



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



Compuestos organometálicos funcionalizados: desde litio a otros metales (cobre, zinc y titanio)

Memoria que para optar al grado de Doctor en Ciencias Químicas presenta el licenciado:

Una firma manuscrita en tinta que parece decir "Isidro M. Pastor Beviá".

Isidro M. Pastor Beviá

Alicante, octubre de 2000.

El Director

Una firma manuscrita en tinta que parece decir "Miguel Yus Astiz".

MIGUEL YUS ASTIZ





Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Departament de Química Orgànica
Departamento de Química Orgánica

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

CERTIFICO:

Que la presente memoria titulada “Compuestos organometálicos funcionalizados: desde litio a otros metales (cobre, zinc y titanio)”, presentada por D. Isidro M. Pastor Beviá para aspirar al grado de Doctor en Ciencias Químicas, ha sido realizada en este Departamento bajo mi dirección.

Alicante, octubre de 2000.

Miguel Yus Astiz

Campus de Sant Vicent del Raspeig
Ap. 99. E-03080 Alacant
Tel. +34-6-5903549 / +34-6-5903986
Fax +34-6-5903549
e-mail: dqorg@ua.es
www.ua.es/dept.quimorg



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

*A mi familia y
mis amigos*



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

PRÓLOGO

Parte de los resultados descritos en esta memoria han sido objeto de las siguientes publicaciones:

“Functionalised propargyllithium reagents”; Gómez, C.; Huerta, F.F.; Pastor, I.M.; Yus, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17201-17210.

“Copper(I) or (II)-mediated conjugate addition or dimerisation of functionalised organolithium compounds”; Pastor, I.M.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1589-1592.

“Lithium- α -lithioacetate and β -lithiopropionate: useful intermediates in organic synthesis”; Pastor, I.M.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5335-5339.

Este trabajo ha sido posible gracias a la financiación por parte de la DGES del Ministerio de Educación y Cultura (MEC) (proyectos PB94-1514 y PB97-0133), así como por una beca predoctoral de FPI concedida por la Conselleria de Educació i Ciència de la Generalitat Valenciana.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

RESUMEN
SUMMARY

En la presente memoria se describe la síntesis y reactividad de compuestos organometálicos funcionalizados de litio, cobre, zinc y titanio.

En el primer capítulo se han preparado compuestos organolíticos funcionalizados por intercambio cloro-litio usando litio en polvo y una cantidad catalítica de un areno. Mediante esta metodología se han obtenido dianiones derivados de ácidos carboxílicos a partir de los precursores clorados correspondientes. Estos intermedios en presencia de distintos electrófilos dan lugar a hidroxiácidos o lactonas, unidades estructurales importantes en diversos compuestos naturales. También se han preparado de esta forma ω -enolatos de ácidos carboxílicos enmascarados y se han utilizado en la preparación de derivados de ácidos carboxílicos funcionalizados. Finalmente, se han sintetizado sistemas de propargil-litio funcionalizados que dan los sistemas acetilénicos correspondientes tras reacción con electrófilos. En las condiciones de reacción no se observó la formación de compuestos alénicos.

En el segundo capítulo se han preparado organometálicos funcionalizados de cobre, zinc y titanio por intercambio litio-metal a partir de los compuestos organolíticos correspondientes. Se ha probado la reactividad de estos compuestos en diferentes reacciones: adición conjugada, acilaciones, dimerizaciones y selectividad de reacción frente a electrófilos.

In this work, the synthesis and reactivity of functionalised organometallic compounds of lithium, copper, zinc and titanium is described.

In the first chapter, functionalised organolithium compounds have been prepared by chlorine-lithium exchange with lithium powder and a catalytic amount of an arene. Using this methodology carboxylic acid dianions have been obtained from the corresponding chlorinated carboxylic acids. These intermediates have led by reaction with different electrophiles to the corresponding hydroxy acids or lactones, which are important units in many natural products. Masked carboxylic acid ω -enolates have been also prepared in this way and they have been used to produced functionalised carboxylic acid derivatives. Finally, functionalised propargyllithium compounds have been studied in order to prepare acetylenic products. The possible allenic compounds were not obtained under these conditions.

In the second chapter, functionalised organometallic compounds of copper, zinc and titanium have been prepared by lithium-metal exchange from the corresponding organolithium compounds. The reactivity of these organometallic compounds has been proved in different reactions: conjugate additions, acylations, dimerisation and selectivity reaction against electrophiles.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

INTRODUCCIÓN



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



La química de los compuestos organometálicos funcionalizados tiene una gran importancia en la síntesis orgánica de estructuras polifuncionalizadas, ya que los intermedios metálicos que portan algún tipo de funcionalidad reaccionan con distintos sustratos transfiriendo de esta manera el grupo funcional que soportan.

En el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alicante se viene desarrollando, desde 1988, una labor investigadora en la síntesis de compuestos organolíticos funcionalizados y su aplicación en síntesis orgánica.* La preparación de estos reactivos de litio se hace por reacción con litio metal catalizada por un areno y permite la preparación de estos compuestos a partir de diferentes tipos de sustratos de partida. En la presente memoria se aplica esta metodología para generar estos compuestos organolíticos a partir de diferentes compuestos clorados que soportan algún grupo funcional y estudiar su reactividad frente a distintos electrófilos para generar moléculas con diversos grupos funcionales. En una segunda parte se utilizan compuestos organolíticos generados por esta metodología como productos de partida para dar lugar a otros organometálicos funcionalizados derivados de cobre, zinc y titanio que permiten realizar otro tipo de reacciones.

Lo que antecede puede justificar la distribución de la presente memoria en los apartados que se mencionan a continuación:

- I. ANTECEDENTES SOBRE COMPUESTOS ORGANOLÍTICOS
- II. CAPÍTULO I: “Compuestos organolíticos funcionalizados”
 1. Antecedentes bibliográficos
 2. Discusión de resultados
- III. CAPÍTULO II: “Compuestos organometálicos funcionalizados derivados de cobre, zinc y titanio”
 1. Antecedentes bibliográficos
 2. Discusión de resultados
- IV. PARTE EXPERIMENTAL
- V. CONCLUSIONES

* 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.F. Huerta (1998), E. Alonso (1998), J. Ortíz (1999), A. Gutiérrez (1999), E. Lorenzo (2000).

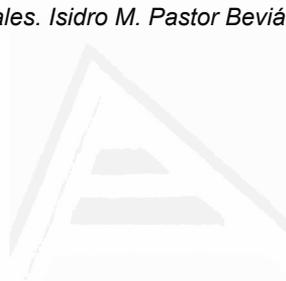


Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

**ANTECEDENTES
SOBRE COMPUESTOS
ORGANOLÍTICOS**



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

RESUMEN
El presente trabajo describe la síntesis y caracterización de compuestos organometálicos funcionalizados, desde litio a otros metales. Se han sintetizado y caracterizado compuestos de litio, sodio, potasio, rubidio y cesio, así como de otros metales como el aluminio, galio, indio y estaño. Los compuestos obtenidos se han caracterizado por técnicas de espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) y espectroscopía de infrarrojos (IR). Los resultados obtenidos demuestran que los compuestos sintetizados presentan propiedades físicas y químicas similares a las de los compuestos de litio.

1. INTRODUCCIÓN

Un compuesto organometálico¹ se puede definir como aquel compuesto que presenta al menos un enlace metal-carbono, entendiendo por metal todos aquellos elementos cuya electronegatividad es inferior a la del carbono. De acuerdo con esto podemos considerar como metales a todos los elementos excepto a los gases nobles, halógenos, hidrógeno, nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre. De esta definición deberíamos excluir aquellos compuestos que aunque presentan un enlace metal-carbono muestran propiedades² similares a compuestos inorgánicos como son los carburos metálicos (TiC, ZrC, SiC, Be₂C,...) o los cianuros metálicos (NaCN, KCN,...).

Una clasificación de los compuestos organometálicos puede hacerse en base al tipo de enlace.¹ Podemos de esta manera establecer una división en dos grupos:

- (a) los organometálicos de los grupos principales, donde el enlace preferentemente es σ (con un mayor o menor carácter iónico-covalente),
- (b) los organometálicos de los metales de transición donde el enlace entre el metal y el carbono puede ser de tipo σ ó π . En este segundo caso tenemos metales que presentan orbitales *d* que no están completos y se pueden utilizar para formar otro tipo de enlace con el carbono. Por otra parte, pueden rodearse de distintos ligandos que afectan en cierta manera al enlace metal-carbono.

En líneas generales, podemos decir que en el caso de los grupos las propiedades del metal principales rigen el tipo de enlace y la química de estos compuestos, mientras que en los metales de transición, la naturaleza de los distintos ligandos influyen de forma notable en la química de estos compuestos.

Aunque el primer compuesto organometálico que se puede considerar como tal fue la tetrametildiarsina (*Cadet de Glaussicourt*,³ 1760), la química organometálica de los grupos principales tiene su inicio con la preparación de dietilzinc (*Frankland*,⁴ 1849) por reacción directa de zinc metal y yoduro de etilo.

¹ Elschenbroich, C.; Salzer, A. *Organometallics*; VCH: New York, U.S.A., 1989.

² (a) Omai, I. *Applications of Organometallic Compounds*; John Wiley & Sons Ltd: England, 1998. (b) Mehrotra, R.C.; Singh, A. *Organometallic Chemistry*; John Wiley & Sons Ltd: New Delhi, 1991.

³ (a) Cadet de Glaussicourt, L.C. *Mem. Mat. Phys.* **1760**, 3, 363. (b) Cadet de Glaussicourt, L.C. *Mem. Mat. Phys.* **1760**, 3, 623. (c) Thayer, J.S. *J. Chem. Educ.* **1966**, 43, 594.

⁴ (a) Frankland, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1849**, 71, 171. (b) Thayer, J.S. *J. Chem. Educ.* **1969**, 46, 764.

Con este hecho se abrió el camino hacia la síntesis de distintos compuestos organometálicos, haciéndose extensivos los estudios a otros metales como mercurio, litio, sodio, cadmio, magnesio, estaño, plomo y silicio, entre otros.¹ A finales del siglo XIX y principios del XX cabe destacar los trabajos realizados por Grignard sobre magnesio:⁵ desde ese momento, los organomagnesianos (reactivos de Grignard) cobraron una gran importancia en síntesis orgánica. El estudio sobre otros metales, dentro de los cuales destacamos los organolíticos, fueron desarrollándose en la misma época. Los primeros trabajos sobre los compuestos de litio se deben a Schlenk y Holtz (1917),^{2b} sin embargo, cobraron mayor importancia cuando Ziegler (1930)⁶ puso a punto un método sintético para la preparación de alquil-litios. A partir de ese momento, y dada su mayor reactividad, los reactivos organolíticos fueron desplazando a los reactivos de Grignard en la síntesis orgánica tanto a nivel de laboratorio como en el ámbito industrial.

Los compuestos organolíticos⁷ presentan una elevada reactividad, fundamentalmente debido a la polarización del enlace carbono-litio (del orden del 60%). Así, estos compuestos son útiles para preparar estructuras carbonadas cuando reaccionan con distintos electrófilos.

2. MÉTODOS PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS ORGANOLÍTICOS

En este apartado pasaremos a considerar los métodos más usados para la obtención de los reactivos organolíticos, atendiendo al sustrato de partida.^{7e,8}

¹ Elschenbroich, C.; Salzer, A. *Organometallics*; VCH: New York, U.S.A., 1989.

^{2b} Mehrotra, R.C.; Singh, A. *Organometallic Chemistry*; John Wiley & Sons Ltd: New Delhi, 1991.

⁵ (a) Grignard, V. *C. R. Acad. Sci.* **1900**, *130*, 1322. (b) Grignard, V. *C. R. Acad. Sci.* **1904**, *138*, 1048.

⁶ Ziegler, K.; Colonius, H. *Ann.* **1930**, *479*, 1048.

⁷ (a) *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl), 4ª edn., Band 13/1; Thieme: Stuttgart, 1970. (b) Wakefield, B.J. *The Chemistry of Organolithium Compounds*; Pergamon: Oxford, 1974. (c) Wakefield, B.J. En *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Wilkinson, G., ed.; Pergamon: Oxford, 1982, cap. 44. (d) Bates, R.B.; Ogli, C.A. *Carbanion Chemistry*; Springer: Berlin, 1983. (e) Wakefield, B.J. *Organolithium Methods*; Academic Press: London, 1988.

⁸ Revisión sobre la obtención de compuestos organolíticos: Jones, R.G.; Gilman, H. *Chem. Rev.* **1954**, *54*, 835.

2.1. Preparación a partir de haluros de alquilo

Se pueden generar compuestos organolíticos a partir de haluros de alquilo, utilizando litio metal o usando otro compuesto organolítico.⁹ El primer caso viene representado en la ecuación de la figura I, y es el método que usó *Ziegler* para la preparación de alquil-litios.⁶



Figura I

Los haluros pueden ser cloruros, bromuros o yoduros, reaccionando los fluoruros en escasas ocasiones. La reactividad de los haluros de alquilo decrece según el orden $\text{RI} > \text{RBr} > \text{RCl}$, siendo esta misma tendencia la que siguen los haluros para dar lugar a acoplamiento tipo Wurtz.^{7e,10} Por esta razón, los cloruros, aún siendo los menos reactivos, son los sustratos de partida más utilizados.

El proceso utilizando otro organolítico previamente generado lo vemos representado en la ecuación de la figura II, donde la reacción se desplaza hacia el compuesto organolítico con mayor capacidad para acomodar la carga negativa. En este proceso son los bromuros y los yoduros los sustratos preferidos ya que los cloruros no suelen dar buenos resultados, mientras que los fluoruros normalmente tampoco dan esta reacción.



Figura II

Sin embargo éste es un procedimiento útil para preparar compuestos de 1-alquenoil y aril-litio por reacción de los haluros correspondientes con *n*-butil-litio. En determinadas condiciones de reacción (por ejemplo, al elevar la temperatura de

⁶ Ziegler, K.; Colonius, H. *Ann.* **1930**, 479, 1048.

^{7e} Wakefield, B.J. *Organolithium Methods*; Academic Press: London, 1988.

