *J* = 6'7, C*H*$_3$CH), 0'79-1'04 (9H, m con 2d a 0'84, 0'88, *J* = 7'0, 6'4, respectivamente, 3xC*H*H anillo, 2xC*H*$_3$CH), 1'25-1'40, 1'50-1'64, 2'05-2'20 (2H, 2H, 2H, 3m, CHCO, 2xC*H*CH_3, 3xC*H*H anillo), 2'76, 3'32 (2H, 2d, *J* = 12'5, CH_2Si), 2'83 (1H, td, *J* = 10'7, 4'3, CHO); δ_C -3'05 [$(CH_3)_3Si$], 16'5, 20'8, 22'45 (3xCH_3), 23'7, 34'8, 39'4 (3xCH_2 anillo), 25'8, 31'6, 48'2 (3xCH anillo), 61'65 (CH_2Si), 82'9 (CHO); *m/z* 227 (M^+-CH_3, 0'7%), 103 (25), 97 (12), 95 (26), 89 (12), 87 (11), 83 (60), 81 (27), 75 (11), 73 (100), 69 (36), 67 (13), 59 (28), 57 (24), 55 (46), 43 (33), 41 (32).

*(+)-(1'*S*, 2'*R*, 5'*S*)-1-(2'-Isopropil-5'-metilciclohexiloximetil)ciclopentanol* [(+)-**2f**]: $[\alpha]_D$= +79'7 (C = 1'00), $[\alpha]_D$= -80'0 (C = 1'05) para [(-)-**2f**]; R_f = 0'29 (hexano/acetato de etilo: 9/1); ν (líquido) 3530, 3470 (OH), 1110, 1090, 1070, 1050 cm^{-1} (CO); δ_H 0'78 (3H, d, *J* = 7'0, C*H*$_3$CH), 0'81-1'05 (9H, m con 2d a 0'89, 0'92, *J* = 5'8, 5'2 respectivamente, 3xC*H*H anillo de seis, 2xC*H*$_3$CH), 1'25-1'39, 1'55-1'75, 1'76-1'90, 2'05-2'15, 2'16-2'21 (2H, 8H, 2H, 1H, 1H, respectivamente, 5m, CHCO, C*H*CH_3, 4xCH_2 anillo de cinco, 3xC*H*H anillo de seis, C*H*CH_3), 2'43 (1H, s, OH), 3'08 (1H, td, *J* = 10'7, 4'3, C*H*OCH_2), 3'20, 3'57 (2H, 2d, *J* = 8'7, 8'7, CH_2O); δ_C 16'2, 20'9, 22'3 (3xCH_3), 23'35, 34'55, 40'25 (3xCH_2 anillo de seis), 24'2, 24'25, 37'25, 37'3 (4xCH_2 anillo de cinco), 25'8, 31'5, 48'25 (3xCH anillo), 75'3 (CH_2O), 79'6 (*C*HOCH_2), 81'6 (COH); *m/z* 254 (M^+, 0'2%), 139 (14), 138 (58), 97 (14), 95 (19), 85 (100), 84 (19), 83 (81), 81 (63), 79 (13), 69 (30), 67 (32), 57 (34), 55 (73), 43 (69), 41 (84).

*(+)-(1'*S*, 2'*R*, 5'*S*)-3,3-Dimetil-1-(2'-isopropil-5'-metilciclohexiloxi)-2-butanol*: Primer diastereómero (+)-**2g**: $[\alpha]_D$= +61'4 (C = 1'02), $[\alpha]_D$= -61'5 (C = 1'01) para [(-)-**2g**]; R_f = 0'39 (hexano/ acetato de etilo: 9/1); ν (líquido) 3530 (OH), 1110, 1090, 1080, 1060 cm^{-1} (CO); δ_H 0'77-1'10 [21H, m con 3d a 0'79, 0'90, 0'93, *J* = 7'0, 7'0, 6'7, respectivamente, y 1s a 0'93, 3xC*H*H anillo, 3xC*H*$_3$CH, $(CH_3)_3C$], 1'25-1'38, 1'55-1'70, 2'07-2'21 (2H, 2H, 2H, 3m, 3xC*H*H anillo, 2xC*H*CH_3, CHCO), 2'56 (1H, d, *J* = 1'5, OH), 3'08 (1H, td, *J* = 10'6, 4'2, C*H*OCH_2), 3'10 (1H, t, *J* = 9'3, C*H*HO), 3'42 (1H, ddd, *J* = 9'3, 2'6, 1'5, C*H*OH), 3'77 (1H, dd, *J* = 9'3, 2'6, CH*H*O); δ_C 16'05, 20'95, 22'3, 26'0 (3C) (6xCH_3), 23'2, 34'5, 40'5 (3xCH_2 anillo), 25'8, 31'5, 48'35 (3xCH anillo), 33'2 [$(CH_3)_3C$], 69'4 (CH_2O), 77'95 (CHOH), 79'95 (*C*HOCH_2); *m/z* 256 (M^+, 0'2%), 139 (67), 138 (49), 101 (19), 97 (15), 95 (22), 87 (40), 85 (19), 83 (100), 82 (14), 81 (48), 71 (34), 69 (51), 67 (21), 57 (74), 55 (71), 43 (48). Segundo diastereómero (+)-**2g'**: $[\alpha]_D$= +98'0 (C = 1'03), $[\alpha]_D$= -100'0 (C = 1'03) para [(-)-**2g'**]; R_f = 0'39 (hexano/ acetato de etilo: 9/1); ν (líquido) 3540, 3490 (OH), 1120, 1090, 1070 cm^{-1} (CO); δ_H 0'78, 0'89 (6H, 2d, *J* = 6'7, 7'3, 2xC*H*$_3$CH), 0'90-1'15 (15H, m con 1s a 0'91 y 1d a 0'92, *J* = 6'7, 3xC*H*H anillo, $(CH_3)_3C$, C*H*$_3$CH), 1'20-1'30, 1'30-1'40, 1'55-1'70, 2'10-2'25 (1H, 1H, 2H, 2H, respectivamente, 4m, CHCO, 2xC*H*CH_3, 3xC*H*H anillo), 2'50 (1H, s, OH), 3'07 (1H, td, *J* = 10'7, 4'3, C*H*OCH_2), 3'39-3'51 (3H, m, C*HH*C*H*OH); δ_C 16'35, 20'9, 22'3, 26'0 (3C) (6xCH_3), 23'45, 34'55, 40'4 (3xCH_2 anillo), 25'85, 31'55, 48'25 (3xCH anillo), 33'25 [$(CH_3)_3C$], 69'0 (CH_2O), 77'45 (CHOH), 79'45 (*C*HOCH_2);

m/z 256 (M^+, 2%), 139 (73), 138 (47), 101 (22), 97 (17), 95 (24), 87 (41), 85 (21), 83 (100), 81 (44), 71 (38), 69 (51), 67 (22), 57 (75), 56 (11), 55 (72), 43 (50), 41 (90).

*2.1.4. Preparación de (-)-(1*R, *2*S, *5*R*) clorometil [2-(1-fenil-1-metiletil)-5-metilciclohexil] éter*, (-)-**4**.

Se pasó una corriente de HCl seco durante 45 minutos a temperatura ambiente a través de una suspensión de (-)-8-fenilmentol (2 mmol, 473 mg), *para*formaldehído (2 mmol, 63'3 mg) y cloruro de calcio anhidro, en pentano (10 ml) con agitación rápida. La mezcla resultante se filtró en atmósfera inerte y el disolvente se evaporó a presión reducida (15 mm Hg). El compuesto obtenido, (-)-**4**, se usó sin purificación adicional (98% de pureza según ^{1}H-RMN 300 MHz).

*(-)-(1*R, *2*S, *5*R) *Clorometil [2-(1-fenil-1metiletil)-5-metilciclohexil] éter* [(-)-**4**]: ν (líquido) 1600 (C=C), 1112 cm^{-1} (CO); δ_H 0'70-1'90 (16H, m con 1d a 0'89, *J* = 6'4, y 2s a 1'33, 1'42, 3xCH_2 anillo, C*H*CH_3, C*H*$_3$CH, 2xC*H*$_3$CPh), 2'18 (1H, m, CHCO), 3'69 (1H, td, *J* = 10'4, 6'1, CHO), 5'34, 5'45 (2H, 2d, *J* = 5'2, CH_2Cl), 7'15-7'40 (5H, m, ArH); δ_C 22'0, 24'8, 28'55 (3xCH_3), 27'0, 34'55, 40'15 (3xCH_2 anillo), 31'35, 51'65 (2xCH anillo), 40'35 (*C*Ph), 80'1 (CHO), 80'35 (CH_2Cl), 125'0, 125'65, 125'75, 151'45 (ArC); *m/z* 244 (M^+-HCl, 0'5%), 119 (100), 105 (14), 95 (11), 91 (44), 81 (13), 77 (11), 55 (16).

2.1.5. Litiación catalizada por DTBB de (-)-**4**. *Obtención de los productos* (-)-**5** *(Esquema 3).*

Se preparó una suspensión de litio en polvo (100 mg, 14 mmoles) y DTBB (di-*terc*-butilbifenilo, 26 mg, 0,10 mmoles) en THF anhidro (6 ml) a temperatura ambiente y en atmósfera de argón. Cuando la suspensión tomó color verde se enfrió a -78ºC. Se adicionó gota a gota una disolución de 2 mmol de (-)-**4** y el electrófilo correspondiente (4 mmol) en 4 ml de THF anhidro sobre la suspensión verde. La adición tardó en completarse aproximadamente 90 minutos. Se dejo subir la temperatura del baño lentamente hasta 0ºC (aproximadamente 3 horas). Entonces se hidrolizó con agua (10 ml), se extrajo con éter (3x10 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida (60 mm Hg) y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, hexano/éter) rindiendo los productos (-)-**5a-e**, cuyos rendimientos se recogen en la tabla 3. A continuación se describen los datos espectroscópicos para estos compuestos.

(-)-(*1'*R, *2'*S, *5'*R)*-3,3-Dimetil-1-[5'-metil-2'-(1-metil-1-feniletil)ciclohexiloxi]-2-butanol*: Primer diastereómero (-)-**5a**: $[\alpha]_D$= -16'8 (C = 0'42); R_f = 0'80 (hexano/acetato de etilo: 9/1); ν (líquido) 3567 (OH), 1600 (C=C), 1112, 1058 cm^{-1} (CO); δ_H 0'80-1'15 [14H, m con 1s a 0'85 y 1d a 0'90, *J* = 6'4, 2xC*H*H anillo, $(CH_3)_3$C, C*H*$_3$CH], 1'24, 1'40 (6H, 2s, 2xC*H*$_3$CPh), 1'40-1'70, 1'85-1'95, 2'00-2'10 (4H, 1H, 1H, respectivamente, 3m, 4xC*H*H anillo, C*H*CH_3, CHCO), 1'80 (1H, d, *J* = 1'8, OH), 2'94 (1H, dd, *J* = 9'5, 8'8, C*H*HO), 3'07 (1H, m, C*H*OH), 3'15 (1H, td, *J* = 10'4, 4'0, C*H*OCH_2), 3'55 (1H, dd, *J* = 8'8, 2'1, CH*H*O), 7'10-7'40 (5H, m, ArH); δ_C 22'1, 26'0 (3C), 26'4, 27'9 (6xCH_3), 27'0, 34'95, 39'95 (3xCH_2 anillo), 31'5, 51'45 (2xCH anillo), 33'15, 40'65 [*C*$(CH_3)_3$, *C*Ph], 68'75 (CH_2O), 77'9 (CHOH), 80'9 (*C*HOCH_2), 125'0, 125'2, 127'95, 152'35 (ArC); *m/z* 215 (M^+-117, 12%), 214 (20), 213 (46), 132(11), 120 (55), 119 (100), 118 (80), 117 (22), 105 (70), 101 (37), 95 (39), 91 (52), 83 (30), 81 (18), 79 (12), 57 (30), 55 (34). Segundo diastereómero (-)-**5a'**: $[\alpha]_D$= -40'9 (C = 0'24); R_f = 0'77 (hexano/ acetato

de etilo: 9/1); ν (líquido) 3577 (OH), 1600 (C=C), 1112, 1063 cm^{-1} (CO); δ_H 0'80-1'15 [14H, m con 1s a 0'85 y 1d a 0'89, *J* = 6'7, 2xC*H*H anillo, $(CH_3)_3C$, CH_3CH], 1'27, 1'38 (6H, 2s, 2xCH_3CPh), 1'40-1'70, 1'77-1'86, 2'00-2'10 (4H, 1H, 1H, respectivamente, 3m, 4xC*H*H anillo, C*H*CH_3, CHCO), 1'83 (1H, d, *J* = 3'1, OH), 3'00-3'18 (3H, m, C*H*OC*HH*COH), 3'25-3'35 (1H, m, C*H*OH), 7'10-7'40 (5H, m, ArH); δ_C 22'05, 26'0 (3C), 26'7, 27'75 (6xCH_3), 26'95, 35'0, 40'0 (3xCH_2 anillo), 31'45, 51'95 (2xCH anillo), 33'1, 40'4 [*C*$(CH_3)_3$, *C*Ph], 68'45 (CH_2O), 77'4 (CHOH), 80'75 (*C*HOCH_2), 124'9, 125'5, 127'7, 152'05 (ArC); *m/z* 213 [M^+-PhC$(CH_3)_2$, 16%], 120 (26), 119 (100), 118 (45), 113 (13), 105 (43), 101 (14), 95 (16), 91 (31), 83 (12), 57 (17), 55 (20), 43 (11).

*(-)-(1'*R, *2'*S, *5'*R)*-2-Fenil-1-[2'-(1-fenil-1-metiletil)-5'-metilciclohexiloxi]-2-propanol:* Primer diastereómero (-)-**5b**: $[\alpha]_D$= -66'8 (C = 0'40); R_f = 0'73 (hexano/ acetato de etilo: 9/1); ν (líquido) 3548 (OH), 1600 (C=C), 1097, 1072 cm^{-1} (CO); δ_H 0'80-1'05 (5H, m con 1d a 0'89, *J* = 6'7, 2xC*H*H anillo, CH_3CH), 1'09, 1'17, 1'21 (9H, 3s, 3xCH_3CPh), 1'40-1'70, 1'90-2'00, 2'04-2'14 (4H, 1H, 1H, respectivamente, 3m, 4xC*H*H anillo, C*H*CH_3, CHCO), 2'19 (1H, s, OH), 3'15 (1H, td, *J* = 10'4, 4'0, C*H*OCH_2), 3'17, 3'51 (2H, 2d, *J* = 8'8, 8'8, CH_2O), 7'15-7'50 (10H, m, ArH); δ_C 22'1, 25'2, 26'2, 28'7 (4xCH_3), 26'85, 35'0, 39'7 (3xCH_2 anillo), 31'4, 51'3 (2xCH anillo), 40'65 (*C*Ph), 73'4 (COH), 76'15 (CH_2O), 80'6 (*C*HOCH_2), 124'95, 125'0, 125'1, 126'7, 127'95, 128'05, 145'4, 152'65 (ArC); *m/z* 348 (M^+-H_2O, 2%), 143 (14), 134 (55), 132 (11), 121 (27), 120 (16), 119 (77), 118 (18), 117 (16), 106 (10), 105 (100), 103 (11), 91 (54), 79 (10), 77 (21), 55 (26), 44 (43), 43 (35). Segundo diastereómero (-)-**5b'**: R_f = 0'70 (hexano/ acetato de etilo: 9/1); ν (líquido) 3583, 3548 (OH), 1600 (C=C), 1097, 1074 cm^{-1} (CO); δ_H 0'80-1'05 (5H, m con 1d a 0'85, *J* = 6'4, 2xC*H*H anillo, CH_3CH), 1'19, 1'26, 1'39 (9H, 3s, 3xCH_3CPh), 1'40-1'70, 1'83-1'93, 1'94-2'05 (4H, 1H, 1H, respectivamente, 3m, 4xC*H*H anillo, C*H*CH_3, CHCO), 2'25 (1H, s, OH), 3'14 (1H, td, *J* = 10'7, 4'0, C*H*OCH_2), 3'22, 3'57 (2H, 2d, *J* = 8'8, 8'8, CH_2O), 7'10-7'50 (10H, m, ArH); δ_C 22'05, 26'0, 26'7, 28'5 (4xCH_3), 29'95, 34'95, 39'9 (3xCH_2 anillo), 31'45, 51'1 (2xCH anillo), 40'1 (*C*Ph), 73'3 (COH), 75'75 (CH_2O), 80'4 (*C*HOCH_2), 124'9, 125'0, 125'25, 126'5, 127'8, 128'0, 145'65, 152'35 (ArC); *m/z* 348 (M^+-H_2O, 1%), 134 (57), 121 (25), 120 (15), 119 (72), 118 (17), 117 (50), 105 (100), 91 (51), 79 (15), 77 (15), 55 (26), 44 (12), 43 (90).

