



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Esta tesis doctoral contiene un índice que enlaza a cada uno de los capítulos de la misma.

Existen asimismo botones de retorno al índice al principio y final de cada uno de los capítulos.

[Ir directamente al índice](#)

Para una correcta visualización del texto es necesaria la versión de [Adobe Acrobat Reader 7.0](#) o posteriores

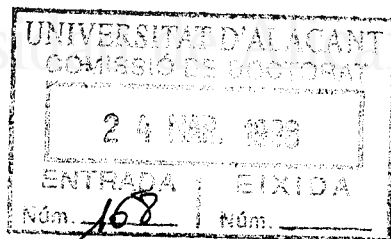
Aquesta tesi doctoral conté un índex que enllaça a cadascun dels capítols. Existeixen així mateix botons de retorn a l'índex al principi i final de cadascun dels capítols .

[Anar directament a l'índex](#)

Per a una correcta visualització del text és necessària la versió d' [Adobe Acrobat Reader 7.0](#) o posteriors.

UNIVERSIDAD DE ALICANTE FACULTAD DE CIENCIAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA



Obtención de Compuestos Organolíticos mediante Litiación Catalizada por un Areno: Aplicaciones en Síntesis Orgánica

Memoria que para optar al grado
de Doctora en Ciencias Químicas
presenta la licenciada:

EMMA ALONSO MORENO

Alicante, mayo, 1998.

Los Directores

MIGUEL YUS ASTIZ

DIEGO J. RAMÓN DANGLA



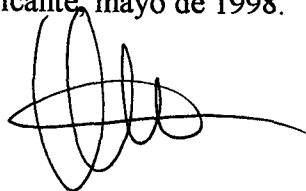
MIGUEL YUS ASTIZ, Director del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Alicante,

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

CERTIFICO:

Que la presente memoria titulada "Obtención de Compuestos Organolíticos mediante Litiación catalizada por un Areno: Aplicaciones Sintéticas", presentada por Dña. Emma Alonso Moreno para aspirar al grado de Doctora en Ciencias Químicas, ha sido realizada en este Departamento bajo mi dirección y la del Dr. Diego J. Ramón Dangla

Alicante, mayo de 1998.



Miguel Yus Astiz.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

PROLOGO

Prólogo

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

- a) Preparación de organolíticos a partir de derivados de azufre como sulfóxidos triflatos y triflamidas:

Alonso, E.; Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2699-2708

Alonso, E.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14341-14348

- b) Preparación y aplicación en síntesis de organolíticos obtenidos a partir de alcoholes y sus derivados sililados:

Alonso, E.; Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11457-11464

Alonso, E.; Ramón, D. J.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *63*, 417-421

- c) Aplicación de la litación catalizada por naftaleno a la desprotección reductora de alcoholes, aminas y amidas:

Alonso, E.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14355-14368

- d) Obtención de organolíticos α -nitrogenados por desulfonación de α -aminas o α -amidometil sulfonas:

Alonso, E.; Alonso, D. A.; Nájera, C.; Yus, M. *Synlett* **1997**, 491-492

Alonso, E.; Alonso, D. A.; Nájera, C.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1997**, *52*, 14341-14348

- e) Obtención de reactivos de imidoil-litio por litación catalizada por naftaleno:

Alonso, E.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8903-8906

- f) Obtención de homoenolatos de litio no enmascarados por reducción de los correspondientes sistemas α - β -insaturados:

Alonso, E.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2641-2652

- g) Obtención de homoenolatos y tetraquishomoenolatos de litio enmascarados por intercambio cloro-litio:

Alonso, E.; Ramón, D. J.; Yus, M. *An. Quim. Int. Ed.* **1998**, *94*, 56-61



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

RESUMEN/SUMMARY

En la presente memoria se describe la preparación y la reactividad de distintos compuestos organolíticos con o sin funcionalidad mediante metalación con litio en polvo catalizada por una cantidad catalítica de un areno, principalmente naftaleno y 4,4'-di-*terc*-butilbifenilo, partiendo de sustratos tanto clorados como no clorados.

En el primer capítulo, se estudia la ruptura reductora del enlace carbono-azufre en alquil fenilsulfóxidos, carbono-oxígeno en triflatos de alquilo, alil y bencil silil éteres, y del enlace carbono-nitrógeno en triflamidas alílicas o bencílicas conduciendo a la formación de alquil alil y bencil-litio. De esta manera se han podido preparar reactivos como alil o bencil-litio, difíciles de generar por los métodos convencionales. Puesto que los precursores de la mayor parte de los materiales de partida son alcoholes o aminas, nos encontramos ante una nueva metodología para transformar, de forma indirecta, alcoholes o aminas en reactivos organolíticos. La ruptura reductora de bencil silil éteres se ha conseguido aplicar a la síntesis de resorcinoles 5-sustituídos, los cuales poseen propiedades biológicas importantes. Por otra parte, diferentes alcoholes, amidas y aminas protegidas, han sido desprotegidas de forma reductora, bajo condiciones muy suaves de reacción, y en muchos casos de manera quimioselectiva.

En el segundo capítulo se describe la preparación de organolíticos α -nitrogenados mediante desulfonilación reductora de α -aminometil y α -amidometil sulfonas. También se describe un nuevo método para la preparación intermedios imidoil-litio, los cuales son equivalentes sintéticos del intermedio acil-litio, mediante litación catalizada por naftaleno a partir de sustratos clorados. Además se ha preparado homoenolatos de litio β -arílicos mediante litación catalizada por naftaleno de cetonas o ésteres α - β -insaturados. Estos intermedios han sido convenientemente transformados en tetrahidrofuranos o lactonas. Por otra parte también se ha llevado a cabo la preparación de hidroxicetonas biológicamente activas y sistemas análogos mediante γ -enolatos de litio enmascarados y ω -enolatos generados mediante litación catalizada por naftaleno por intercambio cloro-litio.

Summary

The preparation and reactivity of general organolithium compounds with or without functionality, by lithiation with lithium powder and a catalytic amount of an arene (mainly naphthalene or 4,4'-di-*tert*-butylbiphenyl) is described, starting materials being chlorinated and non chlorinated compounds.

In the first chapter, the reductive cleavage of carbon-sulfur bond in phenylalkyl sulfoxides, carbon-oxygen bond in alkyl triflates or allyl and benzyl silil ethers and carbon-nitrogen bond in allyl or benzyl triflamides leads to the corresponding alkyl, allyl and benzyl lithium reagents. In this way, allyl and benzyl lithium, which generation is difficult by other means, have been prepared. These procedures are new pathways for transforming indirectly alcohols and amines into organolithium compounds, through their corresponding derivatives. The reductive cleavage of benzyl silil ethers have been applied to the synthesis of biologically interesting family of 5-substituted resorcinols. On the other hand, different protected alcohols, amines and amides have been reductively deprotected under very mild reaction conditions in a chemoselective manner.

In the second chapter, the preparation of α -nitrogenated organolithium intermediates by reductive desulfonylation of α -aminomethyl and α -amidomethyl sulfones is described. We have developed a new method to prepare imidoyllithium intermediates, which are adequate acyl lithium synthetic equivalents, by a naphthalene catalysed chlorine-lithium exchanged. In addition, we prepared β -aryl substituted lithium homoenolates by direct catalysed lithiation of β -aryl substituted α - β -unsaturated ketones or esters. These intermediates have been conveniently transformed to tetrahydrofurans or lactones. Preparation of biologically active hydroxy ketones and analogous systems through masked lithium γ -enolates and ω -enolates, generated by a naphthalene catalysed lithiation by interchange chloride-lithium is also reported.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

INTRODUCCION



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Introducción

En el actual Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Alicante se viene investigando desde octubre de 1988 sobre la preparación y aplicación en síntesis orgánica de compuestos organolíticos funcionalizados no estabilizados.

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 tanto en el campo industrial como en el campo biológico.

En la presente memoria se aborda la preparación de diferentes sistemas organolíticos funcionalizados, utilizando un nuevo método de litiación, desarrollado en nuestro departamento, que emplea cantidades catalíticas de un areno como transportador de electrones. Así como la utilización de nuevos e inusuales materiales de partida para la obtención de compuestos organolíticos no funcionalizados utilizando el método expuesto anteriormente expuesto de litiación.

Siguiendo la metodología anteriormente indicada se han preparado derivados organolíticos α , γ y ε -funcionalizados a partir tanto de sistemas no clorados como clorados.

Lo que antecede puede justificar el orden expositivo que sigue:

I. ANTECEDENTES

II. RESULTADOS Y DISCUSION

CAPITULO I. Compuestos organolíticos no funcionalizados a partir de sistemas no clorados y desprotección reductora.

CAPITULO II. Compuestos organolíticos funcionalizados.

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).



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

I. ANTECEDENTES



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

INTRODUCCION

Un compuesto organometálico se define como aquél en el que existe al menos un enlace directo carbono-metal, donde el sufijo metálico se aplica en general a todos aquellos elementos cuya electronegatividad sea inferior a la del carbono. Esto permite considerar metales a todos aquellos elementos excepto a los gases nobles, halógenos, hidrógeno, nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre.

Dependiendo de la naturaleza del elemento metálico se pueden establecer dos grandes grupos:

- a) organometálicos de los grupos principales en los que el enlace carbono-metal puede ser iónico o covalente, siendo preferentemente de tipo σ .
- b) organometálicos derivados de los metales de transición donde el enlace carbono-metal puede ser tanto σ como π .

La diferencia fundamental entre los dos grupos se establece en la posibilidad de los metales de transición de utilizar orbitales *d* de baja energía en el enlace con el átomo de carbono, dando lugar a un nuevo tipo de enlace de gran importancia tanto teórica como práctica. A modo de generalización se ha establecido 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.

De acuerdo con estas definiciones, el primer compuesto organometálico fue la tetrametildiarsina (*cacodilo*) aislada en 1760 por *Cadet de Glassicourt*¹ aunque no fue caracterizada hasta 1842 por *R. Bunsen*. En el campo de los organometálicos de transición se reconocen los compuestos $[\text{PtCl}_2(\text{C}_2\text{H}_4)]_2$ y $\text{K}[\text{PtCl}_3(\text{C}_2\text{H}_4)]$ como los primeros compuestos aislados en 1827 y 1831, respectivamente, por *W. C. Zeise*.¹ No obstante el comienzo real de la química de los organometálicos de los grupos principales data de 1849, cuando *E. Frankland* sintetizó dietilzinc mientras intentaba la preparación del radical etilo. Más tarde extendió sus estudios a otros elementos² tales como Sn, Hg, B, Cd, Li y Bi entre otros. A finales del siglo XIX, *P. Barbier* introdujo el Mg en lugar del Zn en las reacciones con los ioduros de alquilo² y fue su discípulo *V.*

Grignard, quien estudió con más detalle los haluros de alquilmagnesio, impulsando su desarrollo junto a su principal discípulo *H. Normant*.

Fue así como en 1900 aparecieron los compuestos organomagnesianos conocidos también como reactivos de Grignard³ de gran versatilidad en síntesis orgánica y por ello ampliamente utilizados hasta mediados de este siglo. A partir de esta época comenzaron a estudiarse organometálicos con otros metales como Li, Al, Na, etc., destacando notablemente los compuestos organolíticos. Éstos fueron descubiertos por *W. Schlenk*^{1b} y *J. Holtz* en 1917, pero su verdadero impulso no comenzó hasta que *K. Ziegler* puso a punto un método para la preparación de alquillitios.⁴ Poco a poco los organolíticos fueron desplazando a los organomagnesianos dada su mayor reactividad y su uso se extendió ampliamente tanto en el campo sintético como en el industrial. Desde entonces la química organometálica ha evolucionado a gran velocidad, algunos de sus hitos se pasarán a enumerar.

El acontecimiento más relevante a principios de los años 50 que revolucionó la química organometálica de los metales de transición fue la caracterización del dicitoclopentadienilhierro $\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_5)_2$ bautizado en 1952 como “ferroceno”,¹ estudiado en principio por *G. Wilkinson*⁵ y que provocó gran controversia por su nueva estructura tipo sandwich. El uso más notable de compuestos organometálicos es como catalizador en la polimerización del etileno y otros hidrocarburos que fue desarrollado en 1953 por *K. Ziegler*,^{1b} estudios por los que diez años más tarde fue galardonado con el premio Nobel de Química junto a *G. Natta*. La investigación sobre los metales de transición como catalizadores de diferentes procesos ha sido muy estudiada destacando por su amplio uso el catalizador de *G. Wilkinson*⁶ (complejo de Rh-fosfina) desarrollado en la década de los 70. Posteriormente el estudio sobre catálisis asimétrica desplaza su interés sobre los organometálicos, uno de los trabajos pioneros fue de *H. B. Kagan*⁷ en 1972 que utilizó un catalizador de Rh (I) con difosfinas quirales en la hidrogenación asimétrica de ácidos acilaminoacrílicos. También de gran importancia en este campo fue la epoxidación asimétrica de alcoholes alílicos con derivados de titanio y tartrato desarrollada por *B. Sharpless*⁸ a principio de los 80.

Desde entonces hasta la actualidad se han sucedido muchos métodos dentro de este campo que pretenden alcanzar la máxima enantioselectividad en muchas de las reacciones orgánicas conocidas, y en la resolución de mezclas racémicas, teniendo

como protagonistas principales a los metales de transición. Uno de los más recientes ejemplos es la resolución cinética de epóxidos en agua promovida por sales de Cosalen desarrollada por *E. N. Jacobsen*⁹ en 1997. Desde un punto de vista más académico, *G. H. Robinson*¹⁰ ya forma parte de la historia reciente de la química organometálica por la caracterización del primer compuesto con triple enlace Ga-Ga (*galino*).

Paralelamente hemos de subrayar, por su utilización en esta memoria el descubrimiento del primer anión radical aromático llevado a cabo por *M. Berthelot*,¹¹ si bien no fue corroborada su naturaleza iónica hasta casi 70 años después.¹² También es de fundamental interés destacar que fue *J. J. Eisch*¹³ en 1963 el pionero en utilizar en síntesis orgánica una mezcla de litio y una cantidad catalítica de un areno, en concreto bifenilo. *K. H. J. Buschow* y *G. J. Hoijtink*¹⁴ caracterizaron por vez primera el dianión de naftalenuro de litio. Estos eventos pueden considerarse como muy destacados por ser los primeros pasos en el desarrollo del nuevo método que implica la utilización de un areno como transportador de electrones desde la superficie del cristal de litio hasta el sustrato adecuado (Figura I).

Como hemos visto los compuestos organolíticos presentan una gran reactividad fundamentalmente debido a la polarización del enlace C-Li, resultando en este sentido sintones adecuados para introducir unidades estructurales carbonadas cuando reaccionan con agentes electrofílicos. Otra aplicación sintética importante de los organolíticos es su comportamiento como bases muy fuertes en las reacciones de desprotonación. Se pasará a considerar a continuación los métodos más usados en su obtención.¹⁵

1. MÉTODOS DE PREPARACION DE ORGANOLITICOS.

Se pueden distinguir dos grandes grupos:

- métodos reductores que implican el uso de litio metálico
- métodos de interconversión que emplean otros organolíticos como sustratos de partida.

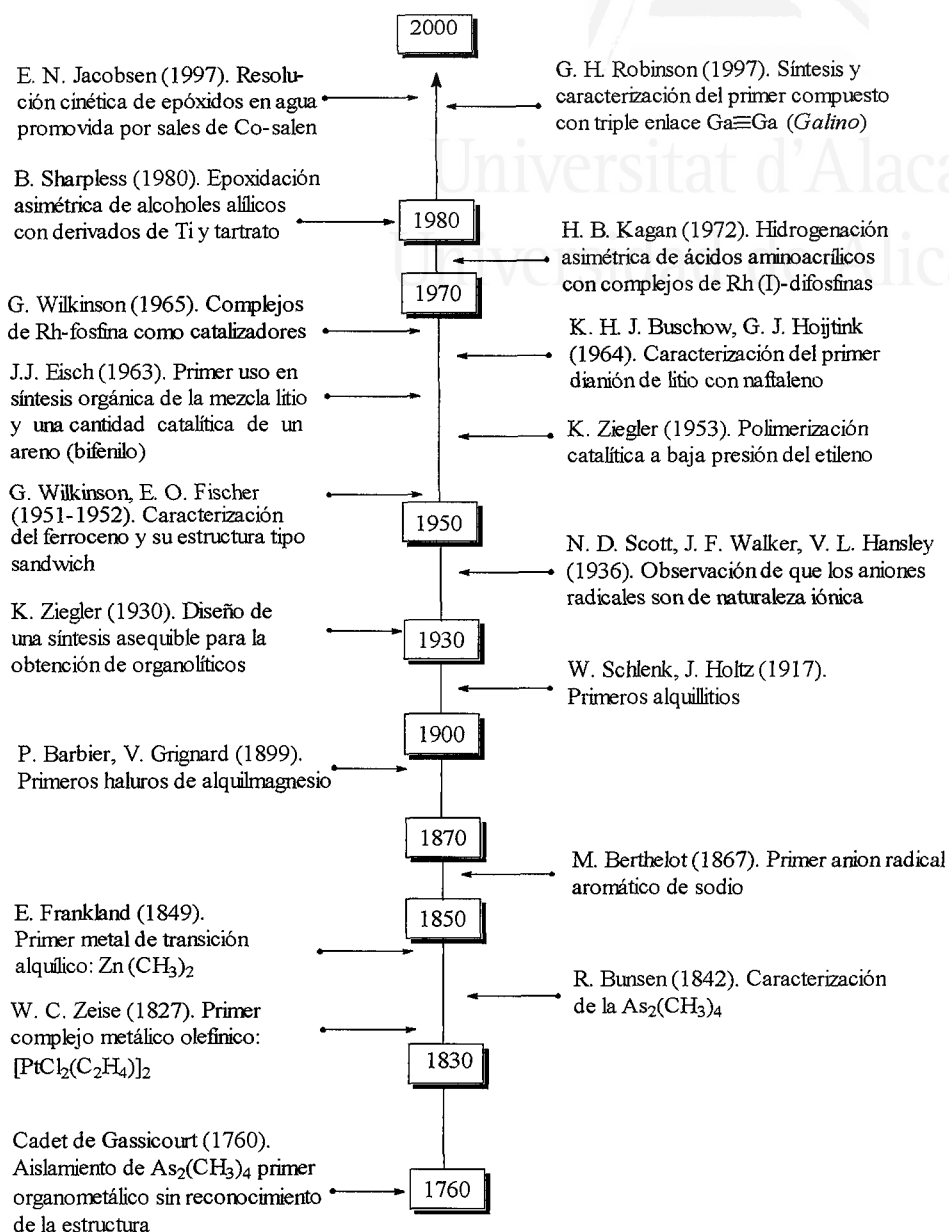
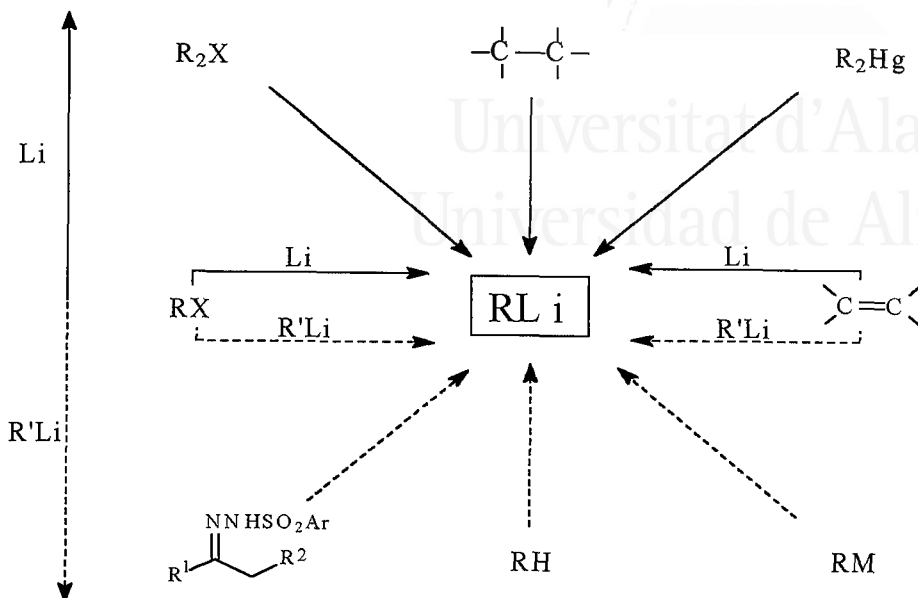


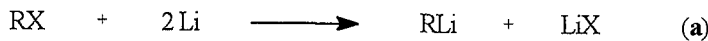
Figura 1

En el Esquema 1 se recogen los métodos más ampliamente utilizados pertenecientes a ambos grupos.



Esquema I

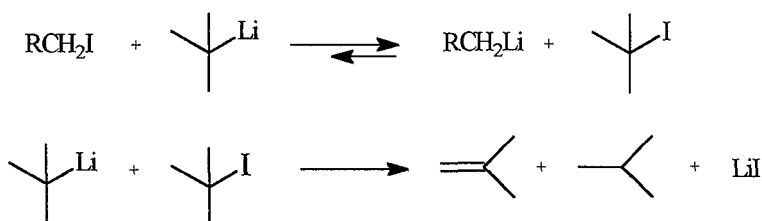
Los haluros orgánicos son sustratos de partida adecuados para ambos métodos, pero con algunos matices que marcan diferencias importantes. Cuando se emplea litio metálico (Ecuación a), los cloruros son los precursores más adecuados debido a la susceptibilidad de los bromuros y yoduros a sufrir acoplamiento tipo Wurtz,¹⁶ si bien no suelen utilizarse los correspondientes cloruros para generar alil y bencil-litio, pues se obtienen casi exclusivamente los productos de acoplamiento del tipo anteriormente citado.



En contraste con el segundo método, que emplea un organolítico previamente generado, los cloruros no ofrecen resultados satisfactorios; siendo la reacción sintéticamente útil tan sólo con bromuros y yoduros (Ecuación b).

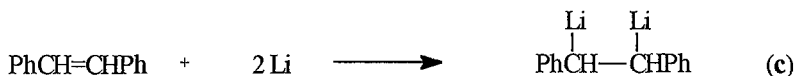


Este proceso es un equilibrio que se desplaza hacia el lado que conduce al compuesto organolítico con mayor capacidad para estabilizar la carga negativa. Es por tanto un método útil para la generación de 1-alquenil y aril-litio por reacción de los correspondientes haluros con *n*-butil-litio. Bajo ciertas condiciones puede surgir el problema de acoplamiento tipo Wurtz entre el organolítico formado y el haluro de partida como puede ser, en general, al elevar la temperatura: Si bien esta reacción secundaria se ha evitado utilizando 2 equivalentes de *t*-butil-litio¹⁷ como organolítico previamente generado (RLi, Ecuación b). De esta forma el segundo equivalente reacciona rápidamente con el haluro de *t*-butilo formado obteniéndose isobuteno y haluro de litio como subproductos y evitándose así el acoplamiento tipo Wurtz (Esquema II).

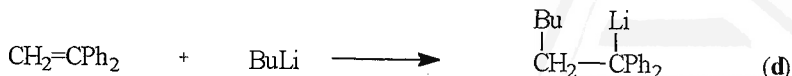


Esquema II

Otra alternativa común es el empleo de alquenos como sustratos de partida. El único requerimiento es que dichos alquenos posean en posiciones apropiadas grupos capaces de estabilizar la carga negativa como es el caso del estilbeno,¹⁸ que da el dianión correspondiente cuando reacciona con litio metálico, esta reacción se conoce como adición de Schlenk (Ecuación c), o el 1,1-difeniletileno al que se adiciona *n*-butil-litio conduciendo al compuesto que soporta el átomo de litio en la posición doblemente bencílica,¹⁹ reacción conocida como adición de Ziegler (Ecuación d).



Antecedentes Bibliográficos



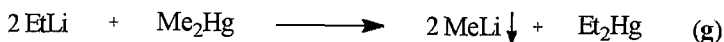
Otro proceso importante para la obtención de organolíticos es el conocido como transmetalación, método que permite obtener los citados compuestos usando tanto litio metálico como un organolítico previamente formado. En el primero de los casos la reacción está limitada al empleo de dialquil²⁰ o diarilmercurio, como se indica en la Ecuación e. Este método tiene la ventaja de que permite preparar una disolución de un organolítico libre de halógenos y de cualquier tipo de sales; además muchos mercuriales del tipo R_2Hg son fácilmente asequibles y la naturaleza líquida del mercurio favorece la separación de los productos de reacción. A pesar de ser un equilibrio, éste se desplaza fácilmente hacia la derecha debido a la mayor reactividad de los organolíticos que se generan.



Sin embargo, cuando se produce el intercambio entre un organolítico y un organometálico, la reacción puede ampliarse al empleo no sólo de organomercuriales sino también de organoestannanos como sustratos de partida (Ecuación f).



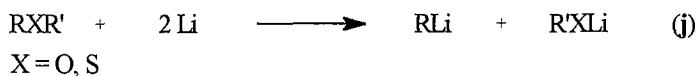
Aunque la anterior reacción también es un equilibrio, en general, se puede desplazar en la dirección donde está el compuesto que contiene la estructura orgánica capaz de estabilizar mejor la carga negativa junto al metal más electropositivo. Sin embargo, en ocasiones el curso de la reacción está influenciado por la insolubilidad de alguno de los productos en el disolvente utilizado. Así por ejemplo, el intercambio entre etil-litio y dimetilmercurio se utiliza en la preparación de metil-litio en benceno o en éter, el cual es insoluble y precipita²¹ (Ecuación g).



Este método también se ha mostrado útil para la preparación de organolíticos de difícil acceso por otras vías de síntesis, tales como alil-litio o vinil-litio partiendo de los correspondientes derivados de Sn^{22} (Ecuaciones h e i).



Entre los métodos que emplean litio metálico destacan aquéllos que producen la ruptura de éteres y tioéteres. La ruptura de éteres está muy restringida y en general se limita a la preparación de alil y bencil-litio partiendo de los éteres alílicos y bencílicos correspondientes²³ (Ecuación j). Más versátil resulta la ruptura reductora de tioéteres usando litio metálico o litio-arenos.²⁴



Por último hay que destacar la ruptura de enlaces carbono-carbono, si bien sólo se da en hidrocarburos que tengan enlaces particularmente débiles conduciendo a la formación de dos compuestos organolíticos²⁵ (Ecuación k).



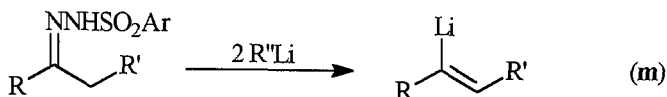
Entre los métodos pertenecientes al segundo grupo, es decir, los que implican la existencia previa de otro organolítico hay que destacar el intercambio hidrógeno-litio o metalación representado en la Ecuación l. El requerimiento principal para que la reacción tenga lugar es que en el sistema a litiar haya un hidrógeno más ácido que en el alcano que resulta de la reacción. Por este motivo se han litiado compuestos con hidrógenos unidos a un carbono sp² (aromáticos o vinílicos) y también aquéllos que, aun con hibridación sp³, soportan en la posición contigua algún sustituyente capaz de estabilizar la carga negativa adyacente, haciendo al hidrógeno lo suficientemente ácido. Cuando el hidrógeno a intercambiar es aromático se requiere la presencia de un grupo activante en posición *orto*,²⁶ que facilite la aproximación del organolítico hacia la posición de metalación por coordinación entre algún átomo del grupo con orbitales no

Antecedentes Bibliográficos

enlazantes llenos y el metal. Esto se denomina efecto CIPE²⁷ o efecto de polarización por complejación intramolecular.



Finalmente hay que mencionar, dentro de este segundo grupo la reacción de Shapiro²⁸ que tiene lugar entre arilsulfonilhidrazonas con un exceso de organolítico, siendo un método versátil para generar compuestos 1-alquénil-litio (Ecuación m).



2. MÉTODOS PARA LA ACTIVACION DE METALES

Después de repasar detalladamente los métodos de generación de organolíticos hay que hacer notar que el método que emplea litio metálico es uno de los más utilizados. Sin embargo, cuando el organolítico a preparar sólo es estable a bajas temperaturas (por ejemplo si debe soportar cierta funcionalidad) el litio metálico puede no ser suficientemente reactivo y es posible que la litiación no tenga lugar. En estos casos suelen utilizarse especies activadas del mismo. Existen numerosas técnicas para la activación de litio metálico. Algunas de ellas se basan en la creación de imperfecciones en la superficie del metal, como las parejas intermetálicas, o en mantener limpia la superficie del mismo, como en el caso de activación por ultrasonidos. Otros métodos como la creación de compuestos metal-grafito, el uso de determinados disolventes o la utilización de arenos, tiene como objetivo aumentar la solubilidad del metal o de alguna especie reactiva de éste. Menos utilizado por su amplio coste y menor versatilidad es la vaporización y condensación del metal. Todos estos métodos se detallarán a continuación.

2.1. Activación por otro metal.

Por lo tanto una manera de aumentar su reactividad es la adición de pequeñas cantidades de otro metal capaz de crear una mayor densidad de dislocaciones reactivas

en la superficie y disminuyendo la pasivación. La importancia de estos sistemas se descubrió gracias a las observaciones experimentales de *C. W. Kamienski* y *D. L. Esmay*²⁹ que constataron que el litio metálico conteniendo menos de un 0,005% de sodio no reaccionaba por completo con *p*-bromo-*N,N*-dimetilanimilina, sin embargo al aumentar la cantidad de sodio presente en el litio a un 0,02% los rendimientos de esta reacción eran excelentes.

2.2. Activación por ultrasonidos.

La sonicación,³⁰ debido al fenómeno de cavitación, crea y expone nuevas superficies limpias a los reactivos. De este modo pueden crearse metales finamente divididos por el efecto de los ultrasonidos aumentando el área efectiva para la reacción y minimizando el tamaño de partícula. En este sentido la sonicación es comparable a la activación química por reactivos o disolventes que actúan limpiando la superficie del metal de posibles especies contaminantes y promoviendo la actividad del mismo. Así por ejemplo, la superficie del litio puede ser profundamente afectada por los ultrasonidos dando lugar a la creación continua de nuevos sitios activos de iniciación para la reacción, hecho que ha sido claramente demostrado por microscopía electrónica.³¹ Una prueba de esto es la verificación de que los ultrasonidos aceleran de manera importante los procesos de transferencia electrónica de un electrón³² (mecanismo SET) desde el metal hasta el sustrato.

2.3. Activación por disolventes.

El principio de activación de algunos disolventes orgánicos que limpian la superficie del metal, es muy parecida a la de los ultrasonidos. El disolvente aprótico HMPA es capaz de disolver al litio dando disoluciones de color azul³³ de concentración superior a 1M, las cuales son estables durante varias horas, de este modo pueden obtenerse disoluciones de organolíticos muy reactivos en este disolvente.

2.4. Técnicas de vaporización de metales-cocondensación.

Se basa en la suposición de que los metales alcanzan su máxima reactividad cuando se distribuyen de manera monoatómica, y esto se logra principalmente después de la vaporización.³⁴ Sin embargo pueden producirse dimerizaciones parciales y

oligomerizaciones de los átomos a clusters cuando precipitan estos vapores en matrices de gases nobles.² El vapor generado es condensado a baja temperatura en el disolvente adecuado y entonces se lleva a cabo la reacción deseada con la suspensión resultante. El litio puede vaporizarse a temperaturas inferiores a 1000°C en alto vacío, conociéndose ejemplos en los que ha sido condensado con vapores de acetileno formando organolíticos del tipo $\text{Li}(\text{CH}\equiv\text{CH})$ y $\text{Li}_2(\text{HC}\equiv\text{CH})$. No obstante este método no es muy versátil y resulta costoso debido a las altas temperaturas que se requieren en la vaporización.

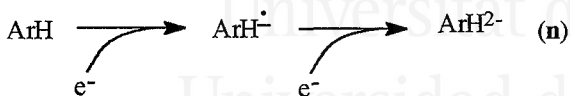
2.5. Reactivos metal-grafito.

El grafito no sólo sirve como simple portador de reactivos, sino que es capaz de intercalar átomos o moléculas entre sus capas las cuales están unidas sólo por fuerzas débiles de Van der Waals. Varias estructuras que contienen litio han sido preparadas,³⁵ siendo estos compuestos altamente reactivos, pirofóricos y muy sensibles a la humedad (reaccionan de modo explosivo con H_2O). Sin embargo estos compuestos son estables en disolventes etéreos tales como THF o dietil éter bajo atmósfera de argón. Entre las principales desventajas de este método hay que señalar que en ocasiones algunos intermedios o incluso los productos de reacción pueden intercalarse entre las láminas de grafito, el carácter heterogéneo de estos reactivos también dificulta la reproducibilidad de los resultados.

2. CARACTERISTICAS Y PROPIEDADES DE LOS COMPUESTOS AROMATICOS.

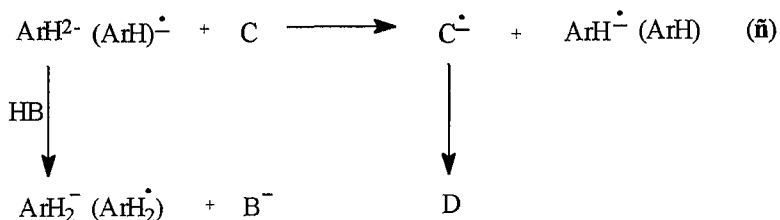
Se ha descrito que los arenos pueden servir, al igual que otros reactivos, para crear distintos centros "activos" en el proceso de metalación, dando lugar así a nuevas imperfecciones en el cristal y deslizar en parte a algunos átomos de litio^{31,36} de la estructura cristalina del metal. Para conocer algo más sobre los arenos y su reactividad en las condiciones de reacción que se emplearán en la discusión de resultados haremos una breve revisión sobre los aspectos más importantes de estos hidrocarburos aromáticos.³⁷

Un anión radical de un hidrocarburo aromático se puede definir como la especie que resulta de la reducción química o fotolítica de dicho compuesto según se muestra en la Ecuación n. La reducción del anión radical produce una especie diamagnética con un par de electrones en el mismo orbital molecular.



Los aniones radicales y los dianiones sufren generalmente dos tipos de reacción:

- El núcleo aromático puede actuar como simple portador de electrones. En presencia de un receptor C, se transfiere un electrón hasta éste, que a continuación puede sufrir varias transformaciones para dar los productos D, dependiendo de su naturaleza (Esquema III).
- Los aniones radicales y los dianiones son también bases poderosas. Los aniones radicales son bases suficientemente fuertes para abstraer un protón de compuestos con un $\text{p}k_a < 33^{38}$ y los dianiones son bases similares o más fuertes que el anión bencilo.³⁹



Esquema III

Sin embargo la transferencia electrónica es un proceso mucho más rápido desde el punto de vista cinético. Su velocidad varía en el rango de 10^6 - $10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ mientras que la velocidad de transferencia de protón se encuentra entre 10^4 - $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$. En consecuencia la transferencia electrónica es el proceso más común en los aniones radicales y dianiones, teniendo lugar incluso en sistemas en los que la abstracción de

protón está termodinámicamente muy favorecida, pudiendo llegar a ser el proceso mayoritario en compuestos que tienen un pK_a tan bajo como 20-23.

3.1. Arenos como fuente de electrones.

Una característica importante para definir la reactividad de un anión radical es la facilidad con la que el núcleo es reducido. Una medida de esto la da la afinidad electrónica en fase gas. La diferencia de afinidad electrónica entre dos hidrocarburos que se usan frecuentemente, antraceno (0,552 eV) y naftaleno (0,152 eV) es de 0,4 eV, siendo el antraceno más fácil de reducir, lo que indica que las especies aniónicas del antraceno son más estables y actúan peor como transportadores de electrones. En disolución la diferencia de afinidad electrónica entre los dos compuestos varía con la solvatación, por lo que el grado de estabilización depende del área del anión radical. La solvatación es más importante para aniones pequeños que para aquellos aniones grandes cuya solvatación es casi constante.⁴⁰ Por lo tanto en disolución, aumenta la diferencia de afinidad electrónica entre las moléculas pequeñas y las grandes.

Una medida de la reactividad de un anión radical viene dada por su potencial de reducción. En la Tabla I se muestran los potenciales de reducción de los arenos más utilizados como transportadores de electrones, además del litio.

Tabla I. Potenciales de reducción del litio y de algunos hidrocarburos aromáticos en DMF

Compuesto	$E_{1/2}$ (V) ^a
Litio	-3,04
Bifenilo	-2,05
4,4'-di- <i>t</i> -Butilbifenilo	-2,14
Naftaleno	-1,98
2,6-di- <i>t</i> -Butilnaftaleno	-2,07
2,7-di- <i>t</i> -Butilnaftaleno	-2,09
Antraceno	-1,46 ^b
Azuleno	-1,10
Trifenilo	-2,87

^aFrente a un electrodo de gotas de Hg. ^bCalculado a partir de datos de valoración de bifeniluro frente a antraceno en HMPA.

Como se puede observar algunos aniones radicales como los del naftaleno, bifenilo y 4,4'-di-*t*-butilbifenilo son agentes reductores casi tan potentes como los metales alcalinos, con la ventaja frente a éstos de que se encuentran en disolución; son por lo tanto reductores efectivos de numerosos sustratos orgánicos y se pueden emplear para generar reactivos organometálicos. Puesto que el litio es un metal pequeño y con un potencial de reducción muy negativo, tendrá una gran capacidad para formar aniones radicales con los hidrocarburos aromáticos, de hecho el litio forma tanto el anión radical como el dianión de todos los arenos que aparecen en la Tabla I.

Se han realizado estudios que comparan el empleo de naftaleno, bifenilo, di-*t*-butilnaftaleno y 4,4'-di-*t*-butilbifenilo en reacciones de litiación.⁴¹ En dichas investigaciones *P. K. Freeman* y *L. L. Hutchinson* destacan el uso de 4,4'-di-*t*-butilbifenilo como el transportador de electrones más efectivo, en parte debido a su menor potencial de reducción, también hay que subrayar que el mayor impedimento estérico de este areno evita que ocurran otras reacciones laterales, como la alquilación del hidrocarburo, pues la distancia para que ocurra la transferencia electrónica es del orden de 7-9 Å, mientras que para la alquilación las moléculas tienen que acercarse a una distancia de enlace. Esto unido a que dicho hidrocarburo se recupera intacto al final de la reacción, mientras que el naftaleno por ejemplo se recupera parcialmente como dihidronaftaleno, hacen del 4,4'-di-*t*-butilbifenilo la mejor fuente de electrones cuando se trabaja con cantidades estequiométricas. Sin embargo en numerosas ocasiones, tanto cuando se trabaja con cantidades estequiométricas o catalíticas de hidrocarburo el 4,4'-di-*t*-butilbifenilo puede no resultar la mejor elección debido a su gran reactividad, y en general hay que tener muy en cuenta las condiciones particulares en las que se realiza la reacción para la mejor elección del transportador de electrones.

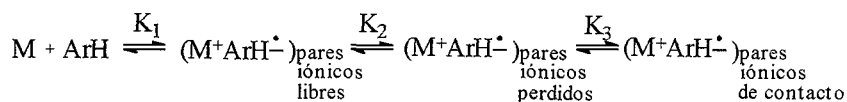
3.2. Estructura de los arenos.

Tanto los aniones radicales como los dianiones son iones y se comportan como tales en disolución; para conocer mejor su reactividad se pasará a mostrar las características de la estructura y solvatación de estas especies cargadas en disolución.

La constante de equilibrio para la reacción de un metal alcalino con un hidrocarburo aromático depende de los siguientes factores:

- a) naturaleza del metal
- b) naturaleza del hidrocarburo
- c) temperatura
- d) disolvente

Estos mismos factores son también los que determinan si la interacción entre el catión y el anión radical será como iones libres, como pares iónicos perdidos, como pares iónicos de contacto o como agregados mayores (Esquema IV).



Esquema IV

No obstante esta clasificación no es tan sencilla, así por ejemplo en 1968 *N. Hirota*⁴² encontró dos tipos de pares iónicos de contacto en unos estudios que realizó sobre el naftaleno y antraceno de sodio y que se diferenciaban en el grado de solvatación, propiedad muy importante en los estudios que involucran iones y que está íntimamente ligado a la naturaleza tanto del metal como del hidrocarburo. En la mayoría de los casos estos factores, además, se encuentran interrelacionados, por lo que aunque se pueda establecer una tendencia general en cada uno de los apartados mencionados con anterioridad, es difícil conocer en un determinado experimento cuales son los factores predominantes por los que nos debemos guiar para conocer el estado de agregación de los iones. A continuación se pasará a considerar cada uno de los diferentes factores.

A. Naturaleza del metal.

La influencia de la identidad del metal en el equilibrio se manifiesta en que las mayores constantes de equilibrio en un mismo disolvente se obtienen normalmente para el catión más pequeño debido a su mayor energía de solvatación ($Li^+ > Na^+ > K^+ > Cs^+$). Del mismo modo a temperatura ambiente, la sal de sodio del anión radical del

naftaleno está en forma de pares iónicos de contacto mientras que la correspondiente de litio existe casi completamente como pares iónicos separados por el disolvente⁴³ debido a que la energía de solvatación del Li⁺ es mucho mayor que la del Na⁺.

B. Naturaleza del hidrocarburo.

En general, la formación de pares iónicos está más favorecida para los hidrocarburos más pequeños⁴⁴ y además la interacción con el contraión empieza a ser importante. Por lo tanto el naftaleno tendrá más tendencia a formar pares iónicos que el antraceno o perileno. Del mismo modo, el estado de agregación puede venir marcado por el hidrocarburo si la coordinación con el disolvente no es buena. Con un anión como el perileno la atracción catión-anión es débil y la solvatación del catión es suficiente para formar pares iónicos separados por el disolvente, sin embargo si el bifeniluro es el anión la atracción con el contraión es más fuerte y el catión no es ampliamente solvatado, predominando por lo tanto los pares iónicos de contacto.

C. Temperatura.

La temperatura también influye de manera importante en el estado de agregación de los iones. En general a temperaturas bajas y para un mismo catión todos los aniones de los diferentes hidrocarburos se comportan de manera similar, pero cuando la temperatura aumenta la formación de pares iónicos se hace más extensa; esto refleja la observación de que los procesos de disociación son exotérmicos (Ecuación o). Por ejemplo a -30°C tanto el bifeniluro como el naftalenuro de sodio existen como pares iónicos de contacto en DME, mientras que a temperaturas más bajas predominan los pares iónicos perdidos.



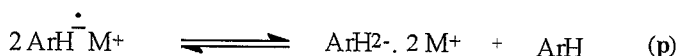
C. Disolvente.

El efecto del disolvente puede resumirse en que los iones libres predominan sólo en disolventes muy polares (HMPA), en DME los pares iónicos perdidos son las especies predominantes y en disolventes de baja polaridad y capacidad de coordinación

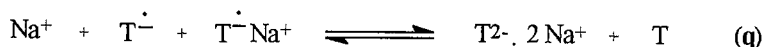
(THF, dioxano) predominan los pares iónicos de contacto, si bien existe una fuerte dependencia como hemos visto anteriormente con la temperatura.

3.3. Dianiones.

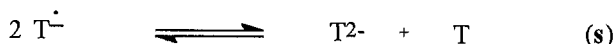
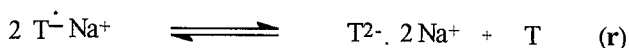
Llegados a este punto, es necesario comentar más extensamente las características y propiedades de los dianiones de estos hidrocarburos aromáticos, pues su influencia en el curso de las reacciones puede ser de vital importancia. Incluso en situaciones en las que el dianión no se forma en concentraciones apreciables puede haber presente en disolución pequeñas cantidades del dianión en equilibrio con el anión radical, debido a la tendencia de los aniones radicales a desproporcionar (Ecuación p). En principio, incluso las reacciones de las disoluciones del anión radical pueden proceder en parte o en su totalidad a través del dianión.



M. Szwarc⁴⁴ investigó el mecanismo de la transferencia electrónica en la desproporcionación del tetrafeniletieno (T) llegando a la conclusión de que la transferencia electrónica se produce más rápidamente del anión radical libre al par iónico (Ecuación q).



El proceso en la Ecuación r es ligeramente más lento y el de la Ecuación s es demasiado lento para contribuir significativamente al proceso de desproporcionación.



La temperatura también es un factor importante en la desproporcionación. El aumento de temperatura favorece, en general, la formación del dianión.⁴⁴ La fuerza conductora de este proceso endotérmico parece ser el aumento de la atracción entre el

catión y el dianión y el aumento de la entropía debido a la menor solvatación. Los pares iónicos están más en contacto en los dianiones que en los aniones radicales y eso se desprende de sus menores constantes de disociación.⁴⁴ El disolvente también es importante en estos equilibrios, aquellos que se asocian fuertemente a los cationes tales como DME o HMPA favorecen la formación de aniones radicales libres que no desproporcionan;⁴⁵ los disolventes menos polares que se unen fácilmente al catión, tales como dioxano o THF favorecen más la formación de dianiones.

De los hidrocarburos más comunmente utilizados el antraceno es el que tiene el potencial de reducción más bajo y más fácilmente formará el dianión. De este hidrocarburo se conocen los dianiones de Li, Na, K y Rb.⁴⁶ El bifenilo forma el dianión con Li,⁴⁷ Na⁴⁸ y K,^{49,50} la sal de litio es la más estable debido a su mayor fuerza de enlace. La sal de K descompone en DME después de 4 horas de manera que se destruye el 90% de la concentración inicial. El primer dianión del naftaleno, como se comentó anteriormente fue preparado por primera vez por *K. H. J. Buschow* y *G. J. Hoijtink*.¹⁴ Posteriormente,⁴³ *J. Smid* intentó preparar los dianiones del naftaleno con otros metales, pero sólo consiguió preparar la sal de dilitio en concentración apreciable. Debido a que el potencial de reducción del naftaleno en THF es más bajo que el potencial normal del Na⁵¹ no es extraño que este hidrocarburo no sea reducido al dianión por este metal. Sin embargo, el dianión del naftaleno se forma cuando se utiliza litio como agente reductor en THF. De los estudios de rayos X del complejo cristalino, dihidronaftalendiurobis(tetrametildiamino)litio se sabe que el dianión está situado entre dos cationes con un catión situado sobre un anillo y el otro bajo el otro anillo. El dianión no es plano y hay 4 átomos 0,15 Å fuera del plano principal (Figura II).³⁹

Cuando una disolución de naftaleno en THF reacciona con este metal se observa primero una disolución verde característica del anión radical del naftaleno, este color verde lentamente se transforma en violeta oscuro y la reacción se completa totalmente después de 15-30 min. Esta disolución descompone lentamente a temperatura ambiente, pero es estable durante varias horas a -78°C.⁴³ El espectro visible de esta disolución violeta muestra un máximo a 550 mμ. La adición de un ligero exceso de naftaleno o bifenilo hace que el color de esta disolución se torne inmediatamente verde. El dianión es por tanto, un poderoso agente reductor capaz de transferir un electrón a una molécula de naftaleno o bifenilo para dar el anión radical.

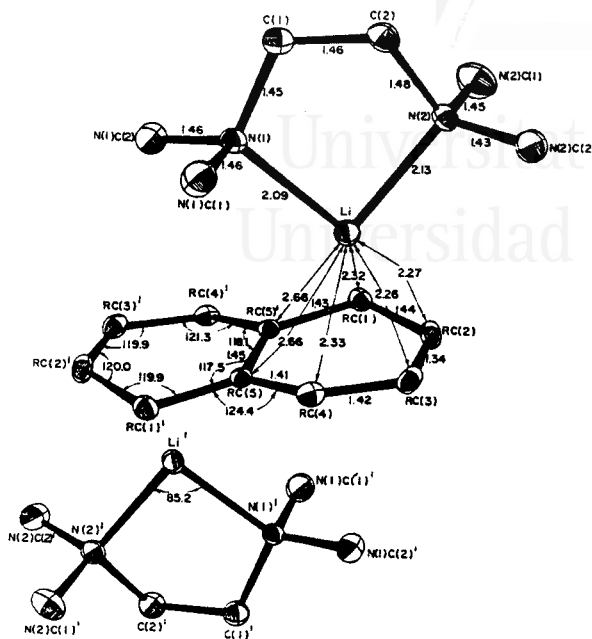


Figura II. Geometría molecular de la sal $\{\text{Li}[(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2]\}^{2-} \text{C}_{10}\text{H}_8$

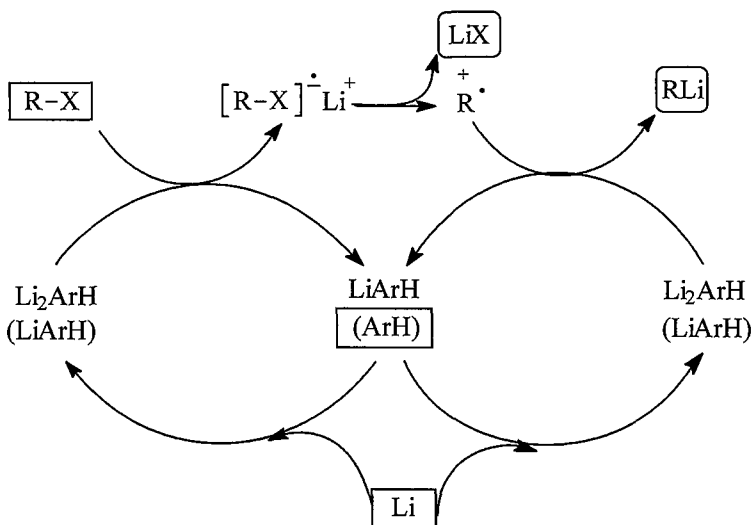
4. ARENOS COMO CATALIZADORES.

Otro punto importante a tener en cuenta son las cantidades de areno utilizadas en la reacción de litiación, que pueden ser bien estequiométricas o subestequiométricas, esta última tiene ciertas ventajas frente a la primera:

- los rendimientos son similares o mejores en numerosos casos utilizando la versión subestequiométrica.
- los tiempos de reacción suelen ser mucho más cortos.
- las reacciones son mucho más limpias, formándose sólo el producto deseado, minimizándose las reacciones secundarias que pueden tener lugar entre el litio-areno y los sustratos utilizados (tanto con el electrófilo como con el sustrato).

- d) el inconveniente de la separación de una gran cantidad de areno de los productos de la reacción desaparece.
- e) La reacción puede seguirse por un simple cambio de color.⁵² Antes de la adición del sustrato a litiar la mezcla de reacción muestra el color verde oscuro característico del litio-areno y después de la adición de dicho sustrato este color desaparece, recuperándose de nuevo al finalizar el proceso de litiación cuando el sustrato ha sido consumido. Por tanto no son necesarias técnicas cromatográficas o espectroscópicas, en general, para saber que la reacción ha finalizado.

La mayor reactividad mostrada por la versión subestequiométrica puede ser atribuída a la presencia del correspondiente dianión que se forma en mayor medida debido al exceso de litio que existe en la reacción y el ciclo catalítico que nos conduce a la formación de los compuestos organolíticos se presenta en el Esquema V.



X = Cl, OSO₂Me, OSO₂R, CN, OP(O)(OR')₂, SO₂Ph, SPh, OR, NR₂

ArH = naftaleno, 4,4'-di-*t*-butilbifenilo, bifenilo, antraceno

Esquema V

Se pasará a continuación a describir los métodos para la obtención y las características de distintos organolíticos con una función en la cadena carbonada.

4. ORGANOLITICOS FUNCIONALIZADOS.

4.1. **Compuestos organolíticos α -funcionalizados.**

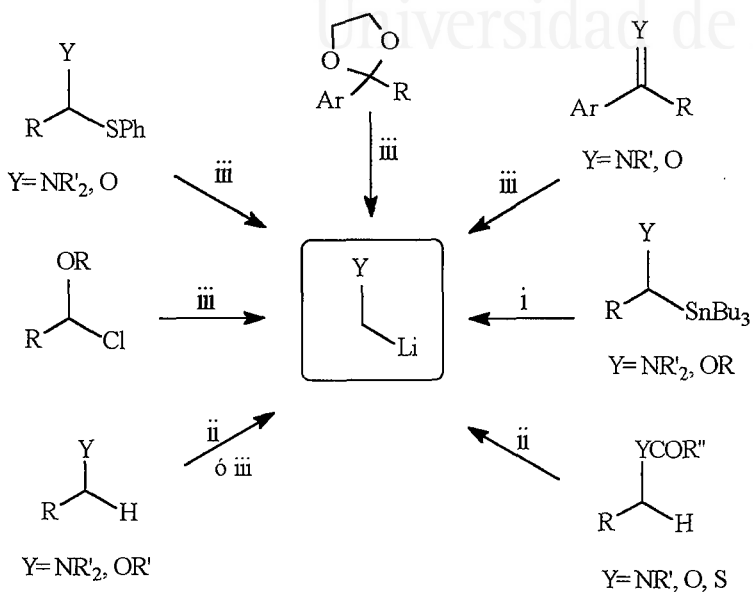
Los intermedios organolíticos α -funcionalizados son aquellos en los que la función y el metal están soportados sobre el mismo átomo de carbono. Cuando este carbono tiene hibridación sp^3 el organolítico es muy inestable y tiende a sufrir reacciones de α -eliminación, dando lugar a carbenos que son a su vez inestables y tienden a sufrir procesos de inserción como polimerización o a sufrir reacciones de ciclopropanación.⁵³ Sin embargo, estos organolíticos no estabilizados, es decir, que no poseen ningún grupo estabilizante de aniones en el carbono que soporta el átomo de litio, han sido preparados a baja temperatura o se han preparado y hecho reaccionar a 0°C en condiciones Barbier.

El intercambio S-Li, a partir de feniltioacetales⁵⁴ y de α -aminosulfuros⁵⁵ por ruptura reductora con litio-arenos es un método versátil para obtener α -alcoxi o α -aminocarbaniones. La transmetalación con BuLi a partir de los correspondientes compuestos de Sn⁵⁶ también proporciona los citados intermedios. La desprotonación de éteres *terc*-butílicos⁵⁷ o bencílicos⁵⁸ con bases fuertes (usualmente *s*-BuLi o *t*-BuOK ver seguro) y la litación de compuestos α -aminofuncionalizados y tetrahidrofuranos⁵⁹ es otro método útil para obtener estos interesantes intermedios α -funcionalizados.

Usando la metodología descrita de litación catalizada por un areno, se han preparado estos organolíticos a partir de clorometil alquil éteres, fenonas e iminofenonas y 2-fenil-1,3-dioxolanos sustituidos.⁶⁰ También se conocen α -amino, α -tío y α -oxiorganolíticos estabilizados por quelación, preparados usualmente por desprotonación con bases fuertes y comúnmente utilizados en síntesis enantioselectivas⁶¹ (Esquema VI).

Los compuestos organolíticos α -funcionalizados con hibridación sp^2 en el átomo de carbono⁶² que soporta la función son compuestos muy inestables, pero se han obtenido cuando Y es nitrógeno y R un resto alquílico o arílico (Esquema VI) a partir de isocianuro por reacción con un organolítico⁶³, a partir del derivado yodado por intercambio yodo-litio con butil-litio, el cual sólo ha sido descrito para el

correspondiente derivado de trifluorometilo ($R = CF_3$)⁶⁴ y también son accesibles a partir de los derivados de estaño por intercambio estaño-litio con metil-litio o butil-litio.⁶⁵ Cuando Y es oxígeno y R es un resto alquílico o arílico⁶² se ha conseguido estabilizar a -135°C obteniéndose por reacción del organolítico que posee el grupo R deseado con monóxido de carbono.^{62,66}



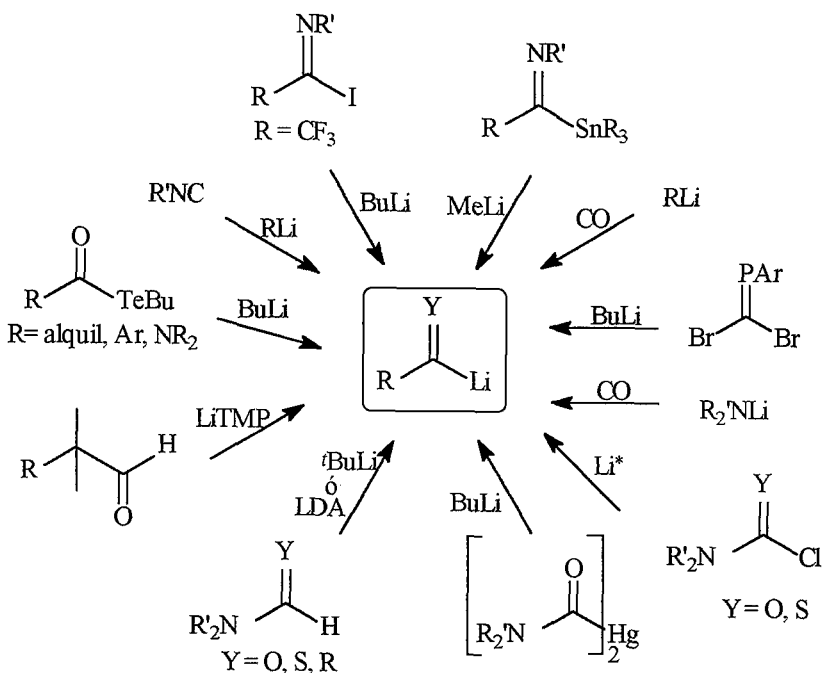
Esquema VI. Reactivos: i, Bu^nLi ; ii, Bu^sLi ó Bu^tLi ; iii, Litio-areno (estequiométrico o catalítico)

También se ha preparado por intercambio telurio-litio a partir de los correspondientes teluroésteres con $BuLi$ y por desprotonación directa de hidrógenos formílicos usando tetrametil piperidiluro de litio⁶⁷ partiendo de aldehídos no enolizables; los carbamoil y tiocarbamoil derivados (cuando R es un resto amino e Y es oxígeno o azufre, respectivamente) se han obtenido por desprotonación de la amida o tioamida o enamida correspondiente con LDA ⁶⁸ o $t-BuLi$,⁶⁹ por reacción del amiduro correspondiente con monóxido de carbono,⁷⁰ por intercambio mercurio-litio^{69a}, por ruptura reductora de los correspondientes derivados clorados con litio-arenos⁶⁰ y a

partir de los derivados de teluro por intercambio Te-Li^{67} con $n\text{-BuLi}$. Finalmente también pueden prepararse por intercambio Br-Li a partir de los derivados de fósforo⁷¹ (Esquema VIII).

4.2. Compuestos organolíticos β -funcionalizados.

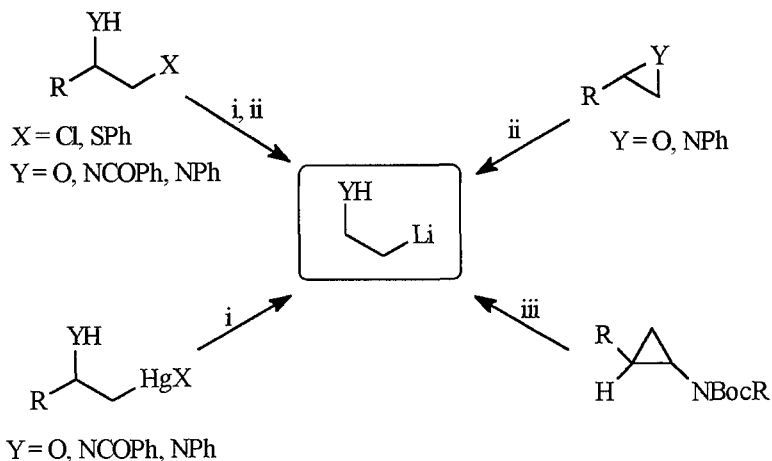
Los derivados organolíticos β -funcionalizados, son aquellos en los que entre la función y el metal existen dos átomos de carbono. Cuando la función está soportada sobre un átomo de carbono con hibridación sp^3 el sistema descompone, incluso a muy bajas temperaturas ($< -100\text{ }^\circ\text{C}$) generando la olefina y la correspondiente sal de litio por un proceso de β -eliminación.⁷²



Esquema VIII. R = NR'_2 , alquilo, arilo; Y = O, S, NR'

Sin embargo, este problema se puede evitar transformando la función en el correspondiente anión, de este modo el heteroátomo Y rebaja su carácter electronegativo pudiendo inhibir el proceso de β -eliminación a bajas temperaturas. De esta manera se ha podido preparar este tipo de sistemas por: (a) intercambio cloro-litio en β -cloroamidas,⁷³ β -clorhidrinas,⁷⁴ (b) intercambio S-Li en β -hidroxi y β -amino tioéteres,⁷⁵ (c) por intercambio mercurio-litio,⁷⁶ a partir de los correspondientes hidroxi o aminomercuriales, (d) apertura reductora de epóxidos^{60, 77} y aziridinas⁶⁰ y (e) por litiación directa de *N*-Boc-alcilciclopropilaminas⁷⁸ (Esquema IX).

Los correspondientes derivados vinil-litio funcionalizados en la posición β (**I**), se han preparado, generalmente, a partir de los correspondientes bromuros vinílicos con una función éter o amina en posición β , mediante intercambio bromo-litio con *t*-BuLi.⁷⁹

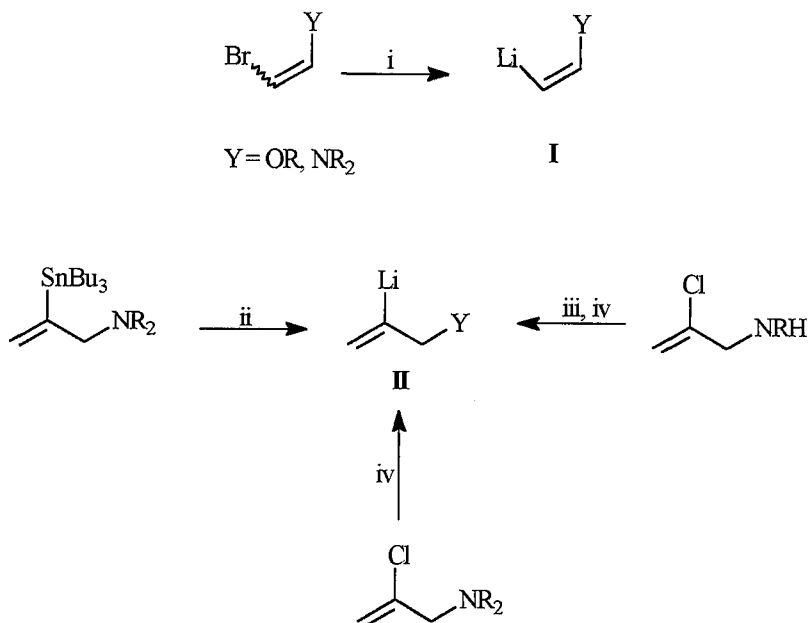


Esquema IX. *Reactivos:* i, *n*-BuLi; ii, Li-areno estequiométrico o catalítico; iii, Bu^sLi.

Los correspondientes derivados litados alílicos con el átomo de litio soportado sobre un carbono sp^2 (**II**), han sido preparados a partir de los correspondientes derivados de estaño por transmetalación con BuLi,⁸⁰ o por intercambio cloro-litio en aminas 2-cloroalílicas secundarias⁸¹ o terciarias con naftalenuro de litio⁶⁰ (Esquema X).

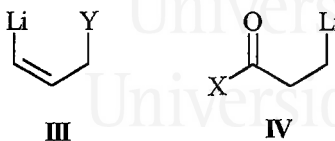
4.3. Compuestos organolíticos γ -funcionalizados.

Los compuestos organolíticos γ -funcionalizados o reactivos d^3 son sistemas inestables que descomponen dando lugar a ciclopropanos⁸² cuando la función es un buen grupo saliente y está soportada sobre un carbono sp^3 . Cuando la función es aniónica, los intermedios organolíticos presentan mayor estabilidad, pudiendo prepararse bien por intercambio cloro-litio en γ -cloroamidas,^{73c, 76d} γ -clorohidrinás⁸³ y γ -cloroéteres, tioéteres y aminas,⁶⁰ selenio-litio en γ -selenioalcoholes,⁸⁴ bien por intercambio cloro-litio o bromo-litio en compuestos γ -azufre funcionalizados, a partir de los correspondientes tioéteres.⁶⁰ También pueden prepararse por intercambio azufre-litio,⁸⁵ estaño-litio⁸⁶ o hidrógeno-litio⁸⁷ en aminas y alcoholes alílicos, bien por apertura reductora de oxetanos,⁸⁸ azetidinas⁶⁰ y 2-feniltioetanos.⁸⁹ También pueden prepararse por adición de organolíticos a alcoholes⁹⁰ y aminas⁹¹ alílicas.



Esquema X. *Reactivos:* i, Bu^tLi ; ii, Bu^nLi ; iii, PhLi ; iv, Li-areno (estequiométrico o catalítico)

Los compuestos γ -alquenillitio funcionalizados del tipo III pueden prepararse también por intercambio cloro-litio a partir de las correspondientes clorohidrinas,⁹² intercambio hidrógeno en alcoholes y aminas alílicas, así como en ácidos, ésteres o amidas α - β -insaturados,⁹³ intercambio yodo-litio⁹⁴ así como por intercambio estaño-litio.⁹⁵

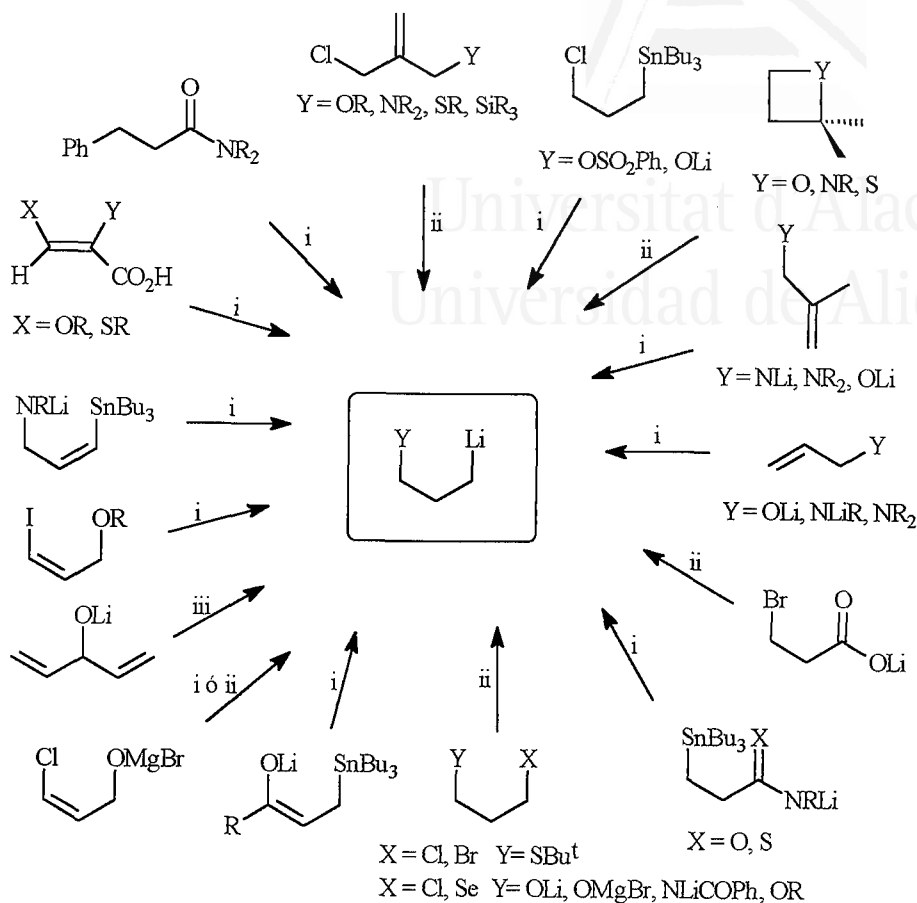


Los correspondientes homoenolatos del tipo IV son estables porque el grupo carbonilo pierde parte de su carácter electrofílico evitando así la sustitución nucleófila intramolecular que conduce a ciclopropanolatos, se preparan frecuentemente a partir de ácidos o amidas (y tioamidas), por intercambio bromo-litio⁹⁶ o estaño-litio,⁹⁷ respectivamente, o bien a partir de alcoholes alílicos⁹⁸, si bien se han descrito otros métodos como desprotonación con *s*-BuLi de amidas homobencílicas⁹⁹ o intercambio estaño-litio en sistemas carbonílicos previamente tratados con LDA¹⁰⁰ (Esquema XI)

4.4. Compuestos organolíticos δ -funcionalizados.

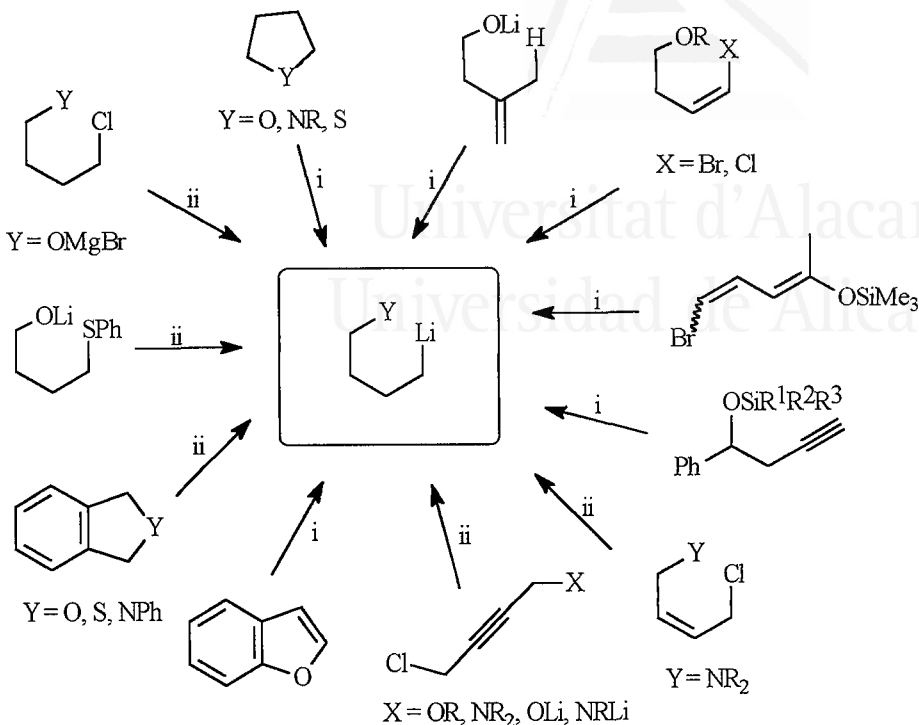
Los compuestos organolíticos δ -funcionalizados son inestables, cuando la función está soportada sobre un átomo de carbono con hibridación sp^3 y el grupo funcional es un halógeno, dando lugar a ciclobutanos.¹⁰¹ Por el contrario, cuando la función tiene carácter aniónico son relativamente estables. De esta manera se han podido preparar a partir de δ -clorohidrinas, δ -cloroaminas alílicas o derivados propargílicos por intercambio cloro-litio,¹⁰² por intercambio azufre-litio en compuestos δ -azufrados,¹⁰³ a partir de compuestos con hidrógenos alílicos (por intercambio hidrógeno-litio),¹⁰⁴ apertura reductora de tetrahidrofuranos (asistida por una ácido de Lewis),^{105,60} 2-feniltiociclopentanos⁸⁹ y 2-fenilpirrolidinas.¹⁰⁶ Los derivados bencílicos se han preparado por apertura reductora de ftalano e isocromano y de los correspondientes derivados de azufre⁶⁰ y nitrógeno.¹⁰⁶ Los intermedios δ -alquenil-litio funcionalizados se han sintetizado, entre otros métodos a partir de los derivados bromados o yodados¹⁰⁷ y a partir de benzofurano.¹⁰⁸

Antecedentes Bibliográficos



Esquema XI. Reactivos: i, RLi; ii, litio o litio-areno (estequiométrico o catalítico); iii, Bu^tOK/ BuⁿLi

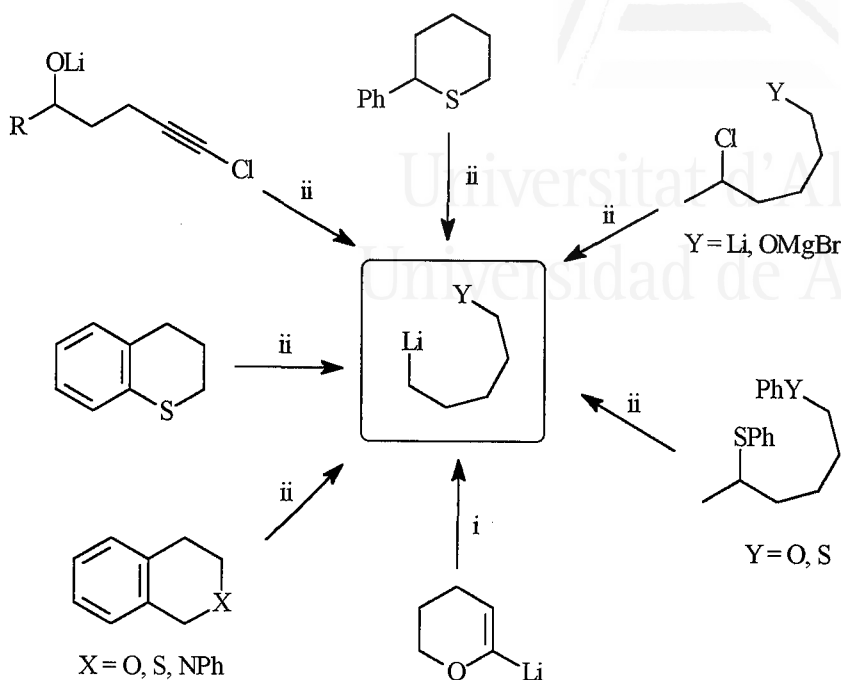
Asimismo se han preparado los derivados con el átomo de litio soportado sobre un carbono sp por desprotonación del hidrógeno acetilénico¹⁰⁹ (Esquema XII).



Esquema XII. Reactivos: i, RLi; ii, Li o litio-areno (estequiométrico o catalítico)

4.4. Compuestos organolíticos ε-funcionalizados.

Existen muy pocos ejemplos en la literatura de obtención de compuestos organolíticos con cinco átomos de carbono entre la función y el átomo metálico. En general, estas especies son más estables que las anteriores, ya que la funcionalización remota hace que se comporten como simples compuestos organolíticos sin notar la existencia de la misma. Son accesibles por intercambio cloro-litio,¹¹⁰ intercambio azufre-litio,^{103b} ruptura de tioéteres,^{24a} apertura reductora de 2-feniltiociclohexanos,⁸⁸ tiocromano,¹¹¹ isocromano y sus correspondientes heterociclos de azufre y nitrógeno.⁶⁰ Los derivados litiados con el átomo de litio soportado sobre un carbono sp² también son accesibles por litiación de vinil éteres¹⁰⁸ y aquellos intermedios que soportan el átomo de litio sobre un carbono con hibridación sp también se han preparado por intercambio cloro-litio¹¹² (Esquema XIII).



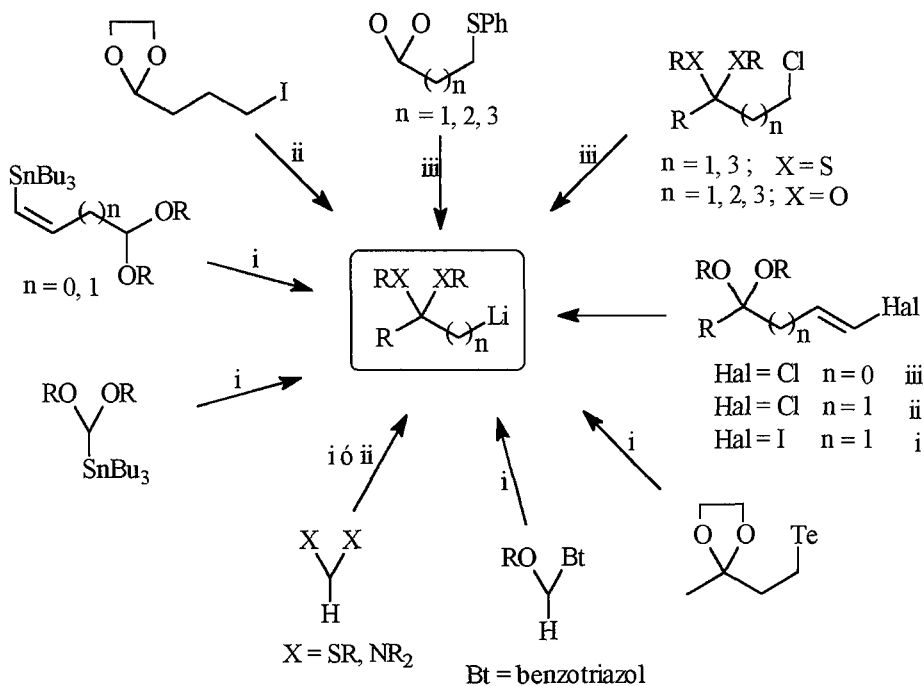
Esquema XIII. Reactivos: i, BuLi; ii, Li o Litio-areno (estequiométrico o catalítico)

4.5. Equivalentes acilo, homoenolatos, bishomoenolatos y trishomoenolatos enmascarados.

La presencia de una función electrófila, como el grupo carbonilo, en un organolítico tan solo tiene lugar en contadas ocasiones, como las presentadas en los apartados anteriores, debido a la posible reacción intramolecular; para evitar este problema, normalmente se utilizan sistemas enmascarados de grupo carbonilo como son cetales y sus derivados. Los compuestos organolíticos α -funcionalizados cuya función es un grupo cetal, tiocetal, o cualquier otro grupo protector de carbonilos pueden considerarse como equivalentes sintéticos del anión acilo. Los compuestos bis(feniltio)acetales¹¹³ y los derivados de imidazolidinas *N*-Boc protegidas¹¹⁴ pueden

experimental intercambio hidrógeno-litio con *n*-BuLi en presencia de TMEDA y *s*-BuLi, respectivamente.

De la misma manera, los compuestos (dialcoximetil)-litio pueden prepararse por intercambio estaño-litio a partir del precursor de estaño correspondiente.¹¹⁵ Finalmente los compuestos 1-(alquiloxi)metilbenzotriazol¹¹⁶ se comportan también como equivalentes del anión acilo y pueden ser alquilados en posición α a través del intermedio organolítico. Los homoenolatos enmascarados se preparan principalmente mediante intercambio cloro-litio,¹¹⁷ a partir de los correspondientes precursores clorados o por intercambio azufre-litio¹¹⁸ o bien por intercambio telurio-litio¹¹⁹ partiendo de los correspondientes γ -cloro o γ -bromocetales.