⁹ Jones, R.G.; Gilman, H. *Org. React.* **1951**, 6, 339.

¹⁰ (a) Wakefield, B.J. En *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Barton, D., ed.; Pergamon Press: Oxford, 1979, p. 944. (b) March, J. *Advanced Organic Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, 1992, p. 499.

reacción) puede ocurrir el acoplamiento del organolítico con el haluro de alquilo, si bien esta reacción se puede evitar utilizando 2 equivalentes de *t*-butil-litio¹¹ (como organolítico previamente generado; figura III).

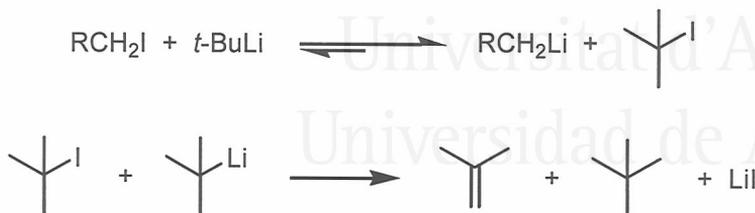


Figura III

2.2 Metalación directa

La reacción de metalación directa hace referencia al intercambio hidrógeno-litio (figura IV) y es uno de los métodos más versátiles en la preparación de compuestos organolíticos.¹² Lo más importante en este tipo de reacción es que el hidrógeno que se va a intercambiar por litio, debe ser más ácido que el del alcano que se genera en la reacción, siendo así el método útil para la síntesis de compuestos de litio donde éste está soportado sobre un carbono sp^2 (vinílicos), o bien en un carbono sp^3 en el que existe algún grupo adyacente que es capaz de estabilizar la carga que se genera.



Figura IV

Si el hidrógeno es aromático, se requiere la presencia de un grupo activante en la posición *orto* respecto a la que se va a intercambiar, que ayude a la aproximación del compuesto organolítico hacia la posición donde se va a metalar por coordinación entre algún átomo del grupo activante y el metal. A este fenómeno

¹¹ (a) Seebach, D.; Neumann, H. *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 847. (b) Seebach, D.; Neumann, H. *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 2785. (c) Bailey, W.F.; Puzalan, E.R. *J. Org. Chem.* **1990**, *65*, 5404.

¹² Revisiones: (a) Gilman, H.; Morton, J.W. *Org. React.* **1954**, *9*, 286. (b) Mallan, J.M.; Bebb, R.L. *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 693.

se le conoce como efecto CIPE¹³ (o efecto de polarización inducida por complejación).¹⁴

2.3. Transmetalación

Este método es menos usado que los comentados anteriormente. Consiste en el intercambio de un metal por litio (figura V) utilizando como reactivos organometálicos principalmente los de estaño¹⁵ o mercurio¹⁶ (este método permite preparar disoluciones de organolíticos libres de halógenos y de cualquier tipo de sales), aunque también se conocen de otros metales como selenio o telurio.



Figura V

Pese a que la reacción de intercambio metal-litio es un equilibrio, éste se desplaza hacia la formación del organolítico debido a la mayor estabilidad del mercurio o del compuesto organoestánnico. Este método se ha mostrado útil en la preparación de organolíticos de difícil acceso por otros métodos (por ejemplo alilitio a partir del estannano correspondiente).¹⁷

2.4. Preparación a partir de éteres y tioéteres

Por ruptura reductiva de éteres y tioéteres (figura VI) también es posible preparar compuestos organolíticos. En el caso de los éteres la reacción está limitada

¹³ Beak, P.; Meyers, A.I. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 356.

¹⁴ Para algunos ejemplos sobre este efecto, ver: (a) Gilman, H.; Jacoby, A.L. *J. Org. Chem.* **1938**, *3*, 108. (b) Gilman, H.; Webb, F.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 4062.

¹⁵ (a) Corey, E.J.; Wollenberg, R.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5881. (b) Seyferth, D.; Lambert, R.L. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *88*, 287. (c) Seebach, D.; Bürstinghaus, R. *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 37. (d) Quintard, J.-P.; Elissondo, B.; Jousseau, B. *Synthesis* **1984**, 495.

¹⁶ (a) Thoennes, D.; Weiss, E. *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 3157. (b) Barluenga, J.; Fañanás, F.J.; Yus, M.; Asensio, G. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2015. (c) Barluenga, J.; Fañanás, F.J.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4798.

¹⁷ Eisch, J.J. *Organometallic Synthesis*; Academic Press: New York, 1981, vol. 2, p. 92.

a la preparación de alil o bencil-litio por reacción con litio metal.¹⁸ Sin embargo, la ruptura reductiva de tioéteres es mucho más general, pudiéndose preparar diferentes reactivos de alquil-litios a partir de fenil tioéteres.¹⁹



Figura VI

2.5. Otros métodos

Existen otros métodos para la preparación de compuestos organolíticos, dentro de los que podemos destacar, la reacción de *Shapiro*,²⁰ en la que se generan 1-alquenil-litios a partir de arilsulfonilhidrazonas por reacción con un exceso de organolítico (figura VII).



Figura VII

Además, es posible la adición de litio a dobles enlaces, donde la carga negativa que se genera queda muy estabilizada (por ejemplo el caso del estilbena), y de igual forma se han generado compuestos organolíticos a partir de distintos precursores no halogenados²¹ (ruptura carbono-heteroátomo, adición a múltiples enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo), tanto con litio metal como con reactivos organolíticos.

¹⁸ Ver referencia 17, p. 91.

¹⁹ (a) Screttas, C.G.; Micha-Screttas, M. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1064. (b) Cohen, T.; Weisenfeld, R.B. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3601.

²⁰ Shapiro, R.H. *Org. React.* **1976**, *23*, 405.

²¹ Revisión: Guijarro, D.; Yus, M. *Recent Res. Devel. Org. Chem.* **1998**, *2*, 713.

3. MÉTODOS DE ACTIVACIÓN DE LITIO METAL

Como se ha comentado en el apartado anterior, el litio metal es uno de los reactivos más utilizados en la preparación de compuestos organolíticos. En algunos casos, el proceso de generación del organolítico debe de realizarse a baja temperatura, para evitar la descomposición del intermedio organolítico (por ejemplo, si soporta algún grupo funcional). En estas condiciones el litio metal puede no ser suficientemente reactivo como para llevar a cabo la reacción de litiación. Existen en la bibliografía varios métodos para activar el metal, dentro de los que destacamos los que se indican a continuación.²²

3.1. Activación por otro metal

Una de las formas de activar el litio es añadir pequeñas cantidades de otro metal. En la mayoría de los casos una pequeña cantidad de sodio (1-2%) aumenta la reactividad del litio²³ frente a haluros de alquilo. El efecto del sodio se debe a la distorsión que crea en la red cristalina del litio, aumentando de esta manera la densidad de dislocaciones reactivas en la superficie, lo que facilita la iniciación de la reacción. Sin embargo, una mayor cantidad de sodio puede disminuir los rendimientos debido a reacciones secundarias, por ejemplo las de acoplamiento tipo Wurtz.

3.2. Activación por ultrasonidos

La sonicación,^{22,24} debido al fenómeno de la cavitación, crea y expone nuevas superficies limpias de metal a los reactivos. De esta forma, se pueden generar metales finamente divididos que aumentan el área superficial efectiva, aumentando además la dispersión del metal en el medio de reacción. Se ha verificado que los ultrasonidos aceleran los procesos de transferencia monoeléctronica^{24b} (mecanismo SET) desde el metal al reactivo. Las condiciones de cavitación simulan unas condiciones de varios cientos de atmósferas de presión y de varios miles de grados

²² Cintas, P. *Activated Metals in Organic Synthesis*; CRC Press: Boca Raton, 1993.

²³ Kamienski, C.W.; Esmay, D.L. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1807.

²⁴ (a) Abdulla, R.F. *Aldrichimia Acta* **1988**, *21*, 31. (b) Luche, J.L.; Einhorn, C.; Einhorn, J.; Sinisterra-Cago, J.V. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4125.

Celsius de temperatura durante una corta escala de tiempo (~10 ns). Los fenómenos de cavitación suelen ocurrir en condiciones óptimas para el intervalo de frecuencias de 20-100 kHz. Con esta metodología se han llevado a cabo reacciones en condiciones más suaves y en tiempos de reacción más cortos.^{24b,25}

3.3. Activación por disolventes

Es conocido que en algunas reacciones con metales, éstos se pueden activar al llevarlas a cabo en determinados disolventes. El litio, por ejemplo, se puede disolver en HMPA (hexametilfosforamida, disolvente polar aprótico) dando una disolución de color azul, con una concentración en torno a 1 M, que es estable durante algunas horas. Así, con este disolvente se pueden generar reactivos organolíticos y de Grignard con buenos rendimientos.²⁶

También se utilizan las disoluciones de litio en amoníaco o en aminas^{26b} primarias (disoluciones de color azul oscuro), en las que el litio se disocia más o menos completamente para dar Li^+ y electrones solvatados.

3.4. Uso de transportadores de electrones

El uso de un areno o un dieno como transportador de electrones desde la superficie del metal hasta el sustrato es un modo eficaz de activación de las reacciones de litación. Este método permite llevar a cabo reacciones a baja temperatura, haciendo posible la presencia de distintos grupos funcionales en los organolíticos generados. Veamos a continuación como actúan estos transportadores de electrones.²⁷

^{24b} Luche, J.L.; Einhorn, C.; Einhorn, J.; Sinisterra-Cago, J.V. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4125.

²⁵ (a) Luche, J.L.; Damiano, J.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7926. (b) De Souza-Barboza, J.C.; Petrier, J.; Luche, J.L. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1212.

²⁶ (a) Fraenkel, G.; Ellis, S.H.; Dix, D.T. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1406. (b) Dye, J.L. *Prog. Inorg. Chem.* **1984**, *32*, 327.

²⁷ Revisión: Holy, N.L. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 243.

4. ARENOS COMO TRANSPORTADORES DE ELECTRONES

Un anión radical de un hidrocarburo aromático se puede definir como la especie que resulta de la reducción química, electrolítica o fotolítica de este compuesto (figura VIII). El proceso puede continuar, y una segunda reducción da origen a una especie diamagnética con un par de electrones en un mismo orbital molecular (dianión, figura VIII), si bien el dianión también se puede originar por desproporción del anión radical (figura VIII).

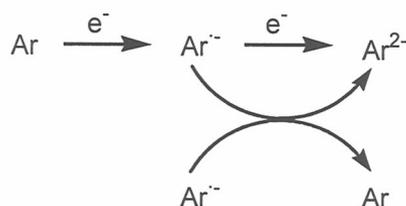


Figura VIII

Estas especies (aniones radicales y dianiones) pueden dar lugar a dos tipos de procesos. En primer lugar, el sistema aromático puede actuar meramente como un portador de electrones, transfiriendo un electrón a una especie receptora (E) que por posteriores transformaciones evoluciona hasta el producto (P) (figura IX).

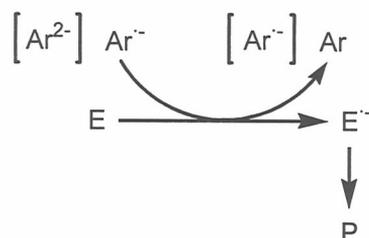


Figura IX

Por otro lado, el anión radical (o el dianión) pueden actuar como bases fuertes, abstrayendo protones de compuestos con $pK_a < 33$ (figura X).

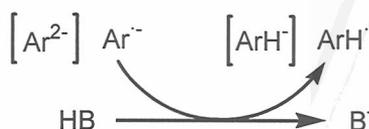


Figura X

Los dos procesos son rápidos (la velocidad de transferencia de electrones es del orden de 10^6 - $10^{10} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, mientras que la de transferencia de protón es del orden de 10^4 - $10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$), aunque comparativamente la transferencia electrónica es mucho más rápida. Así, incluso en compuestos donde la abstracción de protones está favorecida termodinámicamente ($\text{pK}_a = 20$ - 23) se da preferentemente la transferencia de electrones.

Una forma de determinar la reactividad de un anión radical es el potencial de reducción del areno en cuestión. Estos potenciales son muy bajos para los sistemas aromáticos más utilizados [4,4'-di-*terc*-butilbifenilo ($-2'14 \text{ V}$), naftaleno ($-1'98 \text{ V}$), bifenilo ($-2'05 \text{ V}$)]²⁸ pero el litio es capaz de reducirlos, generando así agentes reductores potentes en disolución que pueden dar lugar a reducciones de los substratos orgánicos de forma más efectiva. El poder de reducción se verá aumentado por la presencia del dianión: los factores que favorezcan la aparición de esta especie harán más efectivo el proceso. Por ejemplo, el empleo de una cantidad subestequiométrica del areno y un exceso de litio metal favorece la aparición del dianión. Además el uso de una pequeña cantidad de areno presenta las ventajas de evitar reacciones laterales del areno con el substrato y facilitar el proceso de purificación del producto de reacción. En la figura XI podemos ver el ciclo catalítico de este tipo de procesos.

En 1978, *Screttas*^{19a} utilizó una cantidad catalítica de naftaleno en la ruptura de fenil tioéteres y en 1981, *Rieke*²⁹ aprovechó el poder reductor del sistema litio-areno para reducir sales metálicas, originando metales finamente divididos, muy activos. Además, el procedimiento ha resultado eficaz en la formación de compuestos organolíticos a partir de variados substratos orgánicos.³⁰

^{19a} Screttas, C.G.; Micha-Screttas, M. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1064.

²⁸ Freeman, P.K.; Hutchinson, L.L. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1924.

²⁹ Rieke, R.; Tzu-jung Li, P.; Uhm, S.T. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4323.

³⁰ Revisión: Yus, M. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, *25*, 155.