*(-)-(1'*R, *2'*S, *5'*R)*-1-Fenil-2-[2'-(1-fenil-1-metiletil)-5'-metilciclohexiloxi]etanol* [(-)-**5c**]: R_f = 0'57 (hexano/ acetato de etilo: 9/1); ν (líquido) 3557, 3456 (OH), 1600 (C=C), 1107, 1065, 1030 cm^{-1} (CO); δ_H 0'80-2'12 (36H, m con 2d a 0'87, 0'89, *J* = 6'7, 6'4 respectivamente y 4s a 1'21, 1'26, 1'40, 1'41, 6xCH_2 anillo, 2xC*H*CH_3, 2xCHCO, 2xOH, 2xCH_3CH, 4xCH_3CPh), 3'03 (1H, dd, *J* = 9'1, 2'7, C*H*HO), 3'16 (2H, m, C*H*OC*H*H), 3'20 (1H, td, *J* = 10'7, 4'0, C*H*OCH_2), 3'38 (1H, t, *J* = 9'0, CH*H*O), 3'53 (1H, dd, *J* = 9'5, 2'7, CH*H*O), 4'40 (1H, dd, *J* = 9'5, 2'7, C*H*OH), 4'43 (1H, m, C*H*OH), 7'10-7'50 (20H, m, ArH); δ_C 22'05, 22'1, 24'85, 25'3, 28'6, 28'7 (6xCH_3), 26'75, 26'8, 34'9, 34'95, 39'8, 39'8 (6xCH_2 anillo), 31'4, 31'45, 51'15, 51'75 (4xCH anillo), 40'3, 40'45 (2x*C*Ph), 72'75, 73'15 (2xCHOH), 73'3, 73'6 (2xCH_2O), 80'7, 80'75 (2x*C*HOCH_2), 124'9, 125'05, 125'35, 125'75, 126'0, 127'55, 127'6, 127'75, 128'05, 128'15, 128'15, 128'2, 140'25, 128'0, 152'6, 152'8 (ArC); *m/z* 334 (M^+-H_2O, 1%), 214 (10), 199 (23), 145 (37), 132 (29), 120 (53), 119 (100), 118 (73), 117 (15), 105 (73), 91 (58), 77 (19), 65 (15), 55 (48).

*(-)-(1'*R, *2'*S, *5'*R)*-2-Etil-1-[2'-(1-fenil-1-metiletil)-5'-metilciclohexiloxi]-2-butanol* [(-)-**5d**]: $[\alpha]_D$= -33'6 (C = 2'10); R_f = 0'67 (hexano/AcOEt: 9/1); ν (líquido) 3583, 3555 (OH), 1600 (C=C), 1099 cm^{-1} (CO); δ_H 0'69, 0'78 (6H, 2t, *J* = 7'4, 7'4, 2xC$H_3$$CH_2$), 0'85-1'69 (20H, m con 1d a 0'90, *J* = 6'7, y 3s a 1'19, 1'38, 1'46, 3xCH_2 anillo, 2xC$H_2$$CH_3$, C$H_3$CH, 2xC$H_3$CPh, OH), 1'95-2'05, 2'06-2'17 (1H, 1H, respectivamente, 2m, C*H*CH_3, CHCO), 2'92, 3'31 (2H, 2d, *J* = 8'7, 8'7, CH_2O), 3'12 (1H, td, *J* =

10'4, 4'0, C*H*OCH$_2$), 7'10-7'45 (5H, m, ArH); δ_C 7'6, 7'8 (*C*H$_3$CH$_2$), 22'1, 25'35, 28'8 (3xCH$_3$), 26'85, 35'05, 40'2 (3xCH$_2$ anillo), 27'65, 27'75 (2x*C*H$_2$CH$_3$), 31'4, 51'15 (2xCH anillo), 39'75 (*C*Ph), 72'6 (COH), 73'45 (CH$_2$O), 80'3 (*C*HOCH$_2$), 124'8, 125'05, 127'95, 152'75 (ArC); *m/z* 314 (M$^+$-H$_2$O, 1%), 120 (20), 119 (100), 118 (24), 105 (87), 95 (11), 91 (45), 87 (20), 71 (10), 55 (41), 45 (13), 44 (24), 43 (40).

(-)-(*1'*R, *2'*S, *5'*R)-*1,1-Difenil-2-[5'-metil-2'-(1-metil-1-feniletil)ciclohexiloxi]-2-etanol* [(-)-**5e**]: $[\alpha]_D$= -13'4 (C = 0'80); R_f = 0'79 (hexano/ acetato de etilo: 9/1); ν (líquido) 3529 (OH), 1600 (C=C), 1097, 1077, 1060 cm^{-1} (CO); δ_H 0'85-1'40 (13H, m con 1d a 0'88, *J* = 6'4, y 2s a 1'08 y 1'20, 4xCH*H* anillo, C*H*$_3$CH, 2xC*H*$_3$CPh), 1'50-1'60, 1'60-1'70, 2'05-2'15 (2H, 1H, 1H, respectivamente, 3m, 2xCH*H* anillo, C*H*CH$_3$, CHCO), 2'55 (1H, s, OH), 3'27 (1H, td, *J* = 10'4, 3'7, C*H*OCH$_2$), 3'60, 4'00 (2H, 2d, *J* = 9'5, 9'5, CH$_2$O), 7'10-7'45 (15H, m, ArH); δ_C 22'1, 25'2, 28'65 (3xCH$_3$), 26'8, 34'9, 39'6 (3xCH$_2$ anillo), 31'4, 51'15 (2xCH anillo), 40'1 (*C*Ph), 73'8 (CH$_2$O), 77'25 (COH), 80'85 (*C*HOCH$_2$), 124'8, 125'0, 126'35, 126'4, 126'65, 126'9, 127'7, 127'8, 127'85, 144'5, 144'65, 152'2 (ArC); *m/z* 197 (M$^+$-231, 15%), 167 (25), 119 (60), 105 (100), 91 (48), 77 (16), 55 (31).

2.2 Litiación catalizada por DTBB de *N*-(1-cloroalquiloxicarbonil)pirrolidinas. Obtención de 1,2-dioles

2.2.1. Preparación de N-(1-cloroalquiloxicarbonil)pirrolidinas **7b** y **7c**.

En estas dos reacciones se usan cloroformiatos de 1-cloroalquilo. El cloroformiato de 1-cloroetilo, que se emplea en la preparación de **7b,** es asequible comercialmente.[58] El cloroformiato de ciclohexilclorometilo, que se emplea en la síntesis de **7c**, se prepara mediante reacción de ciclohexanocarboxaldehído y trifosgeno con cantidades catalíticas de piridina, según un procedimiento descrito en la literatura.[59] Así sobre una disolución agitada de pirrolidina (1'42 g, 20mmol) y piridina (1'58 g, 20mmol) en diclorometano (15 ml) a 0ºC y en atmósfera de argón, se añadió una disolución del cloroformiato correspondiente en diclorometano (5 ml) durante 15 minutos. Se dejó reaccionar la mezcla durante 2 horas para **7b** o 40 minutos para **7c**, mientras se calentaba hasta temperatura ambiente. Entonces se añadió diclorometano (100 ml) y la disolución resultante se lavó sucesivamente con disolución de HCl 0'2 M (3x10 ml), agua (3x10 ml) y salmuera (2x10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na$_2$SO$_4$ anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducido (60 mmHg). El residuo resultante se destiló a presión reducida (0'1 mmHg) obteniendose los compuestos **7b** (p.e. 50ºC, 65% de rendimiento) y **7c** (p.e. 140ºC, 60% de rendimiento). A continuación se describen los datos físicos y espectroscópicos para estos compuestos.

N-*(1-Cloroetiloxicarbonil)pirrolidina* (**7b**): ν (líquido) 1731 (C=O), 1100, 1071 cm^{-1} (CO); δ_H 1'81 (3H, d, *J* = 5'8, CH$_3$), 1'85-1'95 (4H, m, C*H*$_2$C*H*$_2$CH$_2$N), 3'40-3'50 (4H, m, CH$_2$NCH$_2$), 6'61 (1H, q, *J* = 5'8, CH); δ_C 24'7, 25'5 (*C*H$_2$*C*H$_2$CH$_2$N), 25'45 (CH$_3$), 45'8, 46'25 (CH$_2$NCH$_2$), 82'8 (CH), 151'85 (CO$_2$); *m/z* 179 (M$^+$+2, 1'4%), 177 (M$^+$, 4'2), 114 (39), 98 (61), 87 (11), 70 (55), 65 (35), 63 (100), 56 (53), 55 (68), 44 (18), 43 (71), 42 (53), 41 (62) (Hallado: M$^+$, 177'0537. C$_7$H$_{12}$ClNO$_2$ requiere: 177'0556).

N-*[Ciclohexil(cloro)metiloxicarbonil]pirrolidina* (**7c**): ν (líquido) 1728 (C=O), 1100, 1080 cm^{-1} (CO); δ_H 1'10-1'35 (4H, m, 4xCH ciclohexilo), 1'63-2'05 (11H, m, 7xCH ciclohexilo, C*H*$_2$C*H*$_2$CH$_2$N), 3'30-3'50 (4H, m, CH$_2$NCH$_2$), 6'32 (1H, d, *J* = 4'8, CHCl); δ_C 24'8, 25'6 (3C), 26'1 (5xCH$_2$

ciclohexilo), 27'85, 28'25 ($CH_2CH_2CH_2N$), 44'95 ($CHCH_2$), 45'85, 46'3 (CH_2NCH_2), 90'25 (CHCl), 152'2 (CO_2); *m/z* 209 (M^+- HCl, 6%), 99 (5), 98 (100), 56 (23), 55 (76) (Hallado: M^+- HCl, 209'1404. $C_{12}H_{19}NO_2$ requiere 209'1416).

2.2.2. Litiación catalizada por DTBB de los compuestos **7b** y **7c** por el método secuencial *(esquema 4). Obtención de los productos* **11**.

Se preparó una suspensión de litio en polvo (100 mg, 14 mmoles) y DTBB (di-*terc*-butilbifenilo, 26 mg, 0,10 mmoles) en THF anhidro (6 ml), a temperatura ambiente y en atmósfera de argon. Cuando la suspensión tomó color verde se enfrió a -90ºC. Se adicionó gota a gota una disolución de 2 mmol del correspondiente *O*-1-cloroalquilcarbamato **7b** o **7c**, en 4 ml de THF anhidro sobre la suspensión verde, manteniendo la temperatura constante. La adición tardó en completarse 40 minutos. Transcurridos 10 minutos se agregó gota a gota agua deuterada en exceso (500 µl). Entonces se hidrolizó con agua (10 ml), se extrajo con éter (3x10 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida (60 mm Hg) y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) proporcionando los productos **11b** u **11c**. A continuación se describen los datos espectroscópicos de estos compuestos.

***N*-(1-deuterioetiloxicarbonil)pirrolidina** *(11b)*: R_f = 0'48 (hexano/acetato de etilo: 1/1); ν (líquido) 1708 cm^{-1} (C=O), 1127, 1118 (CO); δ_H 1'80-1'90 [4H, m, $CH_2CH_2CH_2N$], 3'30-3'42 (4H, m, CH_2NCH_2), 4'11 (1H, qt, J = 7'3, 1'2, CHD); δ_C 29'65 (2C, $CH_2CH_2CH_2N$), 45'65, 46'0 (CH_2NCH_2), 60'45 (t, J = 22'6, CHD), 155'25 (CO_2); m/z 114 (M^+, 8%), 143 (9), 115 (17), 114 (52), 98 (26), 71 (14), 70 (90), 56 (42), 55 (53), 43 (100).

***N*-[Ciclohexil(deuterio)metiloxicarbonil]pirrolidina** *(11c)*: R_f = 0'63 (hexano/acetato de etilo: 1/1); ν (líquido) 1703 (C=O), 1132, 1115, 1099 cm^{-1} (CO); δ_H 0'80-2'00 [15H, m, 11H cyclohexilo, $CH_2CH_2CH_2N$], 3'32-3'42 (4H, m, CH_2NCH_2), 3'89 (1H, d, J = 6'4, CHD); δ_C 24'9, 25'7 (3C), 26'45 (5xCH_2 cyclohexilo), 29'65 (2C, $CH_2CH_2CH_2N$), 37'4 ($CHCH_2$), 45'65, 46'0 (CH_2NCH_2), 69'75 (t, J = 22, CHD), 155'35 (CO_2); m/z 212 (M^+, 0'1%), 116, (90), 98 (12), 70 (23), 68 (13), 67 (16), 56 (58), 55 (100), 54 (12).

2.2.3. Litiación catalizada por DTBB de **7b** *y* **7c** *en condiciones Barbier (esquema 4). Aislamiento de los productos* **8b** *y* **8c**.

Se preparó una suspensión de litio en polvo (100 mg, 14 mmoles) y DTBB (di-*terc*-butilbifenilo, 26 mg, 0,10 mmoles) en THF anhidro (6 ml) a temperatura ambiente y en atmósfera de argón. Cuando la suspensión tomó color verde se enfrió a -78ºC. Se adicionó gota a gota durante15 minutos una disolución de 2 mmol de **7b** o **7c** y el electrófilo correspondiente (2 mmol) en 4 ml de THF anhidro . La mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos en el caso de **7b** o 2 horas en el caso de **7c** a -78ºC y entonces se hidrolizó con agua (10 ml). Tras alcanzar la temperatura ambiente se extrajo con éter (3x20 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida (60 mm Hg) y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice (cromatografía flash para los compuestos **8ba**, **8bd** y **8cd**), hexano/acetato de etilo) rindiendo los productos **8ba-d** y **8cb-d** cuyos rendimientos se recogen en la tabla 4. A continuación se describen los datos espectroscópicos para estos compuestos.

N-*[(2-Hidroxi-1,3,3-trimetil)butiloxicarbonil]pirrolidina* (**8ba**), Primer diastereómero: p.f. 65-66ºC (hexano), R_f = 0'38 (hexano/acetato de etilo: 1/1); ν (KBr) 3455 (OH), 1678 (C=O), 1129, 1106 cm^{-1} (CO); δ_H 0'98 [9H, s, $(CH_3)_3C$], 1'29 (3H, d, *J* = 6'5, C*H*$_3$CH), 1'75-1'92 (4H, m, C*H*$_2$C*H*$_2$CH$_2$N), 2'15 (1H, s, OH), 3'25-3'40 (4H, m, CH_2NCH_2), 3'47 (1H, d, *J* = 3'1, C*H*OH), 4'97 (1H, qd, *J* = 6'5, 3'1, CH_3CH), 16'0 (*C*H$_3$CH), 25'55, 25'65 (*C*H$_2$*C*H$_2$CH$_2$N), 26'6 [(*C*H$_3$)$_3$C], 34'3 [(CH$_3$)$_3$*C*], 45'95, 46'1 (CH_2NCH_2), 72'75 (CH$_3$*C*H), 80'75 (CHOH), 154'5 (CO_2); *m/z* 172 [M^+- $(CH_3)_3C$, 8%], 143 (11), 116 (52), 114 (70), 99 (20), 98 (100), 71 (11), 70 (18), 57 (50), 56 (25), 55 (51), 44 (20), 43 (36); $C_{12}H_{23}NO_3$ (229'32): Calculado: C 62'85, H 10'11, N 6'11; hallado: C 62'53, H 9'86, N 5'98. Segundo diastereómero: ν (KBr) 3486 (OH), 1678 (C=O), 1180, 1132, 1109 (CO); δ_H 0'94 [9H, s, $(CH_3)_3C$], 1'34 (3H, d, *J* = 6'4, C*H*$_3$CH), 1'80-1'95 (4H, m, C*H*$_2$C*H*$_2$CH$_2$N), 2'12 (1H, s ancho, OH), 3'23-3'45 (5H, m, CH_2NCH_2, C*H*OH), 5'10 (1H, qd, *J* = 6'4, 1'2, 1H, CH$_3$C*H*); δ_C 19'5 (*C*H$_3$CH), 24'75, 24'8 (*C*H$_2$*C*H$_2$CH$_2$N), 26'25 [(*C*H$_3$)$_3$C], 35'0 [(CH$_3$)$_3$*C*], 45'5, 45'6 (CH_2NCH_2), 69'75 (CH$_3$*C*H), 81'15 (CHOH), 153'8 (CO_2); *m/z* 172 [M^+- $(CH_3)_3C$, 16%], 116 (15), 114 (37), 98 (175), 70 (26), 57 (100), 56 (21), 55 (47), 44 (40), 43 (56).