Esquema XIV. Reactivos: i, *n*-BuLi; ii, *s*-BuLi ó *t*-BuLi; iii, Litio-areno (estequiométrico o catalítico).

Los correspondientes derivados γ -funcionalizados con el átomo de litio soportado sobre un carbono sp^2 , se preparan usualmente por intercambio cloro-litio⁶⁰ o estaño-litio.¹²⁰ Los bishomoenolatos enmascarados se han preparado también por intercambio cloro-litio,^{121, 60} azufre-litio¹²² o bien halógeno-litio^{123,124} cuando el átomo de litio está soportado sobre un carbono sp^2 . Los trishomoenolatos enmascarados se preparan también por intercambio cloro-litio en cetales y tiocetales^{60, 110b} y por intercambio azufre-litio¹²² o yodo-litio¹²⁵ en cetales (Esquema XIV).



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

II. DISCUSION DE RESULTADOS



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

***CAPITULO I:
COMPUESTOS ORGANOLÍTICOS NO FUNCIO-
NALIZADOS A PARTIR DE SISTEMAS NO
CLORADOS Y DESPROTECCIÓN REDUCTORA***



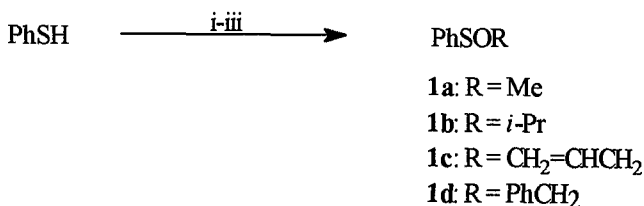
Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

1. PREPARACION DE COMPUESTOS ORGANOLITICOS A PARTIR DE SULFOXIDOS, TRIFLATOS Y TRIFLAMIDAS.

Los compuestos organolíticos se preparan, en general, a partir de compuestos halogenados. Otras metodologías, como son desprotonación, transmetalación, ruptura reductiva de éteres o tioéteres o la reacción de Shapiro, tienen una aplicación limitada. El interés por el desarrollo de nuevos métodos de preparación de organolíticos empleando la metodología de litiación puesta a punto en nuestro departamento, que emplea un exceso de litio y una cantidad catalítica de un areno, condujo a la aplicación de la citada metodología a la transformación de mesilatos alílicos y bencílicos¹²⁶ en los correspondientes intermedios organolíticos. Sin embargo, este procedimiento no tuvo éxito con los derivados alquílicos, para los cuales es necesario el uso de los correspondientes sulfatos,¹²⁷ o fosfatos¹²⁸ como sustratos de partida.

Con estos antecedentes, se pensó de interés utilizar otros sustratos diferentes de los citados como materiales de partida en el proceso de obtención de organolíticos, para lo cual se prepararon diversos sulfóxidos, triflatos y triflamidas.

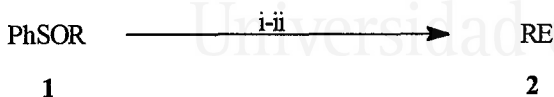
Los sulfóxidos de partida se prepararon a partir de los correspondientes sulfuros por oxidación con periodato de sodio,¹²⁹ y a su vez, los sulfuros se sintetizaron por reacción de tiofenolato de sodio¹³⁰ con los correspondientes haluros de alquilo, alilo y bencilo, como se indica en el Esquema 1.



Esquema 1. *Reactivos y condiciones:* i, EtO⁻Na⁺, EtOH, 20°C; ii, RX (X= Br, I); iii, NaIO₄

En función del producto de partida, la litiación se llevó a cabo por 2 métodos. Para los sulfóxidos con un resto alquílico **1a** y **1b** se probaron diferentes temperaturas y dos catalizadores distintos, naftaleno y DTBB, hallándose con éste último los mejores

resultados a una temperatura de 0°C (Método A) y llevando a cabo la litación en condiciones Barbier,¹³¹ es decir, adición conjunta de sustrato a litiar y electrófilo sobre la suspensión de litio y DTBB en THF. Por el contrario, para los sulfóxidos con un resto alílico o bencilico **1c** y **1d** se hallaron las condiciones idóneas usando naftaleno como catalizador a una temperatura inicial de -78°C (Método B), y en condiciones Barbier (Esquema 2 y Tabla 1).



Esquema 2. *Reactivos y condiciones:* i, Li en exceso, DTBB cat. (5% molar), 0°C, THF, E⁺ = PhCHO, PhCOPh (Método A), o C₁₀H₈ cat. (4% molar) -78 a 20°C, THF, E⁺ = PhCHO, PrⁱCHO, Et₂CO (Método B); ii, H₂O

Tabla 1. Preparación de los compuestos **2** por litación de los fenilsulfóxidos **1**.

Entr.	Sulfóxido	E ⁺	Método	Producto ^a			Rto. (%) ^b
				Nº	R	E	
1	1a	PhCHO	A	2a	Me	PhCHOH	40
2	1a	Ph ₂ CO	A	2b	Me	Ph ₂ COH	14 ^c
3	1b	PhCHO	A	2c	Pr ⁱ	PhCHOH	15 ^d
4	1c	PhCHO	B	2d	CH ₂ =CHCH ₂	PhCHOH	50
5	1c	Et ₂ CO	B	2e	CH ₂ =CHCH ₂	Et ₂ COH	43
6	1d	Pr ⁱ CHO	B	2f	PhCH ₂	Pr ⁱ CHOH	35
7	1d	PhCHO	B	2g	PhCH ₂	PhCHOH	51
8	1d	Et ₂ CO	B	2h	PhCH ₂	Et ₂ COH	58

^aEl grado de pureza de todos los productos fue >95% (CGL y ¹H-RMN 300 MHz). ^bRendimiento de producto aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) basado en el sulfóxido de partida **1**. ^c También se obtuvo un 36% (deducido por CGL) de difenilcarbinol. ^d Se obtuvo también un 25% (deducido por CGL) de alcohol bencilico.

Como puede verse, la reacción permite la obtención de alquil-litio (Tabla 1, entradas 1-3), alil-litio (Tabla 1, entradas 4-5) y bencil-litio (Tabla 1, entradas 6-8), obteniéndose, en general, rendimientos moderados después de su reacción con compuestos carbonílicos e hidrólisis de la reacción.

En todos los casos se obtuvieron pequeñas cantidades de los pinacoles de los electrófilos, y en los casos en que el rendimiento fue bajo, se obtuvo una cantidad importante del alcohol resultante de la reducción del compuesto carbonílico usado como electrófilo (Tabla 1, entradas 2 y 3).

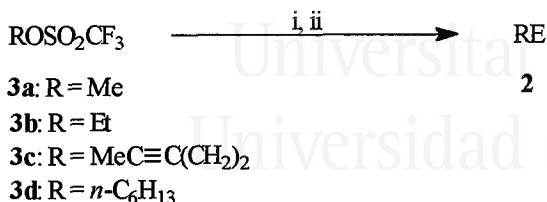
También se intentó la litiación por etapas, es decir, primero litiación y después adición del reactivo electrofílico, en lugar del método Barbier, siendo los rendimientos obtenidos muy inferiores. El mejor rendimiento obtenido en condiciones Barbier puede ser debido a que la presencia de un exceso de electrófilo en el medio de reacción propicia que el organolítico formado reaccione inmediatamente con una molécula de electrófilo, evitando así la formación de otros productos secundarios.

Finalmente, es interesante señalar que la presencia del grupo fenilo aumenta notablemente los rendimientos. Cuando el método de litiación se aplicó a dimetilsulfóxido, con benzaldehído como electrófilo, el correspondiente producto **2a**, se aisló sólo con un 10% de rendimiento referido a la estequiometría de formación de 2 equivalentes de metil-litio. Además, la presencia del grupo fenilo en el material de partida, evita la obtención de una mezcla de productos para sulfóxidos asimétricos, ya que en ningún caso se ha observado la generación de fenil-litio al efectuar la litiación de los fenilsulfóxidos.

Esta reacción puede considerarse también como un método adecuado para la desulfonilación, y resultar de utilidad en el paso final de una síntesis, donde el grupo sulfóxido deba ser eliminado, ya que para estos sustratos la reacción de desulfonilación más conocida es la β -eliminación.¹³²

Seguidamente se probó el método de litiación catalizada por un areno, con una serie de triflatos y triflamidas. Los triflatos **3a** y **3b** fueron comercialmente asequibles, mientras que los compuestos de partida **3c** y **3d** se prepararon de acuerdo con la literatura a partir del correspondiente alcohol¹³³ y anhídrido tríflico en CH_2Cl_2 , en

presencia de una base. Estos compuestos dieron lugar a los correspondientes productos **2** después de ser sometidos a litiación catalizada por un areno, en presencia de un electrófilo bajo las condiciones que se muestran en el Esquema 3.



Esquema 3. *Reactivos y condiciones.* i, Li en exceso, C₁₀H₈ cat. (4% molar), E⁺ = Bu^tCHO, PhCHO, 4-MeOC₆H₄CHO, Me(CH₂)₆CHO, (CH₂)₅CO, (*c*-C₃H₅)₂CO, PhCOMe, 4-MeC₆H₄COPh, PhCH=NPh, *n*-C₈H₁₇CON(CH₂)₄, THF, -78 a 20 °C; ii, H₂O

La reacción se llevó a cabo con aldehídos (Tabla 2, entradas 1, 2, 7, 8, 11, 15, 16, 18 y 19) y cetonas (Tabla 2, entradas 3, 4, 5, 9, 10, 12, 17 y 20) proporcionando los correspondientes alcoholes con rendimientos variables, también se usó como electrófilo disulfuro de dibencilo (Tabla 2, entrada 6), obteniéndose el sulfuro bencílico esperado, aunque en muy bajo rendimiento, por último también se utilizó como electrófilo una imina (Tabla 2, entrada 13) dando así la amina correspondiente con rendimiento moderado, así como una amida obteniendo la cetona esperada (Tabla 2, entrada 14).

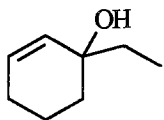
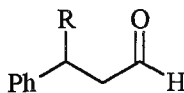
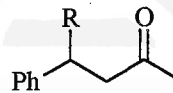
Además, se realizó un estudio utilizando como electrófilos compuestos carbonílicos α,β-insaturados, hallándose resultados diferentes en función del sustrato utilizado. Cuando se aplicaron las condiciones de reacción que se muestran en el Esquema 3 al triflato de partida **3b** utilizando 2-ciclohexenona como electrófilo se obtuvo el producto de adición 1,2 (**2aa**), con un rendimiento del 54% como único producto de reacción. Sin embargo, cuando se usaron como electrófilos cinamaldehído o bencilidenacetona con los triflatos de partida **3a** y **3b**, se obtuvieron los productos **2ab**, **2ac** y **2ad**, **2ae**, respectivamente, con rendimientos moderados, resultantes de la adición tipo Michael.

Discusión de Resultados Capítulo I

Tabla 2. Preparación de los compuestos 2 a partir de los triflatos de alquilo 3.

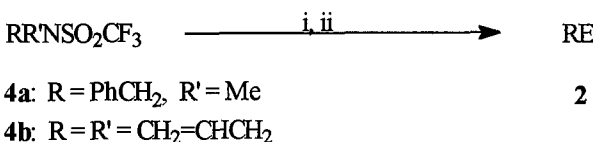
Entr.	Triflato	E ⁺	Producto ^a		
			N ^o	E	Rto. (%) ^b
1	3a	PhCHO	2a	PhCHOH	67
2	3a	4-MeOC ₆ H ₄ CHO	2i	4-MeOC ₆ H ₄ CHO	42
3	3a	(CH ₂) ₅ CO	2j	(CH ₂) ₅ COH	47
4	3a	PhCOMe	2k	PhC(OH)Me	33
5	3a	4-MeC ₆ H ₄ COPh	2l	4-MeC ₆ H ₄ C(OH)Ph	28
6	3a	(PhCH ₂ S) ₂	2m	PhCH ₂ S	15
7	3b	PhCHO	2n	PhCHOH	61
8	3b	4-MeOC ₆ H ₄ CHO	2ñ	4-MeOC ₆ H ₄ CHOH	78
9	3b	(CH ₂) ₅ CO	2o	(CH ₂) ₅ COH	75
10	3b	PhCOMe	2p	PhC(OH)Me	46
11	3b	Me(CH ₂) ₄ CHO	2q	Me(CH ₂) ₄ CHOH	24
12	3b	(<i>c</i> -C ₃ H ₅) ₂ CO	2r	(<i>c</i> -C ₃ H ₅) ₂ COH	36
13	3b	PhCH=NPh	2s	PhCHNHPH	50
14	3b	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ CON(CH ₂) ₄	2t	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ CO	41
15	3c	PhCHO	2u	PhCHOH	54
16	3c	4-MeOC ₆ H ₄ CHO	2v	4-MeOC ₆ H ₄ CHOH	22
17	3c	(CH ₂) ₅ CO	2w	(CH ₂) ₅ COH	45
18	3d	Bu ^t CHO	2x	Bu ^t CHOH	91
19	3d	PhCHO	2y	PhCHOH	74
20	3d	(CH ₂) ₅ CO	2z	(CH ₂) ₅ COH	61

^aEl grado de pureza de todos los productos fue > 95% (CGL y ¹H-RMN 300 MHz). ^bRendimiento de producto aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) basado en el triflato de partida 3.

**2aa** (54%)**2ab** R = Me (51%)**2ac** R = Et (48%)**2ad** R = Me (28%)**2ae** R = Et (42%)

También se realizó el mismo proceso de litación con triflato de fenilo (**3e**) y benzaldehído como electrófilo, en presencia de trifluoruro de boro eterato, obteniéndose el producto esperado [difenilmetanol (**2af**)], en muy bajo rendimiento (17%). Este resultado es una clara demostración de que el enlace $C_{sp^2}-O$ es más difícil de romper reductivamente que el correspondiente enlace $C_{sp^3}-O$.

Cuando se aplicó la metodología de litación a las *N*-triflamidas sustituidas, las cuales se prepararon también a partir de las correspondientes aminas y anhídrido triflico,¹³³ se encontró que la transformación esperada a los correspondientes compuestos organolíticos sólo tenía lugar para los derivados alílicos y bencílicos, bajo condiciones de reacción tipo Barbier. Así la *N*-bencil-*N*-metiltrifluorometano-sulfonamida (**4a**) reaccionó con diferentes electrófilos dando los correspondientes derivados bencílicos (Esquema 4 y Tabla 3, entradas 1-5); en el caso del derivado dialílico **4b** la reacción se llevó a cabo en presencia de 2 equivalentes de electrófilo, obteniéndose 2 equivalentes del derivado alílico esperado (Esquema 4 y Tabla 3, entradas 6-8)



Esquema 4. *Reactivos y condiciones:* i, Litio en exceso, C₁₀H₈ cat. (4% molar), E⁺ = Me₃SiCl, Pr^tCHO, PhCHO, Et₂CO, (CH₂)₅CO, THF, -78 a 0°C; ii, H₂O

Tabla 3. Preparación de los compuestos **2** a partir de triflamidas **4**.

Entr.	Triflamida	E ⁺	Producto ^a			Rto. (%) ^b
			N ^o	R	E	
1	4a	Me ₃ SiCl	2ag	PhCH ₂	Me ₃ Si	60
2	4a	Pr ⁱ CHO	2f	PhCH ₂	Pr ⁱ CHOH	56
3	4a	PhCHO	2g	PhCH ₂	PhCHOH	50
4	4a	Et ₂ CO	2h	PhCH ₂	Et ₂ COH	94
5	4a	(CH ₂) ₅ CO	2ah	PhCH ₂	(CH ₂) ₅ COH	54
6	4b	PhCHO	2d	CH ₂ =CHCH ₂	PhCHOH	71 ^c
7	4b	Et ₂ CO	2e	CH ₂ =CHCH ₂	Et ₂ COH	45 ^c
8	4b	(CH ₂) ₅ CO	2ai	CH ₂ =CHCH ₂	(CH ₂) ₅ COH	25 ^c

^a El grado de pureza de todos los productos fue > 95% (CGL y ¹H-RMN 300 MHz). ^b Rendimiento de producto aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) basado en la triflamida de partida **4**. ^c Rendimiento basado en la triflamida de partida **4b** que corresponde a la transformación **4b** → **2**.

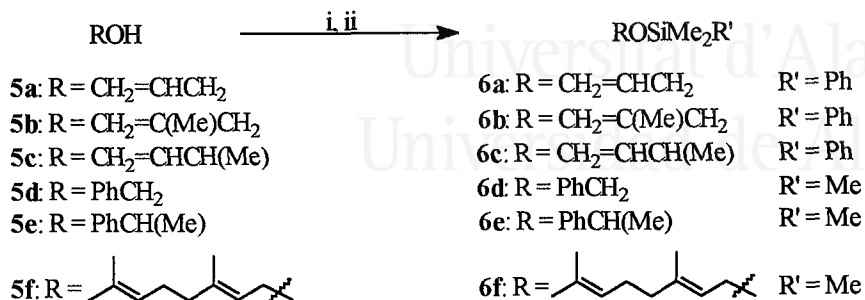
Podemos concluir, por tanto, que los triflatos alquílicos y las triflamidas alílicas o bencílicas pueden transformarse en los correspondientes organolíticos mediante litiación catalizada por naftaleno; éste es por tanto un procedimiento indirecto para convertir alcoholes o aminas en organolíticos.

2. PREPARACIÓN DE COMPUESTOS ORGANOLÍTICOS A PARTIR DE ALCOHOLES Y DE SUS DERIVADOS SILILADOS. APLICACIONES EN SINTESIS

Los resultados anteriores alentaron la utilización de alil o bencil silil éteres como sustratos de partida para llevar a cabo su transformación en organolíticos, así como la posibilidad de utilizar los propios alcoholes, evitando así la protección de los mismos, y conseguir su transformación directa en compuestos organolíticos, como se describe en este apartado.

En primer lugar se llevó a cabo el estudio de la reacción de litiación catalizada por un areno con una serie de éteres sililados, los cuales se prepararon, de acuerdo con la literatura, por reacción de los correspondientes alcoholes¹³⁴ con el clorosilano

deseado y Et_3N en THF a 0°C . Se utilizó Me_3SiCl para los alcoholes de mayor peso molecular y Me_2PhSiCl para los alcoholes más pequeños, por razones de volatilidad de los éteres sililados (Esquema 5).

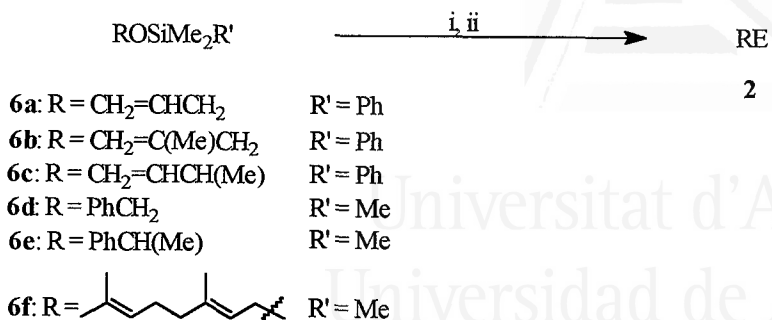


Esquema 5. *Reactivos y condiciones:* i, Me_3SiCl o Me_2PhSiCl , Et_3N , THF, 0°C ; ii, H_2O

El procedimiento de litación se realizó a diferentes temperaturas (0, -30 y -78°C), usando dos catalizadores diferentes (naftaleno y DTBB), obteniéndose los mejores resultados cuando se realizó la litación con DTBB como transportador de electrones a una temperatura de 0°C (Esquema 6).

En los casos en que se usaron los éteres dimetilfenilsililados (Tabla 4, entradas 1-5) se obtuvo además entre un 40 y un 50% de rendimiento (deducido por CGL) de Me_2PhSiOH (**6g**). La presencia de este compuesto confirma que la ruptura del sustrato de partida tiene lugar, como se pretendía, en el enlace C-O. La sililación convierte al hidroxilo en un mejor grupo saliente, dada la afinidad del silicio por el oxígeno.

Como puede observarse en la Tabla 4, los rendimientos utilizando el método Barbier son ligeramente superiores a los del método secuencial. Así, cuando se litó el derivado sililado **6d** y se usó benzaldehído como electrófilo por el método secuencial se obtuvo el correspondiente alcohol **2g** con un 53% de rendimiento, mientras que el método Barbier proporcionó un rendimiento similar (58%) (ambos en Tabla 4, entrada 6).



Esquema 6. *Reactivos y condiciones:* i, Li en exceso, DTBB cat. (5% molar), E⁺ = PhCHO, Et₂CO, Me₃SiCl, PrⁱCHO, (CH₂)₅CO, THF, 0°C; ii, H₂O

Cuando se utilizó 3-pentanona como electrófilo con el mismo sustrato de partida, el método secuencial proporcionó el alcohol deseado **2h**, con un rendimiento ligeramente inferior (49%) al obtenido cuando se usó el método Barbier (67%) (ambos en Tabla 4, entrada 7). El método Barbier presenta además la ventaja de la rapidez, pues los tiempos de reacción fueron más cortos.

Para determinar la importancia real del catalizador en estas reacciones, se litaron varios sustratos sin el uso del mismo por el procedimiento tipo Barbier que, como hemos visto fue el que mejor resultados proporcionó. Si se comparan los resultados obtenidos con y sin el uso de catalizador (Tabla 4, entradas 2, 4, 6, 7 y 9) se demuestra que el uso de catalizador aumenta notablemente, en la mayoría de los casos, el rendimiento del producto deseado. Además, la reacción es mucho más limpia, es decir, hay una menor cantidad de productos secundarios cuando se usa catalizador, lo cual pone de manifiesto que el catalizador juega un papel de vital importancia en estas reacciones.

Ante estos resultados se propuso llevar a cabo la litiación directa de alcoholes, para lo que se trataron primero los alcoholes con *n*-butil-litio, para formar el alcoholato y a continuación se aplicó la metodología de litiación que implica un exceso de litio en polvo y una cantidad catalítica de un areno. Se realizó la litiación del alcoholato a una temperatura de 20°C y después de 2 horas se enfrió la disolución a 0°C y se añadió el correspondiente electrófilo (Esquema 7 y Tabla 5).

Tabla 4. Preparación de organolíticos a partir de los alcoholes sililados 6.

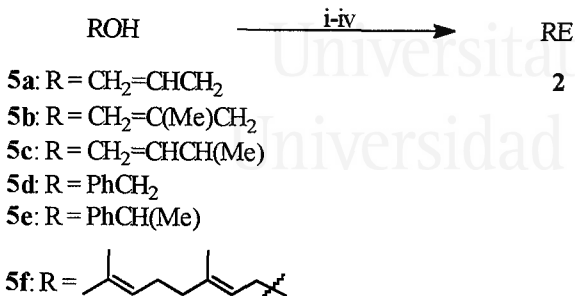
Entr.	Sustrato	E ⁺	Producto ^a			
			N ^o	R	E	Rto. (%) ^b
1	6a	PhCHO	2d	CH ₂ =CHCH ₂	PhCHOH	47
2	6a	Et ₂ CO	2e	CH ₂ =CHCH ₂	Et ₂ COH	31 (19) ^c
3	6b	PhCHO	2aj	CH ₂ =C(Me)CH ₂	PhCHOH	53
4	6b	(CH ₂) ₅ CO	2ak	CH ₂ =C(Me)CH ₂	(CH ₂) ₅ COH	42 (10) ^c
5	6c	Et ₂ CO	2al	CH ₂ =CHCH(Me)	Et ₂ COH	32
6	6d	PhCHO	2g	PhCH ₂	PhCHOH	58 (56) ^c [53] ^d
7	6d	Et ₂ CO	2h	PhCH ₂	Et ₂ COH	67 (35) ^c [49] ^d
8	6d	Me ₃ SiCl	2ag	PhCH ₂	Me ₃ Si	85 ^e
9	6e	Et ₂ CO	2am	PhCH(Me)	Et ₂ COH	55 (13) ^c
10	6e	Pr ⁱ CHO	2an	PhCH(Me)	Pr ⁱ CHOH	45 ^f
11	6e	Me ₃ SiCl	2añ	PhCH(Me)	Me ₃ Si	60 ^e
12	6f	Me ₃ SiCl	2ao	- ^g	Me ₃ Si	56
13	6f	Et ₂ CO	2ap	- ^h	Et ₂ COH	43
14	6f	Pr ⁱ CHO	2aq	- ^h	Pr ⁱ CHOH	22 ^f

^a El grado de pureza de todos los productos fue > 95% (CGL y ¹H-RMN 300 MHz). ^b Rendimiento de producto aislado después de columna cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) basado en el éter sililado de partida 6. ^c Rendimiento de producto aislado en ausencia de catalizador. ^d Rendimiento de producto aislado usando el método secuencial. ^e Rendimiento de producto aislado después de destilación a 125°C y 60 mm Hg. ^f Relación de diastereoisómeros: 1/1 (¹H-RMN 300 MHz). ^g R = E-Me₂C=CH(CH₂)₂C(Me)CH=CH₂. ^h R = E-Me₂C=CH(CH₂)₂C(Me)CH=CH₂.

En los casos en los que se usó benzaldehído como electrófilo (Tabla 5, entradas 1 y 4), la disolución se enfrió a -30°C antes de adicionar el aldehído, pues de lo contrario se obtenía una importante proporción del producto deshidroxilado¹³⁵ procedente de la reducción del grupo hidroxílico en la posición bencílica.

Cuando se intentó la generación de reactivos organolíticos sin la presencia de catalizador, como en el caso anterior, la reacción de litación no tuvo éxito, obteniéndose como producto mayoritario el alcohol de partida. Lo mismo ocurrió cuando se ensayó la litación de alcoholes alquílicos o de sus derivados sililados. En

ninguno de los casos se consiguió hacer reaccionar al sustrato de partida que fue recuperado en su totalidad sin sufrir alteración alguna, por lo que este método sólo se muestra útil en el caso de alcoholes alílicos o bencílicos.



Esquema 7. *Reactivos y condiciones:* i, *n*-BuLi, 0°C; ii, Litio en exceso, DTBB cat. (5% molar), THF, 20°C; iii, E⁺ = PhCHO, (CH₂)₅CO, Me₃SiCl, Et₂CO, 0 ó -30°C; iv, H₂O

Tabla 5. Preparación de organolíticos a partir de alcoholes.

Entr.	Sustrato	E ⁺	Nº	Producto ^a		Rto. (%) ^b
				R	E	
1	5a	PhCHO	2d	CH ₂ =CHCH ₂	PhCHOH	22
2	5b	(CH ₂) ₅ CO	2ak	CH ₂ =CH(Me)CH ₂	(CH ₂) ₅ COH	28
3	5c	Et ₂ CO	2al	CH ₂ =CHCH(Me)	Et ₂ COH	40 ^c
4	5d	PhCHO	2g	PhCH ₂	PhCHOH	47
5	5d	(CH ₂) ₅ CO	2ah	PhCH ₂	(CH ₂) ₅ COH	45
6	5d	Me ₃ SiCl	2ag	PhCH ₂	Me ₃ Si	83
7	5e	Et ₂ CO	2h	PhCH ₂	Et ₂ COH	44
8	5f	Me ₃ SiCl	2ao	- ^d	Me ₃ Si	15

^a El grado de pureza de todos los productos fue >95% (CGL y ¹H-RMN 300 MHz). ^b Rendimiento de producto aislado después de columna cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) basado en el alcohol de partida **5**. ^c Rendimiento deducido por CGL. ^d E- Me₂C=CH(CH₂)₂C(Me)CH=CH₂

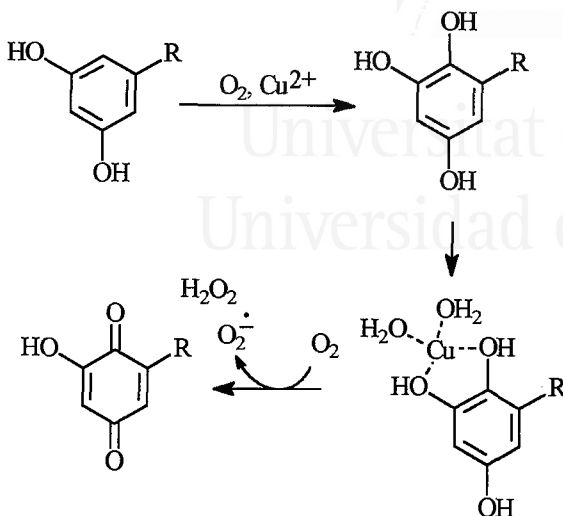
Si se comparan las Tablas 4 y 5 se observa que los resultados son peores al utilizar alcoholes directamente como sustratos. Sin embargo, a pesar de no ser un método óptimo para aplicar en síntesis, su interés radica en la posibilidad de utilizar directamente alcoholes como sustratos y abre una nueva vía para la generación de organolíticos.

Una vez comparados los métodos de obtención de organolíticos por transformación de alcoholes, se pensó en aplicar la metodología que emplea alcoholes sililados como sustratos de partida para la obtención de compuestos organolíticos que fuesen intermedios en la síntesis de productos naturales de interés como los 5-alquil y 5-alquencil resorcinoles.

Recientemente se ha descrito que estos compuestos, de esencial importancia en la síntesis de cannabinoides,¹³⁶ poseen una gran y variada actividad biológica contra numerosas enfermedades. Asimismo debido al interés que despierta el estudio de la actividad de estos cannabinoides, se ha estimulado el desarrollo de una síntesis eficiente que permita una rápida y poco costosa preparación de los mismos, siendo la llave de esta síntesis los resorcinoles y compuestos homólogos, como el olivetol. La importancia de esta clase de compuestos ha aumentado al descubrirse que algunos 5-alquilresorcinoles son capaces de romper el ADN a altas concentraciones en presencia de CuCl_2 y O_2 . Se sugiere¹³⁷ que la especie responsable en el mecanismo de escisión es una paraquinona formada por hidroxilación del 5-alquil resorcinol en presencia de Cu(II) y O_2 , proporcionando una especie que puede actuar como ligando bidentado de Cu(II) . Posteriormente el Cu(II) experimenta reducción a Cu(I) , con la correspondiente oxidación de la molécula de catecol (Esquema 8). Otros productos de interés farmacológico son aquellos con estructura tipo estilbeno, como el resveratrol,¹³⁸ producto que se halla en el vino y que juega un papel importante en la inhibición celular asociada a la iniciación y progresión de tumores, y que también se encuentra ligada a la disminución de enfermedades del corazón. Otros productos naturales que presentan este tipo de estructura son el piceatanol y la combretastatina B-4 que presentan una interesante actividad antileucémica.¹³⁹

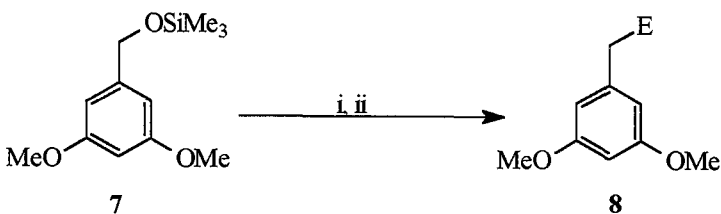
Aunque han aparecido diversos métodos que desarrollan distintas rutas de síntesis para estas moléculas y derivados relacionados,¹⁴⁰ en la mayoría de los casos la ruta no resulta muy rápida, ni económica. Por todo ello se decidió preparar estos

compuestos poniendo a punto una ruta general para la obtención de sistemas 5-alkil ó 5-alkenil resorcinoles, utilizando la metodología de litiación catalizada por arenos.



Esquema 8

En primer lugar se estudió la reactividad del derivado sililado del alcohol 3,5-dimetoxibencílico frente a diferentes agentes electrofílicos a una temperatura inicial de $-30^\circ C$ y usando en este caso naftaleno como transportador de electrones (Esquema 9).



Esquema 9. *Reactivos y condiciones:* i, Li en exceso, $C_{10}H_8$ cat. (4% molar), $E^+ = Me_3SiCl$, Bu^tCHO , $Me(CH_2)_4CHO$, $4-Me_3SiOC_6H_4CHO$, $(CH_2)_5CO$, $PhNCO$, $PhCH=NPh$, THF, -30 a $0^\circ C$; ii, H_2O

La reacción se llevó a cabo utilizando como agentes electrofílicos Me_3SiCl (Tabla 6, entrada 1), aldehídos y cetonas (Tabla 6, entradas 2-5), isocianato de fenilo

(Tabla 6, entrada 6) y *N*-bencilidenanilina (Tabla 6, entrada 7), obteniéndose los compuestos esperados con rendimientos variables.

Tabla 6. Preparación de los productos **8**

Entr.	E ⁺	Producto ^a		
		N ^o	E	Rto. (%) ^b
1	Me ₃ SiCl	8a	Me ₃ Si	64
2	Bu ^t CHO	8b	Bu ^t CHOH	55
3	Me(CH ₂) ₄ CHO	8c	Me(CH ₂) ₄ CHOH	41
4	4-Me ₃ SiOC ₆ H ₄ CHO	8d	4-HOC ₆ H ₄ CHOH	43
5	(CH ₂) ₅ CO	8e	(CH ₂) ₅ COH	52
6	PhNCO	8f	PhNHCO	27
7	PhCH=NPh	8g	PhCHNHPH	44

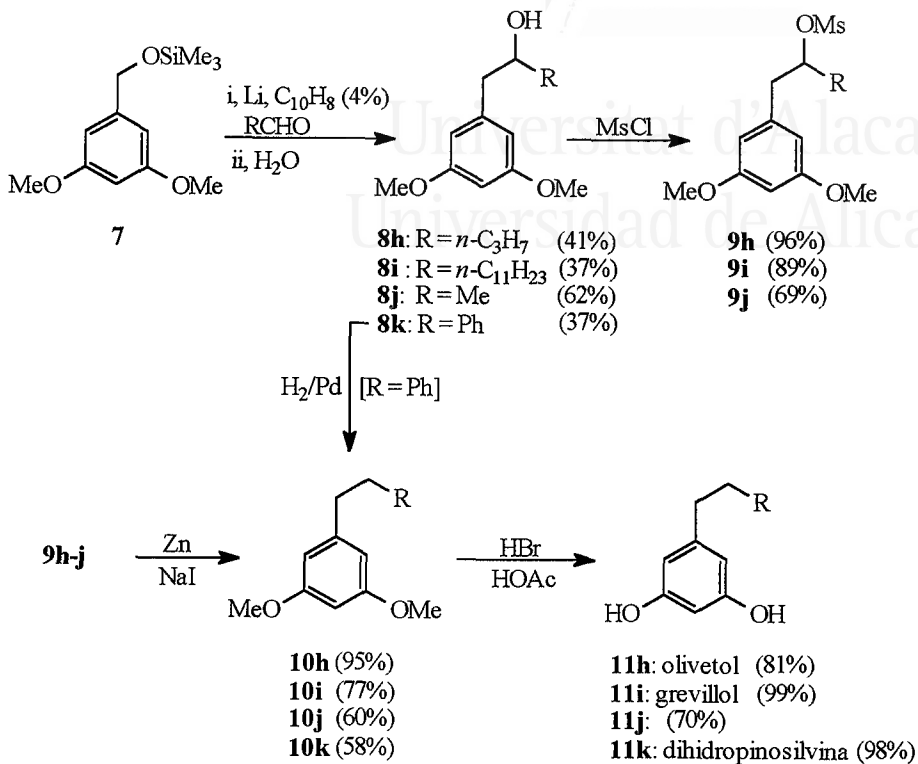
^aEl grado de pureza de todos los productos fue >95 % (CGL y ¹H-RMN 300 MHz).

^b Rendimiento de producto aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) basado en el derivado silitado de partida 7.

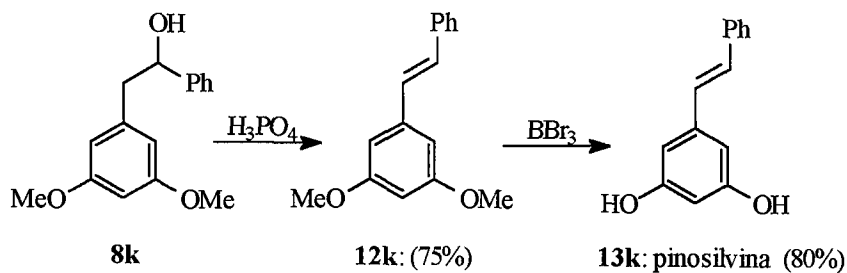
Usando la misma metodología de litiación se hizo reaccionar el compuesto **7** con diferentes aldehídos obteniéndose, después de hidrólisis, los productos esperados **8**, con rendimientos comprendidos entre 37 y 62%. Los compuestos **8h-j** (Esquema 10), fueron transformados en sus correspondientes derivados deshidroxilados **10h-k** tras mesilación con cloruro de mesilo¹⁴¹ y trietilamina en THF dando lugar a los compuestos **9h-j** y seguido de reducción con zinc y ioduro de sodio a reflujo de glima.¹⁴² En el caso del compuesto **8k**, la transformación al correspondiente producto **10k** se realizó mediante hidrogenación catalizada por paladio en una mezcla de metanol-agua.¹⁴³ Por último, la desmetilación de los correspondientes éteres se llevó a cabo con una mezcla de ácido bromhídrico (45%) y ácido acético a reflujo,¹⁴⁴ obteniéndose así el olivetol (**11h**) (con un rendimiento global del 27% a partir del derivado silitado **7**) el grevillol (**11i**) y los derivados análogos **11j** y **11k** con rendimientos de globales de 25, 23 y 21%, respectivamente, a partir de **7** (Esquema 10).

La pinosilvina se preparó a partir del compuesto **8k** por deshidratación con ácido fosfórico¹⁴⁵ (85%) bajo reflujo de tolueno obteniéndose así la pinosilvina dimetil éter (**12k**), la cual fue desmetilada mediante tratamiento con el complejo de tribromuro

de boro-sulfuro de dimetilo¹⁴⁶ a reflujo de 1,2-dicloroetano obteniéndose así este producto natural **13k** con un 60% de rendimiento a partir de **8k** (Esquema 11).

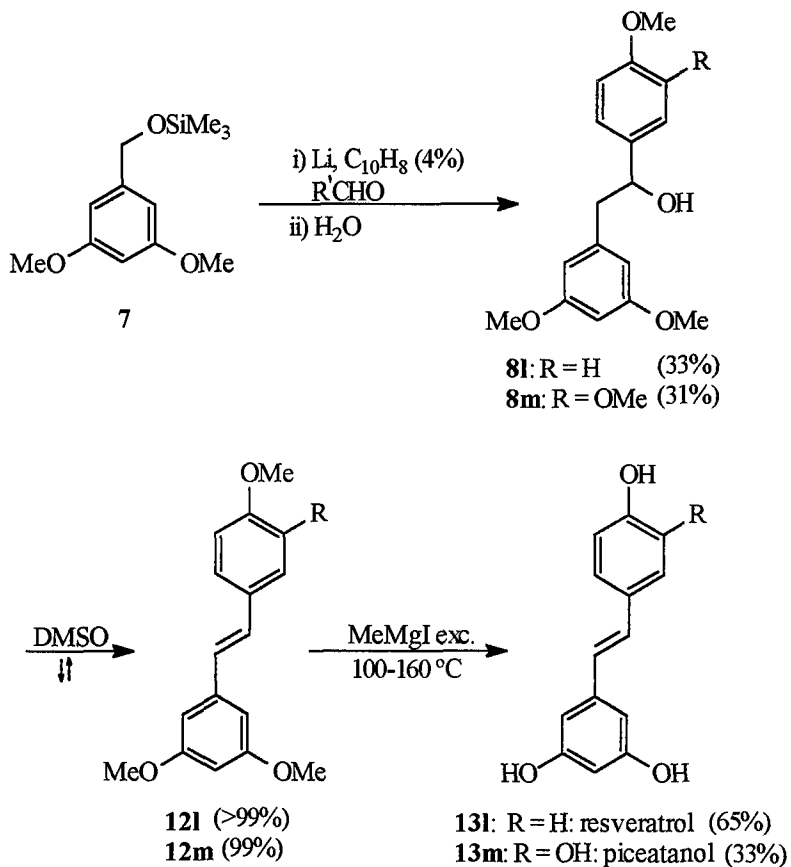


Esquema 10



Esquema 11

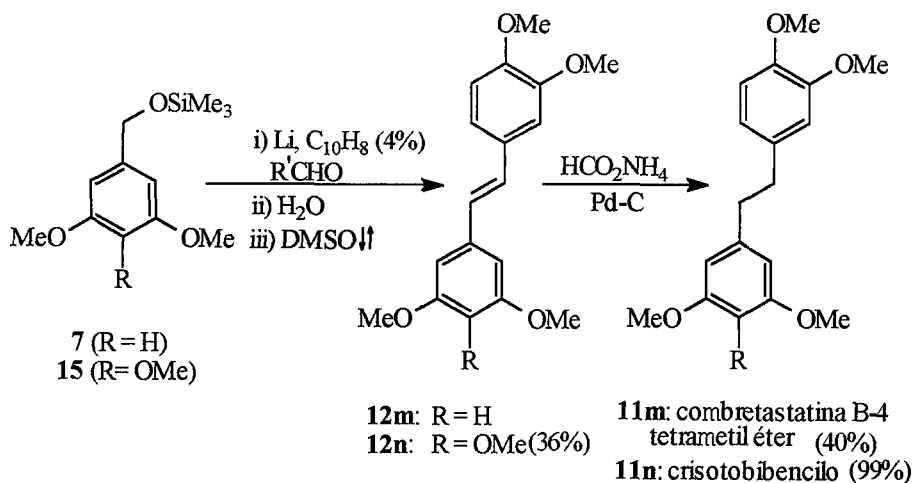
Los productos naturales resveratrol y piceatanol se prepararon a partir del mismo alcohol sililado de partida **7** usando bien 4-metoxibenzaldehído o 3,4-dimetoxibenzaldehído como electrófilos. La litación se llevó a cabo a 0°C, obteniendo así los correspondientes productos de adición **8l-m**. Estos alcoholes fueron deshidratados a reflujo de DMSO¹⁴⁷ dando las correspondientes *E*-olefinas **12l-m**, las cuales fueron totalmente desmetiladas con un exceso de ioduro de metilmagnesio¹⁴⁸ a una temperatura comprendida entre 100 y 160°C, obteniendo así el resveratrol y el piceatanol con rendimientos globales de 21 y 10%, respectivamente, a partir de **7** (Esquema 12).



Esquema 12

Finalmente, se prepararon los productos combretastatina B-4 tetrametil éter y crisotobibencilo a partir de las correspondientes olefinas sintetizadas en dos pasos de reacción: (a) litación catalizada del derivado **7** ó del derivado sililado del alcohol 3,4,5-trimetoxibencílico **15**, respectivamente, utilizando 3,4-dimetoxibenzaldehído como electrófilo en ambos casos y (b) deshidratación de los alcoholes obtenidos con DMSO¹⁴⁷ a reflujo. Finalmente las olefinas **12m-n** fueron sometidas a hidrogenación catalizada por paladio en presencia de formiato amónico a reflujo de metanol,¹⁴⁹ obteniéndose así los citados productos naturales de interés farmacológico con un rendimiento de 12 y 35%, respectivamente, a partir de los correspondientes derivados sililados. La desmetilación de estos compuestos se intentó por diferentes métodos sin obtener en ningún caso el resultado deseado (Esquema 13).

Asimismo, algunos de los intermedios que intervienen en estas rutas poseen una interesante actividad biológica.¹⁵⁰ Así, por ejemplo, los derivados hidratados del estilbeno (1,2-difeniletanoles), como el intermedio **8m**, también presentan actividad antileucémica.

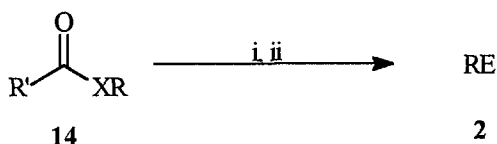


Esquema 13

3. PREPARACIÓN DE COMPUESTOS ORGANOLÍTICOS A PARTIR DE DERIVADOS DE ÁCIDO

Una nueva posibilidad de obtención de compuestos organolíticos aparece al usar derivados de ácido como sustratos de partida. Así, se prepararon los compuestos **14a**, **14b** y **14d** por el método descrito en la literatura a partir de la amina o alcoholes correspondientes y el cloruro de ácido adecuado, en presencia de una base¹⁵¹. El derivado **14c** se preparó a partir de la correspondiente amida por reacción con MeI.¹⁵² También se preparó el carbonato **14e** y el carbamato **14f** a partir del alcohol y amina correspondiente, respectivamente, y dicarbonato de di-*terc*-butilo¹⁵³ en acetonitrilo. Por último, se preparó la urea **14g** a partir de la *N*-metil-*N*-bencilamina y el cloruro de carbamoilo correspondiente.¹⁵¹

A continuación se llevó a cabo la litación catalizada por naftaleno de estos compuestos por el procedimiento tipo Barbier, a una temperatura inicial de -78°C ó 0°C (ver Tabla 7 y Esquema 14). En general, los resultados fueron satisfactorios, obteniéndose los derivados bencilicos esperados. No obstante, la reacción requiere la ausencia de hidrógenos ácidos en la molécula.¹⁵⁴ Así, por ejemplo, cuando se ensayó la reacción con formamidas o acetamidas, sólo se recuperaron los sustratos de partida sin alteración alguna.



R' = Bu^t, Bu^tO, Prⁱ₂N

X = NMe, O

R = PhCH₂, PhCH(Me)

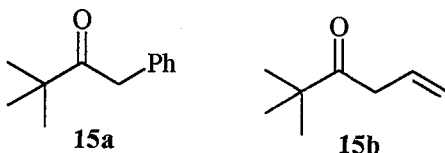
Esquema 14. *Reactivos y condiciones:* i, Li en exceso, C₁₀H₈ cat. (4% molar), E⁺ = Me₃SiCl, Et₂CO, (CH₂)₅CO, THF, -78 ó 0°C (ver Tabla 7); ii, H₂O

Tabla 7. Preparación de compuestos organolíticos a partir de los sustratos **14**.

Entr.	Sustrato					Producto ^a		
	Nº	R'	X	R	T	Nº	E	Rto.(%) ^b
1	14a	Bu ^t	NMe	PhCH ₂	-78	2ah	(CH ₂) ₅ COH	36
2	14b	Bu ^t	O	PhCH ₂	-78	2ag	(CH ₂) ₅ COH	65
3	14c	Bu ^t	NMe	PhCH(Me)	0	2am	Et ₂ COH	92
4	14c	Bu ^t	NMe	PhCH(Me)	0	2añ	Me ₃ Si	75
5	14d	Bu ^t	O	PhCH(Me)	0	2am	Et ₂ COH	22
6	14e	Bu ^t O	O	PhCH(Me)	-78	2am	Et ₂ COH	83
7	14f	Bu ^t O	NMe	PhCH ₂	-78	2h	Et ₂ COH	67
8	14g	Pr ⁱ ₂ N	NMe	PhCH ₂	-78	2h	Et ₂ COH	30

^a El grado de pureza de todos los productos fue >95% (CGL y ¹H-RMN 300 MHz). ^b Rendimiento de producto aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) basado en el sustrato de partida **14**.

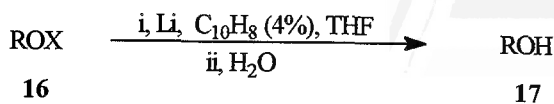
Por otra parte, el bajo rendimiento obtenido cuando se utilizó la *N*-bencil-*N*-metil-2,2-dimetilpropanamida (**14a**) como sustrato a litiar y ciclohexanona como electrófilo (Tabla 7, entrada 1), puede deberse, en parte, a una reacción secundaria que compite en el medio, en la cual el sustrato de partida, puede actuar como electrófilo para dar el compuesto **15a**. Cuando se litió la amida **14a** bajo las condiciones de reacción expuestas, en ausencia de electrófilo, se obtuvo el producto **15a** con un 32% de rendimiento. Del mismo modo, cuando se intentó someter a la *N,N*-dialil-2,2-dimetilpropanamida (**14h**) a las mismas condiciones de reacción con diferentes electrófilos, el único producto que se detectó fue el que provenía de la adición electrofílica al sustrato de partida **15b** con un 50% de rendimiento.



4. DESPROTECCION REDUCTORA DE ALCOHOLES, AMINAS Y AMIDAS UTILIZANDO UNA LITIACION CATALIZADA POR NAFTALENO.

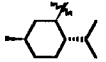
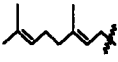
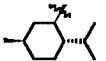
En vista de los resultados obtenidos, se pensó en utilizar la citada metodología como método alternativo de desprotección de alcoholes dado que la protección y desprotección selectiva de un grupo hidroxilo específico en presencia de otros de reactividad similar es muy útil en síntesis orgánica. Los éteres son utilizados a menudo como grupos protectores estables para el grupo hidroxilo. En particular, se emplean éteres alílicos debido a su estabilidad, tanto en condiciones ácidas como básicas. La desprotección de los mismos ha sido muy estudiada y los métodos más comunes implican una secuencia de dos pasos que incluyen la isomerización del éter alílico al correspondiente enol éter con una base fuerte (normalmente se emplea *t*-BuOK-DMSO)¹⁵⁵ o mediante el uso de complejos de metales de transición como Rh (I), seguido de hidrólisis catalizada por ácido o con una sal de mercurio.¹⁵⁶ Entre los métodos más recientes se encuentra la reducción electroquímica catalizada por níquel,¹⁵⁷ el empleo del dialcoxítitanociclopropano de Kulinkovich,¹⁵⁸ ruptura oxidante con DDQ,¹⁵⁹ SeO₂,¹⁶⁰ así como procedimientos que combinan el uso de hidruros y catálisis con Pd,¹⁶¹ o bien los sistemas AlCl₃-PhNMe₂¹⁶² o NaBH₄/I₂.¹⁶³ Los éteres bencílicos también se emplean frecuentemente como grupos protectores debido a su fácil formación, su estabilidad y la gran variedad de métodos de desprotección de los mismos, siendo la hidrogenólisis el más utilizado. Otros métodos que debemos citar son la ruptura reductora con naftalenuro de litio¹⁶⁴ y la desprotección selectiva de éteres bencílicos en α a un grupo carbonilo con MgBr₂.¹⁶⁵

Basándonos en estos antecedentes y teniendo en cuenta la importancia de desarrollar un método selectivo de desprotección que tolere la presencia de otros grupos funcionales, se llevaron a cabo diferentes pruebas aplicando la metodología descrita anteriormente, que implica un exceso de litio y una cantidad catalítica de naftaleno, partiendo de diferentes éteres alílicos y bencílicos a temperaturas comprendidas entre -78 y 20°C, dependiendo del sustrato (ver Tabla 8 y Esquema 15). El éter **16c**, se preparó de acuerdo con la literatura, a partir de fenol y el correspondiente bromuro con K₂CO₃ en acetona.¹⁶⁶ Los derivados sililados **16d-e** se obtuvieron como se ha descrito en el apartado anterior,¹³⁴ mientras que los éteres **16f-i** se prepararon por tratamiento del alcohol con hidruro de sodio y posterior reacción con el correspondiente bromuro en THF.¹⁶⁷



Esquema 15

Tabla 8. Desprotección de éteres 16.

Entr.	Compuesto 16		Condiciones		Producto ^a		
	Nº	R	X	T (°C)	t (h)	Nº	Rto(%) ^b
1	16a	Ph	CH ₂ =CHCH ₂	-78	1	17a	51 (90) ^c
2	16b	Ph	PhCH ₂	-78	3'5	17a	68 (91) ^c
3	16c	Ph	CH ₃ (CH ₂) ₂₄	-78 a 20	12	17a	0 ^d
4	16d	CH ₃ (CH ₂) ₂₁	PhSiMe ₂	0	4	17b	80
5	16e	CH ₃ (CH ₂) ₂₁	Ph ₂ SiBu ^t	20	12	17b	0 ^d
6	16f		CH ₂ =CHCH ₂	-78 a 20	12	17c	(25) ^c
7	16g	CH ₃ (CH ₂) ₂₁	PhCH ₂	-78 a 20	2	17b	71
8	16h		PhCH ₂	-78 a -10	5	5f	97
9	16i		PhCH ₂	-78 a -10	5	17c	99

^a El grado de pureza de todos los productos fue > 95% (CGL y ¹H-RMN 300 MHz). ^b Rendimiento de producto aislado después de columna cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) basado en el éter de partida 16. ^c Rendimiento deducido por CGL. ^d El producto de partida 16 se recuperó cuantitativamente.

Entre las conclusiones que se desprenden de la Tabla 8, podemos destacar:

- a) Con el uso de este método sólo pueden desprotegerse éteres alílicos y bencílicos. En el caso del derivado alquílico 16c (Tabla 8, entrada 3), la reacción no funcionó, recuperándose el compuesto de partida.

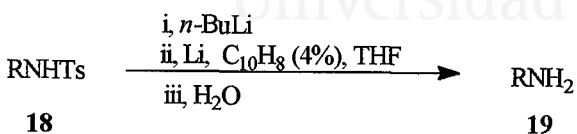
- b) La reacción funciona bien para desproteger cualquier tipo de alcohol, pudiendo ser R = alquil o aril.
- c) En general, la desprotección de los derivados bencílicos funciona mejor que la de los correspondientes alílicos (comparar Tabla 8, entradas 1 y 2 ó 6 y 9).
- d) Este método resulta también útil para la desprotección de derivados sililados que contienen un grupo fenilo como el PhSiMe₂ (Tabla 8, entrada 4), aunque la reacción no funciona para el correspondiente derivado *t*-butildifenílico (entrada 5), probablemente debido a impedimentos estéricos, pudiéndose por lo tanto utilizar este método como desprotección selectiva en moléculas que contengan ambos grupos.

Con estos resultados se pensó extender la metodología descrita a la desprotección selectiva de aminas y amidas. Entre los grupos protectores más extensamente utilizados se encuentran las sulfonamidas, ya que a menudo son compuestos cristalinos y muy resistentes al ataque nucleofílico. Sin embargo, estas sulfonamidas son a menudo bastante estables y su desprotección requiere en ocasiones condiciones drásticas, lo cual limita frecuentemente su uso. De manera general, para la ruptura del grupo tosilo se emplea Na/NH₃ líquido,¹⁶⁸ naftalenuro de sodio o de litio¹⁶⁹ o calentamiento a reflujo con un ácido fuerte¹⁶⁸ como HBr (48%) en presencia de fenol.

Sin embargo, también se conocen otros métodos que utilizan condiciones más suaves de reacción para obtener las deseadas aminas o amidas desprotegidas, entre los cuales podemos destacar la desulfonilación de amidas mediante SmI₂.¹⁷⁰ Los métodos típicamente radicalarios, como por ejemplo el uso de Bu₃SnH/AIBN,¹⁷¹ también proporcionan buenos rendimientos, si bien están limitados a la desprotección de *N*-benzoilamidas y tampoco son aplicables a la desulfonilación de aminas. Otra alternativa es el uso de *N*-arenosulfonilcarbamatos, cuya desprotección se puede llevar a cabo con Mg/MeOH y ultrasonidos.¹⁷² Los grupos alilo y bencilo también han sido extensamente utilizados en la protección de aminas y su ruptura ha sido estudiada en profundidad.¹⁷³ Los grupos acil y alquiloiloxycarbonil se usan también como grupos protectores de aminas, pudiendo ser eliminados mediante tratamiento con Sm(0) y I₂ en MeOH.¹⁷⁴

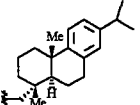
De acuerdo con estos antecedentes, se estudió en primer lugar la desprotección de sulfonamidas *N*-sustituídas (que fueron preparadas por reacción de las

correspondientes aminas con cloruro de tosilo en presencia de Et_3N en CH_2Cl_2),¹⁵¹ para obtener las aminas primarias correspondientes usando la misma metodología descrita para los éteres **16**. De este modo una serie de *N*-tosilamidas **18** fueron fácilmente transformadas en las correspondientes aminas mediante desprotonación previa con *n*-BuLi y ruptura reductora con litio en exceso y una cantidad catalítica de naftaleno en THF a baja temperatura, obteniendo, en general, buenos rendimientos (Esquema 16 y Tabla 9).



Esquema 16

Tabla 9. Desprotección de *p*-toluensulfonamidas *N*-sustituídas **18**.

Entr.	Compuesto		Condiciones		Producto ^a	
	Nº	R	T (°C)	t (h)	Nº	Rto. (%) ^b
1	18a	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7$	-78 a 20	12	19a	95
2	18b	PhCH_2	-78	2	19b	81
3	18c	PhCHMe	-78 a 20	3	19c	65
4	18d	2,6-Me ₂ C ₆ H ₃	-78 a 20	12	19d	99
5	18e		-78	2	19e	99

^a El grado de pureza de todos los productos fue > 95% (CGL y ¹H-RMN 300 MHz). ^b Rendimiento de producto aislado después de columna cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) basado en el sustrato de partida **18**.

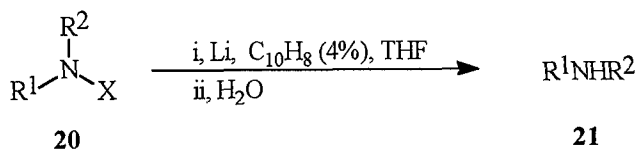
De los resultados obtenidos en la Tabla 9 podemos destacar:

- a) La desprotección funciona muy bien con sulfonamidas alifáticas (Tabla 9, entradas 1 y 5), así como con aromáticas (Tabla 9, entrada 4).

- b) El proceso es quimioselectivo, es decir, los derivados bencílicos **18b** y **18c** rindieron las correspondientes aminas sin que se tuviera indicios de ruptura bencílica (Tabla 9, entradas 2 y 3).

Por otra parte cuando se aplicó el mismo procedimiento a la *N*-ciclohexilmetanosulfonamida (**18f**) y a *N*-bencilmetanosulfonamida (**18g**), la reacción no funcionó, recuperándose intacto el producto de partida.

Seguidamente se preparó una serie de sulfonamidas *N,N*-disustituidas y carboxamidas **20** y se les aplicó la misma metodología (Esquema 17 y Tabla 10) para obtener las correspondientes aminas.



Esquema 17

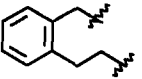
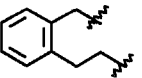
Se observó que su comportamiento era algo distinto al de los derivados *N*-tosilados **18**, desprendiéndose las siguientes conclusiones:

- Los derivados *N*-mesilados **20a**, **20c**, **20f** y **20g** fueron fácilmente desprotegidos, obteniéndose en todos los casos las aminas esperadas (Tabla 10, entradas 1, 3, 6 y 7).
- Los derivados *N*-tosilados **20b**, **20d** y **20i** se comportaron de manera similar a los derivados *N*-mesilados (Tabla 10, entradas 2, 4 y 9), obteniéndose así las correspondientes aminas.
- La ruptura del grupo alilo prevalece sobre la del grupo mesilo. Cuando se sometió a litiación catalizada por naftaleno al derivado alílico **20h**, se obtuvo únicamente la sulfonamida **21e**, con un buen rendimiento (Tabla 10, entrada 8).

Por otra parte, cuando se aplicó la litiación catalizada por naftaleno a la carbamato alifático **20e**, la reacción no funcionó, recuperándose sólo el carbamato de partida (Tabla 10, entrada 5). Este comportamiento contrasta con el observado para la carboxamida bencílica **20j** y el carbamato bencílico **20k**, para los cuales se consiguió la

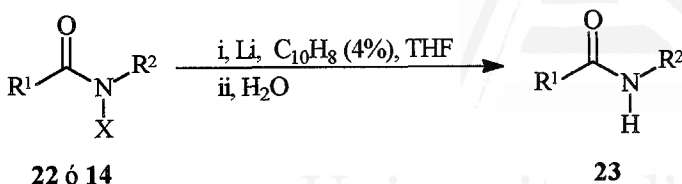
desprotección, aunque con bajo rendimiento en el primero de los casos (Tabla 10, entradas 10 y 11).

Tabla 10. Desprotección de amidas *N, N*-disustituídas **20**.

Ent.	Sustrato ^a				Condiciones		Producto ^b		
	Nº	R ¹	R ²	X	T (°C)	t (h)	Nº	Rto. (%) ^c	
1	20a	Me	PhCH ₂	Ms	-30 a 20	2	21a	30	
2	20b	Me	PhCH ₂	Ts	-78 a 20	12	21a	31	
3	20c	Bu ⁿ	Bu ⁿ	Ms	20	12	21b	75	
4	20d	Bu ⁿ	Bu ⁿ	Ts	-78	2	21b	68	
5	20e	Bu ⁿ	Bu ⁿ	Bu ^t OCO	-78 a 20	12	21b	0 ^d	
6	20f	Me(CH ₂) ₇	Me(CH ₂) ₇	Ms	20	24	21c	77	
7	20g	- ^e	- ^e	Ms	20	48	21d	75	
8	20h	Me(CH ₂) ₇	Ms	CH ₂ =CHCH ₂	-78 a 20	12	21e	99	
9	20i	PhCH ₂	EtO ₂ CCH ₂	Ts	-78	2	21f	21	
10	20j				Bu ^t CO	-78 a 20	4	21g	30
11	20k				Bu ^t OCO	-78 a 20	4	21g	84

^a Para la preparación de los compuestos **20** ver parte experimental. ^b El grado de pureza de todos los productos fue > 95% (CGL y ¹H-RMN 300 MHz). ^c Rendimiento de producto aislado después de columna cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) basado en el sustrato de partida **20**. ^d El producto de partida **20e** se recuperó cuantitativamente. ^e Me(CH₂)₅CH₂Et.

Finalmente, se realizó un estudio con diferentes carboxamidas **22**, las cuales se sometieron a la metodología descrita anteriormente usando naftaleno como transportador de electrones, aislándose las correspondientes amidas monosustituídas **23** (Tabla 11, Esquema 18).



Esquema 18

Tabla 11. Desprotección de carboxamidas 14 ó 22.

Entr.	Sustrato				Condiciones		Producto ^a	
	N ^o	R ¹	R ²	X	T (°C)	t (h)	N ^o	Rto (%) ^b
1	22a	Me	PhCH ₂	Ts	-78	2	23a	97
2	22b	Pr ^t	PhCH ₂	Ms	-78 a 20	2	23b	99
3	14c	Bu ^t	Me	PhCH(Me)	-78 a 20	12	23c	33
4	22c	Bu ^t	Me	Ts	-78 a 20	4	23c	98
5	22d	Bu ^t	CH ₂ =CHCH ₂	PhCH ₂	-78	3	23d	22
6	22e	Bu ^t	PhCH ₂	EtO ₂ CCH ₂	-78 a 20	12	23e	53
7	22f	Bu ^t	PhCH ₂	Ms	-78	1'5	23e	99
8	22g	Bu ^t	PhCH ₂	Ts	-78	2'5	23e	99
9	14f	Bu ^t O	Me	PhCH ₂	-78 a 20	22	23f	98
10	22h	Bu ^t O	PhCH ₂	Ts	-78	2	23g	99
11	14g	Pr ^t ₂ N	Me	PhCH ₂	-78 a 20	12	23h	86

^a El grado de pureza de todos los productos fue >95 % (¹H-RMN 300 MHz). ^b Rendimiento de producto aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) basado en la carboxamida de partida 14 ó 22.

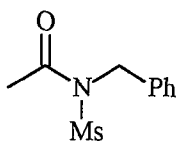
De los resultados obtenidos se desprende que:

- a) La desulfonilación puede llevarse a cabo con amidas enolizables tales como los compuestos **22a** y **22b** (Tabla 11, entradas 1 y 2), si bien la reacción funciona mejor cuando no hay hidrógenos en α al grupo amida (Tabla 11, entradas 4, 7, 8 y 10).

- b) Los grupos sulfonilo se reducen muy bien y de manera preferente en presencia de grupos alílicos o bencílicos (Tabla 11, entradas 1, 2, 4, 7, 8 y 10).
- c) Las amidas bencílicas son fácilmente desbenciladas sólo si no poseen hidrógenos ácidos (Tabla 11, entradas 3, 5, 9 y 11). La única excepción fue la *N*-bencil-*N*-metilformamida (**22i**) que no reaccionó bajo las condiciones expuestas, como tampoco lo hizo la *N*-bencil-*N*-metilacetamida (**22j**) al poseer hidrógenos enolizables.
- d) Si se compara la preferencia en la ruptura de los sustituyentes del nitrógeno alilo y bencilo, el segundo se rompe más fácilmente aún en presencia del otro, aunque con bajo rendimiento (Tabla 11, entrada 5).

En el caso del éster derivado de la glicina **22e**, la ruptura tuvo lugar preferentemente con la pérdida del grupo enolato, en lugar del bencílico (Tabla 11, entrada 6). Este comportamiento es el esperado, si atendemos a la estabilidad de los organolíticos formados.

Finalmente cuando se utilizó *N*-mesilcarboxamida **22k** como sustrato de partida se obtuvo una mezcla de los productos **23a** y **18g** (3:2) con un 90% de rendimiento.

**22k**



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

***CAPITULO II:
COMPUESTOS ORGANOLÍTICOS FUNCIONALIZADOS***

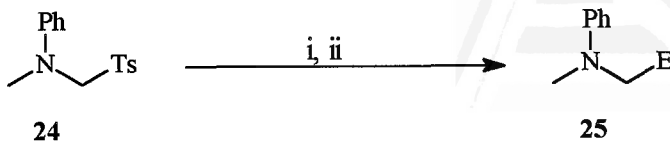


Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

1. PREPARACION DE ORGANOLITICOS α -FUNCIONALIZADOS A PARTIR DE α -AMINO Y α -AMIDOSULFONAS.

Las sulfonas son intermedios importantes en síntesis orgánica^{132b, 175} sobre todo en reacciones de formación de enlaces carbono-carbono a través de los correspondientes carbaniones en posición α al grupo sulfonilo. Sin embargo, en raras ocasiones, las moléculas objetivo de una síntesis llevan dicha función, de manera que el grupo sulfonilo, en general, se debe eliminar al final del proceso. Existen numerosos métodos para llevar a cabo la desulfonilación. Entre ellos, el más extensamente utilizado es el que emplea metales de los grupos I-III o amalgamas en presencia de una fuente de protones.¹⁷⁶ Así pues, el intercambio sulfona-hidrógeno se ha llevado a cabo de manera selectiva por numerosos métodos, algunos de los cuales ya se mencionaron en el apartado anterior. Otras alternativas que hay que mencionar son las mezclas litio/etilamina,¹⁷⁷ amalgama de sodio/etanol,¹⁷⁸ potasio activado con ultrasonidos/tolueno,¹⁷⁹ y también se ha llevado a cabo la desulfonilación reductora de alquil fenil sulfonas con el citado método que emplea un exceso de litio y una cantidad catalítica de naftaleno.¹⁸⁰ Siguiendo esta línea de trabajo y con el objetivo de sintetizar compuestos organolíticos α -funcionalizados, se pensó en la posibilidad de utilizar α -amino o α -amidosulfonas como sustratos de partida para obtener los citados intermedios de gran utilidad en síntesis orgánica.

El primer sustrato utilizado fue la *N*-metil-*N*-(tosilmetil)anilina (**24**), (que se preparó a partir de *p*-toluensulfonato de sodio, formaldehído y *N*-metilanilina en presencia de ácido fórmico),¹⁸¹ ya que en este sustrato se había llevado a cabo con éxito el intercambio sulfona-electrófilo¹⁸² con el método que utiliza SmI_2 . Así su litación con litio en exceso y una cantidad catalítica de naftaleno en presencia de diferentes compuestos carbonílicos como electrófilos, condujo a los correspondientes aminoalcoholes **25** con rendimientos moderados (Esquema 19 y Tabla 12).



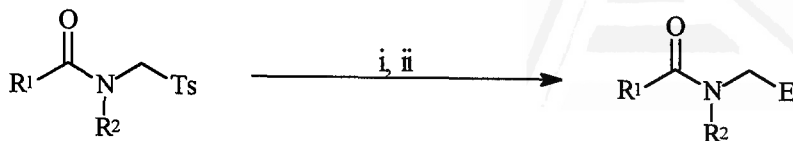
Esquema 19. *Reactivos y condiciones:* i, Li en exceso, C_{10}H_8 cat. (4% molar), $\text{E}^+ = \text{Bu}^t\text{CHO}$, PhCHO , Et_2CO , Pr^i_2CO , $(\text{CH}_2)_5\text{CO}$, PhCOMe , -78 a 0°C , THF; ii, H_2O

Tabla 12. Preparación de los compuestos **25**.

Entrada	Producto ^a			
	E^+	N ^o	E	Rto (%) ^b
1	Bu^tCHO	25a	Bu^tCHOH	54
2	PhCHO	25b	PhCHOH	43
3	Et_2CO	25c	Et_2COH	48
4	Pr^i_2CO	25d	Pr^i_2COH	25
5	$(\text{CH}_2)_5\text{CO}$	25e	$(\text{CH}_2)_5\text{COH}$	51
6	PhCOMe	25f	PhC(OH)Me	53

^a El grado de pureza de todos los productos fue $>95\%$ (CGL y $^1\text{H-RMN}$ 300 MHz). ^b Rendimiento de producto aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) basado en la aminosulfona de partida **24**.

Seguidamente se aplicó la misma metodología a las α -amidossulfonas **26** (que fueron sintetizados por el procedimiento descrito para el derivado **24**). Dichos compuestos se sometieron a litiación catalizada por naftaleno a una temperatura comprendida entre -78 y 0°C , y también por el procedimiento tipo Barbier (Esquema 20). Se usaron como electrófilos diferentes compuestos carbonílicos (Tabla 13, entradas 1-5 y 7-8) y Me_3SiCl (Tabla 13, entrada 6) obteniendo las esperadas amidas α -funcionalizadas con rendimientos moderados. En este caso, el intermedio propuesto **28** está estabilizado por coordinación intramolecular del átomo de litio con el grupo amida (efecto CIPE).²⁷



26a: R¹ = Bu^tO; R² = Me

26b: R¹-R² = (CH₂)₃

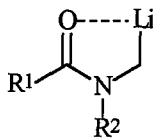
27

Esquema 20. *Reactivos y condiciones:* i, Li en exceso, C₁₀H₈ cat. (4% molar), E⁺ = Bu^tCHO, PhCHO, Et₂CO, (CH₂)₄CO, (CH₂)₅CO, PhCOMe, Me₃SiCl, -78 a 0°C, THF; ii, H₂O

Tabla 13. Preparación de los compuestos 27.

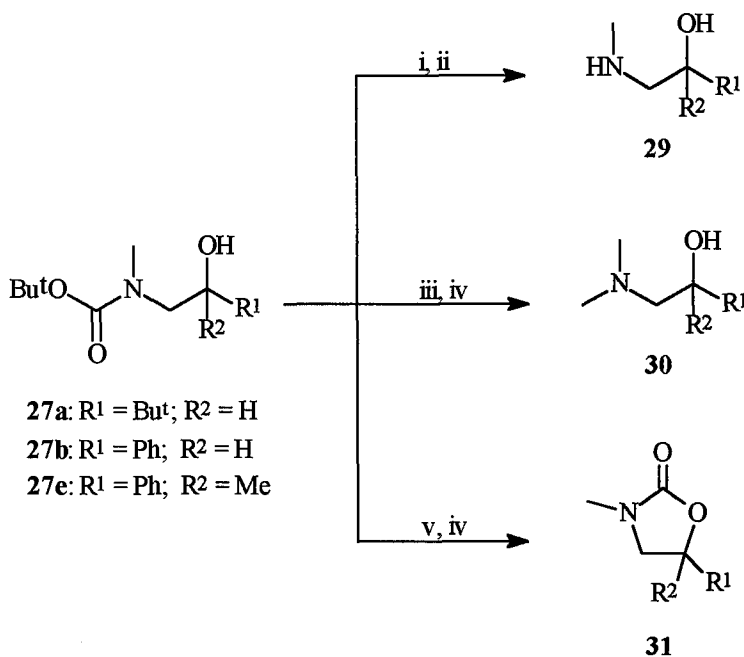
Entrada	Sulfona	E ⁺	Producto ^a		
			N ^o	E	Rto (%) ^b
1	26a	Bu ^t CHO	27a	Bu ^t CHOH	50
2	26a	PhCHO	27b	PhCHOH	45
3	26a	Et ₂ CO	27c	Et ₂ COH	20
4	26a	(CH ₂) ₄ CO	27d	(CH ₂) ₄ COH	30
5	26a	PhCOMe	27e	PhC(OH)Me	43
6	26a	Me ₃ SiCl	27f	Me ₃ Si	28
7	26b	Et ₂ CO	27g	Et ₂ COH	37
8	26b	(CH ₂) ₅ CO	27h	(CH ₂) ₅ COH	31

^a El grado de pureza de todos los productos fue >95% (CGL y ¹H-RMN 300 MHz). ^b Rendimiento de producto aislado después de cromatografía en columna (alúmina neutra, hexano/acetato de etilo) basado en la amidosulfona de partida 26.



28

Finalmente, se estudiaron algunas transformaciones de los compuestos **27**, para explorar sus aplicaciones sintéticas. De este modo, se llevó a cabo la hidrólisis de los hidroxycarbamatos **27b** y **27e** mediante 2 métodos diferentes: cloruro de hidrógeno en AcOEt (método A)¹⁸³ o ácido trifluoroacético en diclorometano (método B)¹⁸⁴ obteniendo después de tratamiento básico los aminoalcoholes esperados **29** (Esquema 21 y Tabla 14, entradas 1 y 2). Por otra parte, la reducción de los compuestos **27a**, **27b** y **27e** con hidruro de aluminio y litio a reflujo de DME¹⁸⁵ dio lugar a los correspondientes aminoalcoholes **30** (Esquema 21 y Tabla 14, entradas 3-5). Finalmente, se llevó a cabo la ciclación de los carbamatos **27a** y **27e** con hidruro de sodio a reflujo de THF, obteniendo así las esperadas oxazolidinonas **31** (Esquema 21 y Tabla 14, entradas 6 y 7).



Esquema 21. *Reactivos y condiciones:* i, HCl-EtOAc (método A) o CF₃CO₂H, CH₂Cl₂ (método B), 20°C; ii, NaOH (3M); iii, LiAlH₄, DME reflujo; iv, H₂O; v, NaH, THF reflujo

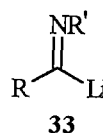
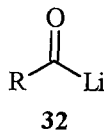
Tabla 14. Preparación de los productos 29-31.

Entrada	Sustrato	Producto ^a			Rto (%) ^b
		Nº	R ¹	R ²	
1	27b	29a	Ph	H	93 ^c (98) ^d
2	27e	29b	Ph	Me	95 ^c
3	27a	30a	Bu ^t	H	69
4	27b	30b	Ph	H	93
5	27e	30c	Ph	Me	82
6	27a	31a	Bu ^t	H	80
7	27e	31b	Ph	Me	99

^a El grado de pureza de todos los productos fue >95% (CGL y ¹H-RMN 300 MHz). ^b Rendimiento de producto aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) basado en el carbamato de partida 27. ^cMétodo A (ver texto). ^dMétodo B (ver texto).

2. PREPARACION IMIDOIL-LITIO MEDIANTE LITIACION CATALIZADA POR NAFTALENO DE CLORUROS DE IMIDOILO.

Los intermedios acil-litio del tipo **32**, son reactivos importantes en química orgánica debido a la posibilidad de transferir el grupo acilo a reactivos electrofílicos. Como se vio en los antecedentes, este tipo de intermedios, que poseen un metal electropositivo como el litio, son muy inestables y por ello se han desarrollado algunas alternativas para preparar intermedios sintéticamente equivalentes, entre los cuales destacan los derivados imidoilo del tipo **33**.

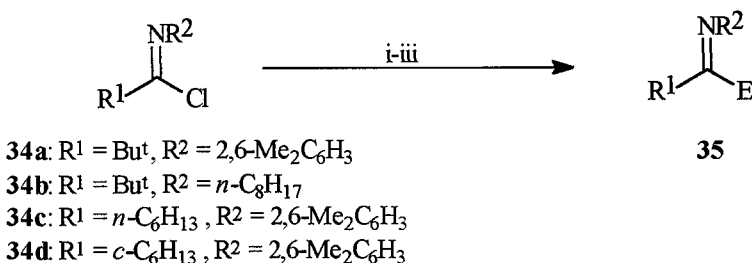


Estos intermedios imidoílicos pueden prepararse, como ya se comentó, por intercambio estaño-litio⁶⁵ o bien por adición de un organolítico a isonitrilo,⁶³ si bien en ambos casos el proceso está limitado a los *N*-aril derivados. En estos casos, para evitar la *orto*-litiación es necesario usar el correspondiente *N*-2,6-dimetilfenil derivado. Por

otra parte, no se conoce la preparación de este tipo de compuestos por desprotonación y el único caso de formación de este tipo de compuestos por intercambio halógeno-litio usando *n*-BuLi sólo se ha descrito para el trifluorometil derivado,⁶⁴ por lo que la utilización de estos intermedios está muy restringida.

Con estos antecedentes, se pensó en preparar los citados intermedios imidoil-litio, partiendo de compuestos clorados, usando el método de litiación catalizado por un areno y su aplicación a una amplia gama de sistemas imidoílicos de partida. Para ello se prepararon una serie de cloruros de imidoílo **34** a partir de las correspondientes amidas por tratamiento con pentacloruro de fósforo a reflujo de tolueno.¹⁸⁶ La reacción de estos cloruros de imidoílo **34** con un exceso de litio en polvo y una cantidad catalítica de naftaleno (4% molar) en THF a -78°C y posterior reacción con diferentes electrófilos a temperaturas comprendidas entre -78 y 20°C , seguido de hidrólisis con agua, dio lugar a las iminas esperadas **35** (Esquema 22 y Tabla 15)

En el caso del cloruro de imidoílo de partida **34a**, fue necesario filtrar el exceso de litio antes de la adición del correspondiente electrófilo para evitar la reducción del doble enlace carbono-nitrógeno¹⁸⁷ (Tabla 15, entradas 1-7). Se obtuvieron así los esperados iminoalcoholes **35a-35e** (Tabla 15, entradas 1-5), el iminoéster (**35f**) (Tabla 15, entrada 6) y la iminocetona **35g** (Tabla 15, entrada 7), con rendimientos comprendidos entre 26 y 63%.



Esquema 22. *Reactivos y condiciones:* i, Li, C₁₀H₈ cat. (4% molar), THF, -78°C (después de 2 horas, filtración para el compuesto **34a**); ii, E⁺ = Pr^tCHO, Bu^tCHO, *n*-C₅H₁₁CHO, PhCHO, Et₂CO, (CH₂)₅CO, EtOCOCl, [CH₂O(CH₂)₂OCOCl]₂, MeOCsCl, *n*-C₇H₁₅CON(Me)OMe; iii, H₂O

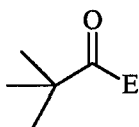
Tabla 15. Preparación de los compuestos imínicos 35.