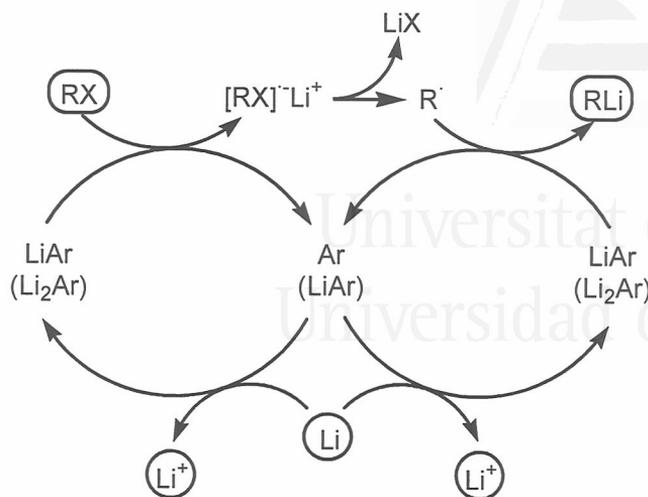


Figura XI

5. PROCESO DE LITIACIÓN EN CONDICIONES BARBIER

Este proceso consiste en realizar la reacción de litiación en presencia de un reactivo electrófilo.³¹ En este proceso el organolítico cuando se genera tiene la posibilidad de reaccionar rápidamente con el reactivo electrófilo presente en el medio de reacción, disminuyendo de esta manera la posibilidad de descomposición o protonación del intermedio carbaniónico. Este tipo de reacciones es indicado cuando la especie organolítica que se genera presenta cierta inestabilidad (por ejemplo en el caso de algunos compuestos organolíticos funcionalizados).

³¹ (a) Barbier, P. C. R. Acad. Paris **1899**, 128, 110. (b) Blomberg, C. *The Barbier Reaction and Related One-Step Processes*; Springer-Verlag: Berlin, 1993. (c) Revisión: Blomberg, C.; Hartog, F.A. *Synthesis* **1977**, 18. (d) Revisión: Alonso, F.; Yus, M. *Recent Res. Devel. Org. Chem.* **1997**, 1, 397.

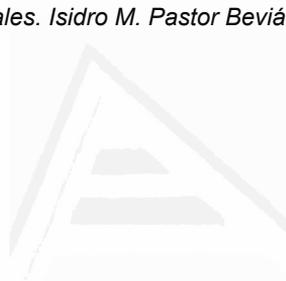


Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

CAPÍTULO I
**“Compuestos organolíticos
funcionalizados”**



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante





CAPÍTULO I

COMPUESTOS ORGANOLÍTICOS FUNCIONALIZADOS

1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

1.1. Introducción

Los reactivos organolíticos son importantes dentro de la síntesis orgánica debido a que, por la polarización del enlace carbono-litio (~60%), son compuestos muy reactivos frente a distintos electrófilos. Si el compuesto además soporta un grupo funcional, en una reacción con reactivos electrófilos da lugar a compuestos polifuncionalizados. La estabilidad del compuesto organolítico funcionalizado³² depende de varios factores: (a) la compatibilidad del grupo funcional con el enlace litio-carbono; (b) la posición relativa del átomo de litio y la función; (c) la hibridación del átomo de carbono que soporta el litio: en líneas generales la estabilidad de estos centros sigue el mismo orden que la química de carbaniones ($sp > sp^2 > sp^3$).

La nomenclatura de estos compuestos se puede establecer de dos formas. La nomenclatura más tradicional, clasifica los compuestos en organolíticos funcionalizados α , β , γ , δ ... (α para aquellos sistemas donde el átomo de litio está unido al mismo carbono que la función, β si está en el carbono adyacente, y así sucesivamente). En 1979, Seebach propuso un nuevo tipo de nomenclatura,³³ donde los centros se dividen en d (dadores de electrones) y a (aceptores de electrones), indicando mediante un superíndice la posición relativa del átomo de litio y la función (d^1 sería equivalente al α -funcionalizado, d^2 sería el β -funcionalizado...).

³² Revisiones sobre compuestos organolíticos funcionalizados: (a) Nájera, C.; Yus, M. *Trends Org. Chem.* **1991**, *2*, 155. (b) Nájera, C.; Yus, M. *Recent Res. Devel. Org. Chem.* **1997**, *1*, 67.

³³ Seebach, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 239.

1.2. Dianiones derivados de ácidos carboxílicos

Los dianiones³⁴ **I** (figura XII), derivados de ácidos carboxílicos son intermedios sintéticos interesantes. En el caso de los α -derivados se preparan a partir de los ácidos correspondientes por doble desprotonación utilizando en general bases fuertes e impedidas,³⁵ a fin de reducir su carácter nucleófilo. En la bibliografía, el diisopropilamiduro de litio es la base más utilizada en la preparación de dianiones de ácidos. En 1963,³⁶ *Pearson* propuso la estructura **II** (figura XIII) para los carboxilatos metalados, donde un catión de litio se asocia fuertemente al anión generado; la solubilidad de esta especie se ve aumentada

por la coordinación con la diisopropilamina que se acaba de formar. En algunos casos se han generado sales mixtas de litio y sodio, por desprotonación con diisopropilamiduro de litio del carboxilato de sodio.³⁷ Los dianiones generados reaccionan con haluros de alquilo para dar lugar a los correspondientes ácidos α -alquilados (esquema I).

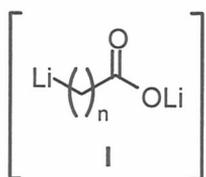


Figura XII

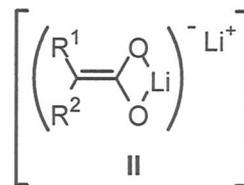
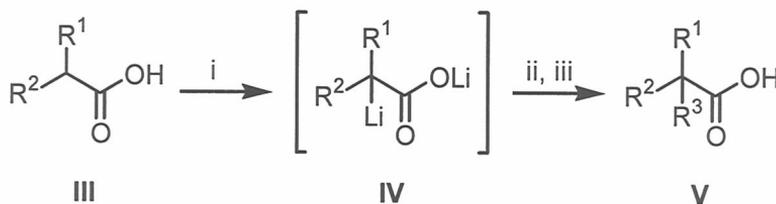


Figura XIII



Esquema I. *Reactivos:* (i) 2 LDA, THF; (ii) R^3X , THF; (iii) H_3O^+ .

Por ejemplo, en el caso del ácido isobutírico^{35a} (esquema I, $R^1 = R^2 = Me$) tras ser desprotonado con dos equivalentes de LDA, reaccionó con haluros de alquilo para dar lugar a los ácidos α -trisustituídos correspondientes.

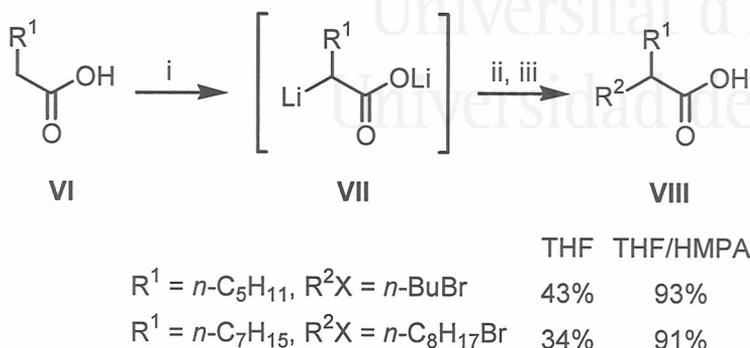
³⁴ Revisiones: (a) Thompson, C.M.; Green, D.L.C. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4223. (b) Petraghani, N.; Yonashiro, M. *Synthesis*, **1982**, 521.

³⁵ (a) Creger, P.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2500. (b) Pfeffer, P.E.; Silbert, L.S. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 262.

³⁶ Pearson, R.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533.

³⁷ Creger, P.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1373.

Para poder generar los dianiones en ácidos de cadena larga, se ha observado que el uso de HMPA^{35b} (hexametilfosforamida) como codisolvente en la reacción favorece la solubilidad de los mismos, dando así mejores rendimientos en la reacción con haluros de alquilo (esquema II).



Esquema II. *Reactivos:* (i) 2 LDA, THF; (ii) R^2X , THF; (iii) H_3O^+ .

Existen muchos ejemplos de distintos ácidos (con cadenas alifáticas más o menos largas así como ramificadas) que por doble desprotonación dan lugar a los correspondientes dianiones, que a su vez reaccionan con diferentes reactivos electrófilos^{34a} (epóxidos, aldehídos, cetonas, ésteres, cloruros de ácido, ...). Sin embargo, el caso del ácido acético, sólo hay reacciones con bromuro de *n*-butilo,³⁸ cloroformiato de etilo³⁹ y algunos aldehídos aromáticos⁴⁰ (esquema III).

En aquellos casos en que el anión está en otra posición distinta a α (I, $n > 1$), para que tenga lugar la desprotonación en una posición determinada, debe existir un grupo capaz de estabilizar la carga negativa. Las cetonas,⁴¹ al igual que los ésteres, estabilizan estas cargas. Así, por ejemplo, los monoésteres del ácido succínico (XIV) se transforman en el dianión β -carboxilato (XV) por reacción con amiduro de litio y da reacción con distintos electrófilos (haluros de alquilo, compuestos carbonílicos) obteniéndose el producto final (XVI) con rendimientos moderados⁴² (esquema IV).

^{34a} Thompson, C.M.; Green, D.L.C. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4223.

^{35b} Pfeffer, P.E.; Silbert, L.S. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 262.

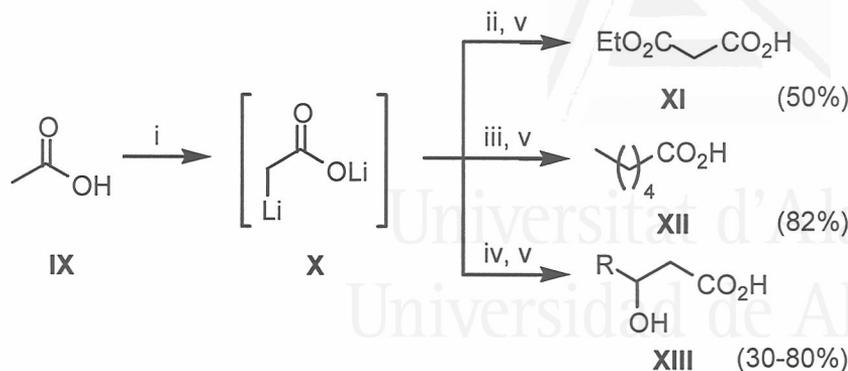
³⁸ Pfeffer, P.E.; Silbert, L.S.; Chirinko, J.M. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 451.

³⁹ Krapcho, A.P.; Jahngen, E.G.E.; Kashdan, D.S. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 2721.

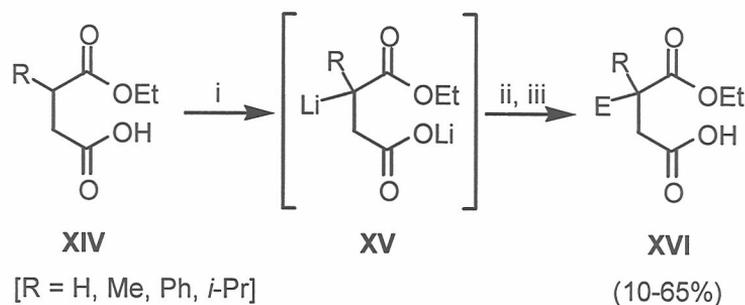
⁴⁰ Mulzer, J.; Büntrup, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 255.

⁴¹ Murray, W.V.; Wachter, M.P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3424.

⁴² Kofron, W.G.; Wideman, L.G. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 555.



Esquema III. *Reactivos:* (i) 2 LDA; (ii) ClCO_2Et , THF, -70°C ; (iii) *n*-BuBr, THF-HMPA; (iv) RCHO, [R = Ph, *p*-ClC₆H₄, *p*-MeC₆H₄, PhCH=CH, PhCH₂], THF; (v) H_3O^+ .



Esquema IV. *Reactivos:* (i) 2 LiNH_2 ; (ii) $\text{E}^+ = \text{MeI}$, R^1Br , $\text{R}^1\text{R}^2\text{CO}$; (iii) H_3O^+ .

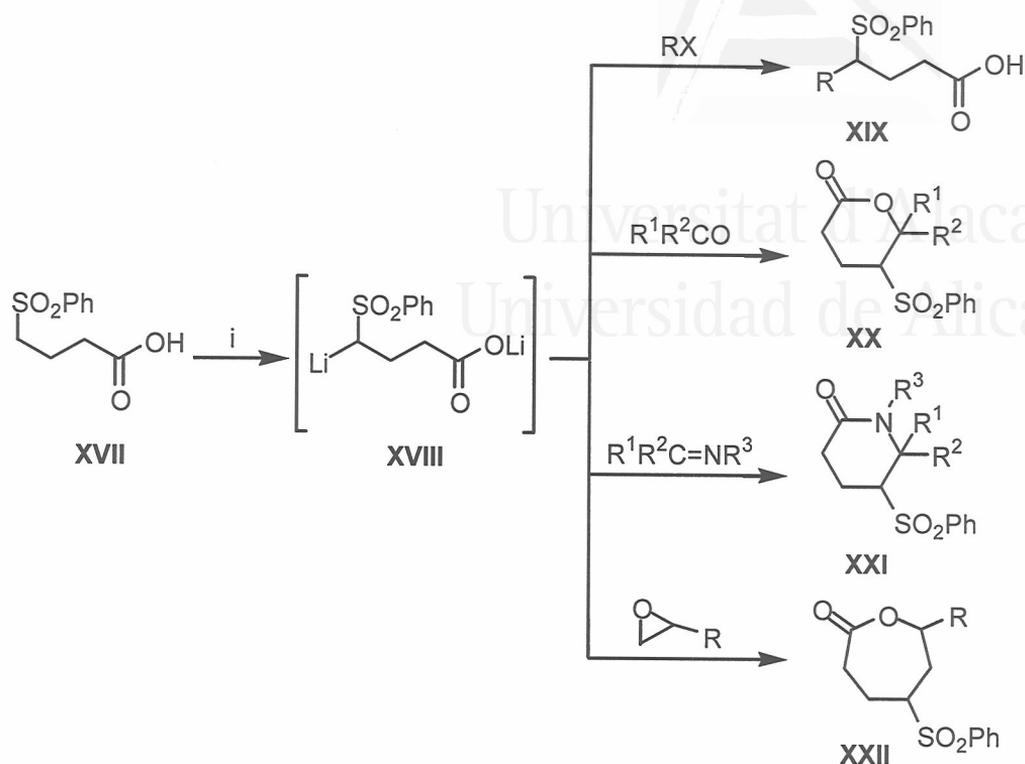
Los ácidos carboxílicos con grupos sulfinil o sulfonil en una posición alejada, también pueden ser desprotonados en el carbono adyacente a esta función, dando lugar al correspondiente dianión. Así por ejemplo, el ácido 4-fenilsulfonilbutanoico (**XVII**) da lugar al dianión **XVIII** por doble desprotonación con dos equivalentes de *n*-butil-litio,⁴³ reaccionando posteriormente con haluros de alquilo, aldehídos y cetonas^{43,44} (dando lugar al final a las lactonas), iminas⁴⁵ y epóxidos (esquema V). La posición más remota que se recoge en la bibliografía para estos sistemas fue estudiada por *Julia* y *Badet* y corresponde al dianión del ácido 11-fenilsulfonilundecanoico.⁴⁶

⁴³ Thompson, C.M.; Frick, J.A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 890.