N-*[(2-Etil-2-hidroxi-1-metil)butiloxicarbonil]pirrolidina* (**8bb**): p.f. 85-86ºC (hexano), R_f = 0'40 (hexano/acetato de etilo: 1/1); ν (KBr) 3475 (OH), 1675 (C=O), 1131, 1100 cm^{-1} (CO); δ_H 0'91 (6H, t, *J* = 7'5, 2xC*H*$_3$CH$_2$), 1'23 (3H, d, *J* = 6'4, C*H*$_3$CH), 1'35-1'68 (4H, m, 2xCH$_3$C*H*$_2$), 1'80-1'95 (4H, m, C*H*$_2$C*H*$_2$CH$_2$N), 1'98 (1H, s, OH), 3'30-3'45 (4H, m, CH_2NCH_2), 4'84 (1H, q, *J* = 6'4, CH); δ_C 7'45, 7'5 (2x*C*H$_3$CH$_2$), 14'95 (*C*H$_3$CH), 24'85, 25'65 (*C*H$_2$*C*H$_2$CH$_2$N), 26'65, 28'1 (2xCH$_3$*C*H$_2$), 45'75, 46'2 (CH_2NCH_2), 75'1 (CH), 75'8 (COH), 154'85 (CO_2); *m/z* 200 (M^+- CH_3CH_2, 4%), 143 (19), 116 (16), 114 (10), 98 (70), 71 (14), 70 (23), 57 (27), 56 (28), 55 (50), 45 (29), 44 (12), 43 (36); $C_{12}H_{23}NO_3$ (229'32): Calculado: C 62'85, H 10'11, N 6'11; hallado C 63'26, H 10'34, N 6'04.

N-*[1-(1'-Hidroxiciclohexil)etiloxicarbonil]pirrolidina* (**8bc**): p.f. 72-74ºC (hexano), R_f = 0'38 (hexano/acetato de etilo: 1/1); ν (KBr) 3448 (OH), 1681 (C=O), 1129, 1104 cm^{-1} (CO); δ_H 1'23 (3H, d, *J* = 6'1, CH_3), 1'16-1'78 (11H, m, 5xCH_2 ciclohexilo, OH), 1'82-1'94 (4H, m, C*H*$_2$C*H*$_2$CH$_2$N), 3'30-3'45 (4H, m, CH_2NCH_2), 4'71 (1H, q, *J* = 6'1, CH); δ_C 14'4 (CH_3), 21'25, 21'4, 25'7, 32'5, 34'05 (5xCH_2 ciclohexilo), 24'8, 25'55 (*C*H$_2$*C*H$_2$CH$_2$N), 45'6, 46'05 (CH_2NCH_2), 72'6 (COH), 76'8 (CH), 154'7 (CO_2); *m/z* 212 (M^+-CH_3CH_2, 0'1%), 143 (22), 115 (11), 114 (100), 99 (15), 98 (52), 81 (17), 71 (26), 70 (41), 69 (10), 57 (12), 56 (42), 55 (83), 53 (11), 45 (25), 44 (18), 43 (52), 42 (26), 41 (56); $C_{13}H_{23}NO_3$ (241'33): Calculado: C 64'70, H 9'61, N 5'80; hallado: C 64'67, H 9'79, N 5'72.

N-*[(2-Fenil-2-hidroxi-1-metil)propiloxicarbonil]pirrolidina* (**8bd**), Primer diastereómero: p.f. 123-125ºC (hexano), R_f = 0'40 (hexano/acetato de etilo: 1/1); ν (KBr) 3436 (OH), 1667 (C=O), 1198, 1095 cm^{-1} (CO); δ_H 1'04 (3H, d, *J* = 6'4, 3H, C*H*$_3$CH), 1'58 (3H, s, CH_3C), 1'80-1'93 (4H, m, C*H*$_2$C*H*$_2$CH$_2$N), 2'62 (1H, s, OH), 3'30-3'45 (4H, m, CH_2NCH_2), 5'05 (1H, q, *J* = 6'4, CH), 7'15-7'47 (5H, m, ArH); δ_C 15'1 (*C*H$_3$CH), 24'9, 25'65 (*C*H$_2$*C*H$_2$CH$_2$N), 27'55 (*C*H$_3$C), 45'75, 46'25 (CH_2NCH_2), 76'0 (COH), 77'4 (CH$_3$*C*H), 125'35, 126'8, 127'95, 144'2 (4xArC), 154'7 (CO_2); *m/z* 246 (M^+- OH, 0'1%), 143 (37), 121 (28), 115 (10), 114 (88), 99 (14), 98 (72), 77 (18), 71 (38), 70 (33), 56 (44), 55 (77), 44 (15), 43 (100), 42 (14), 41 (23); $C_{15}H_{21}NO_3$ (263'34): Calculado: C 68'42, H 8'04, N 5'32; hallado: C 68'63, H 8'15, N 5'28. Segundo diastereómero: p.f. 96-98ºC (hexano), R_f = 0'36 (hexano/acetato de etilo: 1/1); ν (KBr) 3427 (OH), 1678 (C=O), 1129, 1104 cm^{-1} (CO); δ_H 1'16 (3H, d, *J* = 6'1, C*H*$_3$CH), 1'55 (3H, s, CH_3C), 1'75-1'90 (4H, m, C*H*$_2$C*H*$_2$CH$_2$N), 3'10-3'35 [5H, m, CH_2NCH_2, OH], 5'05 (1H, q, *J* = 6'1, CH), 7'18-7'57 (5H, m, ArH); δ_C 15'4 (*C*H$_3$CH), 24'1 (*C*H$_3$C), 24'7, 25'5 (*C*H$_2$*C*H$_2$CH$_2$N), 45'55, 46'0 (CH_2NCH_2), 76'2 (COH), 77'3 (CH$_3$*C*H), 125'5, 126'8, 127'85, 145'2 (4xArC), 154'7 (CO_2); *m/z* 246 (M^+- OH, 0'2%), 143 (47), 121 (42), 115 (13), 114 (99), 99 (20), 98 (90), 77 (24), 72 (12), 70 (45),

56 (57), 55 (95), 44 (20), 43 (100), 42 (24), 41 (29); $C_{15}H_{21}NO_3$ (263'34): Calculado: C 68'42, H 8'04, N 5'32; hallado: C 68'75, H 8'22, N 5'26.

N-*[(1-Ciclohexil-2-etil-2-hidroxi)butiloxicarbonil]pirrolidina* (**8cb**): p.f. 96-98ºC (hexano), R_f = 0'49 (hexano/acetato de etilo: 1/1); ν (KBr) 3462 (OH), 1676 (C=O), 1130, 1127, 1115 cm^{-1} (CO); δ_H 0'88, 0'90 (6H, 2t, *J* = 7'5, 7'5, 2xCH_3), 1'05-2'10 (20H, m, 11H ciclohexilo, 2xCH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_2N$, OH), 3'35-3'50 (4H, m, CH_2NCH_2), 4'64 (1H, d, *J* = 2'4, CHO); δ_C 7'65 (2C, 2xCH_3), 24'85, 25'65 ($CH_2CH_2CH_2N$), 26'2, 26'3, 26'6, 26'85, 27'7, 28'8, 32'25 (5xCH_2 ciclohexilo, 2xCH_2CH_3), 38'45 ($CHCH_2$), 45'7, 46'25 (CH_2NCH_2), 76'95 (COH), 80'95 (CHO), 155'2 (CO_2); *m/z* 268 (M^+- CH_3CH_2, 1%), 211 (11), 116 (63), 115 (21), 114 (100), 98 (55), 71 (16), 70 (14), 57 (24), 56 (18), 55 (58), 45 (14), 43 (18); $C_{17}H_{31}NO_3$ (297'44): Calculado: C 68'65, H 10'51, N 4'71; hallado: C 68'30, H 10'57, N 4'55.

N-*[Ciclohexil-(1'-hidroxiciclohexil)metiloxicarbonil]pirrolidina* (**8cc**): p.f. 113-115ºC (hexano), R_f = 0'51 (hexano/acetato de etilo: 1/1); ν (KBr) 3505 (OH), 1682 (C=O), 1177, 1134, 1107 cm^{-1} (CO); δ_H 1'02-2'05 (26H, m, 10xCH_2 ciclohexilo, $CH_2CH_2CH_2N$, CHCHO, OH), 3'30-3'50 (4H, m, CH_2NCH_2), 4'53 (1H, d, *J* = 3'0, CHCHO); δ_C 21'5 (2C), 24'85, 25'7 (2C), 26'2, 26'3, 26'55, 27'55, 32'3, 33'25, 35'5 (12C, $CH_2CH_2CH_2N$, 10xCH_2 ciclohexilos), 38'4 (CHCHO), 45'65, 46'25 (CH_2NCH_2), 73'8 (COH), 82'85 (CHCHO), 155'2 (CO_2); *m/z* 211 [M^+- $(CH_2)_5CO$, 20%], 116 (63), 115 (27), 115 (27), 114 (100), 99 (18), 98 (51), 71 (20), 70 (17), 56 (20), 55 (62).

N-*[(1-Ciclohexil-2-fenil-2-hidroxi)propiloxicarbonil]pirrolidina* (**8cd**), Primer diastereómero: p.f. 160-162ºC (hexano), R_f = 0'42 (hexano/acetato de etilo: 1/1); ν (KBr) 3443, 3129 (OH), 1685 (C=O), 1128, 1108, 1067 cm^{-1} (CO); δ_H 0'97-1'93 [16H, m, 11H ciclohexilo, $CH_2CH_2CH_2N$, OH], 1'51 (3H, s, CH_3), 3'40-3'55 (4H, m, CH_2NCH_2), 4'91 (1H, d, *J* = 3'3, CHO), 7'24-7'51 (5H, m, ArH); δ_C 24'9, 25'75 ($CH_2CH_2CH_2N$), 26'1 (2C), 26'3, 27'65, 31'95 (5xCH_2 ciclohexilo), 29'4 (CH_3), 38'45 ($CHCH_2$), 45'8, 46'4 (CH_2NCH_2), 77'1 (COH), 83'25 (CHO), 125'15, 126'7, 128'0, 144'55 (4xArC), 155'15 (CO_2); *m/z* 211 (M^+- CH_3COPh, 15%), 121 (30), 116 (31), 115 (15), 144 (60), 99 (13), 98 (97), 71 (23), 70 (14), 56 (27), 55 (76), 43 (100); $C_{20}H_{29}NO_3$ (331'46): Calculado: C 72'47, H 8'82, N 4'23; hallado: C 72'40, H 8'91, N 4'34. Segundo diastereómero: p.f. 143-145ºC (hexano), R_f = 0'34 (hexano/acetato de etilo: 1/1); ν (KBr) 3410 (OH), 1678 (C=O), 1139, 1120, 1111 cm^{-1} (CO); δ_H 1'07-1'90 [15H, m, 11H ciclohexilo, $CH_2CH_2CH_2N$], 1'58 (3H, s, CH_3), 2'99 (1H, s, OH), 3'35-3'50 (4H, m, CH_2NCH_2), 4'85 (1H, d, *J* = 4'0, CHO), 7'26-7'51 (5H, m, ArH); δ_C 24'8, 25'65 ($CH_2CH_2CH_2N$), 25'05 (CH_3), 26'1, 26'2, 26'3, 27'85, 32'3 (5xCH_2 ciclohexilo), 38'5 ($CHCH_2$), 45'65, 46'25 (CH_2NCH_2), 76'9 (COH), 84'05 (CHO), 125'6, 126'9, 127'9, 145'35 (4xArC), 155'35 (CO_2); *m/z* 211 (M^+- CH_3COPh, 13%), 121 (27), 116 (28), 115 (13), 99(12), 98 (90), 71 (21), 70 (13), 56 (24), 55 (74), 43 (100); $C_{20}H_{29}NO_3$ (331'46): Calculado: C 72'47, H 8'82, N 4'23; hallado: C 72'82, H 8'84, N 4'31.

2.2.4. Hidrólisis de los carbamatos **8**. *Obtención de los dioles* **9** *(esquema 5).*

Una mezcla del carbamato correspondiente **8** (0'5 mmol) en etanol (5 ml) y disolución de LiOH 3M (2'5 ml) fue calentada a 80ºC durante 1'5 horas. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, se acidificó con disolución de HCl 2M y se extrajo con acetato de etilo (4x10 ml). La fase orgánica se lavó con disolución saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y finalmente se evaporó el disolvente a presión reducida (60 mmHg). El residuo resultante contiene el diol **9**

correspondiente prácticamente puro. Los rendimientos se encuentran en la tabla 5. Los datos físicos y espectroscópicos se detallan a continuación.

3,3-Dimetil-1,2-butanodiol (**9aa**):[63] R_f 0'26 (hexano/acetato de etilo: 3/7); ν (líquido) 3404 (OH), 1090, 1044, 1020 cm^{-1} (CO); δ_H 0'92 [s, 9H, $(CH_3)_3C$], 3'36 (dd, *J* = 10'0, 2'4, 1H, C*H*HOH), 3'44 (s ancho, H, OH), 3'48 (t, *J* = 10'0, 1H, C*H*HOH), 3'73 (dd, *J* = 10'0, 2'4, 1H, CH*H*OH); δ_C 25'9 [$(CH_3)_3C$], 33'5 [$(CH_3)_3C$], 63'1 (CH_2OH), 79'7 (CHOH); *m/z* 100 (M^+-H_2O, 0'9%), 87 (67), 69 (33), 61 (11), 57 (85), 56 (27), 55 (13), 44 (27), 43 (50).

2-Etil-1,2-butanodiol (**9ab**):[64] p.f. 42-43ºC (tolueno), R_f 0'29 (hexano/acetato de etilo: 3/7); ν (KBr) 3404 (OH), 1073, 1055 cm^{-1} (CO); δ_H 0'87 (t, *J* = 7'6, 6H, 2xCH_3CH_2), 1'51 (2q, *J* = 7'3, 4H, 2xCH_2CH_3), 2'17, 2'35 (s, s ancho, 2H, 2xOH), 3'46 (s, 2H, CH_2O); δ_C 7'6 (2xCH_3CH_2), 27'55 (2xCH_2CH_3), 67'3 (CH_2OH), 75'05 (COH); *m/z* 101 (M^+-OH, 0'3%), 87 (45), 71 (125), 69 (13), 57 (15), 45 (100), 43 (83), 41 (60).

1-Hidroximetilciclohexanol **(9ac)**: [65] p.f. 75ºC (tolueno), R_f 0'25 (hexano/acetato de etilo: 3/7); ν (KBr) 3287 (OH), 1081, 1044 cm^{-1} (CO); δ_H 1'20-1'70 (m, 10H, 5xCH_2 ciclohexil anillo), 1'95, 2'15 (2x s ancho, 2H, 2xOH), 3'45 (s, 2H, CH_2O); δ_C 21'8 (2C), 25'85, 34'0 (2C) (5xCH_2 ciclohexil anillo), 70'0 (CH_2OH), 71'9 (COH); *m/z* 130 (M^+, 0'4%), 99 (100), 87 (10), 81(79), 79 (17), 69 (10), 57 (16), 55 (40), 53 (11), 43 (44).

2-Fenil-1,2-propanodiol (**9ad**):[66] p.f. 106-108ºC (tolueno), R_f 0'30 (hexano/acetato de etilo: 3/7); ν (KBr) 3398 (OH), 1603, 1493 (Ph), 1069, 1044, 1027 cm^{-1} (CO); δ_H 1'42 (s, 3H, CH_3C), 1'96, 2'68 (2s, 2H, 2xOH), 3'51 (d, *J* = 11'3, 1H, C*H*HO), 3'67 (d, *J* = 11'3, 1H, CH*H*O), 7'15-7'40 (5H, m, ArH); δ_C 25'95 (CH_3), 70'95 (CH_2), 74'8 (COH), 125'05, 127'05, 128'15, 145'05 (4xArC); *m/z* 152 (M^+, 0'4), 121 (47), 105 (21), 77 (14), 51 (12), 43 (100).

4-Metil-1,2-pentanodiol (**9ae**):[67] R_f 0'29 (hexano/acetato de etilo: 3/7); ν (líquido) 3385 (OH), 1076, 1025 cm^{-1} (CO); δ_H 0'91, 0'93 [2d, *J* = 5'5, 5'5, 6H, $(CH_3)_2CH$], 1'16-1'37, 1'70-1'84 [2m, 2H, $CH_2CHC(CH_3)_2$], 1'71-1'84 [m, 1H, $(CH_3)_2CH$], 2'50, 3'28 (2x s ancho, 2H, 2xOH), 3'39 (dd, *J* = 11'6, 7'9, 1H, C*H*HOH), 3'61 (dd, *J* = 11'6, 2'4, 1H, CH*H*OH), 3'77 (m, 1H, CHOH); δ_C 22'05, 23'3 [$(CH_3)_2CH$], 24'4 [$(CH_3)_2CH$], 41'95 [$(CH_3)_2CHCH_2$], 67'1 (CH_2OH), 70'4 (CHOH); *m/z* 118 (M^+, 0'4%), 87 (30), 69 (82), 61 (28), 57 (14), 45 (67), 43 (100), 41 (69).