Entr.	Sustrato	E ⁺	Producto ^a			
			N ^o	R ¹	R ²	Rto. (%) ^b
1	34a	Pr ⁱ CHO	35a	Bu ^t	2,6-Me ₂ C ₆ H ₃	36
2	34a	Bu ^t CHO	35b	Bu ^t	2,6-Me ₂ C ₆ H ₃	63
3	34a	PhCHO	35c	Bu ^t	2,6-Me ₂ C ₆ H ₃	45
4	34a	Et ₂ CO	35d	Bu ^t	2,6-Me ₂ C ₆ H ₃	60
5	34a	(CH ₂) ₅ CO	35e	Bu ^t	2,6-Me ₂ C ₆ H ₃	50
6	34a	EtOCOCI	35f	Bu ^t	2,6-Me ₂ C ₆ H ₃	52
7	34a	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ CON(Me)OMe	35g	Bu ^t	2,6-Me ₂ C ₆ H ₃	26
8	34b	Pr ⁱ CHO	35h	Bu ^t	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇	(32) ^c
9	34b	Bu ^t CHO	35i	Bu ^t	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇	(48) ^c
10	34b	<i>n</i> -C ₉ H ₁₁ CHO	35j	Bu ^t	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇	(61) ^c
11	34b	PhCHO	35k	Bu ^t	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇	(43) ^c
12	34b	EtOCOCI	35l	Bu ^t	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇	72
13	34b	[CH ₂ O(CH ₂) ₂ OCOCI] ₂	35m	Bu ^t	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇	(45) ^c
14	34c	EtOCOCI	35n	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	2,6-Me ₂ C ₆ H ₃	80
15	34d	Bu ^t CHO	35ñ	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	2,6-Me ₂ C ₆ H ₃	76
16	34d	EtOCOCI	35o	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	2,6-Me ₂ C ₆ H ₃	65
17	34d	MeOCSCI	35p	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	2,6-Me ₂ C ₆ H ₃	41

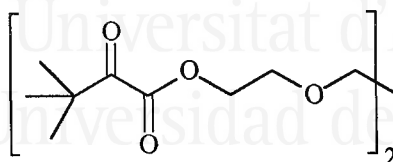
^a El grado de pureza de todos los productos fue >95% (CGL y ¹H-RMN 300 MHz). ^b Rendimiento de producto aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) basado en el sustrato de partida **34**. ^c Rendimiento deducido por ¹H-RMN, este compuesto se descompone durante la purificación obteniéndose principalmente la correspondiente hidroxicetona **39a-d** o el compuesto **39e**.

Cuando se sometió al cloruro de imidoilo **34b** a las mismas condiciones de litación catalizada por naftaleno, no fue necesario filtrar el exceso de litio antes de la adición del correspondiente electrófilo, pues no se produjo en ningún caso la reducción *in situ* del doble enlace carbono-nitrógeno. Se obtuvieron de este modo una serie de iminoalcoholes **35h-35k** (Tabla 15, entradas 8-11), el iminoéster **35l** (Tabla 15, entrada 12) y el diiminodiéster (**35m**) (Tabla 15, entrada 13) con rendimientos comprendidos

entre 32 y 72%. En los casos de los compuestos **35h-35k** y **35m** los rendimientos fueron deducidos por $^1\text{H-RMN}$, ya que dichos compuestos descompusieron en su totalidad el proceso de purificación, aislándose únicamente las correspondientes hidroxicetonas **39a-39d** y el dicetodiéster **39e** después de cromatografía en columna.



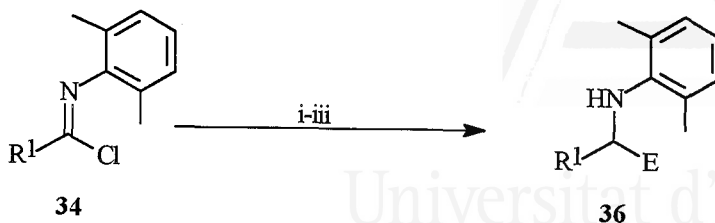
- 39a:** E = Pr^iCHOH
39b: E = Bu^tCHOH
39c: E = $n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{CHOH}$
39d: E = PhCHOH

**39e**

Por otra parte, el cloruro de imidoílo **34c** se litió a -78°C y posteriormente se hizo reaccionar con cloroformiato de etilo (sin necesidad de filtra el exceso de litio después de la litiación), obteniéndose el producto esperado **35n** con un 80% de rendimiento (Tabla 15, entrada 14). Cuando se intentó hacer reaccionar el citado cloruro de imidoílo con otros electrófilos, como aldehídos o cetonas, la reacción no tuvo lugar, detectándose sólo el correspondiente producto reducido.

Cuando se sometió al cloruro de imidoílo **34d** a litiación catalizada por naftaleno usando pivalaldehído como electrófilo (sin filtrar el exceso de litio después del proceso de litiación), se obtuvo únicamente la hidroximina **35ñ** sin que hubiese reducción del doble enlace carbono-nitrógeno (Tabla 15, entrada 15). Por otra parte, cuando este mismo compuesto se hizo reaccionar con un exceso de litio y una cantidad catalítica de naftaleno y se añadió cloroformiato de etilo o clorotioformiato de metilo como electrófilos (sin filtrar el exceso de litio después del proceso de litiación) se obtuvieron los productos esperados **35o-p** (Tabla 15, entradas 16-17).

Seguidamente se preparó una serie de aminoalcoholes y aminoésteres utilizando como sustratos de partida los cloruros de imidoílo **34a** y **34d**, los cuales se hicieron reaccionar con un exceso de litio y una cantidad catalítica de naftaleno y, sin filtrar el exceso de litio, se adicionó el correspondiente electrófilo después del proceso de litiación (Tabla 16, Esquema 23).

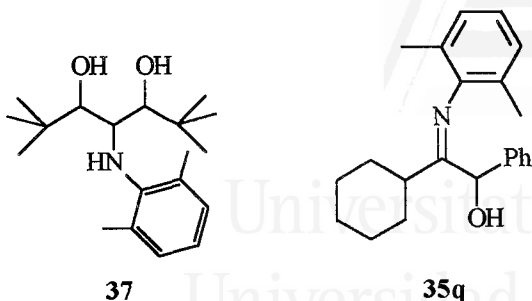


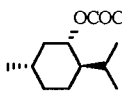
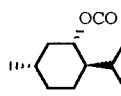
Esquema 23. *Reactivos y condiciones:* i, Li, C₁₀H₈ cat. (4% molar), THF, -78°C; ii, E⁺ = Bu^tCHO, PhCHO, Et₂CO, (CH₂)₅CO, PhCOMe, EtOCOCl, (-)-mentil-OCOCl, -78 a 20°C; iii, H₂O

Cuando se usó el cloruro de imidoilo **34a** como sustrato de partida y pivalaldehído como electrófilo (Tabla 16, entrada 1), se obtuvo una mezcla de productos **36a** y **37** (el compuesto **37** se obtuvo como un único diastereoisómero) en la cual el intermedio organolítico había incorporado uno o dos electrófilos, respectivamente, en proporción 2 a 1. Sin embargo, cuando se realizó la reacción con un exceso del citado electrófilo, se obtuvo una mezcla equimolecular de ambos compuestos.

Cuando se litió el mismo cloruro de imidoilo **34a** utilizándose como electrófilo acetofenona (Tabla 16, entrada 3), se obtuvo únicamente uno de los posibles diastereoisómeros. Sin embargo, cuando se usó la citada cloroimina de partida con cloroformiato de (-)-mentilo como reactivo electrofílico, se obtuvo una mezcla equimolecular de diastereoisómeros del α -aminoéster **36e** con un rendimiento global de 30% (Tabla 16, entrada 5).

El resultado obtenido cuando se litió el cloruro de imidoilo **34d** usando benzaldehído como electrófilo (Tabla 16, entrada 6), contrasta con el obtenido cuando se realizó la misma reacción con pivalaldehído (Tabla 15, entrada 15), ya que en este caso se aisló la correspondiente hidroxiamina **36f** (que proviene de la reducción parcial del doble enlace carbono-nitrógeno) y la hidroximina **35q** en proporción 1 a 1.

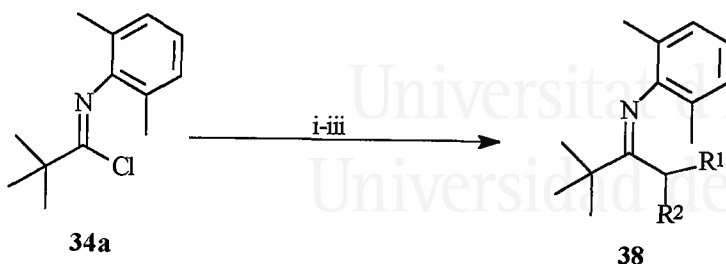
**Tabla 16.** Preparación de los compuestos **36**.

Entr.	R	N°	Producto ^a			Rto. (%) ^b
			E ⁺	N°	E	
1	Bu ^t	34a	Bu ^t CHO	36a	Bu ^t CHOH	45 ^c
2	Bu ^t	34a	(CH ₂) ₅ CO	36b	(CH ₂) ₅ COH	46
3	Bu ^t	34a	PhCOMe	36c	PhC(OH)Me	32 ^d
4	Bu ^t	34a	EtOCOCl	36d	EtOCO	30
5	Bu ^t	34a		36e		30 ^e
6	(CH ₂) ₅ CH	34d	PhCHO	36f	PhCHOH	40 ^f
7	(CH ₂) ₅ CH	34d	Et ₂ CO	36g	Et ₂ COH	42
8	(CH ₂) ₅ CH	34d	(CH ₂) ₅ CO	36h	(CH ₂) ₅ COH	25

^a El grado de pureza de todos los productos fue >95% (CGL y ¹H-RMN 300 MHz). ^b Rendimiento de producto aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) basado en el sustrato de partida **34**. ^c Se obtuvo una mezcla de los productos **36a** y **37** (ver texto). ^d Se obtuvo únicamente el diastereoisómero *syn*. ^e Se obtuvo una mezcla de diastereoisómeros 1:1. ^f Se obtuvo una mezcla de los compuestos **36f** y **35q** (ver texto).

Cuando se utilizó el cloruro de imidoilo **34a** como sustrato de partida y los compuestos carbonílicos benzaldehído y acetofenona como reactivos electrofílicos, en ambos casos se obtuvieron los correspondientes productos deshioxilados **38** (Esquema 24 y Tabla 17). Dichos compuestos pueden proceder de la posterior litación reductora de los alcoholatos formados en primera instancia (Esquema 25). Los

alcoholatos bencílicos intermedios pueden litiarse al elevar la temperatura (Capítulo 1, apartado 2). Una prueba indirecta fue el aislamiento en el caso del compuesto **38a**, del aminoalcohol **36i** con un 10% de rendimiento



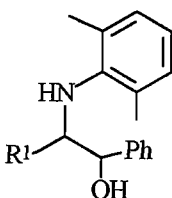
Esquema 24. *Reactivos y condiciones:* i, Li, C₁₀H₈ cat. (4% molar), THF, -78°C; ii, E⁺ = PhCHO, PhCOPh, -78 a 20°C; iii, H₂O

Tabla 17. Preparación de los compuestos **38**.

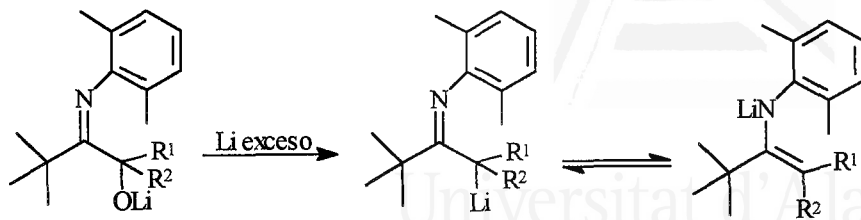
Entr.	E ⁺	Producto ^a			
		N ^o	R ¹	R ²	Rto.(%) ^b
1	PhCHO	38a	Ph	H	45 ^c
2	PhCOPh	38b	Ph	Ph	35

^a El grado de pureza de todos los productos fue >95% (CGL y ¹H-RMN 300 MHz).

^b Rendimiento de producto aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) basado en el sustrato de partida **34a**. ^c También se aisló un 10% del aminoalcohol **36i**.



A continuación, se realizó la hidrólisis de algunos de los derivados obtenidos con HCl (2N) en THF a temperatura ambiente, obteniéndose así una serie de hidroxicetonas **39d** y **39f** (Esquema 26 y Tabla 18, entradas 2 y 3) y la dicetona **39g** con elevado rendimiento. Así mismo, se realizó la hidrólisis del compuesto **38a** dando lugar a las correspondiente cetona **15a** (Tabla 18, entrada 1).



Esquema 25

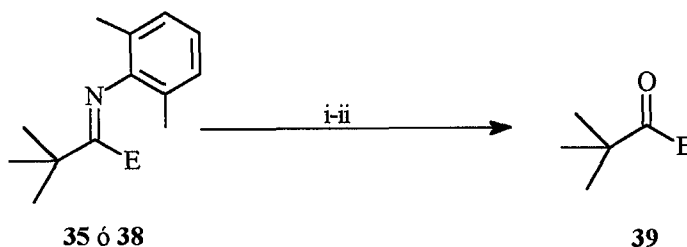
Esquema 26. Reactivos y condiciones: i, HCl (2N), THF, 20°C; ii, H₂O

Tabla 18. Preparación de los compuestos 15a y 39.

Entr.	Sustrato	Producto ^a		
		X	Nº	Rto. (%) ^b
1	38a	PhCH ₂	15a	90
2	35c	PhCHOH	39d	95
3	35e	(CH ₂) ₅ COH	39f	91
4	35g	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ CO	39g	95

^a El grado de pureza de todos los productos fue >95% (CGL y ¹H-RMN 300 MHz).

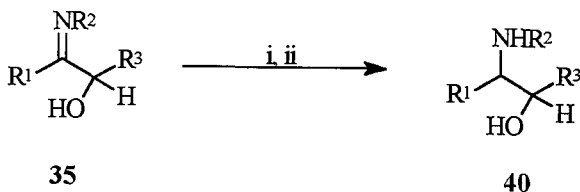
^b Rendimiento de producto aislado basado en el sustrato de partida **35 ó 38a**.

Podemos concluir por tanto que este método resulta útil y novedoso para la preparación de hidroxicetonas, cetonas y dicetonas.

Como hemos visto, en algunos casos en los que no se filtró el exceso de litio antes de la adición del reactivo electrofílico se obtuvieron aminoalcoholes en forma de

un único diastereoisómero, como los compuestos **36a**, **36c** y **36f** (Tabla 16, entradas 1, 3 y 6). Para determinar la configuración en estos casos, se realizó la ciclación de los mismos con *p*-CH₂O y ácido *p*-toluensulfónico a reflujo de tolueno, obteniéndose las correspondientes oxazolidinas,¹⁸⁸ sobre las cuales se realizaron una serie de experimentos nOe para determinar la configuración relativa de ambos centros.¹⁸⁹

Por otra parte, algunos de los compuestos obtenidos **35h-k** y **35ñ** se trataron con LiAlH₄ en THF a temperatura ambiente para llevar a cabo la reducción del doble enlace, obteniéndose un único diastereoisómero (Esquema 27 y Tabla 19)



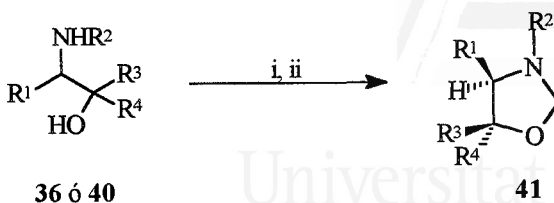
Esquema 27. *Reactivos y condiciones:* i, LiAlH₄, THF, 20°C; ii, H₂O

Así, los citados compuestos **36a**, **36c**, **36f** y **40a-e** se ciclaron con *p*-formaldehído y ácido *p*-toluensulfónico, obteniéndose las correspondientes oxazolidinas **41**, sobre las cuales se realizaron experimentos nOe, hallándose en todos los casos una esteoquímica *ul* para la oxazolidina **41** (Esquema 28 y Tabla 20), lo que implica que la adición de litio y/o hidruro tiene lugar sobre la cara *si* de la imina, siguiendo un modelo de tipo Cram¹⁹⁰ quelado **42**.

Tabla 19. Preparación de los compuestos **40**.

Entr.	Compuesto	Producto ^a				
		R ¹	R ²	R ³	Nº	Rto.(%) ^b
1	35h	Bu ^t	(CH ₂) ₇ CH ₃	Pr ^t	40a	77
2	35i	Bu ^t	(CH ₂) ₇ CH ₃	Bu ^t	40b	80
3	35j	Bu ^t	(CH ₂) ₇ CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₄	40c	85
4	35k	Bu ^t	(CH ₂) ₇ CH ₃	Ph	40d	90
5	35ñ	(CH ₂) ₅ CH	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	Bu ^t	40e	70

^a El grado de pureza de todos los productos fue >95% (CGL y ¹H-RMN 300 MHz). ^b Rendimiento de producto aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) basado en el sustrato de partida **35**.



Esquema 28. Reactivos y condiciones: i, $(\text{CH}_2\text{O})_n$, *p*-TsOH, tolueno, reflujo; ii, H_2O

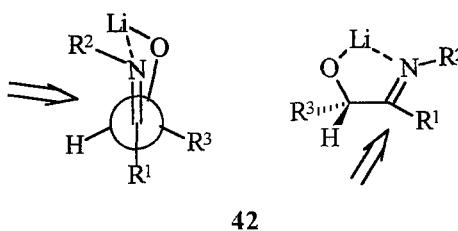


Tabla 20. Preparación de las oxazolidinas **41**.

Entr.	Compuesto	Producto ^a						Rto.(%) ^b
		R ¹	R ²	R ³	R ⁴	N ^o		
1	36a	Bu ^t	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	Bu ^t	H	41a	85	
2	36c	Bu ^t	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	Ph	Me	41b	55	
3	40a	Bu ^t	(CH ₂) ₇ CH ₃	Pr ⁱ	H	41c	87	
4	40b	Bu ^t	(CH ₂) ₇ CH ₃	Bu ^t	H	41d	95	
5	40c	Bu ^t	(CH ₂) ₇ CH ₃	(CH ₂) ₄ CH ₃	H	41e	98	
6	40d	Bu ^t	(CH ₂) ₇ CH ₃	Ph	H	41f	86	
7	40e	(CH ₂) ₅ CH	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	Bu ^t	H	41g	90	
8	36f	(CH ₂) ₅ CH	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	Ph	H	41h	65	

^a El grado de pureza de todos los productos fue >95% (CGL y ¹H-RMN 300 MHz). ^b Rendimiento de producto aislado basado en el sustrato de partida **36** ó **40**.

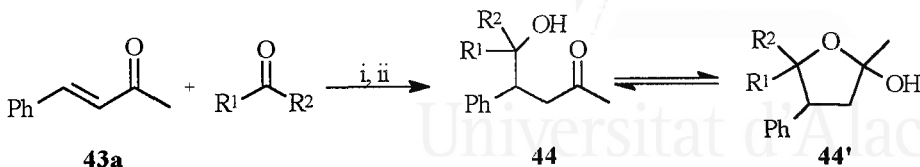
3. PREPARACION DE COMPUESTOS ORGANOLITICOS γ -FUNCIONALIZADOS A PARTIR DE COMPUESTOS CARBONILICOS α,β -INSATURADOS.

Como se presentó en el capítulo de antecedentes, los homoenolatos de litio son compuestos inestables que pueden experimentar sustitución nucleofílica intramolecular dando el ciclopropanolato correspondiente incluso a baja temperatura.⁶⁷ Sin embargo, dichos intermedios son de gran importancia en síntesis orgánica, ya que en su reacción con electrófilos es posible introducir un fragmento electrofílico en posición β con respecto a la función carbonílica y en este caso la reacción puede considerarse como un proceso homoaldólico.¹⁹¹ Aunque existen diversos métodos para la obtención de este tipo de intermedios, se consideró de interés la preparación de los citados intermedios partiendo de cetonas y ésteres α,β -funcionalizados por adición de litio al doble enlace utilizando la metodología que emplea un exceso de litio y una cantidad catalítica de naftaleno.

Para ello se estudió la reacción de bencilidenacetona (**43a**) con ciclopentanona en presencia de un exceso de litio en polvo y una cantidad catalítica de naftaleno, en THF a temperaturas comprendidas entre -78 y 0°C , que condujo, después de hidrólisis con agua, a la correspondiente hidroxiketona **44** con un 38% de rendimiento (deducido por CGL) (Esquema 29 y Tabla 21). El uso de diferentes ácidos de Lewis como catalizadores del proceso (LiCl , TiCl_4 , SnBu_4 , SnCl_4 , BF_3) bajo las condiciones ensayadas anteriormente, condujo al compuesto deseado con rendimientos variables (Tabla 21, entradas 2-6); el mejor resultado se obtuvo cuando se empleó trifluoruro de boro eterato (55% deducido por CGL). Cuando la reacción catalizada por BF_3 se aplicó a Bu^1CHO como electrófilo se obtuvo una mezcla diastereomérica 1'5:1, *lk/luk* en un 70% de rendimiento (deducido por CGL y $^1\text{H-RMN}$ del crudo) (Esquema 29 y Tabla 21, entrada 7).

La existencia de un equilibrio entre la hidroxiketona **44** y el correspondiente hemiacetal **44'** hizo difícil la caracterización espectroscópica de la correspondiente mezcla de compuestos **44/44'**, que tuvo que ser estudiada mediante CGL y espectroscopía de masas. La existencia de la hidroxiketona **44** fue demostrada mediante la reacción del correspondiente producto con un exceso de metil-litio, aislándose el

esperado diol **45**, después de hidrólisis con agua, con un 30% de rendimiento global (Esquema 30).



Esquema 29. *Reactivos y condiciones* : i, Li en polvo, C₁₀H₈ cat. (4% molar), ácido de Lewis, THF, -78 a 0°C; ii, H₂O

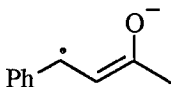
Tabla 21. Preparación del compuesto **44/44'** a partir de **43a**.

Entr.	Compuesto carbonílico		ácido de Lewis	Producto	
	R ¹	R ²		Nº	Rto.(%) ^a
1	-(CH ₂) ₄ -	-	-	44a	38
2	-(CH ₂) ₄ -	-	LiCl	44a	25
3	-(CH ₂) ₄ -	-	TiCl ₄	44a	12
4	-(CH ₂) ₄ -	-	SnBu ⁿ ₄	44a	13
5	-(CH ₂) ₄ -	-	SnCl ₄	44a	47
6	-(CH ₂) ₄ -	-	BF ₃	44a	55
7	Bu ^t	H	BF ₃	44b	70 ^b

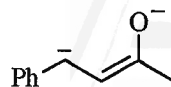
^a Rendimiento deducido por ¹H-RMN. ^b Mezcla de diastereoisómeros 1'5/1 *lk/uk* (deducido por CGL).



Esquema 30. *Reactivos y condiciones*: i, Li en polvo, C₁₀H₈ cat. (4% molar), (CH₂)₄CO, BF₃, THF, -78 a 0°C; ii, H₂O; iii, MeLi (4 eq), -78 a 20°C



46

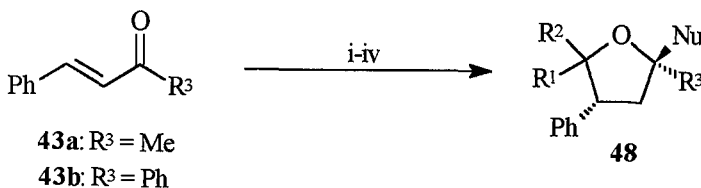


47

Desde el punto de vista mecanístico, es posible que la reacción que se muestra en el Esquema 29 comience por transferencia de un electrón desde el dianión (o anión radical) del naftaleno a la enona de partida **43a** dando lugar al anión radical **46**, el cual puede captar un segundo electrón obteniéndose el dianión **47**, que en presencia de un electrófilo (condiciones tipo Barbier) reacciona para dar el producto final **44/44'**. De hecho, cuando el proceso se llevó a cabo en ausencia de electrófilo (método secuencial) la reacción no funcionó.

Por otra parte, es necesaria la presencia del grupo fenilo para estabilizar el radical y la carga negativa sobre el carbono adyacente (en posición bencílica), pues la reacción no tuvo éxito cuando se realizó con cetonas insaturadas alquil sustituidas o no sustituidas, como la metil vinil cetona.

Para poder caracterizar los productos obtenidos se combinó la reacción mostrada en el Esquema 29 con la sustitución nucleofílica de los lactoles que se obtenían por especies sililadas catalizada por un ácido de Lewis (BF_3).¹⁹² De esta manera, una vez obtenidos los compuestos **44/44'** siguiendo la metodología mencionada anteriormente, los crudos de reacción fueron tratados con diferentes derivados de silicio en presencia de trifluoruro de boro eterato en CH_2Cl_2 a una temperatura comprendida entre -78 y 20°C , obteniéndose los productos esperados **48** (Esquema 32 y Tabla 22).



Esquema 31. *Reactivos y condiciones:* i, Li en polvo, C_{10}H_8 cat. (4% molar), R^1COR^2 , BF_3 , THF, -78 a 0°C ; ii, H_2O ; iii, R^4_3SiNu , BF_3 , CH_2Cl_2 , -78 a 20°C ; iv, $\text{NaHCO}_3\text{-H}_2\text{O}$

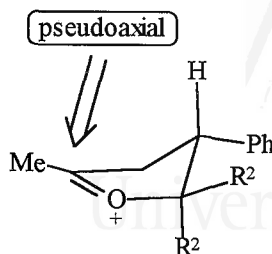
Se consiguió de esta forma la preparación de los tetrahidrofuranos alílicos **48a-d**, la reducción del grupo cetónico para dar el correspondiente tetrahidrofurano **48e** (Tabla 22, entrada 5), o la introducción del grupo ciano (Tabla 22, entrada 6) sustituyendo al grupo hidroxilo del lactol **44**[†]. Cuando el compuesto carbonílico fue una cetona simétrica (3-pentanona, ciclopentanona o ciclohexanona) se obtuvo únicamente un diastereoisómero (Esquema 31 y Tabla 22, entradas 1-5 y 7), excepto en el caso del grupo cianuro, en el que se aisló una mezcla de diastereoisómeros *trans/cis* 4:1 (deducido por CGL y ¹H-RMN) (Tabla 22, entrada 6),¹⁹³ la pérdida de diastereoselectividad cuando se usó el grupo cianuro como nucleófilo, está de acuerdo con los datos de la literatura para reacciones similares y puede atribuirse a la mayor reactividad de este nucleófilo.

Tabla 22. Preparación de los compuestos **48**.

Entr.	Sustrato	Compuesto carbonílico		R ⁴ ₃ SiNu	Producto ^a	
		R ¹	R ²		N ^o	Rto.(%) ^b
1	43a		-(CH ₂) ₄ -	Me ₃ SiCH ₂ CH=CH ₂	48a	43
2	43a	Et	Et	Me ₃ SiCH ₂ CH=CH ₂	48b	31
3	43a		-(CH ₂) ₄ -	Me ₃ SiCH ₂ CH=CH ₂	48c	42
4	43a	Bu [†]	H	Me ₃ SiCH ₂ CH=CH ₂	48d	51 ^c
5	43a		-(CH ₂) ₄ -	Et ₃ SiH	48e	51
6	43a		-(CH ₂) ₄ -	Me ₃ SiCN	48f	23 ^d
7	43b		-(CH ₂) ₄ -	Me ₃ SiCH ₂ CH=CH ₂	48g	24

^a El grado de pureza de todos los productos fue >95% (CGL y ¹H-RMN 300 MHz). ^b Rendimiento de producto aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) basado en el sustrato de partida **43**. ^c Se obtuvo una mezcla de diastereoisómeros 2:2:1 deducida por CGL y ¹H-RMN 300 MHz (ver texto). ^d Se obtuvo una mezcla de diastereoisómeros 4:1 *trans/cis* (ver texto) deducido por CGL y ¹H-RMN 300 MHz.

La estereoquímica obtenida se asignó de acuerdo a los datos de la literatura¹⁹³ y mediante experimentos nOe (ver parte experimental) y puede explicarse considerando que el ataque del nucleófilo tiene lugar por la cara superior (ataque pseudoaxial) del intermedio catiónico más estable del tipo **49**, el cual contiene el grupo fenilo en posición pseudoequatorial,^{192a} estando este ataque controlado por efectos estereoelectrónicos.¹⁹⁴

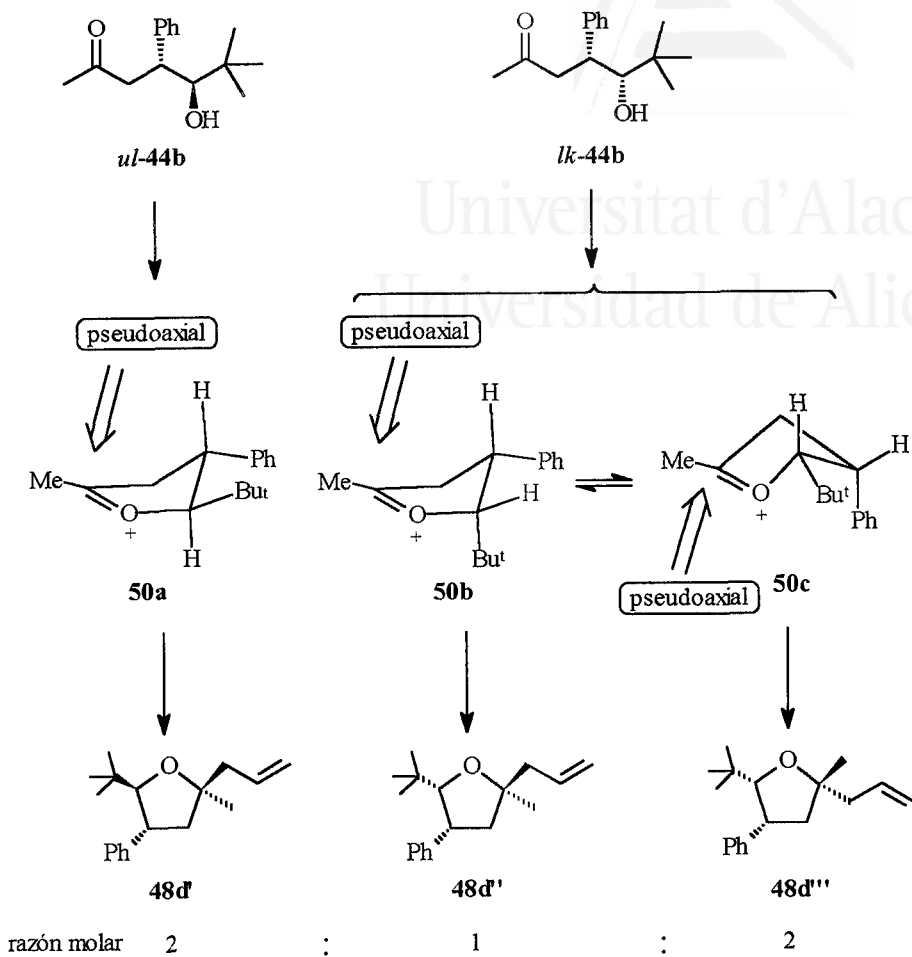


49

En el caso del pivalaldehído la conformación más estable para el intermedio catiónico que procede del diastereoisómero *ul*-**44b** contiene ambos grupos en posiciones pseudoecuatoriales (**50a**), obteniéndose el producto con la estereoquímica relativa $2S^*,3R^*,5S^*$ (**48d'**) resultante de un ataque pseudoaxial. Para el intermedio procedente del diastereoisómero *lk*-**44b**, los correspondientes conformeros (**50b** y **50c**) son de estabilidad similar y compiten en la reacción con el nucleófilo. De este modo el esperado ataque pseudoaxial da lugar a una mezcla de productos con la estereoquímica relativa $2R^*,3R^*,5S^*$ (**48d''**) y $2R^*,3R^*,5R^*$ (**48d'''**) en razón molar 1:2 (Esquema 32).

Cuando se sometió a la fenona **43b** a las mismas condiciones de reacción utilizando aliltrimetilsilano como nucleófilo (Esquema 31) se obtuvo idéntico resultado aislándose el derivado esperado **48g** con un 24% de rendimiento (Tabla 22, entrada 7).

Dado que el esqueleto de las γ -lactonas es de gran importancia en síntesis orgánica, debido a que aparece en una gran cantidad de productos naturales entre los que se encuentran algunos sesquiterpenos y alcaloides, algunos de los cuales muestran una interesante actividad biológica, se consideró de interés aplicar esta metodología a la síntesis de γ -lactonas,¹⁹⁵ utilizando ésteres β -aril-acríticos como sustratos de partida. Por este motivo se aplicó la metodología de litiación catalizada por naftaleno a ésteres metílicos β -aril-acríticos **51** obteniéndose las lactonas **52** cuando se usaron cetonas como electrófilos (Esquema 33 y Tabla 23).



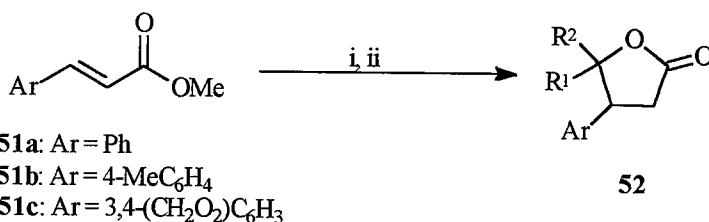
Esquema 32

De los resultados obtenidos se obtuvieron las siguientes conclusiones:

- La reacción da lugar a un mayor rendimiento en ausencia de ácido de Lewis como catalizador. Cuando se usaron como aditivos BF_3 , LiCl o Me_3SiCl , los rendimientos del producto deseado fueron más bajos.
- La reacción no tiene lugar con aldehídos. Cuando se intentó hacer reaccionar el compuesto de partida **51a** con pivalaldehído o benzaldehído, se obtuvo una mezcla de productos de descomposición, no pudiéndose identificar el producto deseado.
- En muchos casos debe usarse alúmina neutra para la purificación de las lactonas **52** (Tabla 23, entradas 1, 2, 6 y 7).

Por otra parte, cuando se usó propiofenona como electrófilo se obtuvo una mezcla de diastereoisómeros 1'6:1 *trans/cis* (Tabla 23, entrada 4), dicha estereoquímica fue deducida mediante experimentos nOe.

Desde el punto de vista mecanístico, los ésteres β -aril-acrílicos **51** podrían seguir el mismo camino de reacción que las mencionadas cetonas **43**, es decir, la formación inicial de un anión radical seguido por la generación del dianión, el cual reacciona *in situ* con el electrófilo presente en el medio de reacción.¹⁹⁶



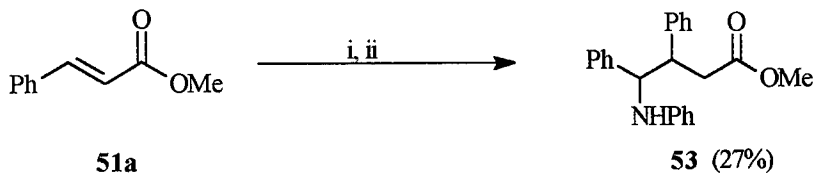
Esquema 33. *Reactivos y condiciones* : i, Li en polvo, C₁₀H₈ cat. (4% molar), R¹COR², THF, -78 a 0°C; ii, H₂O

Por último, cuando se realizó la litación catalizada por naftaleno del compuesto **51a** (Esquema 34) usando como electrófilo una imina, concretamente bencilidenanilina, se obtuvo una mezcla de diastereoisómeros en proporción 3:1 de los γ -aminoésteres esperados **53**, aunque con bajo rendimiento (27%).

Tabla 23. Preparación de los compuestos 52.

Entr.	Sustrato	Compuesto carbonílico		Producto ^a	
		R ¹	R ²	N ^o	Rto. (%) ^b
1	51a	Et	Et	52a	86
2	51a	Pr ⁱ	Pr ⁱ	52b	43
3	51a		-(CH ₂) ₄ -	52c	36 ^c
4	51a	Ph	Et	52d	37 ^{c,d}
5	51a	Ph	Ph	52e	60 ^c
6	51b	Et	Et	52f	47
7	51c	Et	Et	52g	60

^a El grado de pureza de todos los productos fue >95% (CGL y ¹H-RMN 300 MHz). ^b Rendimiento de producto aislado después de cromatografía en columna (alúmina neutra, excepto en los casos en que se indica; hexano/acetato de etilo) basado en el sustrato de partida 51. ^c Se usó gel de sílice para la purificación cromatográfica. ^d Se obtuvo una mezcla de diastereoisómeros *trans/cis* en relación 1^o:6:1 (deducido por CGL y ¹H-RMN 300 MHz).

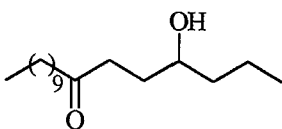


Esquema 34. *Reactivos y condiciones:* i, Li en polvo, C₁₀H₈ cat. (4% molar), PhCH=NPh, THF, -78 a 0°C; ii, H₂O

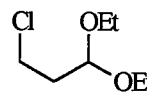
Podemos concluir, por tanto, que esta estrategia es útil para la preparación de tetrahidrofuranos partiendo de las correspondientes cetonas β-arilsustituídas α-β-insaturadas, mediante condiciones tipo Barbier, así como para la preparación de lactonas sustituidas partiendo de los correspondientes ésteres β-aril-acrílicos.

4. PREPARACION DE ORGANOLITICOS γ Y ϵ -FUNCIONALIZADOS A PARTIR DE SUSTRATOS CLORADOS. APLICACIÓN A LA SÍNTESIS DE HIDROXICETONAS NATURALES.

La 4-hidroxiheptadecan-7-ona (**54**), que ha sido aislada recientemente de un extracto de raíces de la *Chicocca alba* (de la familia de las *Rubiaceas*), es uno de los principales componentes que se usan en medicina tradicional como tónico para la inflamación de los ganglios, diurético, antiviral, antiinflamatorio y afrodisiaco.¹⁹⁷ Recientemente se ha sintetizado por vez primera este compuesto a partir de hidroxinitroalcanos.¹⁹⁸



54



55

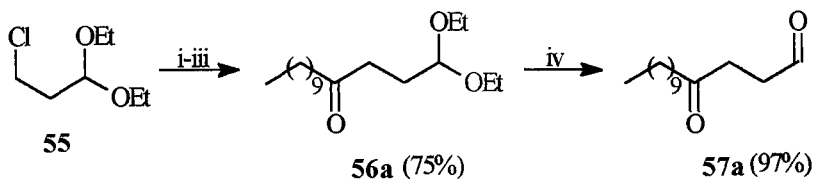
4.1. OBTENCIÓN DE UN HOMOENOLATO DE LITIO.

Por otra parte, se conoce la litiación con naftalenuro de litio del precursor clorado **55** y su reacción con una gran variedad de reactivos electrofílicos.^{117c} Teniendo en cuenta que este intermedio puede proporcionar compuestos 1,4-difuncionalizados después de la reacción con el correspondiente electrófilo, se pensó en aplicar esta metodología de litiación, en este caso, catalizada por naftaleno, a la síntesis del producto natural 4-hidroxiheptadecan-7-ona (**54**). Para ello, se llevó a cabo la litiación catalizada por naftaleno del compuesto de partida **55** a baja temperatura, seguida de tratamiento con *N*-Metil-*N*-metoxiundecanamida a una temperatura de -78°C que condujo, después de hidrólisis con agua, al compuesto **56a** con un 75% de rendimiento (Esquema 35). La hidrólisis de este compuesto en condiciones ácidas (HCl 3M y usando THF como disolvente) condujo al compuesto 1,4-carbonílico **57a** con rendimiento casi cuantitativo (Esquema 35).

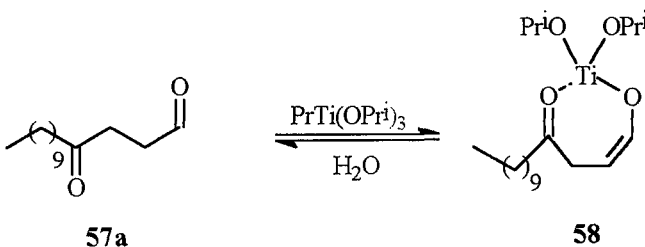
Seguidamente, se ensayó la adición quimioselectiva de triisopropóxido de propiltitanio, generado *in situ* por reacción de cloruro de propilmagnesio con cloruro de triisopropoxititanio. Este método permite que la correspondiente adición al grupo aldehído tenga lugar en presencia de un grupo cetona.¹⁹⁹ Sin embargo, la reacción no

tuvo lugar, probablemente debido a la reacción ácido-base que conduce a la formación del intermedio tipo enolato **58**, por lo que después de la hidrólisis se recuperó intacto el sustrato de partida (Esquema 36).

Por este motivo, para obtener el citado producto natural **54** se desarrolló una ruta alternativa consistente, en primer lugar, en la litación catalizada por naftaleno del clorocetal **55** y posterior reacción con butanal a una temperatura de -78°C , aislándose después de la hidrólisis el correspondiente hidroxicetal **56b** con un 80% de rendimiento. La transtioacetalización del compuesto **56b** con 1,3-propanoditiol en presencia de trifluoruro de boro en cloroformo^{117d} dio lugar al hidroxiditiano **59**, el cual se trató con 2 equivalentes de *n*-butil-litio, seguido de 1-iododecano, pero la alquilación no tuvo lugar, por lo que se protegió la función hidroxilo mediante reacción con dihidropirano catalizada por ácido *p*-toluensulfónico²⁰⁰ obteniéndose el compuesto **60** con un 93% de rendimiento a partir de **56b**. Por último, la desprotonación del ditiano **60** con *n*-butil-litio²⁰¹ a una temperatura de -20°C seguido de tratamiento con 1-iododecano a una temperatura comprendida entre -78 y 20°C y desprotección final del ditiano con yoduro de metilo,²⁰² seguido de tratamiento ácido, dio lugar a la hidroxicetona **54** con un rendimiento de 71% a partir de **60** (Esquema 37).

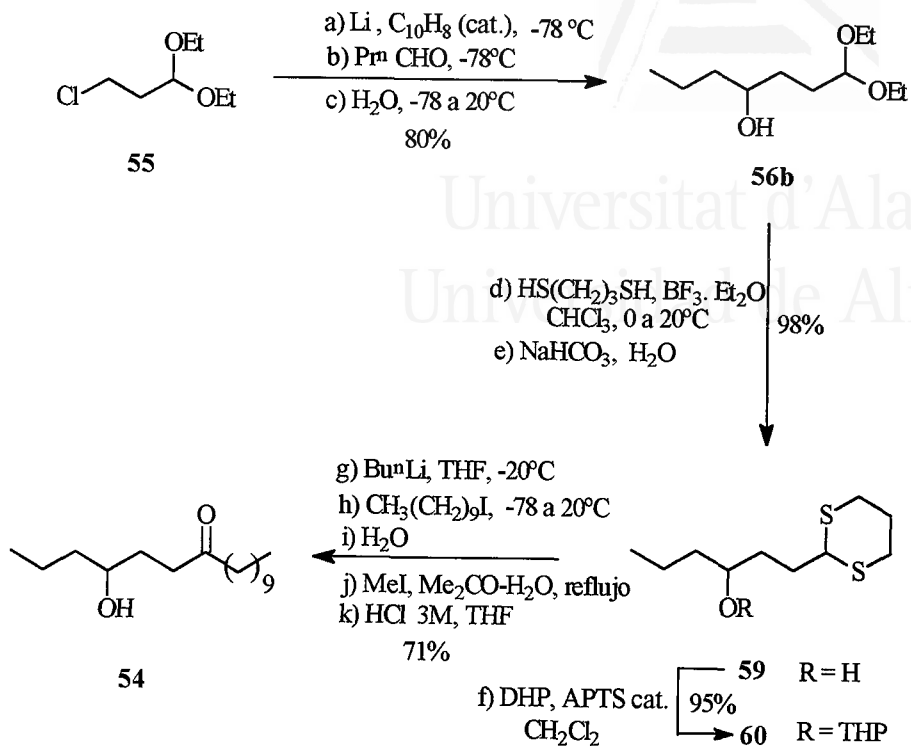


Esquema 35. Reactivos y condiciones: i, Li en polvo, C_{10}H_8 cat. (4% molar), THF, -78°C ; ii, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{CON}(\text{OMe})\text{Me}$, -78°C ; iii, H_2O ; iv, HCl 3M, THF



Esquema 36

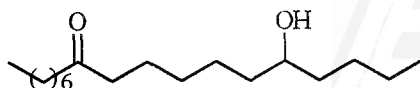
Discusión de Resultados Capítulo II



Esquema 37: DHP = 3,4-dihidro-2H-pirano; APTS = ácido *p*-toluensulfónico

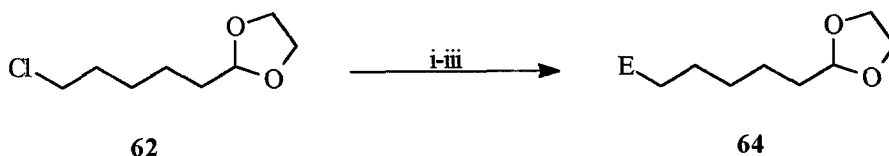
4.2. OBTENCIÓN Y REACTIVIDAD DE UN NUEVO TETRAQUISHOMOENOLATO DE LITIO.

La 14-hidroxiocetadecan-8-ona (**61b**) ha sido aislada recientemente de las raíces de la *Chiococca alba*¹⁹⁷ y posee una actividad biológica y farmacéutica similar a la 4-hidroxiheptadecan-7-ona (**54**) (véase sección anterior). La síntesis de esta hidroxicetona también utiliza como sustrato de partida un hidroxinitroalcano.¹⁹⁸

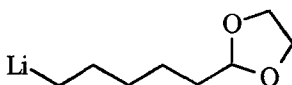


61b

Siguiendo la línea de trabajo de preparación de organolíticos funcionalizados, se pensó en desarrollar una nueva ruta que permitiera una fácil y rápida preparación de este producto natural, para lo cual se estudió la litiación del clorocetal **62**. Este compuesto se preparó a partir del 6-cloro-1-hexanol mediante oxidación con PCC, seguido de acetalización catalizada por ácido *p*-toluensulfónico con 1,2-dietanodiol.²⁰³ Así, la reacción de este sustrato de partida con un exceso de litio y una cantidad catalítica de naftaleno en THF a -78°C , seguido de tratamiento con diferentes electrófilos (agua, pivaldehído, benzaldehído, 3-pentanona, ciclohexanona, *N*-metil-*N*-metoxiheptanamida y *N*-metil-*N*-metoxioctanamida) a temperaturas comprendidas entre -78 y 20°C , proporcionó, después de hidrólisis con agua, los cetales funcionalizados **64** (Esquema 38 y Tabla 24), actuando el correspondiente tetraquishomoenolato enmascarado de litio **63** como intermedio en el proceso.²⁰⁴



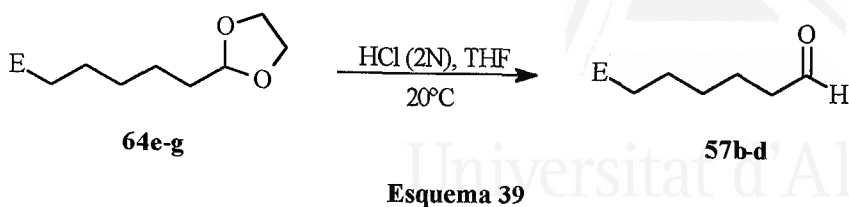
Esquema 38. *Reactivos y condiciones:* i, Li en polvo, C_{10}H_8 cat. (4% molar), THF, -78°C ; ii, $\text{E}^+ = \text{H}_2\text{O}$, Bu^tCHO , PhCHO , Et_2CO , $(\text{CH}_2)_5\text{CO}$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{OMe})\text{Me}$ ($n = 5, 6$), -78°C a 20°C ; iii, H_2O



63

Los compuestos **64e-64g** fueron fácilmente hidrolizados con HCl 2N en THF a temperatura ambiente, obteniéndose los correspondientes aldehídos funcionalizados **57b-d** (Esquema 39 y Tabla 25).

Discusión de Resultados Capítulo II

**Tabla 24.** Preparación de los compuestos **64**.

Entr.	E ⁺	Producto ^a		
		N ^o	E	Rto. (%) ^b
1	H ₂ O	64a	H	92
2	Bu ^t CHO	64b	Bu ^t CHOH	61
3	PhCHO	64c	PhCHOH	50
4	Et ₂ CO	64d	Et ₂ COH	80
5	(CH ₂) ₅ CO	64e	(CH ₂) ₅ COH	65
6	CH ₃ (CH ₂) ₅ CON(OMe)Me	64f	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	71
7	CH ₃ (CH ₂) ₆ CON(OMe)Me	64g	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	69

^a El grado de pureza de todos los productos fue >95% (CGL y ¹H-RMN 300 MHz). ^b Rendimiento de producto aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) basado en el sustrato de partida **62**.

Tabla 25. Hidrólisis de los cetales **64e-g**.

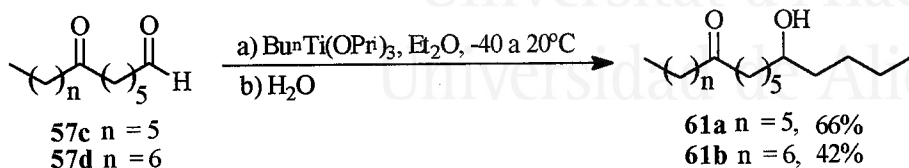
Entrada	N ^o	E	Producto ^a	
			N ^o	Rto. (%) ^b
1	64e	(CH ₂) ₅ COH	57b	95
2	64f	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	57c	99
3	64g	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	57d	95

^a El grado de pureza de todos los productos fue >95% (CGL y ¹H-RMN 300 MHz).

^b Rendimiento de producto aislado basado en el sustrato de partida **64**.

El paso final para preparar la hidroxiketona **61** se llevó a cabo mediante adición quimioselectiva de triisopropóxido de butiltitanio, generado *in situ* por reacción de

butil-litio y cloruro de triisopropoxititanio en éter, a temperaturas comprendidas entre -40 y 20°C , obteniendo así, después de hidrólisis, los productos esperados **61a-b** con rendimientos del 66 y 42%, respectivamente (Esquema 40). Se obtuvo de esta manera el interesante producto natural **61b** con un 27% de rendimiento global desde el clorocetal de partida **62**.

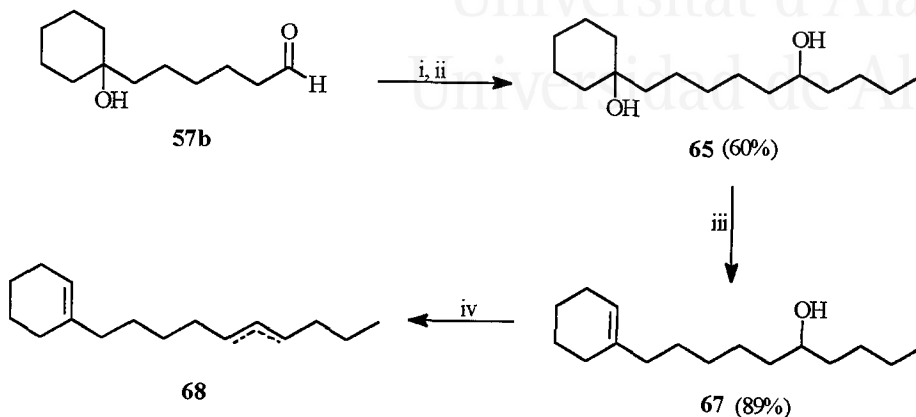


Esquema 40

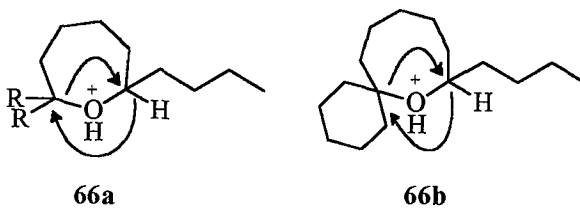
Finalmente, se llevaron a cabo una serie de reacciones de adición de distintos nucleófilos sobre el grupo carbonilo del compuesto **57b**. En primer lugar, se trató el hidroxialdehído **57b** con 2 equivalentes de butil-litio a una temperatura de -78°C en THF, obteniéndose, después de la hidrólisis, el 1,7-diol esperado **65** con un 60% de rendimiento (Esquema 41). Para 1,6-dioles se ha descrito que su reacción con ácido fosfórico en tolueno a reflujo da lugar a cetonas mediante la deshidratación inicial del alcohol, que proporciona el carbocatión más estable, seguido de formación de un anillo de 7 miembros (**66a**) en el que tiene lugar una migración 1,3-de hidruro²⁰⁵, por lo que se intentó la transformación de este 1,7-diol en la correspondiente cetona a través de un sistema cíclico **66b**. Así el 1,7-diol **65** fue sometido a tratamiento con ácido fosfórico en tolueno a temperatura ambiente, teniendo lugar la deshidratación del alcohol terciario proporcionando la hidroxiolefina **67** con 89% de rendimiento (Esquema 41). El mismo tratamiento del producto obtenido **67** en condiciones más drásticas (ácido fosfórico en tolueno a reflujo) dio lugar a una mezcla de isómeros de olefinas **68** en lugar de la cetona esperada, probablemente debido a la menor estabilidad del intermedio de 8 miembros **66b** que debería formarse en este caso.

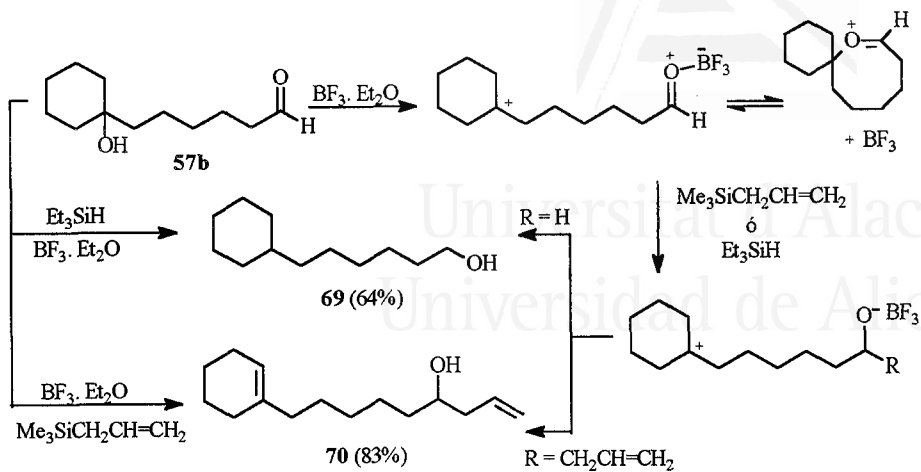
Por otra parte, cuando el compuesto **57b** fue sometido a tratamiento con nucleófilos derivados de silicio, como trietilsilano y aliltrimetilsilano, en presencia del complejo trifluoruro de boro eterato, se obtuvieron los alcoholes esperados **69** y **70**, respectivamente, con un 64 y 83% de rendimiento en cada caso, procedentes de la deshidratación del alcohol terciario y reacción del nucleófilo con el carbono carbonílico

activado por el ácido de Lewis, dando lugar al dieno 70. En el caso de utilizar trietilsilano como nucleófilo, se obtuvo el correspondiente alcohol que proviene del ataque nucleofílico del silano sobre el carbocatión terciario que se forma (Esquema 42). Los resultados obtenidos están de acuerdo con los presentados en la literatura para 1,6-dioles.²⁰⁵



Esquema 41. *Reactivos y condiciones:* i, BuLi, -78 a 20°C, THF; ii, H₂O; iii, H₃PO₄, tolueno, 20°C; iv H₃PO₄, tolueno, reflujo





Esquema 42



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

III. EXPERIMENTAL



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

III. I. PARTE EXPERIMENTAL DEL CAPITULO I

1. General

Todas las reacciones en las que intervienen reactivos organometálicos y aquellas que requieren condiciones anhidras, se realizaron en atmósfera de argón, secándose previamente el material de vidrio y evacuándose antes de su utilización.

1.1. *Disolventes y reactivos.*

Los disolventes anhidros se secaron antes de ser empleados. El THF y el éter se trataron previamente, con sodio en hilos y a continuación, se sometieron a reflujo con hidruro de aluminio y litio e hidruro de sodio, respectivamente. En el caso del diclorometano, éste se secó a reflujo con pentóxido de fósforo. Finalmente, todos ellos fueron destilados en atmósfera de argón. Los demás disolventes utilizados, al igual que los reactivos, fueron del mejor grado comercialmente asequible y se utilizaron sin purificación previa. El litio se utilizó en polvo (Aldrich, Strem).

1.2. *Instrumentación.*

Los puntos de fusión se determinaron en un microscopio de de platina calefactora Reichter Thermovar.

Los espectros de infrarrojo se realizaron en un espectrofotómetro SP3-200 Pye Unicam o en un Nicolet 510 P-FT. Las muestras se prepararon en película capilar sobre ventanas de cloruro de sodio. Para las muestras sólidas, se prepararon las correspondientes pastillas de KBr, en una proporción de 1 mg de muestra por cada 150 mg de KBr.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (^1H RMN) se registraron en los espectrofotómetros Varian EM-360L de 60 MHz y Bruker AC-300 de 300 MHz, utilizando cloroformo deuterado como disolvente (en el caso de utilizar otro disolvente se especificará) y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos se expresan en unidades delta (δ) en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en hertzios (Hz). Los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono (^{13}C RMN) se realizaron en el ya citado espectrofotómetro Bruker AC-300 de 75 MHz. La determinación de conformaciones y configuraciones moleculares fueron deducidas en base a experimentos de desacoplamiento, experimentos NOE y COSY.

Los microanálisis fueron realizados en la Universidad de Alicante con un analizador elemental Perkin Elmer 2400 (CHN) y un analizador elemental Carlo Erba EA1108 (CHNS-O) y se llevaron a cabo sobre las muestras sólidas midiendo el porcentaje de deuterio.

Los espectros de masas se efectuaron en un espectrómetro Hewlett-Packard EM/CG-5988A, introduciendo la muestra directamente (DIP: EI, 70 eV) o bien por inyección a través del cromatógrafo de gases (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 la Universidad de Zaragoza así como en la Universidad de Valencia con los espectrómetros VG-Micromass ZAB-2f y Kratos MS 80 RFA.

1.3. *Cromatografía.*

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

La cromatografía de columna se efectuó en columnas de vidrio, utilizándose como fase estacionaria gel de sílice Merck 60 con un tamaño de partícula de 0'040-0'063 mm.

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, 12 psi de presión en el inyector, 270°C de temperatura de los bloques de inyección y detección, 0'1 μ l de volumen de muestra y una velocidad de registro de 5mm/min. El programa de temperatura seleccionado fue de 60°C de temperatura inicial, 3 min de tiempo inicial, la velocidad de calentamiento de 15°C/min y 270°C de temperatura final. La columna utilizada fue del tipo WCOT de vidrio de sílice, de 12 m de longitud, 0'2 mm y 0'33 de diámetro interno y externo respectivamente, siendo la fase estacionaria OV-101, con un espesor de 0'2 μ m. Los tiempos de retención (t_r) vienen dados bajo esas condiciones en minutos.

1. **Preparación y reactividad de organolíticos a partir de sulfóxidos, triflatos y triflamidas.**

2.1. *Preparación de los fenilsulfóxidos de partida 1.*

2.1.1. *Preparación de los sulfuros.*¹³⁰

Sobre una disolución de etóxido sódico, preparada a partir de sodio en barras (2'75 g, 25 mmol) y etanol absoluto (10 ml), se añadió gota a gota tiofenol (0'575 g, 25 mmol). Transcurridos 15 min se añadió lentamente el haluro correspondiente (36'2 mmol). Inmediatamente apareció un precipitado blanco del haluro de sodio. Se mantuvo la agitación durante 1 h, se eliminó el etanol a presión reducida (15 mm de Hg) y se hidrolizó con agua, disolviéndose el haluro de sodio. Se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (2x20 ml) y con una disolución saturada de cloruro sódico (2x20 ml). Posteriormente se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Los disolventes fueron evaporados a presión reducida (15 mm Hg) obteniéndose los correspondientes sulfuros prácticamente puros.

2.1.2. Preparación de los sulfóxidos 1.

Los sulfuros se oxidaron con una disolución 0'5 M de periodato de sodio¹²⁹ a temperatura ambiente, purificándose los sulfóxidos obtenidos mediante columna cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo). Los datos físicos y espectroscópicos se detallan a continuación.

Fenil metil sulfóxido (1a):²⁰⁶ R_f 0'31 (hexano/acetato de etilo: 1/9); t_r 9'22; ν (film) 3040, 1575, 1470 (HC=C), 1050 (SO); δ_H 2'72 (3H, s, CH₃), 7'45-7'55, 7'60-7'70 (3H y 2H, respectivamente, 2m, ArH); δ_C 43'7 (CH₃), 123'25, 129'15, 130'85, 145'45 (ArC); m/z 142 (M^+ +2, 2%), 141 (M^+ +1, 5), 140 (M^+ , 49), 125 (60), 97 (54), 77 (66), 75 (10), 74 (14), 69 (14), 65 (91), 63 (18), 53 (13), 51 (100), 50 (58), 45 (35).

Fenil isopropil sulfóxido (1b):²⁰⁷ R_f 0'30 (hexano/acetato de etilo: 2/1); t_r 11'52; ν (film) 3050, 1580, 1465 (HC=C), 1140 (SO); δ_H 1'29 (6 H, d, $J=6'9$, 2xCH₃), 3'15-3'25 (1H, m, CHCH₃), 7'50-7'70, 7'85-7'95 (3H y 2H, respectivamente, 2m, ArH); δ_C 15'6 (2xCH₃), 55'4 (CHCH₃), 128'9, 128'95, 133'5, 136'85 (ArC); m/z 169 (M^+ +1, <1%), 143 (16), 142 (51), 94 (17), 79 (15), 78 (100), 77 (85), 51 (79), 50 (32), 43 (83), 41 (65).

Alil fenil sulfóxido (1c):²⁰⁸ R_f 0'37 (hexano/acetato de etilo: 1/3); t_r 10'96; ν (film) 3040, 1625, 1470 (HC=C), 1040 (SO); δ_H 3'51, 3'58 (1 y 1H, respectivamente, 2dddd, $J=12'8$, 7'5, 1'4, 0'6, CH₂S), 5'20 (1H, dc, $J=16'9$, 1'4, 1xCHH=C), 5'33 (1H, ddt, $J=10'2$, 1'4, 0'6, 1xCHH=C), 5'65 (1H, ddt, $J=16'9$, 10'2, 7'5, CH=CH₂), 7'45-7'65 (5H, m, ArH); δ_C 60'7 (CH₂S), 123'75 (CH=CH₂), 124'2, 125'1, 128'9, 131'0, 142'8 (ArC, CH=CH₂); m/z 166 (M^+ , 11%), 150 (40), 135 (33), 125 (20), 117 (10), 115 (12), 110 (12), 109 (34), 97 (15), 91 (11), 81 (10), 78 (11), 77 (33), 60 (10), 65 (26), 64 (17), 53 (12), 51 (34), 59 (19), 45 (11), 41 (100).

Bencil fenil Sulfóxido (1d):²⁰⁹ R_f 0'51 (hexano/acetato de etilo: 1/6); t_r 14'93; p.f. 123-124°C; ν (KBr) 3040, 3020, 1490 (HC=C), 1035 (SO); δ_H 3'99, 4'11 (1 y 1H, respectivamente, 2d, $J=12'5$, CH₂), 6'95-7'00, 7'20-7'30, 7'35-7'50 (2H, 3H y 5H, respectivamente, 3m, ArH); δ_C 63'45 (CH₂), 124'35, 128'15, 128'35, 128'75, 129'05, 130'25, 131'05, 142'65 (ArC); m/z 218 (M^+ +2, <1%), 217 (M^+ +1, <1), 216 (M^+ , 2), 91 (100), 65 (14).

2.2. Litiación catalizada por DTBB de los sulfóxidos 1a y 1b. Aislamiento de los compuestos 2a-c (Método A, Esquema 2).

Sobre una suspensión de litio en polvo (100 mg, 14 mmol) y DTBB (26 mg, 0'1 mmol) en THF (5 ml) se adicionó una disolución del correspondiente sulfóxido (1 mmol) y el electrófilo correspondiente (1'2 mmol) en THF (2 ml) bajo argón, a una temperatura de 0°C. La adición se completó en 25-75 min. La mezcla de reacción se agitó hasta que recuperó el color verde, se hidrolizó con agua (5 ml), se extrajo con éter (2x20 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (2x10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida (15 mm de Hg) y el residuo se purificó mediante columna cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo)

obteniendo los productos **2a-2c** con los rendimientos que se muestran en la Tabla 1. A continuación se describen los datos físicos y espectroscópicos para estos compuestos.

1-Feniletanol (2a):²¹⁰ R_f 0'34 (hexano/acetato de etilo: 4/1); t_r 6'44; ν (film) 3350 (OH), 3050, 3020, 1595, 1485 (HC=C); δ_H 1'46 (3H, d, $J=6'5$, CH₃), 2'28 (1H, s ancho, OH), 4'84 (1H, c, $J=6'5$, CHO), 7'20-7'40 (5H, m, ArH); δ_C 25'05 (CH₃), 70'25 (CO), 125'3, 127'35, 128'4, 145'75 (ArC); m/z 122 (M⁺, 53%), 107 (100), 105 (11), 79 (90), 78 (18), 77 (57), 51 (17), 43 (14).

1,1-Difeniletanol (2b):²¹¹ R_f 0'34 (hexano/acetato de etilo: 9/1); t_r 12'27; ν (film) 3400 (OH), 3050, 3020, 1595, 1490 (HC=C); δ_H 1'90 (3H, s, CH₃), 2'29 (1H, s ancho, OH), 7'15-7'40 (10H, m, ArH); δ_C 30'7 (CH₃), 76'1 (CO), 125'8, 126'85, 128'05, 147'9 (ArC); m/z 199 (M⁺+1, 2%), 198 (M⁺, 9), 184 (22), 183 (100), 121 (16), 105 (77), 78 (14), 77 (49), 51 (16), 43 (31).

1-Fenil-2-metil-1-propanol (2c):²¹² R_f 0'76 (hexano/acetato de etilo: 6/1); t_r 8'25; ν (film) 3370 (OH), 3050, 3020, 1595, 1485 (HC=C); δ_H 0'79, 0'99 (3 y 3H, respectivamente, 2d, $J=6'8$, 2xCH₃), 1'85 (1H, s, OH), 1'90-2'00 (1H, m, CHCH₃), 4'35 (1H, d, $J=6'8$, CHO), 7'20-7'40 (5H, m, ArH); δ_C 18'2, 18'95 (2xCH₃), 35'25 (CHCH₃), 80'0 (CO), 126'55, 127'4, 128'15, 143'6 (ArC); m/z 151 (M⁺+1, 1%), 150 (M⁺, 5), 107 (100), 79 (63), 77 (43), 51 (14).

2.3. Litiación catalizada por naftaleno de los compuestos **1c** y **1d** (Método B, Esquema 2). Aislamiento de los compuestos **2d-h**.

Sobre una suspensión verde de litio en polvo (100 mg, 14 mmol) y naftaleno (10 mg, 0'08 mmol) en THF (5 ml) se adicionó una disolución del correspondiente sulfóxido (1 mmol) y el electrófilo correspondiente (1'2 mmol) en THF (2 ml) bajo argón, a una temperatura de -78°C durante 5 min. Se agitó durante 5 h más dejando subir la temperatura hasta 20°C. La mezcla se hidrolizó con agua (5 ml), se extrajo con éter (2x20 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (2x10 ml) y se secó Na₂SO₄ anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida (15 mm de Hg) y el residuo se purificó mediante columna cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) obteniendo los productos **2d-2h** con los rendimientos que se muestran en la Tabla 1. A continuación se describen los datos físicos y espectroscópicos para estos compuestos.

1-Fenil-3-buten-1-ol (2d):²¹³ R_f 0'54 (hexano/acetato de etilo: 4/1); t_r 8'56; ν (film) 3370 (OH), 3065, 1635 (HC=C); δ_H 2'25 (1H, s, OH), 2'40-2'60 (2H, m, CH₂CO), 4'65-4'75 (1H, m, CHO), 5'11, 5'13 (1 y 1H, respectivamente, 2d, $J=9'7$ y 17'7, respectivamente, CH₂=C), 5'78 (1H, ddt, $J=17'7$, 9'7, 7'1, CH=C), 7'25-7'35 (5H, m, ArH); δ_C 43'7 (CH₂CO), 73'25 (CO), 118'2 (CH₂=C), 125'75, 127'45, 128'3, 134'4, 143'8 (ArC, CH=C); m/z 129 (M⁺-19, 1%), 107 (16), 79 (68), 78 (24), 77 (100), 51 (38), 41 (36).

3-Etil-5-hexen-3-ol (2e):²¹⁴ R_f 0'57 (hexano/acetato de etilo: 3/1); t_r 4'49; ν (film) 3410 (OH), 3060, 1635 (HC=C); δ_H 0'88 (6H, t, $J=7'5$, 2xCH₃), 1'48 (4H, c, $J=7'5$, 2xCH₂CH₃), 1'60 (1H, s ancho, OH), 2'21 (2H, d, $J=7'4$, CH₂C=C), 5'11, 5'12 (1 y

1H, respectivamente, 2d, $J=17^{\circ}0$ y $10^{\circ}3$, respectivamente, $\text{CH}_2=\text{C}$), $5^{\circ}80$ - $5^{\circ}90$ (1H, m, CH); δ_{C} $7^{\circ}7$ ($2\times\text{CH}_3$), $30^{\circ}9$ ($2\times\text{CH}_2\text{CH}_3$), $42^{\circ}85$ ($\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), $74^{\circ}15$ (CO), $118^{\circ}25$ ($\text{CH}_2=\text{C}$), $133^{\circ}95$ (CH); m/z 99 (M^+-29 , 12%), 87 (71), 69 (22), 57 (100), 45 (57), 51 (38).

1-Fenil-3-metil-2-butanol (2f).²¹⁵ R_{f} $0^{\circ}54$ (hexano/acetato de etilo: 6/1); t_{r} $9^{\circ}38$; ν (film) 3400 (OH), 3050, 3020, 1595, 1485 (HC=C); δ_{H} $0^{\circ}99$ (6H, d, $J=6^{\circ}8$, $2\times\text{CH}_3$), $1^{\circ}60$ (1H, s ancho, OH), $1^{\circ}70$ - $1^{\circ}80$ (1H, m, CHCH_3), $2^{\circ}59$ (1H, dd, $J=13^{\circ}6$, $9^{\circ}4$, $1\times\text{CH}_2$), $2^{\circ}84$ (1H, dd, $J=13^{\circ}6$, $3^{\circ}4$, $1\times\text{CH}_2$), $3^{\circ}55$ - $3^{\circ}65$ (1H, m, CHO), $7^{\circ}20$ - $7^{\circ}35$ (5H, m, ArH); δ_{C} $17^{\circ}35$, $18^{\circ}85$ ($2\times\text{CH}_3$), $33^{\circ}05$ (CHCH_3), $40^{\circ}7$ (CH_2), $77^{\circ}45$ (CO), $126^{\circ}3$, $128^{\circ}5$, $129^{\circ}3$, $139^{\circ}15$ (ArC); m/z 164 (M^+ , 2%), 121 (10), 92 (100), 91 (95), 77 (19), 65 (33), 41 (27).

1,2-Difeniletanol (2g).²¹⁶ R_{f} $0^{\circ}54$ (hexano/acetato de etilo: 6/1); t_{r} $13^{\circ}03$; p.f. 63 - 64 °C (hexano/acetato de etilo); ν (fundido) 3380 (OH), 3070, 3050, 3020, 1590, 1485 (HC=C); δ_{H} $2^{\circ}04$ (1H, s ancho, OH), $2^{\circ}99$ (1H, d, $J=8^{\circ}0$, $1\times\text{CH}_2$), $3^{\circ}01$ (1H, d, $J=5^{\circ}3$, $1\times\text{CH}_2$), $4^{\circ}87$ (1H, dd, $J=8^{\circ}0$, $5^{\circ}3$, CHO), $7^{\circ}15$ - $7^{\circ}35$ (10 H, m, ArH); δ_{C} $46^{\circ}0$ (CH_2), $75^{\circ}3$ (CO), $125^{\circ}85$, $126^{\circ}55$, $127^{\circ}55$, $128^{\circ}35$, $128^{\circ}45$, $129^{\circ}45$, $138^{\circ}0$, $143^{\circ}75$ (ArC); m/z 198 (M^+ , 2%), 107 (28), 91 (55), 79 (83), 77 (100), 65 (50), 51 (40).

3-Bencil-3-pentanol (2h).²¹⁷ R_{f} $0^{\circ}44$ (hexano/acetato de etilo: 6/1); t_{r} $10^{\circ}18$; ν (film) 3430 (OH), 3050, 3020, 1600, 1490 (HC=C); δ_{H} $0^{\circ}92$ (6H, t, $J=7^{\circ}5$, $2\times\text{CH}_3$), $1^{\circ}35$ (1H, s ancho, OH), $1^{\circ}46$ (4H, c, $J=7^{\circ}5$, $2\times\text{CH}_2\text{CH}_3$), $2^{\circ}74$ (2H, s, CH_2Ph), $7^{\circ}20$ - $7^{\circ}35$ (5H, m, ArH); δ_{C} $7^{\circ}95$ ($2\times\text{CH}_3$), $30^{\circ}4$ ($2\times\text{CH}_2\text{CH}_3$), $44^{\circ}75$ (CH_2Ph), $74^{\circ}55$ (CO), $126^{\circ}3$, $128^{\circ}15$, $130^{\circ}55$, $137^{\circ}95$ (ArC); m/z 178 (M^+ , 3%), 149 (30), 92 (100), 91 (92), 87 (93), 65 (30), 57 (38).

2.4. Preparación de los triflatos y triflamidas 3 y 4.

Los triflatos **3a** y **3b** fueron comercialmente asequibles (Aldrich) y se usaron sin purificación previa. Los triflatos **3c-e** y triflamidas **4** se prepararon de acuerdo con la literatura y los procedimientos se describen a continuación.

2.4.1. Preparación trifluorometanosulfonato de 3-pentin-1-ilo (**3c**).²¹⁸

Sobre una disolución de anhídrido trifluorometanosulfónico^{133a} (1.1 ml, 6.4 mmol) en 10 ml de diclorometano seco en atmósfera de argón a una temperatura de -40°C , se añadió carbonato de sodio anhidro (0.441 g, 4.16 mmol) finamente dividido [secado previamente a vacío (0.1 mm de Hg) a 200°C durante 4 h]. Entonces se añadió lentamente 3-butin-1-ol (0.466 ml, 5 mmol) durante un periodo de 20 min manteniendo la temperatura entre -40 y -55°C . La agitación se mantuvo durante 2 h a -30°C , posteriormente 1 h a 0°C y finalmente se hidrolizó con agua (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con éter dietílico (2×20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y seguidamente se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Los disolventes se evaporaron a presión reducida (15 Torr) y se obtuvo el producto **3c**. A continuación aparecen los datos físicos y espectroscópicos de dicho compuesto. R_{f} $0^{\circ}53$ (hexano); t_{r} $4^{\circ}84$; ν (film)

2300 (C≡C), 1415, 1145 (SO₂), 1207 (CF₃); δ_H 1'79 (3H, s, CH₃), 2'60-2'75 (2H, m, CH₂C), 4'53 (2H, t, *J*=6'9, CH₂O); δ_C 3'2 (CH₃), 20'1 (CH₂C), 71'65, 79'3 (C≡C), 74'5 (CO), 118'6 (c, *J*=319'4, CF₃); *m/z* 99 (M⁺-119, 1%), 69 (29), 67 (20), 66 (100), 65 (22), 53 (40).

2.4.2. Preparación de hexiltrifluorometanosulfonato (3d).²¹⁹

Sobre una disolución del alcohol (0'128 ml, 1 mmol) y trietilamina (0'14 ml, 1 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (0'17 ml, 1 mmol). Se agitó 2 h a 20°C y la mezcla resultante se hidrolizó con agua (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml) y se lavó sucesivamente con HCl (2x20 ml) y disolución saturada de NaHCO₃ (2x20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida (15 mm de Hg) obteniéndose el producto 3d. A continuación aparecen los datos físicos y espectroscópicos de dicho compuesto. *R_f* 0'73 (hexano); *t_r* 5'07; *v* (film) 1414, 1147 (SO₂), 1206 (CF₃); δ_H 0'91 (3H, t, *J*=6'7, CH₃), 1'25-1'50 [6H, m, (CH₂)₃CH₃]; δ_C 13'8 (CH₃), 22'3, 24'7, 29'15, 30'95 [(CH₂)₄CH₃], 77'7 (CO), 118'65 (c, *J*=319'5, CF); *m/z* 99 (M⁺ -135, 1%), 69 (53), 57 (14), 56 (100), 54 (65), 43 (82), 42 (72).

2.4.3. Preparación de feniltrifluorometanosulfonato (3e).²²⁰

Sobre una disolución de fenol (0'487 ml, 5 mmol) y piridina (2'02 ml, 25 mmol) en diclorometano (7'5 ml) enfriada a 0°C se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0'987 ml, 5'75 mmol) y la temperatura se mantuvo entre 0 y 5°C durante 30 minutos adicionales. La mezcla resultante se hidrolizó con agua (20 ml) y se añadió CH₂Cl₂ (20 ml). Esta mezcla se lavó secuencialmente con una disolución de NaOH 0'5 M (20 ml), agua (20 ml), una disolución de ácido cítrico al 10% (2x30 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y los disolventes se evaporaron a presión reducida (15 mm de Hg) obteniéndose el compuesto 3e. Seguidamente se detallan los datos físicos y espectroscópicos para este compuesto. *R_f* 0'56 (hexano); *t_r* 5'24; *v* (film); δ_H 7'25-7'30, 7'35-7'50 (2 y 3H, respectivamente, 2m, ArH); δ_C 118'75 (c, *J*=322, CF₃), 121'3, 128'4, 130'25, 149'65 (ArC); *m/z* 228 (M⁺+2, 4%), 227 (M⁺+1, 7), 226 (M⁺, 76), 162 (32), 95 (42), 93 (86), 77 (22), 69 (59), 66 (15), 65 (100), 63 (24), 51 (15), 50 (13).