⁴⁴ Thompson, C.M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4243.

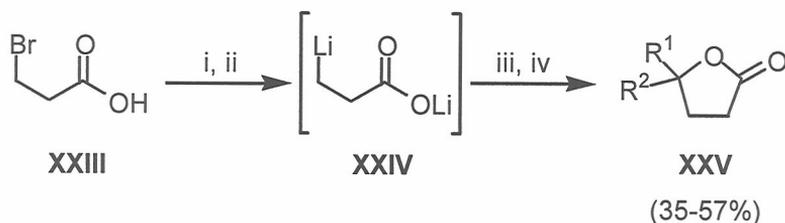
⁴⁵ Thompson, C.M.; Green, D.L.C.; Kubas, R. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5389.

⁴⁶ Julia, M.; Badet, B. *Bull. Chim. Soc. Fr.* **1976**, 525.



Esquema V. Reactivos: (i) 2 *n*-BuLi, THF, -78°C.

En el caso del ácido propiónico,⁴⁷ se ha generado el β-litio carboxilato de litio a partir del ácido 3-bromopropiónico (XXIII) por tratamiento con un equivalente de *n*-butil-litio, para generar el carboxilato y posterior intercambio bromo-litio utilizando naftalenuro de litio a baja temperatura (-70°C). Por reacción con distintos electrófilos y posterior tratamiento en medio ácido, se aislaron las γ-lactonas correspondientes (XXV) (esquema VI).



Esquema VI. Reactivos: (i) *n*-BuLi, THF, -70°C; (ii) $LiC_{10}H_8$, THF, -70°C; (iii) R^1R^2CO , THF, -70°C; (iv) PTSA (cat.).

⁴⁷ Caine, D.; Frobese, A.S. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 883.

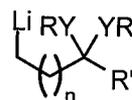
Los dianiones derivados de ácidos carboxílicos α,β -insaturados también se han preparado por doble desprotonación (por ejemplo, el ácido crotónico⁴⁸ o el ácido tíglico⁴⁸), aunque en estos casos la reacción puede transcurrir por adición del electrófilo a la posición α o a la γ , dependiendo de las condiciones de reacción (factores estéricos, temperatura, polaridad del disolvente, contraiones, etc.). Igualmente es posible preparar dianiones derivados de ácidos carboxílicos con triple enlace conjugado por doble desprotonación (ácido propiónico,⁴⁹ ácido 2-butinoico⁵⁰).

Existe la posibilidad de preparar también dianiones de derivados de ácidos carboxílicos, como son las amidas, por doble desprotonación con una base^{34a} (para generar aniones en α o en una posición más alejada si es alílica⁵¹ o bencílica⁵²). También se conoce la transmetalación estaño-litio en derivados del ácido propiónico⁵³ utilizando *n*-butil-litio o *s*-butil-litio.

1.3. Compuestos organolíticos funcionalizados: equivalentes homoenolato, bishomoenolato y trishomoenolato

La presencia de una función electrofílica, en un compuesto organolítico, tan sólo se presentan en algunas ocasiones. Generalmente, con el fin de evitar el problema, se suelen utilizar sistemas que presentan la función enmascarada (XXVI, figura XIV). Dentro de ellos vamos a centrarnos en los equivalentes de aniones homoenolato (XXVI, $n = 1$), bishomoenolato (XXVI, $n = 2$) y trishomoenolato (XXVI, $n = 3$).

Los homoenolatos enmascarados se preparan generalmente a partir de los derivados clorados correspondientes por intercambio cloro-litio.⁵⁴ Por ejemplo, a partir del sistema clorado XXVII y por tratamiento con litio y naftaleno



XXVI

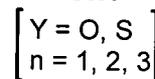


Figura XIV

^{34a} Thompson, C.M.; Green, D.L.C *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4223.

⁴⁸ Johnson, P.R.; White, J.D. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4424.

⁴⁹ (a) Carlson, R.M.; Oyler, A.R. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 2615. (b) Carlson, R.M.; Oyler, A.R.; Peterson, J.R. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1610.

⁵⁰ Pitzele, B.S.; Baran, J.S.; Steiman, D.H. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1347.

⁵¹ Tanaka, K.; Nozaki, Y.; Tamura, N.; Tanikaga, R.; Kaji, A. *Chem. Lett.* **1980**, 1567.

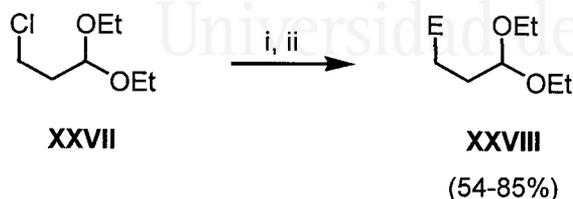
⁵² Por ejemplo, ver: (a) Lutz, G.P.; Wallin, A.P.; Kerrick, S.T.; Beak, P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4938.

(b) Gallagher, D.J.; Du, H.; Long, S.A.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11391.

⁵³ (a) Goswami, R.; Corcoran, D.E. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1463. (b) Goswami, R.; Corcoran, D.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7182.

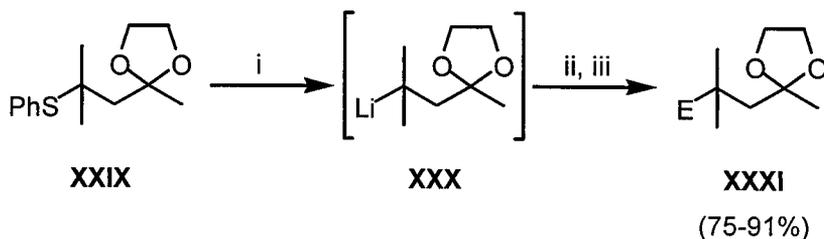
⁵⁴ (a) Barluenga, J.; Rubiera, C.; Fernández, J.R.; Yus, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1988**, 3113 y referencias citadas. (b) Barluenga, J.; Fernández, J.R.; Yus, M. *J. Chem. Res.* **1988**, 302.

(en cantidades estequiométricas^{54a} o en cantidades catalíticas⁵⁵) en presencia de distintos electrófilos se obtienen los correspondientes compuestos **XXVIII** a través del organolítico correspondiente generado en el medio (**XXVI**, Y = O, R = Et, R' = H, n = 1; esquema VII). El sistema ditiano derivado de la 4-cloro-2-butanona sufre el mismo tipo de reacción en las mismas condiciones.^{54b}



Esquema VII. *Reactivos:* (i) $\text{LiC}_{10}\text{H}_8$ ó Li , C_{10}H_8 (4% molar), $\text{E}^+ = \text{H}_2\text{O}$, D_2O , RCHO , PhCH=NPh , THF, -78°C ; (ii) H_2O .

También es posible preparar este tipo de intermedios organolíticos por intercambio litio-azufre.⁵⁶ El feniltioéter **XXIX**, portador de una cetona enmascarada, sufre ruptura por acción de litio y DTBB (en cantidades estequiométricas) para generar el intermedio organolítico **XXX**, que por reacción con distintos electrófilos da lugar a los compuestos **XXXI** esperados (esquema VIII).



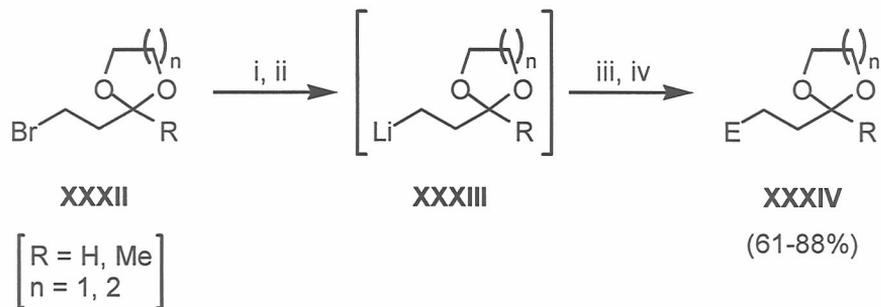
Esquema VIII. *Reactivos:* (i) LiDTBB , THF; (ii) $\text{E}^+ = \text{DMF}$, $\text{R}^1\text{R}^2\text{CO}$, RBr , THF; (ii) H_2O .

⁵⁴ (a) Barluenga, J.; Rubiera, C.; Fernández, J.R.; Yus, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1988**, 3113 y referencias citadas. (b) Barluenga, J.; Fernández, J.R.; Yus, M. *J. Chem. Res.(S)* **1988**, 302.

⁵⁵ Alonso, E.; Ramón, D.J.; Yus, M. *An. Quím. Int. Ed.* **1998**, 94, 56.

⁵⁶ Cherkauskas, J.P.; Cohen, R. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6.

Para el caso de los homoenolatos se conoce el intercambio litio-teluro,⁵⁷ preparándose el compuesto de teluro a partir del γ -cloro o γ -bromocetal correspondiente. En el esquema IX vemos como el bromocetal **XXXII**, genera el intermedio organolítico **XXXIII**, que reacciona con diferentes electrófilos para dar los productos esperados con rendimientos buenos. El sistema **XXVII** (esquema VII) también da lugar a este tipo de reacción.



Esquema IX. *Reactivos:* (i) *n*-BuTeLi, THF, -78°C; (ii) *n*-BuLi, THF, -78°C; (iii) $\text{E}^+ = \text{RCHO}$, PhCO_2Me , $\text{R}^1\text{R}^2\text{CO}$, THF; (iv) H_2O .

Los correspondientes derivados homoenolatos en los que el átomo de litio se encuentra soportado sobre un carbono sp^2 , se preparan normalmente por intercambio cloro-litio³⁰ o estaño-litio.⁵⁸ Los bishomoenolatos enmascarados (**XXVI**, $n = 2$) se preparan también por intercambio cloro-litio^{30,59} a partir de los cetales clorados correspondientes. Así, el compuesto clorado **XXXV** ($n = 2$) por reacción con litio metal en presencia de naftaleno en cantidades subestequiométricas y a baja temperatura, da lugar al organolítico **XXXVI** ($n = 2$), que puede reaccionar con varios electrófilos a baja temperatura (esquema X). También se pueden preparar bishomoenolatos por ruptura de feniltioéteres (como en el caso anterior con los homoenolatos) con litio y DTBB (cantidad estequiométrica) a baja temperatura.⁶⁰ Para sistemas en que el litio esté soportado sobre un átomo de carbono con hibridación sp^2 , se puede usar un intercambio halógeno-litio, utilizando *t*-butil-litio a baja temperatura. Los organolíticos generados reaccionan con distintos electrófilos

³⁰ Revisión: Yus, M. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 25, 155.

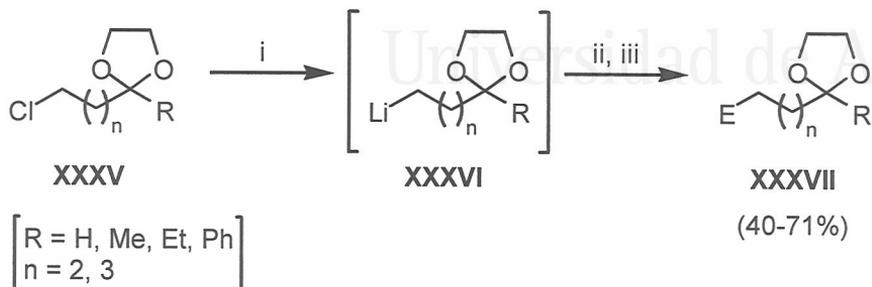
⁵⁷ Inoue, J.L.; Atarashi, Y.; Kambe, N.; Ogawa, A.; Sonoda, N. *Synlett* **1995**, 209.

⁵⁸ Parrain, J.L.; Duchêne, A.; Quintard, J.R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1990**, 187.

⁵⁹ Verner, E.J.; Cohen, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 375.

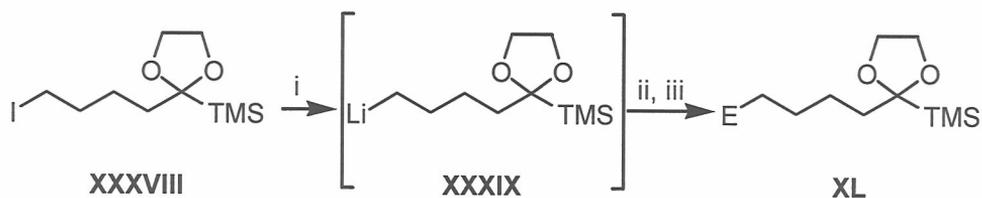
⁶⁰ Zhu, S.; Cohen, T. *Tetrahedron* **1997**, 53, 17607.

dando lugar a los productos esperados con buenos rendimientos.⁶¹ Los trishomoenolatos enmascarados (**XXXVI** con $n = 3$) también se pueden preparar por intercambio cloro-litio a partir de cetales y tiocetales.³⁰ La reacción que se muestra en el esquema X es válida para sistemas de tipo acetálico (con $n = 3$).