1-Fenil-1,2-etanodiol (**9af**):[65] p.f. 64ºC (tolueno), R_f 0'26 (hexano/acetato de etilo: 3/7); ν (KBr) 3315 (OH), 1110, 1088, 1077, 1054, 1026 cm^{-1} (CO); δ_H 3'36 (s ancho, 2H, 2xOH), 3'55-3'76 (m, 2H, CH_2O), 4'72-4'78 (m, 1H, CHO), 7'20-7'30 (m, 5H, ArH); δ_C 67'95 (CH_2OH), 74'65 (CHOH), 126'0, 127'85, 128'45, 140'45 (4xArC); *m/z* 138 (M^+, 6'5%), 107 (100), 79 (80), 77 (54), 51 (20).

1,1-Difenil-1,2-etanodiol (**9ag**):[68] p.f. 120-121ºC (tolueno), R_f 0'55 (hexano/acetato de etilo: 3/7); ν (KBr) 3377, 3311 (OH), 3083, 3057, 3023 (Ph), 1104, 1070, 1044 cm^{-1} (CO); δ_H 4'14 (s, 2H, CH_2), 7'23-7'48 (10H, m, ArH); δ_C 70'75 (CH_2), 80'35 (COH), 128'65, 128'7, 129'75, 147'3 (8xArC); *m/z* 196 (M^+-H_2O, 3'2%), 168 (77), 167 (15), 166 (36), 165 (43), 152 (27), 82 (15), 82 (11), 51 (10).

4,4-Dimetil-2,3-pentanodiol (**9ba**), Primer diastereómero:[69] p.f. 71-72ºC (hexano), R_f = 0'34 (hexano/acetato de etilo: 1/1); ν (KBr) 3381 (OH), 1073, 1040, 1013 1001 cm^{-1} (CO); δ_H 0'97 [9H, s,

$(CH_3)_3C$], 1'23 (3H, d, *J* = 6'1, C*H*$_3$CH), 1'96, 2'10 (2H, 2s ancho, 2xOH), 3'40 [1H, d, *J* = 3'1, C*H*C$(CH_3)_3$], 3'95 (1H, qd, *J* = 6'1, 3'1, C*H*CH$_3$); δ_C 18'55 (*C*H$_3$CH), 26'65 [(*C*H$_3$)$_3$C], 34'0 [(CH$_3$)$_3$*C*], 68'5 [*C*HC$(CH_3)_3$], 82'55 (*C*HCH$_3$); *m/z* 114 (M^+-H_2O, 0'15%), 87 (40), 75 (16), 73 (13), 69 (41), 57 (100), 45 (37), 43 (42),41 (60).

3-Etil-2,3-pentanodiol (**9bb**):[70] R_f = 0'33 (hexano/acetato de etilo: 1/1); ν (líquido) 3486 (OH), 1100, 1086 cm^{-1} (CO); δ_H 0'88 (6H, t, *J* = 7'6, 2xC*H*$_3$CH$_2$), 1'15 (3H, d, *J* = 6'1, C*H*$_3$CH), 1'31-1'69 (4H, m, 2xCH$_2$), 2'44 (2H, s ancho, 2xOH), 3'73 (1H, q, *J* = 6'1, CH$_3$C*H*); δ_C 7'5, 7'6 (2x*C*H$_3$CH$_2$), 17'1 (*C*H$_3$CH), 25'95, 27'5 (2xCH$_2$), 70'95 (CH), 76'25 (COH); *m/z* 117 (M^+-CH$_3$, 0'2%), 103 (15), 87 (57), 85 (13), 69 (31), 57 (75), 55 (15), 45 (100), 43 (99), 41 (61).

1-(1'-Hidroxietil)-1-ciclohexanol (**9bc**):[71] R_f = 0'29 (hexano/acetato de etilo: 1/1); ν (líquido) 3404 (OH), 1097, 1075, 1048 cm^{-1} (CO); δ_H 1'16 (3H, d, *J* = 6'7, CH$_3$), 1'20-1'70 (10H, m, 5xCH$_2$), 2'00-2'45 (2H, 2x s ancho, 2xOH), 3'57 (1H, q, *J* = 6'7, CH); δ_C 16'95 (CH$_3$), 21'4, 21'6, 25'85, 31'25, 34'15 (5xCH$_2$), 73'4 (COH), 73'75 (CH); *m/z* 126 (M^+-H_2O, 0'2%), 99 (77), 81 (100), 79 (15), 57 (20), 55 (65), 45 (19), 43 (70), 42 (18), 41 (39).

2-Fenil-2,3-butanodiol (**9bd**):[69] p.f. 46ºC (hexano), R_f = 0'30 (hexano/acetato de etilo: 1/1); ν (KBr) 3416 (OH), 1602, 1493, 1447 (Ph), 1080, 1067, 1058, 1050 cm^{-1} (CO); δ_H 0'94 (3H, d, *J* = 6'1, C*H*$_3$CH), 1'59 (3H, s, CH$_3$C), 2'50 (2H, s, 2xOH), 3'87 (1H, q, *J* = 6'1, CH), 7'21-7'44 (5H, m, ArH); δ_C 17'6 (*C*H$_3$CH), 26'6 (*C*H$_3$C), 74'25 (CH), 76'45 (COH), 125'35, 126'8, 128'05, 144'54 (4xArC); *m/z* 148 (M^+-H_2O, 0'3%), 122 (18), 121 (43), 104 (12), 77 (23), 51 (19), 45 (11), 43 (100).

2-Fenil-2,3-butanodiol (**9bd'**):[69] R_f = 0'36 (hexano/acetato de etilo: 1/1); ν (líquido) 3420 (OH), 1606, 1499 (Ph), 1034, 1112 cm^{-1} (CO); δ_H 1'09 (3H, d, *J* = 6'1, C*H*$_3$CH), 1'48 (3H, s, CH$_3$C), 2'74, 3'25 (2H, 2s, 2xOH), 3'93 (1H, q, *J* = 6'1, CH), 7'21-7'44 (5H, m, ArH); δ_C 16'6 (*C*H$_3$CH), 22'75 (*C*H$_3$C), 74'05 (CH), 76'55 (COH), 125'55, 126'85, 128'05, 146'0 (4xArC); *m/z* 148 (M^+-H_2O, 0'3%), 121 (18), 105 (6), 77 (8), 43 (100).

1-Ciclohexil-2-etil-1,2-butanodiol (**9cb**):[72] p.f. 144-150ºC (hexano), R_f = 0'70 (hexano/acetato de etilo: 1/1); ν (KBr) 3421, 3345 (OH), 1134, 11095, 1086 cm^{-1} (CO); δ_H 0'86, 0'89 (6H, 2t, *J* = 7'9, 7'9, 2xCH$_3$), 1'10-2'02 (17H, m, 7xCH$_2$, C*H*CHO, 2xOH), 3'26 (1H, d, *J* = 4'3, CHC*H*O); δ_C 7'75, 7'9 (2xCH$_3$), 26'3 (2C), 26'6 (2C), 26'85 (5xCH$_2$ Ciclohexil anillo), 28'5, 32'1 (2x*C*H$_2$CH$_3$), 39'0 (*C*HCHO), 77'1 (COH), 77'95 (CH*C*HO); *m/z* 171 (M^+-CH_2CH_3, 1%), 87 (100), 86 (18), 69 (14), 57 (45), 55 (28), 45 (78).

1-(Ciclohexilhydroximetil)ciclohexanol (**9cc**): p.f. 90-92ºC (hexano), R_f = 0'58 (hexano/acetato de etilo: 1/1); ν (KBr) 3415 (OH), 1098, 1085 cm^{-1} (CO); δ_H 1'05-1'95 (22H, m, 10xCH$_2$, C*H*CHO, OH), 2'04 (1H, d, *J* = 6'7, OH) 3'26 (1H, dd, *J* = 6'7, 1'8, CHC*H*O); δ_C 21'8, 21'85, 25'75, 26'2, 26'3, 26'55, 26'8, 32'25, 33'0, 36'0 (10xCH$_2$), 38'75 (*C*HCHO), 74'0 (COH), 80'6 (CH*C*HO); *m/z* 212 (M^+, 0'1%), 99 (100), 98 (66), 83 (13), 81 (76), 67 (16), 57 (16), 55 (51), 53 (11), 43 (36) (Hallado: M^+, 212'1774. $C_{13}H_{24}O_2$ requiere 212'1776).

1-Ciclohexil-2-fenil-1,2-propanodiol (**9cd**): p.f. 113-115ºC (hexano), R_f = 0'65 (hexano/acetato de etilo: 1/1); ν (KBr) 3462, 3341 (OH), 1603, 1494 (Ph), 1120, 1098, 1063 cm^{-1} (CO); δ_H 0'95-1'80 (11H, m, 5xCH$_2$, C*H*CHO), 1'62 (3H, s, CH$_3$) 2'07 (1H, d, *J* = 5'8, OH) 2'37 (1H, s, OH), 3'52 (1H, d, *J*

= 5'8, CHC*H*O), 7'20-7'45 (5H, m, ArH); δ_C 25'95, 26'15 (2C), 26'5, 32'1 (5xCH_2), 29'1 (CH_3), 39'15 (*C*HCHO), 77'4 (COH), 81'6 (CH*C*HO), 124'9, 126'65, 128'1, 145'35 (4xArC); *m/z* 216 (M^+-H_2O, 1'5%), 111 (25), 105 (20), 83 (100), 55 (52), 41 (26) (Hallado: M^+-H_2O, 216'1517. $C_{15}H_{20}O$ requiere 216'1514).

1-Ciclohexil-2-fenil-1,2-propanodiol (**9cd'**): p.f. 90-91ºC (hexano), R_f = 0'66 (hexano/acetato de etilo: 1/1); ν (KBr) 3345 (OH), 1600, 1493 (Ph), 1082, 1074, 1045 cm^{-1} (CO); δ_H 1'10-1'78 (10H, m, 5xCH_2), 1'54 (3H, s, CH_3), 1'79 (1H, d, *J* = 4'2, OH), 1'96 (1H, m, C*H*CHO), 2'71 (1H, s, OH), 3'61 (1H, t, *J* = 3'9, CHC*H*O), 7'20-7'50 (5H, m, ArH); δ_C 24'35 (CH_3), 26'2 (2C), 26'6, 26'8, 32'05 (5xCH_2), 38'9 (*C*HCHO), 76'9 (COH), 81'55 (CH*C*HO), 125'35, 126'85, 128'1, 147'05 (4xArC); *m/z* 216 (M^+-H_2O, 0'5%), 187 (24), 134 (34), 105 (100), 91 (25), 77 (12), 55 (23), 41 (29) (Hallado: M^+-H_2O, 216'1536. $C_{15}H_{20}O$ requiere 216'1514).

3. PARTE EXPERIMENTAL DEL CAPITULO II

3.1 Preparación de 1,2-aminoalcoholes a traves de un compuesto organolítico α-nitrogenado.

3.1.1. Preparación de N-*clorometil*-N-*metil carbamato de* terc-*butilo*,**15**.[60]

Sobre una suspensión de *N*-metil carbamato de *terc*-butilo (1'31 g, 10 mmol), *para*-formaldehído (0'316 g, 10 mmol) y sulfato de magnesio anhidro (10 g) en benceno (5 ml) y en atmósfera de argón, se añadió clorotrimetilsilano (3'84 ml, 30 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, entonces se filtró y se evaporó el disolvente rápidamente (0'1 mm Hg) sin calentar. El residuo resultante contiene el producto **15** prácticamente puro (>95% por ^{1}H-RMN). Sus datos espectroscópicos se detallan seguidamente.

N-*Clorometil*-N-*metil carbamato de* terc-*butilo* (**15**): ν (líquido) 1717 (C=O), 1160, 1135 cm^{-1} (CO); δ_H 1'49 [9H, s, $(CH_3)_3C$], 2'94 (3H, s, CH_3N), 5'30 (2H, s, CH_2); δ_C 28'1 [$(CH_3)_3C$], 33'65 (CH_3N), 62'9 (CH_2), 81'55 [$(CH_3)_3C$], 154'25 (CO_2); *m/z* 179 (M^+, 0'1%), 144 (33), 108 (24), 106 (70), 88 (22), 78 (14), 58 (20), 57 (100), 56 (41), 55 (16), 51 (13), 49 (33), 44 (82), 43 (42), 42 (52), 41 (82), 40 (17) (Hallado: M^+, 179'0734. $C_7H_{14}NClO_2$ requiere 179'0713).

3.1.2. Litiación catalizada por DTBB de *N*-Clorometil-*N*-metil carbamato de *terc*-butilo, *15* (esquema 7, método secuencial).

Se preparó una suspensión de litio en polvo (100 mg, 14 mmoles) y DTBB (di-*terc*-butilbifenilo, 26 mg, 0,10 mmoles) en THF anhidro (6 ml), a temperatura ambiente y en atmósfera de argón. Cuando la suspensión tomó color verde se enfrió a -90ºC. Se adicionó gota a gota una disolución de 2 mmol de **15** en 4 ml de THF anhidro sobre la suspensión verde, manteniendo la temperatura constante. La adición tardó en completarse 30 minutos. Transcurridos 10 minutos se agregó gota a gota agua deuterada en exceso (500 μl). Entonces se hidrolizó con agua (10 ml), se extrajo con éter (3x10 ml), la fase orgánica se lavó con agua hasta p^H neutro y secó sobre sulfato de sódio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida (60 mm Hg) y el residuo obtenido se intentó purificar mediante cromatografía en columna (alumina neutra o Florisil®, hexano/acetato de etilo) o destilación, no consiguiendose en ningun caso un pureza mayor que la del residuo inicial. A continuación se describen los datos espectroscópicos de este compuesto caracterizado en crudo.

N-*Deuteriometil*-N-*metil carbamato de* terc-*butilo* (**17**): δ_H 1'49 [9H, s, $(CH_3)_3C$], 2'84 (2H, t, *J* = 1'9, CH_2D) 2'86 (3H, s, CH_3N); δ_C (DMSO, 340 K) 28'3 [$(CH_3)_3C$], 35'0 (t, *J* = 21, CH_2D) 35'25 (CH_3N), 77'85 [$(CH_3)_3C$], 154'75 (CO_2); *m/z* 146 (M^+, 2%), 145 (0'5), 91 (25), 73 (53), 72 (12), 57 (100).

3.1.3. Litiación catalizada por DTBB de N-*Clorometil*-N-*metil carbamato de* terc-*butilo*, **15**, *y reacción con electrófilos (esquema 7, método Barbier). Aislamiento de los productos* **18**.

Se preparó una suspensión de litio en polvo (100 mg, 14 mmoles) y DTBB (di-*terc*-butilbifenilo, 26 mg, 0,10 mmoles) en THF anhidro (6 ml) a temperatura ambiente y en atmósfera de argón. Cuando la suspensión tomó color verde se enfrió a -78ºC. Se adicionó gota a gota durante15 minutos una disolución de **15** (2 mmol) y el electrófilo correspondiente (2 mmol) en 4 ml de THF anhidro . La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a -78ºC y entonces se hidrolizó con agua (10 ml). Tras alcanzar la temperatura ambiente se extrajo con éter (3x20 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida (60 mm Hg) y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna [alumina neutra (Florisil® para **18a** y **18b**), hexano/acetato de etilo] rindiendo los productos **18** cuyos rendimientos se recogen en la tabla 6. A continuación se describen los datos espectroscópicos para estos compuestos.

N-*Metil*-N-*trimetilsililmetil carbamato de* terc-*butilo* (**18a**):[73] R_f = 0'69 (pentano/acetato de etilo: 9/1); ν (líquido) 1696 (C=O), 1249 (CSi), 1173 cm^{-1} (CO); δ_H 0'20 [9H, s, $(CH_3)_3Si$], 1'58 [9H, s, $(CH_3)_3C$], 2'89 (2H, s, CH_2), 2'98 (3H, s, CH_3N); δ_C -1'75 [$(CH_3)_3Si$], 28'45 [$(CH_3)_3C$], 36'45 (CH_3N), 40'15 (CH_2Si), 78'9 [$(CH_3)_3C$], 155'7 (CO_2); *m/z* 161 [M^+-CH_2=$C(CH_3)_2$, 2%], 161 (11), 147 (10), 146 (97), 144 (15), 116 (20), 102 (36), 73 (80), 61 (12), 59 (22), 57 (100), 45 (23), 44 (78), 43 (32), 42 (14), 41 (56) [Hallado: M^+-CH_2=$C(CH_3)_2$, 161'0862. $C_6H_{15}NO_2Si$ requiere 161'0872].