2.4.4. Preparación de los compuestos 4a y 4b. Procedimiento General.^{133c}

Sobre una disolución de la correspondiente amina (5 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) a 20°C se añadió diisopropiletilamina (1'46 ml, 22'5 mmol) y se agitó la mezcla durante 10 min. Entonces se enfrió la mezcla a -40°C y se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0'987 ml, 5'75 mmol) permitiendo que la temperatura alcanzara 20°C. Después se agitó 30 min más, se añadió HCl 2N (20 ml) y se extrajo con CHCl₃. La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaCl y se secó posteriormente con Na₂SO₄ anhidro. Los disolventes se evaporaron a presión reducida

(15 mm de Hg) obteniéndose los compuesto 4. Seguidamente se detallan los datos físicos y espectroscópicos para estos compuestos.

N-Bencil-N-metiltrifluorometanosulfonamida (4a):²²¹ R_f 0'35 (hexano/acetato de etilo: 4/1); t_r 9'16; ν (film) 3071, 3035, 1607 (HC=C), 1387, 1188 (SO₂), 1228 (CF₃); δ_H 1'15-1'50 (2H, m, CH₂), 2'90 (3H, s, CH₃), 7'30-7'40 (5H, m, ArH); δ_C 34'6 (CH₃), 54'4 (CH₂), 118'75 (c, $J=321$, CF₃), 128'3, 128'6, 128'95, 130'0 (ArC); m/z 255 (M⁺+2, 1%), 254 (M⁺+1, 1), 253 (M⁺, 14), 120 (34), 119 (73), 118 (86), 92 (33), 91 (100), 78 (12), 77 (20), 69 (22), 65 (35), 51 (28), 50 (12), 42 (50), 41 (13).

N,N-Dialiltrifluorometanosulfonamida (4b): R_f 0'38 (hexano/acetato de etilo: 4/1); t_r 5'38; ν (film) 3090, 1645 (HC=C), 1389, 1189 (SO₂), 1227 (CF₃); δ_H 3'96 (4H, d, $J=6'4$, 2xCH₂N), 5'28, 5'33 (2 y 2H, respectivamente, 2dd, $J=17'1$, 1'2 y 12'2, 1'2, respectivamente, 2xCH₂=C), 5'65-5'85 (2H, m, 2xCH=C); δ_C 49'7 (2xCN), 119'85 (c, $J=322'5$, CF), 120'6 (2xCH=C) 132'0 (2xCH₂=C); m/z 229 (M⁺, <1%), 200 (31), 188 (16), 160 (12), 96 (29), 94 (20), 80 (16), 69 (54), 68 (43), 67 (27), 56 (38), 55 (24), 54 (42), 42 (53), 41 (100).

2.5. Litiación catalizada por naftaleno de los compuestos 3 y 4. Obtención de los compuestos 2.

Sobre una suspensión verde de litio en polvo (100 mg, 14 mmol) y naftaleno (10 mg, 0'08 mmol) en THF (5 ml) se adicionó una disolución del correspondiente triflato o triflamida (1 mmol) y el electrófilo correspondiente [1'2 mmol; 2'4 mmol en el caso del compuesto 4b] en THF (2 ml) bajo argón [en el caso del compuesto 3e se añadió también BF₃.Et₂O (0'314 ml, 1'2 mmol)], a una temperatura de -78C durante 5 min. Se agitó durante 2 h más dejando subir la temperatura hasta 0°C. La mezcla se hidrolizó con agua (5 ml), se extrajo con éter (2x20 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (2x10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida (15 mm de Hg) y el residuo se purificó mediante columna cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) obteniendo los productos 2 con los rendimientos que se muestran en el texto y en las Tablas 2 y 3. Los datos físicos y espectroscópicos para el compuesto 2a se han descrito en el apartado 2.2 de esta parte experimental. Los datos físicos y espectroscópicos para los compuestos 2d, 2e, 2f, 2g y 2h se han descrito en el apartado 2.3 de esta parte experimental. A continuación se describen los datos físicos y espectroscópicos para los compuestos restantes.

1-(4-Metoxifenil)etanol (2i):²²² R_f 0'48 (hexano/acetato de etilo: 2/1); t_r 9'00; ν (film) 3385 (OH), 1612, 1513 (HC=C), 1247, 1176, 1036 (CO); δ_H 1'45 (3H, d, $J=6'4$, CH₃CH), 2'16 (1H, s ancho, OH), 3'78 (3H, s, CH₃O), 4'82 (1H, c, $J=6'4$, CHO), 6'86, 7'27 (2 y 2H, respectivamente, 2d, $J=8'2$, ArH); δ_C 24'95 (CH₃CH), 55'2 (CH₃O), 69'8 (CHO), 113'75, 126'6, 138'0, 158'85 (ArC); m/z 153 (M⁺+1, 1%), 152 (M⁺, 17), 137 (66), 136 (12), 135 (27), 134 (100), 119 (50), 109 (28), 94 (18), 91 (48), 77 (31), 65 (36), 63 (18), 51 (19), 50 (12), 43 (44), 40 (26).

1-Metil-1-ciclohexanol (2j):^{83c} R_f 0'43 (hexano/acetato de etilo: 4/1); t_r 3'93; ν (film) 3360 (OH); δ_H (CCl₄, 60 Mz) 1'1 (3H, s, CH₃), 1'2-1'6 (10H, m, 5xCH₂), 1'75 (1H, s, OH); δ_C 22'7, 25'67, 39'5 (5xCH₂), 29'55 (CH₃), 69'85 (CO) m/z 115 (M⁺+1, 1%), 114 (M⁺, 18), 99 (40), 85 (12), 81 (39), 79 (11), 72 (17), 71 (100), 58 (41), 57 (14), 55 (17), 53 (11), 43 (90), 42 (12), 41 (24).

2-Fenil-2-propanol (2k):²²³ R_f 0'26 (hexano/acetato de etilo: 6/1); t_r 7'01; ν (film) 3380 (OH), 3050, 3020, 1600, 1490 (HC=C); δ_H 1'49 (6H, s, 2xCH₃), 1'90 (1H, s ancho, OH), 7'16 (1H, t, $J=7'5$, *p*-ArH), 7'25 (2H, dd, $J=7'8$, 7'5, *m*-ArH), 7'40 (2H, d, $J=7'8$, *o*-ArH); δ_C 31'65 (2xCH₃), 72'45 (CO), 124'3, 126'6, 128'15, 149'05 (ArC); m/z 137 (M⁺+1, 1%), 136 (M⁺, 12), 121 (100), 77 (14), 43 (62).

1-Fenil-1-(4-metilfenil)etanol (2l):²²⁴ R_f 0'32 (hexano/acetato de etilo: 6/1); t_r 13'16; ν (film) 3540, 3420 (OH), 3040, 3010, 1590, 1480 (HC=C); δ_H 1'90 (3H, s, CH₃CO), 2'26 (1H, s, OH), 2'30 (3H, s, CH₃Ph), 7'05-7'15, 7'20-7'30, 7'35-7'40 (2, 5 y 2H, respectivamente, 3m, ArH); δ_C 20'95 (CH₃CO), 30'8 (CH₃Ph), 76'0 (CO), 125'75, 126'75, 128'05, 128'8, 136'5, 145'1, 148'15 (ArC); m/z 213 (M⁺+1, 2%), 212 (M⁺, 9), 198 (12), 197 (100), 135 (11), 119 (34), 105 (35), 91 (23), 77 (28), 65 (12), 43 (34).

Bencil metil tioeter (2m):²²⁵ R_f 0'25 (hexano); t_r 7'70; ν (film) 3050, 3020, 1595, 1485 (HC=C); δ_H 1'92 (3H, s, CH₃), 3'60 (2H, s, CH₂), 7'20-7'30 (5H, m, ArH); δ_C 14'85 (CH₃), 38'3 (CH₂), 126'9, 128'4, 128'8, 138'3 (ArC); m/z 140 (M⁺+2, 2%), 139 (M⁺+1, 4), 138 (M⁺, 41), 91 (100), 65 (13).

1-Fenil-1-propanol (2n):²²⁵ R_f 0'47 (hexano/acetato de etilo 6/1); t_r 7'26; ν (film) 3363 (OH), 3085, 3062, 3029 (HC=C); δ_H 0'91 (3H, t, $J=7'3$, CH₃), 1,65-1'90 (2H, m, CH₂), 1'93 (1H, s ancho, OH), 4'58 (1H, t, $J=6'6$, CHO), 7'25-7'35 (5H, m, ArH); δ_C 10'1 (CH₃), 31'85 (CH₂), 76'0 (CO), 125'95, 127'45, 128'35, 144'55 (ArC); m/z 137 (M⁺+1, 1%), 136 (M⁺, 12), 107 (100), 79 (90), 78 (11), 77 (49), 51 (29).

1-(4-Metoxifenil)-1-propanol (2ñ):²²⁶ R_f 0'30 (hexano/acetato de etilo: 4/1); t_r 8'92; ν (film) 3395 (OH), 1612, 1513 (HC=C), 1248 (CO); δ_H 0'88 (3H, t, $J=7'3$, CH₃C), 1'60-1'90 (2H, m, CH₂), 2'06 (1H, s, OH), 3'78 (3H, s, OCH₃), 4'50 (1H, t, $J=6'6$, CHO), 6'86, 7'24 (2 y 2H, respectivamente, 2d, $J=8'7$, ArH); δ_C 10'15 (CH₃C), 31'7 (CH₂), 55'2 (CH₃O), 75'55 (CHO), 113'7, 127'15, 136'75, 158'9 (ArC); m/z 167 (M⁺+1, 1%), 166 (M⁺, 8), 148 (56), 147 (32), 137 (100), 133 (13), 121 (12), 117 (20), 115 (12), 109 (30), 105 (15), 103 (10), 94 (27), 91 (18), 79 (18), 78 (14), 77 (48), 66 (11), 65 (17), 63 (15), 55 (13), 51 (26), 49 (13).

1-Etil-1-ciclohexanol (2o):²²⁵ R_f 0'46 (hexano/acetato de etilo 6/1); t_r 5'37; ν (film) 3400 (OH); δ_H 0'90 (3H, t, $J=7'5$, CH₃), 1,15-1'75 (13H, m, 6xCH₂, OH); δ_C 7'2 (CH₃), 22'2, 25'85, 34'7, 36'9 (6xCH₂), 71'4 (CO); m/z 128 (M⁺, <1%), 99 (92), 85 (67), 81 (71), 72 (27), 57 (47), 55 (36), 53 (12), 43 (100), 42 (15), 41 (50).

2-Fenil-2-butanol (2p):²²⁷ R_f 0'42 (hexano/acetato de etilo: 6/1); t_r 7'42; ν (film) 3418 (OH), 3059, 3026, 1494 (HC=C); δ_H 0'79 (3H, t, $J=7'5$, CH₃CH₂), 1'54 (3H, s, CH₃C), 1'75-1'95 (3H, m, CH₂, OH), 7'15-7'25, 7'30-7'35, 7'40-7'45 (1, 2 y 2H,

respectivamente, 3m, ArH); δ_C 8'25 (CH₃CH₂), 29'55 (CH₃C), 36'6 (CH₂), 74'85 (CO), 124'85, 126'45, 128'05, 147'7 (ArC); m/z 150 (M⁺, <1%), 121 (33), 57 (11), 43 (100).

3-Decanol (2q):²²⁸ R_f 0'58 (hexano/acetato de etilo: 6/1); t_r 7'82; ν (film) 3356 (OH); δ_H 0'88, 0'94 (3 y 3H, respectivamente, 2t, $J=6'9$, 7'5, respectivamente, 2xCH₃), 1'25-1'55 (15H, m, 7xCH₂, OH), 3'50-3'60 (1H, m, CH); δ_C 9'85, 14'05 (2xCH₃), 22'65, 25'65, 29'3, 29'65, 30'1, 31'8, 36'95 (7xCH₂), 73'35 (CO); m/z 140 (M⁺-18, 1%), 69 (65), 59 (100), 58 (22), 57 (22), 55 (43), 43 (32), 42 (10), 41 (53).

1,1-Diciclopropil-1-propanol (2r):²²⁹ R_f 0'58 (hexano/acetato de etilo: 6/1); t_r 6'44; ν (film) 3489 (OH); δ_H 0'25-0'45 (8H, m, 4xCH₂CH), 0'75-0'90 (3H, m, 2xCH, OH), 1'00 (3H, t, $J=7'6$, CH₃), 1'59 (2H, c, $J=7'6$, CH₂CH₃); δ_C -0'85, 0'60 (4xCH₂CH), 8'25 (CH₃), 18'0 (2xCH), 35'0 (CH₂O), 70'9 (CO); m/z 122 (M⁺-18, 14%), 111 (60), 91 (14), 83 (25), 79 (25), 77 (15), 69 (100), 57 (43), 55 (38), 43 (23), 41 (96).

N,1-Difenilpropanamina (2s):²³⁰ R_f 0'62 (hexano/acetato de etilo: 2/1); t_r 12'98; ν (film) 3414 (NH), 3086, 3053, 3024, 1603, 1504 (HC=C); δ_H 0'93 (3H, t, $J=7'6$, CH₃), 1'70-1'90 (2H, m, CH₂), 4'01 (1H, s ancho, NH), 4'20 (1H, t, $J=6'7$, CHN), 6'50-7'35 (10H, m, ArH); δ_C 10'8 (CH₃), 31'6 (CH₂), 59'65 (CN), 113'2, 117'05, 126'4, 126'8, 128'4, 129'0, 143'85, 147'45 (ArC); m/z 212 (M⁺+1, 3%), 211 (M⁺, 17), 183 (27), 182 (100), 104 (31), 93 (19), 91 (75), 78 (10), 77 (47), 51 (24), 41 (16).

3-Undecanona (2t):²³¹ R_f 0'56 (hexano); t_r 8'79; ν (film) 1718 (CO); δ_H 0'90, 1'07 (3 y 3H, respectivamente, 2t, $J=6'2$ y 7'3, respectivamente, 2xCH₂), 1'20-1'65 [12H, m, (CH₂)₆CH₃], 2'35-2'50 (4H, m, 2xCH₂CO); δ_C 7'65, 13'9 (2xCH₃), 22'5, 23'8, 29'0, 29'15, 29'25, 31'7, 35'65, 42'25 (8xCH₂), 211'65 (CO); m/z 171 (M⁺+1, 1%), 170 (M⁺, 4), 141 (82), 85 (50), 81 (26), 73 (59), 72 (95), 71 (71), 67 (19), 58 (17), 57 (100), 56 (25), 55 (54), 44 (23), 43 (92), 42 (31), 41 (74), 40 (26).

1-Fenil-4-hexin-1-ol (2u):²³² R_f 0'39 (hexano/acetato de etilo: 6/1); t_r 10'95; ν (film) 3386 (OH), 3085, 3062, 3030, 1603, 1493 (HC=C), 2245 (C≡C); δ_H 1'79 (3H, s, CH₃), 1'80-2'05, 2'10-2'35 (1 y 3H, respectivamente, 2m, 2xCH₂), 4'82 (1H, t, $J=6'4$, CHO), 7'25-7'35 (5H, m, ArH); δ_C 3'45 (CH₃), 15'4, 37'9 (2xCH₂), 73'45 (CO), 76'45, 78'4 (2xC≡C), 125'8, 127'55, 128'4, 144'2 (ArC); m/z 174 (M⁺, 2%), 159 (44), 145 (14), 141 (19), 120 (18), 115 (13), 106 (100), 105 (83), 104 (16), 97 (31), 91 (19), 79 (84), 78 (40), 77 (80), 67 (19), 65 (15), 63 (10), 53 (31), 52 (16), 51 (52), 50 (19), 43 (23), 41 (38), 40 (21).

1-(4-Metoxifenil)-4-hexin-1-ol (2v): R_f 0'29 (hexano/acetato de etilo: 4/1); t_r 13'14; ν (film) 3422 (OH), 3001, 1611, 1513 (HC=C), 2246 (C≡C), 1248, 1175, 1035 (CO); δ_H 1'70-2'30 (8H, m con s a 1'79, CH₃C, 2xCH₂, OH), 3'80 (3H, s, CH₃O), 6'88, 7'27 (2 y 2H, respectivamente, 2d, $J=8'3$, ArH); δ_C 3'45 (CH₃C), 15'45, 37'8 (2xCH₂), 55'25 (CH₃O), 73'1 (CHO), 76'35, 78'45 (C≡C), 113'8, 127'06, 136'35, 159'05 (ArC); m/z 205 (M⁺+1, 2%), 204 (M⁺, 12), 189 (13), 187 (14), 186 (46), 174 (14), 171 (49), 161 (16), 155 (10), 153 (10), 141 (11), 138 (11), 137 (100), 135 (34), 129 (12), 128 (34),

127 (10), 121 (22), 119 (20), 115 (22), 109 (47), 105 (12), 94 (27), 91 (26), 78 (14), 77 (54), 66 (12), 65 (24), 63 (18), 53 (16), 51 (27), 41 (13), 40 (16).

3-Pentin-1-il-1-ciclohexanol (2w): R_f 0'35 (hexano/acetato de etilo: 6/1); t_r 9'64; ν (film) 3431 (OH), 2244 (C=C); δ_H 1'25-1'70 [13H, m, CH₂CO, (CH₂)₅, OH], 1'77 (3H, t, $J=2'6$, CH₃), 2'20-2'35 (2H, m, CH₂C=C); δ_C 3'4 (CH₃), 12'65, 22'15, 25'8, 37'25, 40'55 (7xCH₂), 71'3 (CO), 76'15, 79'5 (2xC=C); m/z 166 (M⁺, 1%), 133 (13), 110 (17), 109 (22), 105 (11), 99 (82), 98 (21), 95 (37), 94 (21), 91 (17), 81 (74), 79 (25), 67 (49), 65 (14), 57 (25), 55 (100), 53 (37), 51 (11), 43 (63), 42 (20), 41 (73), 40 (12).

2,2-Dimetil-3-nonanol (2x):²³³ R_f 0'59 (hexano); t_r 7'58; ν (film) 3403 (OH); δ_H 0'85-0'90 (12H, m, 4xCH₃), 1'25-1'60 (11H, m, 5xCH₂, OH), 3'15-3'20 (1H, m, CH); δ_C 14'05 (CH₃CH₂), 25'7 [(CH₃)₃C], 22'65, 27'05, 29'4, 31'5, 31'9 (5xCH₂), 34'9 (CCHO), 80'0 (CH); m/z 157 (M⁺-15, 1%), 115 (15), 97 (70), 87 (23), 69 (37), 57 (58), 56 (27), 55 (100), 45 (17), 44 (11), 43 (51).

1-Fenil-1-heptanol (2y):²³⁴ R_f 0'33 (hexano/acetato de etilo: 6/1); t_r 11'36; ν (film) 3372 (OH), 3090, 3065, 3026, 1600, 1466 (HC=C); δ_H 0'86 (3H, t, $J=6'9$, CH₃), 1'20-1'85 (11H, m, 5xCH₂, OH), 4'65 (1H, t, $J=6'7$, CHO), 7'25-7'35 (5H, m, ArH); δ_C 14'05 (CH₃), 22'6, 25'8, 29'2, 31'75, 39'1 (5xCH₂), 74'7 (CO), 125'9, 127'45, 128'4, 144'95 (ArC); m/z 192 (M⁺, 2%), 107 (100), 79 (38), 77 (18), 43 (16).

1-Hexil-1-ciclohexanol (2z):²³⁵ R_f 0'43 (hexano/acetato de etilo: 6/1); t_r 9'64; ν (film) 3421 (OH); δ_H 0'88 (3H, t, $J=6'4$, CH₃), 1'25-1'60 (21H, m, 10xCH₂, OH); δ_C 14'05 (CH₃), 22'3, 22'6, 22'85, 25'85, 29'95, 31'9, 37'45, 42'45 (10xCH₂), 71'45 (CO); m/z 166 (M⁺-18, 2%), 113 (13), 100 (10), 99 (100), 96 (11), 82 (10), 81 (66), 71 (15), 67 (27), 59 (13), 58 (30), 57 (37), 54 (45), 43 (54), 42 (11).

1-Etil-2-ciclohexen-1-ol (2aa):²³⁶ R_f 0'49 (hexano/acetato de etilo: 6/1); t_r 5'15; ν (film) 3381 (OH), 3018, 1647 (HC=C); δ_H 0'91 (3H, t, $J=7'5$, CH₃), 1'50-1'75 (9H, m, 4xCH₂, OH), 5'61 (1H, d, $J=9'9$, 1xCHCO), 5'81 (1H, ddd, $J=9'9$, 4'6, 2'8, CH=CCO); δ_C 7'75 (CH₃), 18'95, 25'2, 34'65, 34'75 (4xCH₂), 69'8 (CO), 129'9, 132'5 (HC=C); m/z 126 (M⁺, <1%), 98 (15), 97 (100), 93 (11), 79 (43), 77 (19), 69 (34), 67 (16), 55 (35), 43 (29), 41 (39).

3-Fenilbutanal (2ab):²³⁷ R_f 0'86 (hexano/acetato de etilo: 2/1); t_r 7'87; ν (film) 3020, 1494 (HC=C), 1724 (CO); δ_H 1'32 (3H, d, $J=7'0$, CH₃), 2'66, 2'76 (1 y 1H, respectivamente, 2ddd, $J=16,6, 7,6, 2,1$ y 16'6, 6'9, 1'8, respectivamente, CH₂), 3'30-3'40 (1H, m, CHPh), 7'15-7'35 (5H, m, ArH), 9'73 (1H, s, CHO); δ_C 22'15 (CH₃), 34'3 (CHPh), 51'7 (CH₂), 126'5, 126'75, 128'65, 145'45 (ArC), 210'8 (CO); m/z 149 (M⁺+1, 5%), 148 (M⁺, 47), 133 (36), 130 (12), 106 (32), 105 (100), 103 (20), 91 (55), 79 (32), 78 (27), 77 (40), 55 (11), 51 (31), 50 (10), 41 (25).

3-Fenilpentanal (2ac):²³⁸ R_f 0'63 (hexano/acetato de etilo: 6/1); t_r 8'64; ν (film) 3028, 1494, 1453 (HC=C), 1724 (C=O); δ_H 0'81 (3H, t, $J=7'3$, CH₃), 1'55-1'80 (2H, m, CH₂CH₃), 2'72 (2H, d, $J=7'3$, CH₂CH), 3'00-3'015 (1H, m, CHPh), 7'05-7'35 (5H, m, ArH), 9'66 (1H, s, CHO); δ_C 11'85 (CH₃), 29'45 (CCH₃), 41'75 (CPh), 50'2

(CH₂CO), 126'55, 127'5, 128'55, 143'6 (ArC), 202'05 (CO); *m/z* 163 (M⁺+1, 4%), 162 (M⁺, 33), 133 (75), 115 (13), 105 (67), 103 (14), 92 (11), 91 (97), 79 (18), 78 (22), 77 (29), 65 (10), 55 (15), 51 (20), 44 (26), 41 (20), 40 (100).

4-Fenil-2-pentanona (2ad):²³⁹ *R*_f 0'44 (hexano/acetato de etilo: 6/1); *t*_r 8'65; *v* (film) 3091, 3062, 3027, 1602, 1494 (HC=C), 1716 (CO); δ_H 1'26 (3H, d, *J*=6'7, CH₃CH), 2'06 (3H, s, CH₃CO), 2'65, 2'75 (1 y 1H, respectivamente, 2dd, *J*=16'2, 7'9 y 16'2, 6'4, respectivamente, CH₂), 3'25-3'35 (1H, m, CH), 7'15-7'30 (5H, m, ArH); δ_C 21'95 (CH₃CH), 30'5 (CH₂), 35'45 (CH₃CO), 51'95 (CHPh), 126'3, 126'75, 128'5, 146'15 (ArC), 207'8 (CO); *m/z* 163 (M⁺+1, 5%), 162 (M⁺, 44), 147 (76), 129 (13), 119 (20), 106 (11), 105 (100), 104 (35), 103 (16), 91 (58), 79 (25), 78 (15), 77 (32), 51 (24), 44 (11), 43 (92), 41 (29).

4-Fenil-2-hexanona (2ae):²⁴⁰ *R*_f 0'54 (hexano/acetato de etilo: 6/1); *t*_r 9'35; *v* (film) 3061, 3027, 1602, 1494, 1453 (HC=C), 1718 (C=O); δ_H 0'77 (3H, t, *J*=7'3, CH₃CH₂), 1'45-1'75 (2H, m, CH₂CH₃), 2'01 (3H, s, CH₃CO), 2'72 (2H, d, *J*=7'3, CH₂CH), 3'03 (1H, m, CHCH₂), 7'15-7'35 (5H, m, ArH); δ_C 11'9 (CH₃CH₂), 29'3 (CH₃CO), 30'6 (CH₂CH₃), 42'95 (CH₂CO), 50'5 (CHCH₂), 126'3, 127'5, 128'4, 144'25 (ArC), 208'0 (CO); *m/z* 177 (M⁺+1, 1%), 176 (M⁺, 5), 147 (42), 119 (19), 118 (81), 117 (21), 91 (64), 77 (14), 55 (11), 51 (14), 44 (12), 43 (100), 41 (15).

Difenilmetanol (2af):²²³ *R*_f 0'23 (hexano/acetato de etilo: 6/1); *t*_r 12'18; *v* (film) 3270 (OH), 3050, 3020, 1590, 1490 (HC=C); δ_H 2'38 (1H, s ancho, OH), 5'81 (1H, s, CHO), 7'20-7'40 (10H, m, ArH); δ_C 76'2 (CO), 126'5, 127'5, 18'45, 143'8 (ArC); *m/z* 186 (M⁺+2, 1%), 185 (M⁺+1, 8), 184 (M⁺, 63), 183 (20), 165 (14), 107 (16), 106 (11), 105 (100), 79 (39), 78 (37), 77 (75), 51 (28), 50 (11).

Benciltrimetilsilano (2ag):²⁴¹ *R*_f 0'43 (hexano); *t*_r 7'23; *v* (film) 3050, 3010, 1595, 1485 (HC=C), 1245 (SiCH₃); δ_H -0'04 (9H, s, 3xCH₃), 2'05 (2H, s, CH₂), 6'85-7'05, 7'10-7'20 (3 y 2H, respectivamente, 2m, ArH); δ_C -1'95 (3xCH₃), 27'05 (CH₂), 123'8, 128'0, 128'1, 140'45 (ArC); *m/z* 166 (M⁺+2, 1%), 165 (M⁺+1, 2), 164 (M⁺, 11), 121 (12), 91 (26), 73 (100), 65 (18), 45 (12), 43 (14).

1-Bencil-1-ciclohexanol (2ah):²⁴² *R*_f 0'40 (hexano/acetato de etilo: 6/1); *t*_r 11'89; *v* (film) 3380 (OH), 3080, 3050, 3020, 1600, 1603, 1490 (HC=C); δ_H 1'34 (1H, s ancho, OH), 1'35-1'60 (10H, m, 5xCH₂), 2'72 (2H, s, CH₂Ph), 7'15-7'30 (5H, m, ArH); δ_C 22'05 25'7, 37'2 (5xCH₂ anillo), 48'65 (CH₂Ph), 71'05 (CO), 126'25, 128'0, 130'55, 137'15 (ArC); *m/z* 190 (M⁺, 1%), 99 (93), 92 (100), 91 (79), 81 (61), 65 (24), 55 (18).

1-Alil-1-ciclohexanol (2ai):²⁴³ *R*_f 0'46 (hexano/acetato de etilo: 4/1); *t*_r 6'77; *v* (film) 3410 (OH), 3060, 1630 (HC=C); δ_H 1'35-1'70 (10H, m, 5xCH₂ anillo), 2'22 (2H, d, *J*=7'4, CH₂C=C), 5'11, 5'15 (1 y 1H, respectivamente, 2d, *J*=16'4 y 8'8, CH₂=C), 5'89 (1H, ddt, *J*=16'4, 8'8, 7'4, CH); δ_C 22'15, 25'75 (5xCH₂ anillo), 46'6 (CH₂C=C), 70'9 (CO), 118'6 (CH₂=C), 133'7 (CH); *m/z* 122 (M⁺-18, <1%), 99 (100), 81 (72), 55 (24).

3. Litiación catalizada por naftaleno de alcoholes y sus derivados sililados.

3.1. Obtención de los derivados sililados 6. Procedimiento General.¹³⁴

Sobre una disolución del alcohol 5 (10 mmol) y trietilamina (2'02 g, 20 mmol), en THF (20 ml), se adicionó gota a gota clorotrimetilsilano (1'3 g, 12 mmol) o clorodifenilmetilsilano (1'7 ml, 10 mmol) a una temperatura de 0°C. Casi instantáneamente apareció un precipitado blanco de cloruro de trietilamonio. Se dejó reaccionar 1h a 20°C y se hidrolizó con agua. Se extrajo con éter dietílico (2x20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y con una disolución saturada de NaCl, seguidamente se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Los disolventes se evaporaron a presión reducida (15 mm de Hg) obteniéndose los éteres sililados 6 prácticamente puros. Los datos físicos y espectroscópicos se describen a continuación.

(Aliloxi)fenildimetilsilano (6a):²⁴⁴ R_f 0'49 (hexano/éter: 9/1); t_r 8'86; ν (film) 3060, 3000, 1640, 1590 (HC=C), 1250, 820 (SiCH₃), 1115 (SiO); δ_H 0'39 (6H, s, 2xCH₃Si), 4'14 (2H, dt, $J=5'1$, 1'7, CH₂O), 5'09 (1H, dc, $J=10'3$, 1'7, 1xCHH=CH), 5'25 (1H, dc, $J=17'1$, 1'7, 1xCHH=CH), 5'91 (1H, ddt, $J=17'1$, 10'3, 5'1, CH=CH₂), 7'30-7'45, 7'55-7'65 (3H y 2H, respectivamente, 2m, ArH); δ_C -1'7 (2xCH₃Si), 64'05 (CO), 114'65 (CH₂=CH), 127'8, 129'6, 133'45, 137'0, 137'65 (ArC, CH=CH₂); m/z 193 (M^+ +1, 1%), 192 (M^+ , 7), 177 (38), 162 (10), 159 (16), 135 (25), 121 (33), 117 (13), 115 (10), 105 (13), 99 (100), 91 (14), 77 (12), 75 (35), 61 (11), 59 (13), 51 (10), 45 (31), 43 (23), 41 (19).

Fenil(metaliloxi)dimetilfenilsilano (6b):²⁴⁵ R_f 0'51 (hexano/éter: 9/1); t_r 9'09; ν (film) 3060, 3040, 1655, 1585, 1480 (HC=C), 1250, 820 (SiCH₃), 1110 (SiO); δ_H 0'39 (6H, s, 2xCH₃Si), 1'68 (3H, t, $J=0'8$, CH₃C), 4'01 (2H, s, CH₂), 4'80-4'85, 4'95-5'00 (1 y 1H, respectivamente, 2m, CH₂=C), 7'35-7'40, 7'55-7'60 (3 y 2H, respectivamente, 2m, ArH); δ_C -1'8 (2xCH₃Si), 19'0 (CH₃C), 66'75 (CO), 109'8 (CH₂=C), 127'8, 129'6, 133'45, 137'75, 144'15 (ArC, CH=CH₂); m/z 207 (M^+ +1, 1%), 206 (M^+ , 5), 191 (41), 138 (12), 137 (98), 136 (10), 135 (80), 121 (22), 119 (10), 115 (23), 114 (11), 113 (93), 107 (12), 105 (20), 91 (23), 77 (18), 75 (100), 59 (13), 55 (20), 53 (17), 51 (14), 45 (33), 43 (30), 41 (15).

Fenil(1-metilaliloxi)dimetilsilano (6c): R_f 0'55 (hexano/éter: 1/1); t_r 8'57; ν (film) 3050, 1630, 1580 (HC=C), 1240, 820 (SiCH₃), 1110 (SiO); δ_H 0'38 (6H, s, 2xCH₃Si), 1'20 (3H, d, $J=6'4$, CH₃CH), 4'20-5'00 (1H, m, CHO), 4'98 (1H, dt, $J=10'4$, 1'5, 1xCHH=CH), 5'12 (1H, dt, $J=17'1$, 1'5, 1xCHH=CH), 5'84 (1H, ddd, $J=17'1$, 10'4, 5'5, CH=CH₂), 7'30-7'45, 7'50-7'65 (3H y 2H, respectivamente, 2m, ArH); δ_C -1'2, -0'9 (2xCH₃Si), 24'0 (CH₃CH), 69'8 (CHCH₃), 113'0 (CH₂=CH), 127'7, 129'5, 133'5, 138'2, 142'35 (ArC, CH=CH₂); m/z 208 (M^+ +2, 1%), 207 (M^+ +1, 2), 206 (M^+ , 16), 191 (42), 177 (13), 162 (17), 138 (18), 137 (92), 136 (15), 135 (100), 128 (11), 121 (10), 119 (13), 117 (13), 115 (22), 113 (88), 107 (17), 105 (28), 91 (33), 78 (10), 75 (67), 59 (11), 55 (27), 53 (18), 51 (19), 45 (45), 43 (43).

Benciloxitrimetilsilano (6d):²⁴⁶ R_f 0'31 (hexano/acetato de etilo: 9/1); t_r 8'00; ν (film) 3050, 3020, 1490 (HC=C), 1240, 840 (SiCH₃), 1060 (SiO); δ_H 0'15 (9H, s, 3xCH₃),

4'69 (2H, s, CH₂), 7'20-7'45 (5H, m, ArH); δ_C -0'4 (2xCH₃), 64'5 (CH₂), 126'5, 127'05, 128'25, 140'9 (ArC); m/z 182 (M⁺+2, 1%), 181 (M⁺+1, 3), 180 (M⁺, 21), 166 (13), 165 (92), 136 (11), 135 (75), 92 (11), 91 (100), 73 (27), 65 (31), 45 (22), 43 (12).

(1-Metilbenciloxi)trimetilsilano (6e).²⁴⁷ R_f 0'57 (hexano/éter: 9/1); t_r 7'88; ν (film) 3050, 3010, 1490 (HC=C), 1245, 835 (SiCH₃), 1095 (SiO); δ_H 0'01 (9 H, s, 3xCH₃Si), 1'37 (3H, d, $J=6'4$, CH₃CH), 4'79 (1H, c, $J=6'4$, CHCH₃), 7'10-7'30 (5H, m, ArH); δ_C 0'1 (3xCH₃Si), 26'85 (CH₃CH), 70'6 (CO), 125'35, 126'8, 128'1, 146'45 (ArC); m/z 196 (M⁺+2, <1%), 195 (M⁺+1, <1), 194 (M⁺, 1), 180 (18), 179 (74), 105 (24), 79 (12), 77 (29), 76 (10), 75 (100), 74 (14), 73 (72), 51 (11), 45 (27), 43 (16).

E-(3,7-Dimetil-2,6-octadieniloxi)trimetilsilano (6f).²⁴⁸ R_f 0'34 (hexano); t_r 9'68; ν (film) 1670 (HC=C), 1250, 841 (SiCH₃), 1065 (SiO); δ_H 0'12 (9H, s, 2xCH₃Si), 1'60, 1'64, 1'67 (3 y 3H, respectivamente, 3s anchos, 3xCH₃C=C), 1'95-2'15 (4H, m, CH₂CH₂), 4'10-4'20 (2H, m, CH₂O), 5'05-5'15 [1H, m, CH=C(CH₃)₂], 5'25-5'35 (1H, m, CHCH₂O); δ_C -0'3 (3xCH₃Si), 16'25, 17'6, 25'65 (3xCH₃C=C), 26'3, 39'5 (CH₂CH₂), 59'5 (CO), 123'8, 124'05 (2xCH=C), 131'5, 137'6 (2xC=CH); m/z 227 (M⁺+1, 1%), 226 (M⁺, 3), 156 (10), 143 (24), 136 (10), 123 (11), 121 (33), 93 (24), 75 (68), 73 (100), 69 (37), 67 (10), 45 (11), 41 (29).

3.2. Preparación de organolíticos por el método tipo Barbier. Obtención de los compuestos 2. Procedimiento General.

Sobre una suspensión de litio en polvo (100 mg, 14 mmol) y DTBB (26 mg, 0'1 mmol), en THF anhidro (5 ml) y en atmósfera de argón a una temperatura de 0°C, se añadió una disolución del derivado sililado (1 mmol) y el correspondiente electrófilo (1'2 mmol) en THF (2 ml). Terminada la adición (entre 15 y 40 min) se agitó 10 min a esa temperatura y se hidrolizó con agua (5 ml). Se extrajo con éter etílico (2x20 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (2x10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Los disolventes se evaporaron a vacío (15 mm de Hg) y el residuo resultante se purificó (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) o se destiló (en los casos de los productos 2a_g y 2a_ñ), rindiendo los productos 2 y el compuesto 6g como subproducto. Los rendimientos obtenidos aparecen en la Tabla 4. Los datos físicos y espectroscópicos de los compuestos 2d, 2e, 2g y 2h, se han descrito en el apartado 2.3 y los del compuesto 2a_g en el apartado 2.5 de esta parte experimental. Los datos para los compuestos restantes se describen a continuación.

1-Fenil-3-metil-3-buten-1-ol (2a_j).²⁴⁹ R_f 0'29 (hexano); t_r 9'55; ν (film) 3408 (OH), 3072, 3030, 1647, 1603, 1494 (HC=C); δ_H 1'80 (3H, s, CH₃), 2'11 (1H, s ancho, OH), 2'43 (2H, dd, $J=6'8$, 0'9, CH₂CH), 4'82 (1H, t, $J=6'8$, CHCH₂), 4'85-4'95 (2H, m, CH₂=C), 7'25-7'40 (5H, m, ArH); δ_C 22'3 (CH₃), 48'4 (CH₂CH), 71'4 (CO), 114'1 (CH₂=C), 125'75, 127'5, 128'4 (ArCH), 142'4, 144'05 (ArC, C=CH₂); m/z 163 (M⁺+1, <1%), 162 (M⁺, 1), 107 (100), 105 (11), 79 (73), 77 (47), 51 (11).

1-(2-Metilalil)ciclohexanol (2ak):²⁵⁰ R_f 0'61 (hexano/acetato de etilo: 4/1); t_r 7'90; ν (film) 3450 (OH), 3060, 1635 (HC=C); δ_H 1'20-1'70 (10H, m, 5xCH₂ anillo), 1'84 (3H, s, CH₃), 2'19 (2H, s, CH₂C=C), 4'75, 4'93 (1 y 1H, respectivamente, 2s, CH₂=C); δ_C 22'3, 25'75, 37'85 (5xCH₂ anillo), 25'3 (CH₃), 71'0 (CO), 114'1 (CH₂=C), 142'6 (C=CH₂); m/z 154 (M⁺, <1%), 100 (11), 99 (100), 81 (88), 79 (14), 55 (24), 41 (15).

3-Etil-4-metil-5-hexen-3-ol (2al):²⁵¹ R_f 0'28 (hexano); t_r 5'09; ν (film) 3422 (OH), 3069, 3050, 1648 (HC=C); δ_H 0'86 (6H, t, $J=7'5$, 2xCH₃CH₂), 1'00 (3H, d, $J=7'0$, CH₃CH), 1'22 (1H, s ancho, OH), 1'49, 1'50 (2 y 2H, respectivamente, 2c, $J=7'5$, 2xCH₂CH₃), 2'30-2'35 (1H, m, CHCH₃), 5'05-5'10 (2H, m, CH₂=C), 5'80-5'95 (1H, m, CH=CH₂); δ_C 7'35, 7'5 (2xCH₃CH₂), 14'15 (CH₃CH), 27'8, 28'35 (2xCH₂CH₃), 44'25 (CHCH₃), 75'0 (CO), 115'5 (CH₂=C), 140'45 (CH=CH₂); m/z 113 (M⁺-29, 5%), 87 (67), 69 (17), 57 (100), 55 (20), 53 (10), 45 (49), 43 (22), 41 (23).

3-Etil-2-fenil-3-pentanol (2am):²⁵² R_f 0'41 (hexano/acetato de etilo: 6/1); t_r 10'62; ν (film) 3470 (OH), 3040, 3010, 1595, 1485 (HC=C); δ_H 0'83, 0'88 (3 y 3H, respectivamente, 2t, $J=7'3$ y 7'6, respectivamente, 2xCH₃CH₂), 1'05 (1H, s, OH), 1'22 (1H, dc, $J=14'4$, 7'6, 1xCHHCCH₃), 1'29 (3H, d, $J=7'0$, CH₃CH), 1'37 (1H, dc, $J=14'4$, 7'6, 1xCHHCCH₃), 1'57 (2H, c, $J=7'3$, CH₂CH₃), 2'86 (1H, c, $J=7'0$, CHCH₃), 7'15-7'35 (5H, m, ArH); δ_C 7'6, 7'95 (2xCH₃CH₂), 15'25 (1xCHCH₃), 27'3, 29'05 (2xCH₂CH₃), 45'4 (1xCHCH₃), 75'85 (CO), 126'25, 128'0, 129'15, 143'65 (ArC); m/z 192 (M⁺, <1%), 163 (17), 106 (51), 105 (35), 103 (12), 91 (47), 87 (100), 79 (19), 77 (28), 69 (15), 57 (26), 45 (62), 43 (67), 41 (65).

2-Fenil-4-metil-3-pentanol (2an) (1° diastereoisómero):²⁵³ R_f 0'29 (hexano/acetato de etilo: 6/1); t_r 9'41; ν (film) 3488 (OH), 3084, 3060, 3027, 1601, 1493 (HC=C); δ_H 0'91 (3H, d, $J=6'7$, 1xCH₃CH), 0'94 (3H, d, $J=7'0$, 1xCH₃CH), 1'30 (3H, d, $J=7'0$, CH₃CHPh), 1'40 (1H, s, OH), 1'50-1'65 [1H, m, CH(CH₃)₂], 2'85-2'95 (1H, m, PhCHCH₃), 3'35-3'45 (1H, m, CHO), 7'15-7'35 (5H, m, ArH); δ_C 15'6, 16'7 (2xCH₃CH), 19'95 (CH₃CHPh), 30'15 [CH(CH₃)₂], 42'75 (CHPh), 81'15 (CO), 126'25, 127'6, 128'5, 145'15 (ArC); m/z 178 (M⁺, <1%), 106 (100), 105 (18), 91 (80), 77 (10), 73 (15), 55 (12), 43 (12).

2-Fenil-4-metil-3-pentanol (2an) (2° diastereoisómero):²⁵³ R_f 0'42 (hexano/acetato de etilo: 6/1); t_r 9'47; ν (film) 3488 (OH), 3084, 3060, 3027, 1601, 1493 (HC=C); δ_H 0'94, 1'03 [3 y 3H, respectivamente, 2d, $J=6'7$, 2x(CH₃)₂CH], 1'25 (3H, d, $J=7'3$, CH₃CHPh), 1'59 (1H, s, OH), 1'75-1'85 [1H, m, CH(CH₃)₂], 2'85-2'95 (1H, m, PhCHCH₃), 3'44 (1H, dd, $J=7'3$, 4'3, CHO), 7'20-7'35 (5H, m, ArH); δ_C 15'3, 18'6 [2x(CH₃)₂CH], 20'4 (CH₃CHPh), 30'0 [CH(CH₃)₂], 43'4 (CHPh), 80'45 (CO), 126'6, 128'15, 128'55, 144'05 (ArC); m/z 106 (M⁺-72, 98%), 105 (32), 103 (14), 91 (100), 79 (20), 57 (16), 55 (27), 51 (22), 45 (16), 43 (83), 41 (59).

(1-Feniletil)trimetilsilano (2añ):²⁵⁴ R_f 0'50 (hexano); t_r 8'18; ν (film) 3082, 3061, 3024, 1601, 1494 (HC=C), 1248, 837 (SiCH₃); δ_H 0'00 (9H, s, 3xCH₃Si), 1'42 (3H, d, $J=7'5$, CH₃CH), 2'22 (1H, c, $J=7'5$, CHCH₃), 7'05-7'45 (5H, m, ArH); δ_C -3'35

($3 \times \text{CH}_3\text{Si}$), 14'75 (CH_3C), 29'7 (CHCH_3), 124'2, 126'95, 127'9, 145'9 (ArC); m/z 180 ($\text{M}^+ + 2$, 1%), 179 ($\text{M}^+ + 1$, 3), 178 (M^+ , 16), 135 (11), 73 (100).

E-(3,7-Dimetil-2,6-octadienil)trimetilsilano (**2ao**):²⁵⁵ R_f 0'35 (hexano); t_r 9'02; ν (film) 1635 ($\text{HC}=\text{C}$), 1247 (SiCH_3); δ_H -0'01 (9H, s, $3 \times \text{CH}_3\text{Si}$), 1'35-1'45 (2H, m, CH_2Si), 1'56, 1'62, 1'69 (3, 3 y 3H, respectivamente, 3s anchos, $3 \times \text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 2'00-2'10 (4H, m, CH_2CH_2), 5'05-5'15 [1H, m, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 5'15-5'25 (1H, m, CHCH_2Si); δ_C -1'75 ($3 \times \text{CH}_3\text{Si}$), 15'7, 17'7, 25'75 ($3 \times \text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 18'6 (CH_2Si), 26'85, 40'0 (CH_2CH_2), 120'3, 124'5 ($2 \times \text{CH}=\text{C}$), 131'05, 132'2 ($2 \times \text{C}=\text{CH}$); m/z 210 (M^+ , 3%), 73 (100), 69 (21), 67 (14), 53 (11), 45 (18), 43 (10), 41 (26).

3-Etil-4,8-dimetil-4-vinil-7-nonen-3-ol (**2ap**): R_f 0'26 (hexano); t_r 11'55; ν (film) 3503 (OH), 3080, 3059, 1635 ($\text{HC}=\text{C}$); δ_H 0'90, 0'91, (3 y 3H, respectivamente, 2t, $J=7'6$ y $7'5$, respectivamente, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2$), 1'04 (3H, s, CH_3CCH_2), 1'25-1'190 (15H, m, $4 \times \text{CH}_2$, $2 \times \text{CH}_3\text{C}=\text{C}$, OH), 5'01, 5'18 (1 y 1H, respectivamente, 2dd, $J=17'7$, 1'5 y 11'0, 1'5, respectivamente, $\text{CH}_2=\text{C}$), 5'05-5'15 [1H, m, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 5'91 (1H, dd, $J=17'7$, 11'0, $\text{CH}=\text{CH}_2$); δ_C 9'25, 9'3 ($2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2$), 16'9, 17'55, 26'65 ($2 \times \text{CH}_3\text{C}=\text{C}$, CH_3CCH_2), 23'3, 27'1, 27'3, 35'05 ($4 \times \text{CH}_2$), 48'6 (CCO), 77'0 (CO), 114'9 ($\text{CH}_2=\text{C}$), 125'15, 144'25 ($2 \times \text{CH}_2=\text{C}$), 131'0 [$\text{C}(\text{CH}_3)_2$]; m/z 206 ($\text{M}^+ - 18$, <1%), 123 (20), 95 (44), 87 (100), 69 (81), 68 (11), 67 (14), 57 (37), 55 (17), 45 (36), 43 (12), 41 (36).

2,4,8-Trimetil-4-vinil-7-nonen-3-ol (**2aq**):²⁵⁶ R_f 0'28 (hexano); t_r 10'46; ν (film) 3488 (OH), 3080, 1635 ($\text{HC}=\text{C}$); δ_H 0'85, 0'88 (3 y 3H, respectivamente, 2d, $J=6'7$, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}$), 0'97, 1'00 (3 y 3H, respectivamente, 2d, $J=7'0$, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}$) 1'02, 1'06 (3 y 3H, respectivamente, 2s, $2 \times \text{CH}_3\text{CCO}$), 1'59 [6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 1'67 [6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}$], 1'20-1'50, 1'80-2'00 [4 y 6H, respectivamente, 2m, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2$, $2 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3'18, 3'19 (1 y 1H, 2d, $J=4'9$, 5'2, respectivamente, $2 \times \text{CHO}$), 5'02, 5'03 (1 y 1H, 2dd, $J=17'7$, 1'5, $2 \times \text{CHH}=\text{C}$), 5'05-5'10 [2H, m, $2 \times \text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 5'14, 5'16 (1 y 1H, 2dd, $J=11'0$, 1'5, $2 \times \text{CHH}=\text{CH}$), 5'80, 5'84 (1 y 1H, 2dd, $J=17'7$, 11'0, $2 \times \text{CH}=\text{CH}_2$); δ_C 16'6, 16'9, 17'6, 18'0 ($4 \times \text{CH}_3\text{CH}$), 19'1 ($2 \times \text{CH}_3\text{C}$), 22'7 ($2 \times \text{CH}_2\text{C}$), 23'4, 23'6, 25'65 [$4 \times (\text{CH}_3)_2\text{C}$], 28'5, 28'9 [$2 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 38'2, 38'55 ($2 \times \text{CH}_2\text{CH}$), 45'5, 45'6 ($2 \times \text{CCO}$), 81'1, 81'65 ($2 \times \text{CO}$), 114'25 ($2 \times \text{CH}_2=\text{CH}$), 124'85, 143'95, 144'5 ($4 \times \text{CH}=\text{C}$), 131'3 [$2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_2$]; m/z 211 ($\text{M}^+ + 1$, <1%), 210 (M^+ , <1), 123 (21), 95 (49), 82 (12), 73 (19), 70 (15), 69 (100), 68 (14), 55 (27), 43 (16), 41 (36).

Fenildimetilsilanol (**6g**):²⁴² R_f 0'48 (hexano/éter: 2/1); t_r 7'31; ν (film) 3290 (OH), 3060, 3010, 1585, 1480 ($\text{HC}=\text{C}$); δ_H 0'39 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 2'15 (1H, s, OH), 7'20-7'40, 7'55-7'60 (3 y 2H, respectivamente, 2m, ArH); δ_C -0'10 ($2 \times \text{CH}_3$), 127'85, 129'55, 133'0, 139'1 (ArC); m/z 153 ($\text{M}^+ + 1$, 2%), 152 (M^+ , 13), 138 (12), 137 (100), 45 (22).

3.3. *Preparación de organolíticos por el método secuencial. Obtención de los compuestos 2g-h. Procedimiento General.*

Se preparó una disolución (100 mg, 14 mmol) y DTBB (26 mg, 0'1 mmol), en THF anhidro (5 ml) y en atmósfera de argón a una temperatura de -30°C, se adicionó gota a gota el derivado sililado (1 mmol) en THF (2 ml). Transcurridos 90 min (a la misma temperatura), se comprobó por cromatografía de gases la desaparición del producto de partida. Sobre esta mezcla se adicionó el electrófilo correspondiente (1'2 mmol) a una temperatura de -30°C y se dejó reaccionar hasta que alcanzó una temperatura de 20°C. Seguidamente se hidrolizó con agua (5 ml) y se extrajo con éter etílico (2x20 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2x10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Los disolventes se evaporaron a vacío (15 mm de Hg) y el residuo resultante se purificó (gel de sílice, hexano/acetato de etilo), rindiendo los productos **2g-h**. Dichos compuestos ya se han descrito en el apartado 2.3 de esta parte experimental y sus rendimientos aparecen en la Tabla 4.

3.4. *Preparación de organolíticos sin el uso de catalizador. Obtención de los compuestos 2e, 2g, 2h, 2ak y 2am. Procedimiento General.*

Sobre una suspensión de litio en polvo (100 mg, 14 mmol) en THF anhidro (5 ml) en atmósfera de argón a una temperatura de 0°C, se adicionó lentamente la disolución formada por el éter sililado (1 mmol) y el correspondiente electrófilo (1'2 mmol) en THF (2 ml). Se dejó reaccionar durante aproximadamente 2 h a la misma temperatura. Seguidamente se hidrolizó con agua (5 ml) y se extrajo con éter etílico (2x20 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2x10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Los disolventes se evaporaron a vacío (15 mm de Hg) y el residuo resultante se purificó (gel de sílice, hexano/acetato de etilo), rindiendo los productos **2**. Los rendimientos obtenidos aparecen en la Tabla 4. Los datos físicos y espectroscópicos de los compuestos **2e**, **2g** y **2h** están descritos en el apartado 2.2 y los compuestos **2ak** y **2am** en el apartado 3.2 de esta parte experimental.

3.5. *Litación catalizada por DTBB de los alcoholes 5. Obtención de los productos 2. Procedimiento General.*

Se preparó una suspensión verde de litio en polvo (100 mg, 14 mmol) y DTBB (26 mg, 0'1 mmol), en THF anhidro (5 ml) y en atmósfera de argón a una temperatura de 20°C. El alcohol correspondiente (1 mmol) fue tratado con (*n*-BuLi disolución 1'6 M en hexano; 0'68 ml, 1'1 mmol) a 0°C en THF (2 ml) durante 15 min. Se adicionó lentamente el alcoholato sobre la suspensión verde de litio y se dejó reaccionar durante 2 h. A continuación se adicionó el reactivo electrofílico (1'2 mmol) a una temperatura de 20°C o de -78°C en el caso de usar benzaldehído como electrófilo. La agitación continuó una hora más. Transcurrido este tiempo se hidrolizó con agua (5 ml) y se

extrajo con éter etílico (2x20 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (2x10 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Los disolventes se evaporaron a vacío (15 mm de Hg) y el residuo resultante se purificó (gel de sílice, hexano/acetato de etilo), rindiendo los productos **2**. Los rendimientos obtenidos aparecen en la Tabla 5. Los datos físicos y espectroscópicos de los compuestos **2d**, **2g** y **2h** se han descrito en el apartado 2.3 (Capítulo I), los de los compuestos **2ak**, **2al** y **2ao** en el apartado 3.2 (Capítulo I) y los de los compuestos **2ah** y **2ag** en el apartado 2.5 (Capítulo I) de esta parte experimental.

4. Preparación de 5-alkil y 5-alkenilresorcinoles.

4.1 Preparación de los alcoholes O-sililados **7** y **15**. Procedimiento General.¹³⁴

La preparación de los alcoholes sililados **7** y **15** se realizó de acuerdo con la literatura como ya se ha descrito en el apartado 3.1 de esta parte experimental

4.2. Litiación catalizada por naftaleno de los derivados sililados **7** y **15**. Procedimiento General.

Sobre una suspensión de litio en polvo (100 mg, 14 mmol) y naftaleno (10 mg, 0'08 mmol) en THF (5 ml) se añadió una disolución del correspondiente derivado sililado **7** ó **15** (1 mmol) y el electrófilo (1'2 mmol) en THF (2 ml) a -30 o 0°C (ver texto) durante 5 min, bajo atmósfera de argón. La agitación se mantuvo 2 h, dejando que la temperatura alcanzara 0°C. La mezcla resultante se hidrolizó con agua (5 ml), se extrajo con éter (2x20 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (2x10 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida (15 mm de Hg) y el residuo se purificó mediante columna cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) obteniendo los productos **8** con los rendimientos que se muestran en la Tabla 6 y en los Esquemas 10 y 12. A continuación se describen los datos físicos y espectroscópicos para estos compuestos.

*1,3-Dimetoxi-5-(trimetilsililmetil)benzeno (8a):*²⁵⁷ R_f 0'45 (hexano); t_r 11'20; ν (film) 1604, 1461 (HC=C), 1249, 853 (SiCH₃), 1205, 1156, 1058 (CO); δ_H 0'01 (9H, s, 3xCH₃Si), 2'04 (2H, s, CH₂), 3'76 (6H, s, 2xOCH₃), 6'17 (2H, d, $J=2'1$, 2xArH), 6'21 (1H, t, $J=2'1$, 1xArH); δ_C -1'8 (3xCH₃Si), 27'55 (CH₂), 55'1 (2xOCH₃), 96'0, 106'2, 142'9, 160'5 (ArC); m/z 226 (M^++2 , 6%), 221 (M^++1 , 20), 220 (M^+ , 93), 210 (22), 209 (97), 194 (27), 193 (10), 179 (22), 177 (12), 139 (19), 104 (23), 91 (22), 90 (13), 89 (71), 78 (12), 77 (18), 75 (40), 74 (47), 73 (100), 65 (16), 59 (51), 51 (12), 45 (56), 44 (15), 43 (29).

5-(2',2'-Dimetil-3'-hidroxibutil)-1,3-dimetoxibenzeno (8b): R_f 0'29 (hexano/acetato de etilo: 4/1); t_r 13'46; ν (film) 3551 (OH), 1607, 1463 (HC=C), 1206, 1153, 1069 (CO); δ_H 0'99 [9H, s, (CH₃)₃C], 2'40, 2'85 (1 y 1H, respectivamente, 2dd, $J=13'4$, 10'8 y 13'4, 1'5, respectivamente, CH₂Ar), 3'43 (1H, m, CHO), 3'77 (6H, s, 2xOCH₃), 6'33 (1H, t, $J=2'2$, 1xArH), 6'39 (1H, d, $J=2'2$, 1xArH); δ_C 25'8 [(CH₃)₃C], 34'7 [C(CH₃)₃], 38'75 (CH₂), 55'2 (2xOCH₃), 80'3 (CHO), 98'35, 107'15, 142'2, 160'9

(ArC); m/z 240 ($M^+ + 2$, <1%), 239 ($M^+ + 1$, 6), 238 (M^+ , 40), 181 (35), 153 (42), 152 (100), 139 (23), 138 (11), 137 (20), 123 (22), 121 (21), 120 (13), 91 (20), 87 (16), 78 (10), 77 (18), 69 (27), 65 (13), 57 (32), 45 (24), 43 (19), 41 (40) (encontrado M^+ , 238'1570. $C_{14}H_{22}O_3$ calculado 238'1569).

5-(2'-Hidroxihexil)-1,3-dimetoxibenceno (**8c**): R_f 0'17 (hexano/acetato de etilo: 6/1); t_r 14'66; ν (film) 3420 (OH), 1596, 1463 (HC=C), 1206, 1151, 1069 (CO); δ_H 0'89 (3H, t, $J=6'7$, CH_3CH_2), 1'25-1'65 [9H, m, $(CH_2)_4CH_3$, OH], 2'56, 2'77 (1 y 1H, respectivamente, 2dd, $J=13'4$, 8'5 y 13'4, 4'0, respectivamente, CH_2Ar), 2'77 (1H, dd, $J=13'4$, 4'0, 1x CH_2Ar), 3'75-3'80 (7H, m con s a 3'78, CHO, 2xOCH₃), 6'34 (1H, t, $J=2'1$, 1xArH), 6'37 (2H, d, $J=2'1$, 2xArH); δ_C 13'95 (CH_3CH_2), 22'55, 25'35, 31'75, 36'7, 44'3 (5xCH₂), 55'1 (2xOCH₃), 72'4 (CHO), 98'25, 107'25, 140'95, 160'75 (ArC); m/z 254 ($M^+ + 2$, 1%), 253 ($M^+ + 1$, 6), 252 (M^+ , 33), 153 (40), 152 (100), 139 (28), 138 (11), 137 (22), 123 (24), 121 (18), 120 (19), 91 (20), 78 (10), 77 (20), 65 (10), 55 (33), 44 (17), 43 (29), 41 (30). (encontrado M^+ , 252'1735. $C_{15}H_{24}O_3$ calculado 252'1725).

2-(3,5-Dimetoxifenil)-1-(4-hidroxifenil)etanol (**8d**): R_f 0'32 (hexano/acetato de etilo: 1/1); p.f. 148-149°C (hexano/MeOH); t_r 18'44; ν (KBr) 3416, 3198 (OH), 1606, 1517 (HC=C), 1202, 1143, 1067 (CO); δ_H 2'80-2'95 (2H, m, CH₂), 3'71 (6H, s, 2xCH₃), 4'04 (1H, d, $J=3'7$, CHO), 4'75-4'85 (1H, m, CHO), 6'28, 6'35 (1 y 2H, respectivamente, t y d, respectivamente, $J=2'0$, O₂ArH), 6'76, 7'18 (4H, 2d, $J=8'5$, ArH), 8'18 (1H, s ancho, ArOH); δ_C 47'35 (CH₂), 55'35 (2xCH₃), 75'15 (CHO), 98'7, 108'35, 115'5, 128'1, 137'3, 142'35, 157'2, 161'45 (ArC); m/z 256 ($M^+ - 18$, 100%), 255 (25), 225 (11), 181 (14), 152, 128 (12), 123 (30), 91 (12), 77 (14), 40 (10). Anal. calc. para $C_{16}H_{18}O_4$: C, 70'04; H, 6'62; O, 23'34, encontrado: C, 69'59; H, 6'68; O, 23'73.

1-(3,5-Dimetoxibencil)-1-ciclohexanol (**8e**): R_f 0'29 (hexano/acetato de etilo: 4/1); t_r 14'97; ν (film) 3504 (OH), 1596, 1462 (HC=C), 1205, 1150, 1062 (CO); δ_H 1'20-1'75 (11H, m, 5xCH₂CH₂, OH), 2'68 (2H, s, CH₂Ar), 3'78 (6H, s, 2xCH₃), 6'37 (3H, s, ArH); δ_C 22'1, 25'75, 37'35 (5xCH₂CH₂), 48'95 (COH), 55'2 (2xOCH₃), 71'0 (CH₂Ar), 98'3, 108'6, 139'35, 160'5 (ArC); m/z 251 ($M^+ + 1$, 2%), 250 (M^+ , 12), 233 (11), 232 (66), 231 (10), 201 (17), 190 (10), 189 (25), 153 (33), 152 (100), 151 (54), 138 (11), 137 (13), 123 (18), 121 (17), 99 (37), 91 (27), 81 (52), 79 (25), 78 (13), 77 (24), 65 (17), 55 (30), 53 (13), 51 (11), 43 (23), 41 (31). HRMS calc. para $C_{15}H_{22}O_3$ 250'1569, encontrado 250'1570.

N-Fenil-3,5-dimetoxifenilacetamida (**8f**): R_f 0'39 (hexano/acetato de etilo: 1/1); t_r 17'31; ν (film) 3303 (NH), 1662, 1597 (HC=C), 1205, 1154, 1066 (CO); δ_H 3'67 (2H, s, CH₂), 3'80 (6H, s, 2xCH₃), 6'40-6'50 (3H, 2m, O₂ArH), 7'25-7'55 (5H, m, ArH); δ_C 45'2 (CH₂), 55'4 (2xCH₃), 99'6, 107'5, 119'8, 124'45, 128'95, 136'5, 137'55, 161'45 (ArC), 168'75 (C=O); m/z 273 ($M^+ + 2$, 1%), 272 ($M^+ + 1$, 13), 271 (M^+ , 68), 178 (73), 153 (10), 152 (100), 151 (68), 121 (18), 120 (14), 93 (80), 92 (13), 91 (30), 78 (20), 77 (46), 65 (33), 51 (25), 44 (18) (encontrado M^+ , 271'1205. $C_{16}H_{17}NO_3$ calculado 271'1208).

2-(3,5-Dimetoxifenil)-N,1-difeniletilamina (8g): R_f 0'56 (hexano/acetato de etilo: 2/1); t_r 19'91; ν (film) 3404 (NH), 3052, 3023, 1601, 1505 (HC=C), 1204, 1151, 1067 (CO); δ_H 2'93, 3'08 (1 y 1H, respectivamente, 2dd, $J=13'8$, 8'2 y 13'8, 5'8, respectivamente, CH_2), 3'71 (6H, s, 2x CH_3), 4'16 (1H, s ancho, NH), 4'56 (1H, dd, $J=8'2$, 5'8, CHN), 6'25 (2H, d, $J=2'1$, 2x O_2ArH), 6'32 (1H, d, $J=2'1$, 1x O_2ArH), 6'46 (2H, t, $J=7'6$, ArH), 6'60 (1H, t, $J=7'6$, ArH), 7'05 (2H, t, $J=7'6$, 2xArH), 7'20-7'35 (5H, m, ArH); δ_C 45'35 (CH_2), 55'15 (2x CH_3), 58'95 (CHN), 98'7, 107'2, 113'6, 117'4, 126'45, 127'0, 128'5, 128'95, 139'8, 143'35, 147'2, 160'75 (ArC); m/z 333 (M^+ , 1%), 183 (25), 182 (100), 104 (22), 77 (36) (encontrado 333'1722. $C_{22}H_{23}NO_2$ calculado 333'1729).

5-(2'-Hidroxipentil)-1,3-dimetoxibenceno (8h): R_f 0'3 (hexano/acetato de etilo: 2/1); t_r 13'81; ν (film) 3403 (OH), 1606, 1463 (HC=C), 1206, 1151, 1066 (CO); δ_H 0'94 (3H, t, $J=6'7$, CH_3CH_2), 1'35-1'70 [4H, m, (CH_2) $_2CH_3$], 2'04 (1H, s ancho, OH), 2'57, 2'77 (1 y 1H, respectivamente, 2dd, $J=13'4$, 8'5 y 13'4, 3'9, respectivamente, CH_2Ar), 3'70-3'85 (7H, m con s a 3'78, 2x OCH_3 , CHO), 6'35 (1H, t, $J=2'1$, 1xArH), 6'38 (2H, d, $J=2'1$, 2xArH); δ_C 14'05 (CH_3CH_2), 18'95, 38'95 [(CH_2) $_2CH_3$], 44'4 (CH_2Ar), 55'25 (2x OCH_3), 72'2 (CHO), 98'4, 107'35, 140'95, 160'9 (ArC); m/z 225 (M^++1 , 3%), 224 (M^+ , 21), 153 (14), 152 (100), 151 (11), 123 (11), 91 (11), 77 (12), 55 (18), 43 (23), 41 (11) (encontrado M^+ , 224'1395. $C_{13}H_{20}O_3$ calculado 224'1412).

5-(2'-Hidroxitridecil)-1,3-dimetoxibenceno (8i): R_f 0'18 (hexano/acetato de etilo: 6/1); t_r 18'96; ν (film) 3414 (OH), 3004, 1606, 1464 (HC=C), 1206, 1152, 1069 (C=O); δ_H 0'88 (3H, t, $J=6'7$, CH_3CH_2), 1'25-1'55 [20H, m, (CH_2) $_{10}CH_3$], 2'56, 2'75 (1 y 1H, respectivamente, 2dd, $J=13'4$, 8'7 y 13'4, 4'0, respectivamente, CH_2Ar), 3'75-3'80 (7H, m con s a 3'78, 2x OCH_3 , CHO), 6'34 (1H, t, $J=2'1$, 1xArH), 6'37 (2H, d, $J=2'1$, 2xArH); δ_C 14'1 (CH_3CH_2), 22'7, 25'75, 29'35, 29'6, 29'65, 31'9, 36'85 [(CH_2) $_{10}CH_3$], 44'4 (CH_2Ar), 55'25 (2x OCH_3), 72'5 (CHO), 98'4, 107'3, 141'0, 160'9 (ArC); m/z 337 (M^++1 , <1%), 336 (M^+ , 3), 153 (11), 152 (100), 151 (12), 57 (10), 55 (11), 43 (20), 41 (17) (encontrado M^+ , 336'2648. $C_{21}H_{36}O_3$ calculado 336'2664).

1,3-Dimetoxi-5-(2'-hidroxipropil)benceno (8j): R_f 0'31 (hexano/acetato de etilo: 2/1); t_r 11'81; ν (film) 3416 (OH), 1608, 1461 (HC=C), 1206, 1150, 1069 (CO); δ_H 1'25 (3H, d, $J=6'1$, CH_3CH), 2'61, 2'74 (1 y 1H, respectivamente, 2dd, $J=13'2$, 8'2 y 13'2, 4'6, respectivamente, CH_2), 3'78 (6H, s, 2x OCH_3), 3'95-4'05 (1H, m, CHO), 6'30-6'40 (3H, m, ArH); δ_C 22'75 (CH_3C), 46'1 (CH_2), 55'25 (2x OCH_3), 68'7 (CHO), 98'45, 107'3, 140'8, 160'9 (ArC); m/z 198 (M^++2 , <1%), 197 (M^++1 , 5), 196 (M^+ , 41), 153 (16), 152 (100), 151 (19), 139 (27), 137 (21), 123 (19), 121 (15), 120 (21), 91 (22), 78 (10), 77 (17), 65 (12), 51 (10), 45 (35), 43 (14) (encontrado M^+ , 196'1095. $C_{11}H_{16}O_3$ calculado 196'1099).

1,3-Dimetoxi-5-(2'-hidroxi-2'-feniletil)benceno (8k): R_f 0'29 (hexano/acetato de etilo: 2/1); t_r 15'88; ν (film) 3439 (OH), 3085, 3061, 3028, 1597, 1461 (HC=C), 1205, 1151, 1067 (CO); δ_H 2'18 (1H, s, OH), 2'89, 2'97 (1 y 1H, respectivamente, 2dd,

$J=13^{\circ}6$, $8^{\circ}2$ y $13^{\circ}6$, $4^{\circ}9$, respectivamente, CH_2), $3^{\circ}72$ (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), $4^{\circ}86$ (1H, dd, $J=8^{\circ}2$, $4^{\circ}9$, CHO), $6^{\circ}33$, $7^{\circ}30$ - $7^{\circ}40$ (3 y 5H, respectivamente, s y m, respectivamente, ArH); δ_{C} $46^{\circ}35$ (CH_2), $55^{\circ}2$ ($2 \times \text{CH}_3$), $75^{\circ}0$ (CHO), $98^{\circ}7$, $107^{\circ}4$, $125^{\circ}85$, $127^{\circ}55$, $128^{\circ}35$, $140^{\circ}25$, $143^{\circ}7$, $160^{\circ}8$ (ArC); m/z 259 ($\text{M}^+ + 1$, 2%), 258 (M^+ , 10), 153 (23), 152 (100), 151 (16), 123 (15), 107 (40), 105 (12), 91 (15), 79 (45), 78 (11), 77 (39), 51 (14) (encontrado M^+ , $258^{\circ}1260$. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3$ calculado $258^{\circ}1256$).

2-(3,5-Dimetoxifenil)-1-(4-metoxifenil)etanol (8l):¹⁵⁰ R_{f} $0^{\circ}36$ (hexano/acetato de etilo: 2/1); t_{r} $17^{\circ}32$; ν (film) 3435 (OH), 1608, 1512 (HC=C), 1247, 1151, 1067 (CO); δ_{H} $2^{\circ}12$ (1H, s ancho, OH), $2^{\circ}85$ - $3^{\circ}00$ (2H, m, CH_2), $3^{\circ}75$, $3^{\circ}80$ (6 y 3H, respectivamente, 2s, $3 \times \text{CH}_3$), $4^{\circ}82$ (1H, t, $J=6^{\circ}7$, CHO), $6^{\circ}33$ (3H, s, $3 \times \text{O}_2\text{ArH}$), $6^{\circ}87$, $7^{\circ}27$ (2 y 2H, respectivamente, 2d, $J=8^{\circ}7$, $4 \times \text{OArH}$); δ_{C} $46^{\circ}3$ (CH_2), $55^{\circ}2$ ($3 \times \text{CH}_3$), $74^{\circ}65$ (CHO), $98^{\circ}55$, $107^{\circ}35$, $113^{\circ}7$, $127^{\circ}1$, $135^{\circ}9$, $140^{\circ}4$, $159^{\circ}0$, $160^{\circ}75$ (ArC); m/z 270 ($\text{M}^+ - 18$, 100%), 269 (15), 239 (19), 224 (12), 196 (10), 195 (10), 153 (12), 152 (40), 137 (22), 135 (12), 115 (10), 77 (11).

1-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(3,5-dimetoxifenil)etanol (8m):¹⁵⁰ R_{f} $0^{\circ}61$ (hexano/acetato de etilo: 1/1); t_{r} $18^{\circ}51$; ν (film) 3489 (OH), 1596, 1515 (HC=C), 1263, 1151, 1067 (CO); δ_{H} $2^{\circ}12$ (1H, s ancho, OH), $2^{\circ}85$ - $3^{\circ}00$ (2H, m, CH_2), $3^{\circ}75$, $3^{\circ}87$, $3^{\circ}88$ (6, 3 y 3H, respectivamente, $4 \times \text{CH}_3$), $4^{\circ}83$ (1H, t, $J=6^{\circ}7$, CHO), $6^{\circ}35$ [3H, s, $3 \times (3,5)\text{O}_2\text{ArH}$], $6^{\circ}80$ - $6^{\circ}90$ [3H, m, $3 \times (3,4)\text{O}_2\text{ArH}$]; δ_{C} $46^{\circ}35$ (CH_2), $55^{\circ}2$, $55^{\circ}8$, $55^{\circ}85$ ($4 \times \text{CH}_3$), $74^{\circ}85$ (CHO), $98^{\circ}55$, $107^{\circ}3$, $107^{\circ}35$, $109^{\circ}0$, $110^{\circ}85$, $118^{\circ}05$, $136^{\circ}4$, $140^{\circ}3$, $148^{\circ}35$, $148^{\circ}9$, $160^{\circ}75$ (ArC); m/z 318 (M^+ , 1%), 301 (12), 300 (60), 286 (12), 226 (10), 225 (11), 167 (57), 165 (12), 153 (19), 152 (100), 151 (16), 139 (54), 124 (11), 108 (10), 77 (17), 65 (16), 51 (11).

4.3. Procedimiento general para la obtención de los mesilatos 9.

Sobre una disolución del correspondiente alcohol **8** (1mmol) y trietilamina (0'14 ml, 1'25 mmol) en THF (5 ml) a 0°C se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0'097 ml, 1'2 mmol) durante un periodo de 5 min. La agitación continuó durante 60 min adicionales, permitiendo que la temperatura alcanzara 20°C . La mezcla resultante se hidrolizó con agua (10 ml), se extrajo con éter (2×20 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (2×10 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida (15 mm de Hg) y el residuo se purificó mediante columna cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) obteniendo los correspondientes mesilatos **9** con los rendimientos que se muestran en el Esquema 10. A continuación se describen los datos físicos y espectroscópicos para estos compuestos.

5-(2'-Metanosulfoniloxipentil)-1,3-dimetoxibenceno (9h): R_{f} $0^{\circ}34$ (hexano/acetato de etilo: 2/1); ν (film) 1596, 1463 (HC=C), 1350, 1172 (SO_2), 1206, 1152, 1059 (CO); δ_{H} $0^{\circ}95$ (3H, t, $J=7^{\circ}2$, CH_3CH_2), $1^{\circ}35$ - $1^{\circ}75$ (4H, m, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), $2^{\circ}60$ (3H, s, CH_3SO_2), $2^{\circ}91$ (2H, d, $J=6^{\circ}4$, CH_2Ar), $3^{\circ}78$ (6H, s, $2 \times \text{OCH}_3$), $4^{\circ}80$ - $4^{\circ}90$ (1H, m, CHS), $6^{\circ}35$ (1H, t, $J=2^{\circ}1$, $1 \times \text{ArH}$), $6^{\circ}39$ (2H, d, $J=2^{\circ}1$, $2 \times \text{ArH}$); δ_{C} $13^{\circ}75$ (CH_3CH_2), $18^{\circ}45$, $36^{\circ}95$ [$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$], $38^{\circ}0$ (CH_3SO_2), $41^{\circ}45$ (CH_2Ar), $55^{\circ}35$ ($2 \times \text{OCH}_3$), $84^{\circ}7$, $98^{\circ}85$, $107^{\circ}65$,

139'1, 160'95 (ArC); m/z 304 ($M^+ + 2$, 4%), 303 ($M^+ + 1$, 9), 302 (M^+ , 55), 207 (55), 206 (82), 194 (49), 178 (10), 177 (38), 175 (12), 165 (12), 165 (12), 164 (10), 152 (100), 151 (78), 121 (17), 91 (19), 79 (32), 78 (15), 77 (19), 65 (10), 55 (11).

5-(2'-Metanosulfoniloxitridecil)-1,3-dimetoxibenceno (9i): R_f 0'68 (hexano/acetato de etilo: 2/1); ν (film) 1597, 1465 (HC=C), 1351, 1174 (SO₂), 1206, 1174, 1064 (CO); δ_H 0'88 (3H, t, $J=6'7$, CH₃CH₂), 1'25-1'50, 1'60-1'90 [18 y 2 H, respectivamente, 2m, (CH₂)₁₀CH₃], 2'59 (3H, s, CH₃S), 2'91 (2H, d, $J=6'7$, CH₂Ar), 3'78 (6H, s, 2xOCH₃), 4'75-4'90 (1H, m, CHO), 6'30-6'40 (3H, m, ArH); δ_C 14'1 (CH₃CH₂), 22'65, 25'05, 29'3, 29'4, 29'5, 29'55, 31'85, 34'85, 37'95, 41'3, 45'75 (11xCH₂), 55'25, 55'3 (2xCH₃), 85'0 (CHO), 98'8, 107'6, 139'1, 160'9 (ArC); m/z 416 ($M^+ + 2$, 1%), 415 ($M^+ + 1$, 3), 414 (M^+ , 12), 319 (16), 191 (18), 178 (11), 177 (18), 153 (11), 152 (100), 151 (54), 91 (10), 79 (10), 57 (12), 55 (19), 43 (30), 41 (25) (encontrado M^+ , 414'2454). C₂₂H₃₈O₅S calculado 414,2440).

5-(2'-Metanosulfoniloxipropil)-1,3-dimetoxibenceno (9j): R_f 0'31 (hexano/acetato de etilo: 2/1); p.f. 44°C (hexano/éter); t_r 14'86; ν (KBr) 3016, 1597, 1469 (HC=C), 1345, 1174 (SO₂), 1204, 1155, 1063 (CO); δ_H 1'45 (3H, d, $J=6'1$, CH₃CH), 2'62 (3H, s, CH₃S), 2'82, 2'94 (1 y 1H, respectivamente, 2dd, $J=14'0$, 5'5 y 14'0, 7'8, respectivamente, CH₂), 3'77 (6H, s, 2xOCH₃), 4'85-4'96 (1H, m, CHO), 6'35 (1H, t, $J=2'2$, 1xArH), 6'38 (2H, d, $J=2'2$, 2xArH); δ_C 21'35 (CH₃CH), 37'75 (CH₃S), 43'1 (CH₂), 55'2 (2xOCH₃), 81'0 (CHO), 98'75, 107'45, 138'85, 160'85 (ArC); m/z 276 ($M^+ + 2$, 4%), 275 ($M^+ + 1$, 8), 274 (M^+ , 66), 195 (12), 179 (59), 178 (100), 177 (23), 163 (17), 152 (32), 151 (100), 147 (26), 138 (11), 123 (15), 121 (17), 91 (26), 79 (40), 78 (17), 77 (23), 65 (16), 51 (10), 45 (10), 43 (15). Anal. calc. para C₁₂H₁₈O₅S: C, 52'54; H, 6'62; O, 29'18; S, 11'66, encontrado: C, 53'20; H, 6'73; O, 29'37; S, 10'69.