Esquema X. *Reactivos:* (i) Li, C₁₀H₈ (8% molar), THF, -78°C; (ii) E⁺ = H₂O, D₂O, RCHO, R¹R²CO, EtOCOC1, PhCH=NPh, THF, -78°C; (iii) H₂O.

Los trishomoenolatos de litio enmascarados también se pueden preparar por ruptura del feniltioéter correspondiente con litio y DTBB a baja temperatura⁶⁰ y por intercambio yodo-litio⁶² usando *t*-butil-litio dando lugar a los productos **XL** (esquema XI), a través del intermedio organolítico **XXXIX**.



Esquema XI. *Reactivos:* (i) *t*-BuLi, Et₂O, -80°C; (ii) E⁺ = R¹R²CO, -80°C; (iii) H₂O.

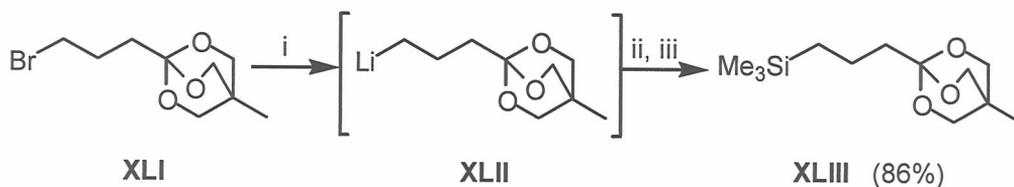
³⁰ Revisión: Yus, M. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 25, 155.

⁶⁰ Zhu, S.; Cohen, T. *Tetrahedron* **1997**, 53, 17607.

⁶¹ (a) Bonnet, B.; Plé, G.; Duhamel, L. *Synlett* **1996**, 221. (b) Duhamel, L.; Ancel, J.E. *Tetrahedron* **1992**, 48, 9237.

⁶² (a) Mandai, T.; Matsumoto, S.; Kohama, M.; Tsuji, J. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5671. (b) Mandai, T.; Murakami, T.; Kawasa, M.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3399.

Se ha encontrado en la bibliografía un ejemplo de un anión bishomoenolato enmascarado de una función carboxílica en forma de ortoéster.⁶³ Así, el ortoéster (XLI) derivado del ácido 4-bromobutanoico reacciona con dos equivalentes de *t*-butil-litio a baja temperatura, dando lugar al compuesto organolítico (XLII), que se hizo reaccionar con clorotrimetilsilano, para obtener de esta manera el ortoéster funcionalizado XLIII (esquema XII).



Esquema XII. *Reactivos:* (i) 2 *t*-BuLi, Et₂O, -78°C; (ii) Me₃SiCl, Et₂O, -78°C; (iii) K₂CO₃ (aq.).

1.4. Compuestos organolíticos δ -funcionalizados

Los compuestos organolíticos δ -funcionalizados son reactivos d^4 que pueden tener muy distintas estructuras según la hibridación del átomo de carbono que soporta al litio y del tipo de funcionalidad. Podemos englobarlos en tres grupos: (a) derivados con hibridación sp^3 (tipo XLIV, con X = OR, SR, NR₂, figura XV) y bishomoenolatos protegidos (tipo XXVI, con $n = 3$, han sido comentados en el apartado anterior, figura XIV); (b) sistemas alílicos derivados de alcoholes, tioéteres y aminas (XLV, figura XV), así como sistemas bencílicos (XLVI, figura XV); (c) sistemas con hibridación sp^2 (sistemas vinílicos, XLVII, figura XV) y con hibridación sp (sistemas acetilénicos, XLVIII, figura XV).

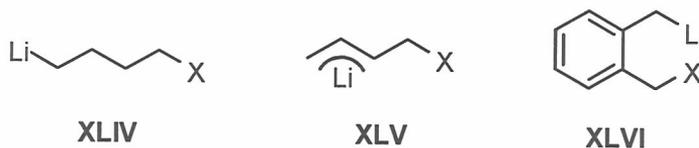


Figura XV

⁶³ Corey, E.J.; Raju, N. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5571.

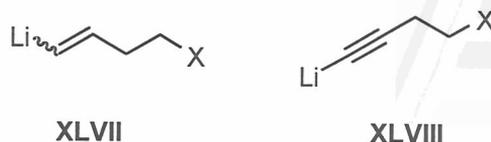
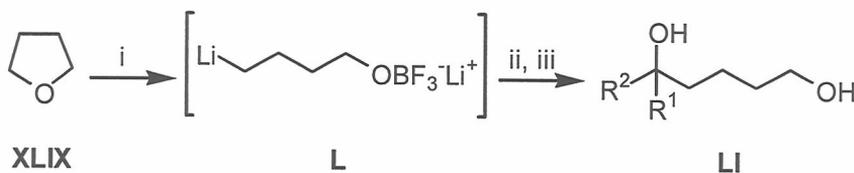


Figura XV (cont.)

El compuesto **XLIV** con ($X = \text{OLi}$) ha sido preparado bien por reacción con litio metal en presencia de un areno a partir del correspondiente substrato clorado o bien a partir del tiofenil⁶⁴ δ -alcóxido correspondiente. También se ha conseguido preparar a partir de tetrahidrofurano en presencia de trifluoruro de boro. Este último método ha sido llevado a cabo con litio metálico y un areno⁶⁵ reaccionando el compuesto organolítico generado con electrófilos dando lugar a los compuestos difuncionalizados **LI** (esquema XIII).



Esquema XIII. *Reactivos:* (i) Li, areno, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$; (ii) $\text{R}^1\text{R}^2\text{CO}$; (iii) HCl.

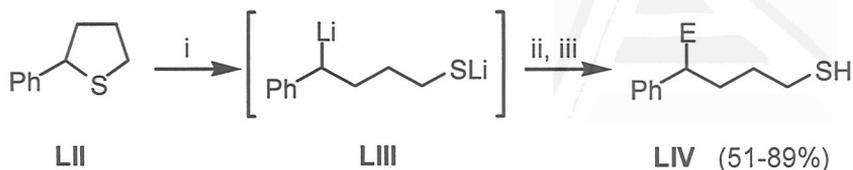
Al igual que el tetrahidrofurano, compuestos heterocíclicos de cinco eslabones dan aperturas reductivas usando litio y DTBB. Por ejemplo, el tetrahidrotiofeno **LII** da lugar al organolítico δ -funcionalizado correspondiente **LIII**⁶⁶ y los productos **LIV** (esquema XIV). Asimismo, el benzodihidrotiofeno **LV** también reacciona con litio y DTBB⁶⁷ (esquema XV), para dar lugar al organolítico **LVI** y los productos **LVII**.

⁶⁴ Liu, H.; Cohen, T. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2022.

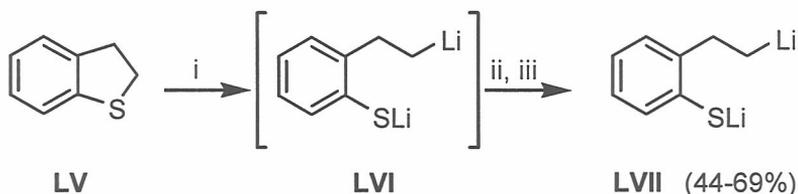
⁶⁵ (a) Ramón, D.J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3585. (b) Mudryk, B.; Cohen, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1866.

⁶⁶ Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5563.

⁶⁷ Cohen, T.; Chen, F.; Kulinski, T.; Florio, S.; Capriati, V. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4459.

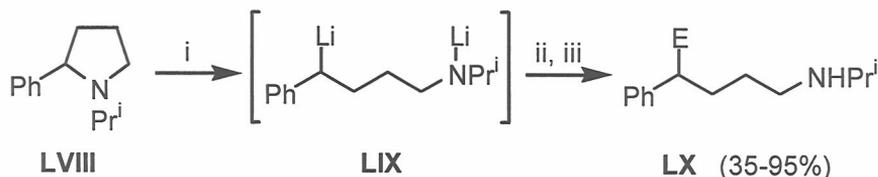


Esquema XIV. *Reactivos:* (i) Li, DTBB (5% molar), THF, -78°C ; (ii) $\text{E}^+ = \text{D}_2\text{O}$, RCHO, $\text{R}^1\text{R}^2\text{CO}$, CO_2 ; (iii) H_2O .



Esquema XV. *Reactivos:* (i) LiDTBB, 0°C ; (ii) $\text{E}^+ = \text{D}_2\text{O}$, RCHO, $\text{R}^1\text{R}^2\text{CO}$, CO_2 ; (iii) H_2O .

Los sistemas heterocíclicos nitrogenados también dan este tipo de reacción. Así, la 2-fenilpirrolidina **LVIII** se abre selectivamente con litio y DTBB catalítico para dar lugar al compuesto organolítico correspondiente **LIX**⁶⁸ y finalmente a los productos **LX** (esquema XVI).



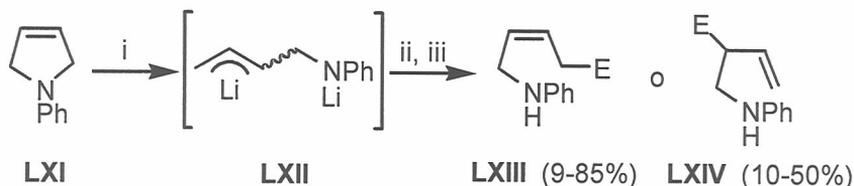
Esquema XVI. *Reactivos:* (i) Li, DTBB (4.5% molar), 20°C ; (ii) $\text{E}^+ = \text{H}_2\text{O}$, D_2O , MeI, RCHO, $\text{R}^1\text{R}^2\text{CO}$, CO_2 , -78°C ; (iii) H_2O .

A diferencia de los compuestos organolíticos β y γ -funcionalizados, relativamente inestables por sufrir procesos de eliminación, los δ -funcionalizados no producen fácilmente eliminaciones. Por el contrario, los compuestos 1,4-dihalogenados pueden dar ciclación (originando el ciclobutano correspondiente) por

⁶⁸ Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8545.

tratamiento con litio-naftaleno catalítico, probablemente a través del organolítico δ -halogenado.⁶⁹

Los aniones alílicos del tipo **XLV** (figura XV) son especies inestables debido a que pueden dar lugar a descomposición por β ó δ -eliminación originando productos diénicos. Se ha preparado un organolítico δ -amino funcionalizado de este tipo (**LXII**) por apertura de la *N*-fenil-3-pirrolina **LXI** con litio y cantidades catalíticas de DTBB.⁶⁸ Por posterior reacción con electrófilos se obtuvieron los distintos productos. El proceso produce un regioisómero u otro dependiendo del electrófilo: para agua y D₂O da lugar al producto **LXIII** y en el caso de compuestos carbonílicos y CO₂ da lugar al producto **LXIV** (esquema XVII).



Esquema XVII. *Reactivos:* (i) Li, DTBB (4'5% molar), 20°C; (ii) E⁺ = H₂O, D₂O, RCHO, R¹R²CO, CO₂ -78°C; (iii) H₂O.

Las alilaminas acíclicas δ -cloradas por reacción con litio y DTBB, en presencia del electrófilo (condiciones Barbier³¹) dan lugar a los productos anteriores. Durante el proceso, se postula que el organolítico (tipo **XLV**, con X = NR₂, figura XV) se genera en el medio de reacción y tal como se forma reacciona con los distintos electrófilos.

En procesos similares intentados con productos δ -funcionalizados con sustituyentes oxigenados (OPh) y azufrados (SBu^t) los rendimientos fueron muy bajos.⁷⁰ Los derivados bencílicos **XLVI** se prepararon por apertura reductiva del ftalano **LXV** (X = O),⁷¹ y otros derivados de éste⁷² con litio metálico y DTBB en cantidades catalíticas, realizándose posteriormente la reacción con electrófilos

³¹ (a) Barbier, P. C. R. Acad. Paris **1899**, 128, 110. (b) Blomberg, C. *The Barbier Reaction and Related One-Step Processes*; Springer-Verlag: Berlin, 1993. (c) Revisión: Blomberg, C.; Hartog, F.A. *Synthesis* **1977**, 18. (d) Alonso, F.; Yus, M. *Recent Res. Devel. Org. Chem.* **1997**, 1, 397.

⁶⁸ Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1996**, 52, 8545.

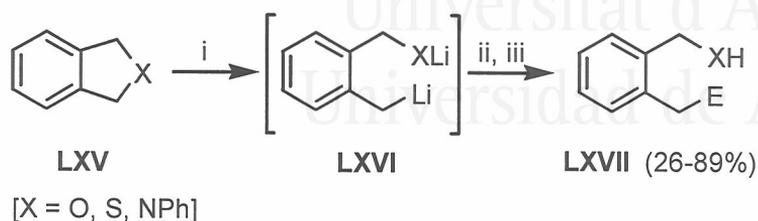
⁶⁹ Ramig, K.; Dong, Y.; van Arnum, S.D. *Tetrahedron* **1996**, 37, 443.

⁷⁰ Huerta, F.F; Gómez, C.; Yus, M. *Tetrahedron* **1996**, 52, 13243.

⁷¹ Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1995**, 51, 3351.

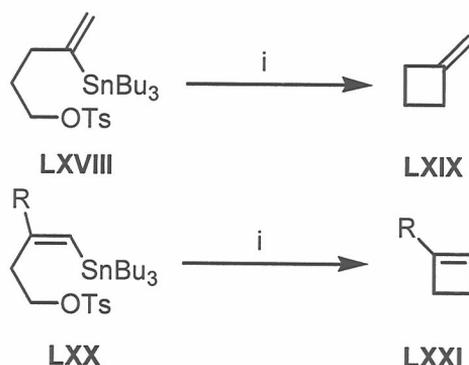
⁷² (a) Azzena, U.; Demartis, S.; Fiori, M.G.; Melloni, G.; Pisaro, L. *Tetrahedron* **1995**, 36, 8123. (b) Azzena, U.; Demartis, S.; Melloni, G. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4913.

(esquema XVIII). De forma similar, el tioftalano **LXV** ($X = S$)⁷³ y su homólogo nitrogenado **LXV** ($X = NPh$),⁶⁸ dan reacciones similares con el litio y el DTBB y el posterior tratamiento con electrófilos a baja temperatura producen los compuestos **LXVII** esperados (esquema XVIII).