N-*(2-Hidroxi-4-metilpentil)*-N-*metil carbamato de* terc-*butilo* (**18b**): R_f = 0'36 (pentano/acetato de etilo: 9/1); ν (líquido) 3447 (OH), 1698 (C=O), 1155 cm^{-1} (CO); δ_H 0'92, 0'94 (3 y 3H, respectivamente, 2d, *J* = 6'4, 7'6, $CH_3)_2CH$), 1'11-1'21, 1'33-1'42 (1 y 1H, respectivamente, 2m, CH_2CHCH_3), 1'46 [9H, s, $(CH_3)_3C$], 1'74-1'88 [1H, m, $CH(CH_3)_2$], 2'04 (1H, s, OH), 2'93 (3H, s, CH_3N), 3'04-3'43 (2H, m, CH_2N), 3'87 (1H, s ancho, CHOH); δ_C 21'95, 23'4 [$(CH_3)_2CH$)], 24'35 [$(CH_3)_2CH$)], 28'35 [$(CH_3)_3C$], 36'1 (CH_3N), 44'15 (CH_2CHOH), 55'85 (CH_2N), 68'95 (CHOH), 79'85 [$(CH_3)_3C$], 157'3 (CO_2); *m/z* 158 [M^+- $(CH_3)_3CO$, 3%], 90 (29), 89 (58), 88 (27), 69 (19), 58 (13), 57 (91), 56 (14), 45 (26), 44 (100), 43 (51), 42 (26), 41 (70) [Hallado: M^+-$(CH_3)_3CO$, 158'1174. $C_8H_{16}NO_2$ requiere 158'1181].

N-*(2-Hidroxi-3,3-dimetilbutil)*-N-*metil carbamato de* terc-*butilo* (**18c**):[73] R_f = 0'45 (pentano/acetato de etilo: 9/1); ν (líquido) 3454 (OH), 1675 (C=O), 1151 cm^{-1} (CO); δ_H 0'93 [9H, s, $(CH_3)_3CC$], 1'47 [9H, s, $(CH_3)_3CO$], 2'04 (1H, s, OH), 2'92 (3H, s, CH_3N), 3'00-3'63 (2H, m, CH_2N), 3'44 (1H, d, *J* = 10'1, 1'8, CHOH); δ_C 25'5 [$(CH_3)_3CC$], 28'35 [$(CH_3)_3CO$], 34'15 [$(CH_3)_3CC$], 35'55 (CH_3N), 51'5 (CH_2N), 78'4 (CHOH), 80'05 [$(CH_3)_3CO$], 158'1 (CO_2); *m/z* 231 (M^+, 0'8%), 118 (16), 90 (31), 89 (64), 88 (36), 87 (13), 74 (18), 69 (11), 57 (91), 56 (14), 45 (14), 45 (21), 44 (100), 43 (29), 42 (23), 441 (78) (Hallado: M^+, 231'1845. $C_{12}H_{25}NO_3$ requiere 231'1834).

N-*(2-Fenil-2-hidroxietil)*-N-*metil carbamato de* terc-*butilo* (**18d**):[74] R_f = 0'30 (pentano/acetato de etilo: 9/1); ν (líquido) 3420 (OH), 1673 (C=O), 1482, 1454 (ArC=C), 1160, 1151 cm^{-1} (CO); δ_H 1'46 [9H, s, $(CH_3)_3C$], 2'70-2'90 (3H, m, CH_3N), 3'21-3'65 (2H, m, CH_2N), 4'67 (1H, s, OH), 4'91 (1H, s ancho, C*H*OH), 7'09-7'40 (5H, m, ArH); δ_C 28'25 [(*C*$H_3)_3$C], 36'3 (CH_3N), 57'35 (CH_2N), 73'5 (CHOH), 80'25 [$(CH_3)_3$*C*], 125'75, 127'45, 128'25, 142'2 (ArC), 157'75 (CO_2); *m/z* 195 [M^+-CH_2=C$(CH_3)_2$, 2%], 145 (11), 144 (12), 107 (32), 90 (12), 89 (14), 79 (18), 77 (16), 45 (12), 44(100).

N-*[2-Hidroxi-2-(4-metoxifenil)etil]*-N-*metil carbamato de* terc-*butilo* (**18e**): R_f = 0'31 (pentano/acetato de etilo:4/1); ν (líquido) 3431 (OH), 1682 (C=O), 1613 (ArC=C), 1249, 1172, 1152, 1074, 1036 cm^{-1} (CO); δ_H 1'45 [9H, s, $(CH_3)_3C$], 2'79 (3H, s ancho, CH_3N), 3'30-3'55 (2H, m, CH_2N), 3'79 (3H, s, CH_3O), 4'10 (1H, s ancho, OH), 4'85 (1H, s ancho, C*H*OH), 6'87, 7'26 (2 y 2H, respectivamente, 2d, *J* = 8'5, 8'5, ArCHCH); δ_C 28'3 [(*C*$H_3)_3$C], 36'25 (CH_3N), 55'15 (CH_3O), 57'4 (CH_2N), 73'05 (CHOH), 80'1 [$(CH_3)_3$*C*], 113'7, 126'95, 134'45, 158'95 (ArC), 157'75 (CO_2); *m/z* 225 [M^+-CH_2=C$(CH_3)_2$, 2%], 137 (87), 109 (10), 90 (17), 89 (23), 77 (15), 57 (82), 44 (100), 43 (14), 42 (20) [Hallado: M^+- CH_2=C$(CH_3)_2$, 225'1007. $C_{11}H_{15}NO_4$ requiere 225'1001].

N-*(1-Hidroxiciclopentilmetil)*-N-*metil carbamato de* terc-*butilo* (**18f**):[73] R_f = 0'27 (pentano/acetato de etilo: 9/1); ν (líquido) 3451 (OH), 1698, 1673 (C=O), 1157 cm^{-1} (CO); δ_H 1'47 [9H, s, $(CH_3)_3C$], 1'45-1'73 (6H, m, 6xCH anillo), 1'75-1'89 (2H, m, 2xCH anillo), 2'97 (3H, s, CH_3N), 3'37 (2H, s, CH_2N), 3'74 (1H, s ancho, OH); δ_C 23'4 [(*C*$H_2CH_2)_2$COH], 28'35 [(*C*$H_3)_3$C], 37'5 (CH_3N), 38'1 [$(CH_2CH_2)_2$COH], 58'2 (CH_2N), 80'05 [$(CH_3)_3$*C*], 83'55 (COH), 158'05 (CO_2); *m/z* 173 [M^+-CH_2=C$(CH_3)_2$, 2%], 90 (36), 89 (92), 88 (42), 85 (53), 67 (26), 56 (14), 55 (18), 46 (11), 45 (69), 44 (100), 43 (39), 42 (36), 41 (78) [Hallado: M^+-CH_2=C$(CH_3)_2$, 173'1041. $C_8H_{15}NO_3$ requiere 173'1052].

N-*(2-Etil-2-hidroxibutil)*-N-*metil carbamato de* terc-*butilo* (**18g**):[73] R_f = 0'43 (pentano/acetato de etilo: 9/1); ν (líquido) 3429 (OH), 1675 (C=O), 1162 cm^{-1} (CO); δ_H 0'89 (6H, t, *J* = 7'5, 2xC*H*$_3$CH$_2$), 1'47 [9H, s, $(CH_3)_3C$], 1'42-1'53 (4H, m, 2xCH_3CH_2), 1'50 (1H, s ancho, OH), 2'95 (3H, s, CH_3N), 3'26 (2H, s, CH_2N); δ_C 7'75 (2x*C*H$_3$CH$_2$), 28'3 [(*C*$H_3)_3$C], 29'05 (2xCH$_3$*C*H$_2$), 37'9 (CH_3N), 57'25 (CH_2N), 76'05 (COH), 80'2 [$(CH_3)_3$*C*], 158'4 (CO_2); *m/z* 231 (M^+, 0'2%), 145 (12), 102 (36), 90 (56), 89 (100), 88 (68), 87 (85), 69 (15), 57 (94), 46 (11), 45 (87), 44 (92), 43 (58), 42 (60), 41 (91) (Hallado: M^+, 231'1814. $C_{12}H_{25}NO_3$ requiere 231'1834).

N-*[2-Hidroxi-2-metilpentil]*-N-*metil carbamato de* terc-*butilo* (**18h**): R_f = 0'44 (pentano/acetato de etilo: 9/1); ν (líquido) 3443 (OH), 1673 (C=O), 1165 cm^{-1} (CO); δ_H 0'93 (3H, t, *J* = 7'3, CH_3CH_2), 1'14 (3H, s, C*H*$_3$COH), 1'20-1'50 (4H, m, CH_2CH_2), 1'47 [9H, s, $(CH_3)_3C$], 2'95 (3H, s ancho, CH_3N), 3'15, 3'34 (1 y 1H, respectivamente, 2 br d, *J* = 14'5, 14'5, CHHN), 3'90 (1H, s ancho, OH); δ_C 14'7, (*C*H_3CH_2), 16'9 (*C*H_2CH_3), 24'75 (*C*H_3COH), 28'35 [(*C*$H_3)_3$C], 37'95 (CH_3N), 43'0 (CH_2*C*H_2COH), 59'45 (CH_2N), 74'15 (COH), 80'15 [$(CH_3)_3$*C*], 158'2 (CO_2); *m/z* 231 (M^+, 0'6%), 90 (10), 89 (30), 88 (16), 87 (14), 57 (34), 56 (30), 55 (13), 44 (100), 43 (52) (Hallado: M^+, 231'1848. $C_{12}H_{25}NO_3$ requiere 231'1834).

N-*[2-Hidroxi-2-metil-5-hexenil]*-N-*metil carbamato de* terc-*butilo* (**18i**):[73] R_f = 0'42 (pentano/acetato de etilo: 9/1); ν (líquido) 3411 (OH), 1697, 1668 (C=O) 1642 (C=C), 1162, 1056 cm^{-1} (CO); δ_H 1'15 (3H, s, C*H*$_3$COH), 1'47 [9H, s, (CH$_3$)$_3$C], 1'40-1'60 (2H, m, C*H*$_2$COH), 2'12-2'23 (2H, m, C*H*$_2$CH=CH$_2$), 2'96 (3H, s, CH$_3$N), 3'16, 3'36 (2H, 2 d anchos, *J* = 14'4, 14'4, CHHN), 4'00 (1H, s, OH), 4'92-5'08 (2H, m, C*H*$_2$=CH), 5'77-5'91 (1H, m, CH$_2$=C*H*); δ_C 24'7 (*C*H$_3$COH), 27'95 (*C*H$_2$CH=CH$_2$), 28'3 [(*C*H$_3$)$_3$C], 37'95 (CH$_3$N), 39'55 (*C*H$_2$CH$_2$CH=CH$_2$), 59'65 (CH$_2$N), 73'85 (COH), 80'2 [(CH$_3$)$_3$*C*], 114'15 (*C*H$_2$=CH), 138'95 (CH$_2$=*C*H), 158'2 (CO$_2$); *m/z* 187 [M$^+$-CH$_2$=C(CH$_3$)$_2$, 0'5%], 90 (25), 89 (61), 88 (28), 57 (70), 45 (27), 44 (91), 43 (100), 42 (17) [Hallado: M$^+$-CH$_2$=C(CH$_3$)$_2$, 187'1222. $C_9H_{17}NO_3$ requiere 187'1208].

N-*(2-Fenil-2-metilpropil)*-N-*metil carbamato de* terc-*butilo* (**18j**): R_f = 0'41 (pentano/acetato de etilo: 9/1); ν (líquido) 3460 (OH), 1678 (C=O), 1492, 1444 (ArC=C), 1150, 1143 cm^{-1} (CO); δ_H 1'45 [9H, s, (CH$_3$)$_3$C], 1'56 (3H, s, C*H*$_3$COH), 2'73 (3H, m, CH$_3$N), 3'31, 3'68 (1 y 1H, respectivamente, 2d, *J* = 14'6, 14'6, CH$_2$N), 5'16 (1H, s ancho, OH), 7'20-7'48 (5H, m, ArH); δ_C 27'1 (*C*H$_3$COH), 28'15 [(*C*H$_3$)$_3$C], 37'4 (CH$_3$N), 61'75 (CH$_2$N), 75'9 (COH), 80'4 [(CH$_3$)$_3$*C*], 125'15, 129'6, 127'9, 146'1 (ArC), 158'55 (CO$_2$); *m/z* 265 (M$^+$, 1%), 145 (16), 121 (86), 104 (13), 90 (31), 89 (41), 88 (17), 77 (16), 57 (86), 45 (33), 44 (99), 43 (100), 41 (59) (Hallado: M$^+$, 265'1686. $C_{15}H_{23}NO_3$ requiere 265'1678).

N-*[2-Fenil-2-hidroxihexil]*-N-*metil carbamato de* terc-*butilo* (**18k**): R_f = 0'45 (pentano/acetato de etilo: 9/1); ν (líquido) 3400 (OH), 3087, 3053, 3026 (ArCH), 1667 (C=O) 1161 cm^{-1} (CO); δ_H 0'83 (3H, t, *J* = 7'2, C*H*$_3$CH$_2$), 1'00-2'00 (6H, m, CH$_2$CH$_2$CH$_2$), 1'44 [9H, s, (CH$_3$)$_3$C], 2'45 (3H, s, CH$_3$N), 3'18, 3'83 (2H, 2d, *J* = 14'2, 14'2, CHHN), 5'07 (1H, s ancho, OH), 7'20-7'45 (5H, m, ArH); δ_C 14'0 (*C*H$_3$CH$_2$), 23'2, 25'15, 39'8 (CH$_2$CH$_2$CH$_2$), 28'3 [(*C*H$_3$)$_3$C], 37'55 (CH$_3$N), 61'8 (CH$_2$N), 78'1 (COH), 80'5 [(CH$_3$)$_3$*C*], 125'75, 126'35, 127'95, 144'95 (ArC), 158'85 (CO$_2$); *m/z* 307 (M$^+$, 0'8%), 163 (57), 145 (12), 90 (22), 89 (33), 88 (15), 77 (12), 57 (90), 45 (14), 44 (100) ,43 (27) (Hallado: M$^+$, 307'2130. $C_{18}H_{29}NO_3$ requiere 307'2147).

N-*(2,2-Difenil-2-hidroxietil)*-N-*metil carbamato de* terc-*butilo* (**18l**): R_f = 0'68 (pentano/acetato de etilo: 9/1); ν (líquido) 3400 (OH), 1662 (C=O), 1484, 1449 (ArC=C), 1165, 1150 cm^{-1} (CO); δ_H 1'43 [9H, s, (CH$_3$)$_3$C], 2'24-2'72 (3H, m, CH$_3$N), 4'08 (2H, s, CH$_2$N), 5'66-5'84 (1H, s ancho, OH), 7'10-7'56 (10H, m, ArH); δ_C 28'25 [(*C*H$_3$)$_3$C], 37'3 (CH$_3$N), 60'15 (CH$_2$N), 78'65 (COH), 80'6 [(CH$_3$)$_3$*C*], 126'35, 126'85, 127'9, 145'6 (ArC), 159'05 (CO$_2$); *m/z* 271 [M$^+$-CH$_2$=C(CH$_3$)$_2$, 3%], 184 (15), 183 (100), 105 (68), 90 (11), 89 (16), 77 (49), 57 (73), 44 (47), 43 (10), 41 (20).

3.1.4. Desprotección de los hidroxicarbamatos **18**. *Obtención de los aminoalcoholes* **19** *(esquema 8, métodos I y II).*

3.1.4.1. Método I: Una disolución del hidroxicarbamato correspondiente **18d-l** en acetato de etilo saturado de HCl (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se basificó con disolución de NaOH 3M y se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida (60 mmHg) obteniendose los aminoalcoholes **19d-l** prácticamente puros (>95% por ^{1}H-RMN 300 MHz). Los datos espectroscópicos se detallan a continuación.

1-Fenil-2-Metilaminoetanol (**19d**):[74] R_f = 0'32 (diclorometano/metanol:4/1); ν (líquido) 3318 (NH, OH), 1621 (ArC=C), 1152, 1120, 1057 cm^{-1} (CO); δ_H 2'40 (3H, s, CH_3N), 2'65-2'80 (2H, m, CH_2), 4'75 (1H, dd, *J* = 8'1, 4'5, CHO), 7'25-7'40 (5H, m, ArH); δ_C 35'7 (CH_3N), 59'0 (CH_2N), 71'3 (COH), 125'7, 1267'4, 128'3, 142'7 (ArC); *m/z* 151 (M^+, 1%), 134 (11), 105 (14), 91 (12), 79 (18), 78 (11), 77 (34), 71 (23), 56 (15), 51 (29), 50 (13), 45 (13), 45 (34), 44 (100), 43 (18), 42 (34).