4.4. Procedimiento general para la preparación de los compuestos 10.¹⁴²

Una mezcla del mesilato 9 (1 mmol), ioduro de sodio (0'75 g, 5 mmol), zinc en polvo (0'654 g, 10 mmol) y dimetoxietano (10 ml) en atmósfera de argón, se calentó a reflujo durante 8 h. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el exceso de ioduro de sodio y zinc en polvo, al filtrado se le añadió agua (10 ml) y se extrajo con éter (2x20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se evaporó el disolvente a presión reducida (15 mm de Hg) y el residuo se purificó mediante columna cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) obteniendo los productos 10 con los rendimientos que se muestran en el Esquema 10. A continuación se describen los datos físicos y espectroscópicos para estos compuestos.

1,3-Dimetoxi-5-pentilbenceno (10h):^{140b} R_f 0'19 (hexano); t_r 12'51; ν (film) 1606, 1463 (HC=C), 1206, 1151, 1060 (CO); δ_H 0'82 (3H, t, $J=6'7$, CH₃CH₂), 1'15-1'35, 1'45-1'60 (4 y 2 H, respectivamente, 2m, (CH₂)₃CH₃), 2'54 (2H, t, $J=7'8$, CH₂Ar), 3'70 (6H, s, 2xOCH₃), 6'20-6'30 (3H, m, ArH); δ_C 14'0 (CH₃CH₂), 22'5, 30'9, 31'5, 36'25 (4xCH₂), 55'15 (2xOCH₃), 97'5, 106'45, 145'35, 160'65 (ArC); m/z 209

($M^+ + 1$, 3%), 208 (M^+ , 22), 166 (15), 165 (10), 152 (100), 151 (15), 91 (13), 77 (15), 41 (12).

5-Tridecil-1,3-dimetoxibenceno (10i).¹³⁷ R_f 0'54 (hexano/acetato de etilo: 6/1); p.f. 39-40°C (hexano/ $CHCl_3$); t_r 17'60; ν (KBr) 1610, 1466 (HC=C), 1206, 1160, 1062 (CO); δ_H 0'88 (3H, t, $J=6'7$, CH_3CH_2), 1'25-1'30 [20H, m, $(CH_2)_{10}CH_3$], 1'40-1'65 (2H, m, CH_2CH_2Ar), 2'53 (2H, t, $J=7'8$, CH_2Ar), 3'77 (6H, s, $2xOCH_3$), 6'29 (1H, t, $J=2'2$, $1xArH$), 6'34 (1H, d, $J=2'2$, $1xArH$); δ_C 14'1 (CH_3CH_2), 22'65, 29'35, 29'5, 29'6, 29'65, 31'25, 31'9, 36'3 ($12xCH_2$), 55'15 ($2xOCH_3$), 97'5, 106'4, 145'35, 160'65 (ArC); m/z 322 ($M^+ + 2$, <1%), 321 ($M^+ + 1$, 5), 320 (M^+ , 23), 165 (30), 153 (25), 152 (100), 151 (41), 55 (16), 43 (22), 41 (26).

1,3-Dimetoxi-5-propilbenceno (10j).²⁵⁸ R_f 0'57 (hexano/acetato de etilo: 6/1); t_r 10'32; ν (film) 1597, 1463 (HC=C), 1205, 1151, 1058 (CO); δ_H 0'94 (3H, t, $J=7'3$, CH_3CH_2), 1'55-1'95 (2H, m, CH_2CH_3), 2'52 (2H, t, $J=7'6$, CH_2Ar), 3'77 (6H, s, $2xOCH_3$), 6'30 (1H, t, $J=2'2$, $1xArH$), 6'34 (1H, d, $J=2'2$, $1xArH$); δ_C 13'8 (CH_3CH_2), 24'3, 38'35 ($2xCH_2$), 55'15 ($2xOCH_3$), 97'55, 106'5, 145'1, 160'65 (ArC); m/z 181 ($M^+ + 1$, 5%), 180 (M^+ , 48), 165 (16), 153 (10), 152 (100), 151 (20), 121 (10), 91 (17), 77 (16), 65 (10), 40 (11).

4.5. Preparación 5-(2'-feniletíl)-1,3-dimetoxibenceno (10k).²⁵⁹

Una mezcla del alcohol **8k** (0'271 g, 1 mmol), paladio sobre carbono¹⁴³ (60 mg) en una mezcla metanol-agua (5 ml/3 ml) se agitó en atmósfera de argón durante 36 h. La mezcla se filtró a través de celita para eliminar el catalizador. Al filtrado se le añadió agua (5 ml) y se extrajo con éter (2x20 ml). La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaCl y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida (15 mm de Hg) y el residuo se purificó mediante columna cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) obteniendo el producto **10k** con el rendimiento que se muestra en el Esquema 10. A continuación se describen los datos físicos y espectroscópicos para este compuesto. R_f 0'58 (hexano/acetato de etilo: 2/1); t_r 14'8; ν (film) 3084, 3061, 3025, 1594 (HC=C), 1204, 1149, 1060 (CO); δ_H 2'80-2'95 (4H, m, $2xCH_2$), 3'74 (6H, s, $2xCH_3$), 6'30-6'35, 7'15-7'30 (3 y 5 H, respectivamente, 2m, ArH); δ_C 37'65, 38'15 ($2xCH_2$), 55'2 ($2xCH_3$), 97'9, 106'45, 125'9, 128'3, 128'4, 141'65, 144'15, 160'7 (ArC); m/z 244 ($M^+ + 2$, 2%), 243 ($M^+ + 1$, 20), 242 (M^+ , 89), 152 (31), 151 (100), 121 (19), 91 (62), 78 (18), 77 (29), 69 (36), 51 (15).

4.6. Preparación de los compuestos **11h-k**. Procedimiento General.¹⁴⁴

Una disolución del compuesto **10** (1 mmol) en 3 ml de ácido brómico al 45% y 3 ml de ácido acético glacial se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se hidrolizó con agua (15 ml), se extrajo con éter (2x15 ml) y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida (15 mm de Hg) y el residuo se purificó mediante columna cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) obteniendo los productos **11** con los rendimientos que se muestran en el

Esquema 10. A continuación se describen los datos físicos y espectroscópicos para estos compuestos.

1,3-Dihidroxi-5-pentilbenceno (olivetol, **11h**):^{140c, 144b} R_f 0'38 (hexano/acetato de etilo: 2/1); t_r 13'44; ν (film) 3332 (OH), 1600, 1465 (HC=C), 1148 (CO); δ_H 0'85 (3H, t, $J=6'7$, CH₃), 1'15-1'40, 1'45-1'55 (4 y 2 H, respectivamente, 2m, (CH₂)₃CH₃), 2'42 (2H, t, $J=7'8$, CH₂Ar), 5'98 (2H, s, 2xOH), 6'18, 6'25 (1 y 2 H, respectivamente, 2s, ArH); δ_C 14'0 (CH₃), 22'5, 30'5, 31'45, 35'8 (4xCH₂), 100'2, 108'05, 146'15, 156'55 (ArC); m/z 181 (M⁺+1, 3%), 180 (M⁺, 18), 124 (100), 123 (25), 69 (10), 41 (13).

5-Tridecil-1,3-dimetoxibenceno (grevillol, **11i**):¹³⁷ R_f 0'30 (hexano/acetato de etilo: 2/1); p.f. 81-82°C (hexano/éter); t_r 18'56; ν (KBr) 3423, 3331 (OH), 3084, 1598, 1491 (HC=C), 1159 (CO); δ_H 0'91 (3H, t, $J=6'4$, CH₃), 1'29 [22H, m, (CH₂)₁₁CH₃], 2'52 (2H, t, $J=7'5$, CH₂Ar), 4'72 (2H, s, OH), 6'20 (1H, s, 1xArH), 6'27 (2H, d, $J=2'1$, 2xArH); δ_C 14'1 (CH₃), 22'7, 29'35, 29'55, 29'6, 29'65, 29'7, 31'05, 31'9, 35'85 (12xCH₂), 100'2, 108'0, 146'1, 156'45 (ArC); m/z 293 (M⁺+1, <1%), 292 (M⁺, 5), 124 (100), 123 (20), 43 (20), 41 (18).

1,3-Dihidroxi-5-propilbenceno (**11j**):²⁵⁸ R_f 0'17 (hexano/acetato de etilo: 2/1); t_r 11'16; ν (film) 3327 (OH), 1600 (HC=C), 1146 (CO); δ_H 0'90 (3H, t, $J=7'3$, CH₃), 1'58 (2H, m, CH₂CH₃), 2'43 (2H, t, $J=7'6$, CH₂Ar), 5'47 (2H, s ancho, 2xOH), 6'18, 6'25 (1 y 2H, respectivamente, 2s, ArH); δ_C 13'7 (CH₃), 24'0, 37'8 (2xCH₂), 100'35, 108'3, 146'1, 156'15 (ArC); m/z 154 (M⁺+2, <1%), 153 (M⁺+1, 9), 152 (M⁺, 79), 137 (31), 125 (13), 124 (100), 77 (19), 69 (36), 67 (24), 65 (17), 55 (27), 53 (17), 51 (19), 43 (19), 41 (35).

5-(2'-Feniletel)-1,3-dihidroxibenceno (dihidropinosilvina **11k**):²⁵⁹ R_f 0'30 (hexano/acetato de etilo: 2/1); t_r 15'64; ν (film) 3339 (OH), 3026, 1601, 1504 (HC=C), 1147 (CO); δ_H 2'65-2'85 (4H, m, 2xCH₂), 5'75 (2H, s, 2xOH), 6'15-6'30, 7'05-7'30 (3 y 5 H, respectivamente, 2m, ArH); δ_C 37'2, 37'5 (2xCH₂), 100'6, 108'25, 125'9, 128'4, 141'55, 141'05, 156'3 (ArC); m/z 216 (M⁺+2, <1%), 215 (M⁺+1, 9), 214 (M⁺, 60), 123 (81), 92 (11), 91 (100), 65 (21), 51 (11).

4.7. Preparación de 5-(2'-feniletel)-1,3-dimetoxibenceno (**12k**).^{139b}

Una mezcla del compuesto **8k** (0'24 g, 1 mmol) y ácido fosfórico¹⁴⁵ al 85% (0'5 ml) en tolueno (5 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla resultante se extrajo con éter (2x20 ml) y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida (15 mm de Hg) y el residuo se purificó mediante columna cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) obteniendo el compuesto **12k** con el rendimiento que se muestra en el Esquema 11. A continuación se describen los datos físicos y espectroscópicos para este compuesto. R_f 0'60 (hexano/acetato de etilo: 6/1); t_r 16'28; ν (film) 3080, 3057, 3024, 1592, 1494 (HC=C), 1203, 1150, 1064 (CO); δ_H 3'83 (6H, s, 2xCH₃), 6'40, 6'68 (1 y 2H, respectivamente, t y d, respectivamente, $J=2'3$, O₂ArH), 7'03, 7'10 (2H, 2d, $J=16'3$, CH=CHAr), 7'20-7'55 (5H, m, ArH); δ_C 55'35 (2xOCH₃), 99'95, 104'55, 126'55,

127'7, 128'65, 129'2, 137'1, 139'35, 160'95 (HC=C, ArC); m/z 242 ($M^+ + 2$, 2%), 241 ($M^+ + 1$, 17), 240 (M^+ , 100), 239 (41), 225 (11), 224 (10), 209 (19), 208 (12), 194 (15), 165 (34), 153 (11), 152 (14), 112 (10), 82 (22), 76 (13), 51 (10), 44 (15), 40 (34).

4.8. Preparación de 5-(2'-feniletetil)-1,3-dihidroxibenceno (pinosilvina, **13k**).^{139c}

Sobre una disolución del complejo tribromuro de boro-metil sulfuro^{139c} (2'4 g, 7'74 mmol) en 1,2-dicloroetano (30 ml) bajo atmósfera de argón se añadió el compuesto **12k** (0'24 g, 1 mmol). La reacción se calentó a reflujo y se siguió por cromatografía de gases, cuando el producto de partida desapareció, la mezcla de reacción se hidrolizó con agua (30 ml) y se agitó durante 20 min. Se adicionó éter (20 ml). La fase orgánica se lavó con una disolución NaHCO₃ 1M y el fenol se extrajo con una disolución NaOH 1M (3x20 ml). La mezcla resultante de la reunión de las fases acuosas se acidificó y el producto se extrajo con éter (2x20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida (15 mm de Hg) y el residuo se purificó mediante columna cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) obteniendo el producto **13k** con el rendimiento que se muestran en el Esquema 11. A continuación se describen los datos físicos y espectroscópicos para este compuesto. R_f 0'31 (hexano/acetato de etilo: 1/1); t_r 16'98; ν (film) 3390 (OH), 3057, 3024, 1704, 1592 (HC=C), 1147 (CO); δ_H 6'31 (1H, s, 1xOH), 7'08 (3H, s, O₂ArH), 7'20-7'25, 7'30-7'40, 7'50-7'60 (2, 3 y 3 H, respectivamente, 3m, ArH, HC=CH, 1xOH); δ_C 103'0, 127'3, 128'3, 129'1, 129'45, 129'65, 138'3, 140'15, 159'4 (HC=C, ArC); m/z 214 ($M^+ + 2$, 2%), 213 ($M^+ + 1$, 15), 212 (M^+ , 100), 211 (47), 197 (16), 195 (12), 194 (12), 165 (44), 153 (10), 152 (12), 141 (20), 128 (15), 115 (14), 82 (40), 77 (14), 76 (12), 69 (22), 63 (15), 55 (21), 51 (24).

4.9. Preparación de los compuestos **12l-m**. Procedimiento General.¹⁴⁷

Una disolución del correspondiente alcohol **8l-m** (1 mmol) en dimetil sulfóxido (2 ml) se calentó a reflujo a 160-185°C durante 2 h. La mezcla resultante se enfrió y la correspondiente olefina se purificó por destilación (130°C, 0'1 mm Hg) y posteriormente mediante columna cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) obteniéndose los compuestos **12l-m**. Los rendimientos se incluyen en el Esquema 12. Los datos físicos y espectroscópicos se detallan a continuación.

1-(3,5-Dimetoxifenil)-2-(4-metoxifenil)eteno (**12l**):¹⁵⁰ R_f 0'65 (hexano/acetato de etilo: 2/1); t_r 17'96; ν (film) 1596 (HC=C), 1251, 1150, 1031 (CO); δ_H 3'84 (9H, s, 3xCH₃), 6'38 (1H, t, $J=2'1$, 1xO₂ArH), 6'65 (2H, d, $J=2'1$, 2xO₂ArH), 6'90 (2H, d, $J=8'8$, 2xOArH), 6'91, 7'05 (1 y 1H, respectivamente, 2d, $J=16'2$, CH=CH), 7'45 (2H, d, $J=8'8$, 2xOArH); δ_C 55'25, 55'3 (3xCH₃), 99'55, 104'3, 114'1, 126'5, 127'75, 128'7, 129'85, 139'65, 159'35, 160'9 (ArC, HC=C); m/z 272 ($M^+ + 2$, 2%), 271 ($M^+ + 1$, 20), 270 (M^+ , 100), 269 (16), 239 (22), 224 (14), 196 (11), 195 (11), 152 (14), 135 (16), 115 (10).

1-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(3,5-dimetoxifenil)eteno (12m):¹⁵⁰ R_f 0'57 (hexano/acetato de etilo: 2/1); t_r 19'70; ν (film) 1591, 1514 (HC=C), 1262, 1151, 1065 (CO); δ_H 3'83, 3'91, 3'95 (6, 3, y 3H, respectivamente, 3s, 4xCH₃), 6'39 [1H, t, $J=2'1$, 1x(3,5)O₂ArH], 6'66 [2H, d, $J=2'1$, 2x(3,5)O₂ArH], 6'87 [1H, d, $J=8'4$, 1x(3,4)O₂ArH], 6'91, 7'04 (1 y 1H, respectivamente, 2d, $J=16'3$, HC=CH), 7'03, 7'07 [1 y 1H, respectivamente, d y s, respectivamente, $J=8'4$, 2x(3,4)O₂ArH]; δ_C 55'35, 55'85, 55'95 (4xCH₃), 99'7, 104'35, 108'8, 112'2, 120'0, 126'8, 129'0, 130'25, 139'55, 149'05, 149'15, 160'95 (HC=CH, ArC); m/z 302 (M^+ +2, 3%), 301 (M^+ +1, 20), 300 (M^+ , 100), 226 (15), 225 (13), 211 (11).

2-(3,4-Dimetoxifenil)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)eteno (12n):²⁶⁰ R_f 0'41 (hexano/acetato de etilo: 1/1); p.f. 139 °C (éter); t_r 20'79; ν (KBr) 1683, 1583, 1511 (HC=C), 1263, 1126, 1025 (CO); δ_H 3'87, 3'91, 3'92, 3'95 (3, 3, 6 y 3 H, respectivamente, 4s, 5xCH₃), 6'73 (2H, s, 2xO₃ArH), 6'90, 6'98 (1 y 1H, respectivamente, 2d, $J=16'3$, HC=CH), 6'87, 7'05, 7'07 (1 y 1 y 1H, respectivamente, d, dd y s, respectivamente, $J=8'4$ y 8'4, 2'1, respectivamente, O₂ArH); δ_C 55'85, 55'95, 56'0, 60'95 (5xCH₃), 103'35, 108'7, 111'25, 119'8, 126'75, 127'95, 130'3, 133'3, 137'7, 148'95, 149'15, 153'4 (ArC, HC=CH); m/z 332 (M^+ +2, 3%), 331 (M^+ +1, 21), 330 (M^+ , 100), 316 (17), 315 (86), 240 (10), 165 (13), 150 (11), 149 (22), 128 (16), 127 (11), 121 (11), 114 (21), 76 (10), 69 (11), 63 (15), 57 (11), 44 (16).

4.10. Preparación de los compuestos 13l-m. Procedimiento General.¹⁴⁸

Una mezcla de yoduro de metilo (5'5 ml, 87'8 mmol) y magnesio (0'57g, 23'4 mmol) en 24 ml de éter seco se agitó hasta que la reacción exotérmica se completó. Una disolución conteniendo 1 mmol de 12l ó 12m en 24 ml de éter seco se añadió gota a gota y la disolución se concentró a presión reducida (15 mm de Hg). El residuo se calentó a 100°C a presión reducida (0'1 mm Hg) y entonces se calentó a 160°C durante 15 min bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió y se trató con una disolución de NH₄Cl acuosa al 10% (20 ml) y se extrajo con éter (3x20 ml). La fase orgánica se lavó con agua (20 ml) y con una disolución saturada de NaCl (20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida (15 mm de Hg) y el residuo se purificó mediante columna cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) obteniendo los productos 13l-13m con los rendimientos que se muestran en el Esquema 12. A continuación se describen los datos físicos y espectroscópicos para estos compuestos

2-(4-Hidroxifenil)-1-(3,5-dihidroxifenil)eteno (resveratrol, 13l):^{139c} R_f 0'44 (éter); ν (film) 3314 (OH), 1702, 1604 (HC=C), 1151 (CO); δ_H 6'25, 6'52, 7'41 (1, 1 y 1H, respectivamente, t, d y d, respectivamente, $J=2'2$, 2'2 y 8'5, respectivamente, O₂ArH), 6'83 (2H, d, $J=8'5$, 2xOArH), 6'87, 7'01 (1 y 1H, respectivamente, 2d, $J=16'8$, 2xHC=CH), 8'20 (2H, s, 2xOH), 8'48 (1H, s, 1xOH); δ_C 102'6, 105'6, 116'35, 126'8, 128'65, 129'05, 140'8, 158'15, 159'55 (ArC, C=C); m/z 230 (M^+ +2, 4%), 229 (M^+ +1, 16), 228 (M^+ , 100), 227 (26), 211 (11), 181 (19), 157 (10), 152 (11), 115 (10), 77 (11), 69 (13), 55 (14), 43 (11).

1-(3,4-Dihidroxifenil)-2-(3,5-dihidroxifenil)etano (piceatanol, **13m**):^{139c} R_f 0'23 (éter); ν (film) 3373 (OH), 1599 (HC=C), 1262, 1150 (CO); δ_H 6'24, 6'51 [1 y 2H, respectivamente, t y d, respectivamente, $J=2'0$, (3,5)O₂ArH], 6'81, 6'94 [1 y 1H, respectivamente, 2d, $J=16'5$, HC=CH], 6'80, 6'90, 7'06 [1,1 y 1H, respectivamente, d, dd, d, respectivamente, $J=8'6$; 8'6, 1'8; 1'8, respectivamente, (3,4)O₂ArH], 8'06, 8'20 (4H, 2s anchos, 4xOH); δ_C 102'6, 105'6, 113'8, 116'2, 119'95, 126'85, 129'35, 130'65, 140'8, 146'15, 159'55 (HC=CH, ArC); m/z 244 (M^+ , 3%), 149 (12), 107 (11), 83 (13), 59 (66), 58 (15), 57 (13), 55 (12), 45 (64), 44 (22), 43 (100), 42 (23), 41 (27).

4.11. Preparación de los compuestos **11m-n**. Procedimiento General.¹⁴⁹

Sobre una disolución de paladio sobre carbono (100 mg) en metanol (3 ml) se adicionó la correspondiente olefina **12**. A continuación se añadió formiato amónico (0'43 g, 6'9 mmol) y se calentó la mezcla a reflujo durante 2 h. Entonces se filtró la mezcla de reacción a través de celita para eliminar el catalizador y el disolvente se evaporó a presión reducida (15 mm de Hg). El residuo obtenido se purificó mediante columna cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) obteniendo los productos **11m-n** cuyos rendimientos se incluyen en el Esquema 13. Los datos físicos y espectroscópicos se detallan a continuación.

1-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(3,5-dimetoxifenil)etano (combretastatina B-4, **11m**):^{139b} R_f 0'38 (hexano/acetato de etilo: 4/1); t_r 17'26; ν (film) 3007, 1716, 1606, 1515 (HC=C), 1260, 1154, 1068 (CO); δ_H 2'85 (4H, s, 2xCH₂), 3'77, 3'85, 3'86 (6, 3 y 3H, respectivamente, 3s, 4xCH₃), 6'30-6'35 [3H, m, (3,5)O₂ArH], 6'68, 6'73, 6'80 [1, 1 y 1H, respectivamente, s, d y d, respectivamente, $J=8'7$, (3,4)O₂ArH]; δ_C 37'25, 38'4 (2xCH₂), 55'25, 55'8, 55'95 (4xCH₃), 97'9, 106'6, 111'2, 118'85, 120'25, 134'35, 144'15, 147'25, 148'7, 160'7 (ArC); m/z 304 (M^+ +2, 1%), 303 (M^+ +1, 9), 302 (M^+ , 46), 152 (38), 151 (100), 107 (17), 91 (12), 78 (11), 77 (12), 65 (11).

2-(3,4-Dimetoxifenil)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)etano (crisotobibencilo, **11n**):²⁶¹ R_f 0'49 (hexano/acetato de etilo: 1/1); t_r 17'91; ν (film) 1589, 1514 (HC=C), 1261, 1126, 1029 (CO); δ_H 2'85 (4H, s, 2xCH₂), 3'81, 3'82, 3'83, 3'85 (15H, 4s, 5xCH₃), 6'37 (2H, s, O₃ArH), 6'66, 6'72, 6'80 (1, 1 y 1H, respectivamente, d, dd y d, respectivamente, $J=1'8$; 8'2, 1'8; 8'2, respectivamente, O₂ArH); δ_C 37'4, 38'4 (2xCH₂), 55'65, 55'8, 55'9, 60'7 (5xCH₃), 105'35, 111'1, 111'8, 120'2, 134'1, 136'0, 137'35, 147'15, 148'6, 152'85 (ArC); m/z 333 (M^+ +1, 3%), 332 (M^+ , 14), 182 (13), 181 (100), 151 (71).

5. Preparación de organolíticos a partir de derivados de ácido.

5.1. Preparación de los compuestos **14a-b**, **14d** y **14g**. Procedimiento General.¹⁵¹

Sobre una disolución de la correspondiente amina o alcohol (10 mmol) y trietilamina (1'68 ml, 12 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añadió gota a gota cloruro de pivaloilo (1'49 ml, 12 mmol) a 0°C. Después se agitó durante 2 h permitiendo que la temperatura alcanzara 20°C. La mezcla resultante se hidrolizó con agua (10 ml), se

extraído con acetato de etilo (2x20 ml) y se lavó sucesivamente con una disolución de HCl 2N (2x20 ml) y una disolución saturada de NaHCO₃ (2x20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida (15 mm de Hg) obteniéndose los productos del título prácticamente puros. Los rendimientos, los datos físicos y espectroscópicos para estos compuestos se indican a continuación.

N-Bencil,2,2-dimetilpropanamida (**14a**):²⁶² Rto. 75%; *R_f* 0'29 (hexano/acetato de etilo: 4/1); *t_r* 11'84; *v* (film) 3050, 3020, 1480 (HC=C), 1670 (C=O); δ_{H} 1'26 [9H, s, (CH₃)₃C], 2'91 (3H, s, NCH₃), 4'57 (2H, s, NCH₂Ph), 7'15-7'25 (5H, s, ArH); δ_{C} 28'3 [(CH₃)₃C], 36'0 [(CH₃)₃C], 38'8 (CH₃N), 53'1 (PhCH₂N), 127'0, 127'2, 128'5, 137'5 (ArC), 177'7 (C=O); *m/z* 205 (M⁺, 23%).

2,2-Dimetilpropanoato de bencil (**14b**):²⁶³ Rto. 65%; *R_f* 0'54 (hexano/acetato de etilo: 4/1); *t_r* 9'27; *v* (film) 3020, 1480 (HC=C), 1735 (C=O); δ_{H} 1'21 [9H, s, (CH₃)₃C], 5'08 (1H, s, CH₂), 7'30 (5H, s, ArH); δ_{C} 27'2 [(CH₃)₃C], 38'8 [(CH₃)₃C], 66'0 (CH₂), 127'6, 128'4, 136'4 (ArC), 178'2 (C=O); *m/z* 192 (M⁺, 5%), 91 (98), 65 (24), 57 (100), 51 (11).

2,2-Dimetilpropanoato de 1-feniletilo (**14d**):²⁶⁴ Rto. 80%; *R_f* 0'73 (hexano/acetato de etilo: 4/1); *t_r* 9'56; *v* (film) 1730 (C=O); δ_{H} 1'21 [9H, s, (CH₃)₃C], 1'50 (3H, d, *J*=6'6, CH₃CH), 5'85 (1H, c, *J*=6'6, CHPh), 7'25-7'35 (5H, m, ArH); δ_{C} 22'3 (CH₃CH), 27'0 [(CH₃)₃C], 38'6 [(CH₃)₃C], 71'8 (CO), 125'65, 127'5, 128'3 (ArC), 177'45 (C=O); *m/z* 206 (M⁺, 9%), 105 (100), 104 (17), 77 (14), 57 (59), 41 (19).

N'-Bencil-*N*'-metil-*N,N*-diisopropilurea (**14g**): Rto. 90%; *R_f* 0'65 (hexano/acetato de etilo: 2/1); *t_r* 13'09; *v* (film) 3086, 3063, 3027, 1449 (HC=C), 1646 (C=O); δ_{H} 1'28, 1'30 [6 y 6H, respectivamente, 2s, 2x(CH₃)₂CH], 2'63 (3H, s, CH₃N), 3'55-3'70 [2H, m, 2xCH(CH₃)₂], 4'25 (2H, s, CH₂), 7'20-7'35 (5H, m, ArH); δ_{C} 21'55 [2x(CH₃)₂CH], 36'8 (CH₃N), 47'3 [2xCH(CH₃)₂], 54'55 (CH₂), 126'8, 127'4, 128'3, 138'25 (ArC), 164'0 (C=O); *m/z* 249 (M⁺+1, 4%), 248 (M⁺, 19), 233 (22), 205 (26), 148 (31), 121 (11), 119 (67), 117 (15), 100 (63), 92 (34), 91 (100), 86 (60), 84 (40), 65 (33), 58 (29), 44 (35), 43 (54), 42 (45), 41 (42) (encontrado M⁺, 248'1889. C₁₅H₂₄N₂O calculado 248'1889).

5.2. Preparación de *N*-(1-feniletil)-*N*,2,2-trimetilpropanamida (**14c**).¹⁵²

Sobre una mezcla de *N*-(1-feniletil)-2,2-dimetilpropanamida (0'22 g, 10 mmol) (la cual se preparó a partir de *N*-(1-feniletil)amina y cloruro de pivaloilo, como se ha descrito en el apartado 5.1), NaOH finamente dividido (2 g, 50 mmol), K₂CO₃ (2 g, 18'86 mmol), hidrógenosulfato de tetrabutilamonio (0'35 g, 1 mmol) en tolueno (10 ml), se añadió yoduro de metilo (13 mmol) en tolueno (20 ml), a una temperatura comprendida entre 40 y 50°C. La adición se completó en un intervalo aproximado de una hora, transcurrida la cual se calentó a reflujo durante 24 horas adicionales. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celita. El filtrado se lavó con agua (3x20 ml) hasta pH neutro y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida (15 mm de Hg) obteniéndose el correspondiente producto **14c**. El rendimiento, los datos físicos y

espectroscópicos para este compuesto se indican a continuación. Rto. 80%; R_f 0'55 (hexano/acetato de etilo: 2/1); t_r 12'09; ν (film) 3086, 3059, 3029, 1495 (HC=C), 1624 (C=O); δ_H 1'33 [9H, s, (CH₃)₃C], 1'45-1'60 (3H, m, CH₃CH), 2'70 (3H, s, CH₃N), 5'75-6'00 (1H, m, CHCH₃), 7'20-7'35 (5H, m, ArH); δ_C 15'7 (CH₃CH), 28'25 [(CH₃)₃C], 30'45 (CH₃N), 38'95 [C(CH₃)₃], 52'25 (CHN), 126'7, 126'8, 128'25, 140'65 (ArC), 177'4 (C=O); m/z 220 (M⁺+1, 4%), 219 (M⁺, 24), 204 (14), 120 (14), 106 (16), 105 (100), 104 (13), 79 (13), 77 (18), 58 (15), 57 (86), 51 (10), 42 (19) (encontrado M⁺, 219'1625. C₁₄H₂₁NO calculado M, 219'1623).

5.3. Preparación de los compuestos 14e y 14f. Procedimiento General.¹⁵³

Sobre una disolución de la correspondiente amina o alcohol (1 mmol) en acetoniitrilo (6 ml) se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (0'34 g, 1'5 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (0'045 g, 0'36 mmol) y se agitó la mezcla durante 12 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida (15 mm de Hg). Se añadió agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con HCl 1N y disoluciones saturadas de NaHCO₃ y NaCl y finalmente se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida (15 mm de Hg) obteniéndose los correspondientes productos 14e-f. Los rendimientos, los datos físicos y espectroscópicos para estos compuestos se indican a continuación.

Carbonato de terc-butilo y 1-feniletilo (14e): Rto. 85%; R_f 0'83 (hexano/acetato de etilo: 4/1); t_r 10'00; ν (film) 3030, 1610 (HC=C), 1730 (C=O); δ_H 1'44 [9H, s, (CH₃)₃C], 3'06, 3'15 (3H, 2d, $J=6'7$, CH₃CH), 5'67, 5'70 (1H, 2c, $J=6'7$, CHPh), 7'30-7'35 (5H, m, ArH); δ_C 22'4 (CH₃CH), 27'7 [(CH₃)₃C] 75'2 (CHO), 81'9 [(CH₃)₃C], 125'85, 126'0, 128'0, 128'4, 128'45, 141'55 (ArC), 152'85 (C=O); m/z 179 (M⁺-43, 1%), 105 (26), 104 (29), 86 (20), 77 (10), 58 (40), 57 (62), 56 (37), 56 (37), 43 (100), 42 (47).

N-Bencil-N-metilcarbamato de terc-butilo (14f):²⁶⁵ Rto. 75%; R_f 0'65 (hexano/acetato de etilo: 2/1); t_r 11'01; ν (film) 3087, 3064, 3030, 1606, 1496 (HC=C), 1697, 1145 (C=O); δ_H 1'48 [9H, s, (CH₃)₃C], 2'81 (3H, s, CH₃N), 4'40 (2H, s, CH₂), 7'20-7'35 (5H, m, ArH); δ_C 28'2 [(CH₃)₃C], 33'65 (CH₃N), 51'95 (CH₂), 79'3 (CO), 126'95, 127'0, 128'25, 137'85 (ArC), 155'0 (C=O); m/z 165 (M⁺-56, 73%), 121 (12), 120 (64), 92 (23), 91 (85), 65 (16), 57 (100), 56 (23), 51 (10).

5.4. Litiación catalizada por naftaleno de los compuestos 14. Aislamiento de los productos 2 y 15.

Sobre una suspensión verde de litio en polvo (100 mg, 14 mmol) y naftaleno (10 mg, 0'008 mmol) en THF (5 ml) se adicionó una disolución del correspondiente derivado de ácido (1 mmol) y el electrófilo correspondiente (1'2 mmol) en THF (2 ml) bajo argón, a una temperatura de -78°C durante 5 min. Se agitó durante 5h más dejando subir la temperatura hasta 0°C. La mezcla se hidrolizó con agua (5 ml), se extrajo con éter (2x20 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (2x10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida (15 mm de Hg) y el

residuo se purificó mediante columna cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) obteniendo los productos **2** y **15** con los rendimientos que se muestran en el texto y en la Tabla 7. Los datos físicos y espectroscópicos para el compuesto **2h** ya se han descrito en el apartado 2.3 (Capítulo I), los del compuesto **2ah**, en el apartado 2.5 (Capítulo I) y los de los compuestos **2am** y **2añ** en el apartado 3.2 (Capítulo I) de esta parte experimental. A continuación se describen los datos físicos y espectroscópicos para los compuestos **15a-b**.

3,3-Dimetil-1-fenil-2-butanona (15a):²⁶⁶ R_f 0'55 (hexano/acetato de etilo: 2/1); t_r 9'69; ν (film) 3030, 1595 (HC=C), 1710 (C=O); δ_H 1'20 [9H, s, (CH₃)₃C], 3'81 (1H, s, CH₂), 7'10-7'35 (5H, m, ArH); δ_C 26'4 [(CH₃)₃C], 43'25 (CH₂), 44'65 [(CH₃)₃C], 126'6, 128'35, 129'5, 134'9 (ArC), 212'85 (C=O); m/z 176 (M⁺, 10%), 91 (98), 85 (100).

2,2-Dimetil-5-hexen-3-ona (15b):²⁶⁷ R_f 0'60 (hexano/acetato de etilo: 2/1); t_r 4'0; ν (film) 1710 (C=O); δ_H 1'16 [9H, s, (CH₃)₃C], 3'29 (2H, d, $J=7'2$, CH₂CO), 5'10, 5'15 (1 y 1H, respectivamente, 2d, $J=18'0$, 11'0, respectivamente, CH₂=CH), 5'90-5'95 (1H, m, CH=CH₂); m/z 126 (M⁺, 1%), 85 (25), 57 (100), 41 (41).

6. Desprotección reductora de alcoholes, aminas y amidas mediante litación catalizada por naftaleno.

Los productos **16a-b**, fueron comercialmente asequibles. Los compuestos **16d-e** se prepararon de acuerdo con la literatura como ya se ha descrito en el apartado 3.1 de esta parte experimental. Los rendimientos, los datos físicos y espectroscópicos para estos compuestos se describen a continuación.

Docosiloxidimetilfenilsilano (16d): Rto. 85%; R_f 0'26 (hexano); t_r 24'14; ν (film) 3069, 3050 (HC=C), 1251 (SiCH₃), 1117 (SiO); δ_H 0'37 (6H, s, 2xCH₃Si), 0'85 (3H, t, $J=6'7$, CH₂CH₃), 1'15-1'60 (40H, m, (CH₂)₂₀CH₃), 3'55-3'65 (2H, m, CH₂O), 7'30-7'40, 7'55-7'60 (3 y 2H, respectivamente, 2m, ArH); δ_C -2'0 (2xCH₃Si), 14'05 (CH₃CH₂), 22'65, 25'7, 29'35, 29'4, 29'55, 29'65 (12C), 30'8, 31'9, 32'55 [(CH₂)₂₀CH₃], 63'15 (CH₂O), 127'7, 129'45, 133'4, 138'0 (ArC); m/z 448 (M⁺+2, 1%), 447 (M⁺+1, 6), 446 (M⁺, 23), 445 (64), 382 (12), 367 (29), 143 (23), 138 (12), 137 (90), 135 (41), 129 (21), 123 (13), 121 (15), 97 (21), 91 (12), 85 (12), 83 (26), 75 (28), 71 (23), 69 (31), 61 (14), 57 (65), 55 (51), 45 (10), 44 (11), 43 (100).

Docosiloxi(terc-butildifenil)silano (16e): Rto. 85%; R_f 0'39 (hexano/acetato de etilo: 6/1); t_r 13'60; p.f. 63-64 °C; ν (fundido) 3071, 3048 (HC=C), 1113 (SiO); δ_H 0'85-0'95 (3H, m, CH₃CH₂), 1'25 [9H, s, (CH₃)₃C], 1'20-1'60 (40H, m, (CH₂)₂₀CH₃), 3'60 (2H, t, $J=6'7$, CH₂O), 7'30-7'40, 7'65-7'75 (5 y 5H, respectivamente, 2m, ArH); δ_C 14'1 (CH₃CH₂), 19'0 [C(CH₃)₃], 26'5 [(CH₃)₃C], 22'65, 25'7, 29'35, 29'4, 29'6, 29'65, 29'7 (12C), 31'9, 32'75 [(CH₂)₂₀CH₃], 63'05 (CH₂O), 127'65 (2C), 129'55 (2C), 134'8 (2C), 135'25 (2C) (ArC); m/z 507 (M⁺-57, <1%), 308 (12), 199 (18), 112 (10), 111 (29), 98 (14), 97 (73), 96 (14), 85 (21), 84 (21), 83 (81), 82 (32), 81 (10), 71 (43), 70 (29), 69 (77), 68 (28), 67 (18), 57 (80), 56 (34), 55 (95), 43 (100), 42 (22), 41

(68). Anal. calc. para $C_{38}H_{64}OSi \cdot H_2O$: C, 78'28; H, 11'4, encontrado: C, 77'97; H, 11'28.

6.1. *Preparación de 1-pentacosilobenceno (16c). Procedimiento General.*¹⁶⁶

Una mezcla de fenol (0'92 ml, 10 mmol), bromuro de pentacosilo (3'0 g, 10 mmol), carbonato de potasio (1'46 g, 12 mmol) y acetona (20 ml) se calentó a reflujo durante 24 h. Entonces se añadió agua (10 ml) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2x20 ml). La fase orgánica se lavó con una disolución de NaOH 2N (2x10 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro obteniéndose el compuesto del título cuyos datos aparecen a continuación. Rto. 80%; R_f 0'50 (hexano); t_r 16'64; p.f. 41-42°C (acetato de etilo); ν (fundido) 3060, 3039, 1601, 1473 (HC=C); δ_H 0'88 (3H, t, $J=6'6$, CH_3), 1'15-1'50, 1'65-1'85 [44 y 2H, respectivamente, 2m, $(CH_2)_{23}CH_3$], 3'93 (2H, t, $J=6'6$, CH_2O), 6'85-6'95, 7'20-7'30 (3 y 2H, respectivamente, 2m, ArH); δ_C 14'1 (CH_3), 22'7, 26'05, 29'3, 29'35, 29'4, 29'65 (15C), 29'7, 31'95 [$(CH_2)_{23}CH_3$], 67'8 (CH_2O), 114'45, 120'4, 129'35, 159'0 (ArC); m/z 304 (M^+-140 , 8%), 95 (12), 94 (100), 69 (11), 57 (23), 55 (29), 43 (41) (encontrado: C, 81'25; H, 11'95. $C_{31}H_{56}O \cdot 0'75 H_2O$ calculado: C, 81'24; H, 12'65).

6.2. *Preparación de éteres bencílicos y alílicos 16f-i. Procedimiento General.*¹⁶⁷

Sobre una suspensión de hidruro de sodio (0'47 g, 12 mmol) en THF (10 ml) se añadió lentamente una disolución del correspondiente alcohol (10 mmol) en THF (5 ml) a temperatura ambiente. La agitación se mantuvo durante 30 min a la misma temperatura. Entonces se añadió el bromuro correspondiente (12 mmol) a temperatura ambiente y la agitación se mantuvo durante 6 h adicionales (en el caso de los compuestos 16g y 16i la mezcla se calentó a reflujo durante 12 h). Entonces se añadió agua (5 ml) y la mezcla se extrajo con éter (2x20 ml). La fase orgánica se lavó con agua (1x10 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida (15 mm de Hg) obteniéndose los correspondientes productos 16f-i. El rendimiento, los datos físicos y espectroscópicos para estos compuestos se indican a continuación.

(1S,2R,4R)-2-Aliloxi-1-isopropil-4-metilciclohexano (16f):²⁶⁸ Rto. 80%; R_f 0'42 (hexano); t_r 8'24; ν (film) 3095, 1652, 1456 (HC=C), 1086 (C=O); δ_H 0'77 (3H, d, $J=7'0$, CH_3CH), 0'80-1'00 (9H, m con 2d a 0'89, 0'92, $J=7'0$, $2xCH_3CH$, $3xCHH$ anillo), 1'15-1'40, 1'50-1'70, 2'00-2'15, 2'20-2'35 (2, 2, 1 y 1H, respectivamente, 4m, $3xCHH$ anillo, $2xCHCH_3$, $CHCO$), 3'08 (1H, td, $J=10'5$, 4'1, CHO), 3'80-3'95, 4'05-4'20 (2H, 2m, CH_2O), 5'10-5'30 (2H, m, $CH_2=CH$), 5'85-6'05 (1H, m, $CHCH_2$); δ_C 16'2, 20'95, 22'3 ($3xCH_3$), 23'35, 34'55, 40'45 ($3xCH_2$ anillo), 25'5, 31'5, 48'25 ($3xCH$ anillo), 69'5 (CH_2O), 78'65 (CHO), 116'25, 135'7 ($CH=CH_2$); m/z 181 (M^+-15 , 1%), 138 (37), 123 (11), 111 (68), 95 (33), 83 (33), 82 (23), 81 (61), 80 (13), 69 (100), 67 (23), 57 (32), 56 (11), 55 (81), 43 (57), 42 (10).

1-Docosiloximetilbenceno (16g): Rto. 80%; R_f 0'20 (hexano); t_r 23'70; p.f. 39-40°C (acetato de etilo); ν (fundido) 3086, 3062, 3028 (HC=C), 1101 (CO); δ_H 0'88 (3H, t,

$J=6'6$, CH_3), $1'15-1'40$, $1'50-1'60$ (38 y 2H, respectivamente, 2m, $(\text{CH}_2)_{20}\text{CH}_3$), $3'46$ (2H, t, $J=6'6$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), $4'49$ (2H, s, CH_2Ph), $7'20-7'35$ (5H, m, ArH); δ_{C} $14'1$ (CH_3), $22'7$, $26'2$, $29'35$, $29'5$, $29'6$, $29'7$ (13C), $29'75$, $31'9$ [$(\text{CH}_2)_{20}\text{CH}_3$], $70'5$, $72'85$ ($2\times\text{CH}_2\text{O}$), $127'4$, $127'6$, $128'3$, $138'7$ (ArC); m/z 416 (M^+ , <1%), 111 (12), 97 (26), 92 (100), 91 (99), 85 (13), 83 (26), 82 (11), 71 (24), 69 (24), 57 (52), 55 (32), 43 (57). Anal. calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{52}\text{O}$: C, 83'58; H, 12'58, encontrado: C, 83'85; H, 12'72. [(2E)-3,7-Dimeti-2,6-octadienlioxi]metilbenceno (**16h**):²⁶⁹ Rto. 70%; R_f 0'17 (hexano); t_r 12'92; ν (film) 3087, 3063, 3029, 1669, 1496 (HC=C), 1069 (CO); δ_{H} $1'60$, $1'64$, $1'68$ (3, 3 y 3H, respectivamente, 3s, $3\times\text{CH}_3$), $2'00-2'15$ (4H, m, CH_2CH_2), $4'03$ (2H, d, $J=7'0$, CHCH_2O), $4'49$ (2H, s, CH_2Ph), $5'05-5'15$, $5'35-5'45$ (1 y 1H, respectivamente, 2m, $2\times\text{CH}=\text{C}$), $7'20-7'40$ (5H, m, ArH); δ_{C} $16'4$, $17'6$, $25'65$ ($3\times\text{CH}_3$), $26'3$, $39'55$ (CH_2CH_2), $66'5$, $71'85$ ($2\times\text{CH}_2\text{O}$), $120'8$, $123'95$, $127'45$, $127'75$, $128'3$, $131'55$, $138'55$, $140'3$ (ArC, $\text{CH}=\text{C}$); m/z 244 (M^+ , <1%), 136 (12), 123 (25), 121 (14), 108 (28), 107 (31), 95 (24), 94 (13), 93 (67), 92 (37), 91 (100), 81 (17), 80 (28), 79 (55), 77 (43), 70 (12), 69 (79), 68 (42), 67 (33), 65 (28), 55 (16), 53 (27), 51 (23), 43 (24).

(1S,2R,4R)-2-Benciloxi-1-isopropil-4-metilciclohexano (**16i**): Rto. 96%; R_f 0'34 (hexano); t_r 12'56; ν (film) 3089, 3064, 3030, 1497 (HC=C), 1109 (CO); δ_{H} $0'71$ (3H, d, $J=6'7$, CH_3CH), $0'80-1'05$ (9H, m con 2d a $0'89$, $0'93$, $J=7'3$ y $6'4$, respectivamente, $2\times\text{CH}_3\text{CH}$, $3\times\text{CHH}$ anillo), $1'15-1'40$, $1'55-1'65$, $2'10-2'20$, $2'25-2'40$ (2, 2, 1 y 1H, respectivamente, 4m, $3\times\text{CHH}$ anillo, $2\times\text{CHCH}_3$, CHCO), $3'16$ (1H, td, $J=10'5$, $4'2$, CHO), $4'38$, $4'64$ (1 y 1H, respectivamente, 2d, $J=11'6$, CH_2O), $7'20-7'35$ (5H, m, ArH); δ_{C} $15'95$, $20'95$, $22'35$ ($3\times\text{CH}_3$), $23'15$, $34'5$, $40'25$ ($3\times\text{CH}_2$ anillo), $25'4$, $31'5$, $48'25$ ($3\times\text{CH}$ anillo), $70'35$ (CH_2O), $78'65$ (CHO), $127'3$, $127'75$, $128'2$, $139'1$ (ArC); m/z 221 (M^+ -25, 2%), 155 (13), 138 (31), 137 (12), 95 (25), 92 (25), 91 (100), 81 (52), 69 (39), 67 (11), 65 (20), 57 (17), 55 (37), 43 (34).

6.3. Preparación de las amidas **18**, **20a-d**, **20f-g**, **20j**, **22e**, **22j** y **14g**. Procedimiento General.¹⁵¹

Sobre una disolución de la correspondiente amina (10 mmol) [en el caso del compuesto **22e** la amina correspondiente se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en la literatura a partir de una mezcla de bencilamina (1'1 ml, 10 mmol), bromoacetato de etilo (1'4 ml, 12 mmol) y K_2CO_3 (2'12 g, 20 mmol) agitada a temperatura ambiente durante 12 h] y trietilamina (1'68 ml, 12 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se añadió gota a gota el correspondiente cloruro de ácido a 0°C . Después de agitado durante 2 h permitiendo que la temperatura alcanzara 20°C . La mezcla resultante se hidrolizó con agua (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (2×20 ml) y se lavó sucesivamente con una disolución de HCl 2N (2×20 ml) y una disolución saturada de NaHCO_3 (2×20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente a presión reducida (15 mm de Hg) obteniéndose los productos del título. Los datos físicos y espectroscópicos para el compuesto **14g** ya se han descrito en el apartado 5.1.

Los rendimientos, los datos físicos y espectroscópicos para los compuestos restantes se describen a continuación.

N-Octil-4-metilbencenosulfonamida (18a):²⁷⁰ Rto. 92%; R_f 0'56 (hexano/acetato de etilo: 2/1); t_r 16'21; p.f. 53-54°C (acetato de etilo); ν (fundido) 3282 (NH), 3030, 1599 (HC=C), 1326, 1306, 1161 (SO); δ_H 0'86 (3H, t, $J=6'7$, CH_3CH_2), 1'15-1'45 [10H, m, $(CH_2)_5CH_3$], 2'42 (3H, s, CH_3Ph), 2'85-2'95 (2H, m, CH_2N), 4'52 (1H, s ancho, NH), 7'31, 7'75 (2 y 2H, respectivamente, 2d, $J=8'5$, ArH); δ_C 13'95 (CH_3CH_2), 21'4 (CH_3Ph), 22'5, 26'4, 28'9, 29'0, 29'4, 31'6 [$(CH_2)_6CH_3$], 43'1 (CH_2N), 127'0, 129'55, 136'95, 143'15 (ArC); m/z 284 (M^++1 , <1%), 283 (M^+ , 2), 184 (88), 172 (34), 156 (10), 155 (100), 128 (40), 92 (12), 91 (88), 69 (19), 65 (34), 55 (16), 44 (10), 43 (23).

N-Bencil-4-metilbencenosulfonamida (18b):²⁷¹ Rto. 88%; t_r 16'18; R_f 0'43 (hexano/acetato de etilo: 2/1); p.f. 113-114°C (acetato de etilo); ν (fundido) 3268 (NH), 3089, 3065, 3033, 1598, 1495 (HC=C), 1324, 1310, 1162 (SO); δ_H 2'41 (3H, s, CH_3), 4'08 (2H, d, $J=5'5$, CH_2), 5'05 (1H, s ancho, NH), 7'15-7'30, 7'73 (7 y 2H, respectivamente, m y d, $J=7'9$, ArH); δ_C 21'45 (CH_3), 47'1 (CH_2), 127'05, 127'7, 127'75, 128'55, 129'6, 136'25, 136'75, 143'35 (ArC); m/z 263 (M^++2 , <1%), 262 (M^++1 , 4), 261 (M^+ , 13), 260 (74), 155 (66), 120 (72), 105 (26), 104 (19), 92 (16), 91 (100), 79 (14), 78 (11), 77 (32), 65 (43), 51 (23), 42 (39).

N-(1-Feniletil)-4-metilbencenosulfonamida (18c):²⁷² Rto. 95%; R_f 0'54 (hexano/acetato de etilo: 2/1); t_r 15'88; p.f. 81-82 °C (acetato de etilo); ν (fundido) 3276 (NH), 3063, 3030, 1599, 1495 (HC=C), 1324, 1305, 1160 (SO); δ_H 1'39 (3H, d, $J=6'7$, CH_3CH), 2'36 (3H, s, CH_3Ph), 4'35-4'50 (1H, m, $CHCH_3$), 5'43 (1H, d, $J=6'7$, NH), 7'05-7'20, 7'62 (7 y 2H, respectivamente, m y d, $J=7'9$, ArC); δ_C 21'4 (CH_3CH), 23'5 (CH_3S), 53'55 ($CHCH_3$), 126'05, 127'0, 127'25, 128'35, 129'3, 137'55, 142'05, 142'95 (ArC); m/z 260 (M^+-15 , 63%), 155 (57), 120 (61), 105 (23), 104 (18), 92 (14), 91 (100), 79 (13), 78 (11), 77 (30), 65 (40), 51 (22), 42 (35).

N-(2,6-Dimetilfenil)-4-metilbencenosulfonamida (18d):²⁷³ Rto. 75%; R_f 0'54 (hexano/acetato de etilo: 2/1); t_r 15'63; p.f. 125-126°C (acetato de etilo); ν (fundido) 3268 (NH), 1596, 1472 (HC=C), 1325, 1158 (SO); δ_H 2'05 (6H, s, 2x CH_3Ph), 2'41 (3H, s, CH_3S), 6'35 (1H, ancho s, NH), 7'00-7'10 (3H, m, Ph), 7'23, 7'60 (2 y 2H, respectivamente, 2d, $J=7'6$, 4xp-Tol); δ_C 18'65 (2x CH_3Ph), 21'5 (CH_3S), 127'1, 127'65, 128'65, 129'5, 132'55, 137'7 (2C), 143'55 (ArC); m/z 277 (M^++2 , 2%), 276 (M^++1 , 6), 275 (M^+ , 31), 121 (17), 120 (100), 91 (34), 77 (23), 65 (20).

N-Dihidroabietil-4-metilbencenosulfonamida (18e):²⁷⁴ Rto. 70%; R_f 0'63 (hexano/acetato de etilo: 2/1); p.f. 152-155°C (acetato de etilo); ν (fundido) 3281 (NH), 1599, 1496 (HC=C), 1385, 1325, 1161 (SO); δ_H 0'75-0'95 (6H, m, 2x CH_3C), 1'10-1'90 (9H, m), 2'10-2'25 (1H, m), 2'39 (3H, s, CH_3Ph), 2'55-2'70, 2'75-2'90 (4H, 2m), 4'94 (1H, t, $J=7'0$, NH), 6'85, 6'97, 7'12 (1, 1 y 1H, respectivamente, s y 2d, $J=8'2$, ArH), 7'23, 7'73 (4H, 2d, $J=7'9$, 4xp-Tol); δ_C 18'45, 21'45, 23'9, 23'95, 25'15 (5x CH_3), 18'5, 18'6, 29'8, 35'65, 38'1, 53'7 (6x CH_2), 36'85, 37'3 (2x CCH_3),

33'35, 44'7 (2xCH), 123'7, 124'05, 126'75, 126'9, 129'65, 134'6, 137'05, 143'15, 145'45, 146'9 (ArC); m/z 441 (M^+ +2, 2%), 440 (M^+ +1, 4), 439 (M^+ , 13), 259 (15), 257 (14), 255 (30), 254 (10), 253 (37), 239 (16), 185 (23), 184 (20), 177 (10), 174 (12), 173 (100), 172 (10), 155 (32), 91 (40).

N-Ciclohexilmetanosulfonamida (18f):²⁷⁵ Rto. 70%; R_f 0'25 (hexano/acetato de etilo: 2/1); t_r 10'29; p.f. 103-104°C (acetato de etilo); ν (fundido) 3260 (NH), 1333, 1317, 1153 (SO); δ_H 1'15-1'40, 1'55-1'80, 1'90-2'05 [5, 3 y 2H, respectivamente, 3m, (CH₂)₅], 2'98 (3H, s, CH₃), 3'20-3'35 (1H, m, CH), 4'75-4'80 (1H, s ancho, NH); δ_C 24'65 (2C), 25'0, 34'2 (2C) [(CH₂)₅], 41'85 (CH₃), 52'7 (CH); m/z 179 (M^+ +2, <1%), 178 (M^+ +1, 1), 177 (M^+ , 11), 134 (100), 106 (13), 98 (21), 82 (26), 79 (10), 67 (13), 56 (89), 55 (26), 54 (14), 43 (37), 42 (17).

N-Bencilmetanosulfonamida (18g):²⁷⁶ Rto. 91%; R_f 0'20 (hexano/acetato de etilo: 2/1); t_r 11'51; p.f. 63-64°C (acetato de etilo); ν (fundido) 3237 (NH), 3088, 3064, 3021, 1635, 1496 (HC=C), 1306, 1156 (SO); δ_H 2'87 (3H, s, CH₃), 4'33 (2H, d, $J=6'1$, CH₂), 4'63 (1H, s ancho, NH), 7'30-7'40 (5H, m, ArH); δ_C 41'15 (CH₃), 47'2 (CH₂), 127'9, 128'15, 128'95, 136'6 (ArC); m/z 185 (M^+ , <1%), 106 (86), 105 (19), 104 (45), 91 (29), 81 (13), 79 (34), 78 (15), 77 (28), 65 (15), 51 (25), 50 (10), 44 (100), 43 (28).

N-Bencil-N-metilmetanosulfonamida (20a):²⁷⁷ Rto. 95%; R_f 0'26 (hexano/acetato de etilo: 2/1); t_r 11'25; ν (film) 3087, 3064, 3030, 1605, 1587, 1496 (HC=C), 1366, 1329, 1151 (SO); δ_H 2'76 (3H, s, CH₃N), 2'83 (3H, s, CH₃S), 4'30 (2H, s, CH₂), 7'25-7'45 (5H, m, ArH); δ_C 30'0 (CH₃N), 35'55 (CH₃S), 53'55 (CH₂N), 127'7, 128'05, 128'45, 135'35 (ArC); m/z 199 (M^+ , 1%), 120 (37), 119 (41), 118 (90), 92 (11), 91 (100), 65 (22), 51 (12), 44 (30), 42 (57).

N-Bencil-N-metil-4-metilbencenosulfonamida (20b):²⁷⁸ Rto. 95%; R_f 0'57 (hexano/acetato de etilo: 2/1); t_r 15'05; p.f. 94-95°C (acetato de etilo); ν (fundido) 1652, 1595 (HC=C), 1340, 1162 (SO); δ_H 2'44 (3H, s, CH₃Ar), 2'57 (3H, s, CH₃N), 4'11 (2H, s, CH₂), 7'30-7'40, 7'72 (7 y 2H, respectivamente, m y d con $J=8'2$, ArH); δ_C 21'45 (CH₃Ar), 34'25 (CH₃N), 54'05 (CH₂), 127'4, 127'75, 128'25, 128'5, 129'65, 134'15, 135'6, 143'4 (ArC); m/z 275 (M^+ , 2%), 155 (12), 121 (11), 120 (100), 119 (24), 118 (75), 92 (17), 91 (100), 77 (13), 65 (45), 51 (13), 42 (63).

N, N-Dibutilmetanosulfonamida (20c):²⁷⁹ Rto. 92%; t_r 9'20; R_f 0'26 (hexano/acetato de etilo: 4/1); ν (film) 1332, 1144 (SO); δ_H 0'94 (6H, t, $J=7'3$, 2xCH₃CH₂), 1'25-1'40, 1'55-1'60 [4 y 4H, respectivamente, 2m, 2x(CH₂)₂CH₃], 2'82 (3H, s, CH₃S), 3'10-3'20 (4H, m, 2xCH₂N); δ_C 13'45 (2xCH₃CH₂), 19'65 (2xCH₂CH₃), 30'6 (2xCH₂CH₂N), 37'8 (CH₃S), 47'35 (2xCH₂N); m/z 208 (M^+ +1, <1%), 208 (M^+ , 4), 164 (39), 122 (100), 108 (30), 57 (31), 56 (13), 44 (38), 43 (21), 42 (40).

N,N-Dibutil-4-metilbencenosulfonamida (20d):²⁸⁰ Rto. 90%; R_f 0'43 (hexano/acetato de etilo: 4/1); t_r 14'77; ν (film) 1339, 1156 (SO); δ_H 0'89 (6H, t, $J=7'3$, 2xCH₃CH₂), 1'20-1'35, 1'45-1'55 [4 y 4H, respectivamente, 2m, 2x(CH₂)₂CH₃], 2'40 (3H, s, CH₃Ar), 3'10 (4H, t, $J=7'6$, 2xCH₂N), 7'28, 7'68 (2 y 2H, respectivamente, 2d, $J=7'6$,

ArH); δ_C 13'55 (2xCH₃CH₂), 19'75 (2xCH₂CH₃), 21'25 (CH₃Ar), 30'65 (2xCH₂CH₂N), 47'85 (2xCH₂N), 126'9, 129'35, 136'95, 142'7 (ArC); m/z 284 (M⁺+1, 1%), 283 (M⁺, 4), 241 (15), 240 (100), 198 (58), 155 (91), 92 (12), 91 (92), 65 (31), 57 (12), 44 (12), 43 (20), 42 (41).

N, N-Dioctilmetanosulfonamida (20f):²⁸¹ Rto. 96%; R_f 0'68 (hexano/acetato de etilo: 2/1); t_r 16'14; ν (film) 1335, 1149 (SO); δ_H 0'88 (6H, t, $J=6'6$, 2xCH₃CH₂), 1'20-1'40, 1'50-1'60 [20 y 4H, respectivamente, 2m, 2x(CH₂)₆CH₃], 2'81 (3H, s, CH₃S), 3'15 (4H, t, $J=7'6$, 2xCH₂N); δ_C 13'9 (2xCH₃CH₂), 22'45 (2C), 26'55 (2C), 28'6 (2C), 29'05 (4C), 31'6 (2C), [2x(CH₂)₆CH₃], 38'0 (CH₃S), 47'7 (2xCH₂N); m/z 319 (M⁺, 1%), 220 (46), 122 (100), 84 (15), 71 (11), 69 (24), 57 (33), 55 (24), 44 (38), 43 (48), 42 (26).

N, N-Di-(2-etilhexil)metanosulfonamida (20g): Rto. 90%; R_f 0'84 (hexano/acetato de etilo: 2/1); t_r 14'85; ν (film) 1377, 1334, 1151 (SO); δ_H 0'85-0'95 (12H, m, 4xCH₃CH₂), 1'20-1'60 [18H, m, 2x(CH₂)₃CH₃, 2xCHCH₂], 2'80 (3H, s, CH₃S), 2'85-3'10 (4H, m, 2xCH₂N); δ_C 10'3 (2C), 13'85 (2C) (4xCH₃), 22'8 (2C), 23'3 (2C), 28'4 (2C), 30'05 (2C) [2x(CH₂)₃CH₃, 2xCH₃CH₂CH], 36'85, 36'9 (2xCH), 37'4 (CH₃S), 52'55, 52'6 (2xCH₂N); m/z 220 (M⁺-99, 26%), 122 (100), 108 (12), 71 (23), 69 (17), 57 (45), 55 (21), 44 (24), 43 (47), 42 (31).

2-Pivaloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (20j):²⁸² Rto. 96%; R_f 0'54 (hexano/acetato de etilo: 2/1); t_r 13'42; p.f. 63-64°C (acetato de etilo); ν (fundido) 3058, 3034 (HC=C), 1622 (C=O); δ_H 1'32 [9H, s, (CH₃)₃C], 2'88, 3'85 (2 y 2H, respectivamente, 2t, $J=5,8$, CH₂CH₂), 4'75 (2H, s, NCH₂Ar), 7'05-7'20 (4H, m, ArH); δ_C 28'2 [(CH₃)₃C], 38'85 [C(CH₃)₃], 38'7 43'3 (CH₂CH₂), 47'3 (NCH₂Ar), 126'2 (2C), 126'4, 128'55, 133'45, 134'25 (ArC), 176'55 (CO); m/z 219 (M⁺+2, 1%), 218 (M⁺+1, 14), 217 (M⁺, 86), 202 (21), 174 (28), 161 (16), 160 (100), 142 (53), 132 (52), 130 (13), 118 (13), 117 (85), 116 (28), 115 (19), 105 (23), 104 (39), 103 (17), 102 (12), 91 (10), 78 (16), 77 (20), 69 (13), 57 (83), 51 (12), 42 (10).

N-Bencil-N-(etoxicarbonil)metil-2,2-dimetilpropanamida (22e): Rto. 50%; R_f 0'35 (hexano/acetato de etilo: 6/1); t_r 14'40; ν (film) 3065, 3030 (HC=C), 1747, 1636 (C=O), 1178, 1028 (C-O); δ_H 1'25 (3H, t, $J=7'1$, CH₃CH₂), 1'35 [9H, s, (CH₃)₃C], 3'90 (2H, s, CH₂C=O), 4'17 (2H, s, CH₂CH₃), 4'82 (2H, s, CH₂Ph), 7'20-7'40 (5H, m, ArH); δ_C 14'0 (CH₃CH₂), 28'3 [(CH₃)₃C], 38'8 [C(CH₃)₃], 48'55 (CH₂C=O), 60'85 (CH₂Ph), 126'9, 127'55, 128'75, 136'45 (ArC), 169'45, 178'4 (2xC=O); m/z 232 (M⁺-51, 3%), 193 (12), 192 (92), 120 (11), 92 (12), 91 (100), 85 (19), 65 (14), 57 (98), 42 (11).

N-Bencil-N-metilacetamida (22j):²⁸³ Rto. 95%; R_f 0'29 (hexano/acetato de etilo: 2/1); t_r 9'80; ν (film) 3089, 3064, 3033 (HC=C), 1698 (C=O); δ_H 2'14 (3H, s, CH₃C=O), 2'90, 2'92 (3H, 2s, CH₃N), 4'51, 4'57 (2H, 2s, CH₂), 7'10-7'40 (5H, m, ArH); δ_C (rotámeros) 21'15, 21'55 (CH₃C=O), 33'45, 35'25 (CH₃N), 50'3, 53'95 (CH₂), 126'05, 127'05, 127'35, 127'7, 128'3, 128'7, 136'3, 137'1 (ArC), 170'5, 170'8 (C=O); m/z 165 (M⁺+2, 1%), 164 (M⁺+1, 12), 163 (M⁺, 100), 162 (15), 120 (67), 106

(97), 92 (14), 91 (82), 79 (15), 77 (14), 72 (20), 65 (36), 63 (10), 51 (21), 44 (89), 43 (89), 42 (76).

6.4. Preparación de los derivados N-Boc protegidos. Procedimiento General.¹⁵³

Sobre una disolución de la correspondiente amina (1 mmol) en acetonitrilo (6 ml) se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (0'34 g, 1'5 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (0'045 g, 0'36 mmol) y se agitó la mezcla durante 12 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida (15 mm de Hg). Se añadió agua (5 ml), se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con HCl 1N y disoluciones saturadas de NaHCO₃ y NaCl y finalmente se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida (15 mm de Hg) obteniéndose los correspondientes productos **14f**, **20e** y **20k**. El rendimiento, los datos físicos y espectroscópicos para el compuesto **14f** se han descrito en el apartado 5.3 de esta parte experimental. Los rendimientos, los datos físicos y espectroscópicos para los compuestos **20e** y **20k** se indican a continuación.

N,N-Dibutilcarbamato de *tert*-butilo (**20e**): Rto. 80%; *R_f* 0'54 (hexano/acetato de etilo: 4/1); *t_r* 9'48; *v* (film) 1696 (C=O), 1156 (CO); δ_{H} 0'90-0'95 (6H, m, 2xCH₂CH₂), 1'20-1'40 (4H, m, 2xCH₂CH₃), 1'45-1'55 [13H, m, 2xCH₂CH₂N, (CH₃)₃C], 3'15 (4H, s ancho, 2xCH₂N); δ_{C} 13'7 (2xCH₃CH₂), 19'9 (2xCH₂CH₃), 28'3 [(CH₃)₃C], 30'5 (2xCH₂CH₂N), 46'6 (2xCH₂N), 78'65 (2xCO), 155'5 (C=O); *m/z* 230 (M⁺+1, 1%), 229 (M⁺, 5), 173 (10), 156 (12), 130 (96), 88 (64), 86 (91), 58 (17), 57 (100), 56 (25), 55 (14), 44 (66), 43 (25), 42 (27) (encontrado M⁺, 229'2042. C₁₃H₂₇NO₂ calculado M, 229'2042).

2-*tert*-Butoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (**20k**): Rto. 90%; *R_f* 0'34 (hexano/acetato de etilo: 2/1); *t_r* 12'83; *v* (film) 3023, 1455 (HC=C), 1695 (C=O); δ_{H} 1'48 [9H, s, (CH₃)₃C], 2'78, 3'61 (2 y 2H, respectivamente, 2t, *J*=5'6, CH₂CH₂N), 4'55 (2H, s, NCH₂Ar), 7'00-7'15 (4H, m, ArH); δ_{C} 28'2 [(CH₃)₃C], 40'4, 41'6, 45'6 (3xCH₂), 79'35 (CO), 125'9 (2C), 126'05, 128'4, 133'4, 134'4 (ArC), 154'55 (CO); *m/z* 177 (M⁺-58, 45%), 176 (M⁺-57, 100), 160 (27), 133 (16), 132 (82), 130 (11), 117 (13), 105 (17), 104 (64), 103 (15), 78 (14), 77 (15), 65 (10), 58 (12), 57 (73), 56 (22), 51 (13), 44 (34).

6.5. Preparación de las amidas **20h**, **20i**, **22a-c**, **22f-h** y **22k**. Procedimiento General.

Sobre una disolución de la correspondiente amina o sulfonamida (1 mmol) en THF seco se añadió una disolución 1'6 M en hexano de *n*-butil-litio (0'75 ml, 1'2 mmol). Después de 30 min, dejando que la temperatura alcanzara 0°C, se enfrió la mezcla a -78°C y se añadió el correspondiente cloruro (bromuro de alilo para **20h**, bromoacetato de etilo para **20i**, cloruro de acetilo para **22a** y **22k**, cloruro de pivaloilo para **22c**, **22f** y **22g** y dicarbonato de di-*tert*-butilo para el compuesto **22h**) (1 mmol), dejando que la temperatura alcanzara 20°C durante 8 h. La mezcla resultante se hidrolizó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x 20 ml). La fase orgánica

se lavó con una disolución saturada de NaHCO_3 (2x20 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida (15 mm de Hg) obteniéndose los correspondientes productos **20** y **22**. Los rendimientos, los datos físicos y espectroscópicos para estos compuestos se indican a continuación.

N-Alil-N-octilmetanosulfonamida (20h): Rto. 55%; R_f 0'56 (hexano/acetato de etilo: 2/1); t_r 13'01; ν (film) 3081, 3012, 1643, 1465 (HC=C), 1333, 1147 (SO); δ_H 0'88 (3H, t, $J=6'4$, CH_3CH_2), 1'20-1'30, 1'55-1'60 [10 y 2H, respectivamente, 2m, $(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$], 2'84 (3H, s, CH_3S), 3'17 (2H, t, $J=7'3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3'84 (2H, d, $J=6'1$, NCH_2CH), 5'20-5'35, 5'75-5'90 (2 y 1H, respectivamente, 2m, $\text{CH}=\text{CH}_2$); δ_C 13'95 (CH_3CH_2), 22'5, 26'5, 28'15, 29'05 (2C), 31'65 [$(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$], 38'95 (CH_3S), 46'95, 49'75 (2x CH_2N), 118'85, 132'8 (HC= CH_2); m/z 232 (M^+-15 , 1%), 188 (67), 124 (36), 70 (71), 69 (12), 68 (15), 67 (11), 57 (15), 56 (26), 55 (100), 53 (10), 44 (15), 43 (39), 42 (31).

N-Bencil-N-(etoxicarbonil)metil-4-metilbencenosulfonamida. (20i): Rto. 60%; R_f 0'58 (hexano/acetato de etilo: 2/1); t_r 17'83; ν (film) 3064, 3030, 1598, 1496 (HC=C), 1748 (C=O), 1341, 1159 (SO); δ_H 1'13 (3H, t, $J=7'1$, CH_3CH_2), 2'43 (3H, s, CH_3Ar), 3'90 (2H, s, CH_2N), 3'99 (2H, c, $J=7'1$, CH_2O), 4'49 (2H, s, CH_2Ph), 7'25-7'35, 7'78 (7 y 2H, respectivamente, m y d, $J=8'2$, ArH); δ_C 13'85 (CH_3CH_2), 21'45 (CH_3Ar), 46'55 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 51'15 (CH_2Ph), 61'0 (CH_2O), 127'35, 128'0, 128'55, 128'6, 129'45, 134'9, 136'85, 143'4 (ArC), 168'55 (C=O); m/z 274 (M^+-73 , 16%), 193 (12), 192 (84), 118 (17), 92 (22), 91 (100), 65 (35).

N-Acetil-N-bencil-4-metilbencenosulfonamida (22a): Rto. 80%; R_f 0'48 (hexano/acetato de etilo: 2/1); t_r 16'54; p.f. 92-93°C (acetato de etilo); ν (fundido) 3089, 3065, 3033, 1597, 1496 (HC=C), 1700 (C=O), 1354, 1167 (SO); δ_H 2'25 (3H, s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 2'39 (3H, s, CH_3Ar), 5'05 (2H, s, CH_2), 7'20-7'40, 7'60 (7 y 2H, respectivamente, m y d, $J=8'5$, ArH); δ_C 21'45 (CH_3Ar), 24'75 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 49'4 (CH_2), 127'6, 127'65, 127'8, 128'5, 129'65, 136'4, 136'6, 144'8 (ArC), 170'2 (C=O); m/z 239 (M^+-64 , 1%), 149 (11), 148 (83), 107 (21), 106 (100), 92 (17), 91 (73), 79 (30), 77 (21), 65 (43), 51 (17), 43 (61).

N-Bencil-N-(2-metilpropanoil)metanosulfonamida (22b): Rto. 90%; R_f 0'56 (hexano/acetato de etilo: 4/1); t_r 12'25; ν (film) 3089, 3064, 3033, 1734 (HC=C), 1698 (C=O), 1387, 1353, 1299, 1164 (SO); δ_H 1'13 (6H, d, $J=6'7$, 2x CH_3CH), 2'85-3'05 (1H, m, CHCH_3), 3'17 (3H, s, CH_3S), 5'01 (2H, s, CH_2), 7'25-7'40 (5H, m, ArH); δ_C 13'9 (2x CH_3CH), 33'6 (CHCH_3), 42'55 (CH_3S), 48'45 (CH_2), 126'65, 127'6, 128'65, 136'35 (ArC), 178'55 (C=O); m/z 184 (M^+-71 , 1%), 176 (58), 107 (13), 106 (100), 104 (11), 91 (65), 79 (18), 78 (12), 77 (18), 71 (44), 65 (24), 51 (16), 43 (85).

N-(2,2-Dimetilpropanoil)-N,4-dimetil-1-bencenosulfonamida (22c): Rto. 50%; R_f 0'47 (hexano/acetato de etilo: 2/1); t_r 13'70; p.f. 104-105°C (acetato de etilo); ν (fundido) 1682 (C=O), 1594, 1451 (HC=C), 1347, 1165 (SO); δ_H 1'27 [9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 2'42 (3H, s, CH_3Ar), 3'47 (3H, s, CH_3N), 7'31, 7'86 (2 y 2H, respectivamente, 2d con

$J=8.4$, ArH); δ_C 21.5 (CH₃Ar), 27.35 [(CH₃)₃C], 34.45 (CH₃N), 41.3 [C(CH₃)₃], 128.3, 129.0, 136.2, 144.15 (ArC), 179.1 (C=O); m/z 254 (M⁺-15, 1%), 186 (10), 155 (52), 98 (92), 92 (22), 91 (86), 65 (49), 58 (15), 57 (100), 56 (16), 42 (65). Anal. calc. para C₁₃H₁₉NO₃: C, 57.97; H, 7.11; N, 5.20; S, 11.90, encontrado: C, 58.50; H, 7.28; N, 5.02; S, 11.47.

N-Bencil-N-(2,2-dimetilpropanoil)metanosulfonamida (22f): Rto. 65%; R_f 0.24 (hexano/acetato de etilo: 4/1); t_r 12.92; p.f. 96-97°C (acetato de etilo); ν (fundido) 3089, 3062, 3033, 1497 (HC=C), 1660 (C=O), 1366, 1342, 1308, 1161 (SO); δ_H 1.35 [9H, s, (CH₃)₃C], 3.02 (3H, s, CH₃S), 5.05 (2H, s, CH₂), 7.25-7.40 (5H, m, ArH); δ_C 28.05 [(CH₃)₃C], 42.25 [C(CH₃)₃], 42.6 (CH₃S), 50.3 (CH₂), 127.0, 127.85, 128.75, 135.95 (ArC), 181.75 (C=O); m/z 214 (M⁺-55, 1%), 190 (44), 106 (40), 91 (68), 85 (12), 79 (12), 78 (10), 77 (13), 65 (19), 58 (17), 57 (100), 51 (12). Anal. calc. para C₁₃H₁₉NO₃S. 1/4 H₂O: C, 57.02; H, 7.18; N, 5.11; S, 11.71, encontrado: C, 56.97; H, 6.90; N, 5.51; S, 12.39.

N-Bencil-N-(2,2-dimetilpropanoil)-4-metilbencenosulfonamida (22g): Rto. 60%; R_f 0.63 (hexano/acetato de etilo: 2/1); t_r 17.07; p.f. 124-125°C (acetato de etilo); ν (fundido) 3057, 3065, 3033, 1596, 1497 (HC=C), 1666 (C=O), 1334, 1309, 1166 (SO); δ_H 1.19 [9H, s, (CH₃)₃C], 2.40 (3H, s, CH₃Ar), 4.94 (2H, s, CH₂), 7.20-7.30, 7.62 (7 y 2H, respectivamente, m y d, $J=8.0$, ArH); δ_C 21.4 (CH₃Ar), 27.75 [(CH₃)₃C], 42.4 [C(CH₃)₃], 50.9 (CH₂), 127.3, 127.5, 128.4, 128.6, 128.95, 135.95, 136.1, 144.05 (ArC), 181.85 (C=O); m/z 260 (M⁺-85, 5%), 190 (38), 174 (29), 155 (15), 107 (10), 106 (65), 92 (33), 91 (100), 77 (11), 65 (38), 57 (84), 51 (11). Anal. calc. para C₁₉H₂₃NO₃S: C, 66.06; H, 6.71; N, 4.05; S, 9.28, encontrado: C, 66.01; H, 6.83; N, 4.06; S, 8.99.

N-Bencil-N-tosilcarbamato de terc-butilo (22h):²⁸⁴ Rto. 75%; R_f 0.64 (hexano/acetato de etilo: 2/1); t_r 16.18; ν (fundido) 3065, 3033, 1598, 1496 (HC=C), 1731 (C=O), 1369, 1356, 1154 (SO); δ_H 1.31 [9H, s, (CH₃)₃C], 2.39 (3H, s, CH₃Ar), 5.05 (2H, s, CH₂), 7.15-7.45, 7.56 (7 y 2H, respectivamente, m y d, $J=8.2$ ArH); δ_C 21.5 (CH₃Ar), 27.75 [(CH₃)₃C], 49.65 (CH₂), 84.35 (CO), 127.55, 127.95, 128.05, 128.4, 129.05, 137.0, 144.0 (ArC), 151.05 (C=O); m/z 196 (M⁺-155, 1%), 107 (18), 106 (100), 92 (24), 91 (63), 79 (34), 77 (23), 65 (39), 51 (20).

N-Acetil-N-bencilmetanosulfonamida (22k): Rto. 95%; R_f 0.29 (hexano/acetato de etilo: 2/1); t_r 12.19; ν (film) 3089, 3064, 3033 (HC=C), 1698 (C=O), 1348, 1161 (SO); δ_H 2.34 (3H, s, CH₃C=O), 3.13 (3H, s, CH₃S), 5.00 (2H, s, CH₂), 7.30-7.40 (5H, m, ArH); δ_C 24.5 (CH₃C=O), 42.45 (CH₃S), 49.1 (CH₂N), 127.15, 127.8, 128.75, 136.05 (ArC), 171.0 (C=O); m/z 184 (M⁺-43, <1%), 148 (53), 107 (12), 106 (100), 104 (12), 91 (30), 79 (35), 78 (11), 77 (22), 65 (19), 51 (22), 43 (85).