Esquema XVIII. *Reactivos:* (i) Li, DTBB (cat.); (ii) $E^+ = H_2O$, D_2O , $RCHO$, R^1R^2CHO , CO_2 , $-78^\circ C$; (iii) H_2O .

Los derivados de vinil-litio δ -funcionalizados con un alcóxido tipo **LXVII** (figura XV) con $X = OR$ se prepararon en algunos casos partiendo de los correspondientes bromuros y yoduros⁷⁴ con *t*-butil-litio dando lugar a la estereoquímica *Z* ó *E* según el compuesto de partida. En substratos similares (**LXVIII** y **LXX**) al intentar realizar intercambio estaño-litio se produce una δ -eliminación originando los ciclobutanos y ciclobutenos⁷⁵ correspondientes (**LXIX** y **LXXI**, respectivamente; esquema XIX).



Esquema XIX. *Reactivos:* (i) *n*-BuLi, -20 a $0^\circ C$.

⁶⁸ Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8545.

⁷³ Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1859.

⁷⁴ (a) Bähr, A.; Marek, I.; Normant, J.F. *Tetrahedron* **1996**, *37*, 5873. (b) Mandai, T.; Matsumoto, T.; Kawada, M.; Tsuji, J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6090.

⁷⁵ Barbero, A.; Cuadrado, P.; González, A.M.; Pulido, F.J.; Rubio, R.; Fleming, I. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5841.

El tratamiento del benzofurano o del dihidrofurano con 2 equivalentes de compuesto organolítico (RLi) da lugar a los intermedios correspondientes, que reaccionan con electrófilos.⁷⁶ Los intermedios con hibridación sp (tipo **XLVIII**, figura XV) se preparan por desprotonación del hidrógeno acetilénico con *n*-butil-litio y puede reaccionar con distintos electrófilos.⁷⁷

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

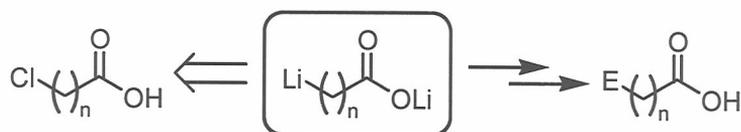
⁷⁶ Nguyen, T.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5903.

⁷⁷ Winter, E.; Brückner, R. *Synlett* **1994**, 1049.

2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

2.1. α -Litioacetato de litio y β -litiopropionato de litio: nueva vía hacia aniones enolato y homoenolato

Como hemos visto en los antecedentes los dianiones derivados de ácidos carboxílicos son interesantes desde el punto de vista sintético debido a que en un paso de reacción con un reactivo electrófilo le transfieren a éste la función carboxílica. Por ello, se planteó el objetivo de preparar intermedios organolíticos dianiónicos derivados de los ácidos cloroacético y 3-cloropropionico vía intercambio cloro-litio, usando para ello la metodología puesta a punto en nuestro departamento^{30,78-80} que consiste en el uso de litio metal en exceso y una cantidad subestequiométrica de un areno, así como estudiar su reactividad frente a distintos reactivos electrófilos.



2.1.1. Aniones enolato a partir del ácido cloroacético (1)

En primer lugar se aplicó la metodología propuesta al ácido cloroacético (1). Este compuesto se trató previamente con 2 equivalentes de diisopropilamido de litio a baja temperatura (-78°C) en THF seco durante 30 minutos. La mezcla resultante se transvasó vía cánula sobre una suspensión de litio en exceso (10 eq) y 4,4'-di-*tert*-butilbifenilo (DTBB) en cantidad subestequiométrica (5% molar) en THF seco y a baja temperatura (-78°C). Se adicionó al mismo tiempo el electrófilo correspondiente [PhCHO, Bu^tCHO, Et₂CO, (CH₂)₅CO, PhCOMe] al medio de reacción, para que la litiación tuviese lugar en presencia del mismo³¹ (condiciones

³⁰ Revisión: Yus, M. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 25, 155.

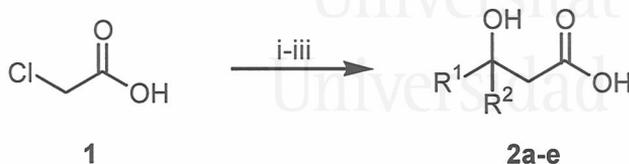
³¹ (a) Barbier, P. *C. R. Acad. Paris* **1899**, 128, 110. (b) Blomberg, C. *The Barbier Reaction and Related One-Step Processes*; Springer-Verlag: Berlin, 1993. (c) Revisión: Blomberg, C.; Hartog, F.A. *Synthesis* **1977**, 18. (d) Revisión: Alonso, F.; Yus, M. *Recent Res. Devel. Org. Chem.* **1997**, 1, 397.

⁷⁸ Ramón, D.J.; Yus, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 398.

⁷⁹ Revisión: Ramón, D.J.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2257.

⁸⁰ Para una versión con polímero como soporte, ver: (a) Gómez, C.; Ruiz, S.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1397. (b) Gómez, C.; Ruiz, S.; Yus, M. *Tetrahedron* **1999**, 51, 7017.

de reacción tipo Barbier). Tras dejar reaccionar una hora manteniendo la misma temperatura, se hidrolizó con H₂O y, después de purificación por cromatografía en columna, se aislaron los β-hidroxiácidos **2a-e** (esquema 1, tabla 1).



Esquema 1. *Reactivos y condiciones:* (i) 2 LDA, THF, 30 min, -78°C; (ii) Li (exc.), DTBB (5% molar), R¹R²CO, THF, -78°C, 1 h; (iii) H₂O, -78 a 20°C.

Se intentó realizar la misma reacción en dos etapas: primero se generó el organolítico y luego se le hizo reaccionar con el electrófilo (PhCHO), realizando todo el proceso de nuevo a baja temperatura (-78°C). Así, tras la hidrólisis se obtuvo de nuevo el β-hidroxiácido (en este caso **2a**) con un rendimiento inferior al obtenido en condiciones tipo Barbier (tabla 1, entrada 2).

Al llevar a cabo la reacción en condiciones tipo Barbier (con PhCHO como electrófilo y a baja temperatura) usando una cantidad estequiométrica de naftaleno de litio^{27,81} como agente para el intercambio cloro-litio, únicamente se obtuvieron tras la hidrólisis productos de descomposición, con lo que se demostró que la reacción debe realizarse con una cantidad catalítica de areno en presencia de litio metal en exceso.

A fin de estudiar la necesidad de usar un segundo equivalente de LDA, se llevó a cabo la reacción usando un único equivalente de la base. El carboxilato de litio generado se transvasó sobre la suspensión de litio (exceso), DTBB (5% molar) y el electrófilo (PhCHO) en THF seco y a baja temperatura, observándose que el rendimiento de la reacción disminuyó (tabla 1, entrada 3). Este hecho podría deberse a que el intermedio generado **3**, que está en equilibrio con la especie **4** (figura 1), presenta una reactividad menor en las condiciones de reacción que el intermedio **5** (figura 1), especie que posiblemente esté involucrada en el mecanismo de la reacción llevada a cabo con 2 equivalentes de LDA.

²⁷ Revisión: Holy, N.L. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 243.

⁸¹ Ver, por ejemplo: Screttas, C.G.; Micha-Screttas, M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 715.

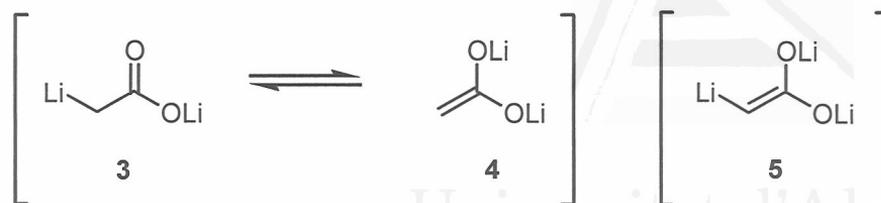


Figura 1

Tabla 1. Obtención de los hidroxiácidos 2

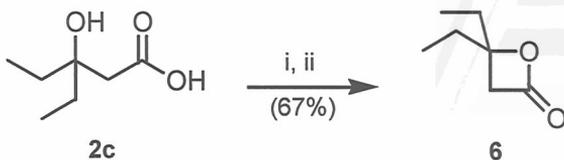
Entrada	R ¹	R ²	Método ^b	Producto ^a	
				No.	Rto. (%) ^c
1	Ph	H	A	2a	65
2	Ph	H	B	2a	36
3	Ph	H	C	2a	31
4	Bu ^t	H	A	2b	52
5	Et	Et	A	2c	50
6	-(CH ₂) ₅ -		A	2d	46
7	Ph	Me	A	2e	63

^a Todos los compuestos **2** fueron obtenidos con una pureza $\geq 95\%$ (CGL y/o 300 MHz ¹H-RMN). ^b Método A: generación del organolítico en presencia del electrófilo (condiciones de reacción tipo Barbier); método B: proceso realizado en dos etapas, primero generación del organolítico y posterior reacción con el electrófilo; método C: reacción llevada a cabo con un solo equivalente de LDA. ^c Rendimiento del producto aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice neutra, hexano/acetato de etilo) referido al compuesto de partida 1.

Los β -hidroxiácidos son estructuras interesantes desde el punto de vista sintético, ya que dan lugar a β -lactonas por deshidratación intramolecular.^{82,83} Así, por ejemplo, en nuestro caso, el β -hidroxiácido **2c** se trató con cloruro de bencenosulfonilo (proporción molar 1:2) en piridina seca a 0°C durante toda la noche y después de la hidrólisis a la misma temperatura se aisló la 3,3-dietil- β -propiolactona (**6**) con un 67% de rendimiento (esquema 2).

⁸² Adam, W.; Baeza, J.; Ju-Chao, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2000.

⁸³ Revisión: Pommier, A.; Pons, J.-M. *Synthesis* **1993**, 441.



Esquema 2. *Reactivos y condiciones:* (i) PhSO_2Cl , piridina seca, 0°C , 12 h; (ii) H_2O , 0°C .

Por último se planteó estudiar la posibilidad de incorporación de un segundo electrófilo a este sistema dado que el intermedio carbaniónico que aparece tras la reacción con cualquiera de los electrófilos usados (intermedio tipo 7, figura 2), podría reaccionar con una segunda molécula de electrófilo dando lugar a un sistema β,β -dihidroxiácido después de hidrólisis. Para esto, cuando se finalizó la reacción de la forma habitual (como se describe en el esquema 1) y antes de la hidrólisis, se procedió a adicionar un exceso del mismo electrófilo utilizado en la primera adición

y se permitió que la temperatura del baño subiese hasta -30°C e incluso 0°C . Se hicieron pruebas en dos casos distintos (PhCHO y Et_2CO) y en ninguno de ellos tras la hidrólisis, se obtuvo el compuesto de diadición (esquema 3): sólo se aisló el compuesto de mono adición con un rendimiento similar al de la reacción tal y como se describió previamente. Posiblemente esta segunda incorporación esté muy desfavorecida debido a que el trianión 7 (figura 2) es bastante insoluble en el medio de reacción.

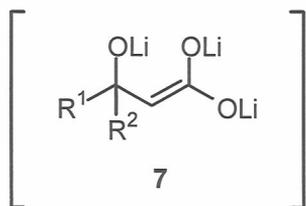
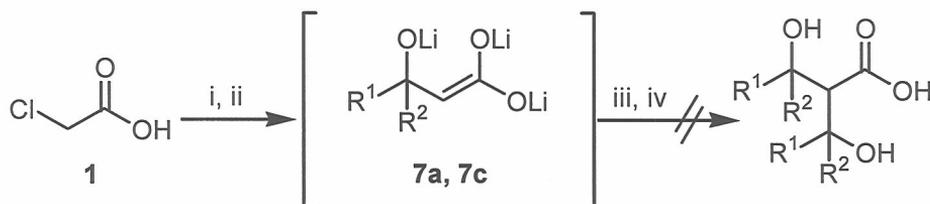


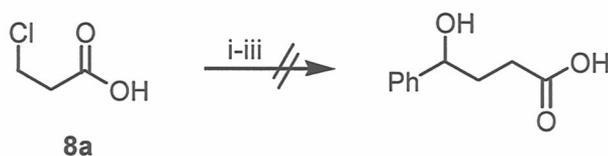
Figura 2



Esquema 3. *Reactivos y condiciones:* (i) 2 LDA, THF, -78°C , 30 min; (ii) Li (exc.), DTBB (5% molar), $\text{R}^1\text{R}^2\text{CO} = \text{PhCHO}$, Et_2CO , THF, -78°C ; (iii) $\text{R}^1\text{R}^2\text{CO} = \text{PhCHO}$, Et_2CO , THF, -78 a -30 ó 0°C ; (iv) H_2O .

2.1.2. Aniones homoenolato a partir de los ácidos 3-cloropropiónico y 3-cloro 2,2-dimetilpropiónico

En segundo lugar se pasó a estudiar la reacción indicada en el apartado anterior con el ácido 3-cloropropiónico (**8a**), a fin de generar aniones homoenolato. El estudio se empezó realizando el mismo tipo de reacción que para el ácido cloroacético (**1**). Para ello, el compuesto **8a** se trató con 2 equivalentes de diisopropilamido de litio a baja temperatura y posteriormente se sometió a una reacción de intercambio cloro-litio, en las mismas condiciones del caso anterior, en presencia de un electrófilo (PhCHO). Después de la hidrólisis el compuesto de partida había desaparecido por completo, pero el crudo de reacción presentaba una mezcla intratable de productos (esquema 4).



Esquema 4. *Reactivos y condiciones:* (i) 2 LDA, THF, -78°C , 30 min; (ii) Li (exc.), DTBB (5% molar), PhCHO, THF, -78°C , 1 h; (iii) H_2O , -78 a 20°C .

Uno de los problemas inherentes a este nuevo caso es que tras la segunda desprotonación, el dianión **9** generado puede rápidamente dar lugar a una β -eliminación generando el acrilato de litio (**10**) (figura 3).