2-Metilamino-1-(4-Metoxifenil)etanol (**19e**):[75] R_f = 0'72 (CH_2Cl_2/metanol:4/1); ν (líquido) 3328 (NH, OH), 3067, 3030, 3005 (ArCH), 1613, 1515 (ArC=C), 1251, 1177, 1030 cm^{-1} (CO); δ_H 2'93 (3H, s, CH_3N), 3'44 (1H, dd, *J* = 8'8, 7'6, C*H*HN), 3'81 (3H, s, CH_3O), 3'86 (1H, t, *J* = 8'8, CH*H*N), 5'42 (1H, t, *J* = 8'2, C*H*OH), 6'92, 7'27 (2 y 2H, respectivamente, 2d, *J* = 8'7, 8'7, ArCHCH); δ_C 31'05 (CH_3N), 54'45 (CH_3O), 55'3 (CH_2N), 74'15 (CHOH), 114'2, 17'2, 130'5, 160'0 (ArC); *m/z* 163 (M^+-H_2O, 100%), 135 (63), 121 (22), 91 (19), 77 (30), 65 (22), 43 (77).

2-Metilaminometil-1-ciclopentanol (**19f**): R_f = 0'33 (diclorometano/metanol:4/1); ν (líquido) 3329 (NH, OH), 1020, 1050 cm^{-1} (CO); δ_H 1'50-2'00 (8H, m, 4xCH_2 anillo), 2'18 (3H, s, CH_3N), 2'72 (2H, s, CH_2N), 3'05 (2H, s, OH, NH); δ_C 23'7 [(*C*$H_2CH_2)_2$COH], 30'9 (CH_3N), 38'45 [(CH_2*C*$H_2)_2$COH], 58'8 (CH_2N), 79'15 (COH); *m/z* 129 (M^+, 2%), 100 (11), 86 (14), 67 (20), 55 (12), 44 (100) (Hallado: M^+, 129'1151. $C_7H_{15}NO$ requiere 129'1154).

2-Etil-1-metilamino-2-butanol (**19g**): R_f = 0'24 (diclorometano/metanol:4/1); ν (líquido) 3348 (NH, OH), 1177, 1144, 1108 cm^{-1} (CO); δ_H 0'87 (6H, t, *J* = 7'3, 2xC*H*$_3$CH$_2$), 1'48 (4H, q, *J* = 7'3, 2xCH$_3$C*H*$_2$), 2'49 (3H, s, CH_3N), 2'54 (2H, s, CH_2N), 2'95 (2H, s ancho, OH, NH); δ_C 7'65 (2x*C*H$_3$CH$_2$), 29'1 (2xCH$_3$*C*H$_2$), 37'15 (CH_3N), 58'1 (CH_2N), 73'05 (COH); *m/z* 131 (M^+, 0'8%), 102 (86), 98 (14), 87 (60), 84 (100), 73 (14), 71 (20), 69 (73), 71 (29), 69 (73), 67 (13) (Hallado M^+,131'1296. $C_7H_{17}NO$ requiere 131'1310).

2-Metil-1-metilamino-2-pentanol (**19h**):[76] R_f = 0'26 (diclorometano/metanol:4/1); ν (líquido) 3254 (NH, OH), 1165, 1094, 1030 cm^{-1} (CO); δ_H 0'92 (3H, t, *J* = 6'7, C*H*$_3$CH$_2$), 1'13 (3H, s, C*H*$_3$COH), 1'20-1'47 (4H, m, CH_2CH_2), 2'33 (2H, s ancho, OH, NH), 2'48 (3H, s, CH_3N), 2'47, 2'54 (1 y 1H, respectivamente, 2d, *J* = 11'9, 11'9, CHHN); δ_C 14'7 (*C*H$_3$CH$_2$), 17'15 (*C*H$_2$CH$_3$), 24'9 (*C*H$_3$COH), 37'25 (CH_3N), 42'85 (*C*$H_2CH_2CH_3$), 61'2 (CH_2N), 71'95 (COH); *m/z* 116 (M^+-CH_3, 0'8%), 88 (6), 70 (4), 45 (39), 44 (100).

2-Metil-1-metilamino-5-hexen-2-ol (**19i**): R_f = 0'30 (diclorometano/metanol:4/1); ν (líquido) 3354 (OH, NH), 3075 (C=CH), 1641 (C=C), 1152, 1101 cm^{-1} (CO); δ_H 1'17 (3H, s, C*H*$_3$COH), 1'47-1'70 (2H, m, CC*H*$_2$CH$_2$), 2'10-2'25 (2H, m, C*H*$_2$CH=CH$_2$), 2'51 (3H, s, CH_3N), 2'55-2'90 (4H, m, CH_2N, OH, NH), 4'95, 5'04 (1 y 1H, respectivamente, 2 dd, *J* = 10'1, 1'5, 17'4, 1'5, C*H*$_2$=CH), 5'75-5'90 (1H, m, CH$_2$=C*H*); δ_C 24'85 (*C*H$_3$C), 28'2 (*C*H$_2$CH=CH$_2$), 37'05 (CH_3N), 39'4 (C*C*H$_2$CH$_2$), 61'0 (CH_2N), 70'95 (COH), 114'3 (*C*H$_2$=CH), 138'85 (CH$_2$=*C*H); *m/z* 143 (M^+, 0'2%), 88 (6), 70 (4), 55 (3), 45 (33), 44 (100), 43 (53), 42 (12) (Hallado M^+, 143'1319. $C_8H_{17}NO$ requiere 143'1310).

2-Fenil-1-metilamino-2-propanol (**19j**):[77] R_f = 0'26 (diclorometano/metanol:4/1); ν (líquido) 3402 (NH, OH), 1600, 1493 (ArC=C), 1152, 1120, 1057 cm^{-1} (CO); δ_H 1'48 (3H, s, CH_3CO), 2'36 (3H, s,

CH_3N), 2'69, 3'02 (1 y 1H, respectivamente, 2d, J = 11'9, CH_2), 2'95 (1H, s ancho, OH), 7'15-7'50 (5H, m, ArH); δ_C 28'2 (CH_3CO), 36'5 (CH_3N), 62'6 (CH_2N), 72'6 (COH), 124'8, 126'5, 128'1, 146'7 (ArC); *m/z* 165 (M^+, 1%), 121 (10), 105 (19), 91 (11), 78 (13), 77 (36), 51 (34), 50 (12), 45 (77), 44 (100), 43 (90), 42 (53).

2-Fenil-1-metilamino-2-hexanol (**19k**): R_f = 0'38 (diclorometano/metanol:4/1); ν (líquido) 3333 (NH, OH), 3085, 3060, 3028 (ArCH), 1602 (ArC=C), 1131, 1067 cm^{-1} (CO); δ_H 0'81 (3H, t, J = 7'3, CH_3CH_2), 1'18-1'40, 1'65-1'80 (3 y 3H, respectivamente, 2m, $CH_2CH_2CH_2$), 2'10-2'50 (2H, s ancho, NH, OH), 2'35 (3H, s, CH_3N), 2'69, 3'05 (1 y 1H, 2d, J = 11'6, 11'6, CHHN), 7'21-7'45 (5H, m, ArH); δ_C 13'95, (CH_3CH_2), 25'1, 25'4, 40'8 ($CH_2CH_2CH_2$), 36'7 (CH_3N), 62'05 (CH_2N), 75'05 (COH), 125'5, 126'4, 128'1, 145'7 (ArC); *m/z* 163 (M^+-CH_3NHCH_2, 1%), 105 (1), 77 (1), 71 (5), 57 (2), 45 (11), 44 (100), (Hallado M^+-CH_3NHCH_2, 163'1104. $C_{11}H_{15}O$ requiere 163'1123).

1,1-Difenil-2-Metilaminoetanol (**19l**):[78] R_f = 0'25 (diclorometano/metanol:4/1); ν (líquido) 3337 (NH, OH), 1598, 1490 (ArC=C), 1152, 1120, 1057 cm^{-1} (CO); δ_H 2'17 (1H, s, OH), 2'44 (3H, s, CH_3N), 2'40-2'80 (1H, s ancho, NH), 7'20-7'50 (10H, m, ArH); δ_C 36'5 (CH_3N), 61'05 (CH_2N), 76'15 (COH), 126'0, 126'9, 128'2, 145'5 (ArC); *m/z* 226 (M^+-1, 0'5%), 209 (30), 165 (13), 105 (20), 77 (17), 51 (11), 44 (100).

3.1.4.2. Método II:[61] Una disolución del carbamato correspondiente **18b-c** (1 mmol), fenol (2'92 ml, 30 mmol) y clorotrimetilsilano (1'28 ml, 10 mmol) en diclorometano (10 ml) fue agitada durante 50 minutos a temperatura ambiente y en atmófera de argón. Entonces, el disolvente y el exceso de clorotrimetilsilano fueron evaporados (60 mmHg), tratandose el residuo resultante con tetrahidrofurano (10 ml) y disolución de NaOH 3M (15 ml) a reflujo durante 15 minutos. La mezcla obtenida se enfrió a temperatura ambiente, se extrajo con acetato de etilo (4x15 ml), la capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La evaporación del disolvente (60 mmHg) dejó un residuo que contiene el aminoalcohol **19a** o **19b** esencialmente puros (>95% por ^{1}H-RMN 300 MHz). Sus datos espectroscópicos se detallan a continuación.

3-Metil-1-metilaminometilbutanol (**19b**): R_f = 0'28 (diclorometano/metanol:4/1); ν (líquido) 3361 (NH, OH), 1098, 1028 cm^{-1} (CO); δ_H 0'92, 0'94 [3 y 3H, respectivamente, 2d, J = 6'4, 6'4, $CH(CH_3)_2$], 1'10-1'21 [1H, m, $CHCH(CH_3)_2$], 1'35-1'45 [1H, m, $CHCH(CH_3)_2$], 1'81 [1H, m, $CH(CH_3)_2$], 2'30-2'50 (3H, m, OH, NH, CHHN), 2'45 (3H, s, CH_3N), 2'64 (1H, dd, J = 12'0, 2'9, CHHN), 3'71 (1H, m, CHOH); δ_C 22'1, 23'4 [$CH(CH_3)_2$], 24'55 [$CH(CH_3)_2$], 36'0 (CH_3N), 44'35 [$CH_2CH(CH_3)_2$], 57'95 (CH_2N), 67'3 (CHOH); *m/z* 131 (M^+, 0'5%), 74 (4), 56 (2), 44 (100) (Hallado: M^+, 131'1309. $C_7H_{17}NO$ requiere 131'1310).

2,2-Dimetil-1-metilaminometil-1-propanol (**19c**):[75] R_f = 0'19 (CH_2Cl_2/CH_3OH :4/1); ν (líquido) 3312 (NH, OH), 1073 cm^{-1} (CO); δ_H 0'80 [9H, s, $(CH_3)_3C$], 2'37 (3H, s, CH_3N), 2'46 (1H, t, J = 11'0, CHHN), 2'62 (1H, dd, J = 11'0, 2'4, CHHN), 3'35 (1H, dd, J = 11'0, 2'4, CHOH), 5'42 (2H, s ancho, NH, OH); δ_C 25'6 [$(CH_3)_3C$], 33'9 [$(CH_3)_3C$], 35'45 (CH_3N), 52'2 (CH_2N), 76'6 (CHOH); *m/z* 131 (M^+, 0'1%), 117 (10), 100 (9), 87 (83), 57 (100).

3.2 Preparación de 1-dialquilamino-1-alquenillitio por litiación catalizada por DTBB de 1-cloroenaminas

3.2.1 Preparación de las 1-cloroenaminas **21**.[62]

Las amidas de partida se prepararon según el procedimiento habitual para este tipo de compuestos.[62] Sobre una disolución de oxicloruro de fósforo [25 mmol para **21a** (1'1 equivalentes respecto a la amida), 46 mmol para **21b** (2 equivalentes)] y *N,N*-dimetilformamida (0'46 mmol) en atmósfera de argón y a temperatura ambiente, se adicionó gota a gota (5 minutos) una disolución de la amida correspondiente (23 mmol de *N,N*-dimetilciclohexanocarboxamida para **21a** o 23 mmol de 1-isobutirilpirrolidina para **21b**) en diclorometano. Cuando se observa la aparición de precipitado en el seno de la disolución se calienta ésta a 60ºC durante 1 hora. Entonces se añade trietilamina (34 mmol para **21a**, 46 mmol para **21b**) gota a gota (10 minutos). Se saca el balón del baño y se deja enfriar hasta temperatura ambiente durante 1'5 horas, se extrae con pentano (3x15 ml) y se concentra a presión reducida (60 mm Hg), manteniendo la atmófera de argón. El residuo se destila a presión reducida para obtener los compuestos puros **21a** o **21b** (p.e. 30ºC a 0'1 mm Hg, 50% de rendimiento; p.e. 28ºC a 0'1 mmHg, 40ºC de rendimiento). A continuación se detallan los datos espectroscópicos de estos compuestos.

N-*[cloro(ciclohexiliden)metil]*-N,N-*dimetilamina* (**21 a**):[62] ν (CH_2Cl_2) 1665 cm^{-1}; δ_H 1'40-1'60 [6H, m, $CH_2(CH_2)_3CH_2$], 2'20-2'40 [4H, m, $(CH_2)_2C$], 2'40 [6H, s, $(CH_3)_2N$]; δ_C 26'6, 27'3 (2C), 30'6 (2C) (5xCH_2), 42'9 [$N(CH_3)_2$], 130'9 (CCH_2), 138'1 (CCl); *m/z* 173 (M^+, 60%), 158 (23), 138 (100).

1-(1-cloro-2-metil-1-propenil)pirrolidina (**21b**):[62] ν (CH_2Cl_2) 1645 cm^{-1}; δ_H 1'78 [6H, s, $(CH_3)_2N$], 1'78-1'84 (4H, m, NCH_2CH_2), 2'80-2'90 [4H, m, $N(CH_2)_2$]; δ_C 21'1 (CH_3), 25'8 [$N(CH_2CH_2)_2$], 51'3 [$N(CH_2CH_2)_2$], 126'1 [$C(CH_3)_2$], 138'2 (CCl); *m/z* 159 (M^+, 45), 144 (9), 131 (9), 130 (4), 124 (100).

3.2.2 Litiación catalizada por DTBB de las 1-cloroenaminas **21** *en condiciones Barbier. Obtención de los productos* **23aa**, **23ba** y **25ab** (esquema 9).

Se preparó una suspensión de litio en polvo (100 mg, 14 mmoles) y DTBB (di-*terc*-butilbifenilo, 26 mg, 0,10 mmoles) en THF anhidro (6 ml) a temperatura ambiente y en atmósfera de argón. Cuando la suspensión tomó color verde se enfrió a -40ºC. Se adicionó gota a gota durante40 minutos una disolución de **21a** o **21b** (2 mmol) y el electrófilo correspondiente (2 mmol) en 4 ml de THF anhidro. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos más a -40ºC y entonces se hidrolizó con agua (10 ml). Tras alcanzar la temperatura ambiente se extrajo con éter (3x20 ml), la fase orgánica se lavó con agua (2x10ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida (60 mm Hg) y el residuo obtenido se caracterizó en crudo en el caso de **23aa** y **23ba** (debido a que no se pudo purificar ni por cromatografía en columna ni por destilación)o se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) en el caso de **25ab**. El rendimiento para este último producto se recoge en la tabla 8. A continuación se describen los datos espectroscópicos para estos compuestos.

1-Ciclohexiliden-1-dimetilamino-3,3-dimetil-2-butanol (**23aa**): δ_H 0'91 [9H, s, $(CH_3)_3C$], 1'45-1'63 [6H, m, $CH_2(CH_2)_3CH_2$], 2'00-2'25 (4H, m, CH_2CCH_2), 2'68 [6H, s, $(CH_3)_2N$], 3'44 (1H, s ancho, OH), 4'09 (1H, s, C*H*OH); δ_C 26'75 [$(CH_3)_3C$], 26'55, 26'75, 27'4, 27'65, 31'5, ($5xCH_2$), 30'65 [$(CH_3)_3C$], 45'5 [s ancho, $(CH_3)_2N$], 76'15 (CHOH), 138'2, 140'6 (C=C); *m/z* 225 (M^+, 15%), 210 (10), 169 (46), 168 (88), 138 (100), 123 (11), 86 (23), 85 (12), 67 (23), 46 (46), 44 (54) (Hallado: M^+, 225'2133. $C_{14}H_{27}NO$ requiere 225'2093).