6.6. Preparación de los compuestos 14c y 22d. Procedimiento General.¹⁵²

Sobre una mezcla de la correspondiente amida (la cual se preparó a partir de la correspondiente amina y el cloruro de ácido correspondiente), NaOH finamente

dividido (2 g, 50 mmol), K_2CO_3 (2 g, 18'86 mmol), hidrógenosulfato de tetrabutilamonio (0'35 g, 1mmol) en tolueno (10 ml) a una temperatura comprendida entre 40 y 50°C, se añadió ioduro de metilo o bromuro de alilo (13 mmol) en tolueno (20 ml). La adición se completó en un intervalo aproximado de una hora, transcurrida la cual se calentó a reflujo durante 24 horas más. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celita. El filtrado se lavó con agua (3x20 ml) hasta pH neutro y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida (15 mm de Hg) obteniéndose los correspondientes productos **14c**, y **22d**. El rendimiento, los datos físicos y espectroscópicos para el compuesto **14c** ya se han descrito en el apartado 5.2. de esta parte experimental. El rendimiento, los datos físicos y espectroscópicos el compuesto **22d** se detallan a continuación.

N-Alil-N-bencil-2,2-dimetilpropanamida (22d): Rto. 82%; R_f 0'69 (hexano/acetato de etilo: 2/1); t_r 12'9; ν (film) 3085, 3065 (HC=C), 1634 (C=O); δ_H 1'32 [9H, s, $(CH_3)_3C$], 3'90-4'00 (2H, m, CH_2CH), 4'64 (2H, s, CH_2Ph), 5'05-5'25 (2H, m, $CH_2=C$), 5'65-5'85 (1H, m, $CH=CH_2$), 7'10-7'40 (5H, m, ArH); δ_C 28'6 [$(CH_3)_3C$], 39'0 [$C(CH_3)_3$], 49'15 ($CH_2CH=C$), 60'3 (CH_2Ph), 117'3, 127'05, 127'15, 128'5, 133'25, 137'5 (Ph, HC= CH_2), 177'65 (CO); m/z 231 (M^+ , 1%), 190 (26), 106 (12), 92 (11), 91 (100), 57 (82), 41 (38) (encontrado M^+ , 231'1627. $C_{15}H_{21}NO$ calculado, 231'1623).

6.7. Preparación de *N-bencil-N-metilformamida (22i)*.^{285b}

Sobre una disolución de anhídrido acético y fórmico [el cual se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la literatura^{285a} a partir de una mezcla de formiato de sodio (15 mmol) en éter seco (10 ml) y cloruro de acetilo (1'25 ml, 17'4 mmol) agitada a temperatura ambiente durante 12 h] se añadió *N-bencil-N-metilamina* durante un periodo de 5 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Entonces se añadió agua (5 ml) y la mezcla resultante se extrajo con éter (2x20 ml), la fase orgánica se lavó con agua (2x10 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida (15 mm de Hg) y el residuo resultante se purificó mediante columna cromatográfica (gel de sílice; hexano/acetato de etilo) obteniéndose el correspondiente producto **22i**. El rendimiento, los datos físicos y espectroscópicos para este compuesto se indican a continuación. Rto. 50%; R_f 0'15 (hexano/acetato de etilo: 1/1); t_r 9'68; ν (film) 3087, 3063, 3029, 1496 (HC=C), 1671 (C=O); δ_H (rotámeros) 2'78, 2'84 (3H, 2s, CH_3), 4'39, 4'52 (2H, 2s, CH_2), 7'15-7'40 (5H, m, ArH), 8'16, 8'28 (1H, 2s, CHO); δ_C (rotámeros) 29'4, 34'0 (CH_3), 47'7, 53'4 (CH_2), 127'3, 127'6, 128'05, 128'15, 128'6, 128'8, 135'65, 135'95 (ArC), 162'55, 162'7 (CHO); m/z 151 ($M^+ + 2$, 1%), 150 ($M^+ + 1$, 15), 149 (M^+ , 100), 148 (50), 134 (15), 120 (11), 107 (11), 106 (37), 92 (23), 91 (76), 79 (42), 77 (18), 65 (37), 63 (13), 51 (25), 50 (11), 44 (37), 43 (11), 42 (52), 41 (12).

6.8. *Litiación catalizada por naftaleno de los compuestos 14, 16, 18, 20 y 22. Aislamiento de los productos 17, 19, 21, 23, 5f y 18g.*

Sobre una suspensión verde de litio en polvo (100 mg, 14 mmol), y naftaleno (10 mg, 0,08 mmol) en THF (5 ml) se añadió lentamente (*ca.* 10 min) una disolución del correspondiente sustrato en THF (2 ml) a -78, -30, 0 ó 20°C (ver Tablas 8, 9 10 y 11). La agitación continuó durante varias horas (ver Tablas 8, 9 10 y 11). La mezcla resultante se hidrolizó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). El fenol (17a), se aisló por extracción básica/ácida y las aminas 19a-d por extracción ácida/básica, en ambos casos utilizando HCl 2N y NaOH 2N. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida (15 mm de Hg) obteniéndose los correspondientes productos del título. Los rendimientos obtenidos para estos compuestos se incluyen en texto y en las Tablas 8, 9, 10 y 11. Los alcoholes y aminas 17 y 19 así como los compuestos 21a-d y 21g fueron caracterizados por comparación de sus datos físicos y espectroscópicos con los de muestras auténticas comercialmente asequibles. Los datos físicos y espectroscópicos para el compuesto 18g se han descrito en el apartado 6.3 de esta parte experimental. A continuación se dan los datos físicos y espectroscópicos para los compuestos restantes.

N-Octilmetanosulfonamida (21e):²⁸⁶ R_f 0'28 (hexano/acetato de etilo: 2/1); t_r 11'88; ν (film) 3291 (NH), 1321, 1152 (SO); δ_H 0'88 (3H, t, $J=6'4$, CH₃CH₂), 1'15-1'60 [12H, m, (CH₂)₆CH₃], 2'95 (3H, s, CH₃S), 3'12 (2H, t, $J=7'0$, CH₂N); δ_C 14'0 (CH₃CH₂), 22'55, 26'5, 29'05, 29'1, 30'05, 31'65 [(CH₂)₆CH₃], 40'1 (CH₃S), 43'25 (CH₂N); m/z 128 (M⁺-79, 13%), 108 (100), 95 (21), 84 (12), 79 (12), 70 (13), 69 (24), 57 (11), 56 (16), 55 (23), 43 (25), 42 (13).

2-Bencilaminoacetato de etilo (21f): R_f 0'18 (hexano/acetato de etilo: 2/1); t_r 9'50; ν (film) 3362 (NH), 3067, 3025 (HC=C), 1683 (C=O), 1021 (CO); δ_H 1'27 (3H, t, $J=7'2$, CH₃), 2'50 (1H, s ancho, NH), 3'42 (2H, s, CH₂C=O), 3'81 (2H, s, CH₂Ph), 4'19 (2H, c, $J=7'2$, CH₂O), 7'25-7'35 (5H, m, ArH); δ_C 14'2 (CH₃), 49'85, 53'15 (2xCH₂N), 60'8 (CH₂O), 127'25, 128'35, 128'45, 139'05 (ArC), 172'2 (C=O); m/z 193 (M⁺, 1%), 120 (28), 106 (25), 91 (100), 65 (15) (encontrado M⁺-1, 192'1026. C₁₁H₁₄NO₂ calculado, 192'1024).

N-Bencilacetamida (23a):²⁸⁷ R_f 0'13 (hexano/acetato de etilo: 2/1); t_r 10'65; p.f. 54-55 °C (acetato de etilo); ν (fundido) 3296 (NH), 3063, 3030, 1555 (HC=C), 1645 (C=O); δ_H 2'00 (3H, s, CH₃), 4'41 (2H, d, $J=5'8$, CH₂), 5'94 (1H, ancho s, NH), 7'05-7'40 (5H, m, ArH); δ_C 20'95 (CH₃), 43'55 (CH₂), 127'65, 128'55, 129'7, 138'15 (ArC), 170'05 (C=O); m/z 151 (M⁺+2, <1%), 150 (M⁺+1, 8), 149 (M⁺, 72), 107 (22), 106 (100), 91 (41), 79 (29), 77 (23), 65 (17), 51 (24), 50 (10), 43 (70).

N-Bencil-2-metilpropanamida (23b):²⁸⁸ R_f 0'22 (hexano/acetato de etilo: 2/1); t_r 10'17; p.f. 75-76°C (acetato de etilo); ν (fundido) 3286 (NH), 3066, 3033, 1543, 1456 (HC=C), 1641 (C=O); δ_H 1'17 (6H, d, $J=7'0$, 2xCH₃), 2'30-2'45 (1H, m, CHCH₃), 4'41 (2H, d, $J=5'8$, CH₂), 5'97 (1H, ancho s, NH), 7'20-7'35 (5H, m, ArH); δ_C 19'4

(2xCH₃), 32'25 (CHCH₃), 43'05 (CH₂), 127'05, 127'35, 128'35, 138'5 (ArC), 176'95 (C=O); *m/z* 178 (M⁺+1, 5%), 177 (M⁺, 37), 107 (13), 106 (21), 92 (20), 91 (100), 65 (16), 43 (52).

N,2,2-*Trimetilpropanamida* (**23c**):²⁸³ *R*_f 0'53 (hexano/acetato de etilo 2/1); *t*_r 4'27; p.f. 49-50°C (acetato de etilo); *v* (fundido) 3333 (NH), 1636 (C=O); δ_H 1'20 [9H, s, (CH₃)₃C], 4'20 (3H, d, *J*=4'9, CH₃N), 5'75 (1H, s ancho, NH); δ_C 26'4 [(CH₃)₃C], 27'5 [C(CH₃)₃], 38'5 (CH₃N), 179'1 (C=O); *m/z* 116 (M⁺+1, 1%), 115 (M⁺, 15), 73 (12), 60 (35), 58 (58), 57 (100), 56 (10), 41 (65).

N-*Alil*-2,2-*dimetilpropanamida* (**23d**):²⁸⁹ *t*_r 6'09; *R*_f 0'28 (hexano/acetato de etilo: 2/1); *v* (film) 3344 (NH), 3082, 1532 (HC=C), 1641 (C=O); δ_H 1'22, 1'23 [9H, 2s, (CH₃)₃C], 3'85-3'95 (2H, m, CH₂N), 5'10-5'25 (2H, m, CH₂=C), 5'75-5'95 (1H, m, CH=CH₂); δ_C 27'4 [(CH₃)₃C], 38'45 [C(CH₃)₃], 41'65 (CH₂), 115'65, 134'4 (HC=CH₂), 178'1 (C=O); *m/z* 142 (M⁺+1, <1%), 141 (M⁺, 6), 84 (13), 81 (10), 57 (100), 56 (14), 55 (10).

N-*Bencil*-2,2-*dimetilpropanamida* (**23e**):²⁹⁰ *R*_f 0'77 (hexano/acetato de etilo: 2/1); *t*_r 10'88; *v* (film) 3080 (NH), 3086, 3062, 3029, 1480 (HC=C), 1628 (C=O); δ_H 1'23 [9H, s, (CH₃)₃C], 4'43 (2H, d, *J*=5'5, CH₂), 5'91 (1H, s ancho, NH), 7'20-7'40 (5H, m, ArH); δ_C 27'3 [(CH₃)₃C], 38'55 [C(CH₃)₃], 60'25 (CH₂), 127'2, 127'45, 128'5, 138'55 (ArC), 178'25 (C=O); *m/z* 193 (M⁺+2, <1%), 192 (M⁺+1, 7), 191 (M⁺, 47), 106 (12), 92 (31), 91 (100), 65 (21), 57 (91), 51 (11).

N-*Metilcarbamato de terc-butilo* (**23f**):²⁹¹ *R*_f 0'54 (hexano/acetato de etilo: 2/1); *t*_r 4'20; *v* (film) 3353 (NH), 1698 (C=O), 1174 (CO); δ_H 1'44 [9H, s, (CH₃)₃C], 2'73 (3H, d, *J*=5'2, CH₃N), 4'51 (1H, s ancho, NH); δ_C 28'15 [(CH₃)₃C], 53'2 (CH₃N), 78'65 (CO), 156'55 (C=O); *m/z* 116 (M⁺-15, 2%), 76 (93), 59 (94), 58 (54), 57 (100), 56 (44), 55 (21), 44 (31), 43 (35), 42 (13).

N-*Bencilcarbamato de terc-butilo* (**23g**):²⁹² *R*_f 0'78 (hexano/acetato de etilo: 2/1); *t*_r 10'61; *v* (film) 3350 (NH), 3083, 3055, 3014 (HC=C), 1701 (C=O); δ_H 1'46 [9H, s, (CH₃)₃C], 4'25-4'35 (2H, m, CH₂), 4'87 (1H, s ancho, NH), 7'05-7'40 (5H, m, ArH); δ_C 28'3 [(CH₃)₃C], 44'55 (CH₂), 79'35 (CO), 127'15, 128'45, 129'7, 138'85 (ArC), 155'84 (C=O); *m/z* 152 (M⁺-55, 5%), 151 (44), 150 (57), 107 (13), 106 (48), 105 (16), 91 (58), 79 (21), 77 (17), 65 (14), 59 (33), 57 (100), 56 (29), 55 (13), 51 (21), 50 (11), 44 (47).

N'-*Metil*-*N,N*-*diisopropilurea* (**23h**):²⁹³ *R*_f 0'32 (hexano/acetato de etilo: 4/1); *t*_r 8'17; p.f. 88-89°C (acetato de etilo); *v* (fundido) 3318 (NH), 1626 (C=O); δ_H 1'22, 1'25 [6 y 6H, respectivamente, 2s, 2x(CH₃)₂C], 2'17 (1H, s, NH), 2'80 (3H, d, *J*=4'9, CH₃N), 3'75-3'95 (2H, m, 2xCH); δ_C 21'35 [2x(CH₃)₂C], 27'25 (CH₃N), 45'0 (2xCH), 157'95 (C=O); *m/z* 159 (M⁺+1, 1%), 158 (M⁺, 10), 143 (15), 86 (75), 58 (45), 44 (100), 43 (39), 42 (23), 41 (25).

III.II. PARTE EXPERIMENTAL DEL CAPITULO II

1. Preparación de organolíticos α -funcionalizados a partir de α -amino y α -amidossulfonas.1.1. Preparación de α -aminometil y α -amidometilsulfonas **24** y **26**. Procedimiento General.¹⁸¹

Sobre una disolución de *p*-toluensulfonato de sodio (4'09 g, 20 mmol), formaldehído (disolución comercial en agua al 37%, 2'97 ml, 22 mmol) y el compuesto nitrogenado correspondiente (20 mmol) en agua (20 ml) [en el caso del compuesto **26a** se añadió además MeOH (9 ml) y en el caso del compuesto **24** se utilizó MeOH en lugar de agua] se añadió una disolución concentrada de ácido fórmico al 85% (5 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 5 h (en el caso del carbamato **26a** la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 24 h). Después de enfriar la reacción, las α -amino o α -amino sulfonas precipitaron en forma de cristalina y los cristales se filtraron, se lavaron con 15 ml de agua y 15 ml de éter y se secaron a vacío (0'1 mm de Hg), obteniéndose los compuestos del título prácticamente puros. Los rendimientos, los datos físicos y espectroscópicos se detallan a continuación.

N-Metil-*N*-tosilmetilaminilina (**24**).^{181c} Rto. 70%; R_f (hexano/acetato de etilo: 6/1); p.f. 91-92 °C (MeOH); ν (KBr) 3067, 3043, 1599, 1509 (C=C), 1316, 1269, 1135 (SO₂); δ_H 2'36 (3H, s, CH₃Ar), 2'94 (3H, s, CH₃N), 4'71 (2H, s, CH₂), 6'60-6'75, 7'05-7'25, 7'65-7'75 (3, 3 y 3H, respectivamente, 3m, ArH); δ_C 21'4 (CH₃Ar), 39'1 (CH₃N), 79'9 (CH₂), 112'9, 118'7, 128'7, 128'8, 129'7, 135'5, 144'8, 146'7 (ArC); m/z 275 (M⁺, 1%), 121 (12), 120 (100), 105 (13), 91 (12), 77 (13).

N-(Metil)-*N*-(tosilmetil)carbamato de terc-butilo (**26a**): Rto. 65%; R_f 0'49 (hexano/acetato de etilo: 2/1); p.f. 102-103°C (hexano/acetato de etilo); ν (KBr) 1686 (C=O), 1321, 1292, 1147 (SO₂); δ_H 1'11, 1'24 [18H, 2s, 2x(CH₃)₃C], 2'41, 2'45 (6H, 2s, 2xCH₃Ar), 3'89 (6H, s, 2xCH₃N), 4'61, 4'63 (4H, 2s, 2xCH₂S), 7'25-7'40, 7'75-7'80 (8H, 2m, 2xArH); δ_C 21'4 (2xCH₃Ar), 27'5, 27'8 [2x(CH₃)₃C], 35'2, 35'6 (2xCH₃N), 69'3, 70'2 (2xCH₂S), 80'9, 81'0 [2xC(CH₃)₃], 128'8, 128'9, 129'6, 129'9, 134'3, 134'6, 144'8, 145'1 (ArC), 153'4, 154'3 (2xC=O); m/z 299 (M⁺, <1%), 144 (24), 139 (11), 91 (14), 57 (100), 44 (53), 41 (16). Anal. calc. para C₁₄H₂₁NO₄S: C, 56'17; H, 4'68; N, 7'07; S, 10'71, encontrado: C, 56'66; H, 4'77; N, 7'22; S, 10'61.

l-(Tosilmetil)-2-pirrolidinona (**26b**): Rto. 60%; R_f (hexano/acetato de etilo: 2/1); p.f. 117-118°C (hexano/acetato de etilo); ν (KBr) 1692 (C=O), 1319, 1312, 1289, 1140 (SO₂); δ_H 2'04 (2H, c, $J=7'0$, CH₂CH₂CO), 2'22 (2H, t, $J=7'0$, CH₂CO), 2'44 (3H, s, CH₃Ar), 3'72 (2H, t, $J=7'0$, CH₂CH₂N), 4'65 (2H, s, CH₂S), 7'35, 7'76 (2 y 2H, respectivamente, 2d, $J=8'2$, ArH); δ_C 18'1 (CH₂CH₂CO), 21'6 (CH₃Ar), 29'7 (CH₂CO), 47'4 (CH₂CH₂N), 63'8 (CH₂S), 128'5, 129'8, 134'0, 145'3 (ArC), 174'7 (C=O); m/z 253 (M⁺, <1%), 98 (100), 70 (20), 41 (13). Anal. calc. para C₁₂H₁₅NO₃S:

C, 56'90; H, 5'97; N, 5'53; S, 12'66, encontrado: C, 57'06; H, 5'57; N, 6'02; S, 12'49.

1.2. *Litiación catalizada por naftaleno de N-metil-N-(tosilmetil)anilina (24) y de las α -amidometilsulfonas 26. Aislamiento de los compuestos 25 y 27. Procedimiento General.*

Sobre una disolución verde de litio en polvo (100 mg, 14 mmol) y naftaleno (10 mg, 0'08 mmol) en THF (5 ml), se añadió lentamente (*ca.* 10 min) una disolución del correspondiente sustrato **24** ó **26** (1 mmol) y el electrófilo (1'2 mmol) en THF (2 ml) a una temperatura de -78 °C bajo atmósfera de argón. La agitación se mantuvo durante 2 h permitiendo que la temperatura alcanzara 0°C para el compuesto **24**; para el compuesto **26b**, se dejó que la temperatura alcanzara 20°C durante toda la noche; para el compuesto **26a** se agitó la mezcla durante 2 h a -78°C. La mezcla resultante se hidrolizó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se evaporaron los disolventes a presión reducida (15 mm de Hg) y el residuo obtenido se purificó mediante columna cromatográfica (gel de sílice o alúmina neutra para los derivados obtenidos a partir de **26a**, hexano/acetato de etilo) obteniendo los compuestos **25** y **27**, con los rendimientos que se indican en las Tablas 12 y 13. Los datos físicos y espectroscópicos para estos compuestos se detallan a continuación.

3,3-Dimetil-1-(N-metilnilino)-2-butanol (25a): R_f 0'49 (hexano/acetato de etilo: 6/1); t_r 11'81; ν (film) 3417 (OH), 3101, 3063, 3018, 1600, 1506 (C=C); δ_H 1'00 [9H, s, (CH₃)₃C], 2'92 (4H, s, CH₃N, OH), 3'23, 3'34 (1y 1H, respectivamente, 2dd, $J=14'2$, 10'4 y 14'2, 3'0, respectivamente, CH₂), 3'58 (1H, dd, $J=10'4$, 3'0, CHO), 6'75-6'85, 7'20-7'30 (2 y 3H, respectivamente, 2m, ArH); δ_C 25'7 [(CH₃)₃C], 33'8 [C(CH₃)], 39'1 (CH₃N), 56'5 (CH₂), 75'8 (CO), 114'0, 117'8, 129'1, 151'0 (ArC); m/z 208 (M⁺+1, 4%), 207 (M⁺, 25), 150 (11), 121 (35), 120 (100), 107 (10), 106 (12), 105 (14), 104 (15), 77 (27), 57 (12), 51 (12), 42 (13) (encontrado M⁺, 207'1621. C₁₃H₂₁NO calculado 207'1623).

*1-Fenil-2-(N-metilnilino)etanol (25b):*²⁹⁴ R_f 0'27 (hexano/acetato de etilo: 6/1); t_r 14'19; ν (film) 3417 (OH), 3099, 3061, 3027, 1599, 1506 (HC=C); δ_H 2'52 (1H, s ancho, OH), 2'94 (3H, s, CH₃), 3'43 (1 y 1H, respectivamente, 2dd, $J=14'6$, 4'6 y 14'6, 8'6, CH₂), 5'00 (1H, dd, $J=8'6$, 4'6, CHO), 6'75-6'85, 7'20-7'45 (3 y 7H, respectivamente, 2m, ArH); δ_C 39'4 (CH₃N), 62'0 (CH₂), 71'7 (CO), 113'3, 117'6, 125'9, 127'8, 128'8, 129'2, 141'9, 149'9 (ArC); m/z 228 (M⁺+1, 1%), 227 (M⁺, 5), 209 (10), 121 (14), 120 (100), 106 (13), 105 (16), 104 (11), 77 (30), 51 (16), 42 (15).

2-Etil-1-(N-metilnilino)-2-butanol (25c): R_f 0'35 (hexano/acetato de etilo: 6/1); t_r 12'19; ν (film) 3458 (OH), 3097, 3066, 3040, 1674, 1600, 1506 (HC=C); δ_H 0'94 (6H, t, $J=7'6$, 2xCH₃CH₂), 1'58 (4H, c, $J=7'6$, 2xCH₂CH₃), 1'74 (1H, s ancho, OH), 2'99 (3H, s, CH₃N), 3'30 (2H, s, CH₂N), 6'70-6'75, 6'85-6'90, 7'20-7'25 (5H, 3m, ArH); δ_C 7'8 (2xCH₃CH₂), 29'2 (2xCH₂CH₃), 41'1 (CH₃N), 61'3 (CH₂N), 76'2 (CO), 112'9, 117'1, 129'0, 151'5 (ArC); m/z 208 (M⁺+1, 2%), 207 (M⁺, 9), 121 (25), 120

(100), 107 (11), 77 (20), 57 (13), 44 (17), 43 (16), 42 (13) (encontrado M^+ , 207⁺1621. $C_{13}H_{21}NO$ calculado 207⁺1623).

2,4-Dimetil-3-(*N*-metilnilinometil)-3-pentanol (25d): R_f 0'57 (hexano/acetato de etilo: 6/1); t_r 12'57; ν (film) 3515 (OH), 3061, 1600, 1505 (C=C); δ_H 0'99 (6H, d, $J=7'0$, $2xCH_3C$), 1'05 (6H, d, $J=6'7$, $2xCH_3C$), 1'85-2'10 (2H, m, $2xCHCH_3$), 2'95 (3H, s, CH_3N), 3'37 (2H, s, CH_2), 6'75-6'80, 6'90-6'95, 7'20-7'30 (5H, 3m, ArH); δ_C 17'5, 17'7, 18'2, 18'3 ($4xCH_3C$), 33'7 (CH_3N), 42'0 ($2xCH_2$), 57'0 (CH_2), 77'3 (CO), 114'2, 117'7, 128'9, 152'1 (ArC); m/z 236 (M^++1 , 1%), 235 (M^+ , 3), 121 (27), 120 (100), 77 (12), 43 (28) (encontrado M^+ , 235⁺1937. $C_{15}H_{25}NO_2$ calculado 235⁺1936)

1-(*N*-metilnilino)metil-1-ciclohexanol (25e): R_f 0'37 (hexano/acetato de etilo: 6/1); t_r 13'17; ν (film) 3441 (OH), 3099, 3060, 3022, 1599, 1505 (C=C); δ_H 1'20-1'75 [11H, m, (CH_2)₅, OH], 3'00 (3H, s, CH_3), 3'27 (2H, s, CH_2N), 6'70-6'75, 6'85-6'90, 7'20-7'25 (1, 2 y 2H, respectivamente, 3m, ArH); δ_C 21'7, 25'8, 36'0 [(CH_2)₅], 41'3 (CH_3), 64'5 (CH_2N), 73'1 (CO), 112'8, 116'9, 129'0, 151'2 (ArC); m/z 220 (M^++1 , 4%), 219 (M^+ , 23), 121 (54), 120 (100), 107 (14), 106 (14), 104 (15), 91 (11), 77 (28), 55 (14), 51 (12), 44 (13), 42 (19).

2-Fenil-1-(*N*-metilnilino)-2-propanol (25f):²⁹⁵ R_f 0'34 (hexano/acetato de etilo: 6/1); t_r 14'50; ν (film) 3461 (OH), 3058, 3024, 1598, 1505 (C=C); δ_H 1'62 (3H, s, CH_3C), 2'65 (4H, s, CH_3N , OH), 3'51, 3'60 (2H, 2d, $J=14'6$, CH_2), 6'70-6'90, 7'15-7'50 (10H, 2m, ArH); δ_C 27'9 (CH_3C), 40'1 (CH_3N), 66'1 (CH_2), 75'1 (CO), 113'1, 117'5, 124'9, 126'8, 128'2, 129'0, 146'8, 151'2 (ArC); m/z 242 (M^++1 , <1%), 241 (M^+ , 2), 121 (10), 120 (100), 77 (17), 43 (22), 42 (11).

***N*-(3,3-Dimetil-2-hidroxibutilo)-*N*-metilcarbamato de terc-butilo (27a):** R_f 0'45 (hexano/acetato de etilo: 4/1); t_r 10'17; ν (film) 3477 (OH), 1681 (C=O), 1147 (CO); δ_H 0'93 [s, 9H, (CH_3)₃CCH], 1'46 [s, 9H, (CH_3)₃CO], 2'91 (3H, s, CH_3N), 3'10 (1H, s, OH), 3'40-3'55 (3H, m, CH_2N , CH); δ_C 25'5, 28'3 [$2x(CH_3)_3C$], 34'1 [$2x(CH_3)_3C$], 35'5 (CH_3N), 51'5 (CH_2), 78'4 (CHO), 80'0 [(CH_3)₃CO], 158'1 (C=O); m/z 158 (M^+-Bu^+O , 1%), 118 (12), 90 (22), 89 (46), 88 (25), 74 (11), 57 (79), 56 (11), 45 (14), 44 (100), 43 (16), 42 (12).

***N*-(2-Hidroxi-2-feniletil)-*N*-metilcarbamato de terc-butilo (27b):**²⁹⁶ R_f 0'30 (acetato de etilo); t_r 13'10; ν (film) 3420 (OH), 1694 (C=O), 1172 (CO); δ_H 1'47 [9H, s, (CH_3)₃C], 2'75-2'90 (3H, s ancho, CH_3N), 3'40-3'55 (2H, s ancho, CH_2), 4'20 (1H, s ancho, CHO), 4'92 (1H, s ancho, OH), 7'25-7'40 (5H, m, ArH); δ_C 28'3 [(CH_3)₃C], 36'3 (CH_3N), 57'5 (CH_2), 73'6 (CHO), 80'2 [(CH_3)₃C], 125'7, 127'4, 128'3, 142'2 (ArC), 158'0 (C=O); m/z 195 (M^+-56 , 2%), 144 (11), 107 (30), 90 (12), 89 (15), 79 (16), 77 (16), 57 (70), 56 (14), 45 (12), 44 (100), 43 (23), 42 (22).

***N*-(2-Etil-2-hidroxibutil)-*N*-metilcarbamato de terc-butilo (27c):** R_f 0'43 (hexano/acetato de etilo: 4/1); t_r 10'44; ν (film) 3429 (OH), 1675 (C=O), 1162 (CO); δ_H 0'89 (6H, t, $J=7'5$, $2xCH_2CH_2$), 1'47 [9H, s, (CH_3)₃C], 1'40-1'55 (4H, m, $2xCH_2CH_2$), 1'50 (1H, s ancho, OH), 2'95 (3H, s, CH_3N), 3'26 (2H, s, CH_2N); δ_C 7'75

($2xCH_3CH_2$), 28'3 [(CH₃)₃C], 29'0 ($2xCH_2CH_3$), 37'9 (CH₃N), 57'2 (CH₂N), 76'0 (CHO), 80'2 [(CH₃)₃C], 158'4 (C=O); m/z 175 (M^+ -56, 1%), 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).

N-(1-Hidroxiciclopentilmetil)-*N*-metilcarbamato de terc-butilo (27d): R_f 0'27 (hexano/acetato de etilo: 4/1); t_r 11'03; ν (film) 3451 (OH), 1698, 1673 (C=O), 1157 (CO); δ_H 1'47 [9H, s, (CH₃)₃C], 1'45-1'70, 1'75-1'90 [4 y 4H, respectivamente, 2m, (CH₂)₄], 2'97 (3H, s, CH₃N), 3'37 (2H, s, CH₂N), 3'74 (1H, s ancho, OH); δ_C 23'4, 38'1 [(CH₂)₄], 28'3 [(CH₃)₃C], 37'5 (CH₃N), 58'2 (CH₂N), 80'1 [(CH₃)₃C], 83'5 (CHO), 158'1 (C=O); m/z 173 (M^+ -56, 2%), 90 (36), 89 (92), 88 (42), 85 (53), 67 (26), 57 (88), 56 (14), 55 (18), 46 (11), 45 (69), 44 (100), 43 (39), 42 (36), 41 (78).

N-(2-Hidroxil-2-fenilpropil)-*N*-metilcarbamato de terc-butilo (27e): R_f 0'41 (hexano/acetato de etilo: 4/1); t_r 14'04; ν (film) 3435 (OH), 1694 (C=O), 1163 (CO); δ_H 1'45 [9H, s, (CH₃)₃C], 1'55 (3H, s, CH₃COH), 2'55-2'80 (3H, m, CH₃N), 3'31, 3'67 (2H, 2d, $J=14'7$, CH₂), 5'15 (1H, s, OH), 7'25-7'50 (5H, m, ArH); δ_C 27'2 (CH₃COH), 28'2 [(CH₃)₃C], 37'5 (CH₃N), 61'9 (CH₂), 75'8 (CHO), 80'4 [(CH₃)₃C], 125'2, 126'5, 127'9, 146'2 (ArC), 158'6 (C=O); m/z 209 (M^+ -56, 1%), 121 (36), 105 (10), 90 (12), 89 (16), 77 (16), 77 (12), 57 (52), 56 (16), 45 (16), 44 (100), 43 (89), 42 (30).

N-Metil-*N*-trimetilsililmetilcarbamato de terc butilo (27f): R_f 0'81 (hexano/acetato de etilo: 4/1); t_r 7'90; ν (film) 1696 (C=O), 1249 (SiC), 1173 (CO); δ_H 0'90 [9H, s, (CH₃)₃Si], 1'58 [9H, s, (CH₃)₃C], 2'89 (2H, s, CH₂), 2'98 (3H, s, CH₃N); δ_C -1'7 [(CH₃)₃Si], 28'4 [(CH₃)₃C], 36'4 (CH₃N), 40'1 (CH₂N), 78'9 [(CH₃)₃C], 155'7 (C=O); m/z 162 (M^+ -56, 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).

1-(2'-Etil-2'-hidroxibutil)-2-pirrolidinona (27g): R_f 0'50 (acetato de etilo); t_r 10'40; ν 3435 (OH), 1668 (C=O); δ_H 0'92, 0'93 (6H, 2t, $J=7'3$, $2xCH_3$), 1'20-1'35, 1'40-1'50, 1'60-1'85 (1, 2 y 3H, respectivamente, 3m, $2xCH_2CH_3$, CH₂CH₂N), 2'73 (2H, t, $J=9'8$, CH₂C=O), 2'86 (2H, s, NCH₂CO), 3'20-3'35 (2H, m, CH₂CH₂N), 4'62 (1H, s, OH); δ_C 7'3, 7'6 ($2xCH_3$), 20'5 (CH₂CH₂N), 28'5, 29'2, 29'5 (CH₂CH₃, CH₂C=O), 47'2, 47'4 ($2xCH_2N$), 177'1 (C=O); m/z 167 (M^+ -18, 30%), 156 (100), 100 (28), 99 (99), 98 (85), 81 (10), 69 (13), 58 (11), 57 (75), 56 (12), 55 (24), 45 (22), 44 (70), 43 (60), 42 (42).

1-(1'-Hidroxiciclohexilmetil)-2-pirrolidinona (27h): R_f 0'36 (acetato de etilo); t_r 12'57; ν (film) 3415 (OH), 1668 (C=O); δ_H 1'05-1'85 (12H, m, CH₂CH₂N), 2'00-2'20 (1H, m, $1xCH_2C=O$), 2'85 (1H, t, $J=9'8$, $1xCH_2C=O$), 2'85 (2H, s, CH₂NC=O), 3'25-3'35 (2H, m, CH₂CH₂N), 4'50 (1H, s, OH); δ_C 20'8, 21'1, 21'2, 25'8, 29'5, 31'4, 36'0 [(CH₂)₅, CH₂CH₂N], 47'5, 51'0 (CH₂N), 72'2 (COH), 176'2 (C=O); m/z 197 (M^+ , 3%), 179 (27), 154 (21), 141 (13), 99 (100), 98 (62), 55 (12), 44 (12), 42 (12) (encontrado M^+ , 197'1413. C₁₁H₁₉NO₂ calculado 197'1416).

1.3. *Hidrólisis de los hidroxycarbamatos 27b y 27e. Aislamiento de los compuestos 29. Método A.*¹⁸³

Una disolución del correspondiente carbamato (1mmol) en acetato de etilo saturado con ácido clorhídrico (10 ml) se agitó a 20°C durante 2 h. La mezcla resultante se basificó con una disolución de NaOH 3M y se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y los disolventes se evaporaron a presión reducida (15 mm de Hg) obteniendo los productos **29** prácticamente puros (>95% por ¹H-RMN 300 MHz). *Método B:*¹⁸⁴ Una disolución del carbamato correspondiente (1 mmol), ácido trifluoroacético (4 mmol) in CH₂Cl₂ (2 ml) se agitó a una temperatura de 20 °C durante 12 h. La mezcla resultante se basificó con una disolución de NaOH 3M y se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y los disolventes se evaporaron a presión reducida (15 mm de Hg) obteniendo los productos **29** prácticamente puros (>95% por ¹H-RMN 300 MHz). Los rendimientos obtenidos se muestran en la Tabla 14. Los datos físicos y espectroscópicos se detallan a continuación.

*2-(Metilamino)-1-feniletanol (29a).*²⁹⁶ *R*_f 0'32 (CH₂Cl₂/MeOH: 4/1); *t*_r 9'39; *v* (film) 3318 (OH), 3084, 3061, 3028, 1629 (C=C); *δ*_H 2'40 (3H, s, CH₃), 2'65-2'80 (2H, m, CH₂), 3'32 (2H, s ancho, NH, OH), 4'75 (1H, dd, *J*=8'1, 4'5, CHO), 7'25-7'40 (5H, m, ArH); *δ*_C 35'7 (CH₃), 59'0 (CH₂), 71'3 (CO), 125'7, 127'4, 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 (34), 44 (100), 43 (18), 42 (34).

*1-Metil-2-(metilamino)-1-feniletanol (29b).*²⁹⁷ *R*_f 0'26 (CH₂Cl₂/MeOH: 2/1); *t*_r 8'59; *v* (film) 3402 (OH, NH), 3091, 3060, 3021, 1600, 1493 (C=C); *δ*_H 1'48 (3H, s, CH₃CO), 2'36 (3H, s, CH₃N), 2'69, 3'02 (2H, 2d, *J*=11'9, CH₂), 2'95 (1H, s ancho, OH), 7'15-7'50 (5H, m, ArH); *δ*_C 28'2 (CH₃CO), 36'5 (CH₃N), 62'6 (CH₂), 72'6 (CO), 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).

1.4. *Reducción de los hidroxycarbamatos 27a, 27b y 27e. Aislamiento de los compuestos 30. Procedimiento General.*¹⁸⁵

Una suspensión de hidruro de aluminio y litio (9 mmol) y el carbamato correspondiente (1 mmol) en DME (20 ml) se calentó a reflujo durante 12 h en atmósfera de argón. La mezcla resultante se hidrolizó cuidadosamente con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y los disolventes se evaporaron a presión reducida (15 mm de Hg) obteniendo los productos **30** prácticamente puros (>95% por ¹H-RMN 300 MHz). Los rendimientos obtenidos se muestran en la Tabla 14. Los datos físicos y espectroscópicos se detallan a continuación.

*3,3-Dimetil-1-(dimetilamino)-2-butanol (30a).*²⁹⁸ *R*_f 0'32 (hexano/acetato de etilo: 3/1); *t*_r 4'15; *v* (film) 3402 (OH); *δ*_H 0'91 [9H, s, (CH₃)₃C], 2'20-2'45 (8H, m con s a 2'34, CH₂, 2xCH₃N), 3'33 (1H, dd, *J*=11'0, 3'0, CH); *δ*_C 25'6 [(CH₃)₃C], 33'3

[C(CH₃)₃], 45'2 (2xCH₃N), 60'5 (CH₂), 73'6 (CO); *m/z* 145 (M⁺, 1%), 58 (100), 45 (42), 44 (35), 43 (27), 42 (14).

2-(Dimetilamino)-1-fenil-1-etanol (**30b**):²⁹⁹ *R*_f 0'73 (hexano/acetato de etilo: 3/1); *t*_r 8'71; *v* (film) 3415 (OH), 3091, 3053, 3028, 1494, 1454 (C=C); δ_{H} 2'30-2'40 (7H, m, 2xCH₃ 1xCH₂), 2'48 (1H, dd, *J*=12'3, 10'4, 1xCH₂), 3'82 (1H, s ancho, OH), 4'69 (1H, dd, *J*=10'4, 3'4, 1xCHO), 7'20-7'40 (5H, m, ArH); δ_{C} 45'2 (2xCH₃), 67'5 (CH₂), 69'5 (CO), 125'8, 127'3, 128'2, 142'2 (ArC); *m/z* 147 (M⁺-H₂O, 2%), 105 (11), 91 (11), 78 (11), 77 (40), 59 (52), 58 (100), 56 (12), 52 (10), 51 (38), 50 (14), 44 (55), 43 (39), 42 (68).

1-Fenil-1-metil-2-(dimetilamino)-1-feniletanol (**30c**):²⁹⁷ *R*_f 0'52 (hexano/acetato de etilo: 3/1); *t*_r 7'94; *v* (film) 3404 (OH), 3091, 3060, 3025, 1601, 1492 (C=C); δ_{H} 1'45 (3H, s, CH₃CO), 2'10 (6H, s, 2xCH₃N), 2'63, 2'74 (2H, 2d, *J*=12'8, CH₂), 3'63 (1H, s ancho, OH), 7'15-7'50 (5H, m, ArH); δ_{C} 29'7 (CH₃CO), 47'2 (2xCH₃N), 70'4 (CH₂), 71'6 (CO), 124'7, 126'2, 128'0, 148'1 (ArC); *m/z* 164 (M⁺-CH₃, 6%), 105 (11), 77 (20), 59 (30), 58 (100), 51 (18), 44 (28), 43 (43), 42 (37).

1.5. Ciclación de los hidroxycarbamatos **27a** y **27e**. Aislamiento de los compuestos **31**. Procedimiento General.

Una suspensión de hidruro de sodio (0'060 g dispersión en hexano al 60%, 1'5 mmol) y el carbamato correspondiente (1 mmol) en THF (5 ml) se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 1 h. La mezcla resultante se hidrolizó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y los disolventes se evaporaron a presión reducida (15 mm de Hg) obteniendo los productos **31** prácticamente puros (>95% por ¹H-RMN 300 MHz). Los rendimientos obtenidos se muestran en la Tabla 14. Los datos físicos y espectroscópicos se detallan a continuación.

5-(terc-Butil)-3-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (**31a**): *R*_f 0'29 (hexano/acetato de etilo: 6/1); *t*_r 8'69; *v* (film) 1745 (C=O); δ_{H} 0'94 [3H, s, (CH₃)₃C], 2'88 (3H, s, CH₃N), 3'28, 3'46 (2H, 2t, *J*=8'5, CH₂), 4'17 (1H, t, *J*=8'5, CH); δ_{C} 24'2 [(CH₃)₃C], 30'8 [(CH₃)₃C], 33'5 (CH₃N), 47'9 (CH₂), 80'3 (CHO), 158'4 (C=O); *m/z* 157 (M⁺, 8%), 101 (55), 100 (25), 57 (36), 56 (34), 44 (100), 43 (58), 42 (69) (encontrado M⁺, 157'1101. C₈H₁₅NO₂ calculado 157'1103).

3,5-Dimetil-5-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona (**31b**):³⁰⁰ *R*_f 0'40 (hexano/acetato de etilo: 6/1); *t*_r 11'61; *v* (film) 3056, 3030 (C=C), 1748 (C=O); δ_{H} 1'75 (3H, s, CH₃C), 2'88 (3H, s, CH₃N), 3'64 (2H, s, CH₂), 7'25-7'40 (5H, m, ArH); δ_{C} 28'7 (CH₃C), 31'0 (CH₃N), 60'1 (CH₂), 79'6 (CO), 123'9, 127'8, 128'6, 143'9 (ArC), 157'6 (C=O); *m/z* 192 (M⁺+1, 1%), 191 (M⁺, 9), 176 (20), 105 (16), 91 (12), 77 (17), 51 (17), 44 (24), 43 (100), 42 (65).

2. Preparación de imidoil-litio mediante litiación catalizada por naftaleno de cloruros de imidoilo.

2.1. Preparación de los cloruros de imidoilo 34. Procedimiento General.¹⁸⁶

Una suspensión de la amida correspondiente (preparada a partir del cloruro de ácido adecuado y la correspondiente amida) (5 mmol) y pentacloruro de fósforo (1'06 g, 5 mmol) en tolueno (5 ml) bajo atmósfera de argón se calentó a reflujo durante 3 h. Se evaporó el tolueno a presión reducida (0'1 mm de Hg) y posteriormente se purificó el cloruro de imidoilo por destilación en el caso del derivado **34a** (0'1 mm de Hg, 160°C). En el caso de los derivados **34b-d** se usaron los crudos obtenidos libres de tolueno en las reacciones posteriores de litiación. A continuación se dan los datos físicos y espectroscópicos de las amidas precursoras de los derivados **34a-d** y del compuesto **34a**.

N-(2,6-Dimetilfenil)-2,2-dimetilpropanamida:³⁰¹ R_f 0'68 (hexano/acetato de etilo: 1/1); t_r 11'94; p.f. 134-135°C (hexano/acetato de etilo); ν (fundido) 3289 (NH), 1647 (C=O), 1510 (HC=C); δ_H 1'24 [9H, s, (CH₃)₃C], 2'08 [6H, s, (CH₃)₂C₆H₃], 7'00-7'05 (3H, m, ArH); δ_C 18'0 [(CH₃)₂C₆H₃], 27'5 [(CH₃)₃C], 39'0 [C(CH₃)₃], 126'7, 127'8, 134'0, 135'35 (ArC), 176'5 (C=O); m/z 207 (M⁺+2, 1%), 206 (M⁺+1, 10), 205 (M⁺, 68), 148 (36), 122 (60), 121 (76), 120 (27), 106 (30), 105 (13), 91 (14), 85 (10), 77 (22), 58 (17), 57 (100), 44 (12), 42 (12).

N-(2,6-Dimetilfenil)-1-cloro-2,2-dimetil-1-propanamida (**34a**):³⁰¹ R_f 0'20 (hexano/acetato de etilo: 6/1); t_r 10'53; ν (film) 3070, 3041, 1594, 1699 (C=N); δ_H 1'41 [9H, s, (CH₃)₃C], 2'03 [6H, s, (CH₃)₂C₆H₃], 6'85-7'0 (3H, m, ArH); δ_C 17'5 [(CH₃)₂C₆H₃], 28'4 [(CH₃)₃C], 43'75 [C(CH₃)₃], 123'8, 126'0, 127'65, 145'45 (ArC), 155'55 (C=N); m/z 225 (M⁺+2, 7%), 224 (M⁺+1, 3), 223 (M⁺, 21), 188 (61), 133 (15), 132 (100), 130 (18), 117 (17), 105 (20), 79 (19), 78 (11), 77 (35), 57 (30), 51 (14), 44 (13).

N-Octil-2,2-dimetilpropanamida: R_f 0'68 (hexano/acetato de etilo: 1/1); t_r 10'0; ν (film) 3346 (NH), 1644 (C=O), 1538 (HC=C); δ_H 0'85-0'90 (3H, m, CH₃CH₂), 1'15-1'50 [21H, m con s a 1'19, (CH₃)₃C, (CH₂)₆CH₃], 3'15-3'25 (2H, m, CH₂N), 5'66 (1H, s ancho, NH); δ_C 14'0 (CH₃CH₂), 22'5, 26'85, 29'15, 29'2, 29'55, 31'7, 39'5 [(CH₂)₇CH₃], 27'55 [(CH₃)₃C], 38'55 [C(CH₃)₃], 178'25 (C=O); m/z 213 (M⁺, 13%), 156 (18), 149 (19), 128 (15), 115 (30), 114 (12), 100 (12), 85 (33), 73 (22), 71 (49), 58 (17), 57 (100), 56 (18), 55 (19), 44 (14), 43 (62), 42 (19).

1-Ciclohexilcarboxamida-2,6-dimetilbenceno: R_f 0'68 (hexano/acetato de etilo: 1/1); t_r 14'59; p.f. 159-160°C; ν (fundido) 3410 (NH), 1648 (C=O); δ_H 1'25-2'00 [10H, m, (CH₂)₅], 2'13 (6H, s, (CH₃)₂C₆H₃), 2'38 (1H, tt, $J=11'6$, 3'4, CHCH₂), 6'90-7'05 (3H, m, ArH), 7'76 (1H, s ancho, NH); δ_C 18'05 [(CH₃)₂C₆H₃], 25'4, 25'45, 29'55 [(CH₂)₅], 45'05 (CHCH₂), 126'45, 127'55, 134'15, 135'3 (ArC), 174'65 (C=O); m/z 232 (M⁺+1, 2%), 231 (M⁺, 11), 122 (10), 121 (100), 83 (43), 55 (47).

N-(2,6-Dimetilfenil)heptanamida: R_f 0'61 (hexano/acetato de etilo: 1/1); t_r 12'8; p.f. 102-103°C (hexano/acetato de etilo); ν (fundido) 3236 (NH), 1650 (C=O), 1532, 1468 (HC=C); δ_H 0'85-0'90 (3H, m, CH_3CH_2), 1'10-1'40, 1'55-1'70 [6 y 2H, respectivamente, 2m, $(CH_2)_4CH_3$], 2'11 [6H, s, $(CH_3)_2C_6H_3$], 2'20-2'30 (2H, m, $CH_2C=O$), 6'95-7'05 (3H, m, ArH), 7'51 (1H, s ancho, NH); δ_C 13'95 (CH_3CH_2), 18'25 [$(CH_3)_2C_6H_3$], 22'45, 25'95, 28'95, 31'45, 36'45 [$(CH_2)_5$], 126'9, 127'85, 134'05, 135'3 (ArC), 171'85 (C=O); m/z 234 (M^+ +1, 1%), 233 (M^+ , 6), 122 (11), 121 (100), 120 (15), 106 (12), 43 (52).

2.2. Litiación catalizada por naftaleno de los cloruros de imidoilo **34**. Aislamiento de los compuestos **35**, **36**, **37** y **38**.

Sobre una suspensión de litio en polvo (100 mg, 14 mmol) y naftaleno (10 mg, 0'08 mmol) en THF se adicionó una disolución del correspondiente cloruro de imidoilo (1 mmol) en THF (2 ml) a una temperatura de -78°C. La agitación se mantuvo a esta misma temperatura durante 2 h en el caso de los derivados **34a**, **34c-d** y durante 1 h en el caso del derivado **34b**. Transcurrido este tiempo se adicionó una disolución del correspondiente electrófilo (1'2 mmol) en THF (2 ml) (en el caso del compuesto **34a** se filtró el exceso de litio en las condiciones del Esquema 22 antes de adicionar el electrófilo, pero no se filtró en las condiciones de los Esquemas 23 y 24) y se dejó subir la temperatura hasta 20°C durante 8 h en el caso de los compuestos **35a-g** y **36b** ó durante sólo 3 h en el caso de los compuestos **35n**, **35o**, **36a** y **37**, **36c**, **36h**, **38a** y **38b**; o bien se mantuvo la temperatura a -78°C durante 1 h en el caso del compuesto **35k**, 1'5 h, en el caso de los compuestos **35h-j**, 2 h en el caso de los compuestos **35l**, **35m**, **35p** y **36g**, 3 h para los compuestos **35ñ**, **36f**, **35q** y **36g** y 6 h en el caso del compuesto **36e**. La mezcla de reacción se hidrolizó con agua (5 ml), se extrajo con éter (2x20 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (2x10 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida (15 mm de Hg) y el residuo se purificó mediante columna cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) obteniendo los productos del título con los rendimientos que se muestran en las Tablas 15, 16 y 17. A continuación se describen los datos físicos y espectroscópicos para estos compuestos. En el caso de los productos **35h-k** y **35m**, éstos se desprotegeron durante el proceso de purificación obteniéndose los productos **39a-d** y **39e**. Por lo que se dan los datos para dichos compuestos.

4-(2,6-Dimetilfenilimino)-2,5,5-trimetil-3-hexanol (**35a**): R_f 0'35 (hexano/acetato de etilo: 9/1); t_r 12'88; ν (film) 3535 (OH), 3060, 1596 (HC=C), 1672 (C=N); δ_H 0'96 [3H, d, $J=6'7$, $1x(CH_3)_2CH$], 1'10 [13H, s ancho, $(CH_3)_3C$, OH, $1x(CH_3)_2CH$], 2'03, 2'07 [3 y 3H, respectivamente, 2s, $(CH_3)_2C_6H_3$], 2'10-2'20 [1H, m, $CH(CH_3)_2$], 4'25 (1H, s, CHO), 6'83, 6'96 (1 y 2H, respectivamente, t y d, $J=7'4$, ArH); δ_C 18'65 [$(CH_3)_2C_6H_3$], 19'15, 21'2 [$(CH_3)_2CH$], 28'35 [$(CH_3)_3C$], 32'35 [$CH(CH_3)_2$] 40'95 [$C(CH_3)_3$], 75'7 (CO), 122'0, 123'2, 124'4, 127'7, 127'85, 147'85 (ArC), 177'5 (C=N); m/z 261 (M^+ , 1%), 188 (41), 133 (11), 132 (100), 105 (13), 79 (10), 77 (13), 57 (43), 43 (28).

4-(2,6-Dimetilfenilimino)-2,2,5,5-tetrametil-3-hexanol (**35b**): R_f 0'37 (hexano/acetato de etilo: 9/1); t_r 13'45; ν (film) 3563 (OH), 3065, 1594, 1473 (HC=C), 1666 (C=N); δ_H 1'05, 1'11 [9 y 9H, respectivamente, 2s, $2x(CH_3)_3C$], 2'05, 2'09 [3 y 3H, respectivamente, 2s, $(CH_3)_2C_6H_3$], 2'20-2'55 (1H, m, OH), 4'14 (1H, d, $J=11'3$, CHO), 6'75-6'85, 6'90-6'95 (1 y 2H, respectivamente, 2m, ArH); δ_C 18'65, 19'65 [$(CH_3)_2C_6H_3$], 27'05, 28'2 [$2x(CH_3)_3C$], 36'55, 42'8 [$2xC(CH_3)_3$], 76'55 (CO), 121'35, 122'45, 123'15, 127'6 (2C), 148'2 (ArC), 178'8 (C=N); m/z 276 ($M^+ + 1$, 1%), 275 (M^+ , 5), 188 (45), 133 (14), 132 (100), 117 (12), 105 (14), 79 (12), 77 (12), 57 (35).

2-(2,6-Dimetilfenilimino)-1-fenil-3,3-dimetil-1-butanol (**35c**): R_f 0'27 (hexano/acetato de etilo: 9/1); t_r 15'67; ν (film) 3403 (OH), 3063, 3028, 1593, 1472 (HC=C), 1668 (C=N); δ_H 0'98 [9H, s, $(CH_3)_3C$], 2'08 [7H, s ancho, $(CH_3)_2C_6H_3$, OH], 5'43 (1H, s, CHO), 6'80-6'90, 6'95-7'05, 7'20-7'50 (1, 2 y 5H, respectivamente, 3m, ArH); δ_C 18'7 [$(CH_3)_2C_6H_3$], 28'7 [$(CH_3)_3C$], 41'1 [$C(CH_3)_3$], 73'6 (CO), 122'45, 123'7, 127'75, 127'85, 128'5, 147'2 (ArC), 176'1 (C=N); m/z 295 (M^+ , 1%), 188 (57), 133 (12), 132 (100), 117 (10), 105 (18), 79 (14), 77 (21), 57 (31).

4-(2,6-Dimetilfenilimino)-3-etil-5,5-dimetil-3-hexanol (**35d**): R_f 0'51 (hexano/acetato de etilo: 9/1); t_r 14'02; ν (film) 3423 (OH), 3128, 1593, 1466 (HC=C), 1650 (C=N); δ_H 1'00 (6H, t, $J=7'3$, $2xCH_3CH_2$), 1'16 [9H, s, $(CH_3)_3C$], 1'80-2'00 (4H, m, $2xCH_2CH_3$), 2'05 [6H, s, $(CH_3)_2C_6H_3$], 5'55 (1H, s, OH), 6'84, 6'97 (1H y 2H, respectivamente, t y d, respectivamente, $J=7'3$, ArH); δ_C 9'0 ($2xCH_3CH_2$), 19'4 [$(CH_3)_2C_6H_3$], 29'25 [$(CH_3)_3C$], 32'83 ($2xCH_2CH_3$), 40'85 [$C(CH_3)_3$], 81'15 (CO), 121'9, 123'35, 127'85, 147'8 (ArC), 178'7 (C=N); m/z 275 (M^+ , 2%), 188 (41), 133 (10), 132 (100), 105 (12), 77 (10), 57 (32).

1-[1-(2,6-Dimetilfenilimino)-2,2-dimetilpropil]-1-ciclohexanol (**35e**): R_f 0'42 (hexano/acetato de etilo: 9/1); t_r 15'18; ν (film) 3583 (OH), 3061, 1594, 1496 (HC=C), 1661 (C=N); δ_H 1'16 [9H, s, $(CH_3)_3C$], 1'55-1'85 (10H, m, $5xCH_2$), 2'02 [6H, s, $(CH_3)_2C_6H_3$], 3'82 (1H, s ancho, OH), 6'76 (1H, t, $J=7'4$, $1xArH$), 6'93 (2H, d, $J=7'4$, $2xArH$); δ_C 18'65 [$(CH_3)_2C_6H_3$], 22'15, 25'2, 37'5 ($5xCH_2$), 29'45 [$(CH_3)_3C$], 42'85 [$C(CH_3)_3$], 78'75 (CO), 120'95, 122'25, 127'45, 148'3 (ArC), 178'75 (C=N); m/z 288 ($M^+ + 1$, 1%), 287 (M^+ , 5), 189 (13), 188 (81), 133 (15), 132 (100), 117 (12), 105 (17), 79 (17), 77 (15), 57 (35), 55 (11).

2-(2,6-Dimetilfenilimino)-3,3-dimetilbutanoato de etilo (**35f**): R_f 0'60 (hexano/acetato de etilo: 9/1); t_r 11'09; ν (film) 1733, 1699 (C=O, C=N), 1472 (HC=C), 1062 (CO); δ_H 0'87 (3H, t, $J=7'0$, CH_3CH_2), 1'35 [9H, s, $(CH_3)_3C$], 2'04 (6H, s, $(CH_3)_2C_6H_3$, OH), 3'92 (2H, c, $J=7'0$, CH_2), 6'80-6'85, 6'90-6'95 (1 y 2H, respectivamente, 2m, ArH); δ_C 13'6 (CH_3CH_2), 17'75 [$(CH_3)_2C_6H_3$], 27'7 [$(CH_3)_3C$], 38'25 [$C(CH_3)_3$], 60'5 (CH_2), 123'25, 126'2, 127'4, 147'55 (ArC), 165'25 (C=O), 172'2 (C=N); m/z 262 ($M^+ + 1$, 2%), 261 (M^+ , 10), 188 (36), 133 (10), 132 (100), 105 (12), 79 (12), 77 (13), 57 (25), 44 (11).

3-(2,6-Dimetilfenilimino)-2,2-dimetil-4-undecanona (35g): R_f 0'52 (hexano/acetato de etilo: 9/1); t_r 14'21; ν (film) 3018, 1593, 1467 (HC=C), 1703 (C=O), 1644 (C=N); δ_H 0'80-1'35 [24H, m con s a 1'32, 6xCH₂, CH₃CH₂, (CH₃)₃C], 2'04 [6H, s, (CH₃)₂C₆H₃], 6'80-6'85, 6'90-6'95 (1 y 2H, respectivamente, 2m, ArH); δ_C 14'0 (CH₃CH₂), 18'05 [(CH₃)₂C₆H₃], 21'95, 22'55, 28'6, 28'8, 31'5, 41'75 (6xCH₂), 28'05 [(CH₃)₃C], 38'45 [C(CH₃)₃], 123'55, 125'9, 127'85, 128'0 (2C), 147'0 (ArC), 179'05 (C=N), 207'75 (CO); m/z 315 (M⁺, 1%), 189 (16), 188 (89), 133 (14), 132 (100), 105 (15), 57 (41), 43 (13).

3,3-Dimetil-2-(1-octilimino)butanoato de etilo (35l): R_f 0'42 (hexano/acetato de etilo: 19/1); t_r 11'70; ν (film) 1731, 1654 (C=O, C=N), 1472 (HC=C); δ_H 0'88 (3H, t, $J=6'4$, CH₃CH₂CH₂), 1'16 [9H, s, (CH₃)₃C], 1'20-1'40 [13H, m, (CH₂)₅CH₃, CH₃CH₂O], 2'45-2'65 (2H, m, CH₂CH₂N) 3'27 (2H, t, $J=7'0$, CH₂N), 4'31 (2H, c, $J=7'3$, CH₂O); δ_C 14'05, 14'30 (2xCH₃), 22'6, 27'2, 29'2, 29'35, 30'6, 31'8 [(CH₂)₆CH₃], 27'75 [(CH₃)₃C], 37'5 [C(CH₃)₃], 54'75 (CH₂N), 60'35 (CH₂O), 166'4 (C=O), 170'05 (C=N); m/z 240 (M⁺-29, 1%), 196 (55), 85 (11), 84 (100), 71 (39), 57 (83), 56 (12), 55 (23), 44 (14), 43 (60), 42 (17).

2-(2,6-Dimetilfenilimino)octanoato de etilo (35n): R_f 0'50 (hexano/acetato de etilo: 19/1); t_r 14'45; ν (film) 1739, 1712 (C=O, C=N), 1468 (HC=C); δ_H 0'88 (3H, t, $J=6'7$, CH₃CH₂CH₂), 1'16 (3H, t, $J=7'0$, CH₃CH₂O), 1'20-1'40, 1'60-1'75 [6 y 2H, respectivamente, 2m, (CH₂)₄CH₃], 2'08 [6H, s, (CH₃)₂C₆H₃], 2'97 (2H, t, $J=7'4$, CH₂C=N), 4'16 (2H, c, $J=7'0$, CH₂O), 7'05-7'20 (3H, m, ArH); δ_C 13'95, 14'1, 17'6 (2C) (4xCH₃), 22'5, 24'9, 28'9, 31'55, 37'65 [(CH₂)₅CH₃], 62'65 (CH₂O), 128'05, 128'2, 135'2, 136'55 (ArC), 153'75 (C=N), 174'95 (C=O); m/z 248 (M⁺-41, 1%), 194 (14), 193 (100), 165 (35), 147 (35), 121 (21), 120 (23), 55 (16), 44 (13), 43 (53).

1-Ciclohexil-1-(2,6-dimetilfenilimino)-3,3-dimetil-2-butanol (35ñ): R_f 0'51 (hexano/acetato de etilo: 9/1); t_r 16'07; ν (film) 3450 (OH), 1662 (C=N), 1470 (HC=C); δ_H 0'90-1'20, 1'50-1'80 (13 y 6H, respectivamente, 2m, (CH₃)₃C, (CH₂)₅], 2'04, 2'06 (3 y 3H, respectivamente, 2s, (CH₃)₂C₆H₃), 2'26 (1H, s ancho, CHCH₂), 3'50 (1H, s ancho, OH), 4'00 (1H, s ancho, CHO), 6'80-6'90, 6'95-7'00 (1 y 2H, respectivamente, 2m, ArH); δ_C 14'15, 18'4, 19'35, 19'9, 21'0, 25'65, 26'05, 26'3, 26'45, 26'65, 26'85, 28'05, 29'0, 35'4, 36'65, 41'8, 46'05 [rotámeros, (CH₃)₂C₆H₃, (CH₂)₂CH, (CH₃)₃C], 78'31 (CO), 118'4, 122'65, 124'55, 125'3, 125'45, 127'65, 128'0, 129'3, 147'2, 171'1 (rotámeros, ArC), 179'65 (C=N); m/z 301 (M⁺, 6%), 214 (14), 213 (100), 132 (23).

2-Ciclohexil-2-(2,6-dimetilfenilimino)acetato de etilo (35o): R_f 0'34 (hexano/acetato de etilo: 19/1); t_r 14'89; ν (film) 1736, 1708 (C=O, C=N), 1471 (HC=C), 1260, 1060 (CO); δ_H 1'16 (3H, t, $J=7'1$, CH₃CH₂), 1'20-2'05 [10H, m, (CH₂)₅CH], 2'07 [6H, s, (CH₃)₂C₆H₃], 3'50-3'65 (1H, m, CHCH₂), 4'17 (2H, c, $J=7'1$, CH₂O), 7'05-7'20 (3H, m, ArH); δ_C 14'15 (CH₃CH₂), 17'65 [(CH₃)₂C₆H₃], 25'75, 25'85, 29'7 (5xCH₂), 44'55 (CHCH₂), 62'7 (CH₂O), 127'9, 128'2, 135'15, 136'75 (ArC), 153'75 (C=N), 178'05

(C=O); m/z 248 (M^+ -39, <1%), 220 (20), 194 (16), 193 (100), 165 (33), 147 (35), 121 (17), 120 (19), 83 (55), 55 (52).

2-Ciclohexil-2-(2,6-dimetilfenilimino)etanotioato de metilo (35p): R_f 0'26 (hexano/acetato de etilo: 9/1); t_r 16'04; ν (film) 3030, 1595 (CH=C), 1215 (C=OS), 1650 (C=N); δ_H 1'00-2'20 [14H, m con s a 2'07, (CH₂)₅CH, CH₃S], 2'32 [6H, s, (CH₃)₂C₆H₃], 6'85-7'00 (3H, m, ArH); δ_C 18'6, 19'6 [(CH₃)₂C₆H₃, CH₃S], 25'35, 26'4, 26'55, 29'7, 30'1 (5xCH₂), 42'0 (CHCH₂), 125'7, 126'1, 127'8, 144'95 (ArC), 161'95 (C=N), 191'8 (C=O); m/z 291 (M^+ +2, 2%), 290 (M^+ +1, 6), 289 (M^+ , 43), 214 (48), 200 (72), 158 (50), 147 (91), 132 (100), 117 (26), 105 (43), 91 (14), 77 (50), 67 (21), 55 (45).

2-Ciclohexil-2-(2,6-dimetilfenilimino)-1-fenil-1-etanol (35q): R_f 0'14 (hexano/acetato de etilo: 9/1); t_r 18'5; ν (film) 3392 (OH), 3063, 3029, 1594, 1450 (HC=C), 1667 (C=N); δ_H 1'20-1'80 [10H, m, (CH₂)₅], 2'10-2'30 [7H, m con s a 2'15, (CH₃)₂C₆H₃, CHCH₂], 5'35 (1H, s ancho, CHO), 6'0 (1H, s ancho, OH), 6'90-7'15, 7'25-7'55 (4 y 4H, respectivamente, 2m, ArH); δ_C 18'2, 18'7 [(CH₃)₂C₆H₃], 25'5, 25'95, 26'1, 29'05, 29'4 [(CH₂)₅], 42'9 (CHCH₂), 73'6 (CO), 123'3, 126'05, 128'05, 128'15, 128'25, 128'6, 141'05, 146'05 (ArC), 176'65 (C=N); m/z 321 (M^+ , <1%), 215 (17), 214 (100), 132 (55), 117 (10), 105 (28), 79 (14), 77 (34), 55 (35).

4-(2,6-Dimetilfenilimino)-2,5,5,5-tetrametil-3-hexanol (36a): R_f 0'51 (hexano/acetato de etilo: 9/1); t_r 14'64; ν (film) 3500, 3441 (OH, NH), 1596, 1511 (HC=C); δ_H 0'90, 0'92 [9 y 9H, respectivamente, 2s, 2x(CH₃)₃C], 2'25, 2'41 [3 y 3H, respectivamente, 2s, (CH₃)₂C₆H₃], 3'53, 3'80, 4'15-4'20 (1, 1 y 2H, respectivamente, d, d y m, $J=6'4$, 11'0, respectivamente, CHN, CHO, OH, NH), 6'50-6'60, 6'80-6'95 (1 y 2H, respectivamente, 2m, ArH); δ_C 18'90, 22'60 [(CH₃)₂C₆H₃], 26'55, 27'2 [2x(CH₃)₃C], 35'45, 37'75 [2xC(CH₃)₃], 58'05 (CHN), 76'85 (CO), 117'2, 121'9, 124'05, 128'6, 131'2, 145'8 (ArC); m/z 278 (M^+ +1, <1%), 277 (M^+ , 4), 221 (16), 220 (100), 190 (41), 164 (27), 134 (16), 132 (28), 121 (24), 120 (11), 57 (41).

1-[1-(2,6-Dimetilanilino)-2,2-dimetilpropil]-1-ciclohexanol (36b): R_f 0'30 (hexano/acetato de etilo: 9/1); t_r 15'55; ν (film) 3435 (NH, OH), 1596, 1477 (HC=C); δ_H 1'06 [9H, s, (CH₃)₃C], 1'55-1'90 (11H, m, 5xCH₂, OH), 2'30, 2'47 [3 y 3H, respectivamente, 2s, (CH₃)₂C₆H₃], 3'65-3'70 (1H, m, CHN), 3'85-3'90 (1H, m, NH), 6'62 (1H, t, $J=7'3$, 1xArH), 6'91, 6'95 (1 y 1H, respectivamente, 2d, $J=7'3$, 2xArH); δ_C 19'05 [(CH₃)₂C₆H₃], 21'9, 22'4, 25'85, 35'4, 37'25 (5xCH₂), 29'6 [(CH₃)₃C], 37'9 [C(CH₃)₃], 69'35 (CHN), 75'25 (CO), 117'8, 122'1, 123'05, 128'75, 131'7, 146'3 (ArC); m/z 271 (M^+ -18, 1%), 214 (23), 191 (15), 190 (100), 135 (13), 132 (64), 121 (19), 120 (29), 117 (14), 106 (14), 105 (17), 91 (10), 79 (20), 77 (20), 69 (13), 57 (12), 55 (35), 43 (14), 42 (26).

3-(2,6-Dimetilanilino)-4,4-dimetil-2-fenil-2-pentanol (36c): R_f 0'17 (hexano/acetato de etilo: 9/1); t_r 17'26; ν (film) 3544, 3435 (OH, NH), 3059, 3025, 1595, 1476 (HC=C); δ_H 0'70 [9H, s, (CH₃)₃C], 1'62 (3H, s, CH₃CO), 2'30, 2'53 (3 y 3H, respectivamente, 2s, (CH₃)₂C₆H₃), 2'75-2'80 (1H, m, CHN), 4'05-4'20 (2H, m, OH, NH), 6'60 (1H, t,

$J=7.4$, $1xArH$), $6.90-6.95$, $7.20-7.25$, $7.30-7.35$, $7.45-7.55$ (2, 1, 2 y 2H, respectivamente, 4m, ArH); δ_C 19.1, 22.25 [(CH₃)₂C₆H₃], 29.3 [(CH₃)₃C], 32.5 (CH₃CO), 38.35 [C(CH₃)₃], 68.1 (CHN), 78.45 (CO), 117.6, 121.65, 123.1, 125.3, 126.6, 128.0, 128.3, 128.55, 128.9, 131.65, 146.4, 147.8 (ArC); m/z 258 (M⁺-53, <1%), 236 (13), 191 (14), 190 (100), 132 (23), 120 (12), 105 (12), 77 (13), 43 (22).

2-(2,6-Dimetilanilino)-3,3-dimetilbutanoato de etilo (36d): R_f 0.26 (hexano/acetato de etilo: 9/1); t_r 11.87; ν (film) 3392 (NH), 3060, 3043, 1646, 1475 (HC=C), 1732 (C=O); δ_H 1.00-1.10 (3H, m, CH₃CH₂), 1.14 [9H, s, (CH₃)₃C], 2.17 (1H, s, OH), 2.32 (7H, s, (CH₃)₂C₆H₃, NH), 3.81 (1H, s, CHN), 3.96 (2H, c, $J=7.0$, CH₂), 6.70-6.80, 6.90-6.95 (1 y 2H, respectivamente, 2m, ArH); δ_C 14.05 (CH₃CH₂), 18.9 [(CH₃)₂C₆H₃], 26.6 [(CH₃)₃C], 34.35 [C(CH₃)₃], 60.05 (CH₂), 67.4 (CN), 121.35, 128.15, 129.05, 143.95 (ArC), 173.9 (C=O); m/z 265 (M⁺+2, <1%), 264 (M⁺+1, 3), 263 (M⁺, 15), 207 (12), 206 (85), 190 (56), 133 (12), 132 (100), 120 (11), 117 (14), 105 (14), 77 (13).

(1R,2S,5R)-2-(2,6-Dimetilanilino)-3,3-dimetilbutanoato de (-)-mentilo (36e): R_f 0.76 (hexano/acetato de etilo: 9/1); t_r 17.15, 17.36; ν (film) 3392 (NH), 3043, 1595 (HC=C), 1727 (C=O); δ_H 0.58, 0.60, 0.73, 0.78, 0.84, 0.87 (18H, 6d, 6.7, 7.0, 6.7, 7.0, 6.2, 6.2, respectivamente, 6xCH₃CH), 0.90-2.15 [34H, m con s a 1.14, 2x(CH₃)₃, 6xCH₂, 4xCHCH₃], 2.30 [12H, s, 2x(CH₃)₂C₆H₃], 3.70-3.90 (4H, m, 2xCHN, 2xNH), 4.40-4.55 (2H, m, 2xCHO), 6.70-6.95 (5H, m, ArH); δ_C 15.5, 15.55, 18.75, 18.9, 20.7, 20.9, 21.8, 22.05, 25.55, 25.60 (10xCH₃), 26.5, 26.55 [2x(CH₃)₃C], 33.95, 34.05 [2xC(CH₃)₃], 27.9, 28.0, 31.15, 31.4, 46.55, 46.7 (6xCH), 67.55, 67.8 (2xCHN), 73.95, 74.35 (2xCOH), 121.4, 121.7, 128.0, 128.15, 128.5, 128.9, 129.0, 143.85 (ArC), 173.7, 173.85 (2xC=O); m/z 375 (M⁺+2, <1%), 374 (M⁺+1, 1), 373 (M⁺, 4), 191 (15), 190 (100), 179 (12), 178 (88), 132 (28), 120 (10), 83 (26), 69 (13), 57 (14), 55 (29), 43 (20).

2-Ciclohexil-2-(2,6-dimetilanilino)-1-fenil-1-etanol (36f): R_f 0.24 (hexano/acetato de etilo: 9/1); t_r 19.2; ν (film) 3402 (NH, OH), 3061, 3028, 1595, 1474 (HC=C); δ_H 1.00-1.70 [10H, m, (CH₂)₅], 2.10-2.20 [1H, m, CHCH₂], 2.35 [6H, s, (CH₃)₂C₆H₃], 3.55-3.65 (3H, m, CHN, OH, NH), 4.70 (1H, d, $J=7.3$, CHO), 6.65-6.75, 6.90-7.0, 7.25-7.50 (1, 2 y 5H, respectivamente, 3m, ArH); δ_C 19.85 [(CH₃)₂C₆H₃], 26.35, 26.45, 26.5, 28.45, 29.9 [(CH₂)₅], 40.45 (CHCH₂), 66.8 (CN), 74.05 (CO), 121.0, 123.4, 126.9, 127.1, 127.8, 128.1, 128.2, 128.25, 128.35, 128.6, 129.7, 142.1 (ArC); m/z 322 (M⁺-1, <1%), 217 (17), 216 (100), 134 (23), 132 (13), 105 (17), 77 (23).

3-Ciclohexil-(2,6-dimetilanilino)metil-3-pentanol (36g): R_f 0.22 (hexano/acetato de etilo: 19/1); t_r 16.91; ν (film) 3375 (NH, OH), 1594, 1472 (HC=C); δ_H 0.99 (6H, t, $J=7.6$, 2xCH₃CH₂), 1.30-1.80 (15H, m, 7xCH₂, CHCH₂), 2.35 (6H, s, (CH₃)₂C₆H₃), 3.19 (2H, s ancho, NH, CHN), 4.20 (1H, s ancho, OH), 6.86, 7.01 (1 y 2H, respectivamente, t y d, respectivamente, $J=7.4$, ArH); δ_C 9.45 (2xCH₃CH₂), 18.85 [(CH₃)₂C₆H₃], 21.95, 26.05, 27.35, 28.1 (7xCH₂), 43.65 (CHCH₂), 49.15 (CHN), 79.4 (CO), 122.85, 129.15, 130.25, 145.5 (ArC); m/z 285 (M⁺, 2%), 135 (14), 134 (100), 133 (15), 132 (15), 81 (14), 79 (10), 67 (12), 55 (12).

1-Ciclohexil-1-(2,6-dimetilanilino)metil-1-ciclohexanol (36h): R_f 0'31 (hexano/acetato de etilo: 19/1); t_r 18'78; ν (film) 3384 (NH, OH), 1593, 1472 (HC=C); δ_H 1'30-1'90 [21H, m, $2x(CH_2)_5$, CHCH₂], 2'35 [6H, s, $(CH_3)_2C_6H_3$], 3'16 (2H, s, CHN, NH), 4'15 (1H, s ancho, OH), 6'87, 7'00 (1 y 2H, respectivamente, t y d, $J=7'6$, ArH); δ_C 18'9 [$(CH_3)_2C_6H_3$], 21'7, 21'9, 26'1, 26'15, 27'75, 31'43 ($10xCH_2$), 42'25 (CHCH₂), 48'5 (CHN), 77'15 (CO), 122'95, 129'15, 130'4, 145'45 (ArC); m/z 316 (M^+ +1, 1%), 315 (M^+ , 3), 164 (12), 135 (13), 134 (100), 133 (19), 121 (17), 82 (10), 55 (11).

2-(2,6-Dimetilanilino)-1-fenil-3,3-dimetilbutanol (36i): R_f 0'40 (hexano/acetato de etilo: 9/1); t_r 16'6; ν (film) 3608, 3434 (OH, NH), 3051, 3028, 1595, 1476 (HC=C); δ_H 0'99 [9H, s, $(CH_3)_3C$], 2'05-2'15 [6H, s, $(CH_3)_2C_6H_3$], 2'5, 3'9 (2H, 2s anchos, NH, OH), 3'55-3'70 (1H, m, CHN), 6'54, 6'77 (1 y 2H, respectivamente, t y d, respectivamente, $J=7'3$, ArH), 7'10-7'30 (5H, m, ArH); δ_C 19'7 [$(CH_3)_2C_6H_3$], 27'8 [$(CH_3)_3C$], 37'2 [$C(CH_3)_3$], 66'95 (CN), 72'5 (CO), 118'6, 124'4, 126'0, 127'0, 128'0, 129'5, 144'35, 145'7 (ArC); m/z 297 (M^+ , <1%), 191 (32), 190 (100), 132 (15), 120 (12), 77 (12).

4-(terc-Butil)-4-(2,6-dimetilanilino)-2,2,6,6-tetrametil-3,3-heptanodiol (37): R_f 0'34 (hexano/acetato de etilo: 9/1); t_r 17'50; ν (film) 3433 (OH, NH), 1593, 1470 (HC=C); δ_H 0'87, 0'92, 1'02 [9, 9 y 9H, respectivamente, 3s, $3x(CH_3)_3C$], 2'40 [6H, s, $(CH_3)_2C_6H_3$], 2'71 (1H, s ancho, NH), 2'90, 3'42 (2H, 2s anchos, $2xOH$), 3'51, 3'75 (2H, 2s anchos, $2xCHO$), 6'50-6'70, 6'85-6'95 (1 y 2H, respectivamente, 2m, ArH); δ_C 22'70 [$(CH_3)_2C_6H_3$], 25'85, 26'5, 27'4 [$3x(CH_3)_3C$], 34'9, 35'6, 37'6 [$3xC(CH_3)_3$], 58'5 (CN), 77'2, 79'05 ($2xCO$), 117'8, 123'75, 126'05, 129'7, 131'8, 146'0 (ArC); m/z 345 (M^+ -18, <1%), 307 (10), 306 (41), 288 (22), 276 (30), 218 (28), 146 (13), 144 (11), 133 (11), 132 (100), 120 (13), 117 (12), 57 (64), 55 (10), 43 (18).