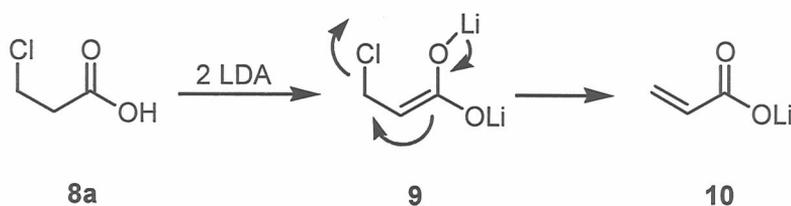


Figura 3

Seguidamente se trató de generar el 3-cloropropionato de litio (**11**) por adición de un equivalente de *n*-butil-litio a baja temperatura y posterior reacción de

intercambio cloro-litio en condiciones de reacción tipo Barbier (usando como electrófilo, PhCHO). Tras generar el carboxilato (**11**) a baja temperatura se transvasó

vía cánula sobre una suspensión verde oscuro de litio en exceso y una cantidad subestequiométrica de DTBB a baja temperatura (-78°C) en presencia del benzaldehído. Al finalizar la reacción los productos identificados fueron mayoritariamente ácido propiónico (**12**) [procedente de la captación de un protón por parte del compuesto organolítico **13** (figura 4), que teóricamente se forma en el medio de reacción] y ácido acrílico (**14**) (esquema 5).

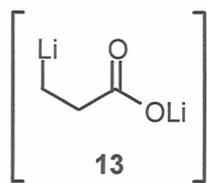
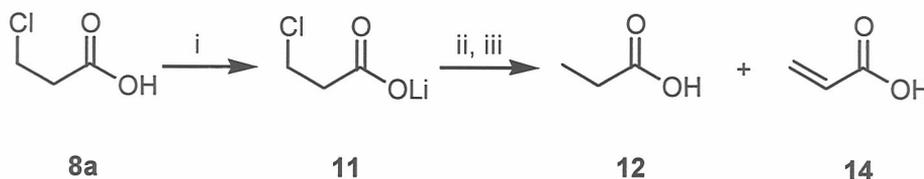
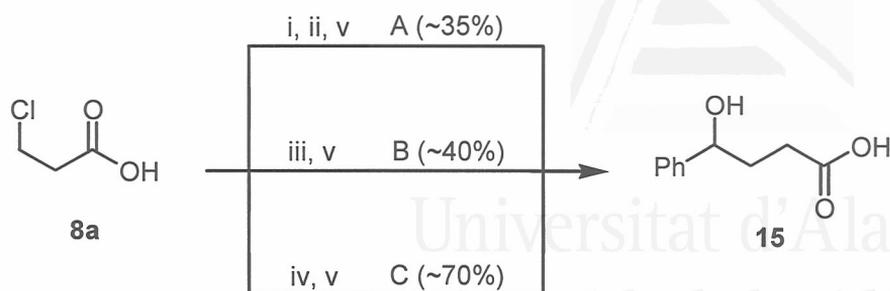


Figura 4



Esquema 5. *Reactivos y condiciones:* (i) *n*-BuLi, THF, -78°C, 15 min; (ii) Li (exc.), DTBB (5% molar), PhCHO, THF, -78°C; (iii) H₂O, -78 a 20°C.

Se procedió entonces a intentar la reacción en condiciones Barbier pero con una adición lenta del carboxilato (aproximadamente 1 h) sobre la mezcla de litio (exceso), DTBB (cat.) y el electrófilo en THF. Al generar el carboxilato de litio (**11**) se observó que era bastante insoluble en THF. El intento de usar una sal como el LiCl para hacer más efectiva la solubilidad del carboxilato (por efecto “salting-in”), así como el intento de preparar el carboxilato de otro metal (p.e. el de sodio, vía desprotonación con NaH) no dio lugar a una especie lo suficientemente soluble como para su adición lenta. Sí se consiguió, sin embargo, aumentar la solubilidad del carboxilato usando un codisolvente como la HMPA (1 eq). De esta manera la disolución del ácido 3-cloropropiónico en THF-HMPA se trató con *n*-butil-litio (1 eq) y se adicionó posteriormente sobre la mezcla de reacción; tras la hidrólisis se observó (¹H-RMN y MS-CG) que se había formado el producto esperado **15** (con un rendimiento del 35%, calculado en base a CGL y ¹H-RMN; esquema 6, proceso A), y como subproductos mayoritarios aparecían los ácidos acrílico (**14**) y propiónico (**12**).



Esquema 6. *Reactivos y condiciones:* (i) *n*-BuLi, THF-HMPA, 0°C; (ii) Li (exc.), DTBB (5% molar), PhCHO, THF, -78°C; (iii) *n*-BuLi (en el matraz de reacción), Li (exc.), DTBB (5% molar), PhCHO, THF, -78°C; (iv) *n*-BuLi (adición lenta), Li (exc.), DTBB (5% molar), PhCHO, THF, -78°C; (v) H₂O, -78 a 20°C.

Se intentó realizar la desprotonación *in situ*, es decir, usando el *n*-butil-litio en el mismo bulbo de reacción. Así, una disolución del ácido **8a** y el electrófilo (PhCHO) se adicionó de forma lenta (aproximadamente 1 h) sobre una suspensión de litio metal (exceso), DTBB (subestequiométrico) y *n*-butil-litio (1'3 eq) a baja temperatura (-78°C), detectándose tras la hidrólisis (MS-CG y ¹H-RMN) la presencia del producto de reacción **15** (con un rendimiento aproximado del 40%; esquema 6, proceso B) y una cantidad considerable del compuesto "reducido" **12**. Dado que se observó que uno de los subproductos obtenidos era el correspondiente a la adición del grupo butilo al benzaldehído, se creyó que posiblemente el dianión **13** actúa como agente generador del carboxilato, captando de esta forma un protón, una vez que el *n*-butil-litio se hubiese consumido en esta reacción lateral; esto explicaría la cantidad de ácido propiónico resultante de la reacción (figura 5).

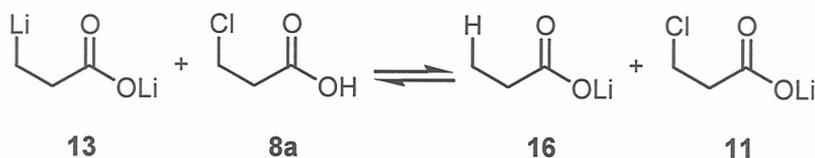
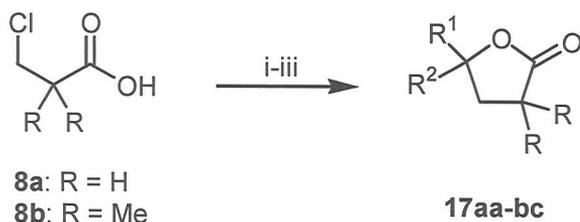


Figura 5

Para paliar el efecto comentado, se procedió a adicionar lentamente el *n*-butil-litio (1'3 eq) al mismo tiempo que se adicionaba lentamente la mezcla del ácido **8a** y el electrófilo (1'1 eq) sobre la suspensión de litio (exceso) y una cantidad

catalítica de DTBB en THF seco y en un baño a baja temperatura (-78°C). La adición se realizó durante 1 hora intentando en todo momento que el color verde intenso del arenuro de litio no desapareciese del medio de reacción. Una vez finalizada la adición se procedió a la hidrólisis y se pudo detectar el producto deseado **15** en el crudo, con un rendimiento aproximado del 70% (rendimiento calculado en base a CGL y ¹H-RMN; esquema 6, proceso C). Tras purificación por cromatografía en columna, únicamente se pudo aislar un 23% del hidroxiácido correspondiente **15**. Al llevar a cabo la reacción en estas condiciones con distintos electrófilos [PhCHO, Bu^tCHO, Et₂CO, (CH₂)₅CO, PhCOMe] y tratar el crudo de reacción con ácido *p*-toluensulfónico (en cantidad catalítica) en benceno a reflujo (Dean-Stark) durante 12 h, se aislaron las γ -lactonas **17aa-ae** procedentes de la deshidratación de los correspondientes hidroxiácidos (esquema 7, tabla 2, entradas 1-5).



Esquema 7. *Reactivos y condiciones:* (i) *n*-BuLi, Li (exc.), DTBB (5% molar), R¹R²CO, THF, -78°C; (ii) H₂O, -78 a 20°C; (iii) PTSA (10% molar), PhH, 12 h, reflujo.

Finalmente, para comprobar si la reacción tenía lugar mejor en ausencia de hidrógenos en α respecto al grupo ácido en el compuesto de partida **8**, se usó el ácido 3-cloro-2,2-dimetilpropiónico (**8b**) como sustrato de partida. Al aplicar la misma reacción, se obtuvieron las mencionadas lactonas **17ba-bc** con un rendimiento comparable al de las lactonas **17aa**, **17ac** y **17ae** respectivamente (esquema 7, tabla 2, entradas 6-8). Por ello, no parece haber influencia de los hidrógenos en la posición α cuando la reacción se lleva a cabo en las condiciones descritas.

Se estudió la posibilidad de realizar la reacción en dos etapas, así como utilizar naftaleno como transportador de electrones (con benzaldehído como

electrófilo). En ambos casos se obtuvo la γ -lactona final (**17aa**) con un rendimiento menor (tabla 2, entrada 1, notas a pie c y d respectivamente).

Tabla 2. Obtención de las γ -lactonas **17**

Entrada	Cloroácido			Producto ^a		
	de partida	R	R ¹	R ²	No.	Rto. (%) ^b
1	8a	H	Ph	H	17aa	61(20) ^c (43) ^d
2	8a	H	Bu ^t	H	17ab	52
3	8a	H	Et	Et	17ac	42
4	8a	H	-(CH ₂) ₅ -		17ad	38
5	8a	H	Ph	Me	17ae	46
6	8b	Me	Ph	H	17ba	69
7	8b	Me	Et	Et	17bb	46
8	8b	Me	Ph	Me	17bc	51

^a Todos los compuestos **17** fueron obtenidos con una pureza $\geq 95\%$ (CGL y/o 300 MHz ¹H-RMN). ^b Rendimiento del producto aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) referido al ácido de partida **8**. ^c Rendimiento de la reacción llevada a cabo por etapas. ^d En este caso se utilizó una cantidad subestequiométrica de naftaleno (5% molar) como transportador de electrones.

Podemos concluir en este apartado que la metodología empleada permite preparar β -hidroxiácidos (que son fácilmente transformables en β -lactonas)⁸⁴ o γ -lactonas⁸⁵ directamente de forma sencilla a través de aniones enolato y homoenolato generados por intercambio cloro-litio a partir de los cloroácidos correspondientes.

⁸⁴ Este tipo de compuestos son unidades importantes en muchos compuestos naturales: (a) Searles, S. En *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Katrizky, A.R.; Rees, C.W., eds.; Pergamon Press: Oxford, 1984, vol. 7, p. 383. (b) Zaugg, H.E. *Org. React.* **1954**, 8, 305. (c) Etienne, Y.; Fischer, N. En *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Weissberger, A., ed.; Interscience: New York, 1964, vol. 9, p. 729.

⁸⁵ Este tipo de compuestos son unidades importantes en muchos compuestos naturales: (a) Fischer, N.H.; Oliver, E.J.; Fischer, H.D. *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1979**, 38, 47. (b) Devon, T.K.; Scott, A.I. En *Handbook of Naturally Occurring Compounds*; Academic Press: New York, 1975, vol. 1.

2.2. ω -Litio-ortoésteres derivados de los ácidos propiónico, butírico y valérico: una nueva ruta hacia β , γ y δ -enolatos

Los ortoésteres⁸⁶ de ácido carboxílico son especies que presentan un átomo de carbono unido a tres restos alcoxi. Pueden ser acíclicos (**18**), heterocíclicos [como los 2-alcoxi-1,3-dioxolanos (**19**, $n = 1$), dioxanos (**19**, $n = 2$) y sus derivados], acetales de lactona (**20**), bicíclicos (como el OBO éster, **21a**, y el ABO éster, **21b**) y derivados del adamantano (**22**) (figura 6).

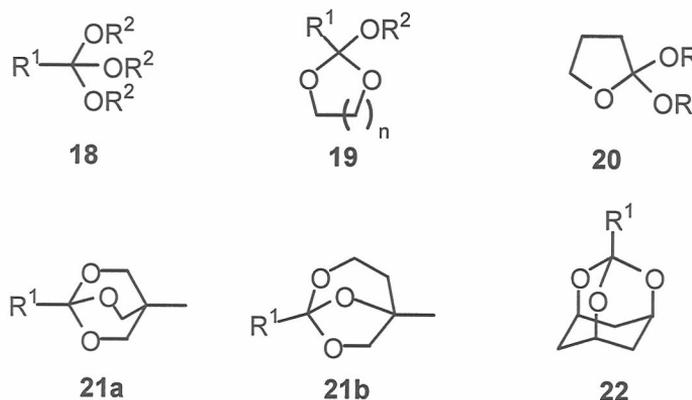


Figura 6

Los ortoésteres son reactivos ampliamente usados en síntesis orgánica^{87,88} y algunos de los ortoésteres cíclicos se utilizan como grupos protectores de grupos hidroxilo y carboxilo en síntesis en varios pasos de reacción.^{87,89} Como grupo protector es efectivo frente a reactivos nucleófilos como los hidruros metálicos, reactivos de Grignard, organolíticos y alcóxidos. Su estabilidad siempre está condicionada al medio de reacción: así, en presencia de protones o especies capaces de comportarse como ácidos de Lewis, el ortoéster evoluciona hacia el ión dialcoxycarbenio⁸⁹ (**23**) (figura 7).

⁸⁶ Revisión: DeWolfe, R.H. *Synthesis* **1974**, 153.

⁸⁷ (a) DeWolfe, R.H. En *Carboxylic Ortho Acid Derivatives*; Academic Press: New York, 1970. (b) Cordes, E.H. *The Chemistry of Carboxylic Acids and Esters*, Patai, S., ed.; Wiley-Interscience: London, 1969.

⁸⁸ (a) Akgün, E.; Pindur, U.; Müller, J. *J. Heterocyclic Chem.* **1983**, *20*, 1303. (b) Pindur, U.; Flo, C. *Nonastsh. Chem.* **1986**, *117*, 375. (c) Pindur, U.; Flo, C.; Akgün, E.; Tuneli, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 1621. (d) Bailey, W.F.; Rivera, A.D. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1559. (e) Eliel, E.L.; Nader, F.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 584.