2-Ciclohexil-1-fenil-2-dimetilamino-1-etanona (**25ab**): R_f = 0.42 (hexano/acetato de etilo:7/3); ν (líquido) 1672 cm^{-1} (C=O); δ_H 1'2-2'00 (11H, m, $5xCH_2$, C*H*CH_2), 2'32 [6H, s, $(CH_3)_2N$], 3'96 (1H, d, *J* = 9'8, CHN), 7'42-7'59 (3H, m, ArH *meta* y *para*), 7'95 (2H, dd, *J* = 8'5, 1'2, ArH *orto*); δ_C 25'9, 26'0, 26'65, 30'3, 30'45 ($5xCH_2$), 37'05 (*C*HCH_2), 41'6 [$(CH_3)_2N$], 70'1 (CHN), 127'85, 128'6, 132'8, 139'6 (4xArC), 201'55 (C=O); *m/z* 162 (M^+-Ciclohexilo, 1'5%), 141 (12), 140 (100), 95 (15), 77 (13), 58 (38), 36 (21), 44 (13) (Hallado: M^+, 245'1822. $C_{16}H_{23}NO$ requiere 245'1780).

*4-Tetrahidro-1*H*-1-pirrolil-2,2,5-trimetil-4-hexen-3-ol* (**23ba**): δ_H 0'91 [9H, s, $(CH_3)_3C$], 1'65, 1'66 [3H, 3H, 2s, $(CH_3)_2C$=], 1'80-1'95 [4H, m, $CH_2(CH_2)_2CH_2N$], 2'95-3'10 (4H, m, CH_2NCH_2), 4'09 (1H, s, C*H*OH); δ_C 20'5, 21'9 [$(CH_3)_2C$=], 26'05 [2C, $CH_2(CH_2)_2CH_2N$], 26'75 [$(CH_3)_3C$], 37'25 [$(CH_3)_3C$], 53'05 (2C, CH_2NCH_2), 76'9 (CHOH), 129'45 [=$C(CH_3)_2$], 140'75 (CN); *m/z* 211 (M^+, 10%), 156 (24), 155 (72), 139 (18), 126 (42), 124 (88), 112 (11), 84 (15), 70 (86), 57 (21), 55 (48), 43 (40).

3.2.3. Litiación catalizada por DTBB de las 1-cloroenaminas **21**. *Obtención de los productos* **23ac-d** y **23bc** *(esquema 10).*

Se preparó una suspensión de litio en polvo (100 mg, 14 mmoles) y DTBB (di-*terc*-butilbifenilo, 26 mg, 0,10 mmoles) en THF anhidro (6 ml), a temperatura ambiente y en atmósfera de argón. Cuando la suspensión tomó color verde se enfrió a -90ºC. Se adicionó gota a gota una disolución de 2 mmol de **21a** o **21b** en 4 ml de THF anhidro sobre la suspensión verde, manteniendo la temperatura constante. La adición tardó en completarse 50 minutos. Transcurridos 15 minutos se actuó según el electrófilo usado: Cuando se usó agua deuterada para atrapar el organolítico se agregó gota a gota un exceso de reactivo (500 µl). Entonces se hidrolizó con agua (10 ml) a -90ºC. En el caso de usar clorotrimetilsilano o isocianato de ciclohexilo se adiciono una disolución de 2 mmoles en THF (1ml) y se dejo subir la temperatura hasta -40ºC. Cuando el electrófilo fue dióxido de carbono se hizó pasar una corriente de este gas a traves de la disolución del organolítico durante 10 minutos a -90ºC, después se dejo subir la temperatura hasta -40ºC. En todos los casos se hidrolizó con agua (10 ml). Se extrajó la fase acuosa básica con éter (3x15 ml), salvo en el caso del uso de dioxido de carbono en que previamente se aciduló con disolución de HCl 2M, la fase orgánica se lavó con agua hasta neutralidad y secó sobre sulfato de sódio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida (60 mm Hg) y el residuo obtenido se intentó purificar mediante cromatografía en columna (alúmina neutra o Florisil®, hexano/acetato de etilo) o destilación, no consiguiéndose en ningún caso una pureza mayor que la del residuo inicial. A continuación se describen los datos espectroscópicos de estos compuestos caracterizados en crudo.

Ciclohexiliden deuterio N,N-*dimetil metanamina* (**23ac**): δ_H 1'40-1'60, 1'60-1'70 (4H, 2H, respectivamente, 2m, $CH_2(CH_2)_3CH_2$), 1'90-2'00, 2'15-2'25 (2H, 2H, 2m, CH_2CCH_2), 2'48 [6H, s, $(CH_3)_2N$]; δ_C 26'7, 27'15, 27'7, 28'35, 33'35 ($5xCH_2$), 45'7 [$(CH_3)_2N$], 128'05 [$C(CH_2)_2$], 133'75 (1C, t, *J* = 25'0, CD); *m/z* 140 (M^+, 71%), 139 (32), 125 (37), 111 (70), 99 (14), 97 (46), 85 (55), 83 (53), 72 (47), 59 (62), 43 (100).

N,N-*Dimetilciclohexiliden-trimetilsililmetanamina* (**23ad**): δ_H 0'14 [9H, s, $(CH_3)_3Si$], 1'40-1'55 (6H, m, $CH_2(CH_2)_3CH_2$), 2'05-2'15, 2'20-2'30 (2H, 2H, 2m, CH_2CCH_2), 2'50 [6H, s, $(CH_3)_2N$]; δ_C 2'3 [$(CH_3)_3Si$], 26'95, 28'3 28'65, 30'25, 32'9 ($5xCH_2$), 44'15 [$(CH_3)_2N$], 143'85(*C*=CN), 151'8 (CN); *m/z* 211 (M^+, 37%), 196 (96), 138 (100), 114 (16), 73 (82), 67 (16), 59 (40), 42 (37).

1-(1-Deuterio-2-metil-1-propenil)pirrolidina (**23bc**): δ_H 1'63, 1'69 (3H, 3H, respectivamente, 2s, $2xCH_3$), 1'75-1'85 [4H, m, $CH_2(CH_2)_2CH_2N$], 2'85-3'00 (4H, m, CH_2NCH_2); δ_C 17'85, 22'9 ($2xCH_3$), 24'85 [2C, $CH_2(CH_2)_2CH_2N$], 53'6 (2C, CH_2NCH_2), 113'5 [$C(CH_3)_2$], 134'15 (1C, t, *J* = 25'6, CD); *m/z* 126 (M^+, 82%), 125 (100), 111 (88), 97 (55), 85 (22), 83 (39), 70 (25), 69 (18), 56 (43), 55 (32), 43 (57), 42 (62).

3.2.3. Esterifiación del cetoácido **23ae** *(tabla 8, entrada 5).*

El crudo obtenido de la litiación y reacción con dióxido de carbono se disolvió en metanol (10 ml), se añadieron unas gotas de H_2SO_4 concentrado y se refluyó durante 1 hora. Entonces se añadió agua (10 ml), se saturó la disolución con cloruro de sodio y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (5x10 ml). La fase orgánica se lavó con disolución tampón neutra, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida (60 mm Hg). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) obteniendo el producto **24ae** con el rendimiento que figura en la tabla 8 y cuyos datos espectroscópicos se dan a continuación.

2-Ciclohexil-2-oxoacetato de metilo (**24ae**): R_f = 0'33 (hexano/acetato de etilo:9/1); ν (líquido) 1728 cm^{-1} (C=O, CO_2); δ_H 1'15-1'40, 1'65-1'95 (6H, 4H, respectivamente, 2m, $5xCH_2$), 3'04 (1H, m, CH), 3'86 (3H, s, CH_3); δ_C 25'2 (2C), 25'6, 27'4 (2C) ($5xCH_2$), 46'25 (CH), 52'65 (CH_3), 162'2 (CO_2), 197'15 (C=O); *m/z* 142 (M^+, 18%), 113 (16), 111 (12), 110 (16), 87 (76), 83 (52), 82 (21), 74 (38), 67 (21), 55(100).

3.2.4. Obtención de las hidroxicetonas **24aa** y **24ba**.

El crudo obtenido en las reacciones de litiación en condiciones Barbier (entradas 1 y 7 de la tabla 8) se dejó adsorbido en gel sílice (5 gramos) durante 12 horas. Se extrajó con éter y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) obteniendose los productos **24aa** y **24ba** con los rendimientos que se recogen en la tabla 8 (entradas 1 y 7). Sus datos espectroscópicos se detallan a continuación.

1-Ciclohexil-2-hidroxi-3,3-dimetil-1-butanona (**24aa**): R_f = 0.55 (hexano/acetato de etilo:7/3); ν (líquido) 3472 (OH), 1700 (C=O), 1111, 1076, 1055 cm^{-1} (CO); δ_H 0'98 [9H, s, $(CH_3)_3C$], 1'10-1'40, 1'50-1'90 (4H, 6H, respectivamente, 2 m, $5xCH_2$), 2'60 (1H, tt, *J* = 11'0, 3'05, C*H*CH_2), 3'19 (1H, d, *J* = 7'0, OH), 3'99 (1H, d, *J* = 7'0, C*H*OH); δ_C 26'3 [$(CH_3)_3C$], 25'0, 25'7, 26'1, 26'25 30'35 ($5xCH_2$), 36'05 [$(CH_3)_3C$], 49'9 (*C*HCH_2) 82'1 (CHOH), 216'85 (C=O); *m/z* 199 (M^++1, 0'3%), 198 (M^+, 0'1%), 142 (20), 112 (18), 95 (64), 87 (98), 83 (83), 69 (42), 57 (50), 55 (72), 45 (35) (Hallado: M^+, 198'1616. $C_{12}H_{22}O_2$ requiere 198'1620).

4-Hidroxi-2,5,5-trimetil-3-hexanona (**24ba**): R_f = 0'57 (hexano/acetato de etilo:7/3); ν (líquido) 3484 (OH), 1705 (C=O), 1120, 1095, 1077 cm^{-1} (CO); δ_H 0'98 [9H, s, $(CH_3)_3C$], 1'09, 1'12 [3H, 3H,

respectivamente, 2d, *J* = 4'88, 4'88, $(CH_3)_2CH$], 2'88 [1H, sept, *J* = 6'7, $(CH_3)_2CH$], 3'15 (1H, d, *J* = 7'9, OH), 4'02 (1H, d, *J* = 7'9, CHOH); δ_C 16'4, 19'9 [$(CH_3)_2C$], 25'75 [$(CH_3)_3C$], 35'95 [$(CH_3)_3C$], 39'55 [$(CH_3)_2CH$], 82'05 (CHOH), 217'85 (C=O); *m/z* 158 (M^+, 0'2%), 102 (40), 87 (100), 73 (17), 72 (22), 71 (24), 69 (54), 57 (56), 55 (15), 45 (53), 43 (83).

3.2.5. Obtención de las cetoamidas **24af** y **24bf**.

El crudo obtenido en la reacción de litiación (tabla 8, entradas 6 y 9) se disolvió en una mezcla de disolución de HCl 2M (10 ml) y THF (20 ml) a temperatura ambiente. Tras una hora de reacción se neutralizó con disolución de NaOH 3M y se saturó la fase acuosa con cloruro de sodio. Se extrajo con acetato de etilo (4x10 ml), se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida (60 mm Hg). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) obteniendo los productos **24af** y **24bf** con los rendimientos que figuran en la tabla 8 (entradas 6 y 9). Sus datos espectroscópicos se dan a continuación.

N,*2-Diciclohexil-2-oxoacetamida* (**24af**): R_f = 0.56 (hexano/acetato de etilo:7/3); ν (líquido) 3317 (NH), 1711 (C=O), 1653, 1530 cm^{-1} (NC=O); δ_H 1'10-1'50, 1'60-2'00 (10H, 10H, 2m, $10xCH_2$), 3'40 (1H, tt, *J* = 11'0, 3'0, CHCO), 3'65-3'80 (1H, m, CHNH), 6'81 (1H, s ancho, NH); δ_C 24'65 (2C), 25'35 (3C), 25'75, 28'1 (2C), 32'6 (2C) ($10xCH_2$), 43'25 (CHCO), 48'25 (CHN), 158'9 (NC=O), 201'95 (C=O); *m/z* 237 (M^+, 15%), 111 (20), 83 (100), 55 (60), 43 (11), 41 (49).

N-*Ciclohexil-3-metil-2-oxobutanamida* (**24bf**): R_f = 0.52 (hexano/acetato de etilo:7/3); ν (líquido) 3274 (NH), 1720 (C=O), 1673, 1650, 1530 cm^{-1} (NC=O); δ_H 1'13 (6H, d, *J* = 6'7, $2xCH_3$), 1'10-1'50, 1'60-2'00 (5H, 5H, 2m, $5xCH_2$), 3'62 [1H, sept, *J* = 6'7, $CH(CH_3)_2$], 3'70-3'80 (1H, m, CHNH), 6'87 (1H, s ancho, NH); δ_C 17'75 (2C, $2xCH_3$), 24'65 (2C), 25'35, 32'65 (2C) ($5xCH_2$), 33'9 (CHC), 48'25 (CHN), 158'8 (NC=O), 202'8 (C=O); *m/z* 197 (M^+, 20%), 126 (18), 83 (100), 71 (25), 55 (82), 43 (73).

1. Se han preparado éteres funcionalizados enantioméricamente puros por litiación catalizada por DTBB de clorometil éteres quirales y posterior reacción con electrófilos. Los clorometil éteres de partida se prepararon a partir de alcoholes enantioméricamente puros comercialmente asequibles.

2. Se ha puesto a punto un método para preparar equivalentes sintéticos de alcoholes primarios α-litiados, a través de litiación catalizada por DTBB de *N*-(1-cloroalquiloxicarbonil)pirrolidinas. Cuando se usaron como electrófilos compuestos carbonílicos se obtuvieron 1,2-dioles.

3. Se ha preparado un equivalente sintético de metilaminometillitio mediante litiación catalizada por DTBB de *N*-clorometil-*N*-metilcarbamato de *terc*-butilo. Esta metodología se ha aplicado a la síntesis de 1,2-aminoalcoholes usando compuestos carbonílicos como electrófilos.

4. Se han preparado equivalentes sintéticos de aniones acilo por litiación catalizada por DTBB de 1-cloroenaminas, preparadas a partir del cloruro de ácido correspondiente. Estos aniones sufren reacciones de acilación dando lugar a ácidos carboxílicos y derivados sustituidos por un grupo ceto en la posición α.

1. Mehotra, R. C.; Singh, A. *Organometallic Chemistry*; J. Wiley & Sons: New Delhi, 1991, p. 1.
2. Elschenbroich, C.; Salzer, A. *Organometallics*; VCH Verlagsgesellschaft: Weinheim, 1989, p. 1.
3. (a) Grignard, V. *Compt. Rend. Acad. Sci.* **1900**, *130*, 1322. (b) Grignard, V. *Compt. Rend. Acad. Sci.* **1904**, *138*, 1048.
4. Ziegler, K.; Colonius, H. *Ann.* **1930**, *479*, 135.
5. (a) *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl), 4ª Edn., Band 13/1; Thieme: Stuttgart, 1970. (b) Wakefield, B. J: *The Chemistry of Organolithium Compounds*; Pergamon: Oxford, 1974. (c) Wakefield, B. J. en *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Wilkinson, G., Ed.; Pergamon: Oxford, 1982, capítulo 44. (d) Bates, R. B.; Ogli, C.A. *Carbanion Chemistry*; Springer: Berlín, 1983. (e) Wakefield, B. J. *Organolithium Methods*; Academic Press: London, 1988. (f) Nájera, C.; Yus, M. *Trends in Organic Chemistry* **1991,** *2***,** 155.
6. Referencia 5e, capitulo 3.
7. (a) Wakefield, B. J. en *Comprehensive Organic Chemistry*; Barton, D.; Ollis, W. D., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1979, p. 944. (b) Negishi, E. I. *Organometallic in Organic Synthesis*; J. Wiley & Sons: New York, 1980, p. 96. (c) Referencia 5e, p. 38. (d) March, J. *Advanced Organic Chemistry*; J. Wiley & Sons: New York, 1992, p. 449.
8. Jones, R. G.; Gilman, H. *Org. React.* **1951**, *6*, 339.
9. (a) Seebach, D.; Neumann, H. *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 847. (b) Seebach, D.; Neumann, H. *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 2785.
10. Gilman, H.; Moron, J. W. *Org. React.* **1954**, *8*, 286. (b) Mallan, J. M.; Bebb, R. L. *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 693.
11. Beak, P.; Meyers, A. I. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 356.
12. (a) Schlenk, W.; Holtz, J. *Ver. Dtsch. Chem. Ges.* **1917**, *50*, 262. (b) Thoennes, D.; Weiss, E. *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 3157. (c) Barluenga, J.; Fañanas, F. J.; Yus, M.; Asensio, G. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2015. (d) Barluenga, J.; Fañanas, F. J.; Yus, M.; Asensio, G. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4798.
13. (a) Eisch, J. J. *Organometallic Synthesis*; Academic Press: New York, 1981, vol. 2, p. 91. (b) Referencia 13a, p. 95. (c) Para una revisión reciente, ver: Maercker, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 972.
14. Ver, por ejemplo: (a) Screttas, C. G.; Micha-Screttas, M. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1064. (b) Cohen, T.; Weisenfeld, R. B. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3601.
15. Shapiro, R. H. *Org. React.* **1976**, *23*, 405.
16. Ziegler, K.; Crömann, F.; Kleiner, H.; Schäfer, O. *Ann.* **1929**, *473*, 1.
17. Cintas, P. *Activated Metals in Organic Synthesis*; CRC Press: Boca Raton, 1993.
18. Kamienski, C. W.; Esmay, D. L. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1807. (b) Smith, W. N. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *82*, 1.
19. Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 164.
20. (a) Referencia 17. (b) Abdulla, R. F. *Aldrichimica Acta*, **1988**, *21*, 31.
21. Luche, J. L.; Damiano, J: C. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7926. (b) De Souza-Barboza J. C.; Petrier, J.; Luche, J. L. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1212.
22. (a) Fraenkel, G.; Ellis, S. H.; Dix, D. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1406. (b) Normant, H. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, 791.