N-(2,6-Dimetilfenil)-1-fenil-3,3-dimetil-2-butanimina (38a): R_f 0'31 (hexano/acetato de etilo: 19/1); t_r 15'22; ν (film) 3063, 3028, 1469 (HC=C), 1650 (C=N); δ_H 1'31 [9H, s, $(CH_3)_3C$], 1'89 [6H, s, $(CH_3)_2C_6H_3$], 3'50 (2H, s, CH₂), 6'75-7'20 (8H, m, ArH); δ_C 17'85 [$(CH_3)_2C_6H_3$], 29'05 [$(CH_3)_3C$], 36'75 (CH₂), 41'4 [$C(CH_3)_3$], 122'4, 125'4, 125'8, 127'8, 127'9, 129'3, 136'6, 148'0 (ArC), 176'65 (C=N); m/z 280 (M^+ +1, 3%), 279 (M^+ , 12), 222 (21), 189 (10), 188 (65), 133 (11), 132 (100), 91 (66), 79 (13), 77 (19), 65 (11), 57 (25).

N-(2,6-Dimetilfenil)-1,1-difenil-3,3-dimetil-2-butanimina (38b): R_f 0'53 (hexano/acetato de etilo: 9/1); t_r 19'15; p.f 163-164 °C (hexano/acetato de etilo); ν (fundido) 3030, 1467 (HC=C), 1655 (C=N); δ_H 1'09 [9H, s, $(CH_3)_3C$], 1'82 [6H, s, $(CH_3)_2C_6H_3$], 5'36 (1H, s, CHPh), 6'71, 6'85 (1 y 2H, respectivamente, d y t, $J=7'3$, ArH), 7'10-7'40, 7'50-7'60 (6 y 4H, respectivamente, 2m, ArH); δ_C 18'9 [$(CH_3)_2C_6H_3$], 28'55 [$(CH_3)_3C$], 44'35 [$C(CH_3)_3$], 56'3 (CHPh), 120'95, 123'1, 126'4, 127'45, 127'95, 129'35, 142'5, 148'9 (ArC), 173'8 (C=N); m/z 355 (M^+ , 1%), 189 (13), 188 (82), 167 (22), 165 (13), 133 (10), 132 (100), 105 (12), 57 (25).

4-Hidroxi-2,2,5-trimetil-3-hexanona (39a): R_f 0'32 (hexano/acetato de etilo: 19/1); t_r 5'65; ν (film) 3363 (OH), 1668 (C=O); δ_H 0'70, 1'11 [3 y 3H, respectivamente, 2d, $J=6'7$, $(CH_3)_2CH$], 1'21 [9H, s, $(CH_3)_3C$], 2'00-2'20 [1H, m, $CH(CH_3)_2$], 3'17 (1H, d, $J=7'3$, OH), 4'35-4'45 (1H, m, CHO); δ_C 14'35 [$(CH_3)_2CH$], 26'95 [$(CH_3)_3C$], 30'85 [$CH(CH_3)_2$], 42'7 [$C(CH_3)_3$], 77'2 (CO), 217'6 (C=O); m/z 130 (M^+ -28, 1%), 88 (11), 86 (67), 84 (91), 58 (23), 51 (68), 49 (100), 48 (21), 47 (40), 43 (77), 42 (19).

4-Hidroxi-2,2,5,5-tetrametil-3-hexanona (39b):³⁰² R_f 0'35 (hexano/acetato de etilo: 19/1); t_r 4'50; ν (film) 3416 (OH), 1650 (C=O); δ_H 0'98, 1'19 [9 y 9H, respectivamente, 2s, $2x(CH_3)_3C$], 3'35-3'60 (1H, m, CHO), 4'20 (1H, s, OH); δ_C 26'05, 26'55 [$2x(CH_3)_3C$], 36'5, 38'5 [$2xC(CH_3)_3$], 76'0 (CO), 219'05 (C=O); m/z 172 (M^+ , 1%), 116 (28), 101 (38), 88 (12), 87 (100), 69 (69), 57 (75), 55 (12), 45 (60), 43 (36).

4-Hidroxi-2,2-dimetil-3-nonanona (39c): R_f 0'38 (hexano/acetato de etilo: 19/1); t_r 8'54; ν (film) 3474 (OH), 1698 (C=O); δ_H 0'89 (3H, t, $J=6'7$, CH_3CH_2), 1'15-1'75 [17H, m con s a 1'21, $(CH_3)_3C$, $4xCH_2$], 3'20 (1H, d, $J=7'9$, OH), 4'45-4'55 (1H, m, CHO); δ_C 14'0 (CH_3CH_2), 22'5, 24'85, 31'55, 34'9 ($4xCH_2$), 26'8 [$(CH_3)_3C$], 42'65 [$C(CH_3)_3$], 72'5 (CO), 218'0 (C=O); m/z 186 (M^+ , 1%), 101 (53), 100 (38), 87 (21), 85 (10), 84 (14), 83 (100), 82 (14), 58 (12), 57 (86), 56 (28), 55 (91), 45 (15), 44 (20), 43 (57), 42 (13).

1-Fenil-3,3-dimetil-2-(2,6-dimetilnilino)butanol (39d):³⁰³ R_f 0'28 (hexano/acetato de etilo: 19/1); t_r 9'62; ν (film) 3457 (OH), 3064, 3031, 1597 (HC=C), 1701 (C=O); δ_H 1'05 [9H, s, $(CH_3)_3C$], 4'30, (1H, s ancho, OH), 5'40 (1H, s CHO), 7'20-7'35 (5H, m, ArH); δ_C 27'2 [$(CH_3)_3C$], 43'1 [$C(CH_3)_3$], 75'7 (CO), 128'05, 128'6, 128'9, 138'4 (ArC), 215'25 (C=O); m/z 164 (M^+ -28, 3%), 108 (12), 107 (100), 79 (31), 77 (34), 57 (62), 51 (14).

3,3-Dimetil-2-oxobutanoato de 2{2-[2-(2,2-dimetilpropanoilcarboniloxi)etoxi]etoxi}-etilo (39e): R_f 0'7 (hexano/acetato de etilo: 1/1); t_r 24'52; ν (film) 1739 (C=O), 1054 (CO); δ_H 1'25 [18H, s, $2x(CH_3)_3C$], 3'60-3'65, 3'70-3'80, 4'35-4'45 (4, 4 y 4H, respectivamente, 3m, $6xCH_2$); δ_C 25'65 [$2x(CH_3)_3C$], 43'0 [$2xC(CH_3)_3$], 64'3, 68'7, 70'6 ($6xCH_2$), 163'7 ($2xOCO$), 201'75 ($2xOCOCO$); m/z 245 (M^+ -129, 1%), 157 (22), 85 (38), 73 (11), 58 (10), 57 (100), 42 (12).

2.3. Hidrólisis de las iminas **35c**, **35e**, **35g** y **38a**. Preparación de los compuestos **15a**, **39d** y **39f-g**. Procedimiento General.

Una disolución de la correspondiente hidroxiiimina **35** ó **38** (1 mmol) y HCl 2N (5 ml) en THF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió agua (5 ml) y se extrajo con éter (2x20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, obteniéndose los compuestos. Los rendimientos se detallan en la Tabla 18. Los datos físicos y espectroscópicos de los compuestos **15a** y **39d** se han descrito en los apartados 5.4.(Capítulo 1) y 2.2 (Capítulo 2), respectivamente, de esta parte

experimental. A continuación se recogen los datos físicos y espectroscópicos de los compuestos restantes.

1-(1-Hidrox ciclohexil)-2,2-dimetil-1-propanona (39f):³⁰³ R_f 0'37 (hexano/acetato de etilo: 19/1); t_r 8'55; ν (film) 3439 (OH), 1651 (C=O); δ_H 1'28 [9H, s, (CH₃)₃C], 1'50-2'00 (11H, m, 5xCH₂, OH); δ_C 21'1, 25'05, 35'2 (5xCH₂), 27'4 [(CH₃)₃C], 44'7 [C(CH₃)₃], 80'9 (CO), 218'65 (C=O); m/z 123 (M⁺-61, 1%), 99 (100), 98 (10), 81 (96), 79 (12), 57 (25), 55 (29), 43 (32), 42 (13).

2,2-Dimetil-3,4-undecanodiona (39g): R_f 0'44 (hexano/acetato de etilo: 9/1); t_r 8'90; ν (film) 1702 (C=O); δ_H 0'85-0'90 (3H, m, CH₃CH₂), 1'00-1'60 [19H, (CH₂)₅CH₃, (CH₃)₃C], 2'60-2'70 (2H, m, CH₂CO); δ_C 14'05 (CH₃CH₂), 22'55, 22'7, 28'95, 29'0, 31'6, 38'75 (6xCH₂), 26'05 [(CH₃)₃C], 42'0 [C(CH₃)₃], 203'4, 208'05 (2xCO); m/z 128 (M⁺-84, 1%), 127 (11), 57 (100), 43 (22).

2.4. Reducción de las hidroxiiiminas 35. Aislamiento de los compuestos 40. Procedimiento General.

Una disolución de la hidroxiiimina correspondiente (1 mmol) e hidruro de aluminio y litio (1'19 g, 30 mmol) en THF seco (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla resultante se hidrolizó con agua (5 ml), se filtró a través de celita y se extrajo con éter (2x20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se purificó mediante columna cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo), obteniéndose los compuestos 40 con los rendimientos que se indican en la Tabla 19. Los datos físicos y espectroscópicos para estos compuestos se detallan a continuación.

2,5,5-Trimetil-4-(1-octilamino)-3-hexanol (40a): R_f 0'47 (hexano/acetato de etilo: 9/1); t_r 14'09; ν (film) 3462 (OH, NH); δ_H 0'85-0'90 (6H, m, CH₃CH₂, 1xCH₃CH), 0'96 (3H, d, $J=6'7$, 1xCH₃CH), 1'01 [9H, s, (CH₃)₃C], 1'20-1'50 [13H, m, (CH₂)₆CH₃, NH], 1'95-2'10 (1H, m, CHCH₃), 2'29 (1H, d, $J=5'5$, OH), 2'45-2'65, 2'70-2'85 (1 y 2H, respectivamente, 2m, CH₂N, CHN), 3'35-3'40 (1H, m, CHO); δ_C 14'05 (CH₃CH₂), 17'2, 21'2 [(CH₃)₂CH], 22'6, 27'3, 29'25, 29'55, 31'2, 31'85 [(CH₂)₆CH₃], 28'3 [(CH₃)₃C], 29'9 [CH(CH₃)₂], 35'45 [C(CH₃)₃], 51'7 (CH₂N), 69'6 (CHN), 76'85 (CHO); m/z 256 (M⁺, <1%), 214 (27), 199 (14), 198 (100), 86 (13), 84 (15), 72 (11), 71 (13), 69 (13), 57 (36), 55 (23), 44 (14), 43 (57), 42 (15).

2,2,5,5-Tetrametil-4-(1-octilamino)-3-hexanol (40b): R_f 0'40 (hexano/acetato de etilo: 9/1); t_r 14'55; ν (film) 3476 (OH); δ_H 0'85-0'90 (3H, m, CH₃CH₂), 0'99, 1'01 [9 y 9H, respectivamente, 2s, 2x(CH₃)₃C], 1'20-1'45 (14H, m, (CH₂)₆CH₃, NH, OH), 2'15 (1H, d, $J=6'4$, CHN), 2'55-2'70 (2H, m, CH₂N), 3'19 (1H, d, $J=6'4$, CHO); δ_C 14'05 (CH₃CH₂), 22'6, 27'4, 29'25, 30'95, 31'85 [(CH₂)₆CH₃], 26'85, 28'1 [2x(CH₃)₃C], 36'0, 37'0 [2xC(CH₃)₃], 51'5 (CH₂N), 69'25 (CHN), 83'05 (CO); m/z 286 (M⁺+1, <1%), 228 (60), 199 (15), 198 (100), 172 (15), 86 (13), 84 (12), 72 (16), 71 (14), 69 (16), 60 (20), 57 (57), 55 (15), 44 (15), 43 (49), 42 (13).

2,2-Dimetil-3-(1-octilamino)-4-nonanol (40c): R_f 0'33 (hexano/acetato de etilo: 9/1); t_r 15'67; ν (film) 3441 (OH, NH); δ_H 0'85-0'90 (6H, m, 2xCH₃CH₂), 0'98 [9H, s,

$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1'15-1'50 [22H, m, $10\times\text{CH}_2\text{CH}_2$, OH, NH], 2'37 (1H, d, $J=4'0$, CHN), 2'55-2'65, 2'80-2'90 (1 y 1H, respectivamente, 2m, CH_2N), 3'60-3'65 (1H, m, CHO); δ_{C} 14'05 ($2\times\text{CH}_3\text{CH}_2$), 22'6, 22'7, 26'3, 27'2, 29'25, 29'5, 31'4, 31'8, 32'0, 32'85 ($10\times\text{CH}_2$), 28'3 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 34'95 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 51'95 (CH_2N), 71'6, 71'85 (CHN, CHO); m/z 281 (M^+-18 , 5%), 210 (30), 208 (13), 207 (61), 182 (15), 168 (15), 141 (11), 140 (96), 126 (25), 112 (23), 98 (20), 96 (14), 84 (24), 82 (13), 73 (16), 71 (21), 70 (44), 69 (23), 68 (10), 58 (15), 57 (77), 56 (62), 55 (93), 54 (12), 53 (11), 44 (43), 43 (100), 42 (72).

3,3-Dimetil-2-(1-octilamino)-1-fenilbutanol (40d): R_{f} 0'33 (hexano/acetato de etilo: 9/1); t_{r} 16'37; ν (film) 3350 (OH, NH), 3063, 3029, 1466 (HC=C), 1241 (CO); δ_{H} 0'77 [9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 0'85-0'90 (3H, m, CH_3CH_2), 1'15-1'55 [14H, m, $(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$, OH, NH], 2'60-2'65 [3H, m con d a 2'61, $J=4'7$, $1\times\text{CH}_2\text{N}$, CHN], 2'80-2'90 (1H, m, $1\times\text{CH}_2\text{N}$), 4'68 (1H, d, $J=4'7$, CHO), 7'15-7'40 (5H, m, ArH); δ_{C} 14'05 (CH_3CH_2), 22'6, 27'2, 29'2, 29'5, 31'2, 31'8 [$(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$], 27'8 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 35'4 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 51'95 (CH_2N), 72'35 (CHN), 73'35 (CO), 127'1, 127'35, 127'9, 143'4 (ArC); m/z 261 (M^+-44 , 19%), 260 (100), 196 (17), 162 (29), 154 (42), 132(16), 118 (13), 98 (12), 91 (32), 69 (14), 57 (32), 56 (11), 55 (23), 44 (21), 43 (54), 42 (54).

1-Ciclohexil-1-(2,6-dimetilanilino)-3,3-dimetil-2-butanol (40e): R_{f} 0'48 (hexano/acetato de etilo: 9/1); t_{r} 16'46; ν (film) 3405 (NH, OH), 1621, 1594, 1474 (HC=C); δ_{H} 0'85 [9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1'20-1'90 [10H, m, $(\text{CH}_2)_5$], 2'10-2'15 [1H, m, CHCH_2], 2'25-2'30, 3'10-3'30, 3'37, 3'65-3'75 [7, 1, 1 y 1H, respectivamente, m, m, s, m, respectivamente, $(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$, CHN, OH, NH, CHO], 6'72, 6'93 (1 y 2H, respectivamente, t y d, respectivamente, $J=7'3$, ArH); δ_{C} 19'15 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$], 26'75 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 26'5, 26'8, 27'4, 28'1, 32'85 [$(\text{CH}_2)_5$], 34'95 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 39'4 (CHCH_2), 60'45 (CN), 81'65 (CO), 120'45, 128'15, 129'0, 129'3, 135'45, 144'75 (ArC); m/z 231 (M^+-72 , 1%), 217 (14), 216 (100), 134 (26), 132 (30), 122 (11), 121 (49), 105 (10), 91 (13), 83 (25), 79 (16), 77 (22), 67 (13), 57 (30), 55 (54), 53 (10), 43 (16), 42 (15).

2.5. Ciclación de las hidroxiiiminas **36** ó **40**. Preparación de las oxazolidinas **41**. Procedimiento General.¹⁸⁸

Una disolución de la hidroxiiimina correspondiente (1 mmol), $p\text{-CH}_2\text{O}$ (0'39 g, 10 mmol) y ácido $p\text{-toluensulfónico}$ (0'019 g, 0'1 mmol) en tolueno (20 ml) se calentó a reflujo con destilación azeotrópica de agua en un aparato de Dean-Stark durante 12 h. Se enfrió la mezcla y se añadió agua (10 ml). Se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml) y la fase orgánica se lavó con una disolución de HCl 2N (2x 20 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, obteniéndose las oxazolidinas **41** con los rendimientos que se indican en la Tabla 20. A continuación se recogen los datos físicos y espectroscópicos para estos compuestos.

4,5-Di(terc-butil)-3-(2,6-dimetilfenil)-1,3-oxazolidina (41a): R_{f} 0'65 (hexano/acetato de etilo: 9/1); t_{r} 14'54; ν (film) 1601, 1478 (HC=C), 1090 (CO); δ_{H} 0'72, 0'98 [9 y 9H, respectivamente, 2s, $2\times(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 2'28 [6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$], 3'71, 3'76 (1 y 1H,

respectivamente, 2d, $J=3'3$, CHO, CHN), 4'48, 4'89 (1 y 1H, respectivamente, 2s, CH₂), 6'65-7'20 (3H, m, ArH); δ_C 18'95, 22'5 [(CH₃)₂C₆H₃], 27'45, 28'0 [2x(CH₃)₃C], 36'05, 36'6 [2xC(CH₃)₃], 65'1 (CHN), 84'2 (CHO), 88'75 (CH₂O), 127'5, 128'25, 129'2, 136'85, 139'9, 146'35 (ArC); m/z 289 (M⁺, <1%), 233 (19), 232 (100), 132 (18), 57 (15), 43 (14).

4-(terc-Butil)-3-(2,6-dimetilfenil)-5-fenil-5-metil-1,3-oxazolidina (41b): R_f 0'51 (hexano/acetato de etilo: 19/1); t_r 17'26; ν (film) 3060, 3025, 1595, 1470 (HC=C); δ_H 1'00 [9H, s, (CH₃)₃C], 2'17 (3H, s, CH₃CO), 2'29 [6H, s, (CH₃)₂C₆H₃], 3'65 (1H, s, CHN), 5'20, 5'30 (1 y 1H, respectivamente, 2s, CH₂), 7'05-7'10, (3H, m, ArH), 7'30-7'35, 7'45-7'55 (2, 1, 2 y 2H, respectivamente, 4m, ArH); δ_C 14'1 [(CH₃)₂C₆H₃], 19'8 (CH₃CO), 29'7 [(CH₃)₃C], 36'9 [C(CH₃)₃], 60'05 (CHN), 67'1 (CH₃CO), 75'0 (CH₂O), 117'75, 126'65, 126'75, 126'9, 128'05, 130'0, 144'2, 145'0 (ArC); m/z 310 (M⁺-15, 54%), 295 (29), 251 (19), 250 (100), 234 (14), 147 (18), 146 (14), 134 (18), 131 (11), 117 (12), 105 (23), 103 (12), 91 (25), 77 (20), 57 (18), 44 (50), 43 (19), 42 (15).

4-(terc-Butil)-5-isopropil-3-octil-1,3-oxazolidina (41c): R_f 0'33 (hexano/acetato de etilo: 9/1); t_r 14'09; ν (film) 1107 (CO); δ_H 0'85-0'90 (3H, m, CH₃CH₂), 0'95-1'00 (12H, m, (CH₃)₃C, 1xCH₃CH), 1'05 (3H, d, $J=6'4$, 1xCH₃CH), 1'15-1'50 [12H, m, (CH₂)₆CH₃], 2'15-2'30 (1H, m, 1xCH₂CH₂N), 2'38 (1H, d, $J=4'9$, CHN), 2'55-2'75 (1H, m, 1xCH₂CH₂N), 3'13 (1H, dd, $J=10'9$, 4'9, CHO), 3'95, 4'56 (1 y 1H, respectivamente, 2d, $J=3'0$, CH₂O); δ_C 14'0 (CH₃CH₂), 21'05 [(CH₃)₂CH], 21'1, 27'2, 27'55, 29'2, 29'5, 31'8 [(CH₂)₆CH₃], 27'6 [CH(CH₃)₂], 28'1 [(CH₃)₃C], 36'45 [C(CH₃)₃], 57'85 (CH₂N), 72'6 (CHN), 86'05 (CHO), 86'95 (CH₂O); m/z 282 (M⁺-1, <1%), 227 (15), 226 (100), 128 (52), 69 (13), 57 (24), 55 (24), 44 (18), 43 (49), 42 (44).

4,5-Di(terc-butil)-3-octil-1,3-oxazolidina (41d): R_f 0'20 (hexano/acetato de etilo: 19/1); t_r 14'72; ν (film) 1070 (CO); δ_H 0'85-0'90 (3H, m, CH₃CH₂), 0'99, 1'10 [9 y 9H, respectivamente, 2s, 2x(CH₃)₃C], 1'15-1'45 [12H, m, (CH₂)₆CH₃], 2'34 (1H, d, $J=4'9$, CHN), 2'60-2'70 (2H, m, CH₂CH₂N), 3'17 (1H, d, $J=4'9$, CHO), 3'96, 4'65 (1 y 1H, respectivamente, 2d, $J=3'3$, CH₂O); δ_C 14'1 (CH₃CH₂), 22'65, 27'3, 29'3, 29'6, 29'7, 31'85 [(CH₂)₆CH₃], 28'4, 28'5 [2x(CH₃)₃C], 32'45, 36'05 [2xC(CH₃)₃], 58'6 (CH₂N), 75'3 (CHN), 86'65 (CH₂O), 88'35 (CHO); m/z 296 (M⁺-1, <1%), 241 (60), 240 (100), 154 (19), 142 (43), 84 (13), 69 (16), 57 (46), 56 (10), 55 (29), 44 (21), 43 (57), 42 (60).

4-(terc-Butil)-3-octil-5-pentil-1,3-oxazolidina (41e): R_f 0'43 (hexano/acetato de etilo: 19/1); t_r 16'09; ν (film) 1090 (CO); δ_H 0'85-0'90 (6H, m, 2xCH₃CH₂), 0'95 [9H, s, (CH₃)₃C], 1'10-1'85 [20H, m, 10xCH₂CH₂], 2'34 (1H, d, $J=5'8$, CHN), 2'50-2'55 (2H, m, CH₂CH₂N), 3'60-3'70 (1H, m, CHO), 4'01, 4'57 (1 y 1H, respectivamente, 2d, $J=3'4$, CH₂O); δ_C 14'0, 14'05 (2xCH₃CH₂), 22'65 (2C), 27'25, 28'05, 29'3, 29'55, 29'7, 31'15, 31'85, 32'0 (10xCH₂), 27'8 [(CH₃)₃C], 35'8 [C(CH₃)₃], 58'05 (CH₂CH₂N), 74'45 (CHN), 80'15 (CHO), 86'8 (CH₂O); m/z 310 (M⁺-1, <1%), 255

(18), 254 (100), 156 (44), 154 (10), 69 (13), 57 (27), 56 (12), 55 (28), 44 (22), 43 (54), 42 (38).

4-(terc-Butil)-5-fenil-3-octil-1,3-oxazolidina (41f): R_f 0'31 (hexano/acetato de etilo: 19/1); t_r 17'66; ν (film) 3064, 3028, 1606, 1454 (HC=C); δ_H (C_6D_6): 0'80 [9H, s, $(CH_3)_3C$], 0'85-0'95 (3H, m, CH_3CH_2), 1'15-1'45 [12H, m, $(CH_2)_6CH_3$], 2'45-2'65 [3H, m con d a 2'55, $J=6'1$, CH_2CH_2N , CHN], 4'12, 4'94 (1 y 1H, respectivamente, 2d, $J=3'7$, CH_2O), 4'3 (1H, d, $J=4'7$, CHO), 7'00-7'25, 7'40-7'55 (3 y 2H, respectivamente, 2m, ArH); δ_C (C_6D_6) 14'1 (CH_3CH_2), 22'65, 27'25, 29'3, 29'6, 29'75, 31'85 [$(CH_2)_6CH_3$], 27'8 [$(CH_3)_3C$], 36'35 [$C(CH_3)_3$], 58'45 (CH_2CH_2N), 76'1 (CHN), 80'0 (CHO), 87'6 (CH_2O), 126'85, 127'1, 127'35, 127'75, 128'4, 138'75 (ArC); m/z 260 (M^+-57 , 100%), 196 (18), 162 (29), 154 (43), 132(16), 118 (13), 98 (12), 91 (34), 84 (10), 77 (11), 69 (15), 57 (37), 56 (12), 55 (24), 44 (22), 43 (59), 42 (58).

4-(terc-Butil)-5-ciclohexil-3-(2,6-dimetilfenil)-1,3-oxazolidina (41g): R_f 0'50 (hexano/acetato de etilo: 19/1); t_r 14'0; ν (film) 1469 (HC=C); δ_H 1'10 [9H, s, $(CH_3)_3C$], 1'15-1'70 [10H, m, $(CH_2)_5$], 2'31, 2'40 (3 y 3H, respectivamente, 2s, $(CH_3)_2C_6H_3$), 2'86 (1H, d, $J=11'9$, CHN), 3'51(1H, dd, $J=11'9$, 1'5, CHO), 4,54, 4'55 (1 y 1H, respectivamente, d y dd, respectivamente, $J=7'6$ y 7'6, 1'5, respectivamente, CH_2), 6'85-7'05 (3H, m, ArH); δ_C 19'0, 20'3 [$(CH_3)_2C_6H_3$], 20'9, 21'45, 26'6, 27'95, 33'5 [$(CH_2)_5$], 29'7 [$(CH_3)_3C$], 37'3 [$C(CH_3)_3$], 40'75 (CHCH₂), 56'85 (CHN), 83'0 (CHO), 92'5 (CH_2O), 125'35, 128'7, 129'25, 137'3, 138'2, 145'1 (ArC); m/z 316 (M^++1 , 1%), 315 (M^+ , 4), 148 (10), 137 (12), 134 (18), 133 (100), 132 (32), 109 (14), 81 (10), 69 (12), 67 (12), 57 (10), 55 (15), 43 (10).

4-(terc-Butil)-3-(2,6-dimetilfenil)-5-fenil-1,3-oxazolidina (41h): R_f 0'13 (hexano/acetato de etilo: 9/1); t_r 18'89; ν (film) 3035, 3020, 1604 (HC=C); δ_H 0'90-1'80 [10H, m, $(CH_2)_5$], 1'95-2'30 [7H, m con s a 2'1, CHCH₂, $(CH_3)_2C_6H_3$], 3'58 (1H, dd, $J=7'3$, 3'3, CHN), 4'73, 4'99 (1 y 1H, respectivamente, 2d, $J=2'7$, CH_2O), 5'03 (1H, d, $J=7'3$, CHO), 6'95-7'05, 7'20-7'55 (3 y 5H, respectivamente, 2m, ArH); δ_C 19'75 [$(CH_3)_2C_6H_3$], 26'6, 26'65, 26'7, 29'5, 29'75 [$(CH_2)_5$], 41'0 (CHCH₂), 72'1 (CHN), 82'4 (CHO), 85'35 (CH_2O), 120'1, 125'75, 126'55, 127'1, 127'6, 127'9, 128'45, 128'5, 133'5, 137'0, 140'4, 144'1 (ArC); m/z 335 (M^+ , <1%), 253 (17), 252 (88), 229 (32), 222 (24), 147 (12), 146 (100), 132 (18), 117 812), 105 (21), 91 (49), 79 (14), 77 (26), 55 (17), 44 (16).

3. Preparación de compuestos organolíticos γ -funcionalizados a partir de compuestos carbonílicos α - β -insaturados.

Los compuestos **43** fueron comercialmente asequibles y se utilizaron en la reacción de litiación sin purificación previa.

3.1. *Litiación catalizada por naftaleno de bencilidenacetona (43a) en presencia de electrófilos. Aislamiento de los compuestos 44/44'. Procedimiento General.*

Sobre una suspensión verde de litio en polvo (100 mg, 14 mmol) y naftaleno (10 mg, 0'08 mmol) en THF (5ml) se añadió lentamente (*ca.* 10 min) una disolución de bencilidenacetona (43a) (0'146 g, 1 mmol), el electrófilo (1'2 mmol) y el ácido de Lewis (1'2 mmol, ver Tabla 21 y texto) en THF (2 ml) a -78 °C bajo atmósfera de argón. La agitación se mantuvo durante 2 h permitiendo que la temperatura alcanzara 0°C. La mezcla resultante se hidrolizó con agua (5 ml) y se extrajo con éter (2x20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y los disolventes se evaporaron a presión reducida (15 mm de Hg) y los disolventes se evaporaron a presión reducida (15 mm de Hg). El crudo resultante se purificó mediante columna cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) obteniendo los productos 44/44' con los rendimientos que se indican en la Tabla 21. A continuación se dan los datos de CGL y espectroscopia de masa para estos compuestos.

4-(1'-Hidrox ciclopentil)-4-fenil-2-butanona (44a/44a'): t_r 11'37; m/z 214 (M^+ -18, 39%), 172 (10), 171 (59), 157 (12), 156 (12), 143 (15), 130 (17), 129 (87), 128 (27), 117 (19), 103 (13), 91 (45), 77 (19), 67 (19), 55 (11), 51 (13), 44 (15), 43 (100), 41 (17).

6,6-Dimetil-5-hidroxi-4-fenil-2-heptanona (44b/44b'): t_r 10'04 y 10'10; m/z 216 (M^+ -11, 39%), 159 (17), 131 (16), 129 (13), 115 (11), 57 (18), 43 (100).

3.2. *Litiación catalizada por naftaleno de bencilidenacetona en presencia de ciclopentanona. Reacción in situ de la hidroxacetona 44a/44a' con metil-litio. Aislamiento 1-(3-hidroxi-3-metil-1-fenilbutil)-1-ciclopentanol (45).*

Una vez obtenido el compuesto 44a/44a' como se ha descrito en el apartado anterior, el crudo conteniendo dicho producto se disolvió en éter seco (10 ml). se enfrió a -78°C y sobre la disolución resultante se añadió metil-litio (4 mmol, 1'6 M en éter). La mezcla se agitó toda la noche permitiendo que la temperatura alcanzara 20°C. La mezcla resultante se hidrolizó con agua (5 ml) y se extrajo con éter (2x20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y los disolventes se evaporaron a presión reducida (15 mm de Hg). El residuo obtenido se purificó mediante columna cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo), obteniendo el correspondiente diol 45 con el rendimiento que se indica en el Esquema 30.

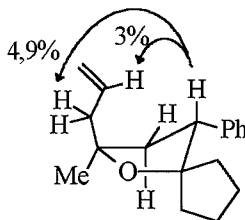
R_f 0'18 (hexano/acetato de etilo: 2/1); t_r 12'69; ν (film) 3403 (OH), 3060, 3023, 1601, 1494 (HC=C); δ_H 1'07, 1'14 (3 y 3H, respectivamente, 2s, 2xCH₃), 1'55-1'85 [10H, m, (CH₂)₄, 2xOH], 2'06, 2'18 (1 y 1H, respectivamente, 2dd, $J=14'3$, 2'7 y 14'3, 9'5, respectivamente, CH₂CHPh), 2'91 (1H, dd, $J=9'5$, 2'7, CHPh), 7'20-7'35 (5H, m, ArH); δ_C 23'45, 23'6, 38'65 (CH₂)₄, 29'5, 30'5 (2xCH₃), 44'55 (CH₂CHPh), 50'95

(CHPh), 126'6, 128'35, 129'2, 143'45 (ArC); m/z 212 (M^+ -36, 8%), 157 (18), 146 (72), 132 (12), 131 (100), 129 (28), 128 (11), 115 (16), 104 (10), 91 (46), 85 (24), 77 (12), 67 (18), 59 (29), 55 (14), 43 (27).

3.3. *Litiación catalizada por naftaleno de bencilidenacetona en presencia de electrófilos. Reacción in situ de los tetrahidrofuranos con derivados sililados. Aislamiento de los compuestos 48. Procedimiento General.*

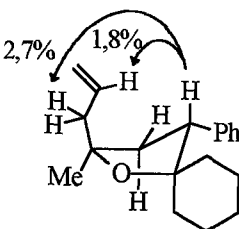
Sobre una suspensión verde de litio en polvo (100 mg, 14 mmol) y naftaleno (10 mg, 0'08 mmol) en THF (5ml) se añadió lentamente (*ca.* 10) una disolución de bencilidenacetona (0'146 g, 1 mmol), el electrófilo (1'2 mmol) y $BF_3 \cdot Et_2O^{110b}$ (0'156 ml, 1'2 mmol) en THF (2 ml) a $-78^\circ C$ bajo atmósfera de argón. La agitación se mantuvo durante 2h permitiendo que la temperatura alcanzara $0^\circ C$. La mezcla resultante se hidrolizó con agua (5ml) y se extrajo con éter (2x20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y los disolventes se evaporaron a presión reducida (15 mm de Hg). El crudo obtenido se disolvió en CH_2Cl_2 seco (10 ml), se enfrió a $-78^\circ C$ y a la disolución resultante se le añadió trietilsilano, trimetilsilil cianuro o aliltrimetilsilano (2 mmol) y $BF_3 \cdot Et_2O$ (0'39 ml, 3 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a la misma temperatura y después se dejó toda la noche permitiendo que la temperatura alcanzara $20^\circ C$. Entonces la mezcla se hidrolizó con una disolución saturada de $NaHCO_3$ (10ml) y se extrajo con éter (2x20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se evaporó el disolvente a presión reducida (15 mm de Hg) y el residuo se purificó mediante columna cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) obteniendo los tetrahidrofuranos **48** con los rendimientos que se muestran en la Tabla 22. A continuación se describen los datos físicos y espectroscópicos para estos compuestos.

2-Alil-2-metil-4-fenil-1-oxaspiro[4.4]nonano (48a): R_f 0'37 (hexano); t_r 13'47; ν (film) 3070, 3032, 1639, 1602 (HC=C); δ_H 1'10-1'85 [14H, m con s a 1'36, $(CH_2)_5$, $1xCH_2CHPh$, CH_3], 2'15-2'25 (2H, m, $1xCH_2CHPh$, $1xCH_2CH=C$), 2'32 (1H, dd, $J=7'3$, 3'7, $1xCH_2CH=C$), 3'45 (1H, dd, $J=12'1$, 8'1, CHPh), 5'00-5'10 (2H, m, $2xCH_2=C$), 5'80-6'00 (1H, m, $CH=CH_2$), 7'15-7'35 (5H, m, ArH); δ_C 23'0, 23'95, 34'6, 37'5 $(CH_2)_4$, 28'9 (CH_3) , 42'0 (CH_2CHPh) , 47'1 $(CH_2CH=C)$, 51'65 (CHPh), 80'8 (CCH_3) , 94'0 $(CCHPh)$, 117'45, 126'65, 128'1, 128'75, 135'2, 139'0 (ArH, HC=C); m/z 216 (M^+ -40, 4%), 215 (M^+ -41, 26), 172 (10), 157 (58), 132 (10), 131 (100), 129 (27), 115 (12), 91 (35), 55 (11), 43 (87) (encontrado M^+ -41, 215'1436. $C_{15}H_{19}O$ calculado 215'1436).



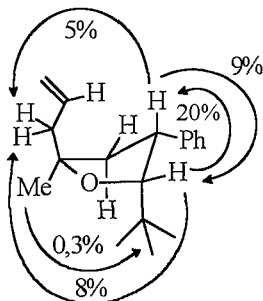
5-Alil-2,2-dietil-5-metil-3-feniltetrahidrofurano (48b): R_f 0'32 (hexano); t_r 13'15; ν (film) 3063, 3018, 1716, 1645 (HC=C); δ_H 0'72, 1'04 (3 y 3H, respectivamente, 2t, $J=7'3$, $2xCH_3CH_2$), 0'80-0'95 (1H, m, $1xCH_2CH_3$), 1'30-1'45 (4H, m con s a 1'36, CH_3 , $1xCH_2CH_3$), 1'45-1'60, 1'75-1'90 (1 y 1H, respectivamente, 2m, CH_2CH_3), 2'13 (1H, dd, $J=12'5$, 7'0, $1xCH_2CHPh$), 2'30-2'40 (3H, m, $1xCH_2CHPh$, $CH_2CH=C$), 3'54 (1H, dd, $J=13'1$, 7'0, $CHPh$), 5'05-5'10 (2H, m, $CH_2=C$), 5'80-6'00 (1H, m, $CH=CH_2$), 7'15-7'35 (5H, m, ArH); δ_C 7'35, 7'95 ($2xCH_3CH_2$), 27'25, 28'6 ($2xCH_2CH_3$), 28'7 (CH_3CO), 40'35 (CH_2CHPh), 47'15 ($CH_2CH=C$), 48'4 ($CHPh$), 79'6 (CCH_3), 86'7 ($CCHPh$), 117'6, 126'55, 128'1, 128'4, 135'1, 138'8 (ArC, HC=C); m/z 229 (M^+-29 , 2%), 217 (10), 172 (11), 159 (18), 132 (13), 131 (100), 117 (16), 91 (29), 57 (23), 44 (12), 43 (75) (encontrado M^+-29 , 229'1586. $C_{16}H_{21}O$ calculado 229'1592).

2-Alil-2-metil-4-fenil-1-oxaspiro[4.5]decano (48c): R_f 0'39 (hexano); t_r 14'21; ν (film) 3061, 3027, 1741, 1602 (HC=C); δ_H 1'23-1'71 [$13H$, m con s a 1'37, $(CH_2)_5$, CH_3], 2'12 (1H, dd, $J=12'5$, 7'0, $1xCH_2CHPh$), 2'25-2'40 (3H, m, $1xCH_2CHPh$, $CH_2CH=C$), 3'15 (1H, dd, $J=13'4$, 7'0, $CHPh$), 5'00-5'10 (2H, m, $CH_2=C$), 5'80-6'00 (1H, m, $CH=C$), 7'10-7'35 (5H, m, ArH); δ_C 21'45, 23'2, 25'65, 33'1, 37'85 [$(CH_2)_5$], 29'1 (CH_3), 40'75 (CH_2CHPh), 47'5 ($CH_2CH=C$), 55'1 ($CHPh$), 79'8 (CCH_3), 83'7 ($CCHPh$), 117'2, 126'6, 128'0, 128'65, 135'45, 139'0 (ArC, HC=C); m/z 230 (M^+-40 , 3%), 229 (M^+-41 , 18), 172 (13), 171 (26), 132 (11), 131 (100), 129 (17), 91 (26), 55 (10), 43 (59) (encontrado M^+-41 , 229'1592. $C_{16}H_{21}O$ calculado 229'1592).

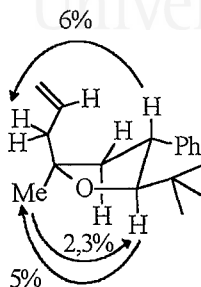


5-Alil-2-terc-butil-3-feniltetrahidrofurano (48d): R_f 0'36 (hexano); t_r 11'61, 11'68, 12'10; ν (film) 3071, 3028, 1603, 1495 (HC=C); δ_H ($2S^*$, $3S^*$, $5R^*$), 0'69 (9H, s, $3xCH_3$), 1'48 (3H, s, CH_3CO), 1'92 (1H, dd, $J=13'1$, 4'9, $1xCH_2CHPh$), 2'20-2'55 (3H, m, $1xCH_2CHPh$, $CH_2CH=C$), 3'40-3'50 (1H, m, $CHPh$), 3'78 (1H, d, $J=6'1$, CHO), 5'05-5'15 (2H, m, $CH_2=C$), 5'80-5'6'00 (1H, m, $CH=C$), 7'10-7'35 (5H, m, ArH); ($2R^*$, $3S^*$, $5R^*$): 0'78 (9H, s, $3xCH_3$), 1'32 (3H, s, CH_3CO), 1'80 (1H, dd, $J=12'8$, 11'0, $1xCH_2CHPh$), 2'20-2'55 (3H, m, $1xCH_2CHPh$, $CH_2CH=C$), 3'10-3'25 (1H, m, $CHPh$), 3'87 (1H, d, $J=10'1$, CHO), 5'05-5'15 (2H, m, $CH_2=C$), 5'80-6'00 (1H, m, $CH=C$), 7'10-7'35 (5H, m, ArH); ($2S^*$, $3S^*$, $5S^*$): 0'77 (9H, s, $3xCH_3$), 1'23 (3H, s, CH_3CO), 2'00-2'10 (1H, m, $1xCH_2CHPh$), 2'20-2'55 (3H, m, $1xCH_2CHPh$,

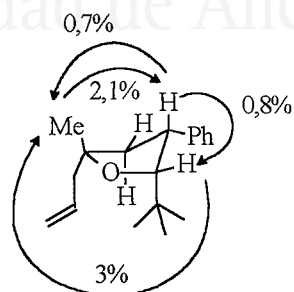
$\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$), 3'10-3'25 (1H, m, CHPh), 3'84 (1H, d, $J=9'8$, CHO), 5'05-5'15 (2H, m, $\text{CH}_2=\text{C}$), 5'80-6'00 (1H, m, $\text{CH}=\text{C}$), 7'10-7'35 (5H, m, ArC); δ_{C} 25'95, 26'6, 26'75, 27'3, 27'45, 27'65 (CH_3), 34'1, 34'2 (CCH_3), 44'85, 46'15, 46'65, 49'05, 49'25 (CH_2CHPh , $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$), 46'75, 47'05, 48'3 (CCHPh), 79'8, 80'2, (CH_3CO), 88'05, 91'25, 92'15 (CHO), 117'3, 117'35, 117'45 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 126'1, 126'15, 127'7, 127'9, 128'45, 129'9, 135'1, 135'2, 143'25, 143'35, 143'6 (ArC); m/z 218 (M^+-40 , 2%), 217 (11), 131 (80), 91 (15), 43 (100) (encontrado M^+-41 , 217'1588. $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}$ calculado 217'1592).



(2R*,3R*,5S*)

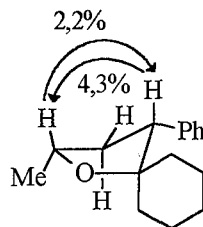


(2S*,3R*,5S*)



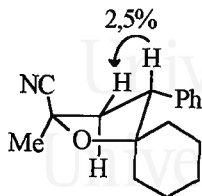
(2R*,3R*,5R*)

2-Metil-4-fenil-1-oxaspiro[4.5]decano (48e): R_f 0'43 (hexano); t_r 12'19; ν (film) 3083, 3061, 3028, 1740, 1603 ($\text{HC}=\text{C}$); δ_{H} 1'20-1'70 [13H, m con d a 1'37, $J=7'3$, (CH_2)₅, CH_3], 1'90-2'05, 2'25-2'35 (1 y 1H, respectivamente, 2m, CH_2CHPh), 3'01 (1H, dd, $J=11'3$, 7'0, CHPh), 4'00-4'25 (1H, m, CHO), 7'10-7'35 (5H, m, ArH); δ_{C} 22'05 (CH_3), 21'9, 23'2, 25'6, 34'4, 36'95 [(CH_2)₅], 39'85 (CH_2CH), 55'9 (CHPh), 72'3 (CHO), 83'4 (CCHPh), 126'45, 128'0, 128'65, 140'5 (ArC); m/z 230 (M^+ , 2%), 133 (13), 132 (90), 131 (12), 118 (15), 117 (100), 115 (16), 91 (26), 55 (26), 43 (16) (encontrado M^+ , 230'1660. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}$ calculado 230'1670).



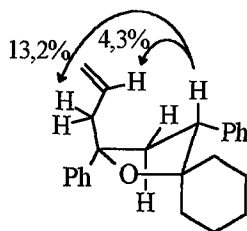
(2R*, 4S*)-2-Metil-4-fenil-1-oxaspiro[4.5]-dec-2-il-cianuro (trans-48f): R_f 0'64; t_r 13'78; ν (film) 3061, 3029, 1602, 1496 ($\text{HC}=\text{C}$), 2211 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1102 (CO); δ_{H} 1'40-1'70 [10H, m, (CH_2)₅], 1'75 (3H, s, CH_3), 2'40-2'55 (1H, m, $1\times\text{CH}_2\text{CHPh}$), 2'60 (1H, dd, $J=12'7$, 6'3, $1\times\text{CH}_2\text{CHPh}$), 3'51 (1H, dd, $J=13'3$, 6'3, CHPh), 7'15-7'40 (5H, m, ArH); δ_{C} 21'4, 22'95, 25'15, 34'45, 37'1 [(CH_2)₅], 26'95 (CH_3), 43'35 (CH_2CCH_3),

54'95 (CHPh), 73'35 (CCH₃), 86'7 (CCHPh), 122'7 (CN), 127'3, 128'35, 128'4, 137'1 (ArC); *m/z* 229 (M⁺-26, 1%), 158 (13), 157 (100), 156 (70), 142 (20), 129 (14), 115 (21), 99 (34), 91 (15), 81 (13), 55 (18), 43 (24).



(2S*,4S*)-2-Metil-4-fenil-1-oxaspiro[4.5]-dec-2-il-cianuro (cis-48f): *R_f* 0'48; *t_r* 13'87; *v* (film) 3061, 3029, 1602, 1496 (HC=C), 2211 (C≡N), 1102 (CO); δ_{H} 1'40-1'70 [10H, m, (CH₂)₅], 1'67 (3H, s, CH₃), 2'38 (1H, dd, *J*=10'1, 4'9, 1xCH₂CHPh), 3'00-3'15 (2H, m, 1xCH₂CHPh, CHPh), 7'20-7'40 (5H, m, ArH); δ_{C} 21'2, 22'85, 25'4, 29'95, 36'85 [(CH₂)₅], 28'8 (CH₃), 42'65 (CH₂CCH₃), 54'35 (CHPh), 71'15 (CCH₃), 87'65 (CCHPh), 123'45 (CN), 127'4, 128'35, 128'6, 136'35 (ArC); *m/z* 229 (M⁺-26, 1%), 158 (13), 157 (100), 156 (70), 142 (20), 129 (14), 115 (21), 99 (34), 91 (15), 81 (13), 55 (18), 43 (24).

2-Alil-2,4-difenil-1-oxaspiro[4.5]decano (48g): *R_f* 0'54 (hexano); *t_r* 16'97; *v* (film) 3061, 3027, 1741 (HC=C); δ_{H} 1'50-1'90 [10H, m, (CH₂)₅], 2'50-2'65 (3H, m, CH₂CHPh, 1xCH₂CH=C), 2'70-2'80 (1H, m, 1xCH₂CH=C), 3'30 (1H, dd, *J*=13'1, 7'0, CHPh), 4'90-5'00 (2H, m, CH₂=C), 5'70-5'85 (1H, m, CH=C), 7'15-7'50 (10H, m, ArH); δ_{C} 22'0, 23'4, 25'65, 31'9, 37'75, 41'6, 49'6 [(CH₂)₅, CH₂CHPh], 55'25 (CHPh), 83'55, 84'45 (2xCO), 117'4 (CH₂=C), 125'2, 126'15, 126'7, 127'7, 128'05, 128'75, 134'4, 138'65, 149'45 (CH=C, ArC); *m/z* 291 (M⁺-41, 59%), 234 (12), 193 (54), 172 (15), 171 (100), 143 (12), 130 (22), 129 (45), 128 (14), 117 (13), 115 (54), 105 (93), 91 (58), 77 (48), 55 (18) (encontrado M⁺-41, 291'1740. C₂₁H₂₃O calculado 291'1749).



3.4. Preparación de los compuestos de partida 51.

El compuesto 51a fueron del mejor grado comercialmente asequible y se utilizaron sin previa purificación. Los compuestos 51b³⁰⁴ y 51c³⁰⁵ se prepararon a

partir del correspondiente ácido por reacción con cloruro de oxalilo³⁰⁶ y posterior reacción con metanol de acuerdo con el procedimiento descrito en la literatura.³⁰⁷

3.5 Litación catalizada por naftaleno de los ésteres **51** en presencia de electrófilos. Aislamiento de los compuestos **52** y **53**. Procedimiento General.

Sobre una suspensión verde de litio en polvo (100 mg, 14 mmol) y naftaleno (10 mg, 0'08 mmol) en THF (5ml) se añadió lentamente (*ca.* 10 min) una disolución del derivado cinámico **51** (1 mmol) y el electrófilo (1'2 mmol) en THF (2 ml) a -78 °C bajo atmósfera de argón. La agitación se mantuvo durante 3 h permitiendo que la temperatura alcanzara 0°C. La mezcla resultante se hidrolizó con agua (5 ml) y se extrajo con éter (2x20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y los disolventes se evaporaron a presión reducida (15 mm de Hg). El residuo se purificó mediante columna cromatográfica (gel de sílice o alúmina neutra, hexano/acetato de etilo, ver Tabla 23) obteniendo las lactonas **52** y el aminoéster **53** con los rendimientos que se muestran en la Tabla 23 y en el Esquema 34. A continuación se describen los datos físicos y espectroscópicos para estos compuestos.

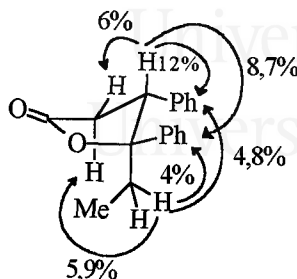
5,5-Dietil-4-feniltetrahidro-2-furanona (52a): R_f 0'2 (hexano/acetato de etilo: 6/1); t_r 13'30; ν (film) 3061, 3030, 1602, 1497 (HC=C), 1768 (C=O); δ_H 0'73, 1'05 (2 y 2H, respectivamente, 2t, $J=7'5$, 2xCH₃), 1'10-1'30, 1'40-1'60, 1'70-1'84, 1'86-2'00 (1, 1, 1 y 1H, respectivamente, 4m, 2xCH₂CH₃), 2'90, 2'98 (1 y 1H, respectivamente, 2dd, $J=17'7$, 8'5, CH₂CHPh), 3'65 (1H, t, $J=8'5$, CHPh), 7'10-7'40 (5H, m, ArH); δ_C 7'65, 7'95 (2xCH₃), 27'1, 28'4 (2xCH₂CH₃), 35'3 (CH₂CHPh), 46'95 (CHPh), 91'6 (CCHPh), 127'55, 128'1, 128'65, 137'75 (ArC), 175'95 (C=O); m/z 218 (M⁺, 1%), 118 (50), 117 (16), 105 (10), 104 (100), 91 (10), 57 (24).

5,5-Diisopropil-4-feniltetrahidro-2-furanona (52b): R_f 0'34 (hexano/acetato de etilo: 6/1); t_r 13'86; ν (film) 3037, 3035, 1601, 1473 (HC=C), 1767 (C=O); δ_H 0'69, 1'16 (3 y 3H, respectivamente, 2t, $J=7'0$, 2xCH₃), 0'80, 1'10 (3 y 3H, respectivamente, 2t, $J=6'7$, 2xCH₃), 2'05-2'15 [1H, m, 1xCH(CH₃)₂], 2'30-2'40 [1H, m, CH(CH₃)₂], 2'85 (1H, dd, $J=18'1$, 9'8, 1xCH₂CHPh), 3'07 (1H, dd, $J=18'1$, 10'1, 1xCH₂CHPh), 3'90-4'00 (1H, m, CHPh), 7'25-7'35 (5H, m, ArH); δ_C 17'8, 18'15, 18'35, 18'4 (4xCH₃), 32'45, 32'8 [2xCH(CH₃)₂], 35'6 (CH₂), 43'95 (CHPh), 127'35, 128'45, 128'65, 137'55 (ArC), 176'05 (C=O); m/z 218 (M⁺-28, 3%), 203 (35), 131 (26), 105 (24), 104 (100), 103 (15), 91 (15), 78 (11), 77 (11), 71 (21), 55 (12), 44 (12), 43 (71).

4-Fenil-1-oxaspiro[4,4]nonan-2-ona (52c):³⁰⁸ R_f 0'32 (hexano/acetato de etilo: 6/1); t_r 13'79; ν (film) 3061, 3030, 1603, 1497 (HC=C), 1771 (C=O); δ_H 1'45-2'15 [8H, m, (CH₂)₄], 2'89 (1H, dd, $J=17'4$, 8'5, 1xCH₂CHPh), 2'96 (1H, dd, $J=17'4$, 8'2, 1xCH₂CHPh), 3'62 (1H, t, $J=8'4$, 1xCHPh), 7'15-7'40 (5H, m, ArH); δ_C 23'05, 23'35, 35'95, 36'2, 38'05 (5xCH₂), 48'7 (CHPh), 98'45 (CCHPh), 127'65, 127'9, 128'75, 138'05 (ArC), 175'85 (C=O); m/z 216 (M⁺, 2%), 105 (16), 104 (100), 103 (13), 78 (11), 77 (10), 43 (10).

(4R*,5S*)-5-Etil-4,5-difeniltetrahidro-2-furanona (trans-52d): R_f 0'40 (hexano/acetato de etilo: 6/1); t_r 14'85; ν (film) 3061, 3023, 1713, 1497 (HC=C), 1771 (C=O); δ_H 0'63 (3H, t, $J=7'3$, CH₃), 1'60 (2H, m, CH₂CH₃), 2'82 (1H, dd,

$J=17.7$, 6.6 , $1 \times \text{CH}_2\text{CO}$), 2.90 (1H, dd, $J=17.7$, 7.8 , $1 \times \text{CH}_2\text{CO}$), 3.74 (1H, dd, $J=7.8$, 6.6 , CHPh), 7.15 - 7.45 (10H, m, ArH); δ_{C} 8.11 (CH_3), 30.15 (CH_2CH_3), 35.55 (CH_2CO), 53.15 (CHPh), 92.5 (CCHPh), 124.9 , 127.55 , 12.85 , 128.45 , 128.55 , 128.7 , 137.65 , 142.25 (ArC), 176.35 ($\text{C}=\text{O}$); m/z 266 (M^+ , 1%), 135 (11), 105 (22), 104 (100), 78 (10), 77 (17) (encontrado M^+ , 266.1298 . $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2$ calculado 266.1306).



4,5,5-Trifeniltetrahidro-2-furanona (52e):³⁰⁹ R_f 0.32 (hexano/acetato de etilo: 6/1); t_r 17.62 ; ν (KBr) 3087 , 3061 , 3033 , 1602 , 1496 ($\text{HC}=\text{C}$), 1782 ($\text{C}=\text{O}$), 1134 (CO); δ_{H} 2.78 (1H, dd, $J=17.4$, 4.6 , $1 \times \text{CH}_2$), 2.98 (1H, dd, $J=17.4$, 7.9 , $1 \times \text{CH}_2$), 4.48 (1H, dd, $J=7.9$, 4.6 , CHPh), 7.00 - 7.65 (15H, m, ArH); δ_{C} 37.4 (CH_2), 50.95 (CHPh), 92.9 (CPh_2), 126.05 , 126.2 , 127.15 , 127.3 , 128.1 , 128.3 , 128.5 , 128.65 , 138.45 , 139.9 , 143.1 (ArC), 175.75 ($\text{C}=\text{O}$); m/z 298 (M^+ -60, 3%), 211 (28), 184 (14), 183 (100), 105 (93), 104 (53), 91 (60), 78 (13), 77 (65), 51 (23), 44 (32).

5,5-Dietil-4-(4'-metilfenil)tetrahidro-2-furanona (52f): R_f 0.38 (hexano/acetato de etilo: 6/1); t_r 14.10 ; ν (film) 3024 , 1516 ($\text{HC}=\text{C}$), 1770 ($\text{C}=\text{O}$); δ_{H} 0.73 (3H, t, $J=7.3$, CH_3CH_2), 1.03 (3H, t, $J=7.5$, CH_3CH_2), 1.10 - 1.25 , 1.40 - 1.60 , 1.65 - 1.80 , 1.85 - 2.00 (1H, 1H, 1H y 1H, respectivamente, 4m, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.34 (3H, s, CH_3Ph), 2.86 (1H, dd, $J=17.7$, 8.6 , $1 \times \text{CH}_2\text{CO}$), 2.93 (1H, dd, $J=17.7$, 8.6 , $1 \times \text{CH}_2\text{CO}$), 3.61 (1H, t, $J=8.6$, CHPh); δ_{C} 7.6 , 7.9 ($2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2$), 20.95 (CH_3Ph), 27.0 , 28.35 ($2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 35.35 (CH_2CO), 46.55 (CHPh), 91.6 (CCHPh), 127.9 , 129.25 , 134.6 , 137.2 (ArC), 176.0 ($\text{C}=\text{O}$); m/z 232 (M^+ , 2%), 119 (10), 118 (100), 117 (20).

4-{Benzo[d][1,3]dioxol-5-il}-5,5-dietiltetrahidro-2-furanona (52g): R_f 0.39 (hexano/acetato de etilo: 2/1); t_r 15.80 ; ν (film) 1767 ($\text{C}=\text{O}$), 1610 ($\text{HC}=\text{C}$), 925 (CO); δ_{H} 0.76 , 1.03 (3 y 3H, respectivamente, 2t, $J=7.5$, $2 \times \text{CH}_3$), 1.15 - 1.27 , 1.46 - 1.58 , 1.62 - 1.79 , 1.84 - 1.96 (1, 1, 1 y 1H, respectivamente, 4m, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.82 , 2.94 (1 y 1H, respectivamente, 2dd, $J=17.9$ y 8.6 , respectivamente, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 3.57 (1H, t, $J=8.6$, CHPh), 5.97 (2H, s, CH_2O), 6.61 - 6.64 , 6.75 - 6.78 (2 y 1H, respectivamente, 2m, ArH); δ_{C} 7.7 , 7.9 ($2 \times \text{CH}_3$), 26.95 , 28.3 ($2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 35.5 (CH_2CHPh), 46.65 (CHPh), 91.6 (CCHPh), 101.2 (CH_2O), 108.25 , 121.3 , 131.4 , 146.95 , 147.95 (ArC), 175.8 ($\text{C}=\text{O}$); m/z 263 (M^+ +1, 1%), 262 (M^+ , 5), 149 (10), 148 (100) (encontrado M^+ , 262.1199 . $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$ calculado 262.1205).

3,4-Difenil-4-fenilaminobutanoato de metilo (**53**): R_f 0'36 (hexano/acetato de etilo: 6/1); t_r 18'60; ν (film) 3400 (NH), 3085, 3059, 3028, 1601, 1503 (HC=C), 1735 cm^{-1} (C=O); δ_H 2'67 (1H, dd, $J=16'1$, 8'2, $1 \times \text{CH}_2\text{CHPh}$), 2'78 (1H, dd, $J=16'1$, 6'4, $1 \times \text{CH}_2\text{CHPh}$), 3'50-3'58 (4H, m con s a 3'50, CHCH_2 , CH_3), 4'56 (1H, d, $J=6'7$, CHN), 6'37-6'40, 6'58-6'61, 6'97-7'28 (2, 1 y 12H, respectivamente, 3m, ArH); δ_C 37'65 (CH_2), 48'75 (CH_3), 51'55 (CHCH_2), 61'6 (CN), 113'7, 117'6, 127'35, 127'4, 128'35, 128'4, 128'6, 139'4, 141'7, 147'2 (ArC), 172'5 (C=O); m/z 345 (M^+ , 1%), 183 (17), 182 (100), 104 (14), 77 (27).

4. Preparación de organolíticos γ y ε -funcionalizados a partir de sustratos clorados. Aplicación a la síntesis de hidroxicetonas naturales.

4.1. Preparación de 6-clorohexanal.³¹⁰

Sobre una disolución de acetato de sodio^{203b} (0'268 g, 3'2 mmol) y clorocromato de piridinio (3'3 g, 15 mmol) en CH_2Cl_2 se añadió lentamente 6-clorohexan-1-ol (0'55 ml, 10 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1'5 h y entonces se añadió éter (30 ml). La mezcla resultante se filtró a través de gel de sílice y el filtrado se concentró a presión reducida (15 mm de Hg) obteniendo así el compuesto 6-clorohexanal. El rendimiento, los datos físicos y espectroscópicos para este compuesto se recogen a continuación. Rto. 65%. R_f 0'29 (hexano/acetato de etilo: 2/1); t_r 5'91; ν (film) 1709 (C=O); δ_H 1'45-1'55, 1'60-1'70, 1'75-1'85 (2, 2 y 2 H, respectivamente, 3m, $3 \times \text{CH}_2\text{CH}_2$), 2'47 (2H, t, $J=7'3$, CH_2CO), 3'54 (2H, t, $J=6'7$, CH_2Cl), 9'77 (1H, s, CHO); δ_C 21'2, 26'3, 32'2, 43'55, 44'6 ($5 \times \text{CH}_2$), 202'2 (CHO); m/z 135 ($M^+ + 1$, 1%), 106 (M^+ , 22), 83 (10), 80 (16), 72 (14), 70 (19), 69 (29), 63 (16), 57 (61), 56 (14), 55 (67), 54 (64), 53 (20), 51 (12), 49 (19), 45 (49), 44 (100), 43 (65), 42 (63).

4.2. Preparación de 2-(5-Cloropentil)-1,3-dioxolano (**62**).

Una mezcla de 6-clorohexanal (0'136 g, 1 mmol), etilenglicol³¹¹ (1'12 ml, 2 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (0'002 g, 0'01 mmol), se calentó a reflujo de tolueno con destilación azeotrópica de agua en un aparato de Dean-Stark durante 2 h. A continuación se añadió una disolución saturada de NaHCO_3 (20 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida (15 mm de Hg) obteniendo el compuesto **62**. El rendimiento, los datos físicos y espectroscópicos se dan a continuación: Rto. 93%; R_f 0'54 (hexano/acetato de etilo 4/1); t_r 9'05; ν (film) 1133, 1029, 945 (CO); δ_H 1'40-1'50, 1'60-1'70, 1'75-1'85 [4, 2 y 2H, respectivamente, 3m, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}$], 3'53 (2H, t, $J=6'7$, CH_2Cl), 3'80-4'00 (4H, m, $2 \times \text{CH}_2\text{O}$), 4'85 (1H, t, $J=4'7$, CH); δ_C 23'15, 26'65, 32'4, 33'5, 44'75 ($5 \times \text{CH}_2\text{CH}_2$), 64'7 ($2 \times \text{CH}_2\text{O}$), 104'25 (CH); m/z 177 ($M^+ - 1$, 1%), 73 (100), 45 (31), 43 (32).

4.3. Preparación de N-metoxi-N-metilcarboxamidas. Procedimiento General.³⁰⁶

Sobre una mezcla del ácido correspondiente en CH_2Cl_2 (20 ml) a 20°C se adicionó gota a gota cloruro de oxalilo (1'04 ml, 12 mmol). Después de 2 h, se añadió una gota de DMF y se agitó la mezcla durante 1 h adicional, transcurrida la cual se evaporaron los disolventes a presión reducida (15 mm de Hg). El residuo resultante se disolvió en CH_2Cl_2 (10 ml) y se añadió una mezcla de Et_3N (25 mmol) y clorhidrato de *O,N*-dimetilhidroxilamina (0'995 g, 10 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml). La mezcla resultante se agitó a 20°C durante toda la noche. Seguidamente se añadió agua (10 ml) y la reacción se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). Se lavó con HCl 2N (2x20 ml) y con una disolución saturada de NaHCO_3 (2x20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y los disolventes se evaporaron a presión reducida (15 mm de Hg). A continuación se dan los datos físicos y espectroscópicos para estos compuestos.

N-Metil-N-metoxiheptanamida:³¹² Rto. 81%; R_f 0'43 (hexano/acetato de etilo: 4/1); t_r 7'51; ν (film) 1668 (C=O), 1141, 1177 (CO); δ_H 0'89 (3H, t, $J=6'3$, CH_3CH_2), 1'25-1'35, 1'60-1'65 [6 y 2 H, respectivamente, 2m, (CH_2)₄CH₃], 2'41 (2H, t, $J=7'4$, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 3'18 (3H, s, CH_3N), 3'69 (3H, s, CH_3O); δ_C 13'4 (CH_3CH_2), 22'3, 24'4, 28'9, 31'4 (4x CH_2), 31'7 (CH_3N), 60'9 (C-O), 173'5 (C=O); m/z 174 (M^+ +1, 1%), 173 (M^+ , 1), 113 (79), 103 (28), 85 (53), 73 (11), 61 (91), 60 (15), 58 (21), 56 (18), 55 (53), 46 (25), 45 (23), 44 (33), 43 (100), 42 (48).

N-Metil-N-metoxioctanamida: Rto. 80%; R_f 0'47 (hexano/acetato de etilo: 4/1); t_r 9'43; ν (film) 1740, 1669 (C=O); δ_H 0'88 (3H, t, $J=6'7$, CH_3CH_2) 1'25-1'35 [8H, m, (CH_2)₄CH₃], 1'63 (2H, t, $J=7'3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 2'41 (2H, t, $J=7'6$, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 3'18 (3H, s, CH_3N), 3'68 (3H, s, CH_3O); δ_C 13'9 (CH_3CH_2), 22'45, 24'5, 28'9, 29'25, 31'55, 31'75 (6x CH_2), 31'8 (CH_3N), 61'0 (CH_3O), 174'6 (C=O); m/z 147 (M^+ -40, 1%), 127 (17), 73 (12), 61 (56), 58 (10), 57 (100), 55 (19), 44 (12), 43 (57), 42 (14).

4.4. Preparación de 1-iododecano.³¹³

Una mezcla de yoduro de sodio anhidro³¹⁴ (0'38 g, 2'5 mmol) y etil metil cetona (0'08 mmol, 7 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. Seguidamente se añadió 1-clorodecano (0'353 g, 2 mmol) y se mantuvo el reflujo durante 24 h adicionales. A continuación se añadió agua (5 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida (15 mm de Hg). El producto se purificó por destilación (110°C , 0'1 mm de Hg) y se obtuvo así el 1-iododecano. A continuación se detalla el espectro de masas para este compuesto. m/z 268 (M^+ , 3%), 85 (56), 71 (63), 57 (100), 55 (39), 43 (92), 42 (23).

4.5. Litiación catalizada por naftaleno de los compuestos clorados 55 y 62 y reacción con electrófilos. Obtención de los compuestos 56 y 64. Procedimiento General.

Sobre una disolución verde de litio en polvo (100 mg, 14 mmol) y naftaleno (10 mg, 0'08 mmol) en THF (5 ml), se añadió lentamente (ca. 10 min) una disolución del

correspondiente sustrato clorado (1 mmol) a -78°C y se agitó la mezcla durante 2'5 h a la misma temperatura transcurridas las cuales se adicionó el electrófilo (1'2 mmol) y se dejó que la temperatura alcanzara 20°C durante toda la noche (en los casos en que se usaron amidas como electrófilos, la mezcla se agitó a -78°C durante 2 h). Seguidamente, la mezcla resultante se hidrolizó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se evaporaron los disolventes a presión reducida (15 mm de Hg) y el residuo obtenido se purificó mediante columna cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) obteniendo los compuestos **56** y **64** con los rendimientos que se indican en el texto en los Esquemas 35 y 37 y en la Tabla 24. Los datos físicos y espectroscópicos para estos compuestos se detallan a continuación.

4-Oxotetradecanal dietil acetal (56a): R_f 0'54 (hexano/acetato de etilo 4/1); t_r 12'55; ν (film) 1716 (C=O), 1125, 1063 (CO); δ_H 0'88 (3H, t, $J=6'6$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1'15-1'25, 1'55-1'60, 1'85-1'95 (20, 2 y 2H, respectivamente, 3m, $9\times\text{CH}_2$, $2\times\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2'41, 2'49 (2 y 2H, respectivamente, 2t, $J=7'5$ y $7'2$, respectivamente, $2\times\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 3'40-3'70 (4H, m, $2\times\text{CH}_2\text{O}$), 4'49 (1H, t, $J=5'5$, CH); δ_C 14'0, 15'2 ($3\times\text{CH}_3$), 22'6, 23'8, 27'65, 29'1, 29'25, 29'35, 29'4, 29'5, 31'8, 37'35, 42'8 ($11\times\text{CH}_2$), 61'45 ($2\times\text{CH}_2\text{O}$), 102'0 (CH), 210'65 (C=O); m/z 254 (M^+-EtOH , 8%), 141 (37), 128 (25), 116 (10), 103 (32), 95 (29), 86 (27), 85 (100), 83 (17), 82 (14), 81 (31), 75 (14), 71 (29), 69 (20), 58 (19), 57 (89), 56 (17), 55 (57), 54 (10), 53 (11), 47 (24), 46 (15), 45 (41), 44 (18), 43 (81), 42 (21).

4-Hidroxihexanal dietilacetil (56b): m/z 158 (M^+-EtOH , <1%), 115 (100), 113 (37), 95 (56), 87 (78), 75 (26), 69 (60), 58 (43), 57 (35), 56 (29), 55 (33), 47 (20), 45 (81), 43 (46), 41 (52), 39 (25).

2-Pentil-1,3-dioxolane (64a): R_f 0'30 (hexano/acetato de etilo: 4/1); t_r 8.00; ν (film) 1260, 1141 (CO); δ_H 0'89 (3H, t, $J=6'6$, CH_3), 1'20-1'70 [8H, m, $(\text{CH}_2)_4$], 3'80-4'00 (4H, m, $2\times\text{CH}_2\text{O}$), 4'84 (1H, t, $J=4'9$, CH); δ_C 13'75 (CH_3), 22'35, 23'55, 31'5, 33'65 [$(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$], 64'55 ($2\times\text{CH}_2\text{O}$), 104'40 (CHO); m/z 159 (M^+-1 , 1%), 73 (100), 57 (20), 55 (13), 45 (35), 44 (75), 43 (51).

1-(terc-Butil)-6-(1,3-dioxolan-2-il)-1-hexanol (64b): R_f 0'20 (hexano/acetato de etilo: 4/1); t_r 12'41; ν (film) 3503 (OH), 1266, 1139 (CO); δ_H 0'88 [9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1'25-1'70 (11H, m, $5\times\text{CH}_2\text{CH}_2$, OH), 3'18 (1H, d, $J=10'4$, CHO), 3'80-4'00 (4H, m, $2\times\text{CH}_2\text{O}$), 4'85 (1H, t, $J=4'7$, CHO_2); δ_C 25'65 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 24'05, 27'0, 29'6, 31'35, 33'8, 34'9 [$5\times\text{CH}_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 64'8 ($2\times\text{CH}_2\text{O}$), 79'9 (COH) 104'65 (CHO_2); m/z 173 (M^+-57 , 1%), 73 (100), 57 (30), 55 (23), 45 (35), 44 (24), 43 (48), 42 (14).

6-(1,3-Dioxolan-2-il)-1-fenil-1-hexanol (64c): R_f 0'57 (hexano/acetato de etilo: 4/1); t_r 14'51; ν (film) 3402 (OH), 1128, 1020 (CO); δ_H 1'25-1'85 (10H, m, $5\times\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3'80-4'00 (4H, m, $2\times\text{CH}_2\text{O}$), 4'60-4'75 (1H, m, CHPh), 4'82 (1H, t, $J=4'7$, CHO_2), 7'10-7'40 (5H, m, ArH); δ_C 23'95, 25'7, 29'35, 33'75, 38'95 ($5\times\text{CH}_2$), 64'8 ($2\times\text{CH}_2\text{O}$), 74'65 (COH), 104'6 (CHO_2), 125'85, 127'5, 128'4, 144'8 (ArC); m/z 232 (M^+-18 , 4%), 107 (15), 99 (24), 91 (15), 83 (10), 79 (15), 77 (12), 73 (100), 57 (12), 45 (36).

8-(1,3-Dioxolan-2-il)-1-etil-3-octanol (64d): R_f 0'23 (hexano/acetato de etilo: 4/1); t_r 12'14; ν (film) 3466 (OH), 1141, 943 (CO); δ_H 0'85 (6H, t, $J=7'5$, $2xCH_3$), 1'25-1'70 (15H, m, $7xCH_2$, OH), 3'80-4'00 (4H, m, $2xCH_2O$), 4'84 (1H, t, $J=4'7$, CHO); δ_C 7'7 ($2xCH_3$), 23'2, 23'95, 30'1, 30'9, 33'8 ($7xCH_2$), 64'75 ($2xCH_2O$), 104'5 (CH); m/z 212 (M^+-18 , 1%), 121 (11), 99 (15), 73 (100), 57 (23), 55 (29), 45 (40), 43 (22).

1-[5-(1,3-Dioxolan-2-il)pentil]-1-ciclohexanol (64e): R_f 0'29 (hexano/acetato de etilo: 4/1); t_r 13'61; ν (film) 3434 (OH), 1145, 1046 (CO); δ_H 1'25-1'70 (21H, m, $10xCH_2CH_2$, OH), 3'80-4'00 (4H, m, $2xCH_2O$), 4'84 (1H, t, $J=4'7$, CHO); δ_C 22'1, 22'6, 23'9, 25'75, 30'0, 33'7, 37'25 (2C), 42'1 ($10xCH_2CH_2$), 64'65 ($2xCH_2O$), 71'15, (COH), 104'45 (CH); m/z 224 (M^+-18 , 10%), 181 (12), 162 (23), 133 (20), 119 (12), 101 (18), 100 (11), 99 (100), 95 (15), 94 (26), 93 (11), 91 (14), 83 (31), 82 (20), 81 (63), 80 (24), 79 (30), 73 (88), 71 (11), 69 (12), 67 (50), 57 (39), 55 (61), 53 (17), 45 (69), 44 (16), 43 (51), 42 (20).

1-(1,3-Dioxolan-2-il)-6-dodecanone (64f): R_f 0'42 (hexano/acetato de etilo: 4/1); t_r 14'28, ν (film) 1707 (C=O), 1122, 1029 (C-O); δ_H 0'88 (3H, t, $J=6'7$, CH_3), 1'25-1'70 (16H, m, $8xCH_2$), 2'35-2'40 (4H, m, $2xCH_2C=O$), 3'80-4'00 (4H, m, $2xCH_2O$), 4'83 (1H, t, $J=4'8$, CH); δ_C 13'95 (CH_3), 22'4, 23'65, 23'75, 28'85, 29'05, 31'5, 33'6, 42'5, 42'75 ($10xCH_2$), 64'75 ($2xCH_2O$), 104'4 (CH), 211'35 (C=O); m/z 255 (M^++1 , 1%), 81 (13), 73 (100), 57 (10), 51 (21), 45 (44), 44 (18), 43 (67), 42 (11).

1-(1,3-Dioxolan-4-il)-6-tridecanona (64g): R_f 0'44 (hexano/acetato de etilo: 4/1); t_r 14'92; ν (film) 1740, 1714 (C=O), 1241, 1141 (CO); δ_H 0'88 (3H, t, $J=6'7$, CH_3), 1'25-1'70 (18H, m, $9xCH_2$), 2'35-2'45 (4H, m, $2xCH_2C=O$), 3'80-4'00 (4H, m, $2xCH_2O$), 4'84 (1H, t, $J=4'9$, CH); δ_C 14'05 (CH_3), 22'55, 23'7, 23'8, 28'85, 29'05, 29'1, 29'2, 31'65, 33'65, 42'55, 42'8 ($11xCH_2$), 64'8 ($2xCH_2O$), 104'50 (CH), 211'50 (C=O); m/z 269 (M^+-1 , 1%), 127 (12), 81 (22), 73 (100), 57 (44), 55 (35), 45 (44), 44 (28), 43 (43), 42 (13).

4.6. Desprotección de los cetales 56a y 64e-g. Aislamiento de los compuestos 57. Procedimiento General.

Sobre una disolución del cetal correspondiente (1 mmol) en THF (10 ml) se adicionó 10 ml de HCl 2N y la mezcla se agitó durante 2 h a 20°C. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml), la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida (15 mm de Hg), obteniendo los compuestos 57. Los rendimientos se dan en el Esquema 35 y Tabla 25. A continuación se dan sus datos físicos y espectroscópicos

4-Oxotetradecanal (57a): R_f 0'40 (hexano/acetato de etilo 4/1); t_r 12'52; ν (film) 1697 (C=O); δ_H 0'88 (3H, t, $J=6'2$, CH_3), 1'20-1'30, 1'55-1'60 [14 y 2H, respectivamente, 2m, (CH_2)₈ CH_3], 2'46 (2H, t, $J=7'2$, $1xCH_2C=O$), 2'70-2'80 (4H, m, $1xCH_2C=O$, CH_2CHO), 9'80 (1H, s, CHO); δ_C 14'0 (CH_3), 22'6, 23'8, 29'1, 29'2, 29'3, 29'4, 29'5, 31'8, 34'5, 37'4, 42'7 ($11xCH_2$), 200'5, 208'9 (CHO, C=O); m/z 197 (M^+-1 , 1%), 100 (24), 85 (42), 75 (50), 71 (20), 58 (21), 57 (60), 55 (28), 43 (100), 42 (12).

6-(1-Hidroxiciclohexil)hexanal (57b): R_f 0'21 (hexano/acetato de etilo: 4/1); t_r 12'02; ν (film) 3465 (OH), 1740 (C=O); δ_H 1'25-1'70 (18H, m, 9xCH₂), 2'43 (2H, t, $J=7$ '1, CH₂C=O), 9'76 (1H, s, CHO); δ_C 22'05, 22'2 (2C), 22'5, 22'6, 24'65, 25'8, 37'35, 42'1, 43'8 (10xCH₂), 71'5 (CO), 202'85 (C=O); m/z 180 (M⁺-18, 1%), 100 (11), 99 (100), 95 (11), 82 (11), 81 (77), 79 (21), 71 (12), 67 (45), 58 (22), 57 (32), 56 (12), 55 (94), 53 (17), 44 (32), 43 (90), 42 (26).

7-Oxotridecanal (57c): R_f 0'42 (hexano/acetato de etilo: 4/1); p.f. 77-78°C (hexano/acetato de etilo); t_r 12'35; ν (KBr) 1706 (C=O); δ_H 0'88 (3H, t, $J=6$ '7, CH₃), 1'25-1'70 (14H, m, 7xCH₂), 2'35-2'50 (6H, m, 2xCH₂CO, CH₂CHO), 9'76 (1H, s, CHO); δ_C 13'9 (CH₃), 21'7, 22'35, 23'3, 23'7, 28'55, 28'8, 31'5, 42'2, 42'7, 43'55 (10xCH₂), 202'35, 211'05 (2xC=O); m/z 169 (M⁺-43, 2%), 113 (11), 85 (10), 81 (24), 71 (13), 58 (25), 57 (15), 55 (30), 44 (11), 43 (100), 42 (12). Anal. calc. para C₁₃H₂₄O₂. 3/4 H₂O: C 69'12, H 11'39, encontrado: C 69'51, H 11'13.