23. Holy, N. L. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 243.
24. Eisch, J. J.; Kaska, W. C. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3745.
25. Freeman, P.K.; Hutchinson, L. L. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1924.
26. Szwarc, M. *Progr. Phys. Org. Chem.* **1968**, *6*, 323. *Chem. Abstr.* **1988**, *108*, 215127f.
27. Ver, por ejemplo: (a) Screttas, C. G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 752. (b) Zieger, H: E.; Angres, I.; Maresca, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8201. (c) Zieger, H: E.; Angres, I.; Mathisen, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2580. (d) Freeman, P.K.; Hutchinson, L. L. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1849. (e) Referencia 14a. (f) Referencia 25.
28. Pearce, D. J.; Richards, D. H.; Scilly, N. F. *J. Chem. Soc.*, Perkin *Trans 1* **1972**, 1655.
29. Rieke, R; Tzu-jung Li, P.; Uhm, S. T. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4323.
30. (a) Choi, H.; Pinkerton, A. A.; Fry, J. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 225. (b) Yus, M.; Ramón, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 398.
31. Yus, M. *Chem. Soc. Rev.*, **1996**, *25*, 155.
32. (a) Barbier, P. *C. R. Acad. Paris* **1899**, *128*, 110. (b) Para una revisión, ver: Blomberg, C.; Hartog, F. A. *Synthesis* **1977**, 18. (c) Blomberg, C. *The Barbier Reaction and Related One-Step Processes*; Springer-Verlag: Berlin, 1993.
33. Referencia 32c, capítulo 4.
34. Nájera, C.; Yus, M. *Trends in Organic Chemistry* **1991,** *2***,** 155.
35. Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 239.
36. (a) Still, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1481. (b) Still, W. C.; Mitra, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1927. (c) Corey, E. J.; Eckrich, T. M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3163. (d) Hutchinson, D. K.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4930. (e) Broka, C. A.; Lee, W. J.; Shen, T. J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1336. (f) Johnson, C. R.; Medich, J. R. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4131. (g) Linderman, R. J.; Mckencie, J. R. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *361*, 31. (h) Chan, P. C.-M.; Chong, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1985. (i) Tomooka, K.; Igarashi, T.; Watanabe, M.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5795.
37. (a) Cohen, T.; Matz, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6900. (b) Para una revisión ver: Cohen, T.; Bhupathy, M. *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 152. (c) Kruse, B.; Brücner, R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4425. (d) Rychinovky, S. D.; Skalizky, D. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4336.
38. Yeh, M. K. *J. Chem. Soc.*, Perkin *Trans 1* **1981**, 1652.
39. Corey, E. J.; Eckrich, T. M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3165.
40. (a) Guijarro, A.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3484. (b) Guijarro, A.; Mancheño, B. M.; Ortiz, J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1996**, *37*, 1643.
41. (a) Beak, P.; Carter, L. G. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2363.
42. (a) Barner, B. A.; Mani, R. S.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5413. (c) Guarnieri, W.; Grehl, M.; Hoppe, D. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1994**, *33*, 1734.
43. (a) Quintard, J.P.; Elissondo, B.; JousseaumeB. *Synthesis* **1984**, 495-498. (b) Pearson, W. H.; Szurd, D.P.; Harter, W. G.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 761. (c) Pearson, W.H.; Lindbeck, A. C.; *J. Org. Chem*. **1989**, *54*, 5651. (d) Pearson, W. H.; Lindbeck, A. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8546. (e) Burchat, A. F.; Chong, J. M.; Park, S. B.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 51. (f) Pearson, W. H.; Lindbeck, A. C.; Kampf, J. W. *J. Am. Chem. Soc*. **1993**, *115*, 2622. (g) Gawley, R. E.; Zhang, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7515. (h) Gawley, R. E.; Zhang, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *60*, 7515. (i) Pearson, W. H.; Mi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5441.

44. (a) Tsunoda, T.; Fujiwara, K.; Yamamoto, Y.; Ito, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1975. (b) Coldham, I.; Holman, S.; Lang-Anderson, M. M. S. *J. Chem. Soc.*, Perkin *Trans 1* **1997**, 1481.
45. (a) Lohmann, J. J.; Seebach, D.; Syfrig, M. A.; Yoshifuji, M.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1981**, *20*, 128. (b) Seebach, D.; Yoshifuji, M.; *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 643. (c) Wykypiel, W.; Lohmann, J.J.; Syfrig, M.A.; Yoshifuji, M. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1337. (d) Seebach, D.; Lohmann, J. J.; Syfrig, M. A.; Yoshifuji, M. Tetrahedron 1983, 39, 1963. (e) Seebach, D.; Huber, I. M. P.; Syfrig, M. A.; *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 1357.
46. (a) Meyers, A. I.; Gottlieb, L. *J. Org. Chem*. **1990**, *55*, 5659. (b) Meyers, A. I.; Shave T. T. J. *Org. Chem*. **1991**, *56*, 2751. (c) Meyers, A. I., Milot, G. *J. Org. Chem*. **1993**, *58*, 6538. (d) Guiles, J. W.; Meyers, A. I.; *J. Org. Chem*. **1991**, *56*, 6873. (e) Sanner, M. A.; *Tetrahedron Lett*. **1989**, *30*, 1909.
47. (a) Beak, P.; Lee, W. K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1197. (b) Beak, P.; Lee, W. K. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2578. (c) Beak, P.; Tum, E. K. *J. Org. Chem*. **1993**, *58*, 823. (d) Beak, P.; Lee, W. K. *J. Org. Chem*. **1993**, *58*, 1109. (e) Beak, P.; Kerrick, S. T.; Wu, S.; Chu, J. *J. Am. Chem. Soc*. **1994**, *116*, 3231. (f) Park, Y. S.; Boys, M. L.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3757.
48. Williams, R. M.; Kwast, E. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 451.
49. Braun, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 430.
50. (a) Schmidt, R. R.; Talbiersky, J.; Russegger, P. *Tetrahedron Lett*. **1979**, *20*, 4273. (b) Schmidt, R. R.; Talbiersky, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 204.
51. Schöllkopf, U.; Stafforst, R.; Jentsch, R. *Liebigs Ann. Chem.*, **1977**, 1167.
52. Meyers, A. I.; Edwards, P. D.; Bailey, T. R.; Jagdmann, J. *J. Org. Chem*. **1986**, *50*, 1019.
53. Schöllkopf, U; Kúppers, H. *Tetrahedron Lett*. **1964**, 1503.
54. Schöllkopf, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1970**, *9*, 763.
55. Guijarro, A.; Yus, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1643.
56. Shatzmiller, S.; Dolithzky, B. Z.; Bahar, E. *Liebigs Ann. Chem.*, **1991**, 375.
57. Guijarro, A.; Yus, M. *Tetrahedron Lett*. **1996**, *52*, 5593.
58. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* ; Ed.; John Wiley & Sons, 1ª Edn, 1995, p. 1128.
59. Coghlan, M. J.; Caley, B. A. *Tetrahedron Lett*. **1989**, *30*, 2033.
60. Smith, M. B.; Dembofsky, B. T.; Son, Y. C. *J. Org. Chem*. **1994**, *59*, 1719.
61. Kaiser, E.; Tam, J. P.; Kubiak, T.; Merrifield, R. B. *Tetrahedron Lett*. **1988**, *29*, 303.
62. Ghoosez, L.; George-Koch, I.; Patiny, L.; Houteky, P. B.; Nshimyumukiza, P.; Phan, T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9207.
63. Seebach, D.; Meyer, N. *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 1290.
64. Sao, T.; Kaneko, H.; Yamaguchi, S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3778.
65. Seebach, D.; Meyer, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, *88*, 484.
66. Shore, F. L.; Yuen, G. U. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3703.
67. Egri, G.; Baitz-Gacs, E.; Poppe, L. *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, *7*, 1437.
68. Beak, P.; McKinnie, B. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5213.
69. Kazenellenbogen, J. A.; Bowlus, S. B. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 627.
70. Hamon, D. P.; Massy-Westrop, R. A.; Pipithakul, T. *Aust. J. Chem.* **1974**, *27*, 2199; *Chem. Abstr.* **1975**, *82*, 31397g.
71. Tanino, K.; Shimizu, T.; Kuwahara, M.; Kuwajima, I. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2422.

72. Kislovets, R. M.; Kararanov, N. A.; Lapkin, I. I. *Izv. Vyssh. Vcheb. Zaved. Khim. Tekhnol.* **1968**, *11*, 666; *Chem. Abstr.* **1969**, *70*, 3408v.
73. Alonso, D. A.; Alonso, E.; Nájera C.; Ramón D.J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4835.
74. Coote, S. J.; Davies, S. G.; Middlemiss, D.; Nayler, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1989**, 2223.
75. Sawamura, M.; Hamashima, H.; Ito, Y. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5935.
76. Perveev, F. Y.; Demidova, V. N. *Zh. Obshch. Khim*. **1962**, *32*, 117.
77. Meyers, A. I.; Hoeve W. T. *J. Am. Chem. Soc*. **1980**, 102, 715.
78. Lubosch, W.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 102.

BIBLIOTECA VIRTUAL
MIGUEL DE CERVANTES

Nací en Elche (Alicante) el 22 de noviembre de 1970, donde resido actualmente.

Realicé los estudios de E.G.B. en el colegio Dama de Elche, y los de B.U.P. en el instituto de Carrús de la misma localidad.

Entre los cursos 88-89 y 93-94 realicé los estudios correspondientes a la Licenciatura de Ciencias Químicas de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Alicante.

En julio de 1994 me incorporé al Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Alicante, donde realicé mi Tesis de Licenciatura, la cual defendí en junio de 1995 y por la que recibí la calificación de Sobresaliente.

BIBLIOTECA VIRTUAL

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

Entre Octubre de 1995 y septiembre de 1996 disfruté de una Beca de Colaboración Docente concedida por el Ministerio de Educación y Ciencia. Desde Octubre de 1996 hasta Febrero de 1998 ocupé una plaza de Ayudante de Escuela Universitaria, que en Febrero de 1998 se transformó en Ayudantía de Facultad, ejerciendo mi labor investigadora y docente en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Alicante.

PROLOGO I

RESUMEN III

INTRODUCCION 1

I. ANTECEDENTES 3

1. INTRODUCCION.....5

2. METODOS DE PREPARACION DE ORGANOLITICOS 6
2.1. Preparación a partir de haluros de alquilo.....6
2.1.1. Por reacción con litio metálico 6
2.1.2. Por intercambio halógeno-litio.....6
2.2. Metalación.....7
2.3. Transmetalación. 8
2.4. Preparación a partir de éteres y tioéteres.....8
2.5. Otros métodos 9

3. METODOS DE ACTIVACION DE LITIO METALICO.....9
3.1. Activación por otro metal.....10
3.2. Irradiación con ultrasonidos.....10
3.3. Activación por disolventes 10
3.4. Transportadores de electrones.....10

4. CARACTERISTICAS Y PROPIEDADES DE LOS COMPUESTOS AROMATICOS 11

5. ARENOS COMO CATALIZADORES 13

6. LITIACION EN CONDICIONES BARBIER 14
7. REACTIVOS ORGANOLITICOS FUNCIONALIZADOS.....16
7.1. Aspectos generales.....16
7.2. Compuestos organolíticos α-funcionalizados.....17
7.2.1. Compuestos organolíticos α-oxigenados.....17
7.2.2. Compuestos organolíticos α-nitrogenados 18

II. DISCUSION DE RESULTADOS 21

CAPITULO I:

Preparación de compuestos organolíticos α-oxigenados 23

1. Síntesis y reactividad de litiometil éteres enantiomericamente puros 23

2. Litiación catalizada por DTBB de *N*-(1-cloroalquiloxicarbonil)-pirrolidina.Obtención de 1,2-dioles. 29

CAPITULO II:

Preparación de compuestos organolíticos α-nitrogenados 35

1. Litiación catalizada por DTBB de *N*-clorometil-*N*-metil carbamato de *t*-butilo. Sintesis de 1,2-aminoalcoholes 35

2. Síntesis de un equivalente acilaniónico mediante litiación catalizada por DTBB de 1-cloroenaminas 41

III. EXPERIMENTAL 47

1. GENERAL 49

1.1. Disolventes y reactivos 49

1.2. Instrumentación 49

1.3. Cromatografía 50

2. PARTE EXPERIMENTAL DEL CAPITULO I 51

2.1. Síntesis y reactividad de litiometil éteres enantiomericamente puros 51

2.1.1. Preparación de los éteres clorometílicos de partida **1** 51

2.1.2. Litiación catalizada por DTBB de los éteres **1** (método A). Aislamiento de los compuestos **2a-b** 52

2.1.3. Litiación catalizada por DTBB de los éteres **1** (método B). Aislamiento de los compuestos **2c-g** 53

2.1.4. Preparación del éter (-)-**4** 56

2.1.5. Litiación catalizada por DTBB de (-)-**4** (esquema 3). Obtención de los productos (-)-**5** 57

2.2. Litiación catalizada por DTBB de *N*-(1-cloroalquiloxicarbonil)-pirrolidina.Obtención de 1,2-dioles. 60

2.2.1. Preparación de los compuestos **7b** y **7c** 60

2.2.2. Litiación catalizada por DTBB de **7b** y **7c** por el método Secuencial. Obtención de los productos **11** 61

2.2.3. Litiación catalizada por DTBB de **7b** y **7c** en condiciones Barbier. Aislamiento de los productos **8b** y **8c** 62

2.2.4. Hidrólisis de los carbamatos **8**. Obtención de los dioles **9** 66

3. PARTE EXPERIMENTAL DEL CAPITULO II 70

3.1. Litiación catalizada por DTBB de *N*-clorometil-*N*-metil carbamato de *t*-butilo. Sintesis de 1,2-aminoalcoholes 70
3.1.1. Preparación de *N*-clorometil-*N*-metil carbamato de *t*-butilo, **15**.... 70
3.1.2. Litiación catalizada por DTBB de **15** (método secuencial)..... 71
3.1.3. Litiación catalizada por DTBB de **15** (método Barbier). Aislamiento de los productos **18** 71
3.1.4. Desprotección de los hidroxicarbamatos **18**. Obtención de 1,2-aminoalcoholes
3.1.4.1. Método I 76
3.1.4.2. Método II 79

3.2. Preparación de 1-dialquilamino-1-alquenillitio por litiación catalizada por DTBB de 1-cloroenaminas. 80
3.2.1 Preparación de las 1-cloroenaminas **21**. 80
3.2.2 Litiación catalizada por DTBB de las 1-cloroenaminas **21** en condiciones Barbier. Obtención de los productos **23aa**, **23ba** y **25ab** (esquema 9). 81
3.2.3. Litiación catalizada por DTBB de las 1-cloroenaminas **21**. Obtención de los productos **23ac-d** y **23bc** 82
3.2.3. Esterifiación del cetoácido **23ae** 84
3.2.4. Obtención de las hidroxicetonas **24aa** y **24ba**..... 84
3.2.5. Obtención de las cetoamidas **24af** y **24bf**..... 85

IV. CONCLUSIONES 89

V. BIBLIOGRAFIA..... 93

VI. BIOGRAFIA..... 101

INDICE..... 105