7-Oxotetradecanal (57d): R_f 0'58 (hexano/acetato de etilo: 4/1); p.f. 58-59°C (hexano/acetato de etilo); t_r 13'08; ν (KBr) 1710 (C=O); δ_H 0'88 (3H, t, $J=6$ '4, CH₃), 1'25-1'45, 1'50-1'70 (10 y 6 H, respectivamente, 2m, 8xCH₂), 2'35-2'50 (6H, m, 3xCH₂C=O), 9'76 (1H, s, CHO); δ_C 14'0 (CH₃), 21'75, 22'5, 23'3, 23'8, 28'6, 28'95, 29'1, 31'5 (8xCH₂), 42'25, 42'8, 43'55 (3xCH₂C=O), 202'4, 211'1 (2xC=O); m/z 184 (M⁺-42, 1%), 142 (18), 127 (29), 99 (23), 82 (14), 81 (57), 71 (36), 67 (13), 59 (21), 58 (59), 57 (100), 55 (70), 44 (13), 43 (92), 42 (23). Anal. calc. para C₁₄H₂₆O₂. 3/4 H₂O: C 70'09, H 11'56, encontrado: C 70'29, H 11'17.

4.7. Adición quimioselectiva de triisopropóxido de n-butiltitanio a los aldehídos **57e-d**. Procedimiento General.¹⁹⁹

Sobre una disolución de cloroisopropóxido de titanio (0'28 ml, 1'15 mmol) en THF (10 ml) a -40°C se adicionó lentamente una disolución de *n*-butil-litio 1'6 M en hexano (0'72 ml, 1'15 mmol) y la reacción se agitó durante varias horas hasta que la temperatura alcanzó 20°C. Seguidamente la disolución se enfrió a -78°C y se adicionó el cetoaldehído **57** correspondiente (0'35 mmol) y se dejó que la temperatura alcanzara 20°C durante toda la noche. Entonces se añadió una disolución de HCl 2N (20 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida (15 mm de Hg). El residuo obtenido se purificó mediante columna cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) y se aislaron los compuestos **61a-b** con los rendimientos que se indican en el Esquema 40. A continuación se dan sus datos físicos y espectroscópicos.

13-Hidroxi-7-heptadecanona (61a): R_f 0'44 (hexano/acetato de etilo: 4/1); t_r 14'70; ν (KBr) 3307 (OH), 1705 (C=O); δ_H 0'85-0'95 (6H, m, 2xCH₃), 1'25-1'60 (23H, m, 11xCH₂, OH), 2'35-2'40 (4H, m, 2xCH₂C=O), 3'55-3'60 (1H, m, CHO); δ_C 14'0, 14'05 (2xCH₃), 22'45, 22'7, 23'75, 23'8, 25'4, 27'8, 28'9, 29'25, 31'55, 37'2 (2C), 42'65, 42'8 (13xCH₂), 71'85 (CH), 211'6 (C=O); m/z 252 (M⁺-18, 1%), 99 (12), 98

(11), 97 (15), 95 (10), 85 (27), 83 (27), 82 (14), 81 (18), 71 (24), 69 (36), 68 (10), 67 (14), 59 (14), 58 (37), 57 (51), 55 (61), 44 (16), 43 (100), 42 (15).

14-Hidroxi-8-octadecanona (61b):¹⁹⁷ R_f 0'35 (hexano/acetato de etilo: 4/1); p.f. 77-78°C (hexano/acetato de etilo); t_r 15'72; ν (KBr) 3285 (OH), 1705 (C=O); δ_H 0'85-0'95 (6H, m, 2xCH₃), 1'25-1'60 (25H, m, 12xCH₂, OH), 2'35-2'45 (4H, m, 2xCH₂C=O), 3'55-3'60 (1H, m, CHO); δ_H 14'05 (2xCH₃), 22'6, 22'75, 23'75, 23'9, 25'4, 27'8, 29'05, 29'2, 29'25, 31'65, 37'2, 42'65, 42'85 (14xCH₂), 71'9 (COH), 211'6 (C=O); m/z 252 (M^+ -32, 4%), 127 (14), 95 (13), 83 (24), 82 (16), 81 (21), 79 (11), 71 (17), 69 (23), 67 (22), 58 (21), 57 (90), 56 (18), 55 (69), 54 (14), 44 (79), 43 (100), 42 (29).

4.8. Preparación de 1-(1,3-ditian-2-il)-3-hexanol (59).

Sobre una disolución del compuesto **56b** (0'204 g, 1 mmol) en CHCl₃ (10 ml) se adicionó sucesivamente 1,3-propanoditioil^{117d} (0'2 ml, 2 mmol) y BF₃·Et₂O (0'130 ml, 1 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó durante 2 h permitiendo que la temperatura alcanzara 20°C. La mezcla resultante se lavó con una disolución de KOH 1M (2x20 ml) y posteriormente con agua (2x20 ml). A fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y los disolventes se evaporaron a presión reducida (15 mm de Hg) obteniendo el compuesto **59**. a continuación se dan los datos físicos y espectroscópicos para este compuesto: R_f 0'27 (hexano/acetato de etilo: 4/1); t_r 13'24; ν (film) 3412 (OH); δ_H 0'93 (3H, t, $J=6'7$, CH₃), 1'25-2'15 (11H, m, 5xCH₂, OH), 2'80-2'90 (4H, m, 2xCH₂S), 3'55-3'70 (1H, m, CHO), 4'07 (1H, t, $J=6'7$, CHO); δ_C 14'05 (CH₃), 18'75, 25'95, 30'35 (2C), 31'65, 34'2, 39'65 (7xCH₂), 47'55 (CHS), 71'2 (CO); m/z 222 (M^+ +2, 3%), 221 (M^+ +1, 11), 220 (M^+ , 31), 134 (13), 132 (100), 119 (88), 113 (49), 107 (10), 106 (11), 95 (51), 85 (14), 75 (18), 74 (26), 73 (28), 69 (27), 61 (12), 59 (17), 58 (29), 57 (14), 55 (28), 47 (32), 46 (19), 45 (75), 43 (53), 42 (10).

4.9. Preparación de 1-(1,3-ditian-2-il)-3-tetrahidro-2H-2-piraniolixihexano (60).

Sobre una disolución del compuesto **59** (1 g, 4'6 mmol) y dihidropirano³¹⁶ (0'47 ml, 5 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) a una temperatura de 20°C se adicionó ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (0'008 g, 0'046 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a la misma temperatura. Seguidamente se adicionó agua (5 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron los disolventes a presión reducida (15 mm de Hg). El residuo obtenido se purificó mediante columna cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo), y se aisló el compuesto **60** como una mezcla de diastereoisómeros 1:1 (¹H-RMN). R_f 0'63 (hexano/acetato de etilo: 4/1); t_r 16'44, 16'52; ν (film) 1130, 1033 (CO); δ_H 0'85-0'95 (6H, m, 2xCH₃), 1'30-2'15 (36H, m, 18xCH₂), 2'80-2'90 (8H, m, 4xCH₂S), 3'45-4'95 (10H, m, 2xCH₂O, 2xCH₂CHO₂, 2xCHS), 4'55-4'65, 4'90-4'95 (2H, 2m, 2xCHO); δ_C 14'1, 14.15 (2xCH₃), 18'2, 18'75, 19'55, 19'6 (2C), 19'75, 25'3 (2C), 25'4 (2C), 29'95, 30'2, 30'25 (2C), 30'5, 30'95, 31'0, 31'25, 35'7, 36'85 (20xCH₂), 47'65 (2xCHS), 62'4, 62'55 (2xCH₂O),

75'5, 75'55 (2xCHO), 97'05, 97'3 (2xCHO₂); *m/z* 220 (M⁺-84, 17%), 219 (26), 132 (69), 119 (48), 113 (25), 107 (13), 95 (29), 87 (14), 85 (53), 84 (31), 83 (19), 75 (12), 74 (14), 73 (20), 71 (12), 69 (27), 67 (18), 59 (11), 58 (16), 57 (29), 56 (26), 55 (100), 54 (19), 53 (15), 47 (22), 46 (13), 45 (55), 44 (20), 43 (59), 42 (15).

4.10. Preparación de 4-hidroxi-7-heptadecanona (54).¹⁹⁷

Sobre una disolución del compuesto **60** (0'15 g, 0'49 mmol) en THF (5 ml) se adicionó lentamente una disolución de *n*-butil-litio²⁰¹ 1'6 M en hexano (0'46 ml, 0'74 mmol). La mezcla se agitó 2 h a -20°C y entonces se enfrió a -78°C. Sobre esta mezcla se añadió una disolución de 1-iododecano (0'268 g, 1'5 mmol) en THF (5 ml) y la reacción se agitó durante 4 h más a la misma temperatura. Seguidamente se hidrolizó con una disolución saturada de NH₄Cl (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y los disolventes se evaporaron a presión reducida (15 mm de Hg). La mezcla resultante se disolvió en una mezcla de acetona (10 ml) y agua (2 ml) y yoduro de metilo (0'285 ml, 4'56 mmol). La disolución resultante se calentó a reflujo durante 2 h y los disolventes se evaporaron a vacío (15 mm de Hg). El residuo obtenido se disolvió en una mezcla de THF (5 ml) y HCl 2N (5 ml) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Seguidamente se añadió agua (5 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y los disolventes se evaporaron a presión reducida (15 mm de Hg). El residuo obtenido se purificó mediante columna cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) obteniendo el compuesto **54**. *R*_f 0'48 (hexano/acetato de etilo: 4/1); *t*_r 13'04; *v* (film) 3296 (OH), 1704 (C=O); δ_{H} 0'85-0'95 (6H, m, 2xCH₃), 1'25-1'80 (22H, m, 11xCH₂), 2'42 (2 y 2H, respectivamente, 2t, *J*=7'5 y 7'0, respectivamente, 2xCH₂C=O), 2'83 (1H, s ancho, OH), 3'55-3'65 (1H, m, CH); δ_{C} 14'05, 14'1 (2xCH₃), 18'85, 22'65, 23'9, 29'25, 29'3, 29'4, 29'45, 29'6, 30'9, 31'9, 39'05, 39'95, 43'0 (13xCH₂), 71'2 (CH), 212'2 (C=O); *m/z* 252 (M⁺-18, 1%), 139 (25), 126 (11), 83 (14), 69 (14), 68 (13), 60 (10), 57 (17), 55 (60), 45 (28), 44 (83), 43 (100), 42 (17).

4.11. Preparación de 1-(9-hidroxi-decil)-1-ciclohexanol (65).

Sobre una disolución del compuesto **57b** (0'285 g, 1 mmol) en THF seco (5 ml) a -78°C se adicionó una disolución de *n*-butil-litio²⁰⁵ 1'6 M en hexano (1'25 ml, 2 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a la misma temperatura. La agitación continuó toda la noche permitiendo que la temperatura alcanzara 20°C. Seguidamente se hidrolizó con agua (10 ml), se añadió una disolución de HCl 2N (10 ml) y se extrajo con éter (3x20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y los disolventes se evaporaron a presión reducida (15 mm de Hg). El residuo obtenido se purificó mediante columna cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) obteniendo el compuesto **65** con el rendimiento que se indica en el Esquema 41. A continuación se dan los datos físicos y espectroscópicos para este compuesto: *R*_f 0'15 (hexano/acetato de etilo: 1/1); *t*_r 15'02; *v* (film) 3381 (OH); δ_{H} 0'90 (3H, t, *J*=7'0, CH₃), 1'25-1'60

(28H, m, 13xCH₂, 2xOH), 3'55-3'60 (1H, m, CHO); δ_C 14'05 (CH₃), 22'2, 22'7, 22'8, 25'6, 25'8, 27'8, 30'25, 37'15, 37'35, 42'25 (13xCH₂), 71'4, 71'85 (2xCO); m/z 220 (M⁺-36, 1%), 99 (11), 95 (16), 94 (12), 82 (16), 81 (35), 79 (22), 69 (11), 67 (35), 57 (15), 55 (37), 54 (12), 45 (12), 43 (100), 43 (42), 42 (14).

4.12. Preparación de 1-(ciclohexenil)-6-decanol (67).

Sobre una disolución del diol **65** (0'179 g, 0'7 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió ácido ortofosfórico²⁰⁵ (0'3 ml de disolución comercial al 85%). La mezcla resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Se añadió agua (10 ml) y se extrajo con éter (3x20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y los disolventes se evaporaron a presión reducida (15 mm de Hg) obteniendo el compuesto **67** con el rendimiento que se indica en el Esquema 41. A continuación se dan sus datos físicos y espectroscópicos: R_f 0'18 (hexano/acetato de etilo: 4/1); t_r 13'41; ν (film) 3404 (OH), 1609 (HC=C); δ_H 0'85-0'95 (3H, m, CH₃), 1'25-1'70, 1'85-2'15 (19 y 6H, respectivamente, 2m, 12xCH₂, OH), 3'55-3'60 (1H, m, CHO), 5'05-5'40 (1H, m, CH=C); δ_C 14'05 (CH₃), 22'6, 22'75, 23'0, 25'2, 25'5, 27'6, 27'8, 28'25, 29'4, 37'1, 37'4, 37'95 (12xCH₂), 71'95 (2xCO), 120'55, 137'9 (C=C); m/z 238 (M⁺, 3%), 163 (10), 136 (16), 135 (53), 124 (11), 122 (13), 121 (34), 109 (13), 108 (17), 96 (24), 95 (54), 94 (98), 93 (36), 91 (12), 83 (20), 82 (20), 82 (43), 81 (100), 80 (24), 79 (77), 77 (13), 69 (36), 68 (24), 67 (88), 57 (26), 55 (69), 54 (26), 53 (21), 44 (10), 43 (33).

4.13. Preparación de las olefinas **68**.

Sobre una disolución del compuesto **67** (0'167 g, 0'7 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió ácido ortofosfórico²⁰⁵ (0'3 ml de disolución comercial al 85%). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante toda la noche. Se añadió agua (10 ml) y se extrajo con éter (3x20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y los disolventes se evaporaron a presión reducida (15 mm de Hg) obteniendo la olefinas **68** con el rendimiento que se indica en el Esquema 41. δ_H 0'80-2'30 (23H, m, 10xCH₂, CH₃ mezcla de isómeros), 5'30-5'45, 5'60-5'65 (2 y 1H, respectivamente, 2m, 3xCH=C, mezcla de isómeros).

4.14. Preparación de los compuestos **69** y **70**. Procedimiento General.²⁰⁵

Sobre una disolución del compuesto **57b** (0'285 g, 1 mmol) en CH₂Cl₂ seco (15 ml) se añadió el reactivo de silicio correspondiente (2 mmol) y BF₃.Et₂O (0'521 ml, 4 mmol) a -78°C bajo atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante 1 h a la misma temperatura. La reacción se agitó toda la noche permitiendo que la temperatura alcanzara 20°C. La mezcla resultante se hidrolizó con una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂ (2x 15 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y los disolventes se evaporaron a presión reducida (15 mm de Hg). El residuo obtenido se purificó mediante columna cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) obteniendo los compuestos **69** y **70** con los rendimientos que se indican en el

Esquema 42. A continuación se dan los datos físicos y espectroscópicos para estos compuestos.

6-Ciclohexil-1-hexanol (69): R_f 0'20 (hexano/acetato de etilo: 4/1); t_r 10'62; ν (film) 3353 (OH); δ_H 0'80-1'70 (22H, m, 10xCH₂, CH, OH), 3'64 (2H, t, $J=6'7$, CH₂O); δ_C 25'75, 26'45, 26'75, 26'8, 29'75, 32'8, 33'45, 37'45 (10xCH₂), 37'65 (CH), 63'05 (CO); m/z 162 (M^+ -23, 3%), 82 (10), 81 (12), 77 (16), 67 (15), 57 (45), 55 (31), 49 (15), 45 (22), 44 (93), 43 (100), 42 (17).

9-(Ciclohexenil)-1-nonen-4-ol (70): R_f 0'16 (hexano/acetato de etilo: 4/1); t_r 13'06; ν (film) 3427 (OH), 3075, 1641 (HC=C); δ_H 1'00-2'30 (21H, m, 10xCH₂, OH), 3'50-3'65 (1H, m, CHO), 5-10-5'15, 5'35-5'40, 5'75-5'90 (2, 1 y 1H, respectivamente, 3m, CH₂=CH, CH=C); δ_C 22'6, 23'0, 25'2, 25'55, 27'6, 28'25, 29'35, 36'7, 37'95, 41'9 (10xCH₂), 70'65 (CO), 117'95, 120'6, 134'9, 137'9 (2xC=C); m/z 222 (M^+ , 1%), 163 (20), 147 (14), 121 (18), 109 (10), 108 (11), 107 (16), 95 (49), 94 (39), 93 (30), 92 (12), 91 (16), 83 (13), 82 (14), 81 (100), 80 (22), 79 (62), 77 (14), 73 (47), 69 (18), 68 (14), 67 (97), 65 (10), 57 (21), 55 (80), 54 (12), 53 (26), 45 (14), 44 (42), 43 (88), 42 (27).



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

IV. CONCLUSIONES



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

1. Se ha estudiado la ruptura del enlace carbono-azufre (IV) mediante el método de litación que emplea un exceso de litio y una cantidad catalítica de un areno para dar lugar a los correspondientes organolíticos partiendo de sulfóxidos alquílicos alílicos y bencílicos.
2. Se ha puesto a punto la conversión en compuestos organolíticos de varios alcoholes, derivados de alcoholes y aminas, concretamente alil o bencil silil éteres, triflatos y triflamidas por ruptura reductora del enlace carbono-oxígeno o carbono-nitrógeno con el método de litación catalizado por un areno. Se ha generado alquil, alil y bencil-litio, siendo éstos últimos difíciles de prepara por métodos convencionales. El método supone la transformación indirecta de alcoholes en reactivos organolíticos y ha sido aplicado a la síntesis de productos naturales con actividad biológica.
3. Se ha estudiado la desprotección quimioselectiva de alcoholes, amidas y aminas utilizando el método de litación catalizada por naftaleno en condiciones muy suaves de reacción.
4. Se ha preparado una serie de compuestos organolíticos α , γ y ε -funcionalizados partiendo de sustratos tanto clorados como no clorados utilizando el método de litación descrito. Así mismo se ha puesto a punto un nuevo método para la preparación de intermedios imidoil-litio, partiendo de sustratos clorados, los cuales son interesantes equivalentes sintéticos del intermedio acil-litio. Se han preparado homoenloatos de lito partiendo de cetonas o ésteres α - β -insaturados, por adición de litio a dobles enlaces. Finalmente se ha llevado a cabo la preparación de hidroxicetonas biológicamente activas por litación catalizada por naftaleno partiendo de sustratos clorados.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

V. BIBLIOGRAFIA



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Bibliografía

1. (a) Cadet de Gassicourt, L. C. *Mem. Math. Phys.* **1760**, 3, 623. (b) Mehrotra, R. C.; Singh, A. *Organometallic Chemistry*, John Wiley & Sons: New Delhi **1991**, pp.1-4.
2. Elschenbroich, C.; Salzer, A. *Organometallics*; VCH Verlagsgesellschaft: Weinheim, **1989**, pp. 1-9.
3. (a) Grignard, V. *Comp. Rend. Acad. Sci.* **1900**, 130, 1332-1324. (b) Grignard, V. *Comp. Rend. Acad. Sci.* **1904**, 138, 1048-1050.
4. Ziegler, K.; Colonius, H. *Ann.* **1930**, 479, 135-149.
5. Rosenblum, M.; Whiting, M. C.; Woodward, R. B.; Wilkinson, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 2125-2126.
6. Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Young, J. F.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc.* **1966**, 1711.
7. Kagan H. B.; Dang, T.-P., *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6429-6433.
8. Sharpless B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 5974-5976.
9. Tokunaga, M.; Larrow, J. F.; Kakivchi, F.; Jacobsen, E. N. *Science* **1997**, 277, 936-938.
10. Su, J.; Li, X.-W. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 5471-5472.
11. Berthelot, M. *Liebigs. Ann. Chem.* **1867**, 97, 143.
12. Scott, N. D.; Walker, J. F.; Hansley, V. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, 58, 2442-2444.
13. (a) Eisch, J. J. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 707-710. (b) Eisch, J. J.; Jacobs, M. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2145-2146.
14. Buschow, K. H. J.; Hoiijtink, G. J. *J. Chem. Phys.* **1964**, 40, 2501-2504.
15. Para una revisión de los métodos de obtención de organolíticos ver: Jones, R. G.; Gilman, H. *Chem. Rev.* **1954**, 54, 835-890.
16. (a) Wakefield, B. J. En *Comprehensive Organic Chemistry*; Barton, D.; Ollis, W. D. Eds; Pergamon Press: Oxford, 1979, p. 944. (b) Negishi, E. J. *Organometallics in Organic Synthesis*; J. Wiley Sons: New York, **1980**, p. 96. (c) Wakefield, B. J. *Organolithium Methods*; Academic Press: London, 1988, p. 38. (d) March, J. *Advanced Organic Chemistry*; J. Wiley Sons: New York, 1992, p. 449.
17. Bailey, W. F.; Puzalan, E. R. *J. Org. Chem.* **1990**, 65, 5404-5406.
18. (a) Wright, G. F.; Rosenwald, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 2106-2110. (b) Brook, A. G.; Cohen, H. L.; Wright, G. F. *J. Org. Chem.* **1953**, 18, 447-463.
19. Ziegler, K.; Crösman, F.; Kleiner, H.; Schäfer, O. *Liebigs. Ann Chem.* **1929**, 473, 1-35.
20. (a) Schlenk, W.; Holtz, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1917**, 50, 262-274. *Chem. Abstr.* **1917**, 11, 2796. (b) Thoennes, D.; Weiss, E. *Chem. Ber.* **1978**, 111, 3157-3161. (c) Barluenga, J. Fañanás, F. J.; Yus, M.; Asensio, G. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2015-2016. (d) Barluenga, J. Fañanás, F. J.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4798-4801.
21. Schlenk, W.; Holtz, J. *Chem. Ber.* **1917**, 50, 262-274.

22. (a) Seyfert, D.; Weiner, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3583-3586. (b) Eisch, J. J. *Organometallic Synthesis*; Academic Press: New York, 1981, Vol 2, p. 92.
23. (a) Referencia 22b, p. 92 y 95. (b) Para una revisión más reciente, ver: Maercker, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 972-989.
24. Ver, por ejemplo: (a) Screttas, C. G.; Micha-Screttas, M. J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1064-1071. (b) Cohen, T.; Weisenfeld, R. B. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3601-3603.
25. Wittig, G.; Stahnecker, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, *605*, 69.
26. (a) Gilman, H.; Jacoby, A. L. *J. Org. Chem.* **1938**, *3*, 108-119. (b) Gilman, H.; Webb, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 4062-4066.
27. Beak, P.; Meyers, A. I. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 356-363.
28. (a) Bamford, W. R.; Stevens, T. S. *J. Chem. Soc.* **1952**, 4735-4740. (b) Shapiro, R. H. *Org. React.* **1976**, *23*, 405-507. (c) Adlington, R. M.; Barret, A. G. M. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 55-59.
29. Kamienski, C. W.; Esmay, D. L. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1807-1808.
30. (a) Cintas, P. *Activated Metals in Organic Synthesis*; CRC Press: Boca Ratón **1993**, p. 61-63. (b) Abdulla, R. F. *Aldrichimica Acta* **1988**, *21*, 31-42.
31. Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 164-189.
32. (a) Luche, J. L.; Einhorn, C.; Einhorn, J.; Sinisterra-Gago, J. V. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4125-4128. (b) Einhorn, C.; Einhorn, J.; Dickens, M. J.; Luche, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4129-4130.
33. Fraenkel, G.; Ellis, S. H.; Dix, D. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1406-1407.
34. Kündig, E. P.; Moskovits, M.; Ozin, G. A. *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 314-326.
35. Csuk, R.; Glänzer, B. I.; Fürstner, A. *Adv. Organomet. Chem.* **1988**, *28*, 85-137.
36. Koon, S. E.; Oyler, C. E.; Hill, J. M. M.; Bowyer, W. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *56*, 3225-3226.
37. (a) Holy, N. L. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 243-277. (b) Müllen, K. *Chem. Rev.* **1984**, *84*, 603-646.
38. Eisch, J. J.; Kaska, W. C. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3745-3752.
39. Brooks, J. J.; Rhine W.; Stucky, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7346-7351.
40. Hush, N. S.; Blackledge, J. J. *Chem. Phys. Chem.* **1955**, *23*, 514-517.
41. Freeman, P. K.; Hutchinson, L. L. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1924-1930.
42. Hirota, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3603-3611.
43. Smid, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 655-656.
44. Szwarc, M. *Progr. Phys. Org. Chem.* **1968**, *6*, 323-438. *Chem. Abstr.* **1988**, *108*, 215127f.
45. Garst, J. F.; Cole, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 4352-4353.
46. Ichikawa, M.; Tamaru, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2079-2080.
47. Kaplan, E. P.; Kazokova, Z. I.; Lubuzh, E. D.; Petrov, A. D. *Izu. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.* **1966**, 1446-1448. *Chem. Abstr.* **1967**, *66*, 85808e.
48. Ichikawa, M.; Soma, M.; Onishi, T.; Tamaru, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6505-6506.
49. Petrov, E. S.; Shatenshtein, A. I. *Zh. Obshch. Khim.* **1968**, *38*, 2592.

Bibliografía

50. Luehder, K. *Z. Chem.* **1969**, *9*, 387-388. *Chem. Abstr.* **1970**, *72*, 12791h.
51. Hoijtink, G. J.; de Boer, E.; Van Meji, P. H.; Weijland, W. P. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1956**, *75*, 487-503. *Chem. Abstr.* **1956**, *50*, 14412h.
52. Pearce, P. J.; Richards, D. H.; Scilly, N. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1972**, 1655-1660.
53. Moss, R. A.; Munjol, R. C. *Synthesis* **1979**, 425-427.
54. (a) Cohen, T.; Matz, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6900-6901. (b) Cohen, T.; Bhupathy, M. *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 152-161. (c) Rychnovsky, S. D.; Skalitzky, D. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4336-4339.
55. (a) Tsunoda, T.; Fujiwara, K.; Yamamoto, Y.; Itô, S. *Tetrahedron. Lett.* **1991**, *32*, 1975-1978. (b) Coldham, I.; Holman, S.; Lang-Anderson, M. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1997**, 1481-1485.
56. (a) Gawley, R. E.; Zhang, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7515-7516. (b) Aggarwal, V. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 175-177. (c) Gawley, R. E.; Zhang, Q. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5763-5769. (d) Pearson, W. H.; Mi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5441-5444. (e) Referencia 55b.
57. Corey, E. J.; Eckrich, T. M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3165-3168.
58. Yeh, M. K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1981**, 1652-1653.
59. (a) Beak, P.; Carter, L. G. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2362-2373. (b) Katritzky, A. R.; Akutagawa, K. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2571-2574 (c) Katritzky, A. R.; Qi, M.; Feng, D.; Nichols, D. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4121-4124. (d) Amano, S.; Fujiwara, K.; Murai, A. *Synlett* **1997**, 1300-1302.
60. Yus, M. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, *25*, 155-161.
61. (a) Barner, B. A.; Mani, R. S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5413-5416. (b) Guarnieri, W.; Grehl, M.; Hoppe, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1732-1737. (c) Faibish, N. C.; Park, Y. S.; Lee, S.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11561-11570.
62. Para una revisión ver: Nájera, C.; Yus, M. *Org. Prep. and Proced. Int.* **1995**, *27*, 383-457.
63. (a) Walborsky, H. M.; Niznik, G. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7778. (b) Niznik, G. E.; Morrison, W. H.; Walborsky, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6675-6676. (c) Niznik, G. E.; Morrison, W. H.; Walborsky, H. M. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 600-604. (d) Hirowatari, N.; Walborsky, H. M. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 604-607. (e) Ito, Y.; Kobayashi, K.; Saegusa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3532-3534. (f) Walborsky, H. M.; Ronman, P. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 731-734. (g) Orita, A.; Fukudome, M.; Ohe, K.; Murai, S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 477-481.
64. (a) Watanabe, H.; Yamashita, F.; Uneyama, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1941-1944. (b) Watanabe, H.; Yan, F.; Sakai, T.; Uneyama, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 758-761. (c) Uneyama, K.; Noritake, C.; Sadamune, K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6055-6057.
65. (a) Ito, Y.; Matsuura, T.; Murakami, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7888-7890. (b) Jousseume, B.; Vilcot, N.; Ricci, A.; Tiekink, E. R. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1994**, 2283-2288. (c) Coldham, I.; Hufton, R.; Rathmell, R. E.

- Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7617-7620. (d) Coldman, I.; Lang-Anderson, M. M. S.; Rathmell, R. E.; Snowden, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7621-7624.
66. Seyfert, D.; Weinstein, R. H.; Hui, R. C.; Wang, W.-L. Archer, C. M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5620-5629.
67. Shiner, C. S.; Berks, A. H.; Fisher, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 957-958.
68. (a) Banhidai, B; Schöllkopf, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 836-838. (b) Enders, D.; Seebach, D. *Angew. Chem.* **1973**, *85*, 1104-1106. (c) Schöllkopf, U.; Beckhaus, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 293-294.
69. (a) Smith, K.; Swaminathan, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 387-388. (b) Fletcher, A. S.; Smith, K.; Swaminathan, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1977**, 1881-1883. (c) Steel, P. G. en *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*. Katritzky, A. R.; Meth-Cohn, O.; Rees, C. W.; Moody, C. J., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1995, Vol. 1, pp. 461-501.
70. (a) Mizuno, T.; Nishiguchi, I.; Okashi, T.; Hirashima, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6867-6868. (b) Mizuno, T.; Nishiguchi, I.; Hirashima, T. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2403-2412.
71. (a) Ito, S.; Toyota, K.; Yoskifuji, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 1637-1638. (b) Weber, L. en *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*. Katritzky, A. R.; Meth-Cohn, O.; Rees, C. W.; Moody, C. J., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1995, Vol. 5, pp 875-880.
72. Este proceso se ha utilizado para la preparación regioselectiva de olefinas: (a) Barluenga, J.; Yus, M.; Bernad, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 847. (b) Barluenga, J.; Yus, M.; Concellón, J. M.; Bernad, P. *J. Chem. Research (S)* **1980**, *41*; (M) **1980**, 677-692. (c) Barluenga, J.; Yus, M.; Concellón, J. M. Bernad, P. *J. Chem. Research (S)* **1980**, 324-325. (d) Barluenga, J.; Yus, M.; Concellón, J. M. Bernad, P. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2721-2726. (e) Barluenga, J.; Yus, M.; Concellón, J. M. Bernad, P. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 609-611. (f) Barluenga, J.; Yus, M.; Concellón, J. M. Bernad, P. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3116-3118. (g) Barluenga, J.; Yus, M.; Concellón, J. M. Bernad, P.; Alvarez, F. *J. Chem. Research (S)* **1984**, 122-123. (h) Barluenga, J.; Yus, M.; Concellón, J. M. Bernad, P.; Alvarez, F. *J. Chem. Research (S)* **1985**, 128-129. (i) Barluenga, J.; Fernández-Simón, J. L.; Concellón, J. M.; Yus, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1665-1668.
73. Barluenga, J.; Foubelo, F.; Fañanás, F. J.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2859-2860. (b) Barluenga, J.; Montserrat, J. M.; Flórez, I. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6183-6186. (c) Barluenga, J.; Monserrat, J. M.; Flórez, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5976-5980. (d) Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4831-4834. (e) Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2911-2922.
74. (a) Barluenga, J.; Flórez, J.; Yus, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1153-1154. (b) Barluenga, J.; Flórez, J.; Yus, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1983**, 3019-3026. (c) Nájera, C.; Yus, M.; Seebach D. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 289-300. (d) Barluenga, J.; Fernández-Simón, J. L.; Concellón, J. M.; Yus,

- M. J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1987**, 915-916. (e) Wittmann, V.; Kessler, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1091-1093. (f) Frey, O.; Hoffmann, M.; Kessler, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2026-2028.
75. Foubelo, F.; Gutiérrez, A.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4837-4840.
76. (a) Barluenga, J.; Villamaña, J.; Fañanás, F. J.; Yus, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 355-356. (b) Barluenga, J.; Villamaña, J.; Fañanás, F. J.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1560-1564. (c) Barluenga, J.; Villamaña, J.; Fañanás, F. J.; Yus, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1984**, 2685-2692. (d) Barluenga, J.; Foubelo, F.; Fañanás, F. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 2183-2192. (e) Referencias 20c y 20d.
77. (a) Bartmann, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 653-654. (b) Cohen, T.; Jeony, I. H.; Mudryk, K. K. B.; Bhupathy, M.; Awad, M. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1528-1536. (c) Conrow, R. E. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *29*, 5553-5554. (d) Bachki, A.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2997-3008.
78. (a) Park, Y. S.; Beak, P. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12333-12350. (b) Beak, P.; Basu, A.; Gallagher, D. J.; Park, Y. S.; Thayumanavan S. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 552-560.
79. (a) Duhamel, L.; Tombret, F. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3741-3742. (b) Duhamel, L.; Duhamel, P.; Enders, D.; Karl, W.; Leger, F.; Poirier, J. M. Raabe, G. *Synthesis* **1991**, 649-654. (c) Duhamel, L.; Gralak, J.; Bouyanzer, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1763-1765. (d) Godebout, V.; Lecombe, S.; Levasseur, F.; Duhamel, L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7255-7258.
80. (a) Barluenga, J.; Cantelli, R. M.; Flórez, J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 602-606. (b) Barluenga, J.; Cantelli, R. M.; Flórez, J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1586-1588.
81. (a) Barluenga, J.; Foubelo, F.; Fañanás, F. J.; Yus, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1989**, 1553-1555.
82. (a) Para una revisión ver: Gibson, D. H.; De Puy, C. H. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 605-624. (b) Barluenga, J.; Fernández-Simón, J.-L.; Concellón, J. M.; Yus, M. *Synthesis* **1987**, 584-586.
83. (a) Barluenga, J.; Flórez, J.; Yus, M. *Synthesis* **1983**, 378-381. (b) Barluenga, J.; Flórez, J.; Yus, M. *Synthesis* **1985**, 846-849. (c) Ramón, D. J.; Yus, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 398-400.
84. Bousbaa, J.; Ooms, F.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7625-7628.
85. (a) Screttas, C. G.; Micha-Screttas, M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 713-719. (b) Referencia 24a
86. (a) Krief, A.; Hobe, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6527-6528. (b) Breden, W.; Ostwald, R.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 582-584.
87. (a) Fitt, J. J.; Gschwend, H. W. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3349-3352. (b) Carpita, A.; Bonaccosi, F.; Rossi, R. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5193-5196. (c) Barluenga, J.; Foubelo, F.; Fañanás, F. J.; Yus, M. *J. Chem. Research (S)* **1989**, 200-201. (d) Barluenga, J.; González, R.; Fañanás, F. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7573-7574.
88. (a) Mudryk, B.; Cohen, T. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5657-5659. (b) Mudryk, K.; Cohen, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5760-5761. (c) Licandro, E.; Maiorana, S.;

- Papagni, A.; Zanotti-Gerosa, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun* **1992**, 1623-1624. (d) Bachki, A.; Falvello, L. R.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2633-2643.
89. Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5563-5572.
90. Kato, T.; Marrumoto, S.; Sato, T.; Kuwajima, I. *Synlett* **1990**, 671-672.
91. (a) Klein, S.; Marek, I.; Normant, J.-F. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2925-2926. (b) Klein, S.; Marek, I.; Poisson, J. F.; Normant, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8853-8854. (c) Mück-Lichtenfeld, C.; Ahlbrecht, H. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10025-10042.
92. (a) Barluenga, J.; Fernández, J. R.; Yus, M. *J. Chem. Research (S)* **1986**, 273. (b) Barluenga, J.; Fernández, J. R.; Yus, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 183-184.
93. (a) Cuvigny, T.; Julia, M.; Rolando, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, *8*. (b) Referencias 86c y 86d. (c) Barluenga, J.; Fañanás, F. J.; Foubelo, F.; Yus, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun* **1988**, 1135-1136. (d) Barluenga, J.; Fañanás, F. J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 4859-4862. (e) Hirsenkorn, R.; Schmidt, R. R. *Liebigs. Ann. Chem.* **1990**, 883-899. (f) Jatzke, H.; Schmidt, R. R. *Liebigs. Ann. Chem.* **1991**, 753-757.
94. (a) Marek, I.; Lefrançois, J. M.; Normant, J.-F. *Synlett* **1992**, 633-635. (b) Beruben, D.; Marek, I.; Labaudiniere, L.; Normant, J.-F. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2303-2306. (c) Beruben, D.; Marek, I.; Normant, J.-F. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7575-7578. (d) Beruben, D.; Marek, I.; Normant, J.-F.; Platzer, N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2488-2501.
95. (a) Corriu, R. J. P.; Geng, B.; Moreau, J. J. E. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4121-4124. (b) Barluenga, J.; González, R.; Fañanás, F. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 831-834. (c) Corriu, R. J. P.; Geng, B.; Moreau, J. J. E. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1443-1448. (d) Barluenga, J.; González, R.; Fañanás, F.; Yus, M.; Foubelo, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1994**, *1*, 1069-1077.
96. Caine, D.; Frobese, A. S. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 883-886.
97. (a) Goswami, R.; Corcoran, D. E. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1463-1466. (b) Goswami, R.; Corcoran, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7182-7183. (c) Takanaka, H.; Ohkura, E.; Ikuro, K.; Yamazaki, T. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 285-292.
98. Wang, W.-B.; Roskamp, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7631-7634.
99. (a) Lutz, G. P.; Du, H.; Gallagher, D. J.; Beak, P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4938-4943. (b) Lutz, G. P.; Du, H.; Gallagher, D. J.; Beak, P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4542-4544.
100. Nakahira, H.; Ryu, I.; Ikebe, M.; Kambe, N.; Sonoda, N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 177-179.
101. Barluenga, J.; Rubiera, C.; Fernández, J. R.; Flórez, J.; Yus, M. *J. Chem. Research (S)* **1987**, 400-401.
102. (a) Barluenga, J.; Fernández, J. R.; Flórez, J.; Yus, M. *Synthesis* **1983**, 736-739. (b) Huerta, F. F.; Gómez, C.; Yus, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13243-13254. (c) Gómez, C.; Huerta, F. F.; Pastor, I. M.; Yus, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17201-

17210. (d) Haberhauer, G.; Roeres, R.; Gleiter, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8679-8682.
103. (a) Liu, H.; Cohen, T. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2022-2025. (b) Cohen, T.; Tong, S. *Tetrahedron* **1996**, *53*, 9487-9496. (c) Kostas, I. D.; Screttas, C. G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5575-5577.
104. Cardillo, G.; Contento, M.; Sandri, S. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 2215-2216.
105. Mudryk, K. B.; Cohen, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1866-1867.
106. Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8545-8564.
107. (a) Duhamel, L.; Ancel, J. E. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9237-9250. (b) Bähr, A.; Marek, I.; Normant, J.-F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5873-5876.
108. Nguyen, T.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5903-5906.
109. (a) Winter, E.; Brückner, R. *Synlett* **1994**, 1049-1053. (b) Behrens, K.; Kneisel, B. O.; Noltemeyer, M.; Brückner, R. *Liebigs. Ann. Chem.* **1995**, 385-400.
110. (a) Barluenga, J.; Rubiera, C.; Fernández, J. R.; Yus, M. *Synthesis* **1987**, 819-821. (b) Gil, J. R.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4923-4938. (c) Referencia 73c.
111. Cohen, T.; Chen, F.; Kulinski, T.; Florio, S.; Capriati, V. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4459-4462.
112. Yadav, J. S.; Prahlad, V.; Chander, M. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 137-138.
113. Ager, J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4763-4766.
114. Coldham, I.; Hodayer, P. M. A.; Judkins, R. A.; Witty, D. R. *Synlett* **1996**, 1109-1111.
115. Shiner, C. S.; Tsunoda, T.; Goodman, B. A.; Ingham, S.; Lee, S.; Vorndam, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1381-1392.
116. (a) Katritzky, A. R.; Zhang, G.; Jiang, J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7589-7596. (b) Katritzky, A. R.; Wang, Z.; Lang, H.; Feng, D. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4125-4130.
117. (a) Barluenga, J.; Rubiera, C.; Fernández, J. R.; Yus, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 425-426. (b) Barluenga, J.; Fernández, J. R.; Yus, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1534-1535. (c) Barluenga, J.; Fernández, J. R.; Rubiera, C.; Yus, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1988**, 3113-3117. Para tiocetales ver: (d) Barluenga, J.; Fernández, J. R.; Yus, M. *J. Chem. Research (S)* **1988**, 302-303.
118. Cherkaskas, J. P.; Cohen, T. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6-8.
119. Inove, T.; Atarashi, Y.; Kambe, N. Ogawa, A.; Sonoda, N. *Synlett* **1995**, 209-211.
120. Parrain, J. L.; Duchêne, A.; Quintard, J. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1990**, 187-189.
121. Verber, E. J.; Cohen, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 375-377.
122. Zhu, S.; Cohen, T. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17607-17624.
123. (a) Bonnet, B.; Plé, G.; Duhamel, L. *Synlett* **1996**, 221-224. (b) Referencia 107a
124. Beaudet, I.; Launay, V.; Parrain, J. L.; Quintard, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 389-392.

125. (a) Mandai, T.; Matsumoto, S.; Kohama, M.; Kawada, M.; Tsuji, J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5671-5673. (b) Mandai, T.; Murakami, T.; Kawasa, M.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3399-3400.
126. Guijarro, D.; Mancheño, B.; Yus, M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4593-4600.
127. (a) Guijarro, D.; Mancheño, B.; Yus, M. *Tetrahedron Lett* **1992**, *33*, 5597-5600. (b) Guijarro, D.; Guillena, G.; Mancheño, B.; Yus, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3427-3436.
128. Guijarro, D.; Mancheño, D.; Yus, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8551-8558.
129. Leonard, N. J.; Johnson, C. R. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 282-284.
130. Paquette, L. A.; Carr, R. V. C. *Organic Syntheses, Coll. Vol VII*, p. 453.
131. (a) Barbier, P. C. R. *Acad. Sci. Paris* **1899**, *128*, 110. (b) Para una revisión ver: Blomberg, C.; Hartog, F. A. *Synthesis* **1977**, 18-30. (c) Alonso, F.; Yus, M. *Recent. Res. Devel. Org. Chem.* **1998**, en prensa.
132. (a) Houben-Weyl *Organische Schwefel-Verbindungen*, Band E11; Klamann, D., Ed.; G. Thieme Verlag: Stuttgart, 1985. (b) *The Chemistry of Sulfoxes and Sulfoxides*; Patai, S.; Rappoport, Z.; Stirling, C. J. M., Eds; J. Wiley & Sons: Chichester, 1988.
133. (a) Hanack, M.; Dehesch, T.; Hummel, K.; Nierth, A. *Organic Syntheses, Coll. Vol. VI*, pp. 324-326. (b) Shieh, W.-C.; Carlson, J. A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 379-381. (c) Takahashi, H.; Kawakita, T.; Ohno, M.; Yoshioka, M.; Kobayashi, S. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5691-5700.
134. Corey, E. J.; Snider, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2549-2550.
135. Karamon, R.; Kohlman, D. T.; Fry, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6155-6158.
136. Mechoulam, R.; McCallum, N. K.; Burstein, S. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 75-112.
137. Lytollis, W.; Scannell, R. T.; An, H.; Murty, V. S.; Reddy, K. S.; Barr, J. R.; Hecht, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12683-12690.
138. (a) Orsini, F.; Pelizzoni, F.; Verotta, L.; Aburjai, T. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 1082-1087. (b) Jang, M.; Cai, L.; Udeani, G. O.; Slowing, K. V.; Thomas, C. F.; Beecher, C. W. W.; Fong, H. H. S.; Farnsworth, N. R.; Kinghorn, A. D.; Mehta, R. G.; Moon, R. C.; Pezzuto, J. M. *Science* **1997**, *275*, 218-220.
139. (a) Cushman, M.; Nagarathnam, D.; Gopal, D.; Chakraborti, A. K.; Lin, C. M.; Hamel, E. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2579-2588. (b) Talvitie, A.; Mannila, E.; Kolehmainen, E. *Liebigs. Ann. Chem.* **1992**, 399-401. (c) Thakkar, K.; Geahlen, R. L.; Cushman, M. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2950-2955.
140. (a) Marmor, R. S. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2901-2904. (b) Foucla, A.; Teitel, S.; Prossi, A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3456-3457. (c) Krishnamurty, H. G.; Prasad, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2511-2512. (d) Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K.; Sugihara, Y. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4508-4511. (e) Kotnis, A. S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3441-3444. (f) Stone, M. J.; Maplestone, R. A.; Rahman, S. K.; Williams, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2663-2666.
141. Crossland, R. K.; Servis, K. L. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3195-3196.
142. Fujimoro, Y.; Tatsuno, T. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3325-3326.

143. Blaser, H. U. Reaction at Surfaces: Opportunities and Pitfalls for the Organic Chemist. En *Modern Synthetic Methods 1995*; Ernst, B.; Leumann, Eds.; VCH: Weinheim, 1995; pp 181-257.
144. Doxsee, K. M.; Feigel, M.; Stewart, K. D.; Canary, J. W.; Knobler, C. B.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3098-3107.
145. Gil, J. F.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7307-7314.
146. Williard, P. G.; Fryhle, C. B. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3731-3734.
147. Traynelis, V. J.; Hergenrother, W. L.; Livingston, J. R.; Valicenti, J. A. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2377-2383.
148. Wilds, A. L.; McCormack, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 4127-4132.
149. Boyle, P. H.; Davis, A. P.; Dempsey, K. J.; Hosken, G. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2819-2828.
150. Mannila, E.; Talvitie, A. *Liebigs. Ann. Chem.* **1993**, 1037-1039.
151. Sadler, S. R.; Karo, W. *Organic Functional Group Preparation*; Academic Press: New York, 1968, Vol 12, p 278.
152. Gajda, T.; Zwierzak, A. *Synthesis* **1981**, 1005-1008.
153. Guillena, G.; Micó, I.; Nájera, C.; Ezquerro, J.; Pedregal, C. *An. Quim. Int. Ed.* **1996**, *92*, 362-369.
154. Para la utilización de litio y una cantidad catalítica de naftaleno como base en la abstracción de protones en sistemas carbonílicos, ver: Watanabe, S.; Suga, K.; Fujita.; Fujiyoshi, K. *Israel J. Chem.* **1970**, *8*, 731-736.
155. Gigg, R.; Gigg, R. J. *J. Chem. Soc (C)* **1966**, 82-86.
156. Gigg, J.; Warren, D. J. *J. Chem. Soc (C)* **1968**, 1903-1911.
157. Olivero, S.; Duñach, E. *J. Chem., Chem. Commun* **1995**, 2947-2948.
158. Lee, J.; Cha, J. K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3663-3666.
159. Yadav, J. S.; Chandrasekhar, S.; Sumithra, G.; Kache, R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6603-6606.
160. Guibé, F. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13509-13556.
161. Beugelmans, R.; Bourdet, S.; Bigot, A.; Zhu, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 4349-4350.
162. Akiyama, T.; Hirofuji, H.; Ozaki, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1321-1324.
163. Thomas, R. M.; Mohan, G. H.; Iyengar, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4721-4724.
164. Liu H-J.; Yip, J.; Shia, K.-S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2253-2256.
165. Haraldsson, G. G.; Baldwin, J. E. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 215-224.
166. Harwood, L. M.; Moody, C. J. *Experimental Organic Chemistry Principles and Practical*; Blackwell Scientific Publications: Oxford, 1989; p 644.
167. (a) Corey, E. J.; Suggs, W. J. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3224. (b) Marshall, J. A.; Cleary, D. G. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 858-863.
168. Roemmele, R. C.; Rapaport, H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2367-2371.
169. (a) Ji, S.; Gortler, L. B.; Waring, A.; Battisti, A.; Bank, S.; Closson, W. D.; Wriede, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5311-5312. (b) Yu, J.; Cho, H.-J.; Falck, J. R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5892-5894.

170. (a) Kende, A. S.; Mendoza, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7105-7108. (b) Künzer, H.; Stahnke, M.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1949-1952. (c) Knowles, H.; Parsons, A. F.; Pettifer, R. M. *Synlett* **1997**, 271-272. (d) Hill, D. C.; Flugge, L. A.; Petillo, P. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4864-4866.
171. Parsons, A. F.; Pettifer, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1667-1670.
172. Nyasse, B.; Grehn, L.; Ragnarsson, U. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 1017-1018.
173. Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis 2° Edn.*; J. Wiley & Sons, Inc.: New York 1991, pp. 362-365.
174. Yanada, R.; Negoro, N.; Bessho, K.; Yanada, K. *Synlett* **1995**, 1261-1263.
175. Simpkins, N. S. *Sulfones in Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, 1993.
176. Otras metodologías para la desulfonación reductiva de alquil aril sulfonas, que involucran reactivos diferentes a los metales en disolución son, por ejemplo: (a) LiAlH_4 : Dufort, N.; Jodoin, B. *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 1779. (b) LiAlH_4 /reactivo de Ni: Becker, S.; Fort, Y.; Caubère, P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6194-6198. (c) Chan, N.C.; Cheng, K.-M.; Ho, K. M.; Ng, C. T.; Yam, T. M.; Kang, B. S. L.; Luh, T.-Y. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4466-4471. (d) Ho, K. M.; Lam, C. H.; Luh, T.Y. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4474-4476. (e) Fotólisis: Cheng, C.; Stock, L. M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2436-2443. (f) Electrólisis: Lamm, B. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 1469-1470.
177. (a) Truce, W. E.; Frank, F. J. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 1918-1920. (b) Paquette, L. A.; Fischer, J. W.; Browne, A. R.; Doecke, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 686-691. (c) Hutchinson, D. K.; Fucks, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4755-4756.
178. (a) Trost, B. M.; Arndt, H. C.; Strege, P. E.; Verhoeven, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3477-3478. (b) Anderson, M. B.; Ranasinghe, M. G.; Palmer, J. T.; Fucks, P. L. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3125-3127.
179. (a) Chou, T.; You, M.-L. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4495-4498. (b) Chou, T.; You, M.-L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2224-2226. (c) Chou, T.; Hung, S.-H.; Peng, M.-L.; Lee, S.-J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3551-3554.
180. Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2965-2968.
181. (a) Engerbtts, J. B. F. N.; Strating, J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1964**, *83*, 733-736. (b) Olijnsma, T.; Engerbtts, J. B. F. N.; Strating, J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1967**, *86*, 463-473. (c) Beiffuss, U.; Kunz, O.; Ledderhose, S.; Taraschewski, M.; Tonko, C. *Synlett* **1996**, 34-36.
182. Katritzky, A. R.; Feng, D.; Qi, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6222-6225.
183. Stahl, G. L.; Walter, R.; Smith, C. W. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2285-2288.
184. Lundt, B. F.; Johansen, N. L.; Volund, A.; Markussen, J. *Int. J. Pept. Protein Res.* **1978**, *12*, 258-268.
185. Cran, G. A.; Gibson, C. L.; Handa, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1553-1556.
186. Williams, J. W.; Witten, C. H.; Krynitsky, J. A. En *Organic Syntheses Coll. Vol III*. J. Wiley & Sons, Inc: New York 1995; pp. 818-820.

187. Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7761-7768.
188. Hartner, F. W. Jr; en *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. Eds; Pergamon: Oxford, 1996. Vol. 3, pp. 261-319.
189. (a) Seebach, D. Sommerfeld, T. L.; Jiang, Q.; Venanzi, L. M. *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 1313-1330. (b) Studer, A.; Hinterman, T.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1185-1206.
190. (a) Reetz, M. T. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 462-468. (b) Safont, V. S.; Moliner, V.; Oliva, M.; Castillo, R.; Andrés, J.; González, F.; Carda, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3467-3475. (c) Mori, S.; Kim, B. H.; Nakamura, M.; Nakamura, E. *Chemistry Lett.* **1997**, 1079-1080.
191. Hoppe, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 932-948.
192. (a) Schmitt, A.; Reissig, H.-U. *Synlett* **1990**, 40-42. (b) Ramón, D. J.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3825-3831.
193. Reisig, H.-U.; Holzinger, H.; Glomsda, G. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3139-3150.
194. Pierre Deslongchamps *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*. Pergamon Press: Oxford 1983.
195. (a) Para otras metodologías de obtención de γ -lactonas a partir de ésteres acrílicos ver: (a) Shono, T.; Ohmizu, H.; Kawakami, S.; Sugiyama, H. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 5029-5032. (b) Fukuzawa, S.; Nakanishi, A.; Fujinami, T.; Sakai, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 624-625.
196. Ohno, T.; Ishino, Y.; Tsumagari, Y.; Nishiguchi, I. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 458-460.
197. Abd El-Hafiz, M. A.; Weniger, B.; Quirion, J. C.; Anton, R. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 2029-2031. *Chem. Abstr.* **1991**, *115*, 110621d.
198. Ballini, R.; Bosica, G.; Rifaiani, G. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 879-882
199. (a) Weidemann, B.; Widler, L.; Oliver, A. G.; Maycock, C. D. Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 357-361. (b) Weidemann, B.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1983**, *22*, 31-45. (c) Seebach, D.; Weidemann, B.; Widler, L. En *Modern Synthetic Methods*, Ed. Scheffold, R.; Salle+Sauerländer+Wiley, Frankfurt, 1983, Vol 3. pp. 217-353.
200. Bernardy, K. F.; Floyd, M. B.; Poletto, J. F.; Weiss, M. J. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1438-1447.
201. Seebach, D.; Corey, E. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 231-237.
202. Bianchi, D.; Cesti, P.; Golini, P. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 869-876.
203. (a) Corey, E. J.; Albright, J. A.; Barton, A. E.; Hashimoto, S. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1435-1436. (b) Gannet, P. M.; Nagel, D. L.; Reilly, P. J. Lawson, T.; Sharpe, J.; Toth, B. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1064-1071.
204. (a) Sato, T.; Naruse, K.; Fujisawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3587-3598. (b) Trost, B. M.; Chen, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12541-12554.
205. Gil, J. F.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4923-4938.
206. Wudl, F.; Lee, T. B. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6349-6358.
207. Drabowicz, J.; Mikolajck, M. *Synthesis* **1976**, 527-528.
208. Hojo, M.; Masuda, R. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 613-614.

209. Kingsbury, C. A. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 102-106.
210. Noyori, R.; Tomino, I.; Tanimoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3129-3131.
211. Vaida, M. S.; Dikii, M. A. *Vis. L'viv. Politekh. Inst.* **1977**, *112*, 5. *Chem. Abstr.* **1977**, *87*, 200985h.
212. McLeod, R.; Welch, F. J.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 876-880.
213. Holding, A. F. L.; Ross, W. A. *J. Chem. Soc.* **1954**, 145-147.
214. Huet, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1964**, *10*, 2677-2680. *Chem. Abstr.* **1965**, *62*, 5242h.
215. Fry, A. J.; Bujanauskas, J. P. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3157-3163.
216. Berti, G.; Bottari, F.; Ferrarini, P. L. Machia, B. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 4091-4096.
217. Kropf, H.; Bernert, C. R. *Liebigs Ann. Chem.* **1971**, *743*, 151-153.
218. Anderson, B. A.; Bao, J.; Brandvold, T. A.; Challener, C. A.; Wulff, W. D.; Xu, Y.-C.; Rheingold, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10671-10687.
219. Wipf, P.; Kim, Y.; Fritch, P. C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7195-7203.
220. Moinet, C.; Fiaud, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2051-2052.
221. Bozec-Ogor, S.; Salou-guiziou, V.; Yaouanc, J. J.; Handel, H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6063-6066.
222. Jendralla, H.; Li, C. H.; Paulus, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1297-1320.
223. Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3447-3452.
224. Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1327-1334.
225. Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11445-11456.
226. Waldmann, H.; weigerding, M.; Dreisbach, C.; Wandrey, C. *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 2111-2116.
227. Montgomery, F. C.; Saunders, Jr. W. H. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2368-2372.
228. Woods, G. F.; Lederle, H. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2245-2247.
229. Kataoka, F.; Nishida, S.; Tsuji, T.; Murakami, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6878-6884.
230. Cho, B. T.; Chun, Y. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1583-1590.
231. Collman, J. P.; Winter, S. R.; Clark, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 1788-1789.
232. Mayr, H.; Grubmüller, B.; Halberstadt, I. K. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 1749-1752.
233. Orrenius, C.; Öhrner, N.; Rotticci, D.; Mattson, A.; Hultz, K.; Norin, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1217-1220.
234. Weber, B.; Seebach, D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7473-7484.
235. Williams, H. B.; Edwards, Jr. W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 336-338.
236. Reetz, M. T.; Kindler, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2509-2510.
237. Venturello, C.; Gambaro, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5924-5931.
238. Maruoka, K.; Banno, H.; Yamamoto, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1217-1220.
239. Gustafsson, B. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 3023-3026.
240. House, H. O.; Traficante, D. D.; Evans, R. A. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 348-355.
241. Tzeng, D.; Weber, W. P. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 265-267.

242. Huang, Y.; Liao, Y.; Chen, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 85-86.
243. Katzenellenbogen, J. A.; Lenox, R. S. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 326-335.
244. Gregg, B. T.; Cutler, A. R. *Organometallics* **1994**, 13, 1039-1043.
245. Hook, K. N.; Moses, S. R.; Wu, Y. D.; Rondan, N. G.; Jager, V.; Schohe, R.; Fronczek, F. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 3880-3882.
246. El Gihani, M.; Heaney, H. *Synlett* **1993**, 433-434.
247. Ohkuma, T.; Hashiguchi, S.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 217-221.
248. Piva, O.; Amougay, A.; Peter, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3993-3996.
249. Hulff, J.; Huisgen, R. *Chem. Ber.* **1969**, 102, 1841-1847.
250. Akiyama, S.; Hooz, J. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4115-4118.
251. Rollin, Y.; Derien, S.; Dunach, E.; Gebehenne, C.; Perichon, J. *Tetrahedron* **1993**, 49, 7723-7732.
252. Gil, J. F.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1993**, 49, 9535-9546.
253. Fleming, I.; Lewis, J. J. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans 1* **1992**, 24, 3267-3275.
254. D'Alessandro, N.; Fasani, E.; Mella, M.; Albini, A. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans 2* **1991**, 12, 1977-1908.
255. Tsuji, Y.; Kajita, S.; Isobe, S.; Funato, M. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3607-3608.
256. Ruppert, J. F.; White, J. D. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 550-551
257. Ali, A. S.; Liepa, A. J.; Thomas, M. D.; While, J. S.; Winzenberg, K. N. *Aust. J. Chem.* **1994**, 47, 1205. *Chem. Abstr.* **1994**, 121, 133567d.
258. Durrani, A. A.; Tyman, J. H. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 1658-1666.
259. Eicher, T.; Tiefensee, K.; Döing, R.; Rigobert, P. *Synthesis* **1991**, 98-102.
260. Lin, C. M.; Shing, S. B.; Chu, P. S.; Dempcy, R. O.; Schmidt, J.; Pettit, G. R.; Hamel, E. *Mol. Pharmacol.* **1988**, 34, 200. *Chem. Abstr.* **1989**, 110, 68959q.
261. (a) Ma, G. X.; Xu, L. S.; Wang, Z. T.; Kickuchi, T. *Yaoxue Xuebao* **1994**, 29, 763. *Chem. Abstr.* **1995**, 112, 209764j. (b) Medarde, M.; Pelaez-Lamamie de Clairac, R.; Ramos, A. C.; Caballero, E.; Lopez, J.; Gravalos, D. G.; San Feliciano, A. *Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 229. *Chem. Abstr.* **1995**, 122, 239431r.
262. Boche, G.; Marsch, M.; Jürgen, H.; Harms, K.; Ledig, B.; Schubert, F.; Lohrenz, J. C. W.; Ahlbrecht, H. *Chem. Ber.* **1993**, 126, 1887-1894.
263. Hilborn, J. W.; Maknight, E.; Pincock, J. A.; Wedge, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3337-3346.
264. Strazzolini, P.; Giumanini, A. G.; Verardo, G. *Tetrahedron* **1994**, 50, 217-254.
265. Einhorn, J.; Einhorn, C.; Luche, J.-L. *Synlett* **1991**, 37-38.
266. Bunnett, J. F.; Sundberg, J. E. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 1702-1706.
267. Snowden, R. L.; Muller, B. L.; Schulte-Elte, K. H. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 335-338.
268. Akhmedov, I. M.; Peynircioglu, B.; Mamedov, E. G.; Tanyeli, C.; Demir, A. S. *Tetrahedron* **1994**, 50, 2099-2106.
269. Kodama, M.; Minami, H.; Mima, Y.; Fukuyama, Y. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4025-4026.
270. Yang, R.-Y.; Dai, L.-X. *Synthesis* **1993**, 481-482.

271. Abrahams, I.; Motevalli, M.; Robinson, A. J.; Wyatt, P. B. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12755-12772.
272. Gerlach, U.; Haubenreich, T.; Hünig, S. *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 1969-1980.
273. Lerch, U.; Moffatt, J. G. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3686-3691.
274. Guziac, F. S. Jr.; Wei, D. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3772-3776.
275. Jacob, P.; Richter, W.; Ugi, I. *Liebigs. Ann. Chem.* **1991**, 519-522.
276. Thompson, M. E. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1700-1703.
277. Lebouc, A.; Martigny, P.; Carlier, R.; Simonet, J. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1251-1258.
278. Tsunoda, T.; Yamamiya, Y.; Ito, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1639-1642.
279. Erman, W. F.; Kretschmar, H. C. *J. Org. Chem.* **1961**, 4841-4850.
280. Cuvigny, T.; Larcheveque, M. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *64*, 315-321.
281. Tsunashige, I.; Masanobu, T. **Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 06,210,948**; *Chem. Abstr.* **1995**, *112*, 147380v.
282. Seebach, D.; Lohmann, J.-J.; Syfrig, M. A.; Yoshifuji, M. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1963-1974.
283. Bon, E.; Bigg, D. C. H.; Bertrand, G. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4035-4036.
284. Nyasse, B.; Grehn, L.; Ragnarsson, U.; Maia, H. L. S.; Monteiro, L. S.; Leito, I.; Koppel, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 2025-2031.
285. (a) Denmark, S. E.; Kim, J.-H. *Synthesis* **1992**, 229-234. (b) Krinen, L. I. En *Organic Syntheses Coll. Vol. VI*; J. Wiley & Sons, Inc: New York, 1988; pp. 8-9.
286. Closson, W. D.; Ji, S.; Schulenberg, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 650-657.
287. Pedersen, E. B.; Lawesson, S.-O. *Tetrahedron* **1973**, 4205-4209.
288. Casadei, M. A.; Cesa, S.; Inesi, A.; Moracci, F. M. *J. Chem. Research (S)* **1995**, 166-167.
289. Tischler, A. N.; Tischler, M. H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3407-3410.
290. Kita, Y.; Maeda, H.; Omori, K.; Okuno, T.; Tamura, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 2999-3005.
291. Genet, J. P.; Mallart, S.; Greck, C.; Piveteau, E. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2359-2362.
292. Baumgarten, H. E.; Smith, H. L.; Staklis, A. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3554-3561.
293. Snyder, J. K.; Stock, L. M. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 886-891.
294. Davinson, R. S.; Orton, S. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 209-210.
295. Komeyoshi, Y.; Suzukamo, T.; Konya, N. **Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 63 02,935**, 1988; *Chem. Abstr.* **1988**, *109*, 149050t.
296. Coote, S. J.; Davies, S. G.; Middlemiss, D.; Nayler, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 2223-2228.
297. Meyers, A. I.; Hoeve, W. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7125-7126.
298. Hayashi, M.; Okamura, F.; Toba, T.; Ogoni, N.; Sharpless, K. B. *Chem. Lett.* **1990**, 547-548.
299. Tomioka, K.; Okuda, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4585-4586.

Bibliografía

300. Tsujimoto, Y.; Nakahara, A.; Nishimura, Y.; Miyamoto, T.; Odaira, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 3705-3706; *Chem. Abstr.* **1977**, *86*, 155555j.
301. Goerdeler, J.; Panshiri, F. M.; Vollrath, W. *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 3071-3078.
302. Spangiers, W. J. J. M.; Van Swieten, A. P.; Louw, R. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 3377-3378.
303. Seyferth, D.; Weinstein, R. M.; Hui, R. C.; Wang, W.-L.; Archer, C. M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5620-5629.
304. Zhou, Z.-L.; Huang, Y.-Z.; Shi, L.-L. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6821-6830.
305. Al-Farhan, E.; Keehn, P. M.; Stevenson, R. *Synthesis* **1992**, 959-961.
306. Ramón, D. J.; Guillena, G.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 875-894.
307. Sandler, S. R.; Karo, W. *Organic Functional Group Preparations*; Academic Press: New York, pp. 245-268.
308. Canonne, P.; Lemay, G.; Bélanger, D. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4167-4170.
309. Abe, M.; Oku, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3065-3073.
310. Flies, M. F.; lalande, R.; Maillard, B. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 439-442.
311. Fieser, L. F.; Fieser, M. *En Reagents for Organic Synthesis*. J. Wiley & Sons: New York, 1976, Vol 1, p. 376.
312. Bergman, R.; Nilsson, B.; Wickberg, B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2783-2786.
313. Jung, M. E.; Ornstein, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2659-2662.
314. Ford-Moore, A. H.. *En Organic Syntheses Coll.* Wiley & Sons: New York 1963, Vol IV, pp 8-88.
315. Krief, A.; Hobe, M.; Badaoui, E.; Bousbaa, J.; Dumont, W.; Nazih, A. *Synlett* **1993**, 707-709.
316. Bernardy, K. F.; Floyd, M. B.; Poletto, J. F.; Weiss, M. J. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1438-1447.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

VI. BIOGRAFIA



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Nací el día 20 de mayo de 1971 en Alicante, donde actualmente resido.

Realicé los estudios de E. G. B. En el colegio Nacional de Prácticas Aneja en Alicante, y los de B. U. P. En el instituto Jaime II en la misma localidad.

Entre los cursos 89-90 y 93-94 realicé los estudios correspondientes a la licenciatura de Ciencias Químicas, en la facultad de Ciencias de la Universidad de Alicante.

En Junio 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.

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

Entre septiembre de 1995 y septiembre de 1996 disfruté de una Beca de Colaboración Docente concedida por el Ministerio de Educación y Ciencia. Entre octubre de 1996 hasta la fecha ocupo una plaza de profesora ayudante, llevando a cabo mi labor investigadora y docente en el Departamento de Química Orgánica de la facultad de Ciencias de la Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

ÍNDICE



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

PROLOGO	1
RESUMEN/SUMMARY	5
INTRODUCCION	9
I. ANTECEDENTES	13
INTRODUCCION	15
1. METODOS DE PREPARACION DE ORGANOLITICOS.....	17
2. METODOS DE ACTIVACION DE METALES.....	23
2.1. Activación por otro metal.....	23
2.2. Activación por ultrasonidos.....	24
2.3. Activación por disolventes	24
2.4. Técnicas de vaporización de metales-cocondensación	24
2.5. Reactivos metal-grafito	25
3. CARACTERISTICAS Y PROPIEDADES DE LOS COMPUESTOS AROMATICOS	25
3.1. Arenos como fuentes de electrones.....	27
3.2. Estructura de los arenuros.....	28
A. Naturaleza del metal	29
B. Naturaleza del hidrocarburo.....	30
C. Temperatura.....	30
D. Disolvente	30
3.3. Dianiones.....	31
4. ARENOS COMO CATALIZADORES	33
5. COMPUESTOS ORGANOLITICOS FUNCIONALIZADOS.....	35
5.1. Compuestos organolíticos α -funcionalizados	35
5.2. Compuestos organolíticos β -funcionalizados	37
5.3. Compuestos organolíticos γ -funcionalizados.....	39
5.4. Compuestos organolíticos δ -funcionalizados.....	40
5.5. Compuestos organolíticos ϵ -funcionalizados.....	42
5.6. Equivalentes acilo, homoenolatos, bishomoenolatos y trishomoenolatos enmascarados.....	43

II. DISCUSION DE RESULTADOS	47
CAPITULO I. Compuestos organolíticos no funcionalizados a partir de sistemas no clorados y desprotección reductora	49
1. Preparación de compuestos organolíticos a partir de sulfóxidos, triflatos y triflamidas.....	51
2. Preparación de compuestos organolíticos a partir de alcoholes y de sus derivados sililados.....	57
3. Preparación de compuestos organolíticos a partir de derivados de ácido.....	68
4. Desprotección reductora de alcoholes, aminas y amidas utilizando una litación catalizada por naftaleno.....	70
CAPITULO II. Compuestos organolíticos funcionalizados	79
1. Preparación de organolíticos α -funcionalizados a partir de α -amino y α -amidossulfonas.....	81
2. Preparación de imidoil-litio mediante litación catalizada por naftaleno de cloruros de imidoilo.....	85
3. Preparación de compuestos organolíticos γ -funcionalizados a partir de compuestos carbonílicos α - β -insaturados.....	95
4. Preparación de organolíticos γ y ε -funcionalizados a partir de sustratos clorados. Aplicación a la síntesis de hidroxicetonas naturales.....	103
4.1. Obtención de un homoenolato de litio.....	103
4.2. Obtención y reactividad de un nuevo tetraquishomoenolato de litio.....	105
III. PARTE EXPERIMENTAL	111
III. I. PARTE EXPERIMENTAL DEL CAPITULO I	113
1. GENERAL.....	113
1.1. Disolventes y reactivos.....	113
1.2. Instrumentación.....	113
1.3. Cromatografía.....	114

2. Preparación y reactividad de organolíticos a partir de sulfóxidos, triflatos y triflamidas	114
2.1. Preparación de los fenilsulfóxidos de partida 1	114
2.1.1. Preparación de los sulfuros	114
2.1.2. Preparación de sulfóxidos	115
2.2. Litiación catalizada por DTBB de los sulfóxidos 1a y 1b . Aislamiento de los compuestos 2a-c . (Método A)	115
2.3. Litiación catalizada por naftaleno de los compuestos 1c y 1d . Aislamiento de los compuestos 2d-h . (Método B)	116
2.4. Preparación de los triflatos y triflamidas 3 y 4	117
2.4.1. Preparación de trifluorometanosulfonato de 3-pentin-1-ilo (3c)	117
2.5. Litiación catalizada por naftaleno de los compuestos 3 y 4 . Obtención de los compuestos 2	119
3. Litiación catalizada por naftaleno de alcoholes y sus derivados sililados	124
3.1. Obtención de los derivados sililados 6 . Procedimiento General	124
3.2. Preparación de organolíticos por el método tipo Barbier. Obtención de los compuestos 2 . Procedimiento General	125
3.3. Preparación de organolíticos por el método secuencial. Obtención de los compuestos 2g-h . Procedimiento General	128
3.4. Preparación de organolíticos sin el uso de catalizador. Obtención de los compuestos 2e , 2g , 2h , 2ak y 2am . Procedimiento General	128
3.5. Litiación catalizada por DTBB de los alcoholes 5 . Obtención de los productos 2 . Procedimiento General	128
4. Preparación de 5-alquil y 5-alquencilresorcinoles	129
4.1. Preparación de los alcoholes <i>O</i> -sililados 7 y 15 . Procedimiento General	129
4.2. Litiación catalizada por naftaleno de los derivados 7 y 15 . Procedimiento General	129
4.3. Procedimiento general para la obtención de los mesilatos 9	132
4.4. Procedimiento general para la preparación de los compuestos 10	133
4.5. Preparación de 5-(2'-feniletil)-1,3-dimetoxibenceno (10k)	134
4.6. Preparación de los compuestos 11h-k . Procedimiento General	134
4.7. Preparación de 5-(2'-feniletil)-1,3-dimetoxibenceno (12k)	135
4.8. Preparación de 5-(2'-feniletetil)-1,3-dihidroxibenceno (pinosilvina 13k)	136
4.9. Preparación de los compuestos 12l-m . Procedimiento General	136
4.10. Preparación de los compuestos 13l-m . Procedimiento General	137
4.11. Preparación de los compuestos 11m-n . Procedimiento General	138

5. Preparación de organolíticos a partir de derivados de ácido.....	138
5.1. Preparación de los compuestos 14a-b , 14d y 14g . Procedimiento General.....	138
5.2. Preparación de <i>N</i> -(1-feniletil)- <i>N</i> ,2,2,-trimetilpropanamida (14c).....	139
5.3. Preparación de los compuestos 14e y 14f . Procedimiento General.....	140
5.4. Litiación catalizada por naftaleno de los compuestos 14 . Aislamiento de los productos 2 y 15	140
6. Desprotección reductora de alcoholes, aminas y amidas mediante litiación catalizada por naftaleno.....	141
6.1. Preparación de 1-pentacosiloxibenceno (16c). Procedimiento General.....	142
6.2. Preparación de los éteres bencilicos y alílicos 16f-i . Procedimiento General.....	142
6.3. Preparación de las amidas 18 , 20a-d , 20f-g , 20j , 22e , 22j y 14g . Procedimiento General.....	143
6.3. Preparación de los derivados <i>N</i> -Boc protegidos Procedimiento General.....	147
6.4. Preparación de las amidas 20h , 20i , 22a-c , 22f-h y 22k . Procedimiento General.....	147
6.6. Preparación de los compuestos 14c y 22d . Procedimiento General....	149
6.7. Preparación de <i>N</i> -bencil- <i>N</i> -metilformamida (22i).....	150
6.8. Litiación catalizada por naftaleno de los compuestos 14 , 16 , 18 20 y 22 . Aislamiento de los productos 17 , 19 , 21 , 23 , 5f y 18g	150
III.II. PARTE EXPERIMENTAL DEL CAPITULO II	153
1. Preparación de organolíticos α -funcionalizados a partir de α -amino y α -amidossulfonas.....	153
1.1. Preparación de α -amido y α -amidometil sulfonas 24 y 26 . Procedimiento General.....	153
1.2. Litiación catalizada por naftaleno de <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(tosilmetil)- anilina (24) y de α -amidometil sulfonas 26 . Aislamiento de los compuestos 25 y 27 . Procedimiento General.....	154
1.3. Hidrólisis de los hidroxycarbamatos 27b y 27e . Aislamiento de los compuestos 29	157
1.4. Reducción de los hidroxycarbamatos 27a , 27b y 27e . Aislamiento los compuestos 30 . Procedimiento General.....	157
1.5. Ciclación de los hidroxycarbamatos 27a y 27e . Aislamiento de los compuestos 31 . Procedimiento General.....	158

2. Preparación de imidoil-litio mediante litiación catalizada por naftaleno de cloruros de imidoilo	159
2.1. Preparación de los cloruros de imidoilo 34 . Procedimiento General	159
2.2. Litiación catalizada por naftaleno de los cloruros de imidoilo 34 Aislamiento de los compuestos 35 , 36 , 37 y 38	160
2.3. Hidrólisis de las iminas 35c , 35e , 35g y 38a . Preparación de los compuestos 15a , 39d y 39f-g . Procedimiento General	166
2.4. Reducción de las hidroximinas 35 . Aislamiento de los compuestos 40 . Procedimiento General	167
2.5. Ciclación de las hidroximinas 36 ó 40 . Preparación de las oxazolidinas 41 . Procedimiento General.....	168
3. Preparación de compuestos organolíticos γ -funcionalizados a partir de compuestos carbonílicos α - β -insaturados.....	170
3.1. Litiación catalizada por naftaleno de bencilidenacetona (43a) en presencia de electrófilos. Aislamiento de los compuestos 44/44' . Procedimiento General.....	171
3.2. Litiación catalizada por naftaleno de bencilidenacetona en presencia de ciclopentanona. Reacción <i>in situ</i> de la hidroxicetona 44a/44a' con metil-litio. Aislamiento del producto 45	171
3.3. Litiación catalizada por naftaleno de bencilidenacetona en presencia de electrófilos. Reacción <i>in situ</i> de los tetrahidrofuranos con derivados sililados. Aislamiento de los compuestos 48	172
3.4. Preparación de los compuestos de partida 51	175
3.5. Litiación catalizada por naftaleno de los ésteres 51 en presencia de electrófilos. Aislamiento de los compuestos 52 y 53	176
4. Preparación de organolíticos γ y ε -funcionalizados a partir de sustratos clorados. Aplicación a la síntesis de hidroxicetonas naturales.....	178
4.1. Preparación de 6-clorohexanal.....	178
4.2. Preparación de 2-(5-cloropentil)-1,3-dioxolano (62).....	178
4.3. Preparación de <i>N</i> -metoxi- <i>N</i> -metilcarboxamida. Procedimiento General.....	179
4.4. Preparación de 1-iododecano.....	179
4.5. Litiación catalizada por naftaleno de los compuestos clorados 55 y 62 y reacción con electrófilos. Obtención de los compuestos 56 y 64 . Procedimiento General	179
4.6. Desprotección de los cetales 56a y 64e-g . Aislamiento de los compuestos 57 . Procedimiento General	181
4.7. Adición quimioselectiva de triisopropóxido de <i>n</i> -butilitanio a los aldehídos 57e-d . Procedimiento General	182

4.8. Preparación de 1-(1,3-ditiazol-2-il)-3-hexanol (59).....	183
4.9. Preparación de 1-(1,3-ditiazol-2-il)-3-tetrahidro-2H-2-piranioloxi- hexano (60).....	183
4.10. Preparación de 4-hidroxi-7-heptadecanona (54).....	184
4.11. Preparación de 1-(9-hidroxidecil)-1-ciclohexilhexanol (65).....	184
4.12. Preparación de 1-(ciclohexil)-6-decanol (67).....	185
4.13. Preparación de las olefinas 68.....	185
4.14. Preparación de los compuestos 69 y 70. Procedimiento General.....	185
IV. CONCLUSIONES	187
V. BIBLIOGRAFIA	191
VI. BIOGRAFIA	209
INDICE	211

UNIVERSIDAD DE ALICANTE

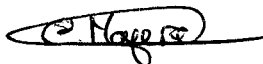
Comisión de Doctorado

Reunido el Tribunal que suscribe en el día de la fecha acordó otorgar, por ~~UNANIMIDAD~~ la Tesis Doctoral de Don/Dña. **EMMA ALONSO MORENO** la calificación de **APTO "CUM LAUDE"**

Alicante 4 de MAYO de 1998

El Secretario,

El Presidente,



Carmen Najera



P. MERINO

UNIVERSIDAD DE ALICANTE

Comisión de Doctorado

La presente Tesis de D. Emma Alonso Moreno ha sido registrado al Folio 24 con el n.º 566-131C del registro de entrada correspondiente.

Alicante 4 de mayo de 1998

El Encargado del Registro,