⁸⁹ Pindur, U.; Müller, J.; Flo, C.; Witzel, H. *Chem. Soc. Rev.* **1987**, *16*, 75.

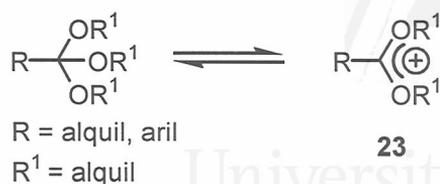
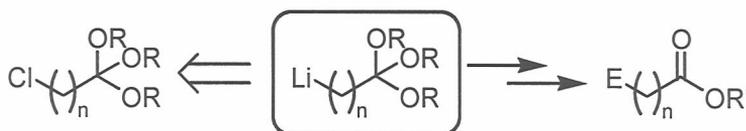


Figura 7

De acuerdo con los antecedentes vistos en la introducción se planteó como objetivo el preparar reactivos organolíticos funcionalizados con una función carboxílica enmascarada en forma de ortoéster por intercambio cloro-litio a partir de los compuestos clorados adecuados, utilizando la metodología^{30,78-80} ya descrita en el apartado anterior, y estudiar su reactividad frente a distintos electrófilos para obtener derivados de ácidos carboxílicos funcionalizados.



2.2.1. Ortoésteres (2-etoxi-1,3-dioxolanos) derivados del ácido 4-clorobutírico y 5-clorovalérico: precursores de aniones γ y δ -enolatos

En primer lugar se procedió a la preparación de los sistemas (**24**, figura 8) portadores de un ortoéster cíclico (del tipo **19**, figura 6) a partir de compuestos que fuesen comercialmente asequibles y por un procedimiento sencillo.

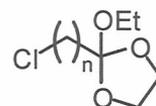
**24** (n = 3, 4)

Figura 8

³⁰ Revisión: Yus, M. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 25, 155.

⁷⁸ Ramón, D.J.; Yus, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 398.

⁷⁹ Revisión: Ramón, D.J.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 225.

⁸⁰ Para una versión con polímero como soporte, ver: (a) Gómez, C.; Ruiz, S.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1397. (b) Gómez, C.; Ruiz, S.; Yus, M. *Tetrahedron* **1999**, 51, 7017.

2.2.1.1. Preparación de los ortoésteres **24** a partir de los nitrilos correspondientes **25**

La forma más sencilla de preparar ortoésteres trialquil sustituidos o los derivados cíclicos (2-alcoxi-1,3-dioxolanos) es por un proceso en dos pasos que utiliza el nitrilo correspondiente como producto de partida. La reacción se conoce como la síntesis de Pinner⁹⁰ y consiste en una alcoholólisis del clorhidrato del éster imídico (**26**) generado a partir del nitrilo correspondiente (**25**) y el alcohol (**27**) en presencia de cloruro de hidrógeno gas (figura 9).

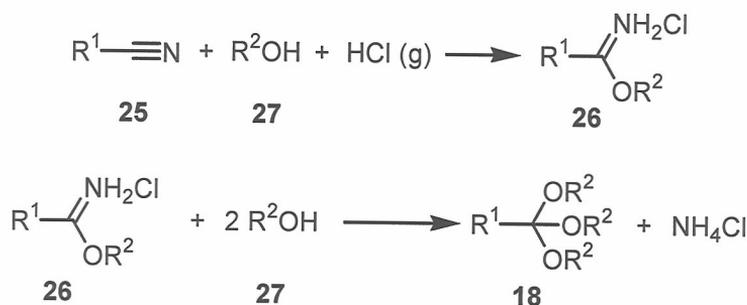


Figura 9

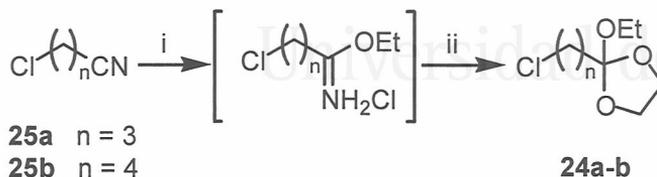
En nuestro caso se utilizó etanol para formar el imidato y posteriormente se realizó la alcoholólisis utilizando para ello etilenglicol.^{86,91} Así, el nitrilo de partida (**25**) se mezcló con etanol (1'2 eq) en CH₂Cl₂ y se procedió a saturar la disolución con una corriente de HCl gas. El proceso se llevó a cabo en un baño de hielo-salmuera y posteriormente la reacción se dejó en la nevera durante 4 días. Tras este tiempo, al evaporar el disolvente a presión reducida apareció un sólido blanco (el correspondiente éster imídico en cada caso) que se recristalizó en dietil éter. Estos sólidos se trataron a temperatura ambiente en hexano seco, con etilenglicol (3 eq) durante 2 días. Los ortoésteres puros (**24**) se obtuvieron del crudo por destilación a presión reducida (esquema 8, tabla 3). Estos compuestos son sensibles a la humedad, por lo que deben de ser conservados en atmósfera inerte hasta su utilización.

⁸⁶ Revisión: DeWolfe, R.H. *Synthesis* **1974**, 153.

⁹⁰ (a) Pinner, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 325. (b) Pinner, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 1643.

⁹¹ (a) Gasy, G; Furber, M.; Richardson, K.A.; Stephenson, G.R.; Taylor, R.J.K. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5849. (b) Markó, I.E.; Ates, A. *Synlett* **1999**, 1033. (c) McElvain, S.M.; Aldridge, C.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3993.

Se intentó realizar el mismo tipo de reacción con el 3-cloropropionitrilo, pero tras los dos pasos de reacción se obtuvieron mezclas del ortoéster correspondiente y otros productos secundarios de los que fue imposible su separación sin que sufriese descomposición.



Esquema 8. *Reactivos y condiciones:* (i) EtOH, HCl (g), CH_2Cl_2 , -5°C , 4 d; (ii) $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, hexano seco, 20°C , 2 d.

Tabla 3. Preparación de los ortoésteres **24**

Entrada	n	Producto ^a	Rto. (%) ^b
1	3	24a	72
2	4	24b	78

^a Todos los compuestos se obtuvieron con una pureza $>97\%$ (CGL y/o $^1\text{H-RMN}$ 300 MHz). ^b Rendimiento del compuesto puro después de los dos pasos de la reacción, basado en el nitrilo de partida **25**.

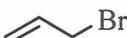
2.2.1.2. Litiación de los ortoésteres **24**: obtención de los ésteres **28** y **29**

La reacción de intercambio cloro-litio en los ortoésteres de partida **24a-b** y posterior reacción del intermedio organolítico generado con distintos electrófilos, se llevó a cabo en condiciones de reacción tipo Barbier.³¹ Se adicionó una disolución del ortoéster **24** y el electrófilo [PhCHO, Bu^tCHO, PhCOMe, Et₂CO, (CH₂)₅CO, PhCNHPh, Me₃SiCl] en THF seco sobre una suspensión (de color verde oscuro) de litio metal (relación molar 1:10) y una cantidad catalítica de DTBB (5% molar) en THF seco. La reacción se realizó a baja temperatura (-78°C) y tras 30 min de

³¹ (a) Barbier, P. C. *R. Acad. Paris* **1899**, 128, 110. (b) Blomberg, C. *The Barbier Reaction and Related One-Step Processes*; Springer-Verlag: Berlin, 1993. (c) Revisión: Blomberg, C.; Hartog, F.A. *Synthesis* **1977**, 18. (d) Revisión: Alonso, F.; Yus, M. *Recent Res. Devel. Org. Chem.* **1997**, 1, 397.

metílico **28a** observando que el rendimiento era menor que en el caso de la reacción en un solo paso (tabla 4, entrada 1, nota a pie c). También se observó que si la reacción en condiciones Barbier se llevaba a cabo a temperaturas más altas (0°C) daba lugar a un rendimiento final del éster más bajo (prueba realizada con PhCHO, tabla 4, entrada 2).

Tabla 4. Preparación de los ésteres **28** y **29**

Entrada	Producto			E ⁺	Producto ^a		
	de partida	n	T (°C)		No.	E	Rto. (%) ^b
1	24a	3	-78°C	PhCHO	28a	PhCHOH	63 (47) ^c
2	24a	3	0°C	PhCHO	28a	PhCHOH	54
3	24a	3	-78°C	Bu ^t CHO	28b	Bu ^t CHOH	58
4	24a	3	-78°C	PhCOMe	28c	PhCOHMe	52
5	24a	3	-78°C	EtCOEt	28d	EtCOHEt	51
6	24a	3	-78°C	(CH ₂) ₅ CO	28e	(CH ₂) ₅ COH	59
7	24a	3	-78°C	PhCHNPh	28f	PhCHNHPh	57
8	24a	3	-78°C	Me ₃ SiCl	28g	Me ₃ Si	40 ^d
9	24a	3	-78°C	 Br			-- ^e
10	24b	4	-78°C	PhCHO	29a	PhCHOH	66
11	24b	4	-78°C	Bu ^t CHO	29b	Bu ^t CHOH	62
12	24b	4	-78°C	PhCOMe	29c	PhCOHMe	49
13	24b	4	-78°C	EtCOEt	29d	EtCOHEt	52
14	24b	4	-78°C	(CH ₂) ₅ CO	29e	(CH ₂) ₅ COH	56
15	24b	4	-78°C	PhCHNPh	29f	PhCHNHPh	54
16	24b	4	-78°C	Me ₃ SiCl	29g	Me ₃ Si	47 ^d
17	24b	4	-78°C	 Br			-- ^e

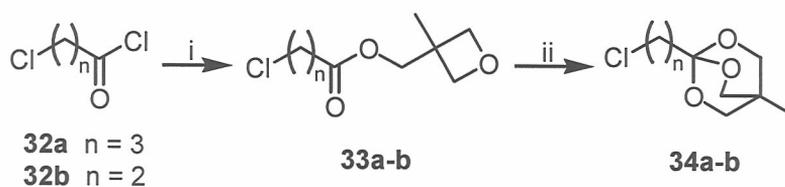
^a Todos los productos se obtuvieron con una pureza >95% (CGL y/o ¹H-RMN). ^b Rendimiento del producto aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano /acetato de etilo) respecto de los ortoésteres de partida **24**. ^c Entre paréntesis rendimiento de la reacción llevada a cabo por etapas (generación del organolítico y posterior reacción con el electrófilo). ^d En estos casos, R = CH₂CH₂OH. ^e Tras la litación y reacción con el electrófilo se detectó (MS-CG) el ortoéster funcionalizado con un rendimiento <10% (CGL), pero tras la desprotección del ortoéster no fue posible aislar el éster correspondiente.

2.2.2. Ortoésteres tricíclicos derivados de los ácidos 3-cloropropiónico y 4-clorobutírico: precursores de β y γ -enolatos

Dada la dificultad de preparación de los ortoésteres derivados clorados del propiónico, se pensó en la posibilidad de preparar otro tipo de ortoésteres que no diesen tantos problemas en la purificación. Así, se prepararon los ésteres 2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octílicos (OBO),⁹² por el método desarrollado por Corey.^{63,93}

2.2.2.1. Preparación de los ortoésteres de partida

La preparación de los ortoésteres de partida se hizo a partir de los cloruros de ácido (**32**) correspondientes, los cuales se trataron con piridina (1'2 eq) en presencia del 3-hidroximetil-3-metiloxetano (**31**, 1 eq) en CH_2Cl_2 durante 2 días a -5°C para dar lugar, tras la hidrólisis y purificación por columna, a los ésteres **33** esperados. Estos ésteres se disolvieron en CH_2Cl_2 seco y se hicieron reaccionar con una cantidad catalítica de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (0'25 eq) a -20°C durante 1 día con lo que tuvo lugar la ciclación intramolecular para dar los ortoésteres **34** que se purificaron por filtración a través de gel de sílice neutra (esquema 10, tabla 5). Los productos se mantuvieron en atmósfera inerte hasta su utilización, y en el caso del ortoéster **34b** se almacenó en disolución de THF seco.



Esquema 10. *Reactivos y condiciones:* (i) 3-hidroximetil-3-metiloxetano (**31**), piridina, CH_2Cl_2 , -5°C , 2 d; (ii) $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (cat.), CH_2Cl_2 seco, -20°C , 1 d.

⁶³ Corey, E.J.; Raju, N. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5571.

⁹² También es posible preparar este tipo de ortoéster a partir del ácido y el triol correspondiente a reflujo de xileno y con PTSA (cat.): (a) Barnes, R.A.; Doyle, G.; Hoffman, J.A. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 90. (b) Celanese Corp. of America, *Netherlands Appl.* **1965**, 6412635; CA **1965**, *63*, 16370.

⁹³ Corey, E.J.; Kang, M.-C.; Desai, M.C.; Ghosh, A.K.; Houpiis, I.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 649.

Tabla 5. Preparación de los ésteres **33** y ortoésteres **34**.

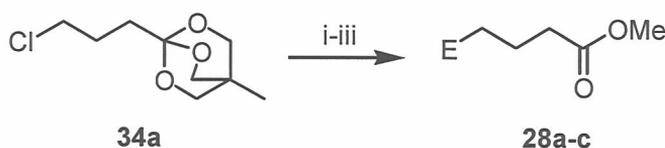
Entrada	n	Producto ^a	Rto. (%)
1	3	33a	92 ^b
2	2	33b	80 ^b
3	3	34a	65 ^c
4	2	34b	63 ^c

^a Todos los compuestos se obtuvieron con una pureza >95% (CGL y/o ¹H-RMN 300 MHz). ^b Rendimiento del compuesto puro después de purificación por cromatografía en columna (gel de sílice neutra, hexano/acetato de etilo) basado en el cloruro de ácido **32**.

^c Rendimiento del compuesto puro después de purificación por filtración (gel de sílice neutra, diclorometano) basado en el éster **33**.

2.2.2.2. Litiación de los ortoésteres **34**: obtención de los ésteres **28** y las γ -lactonas **17**

El proceso de litiación del compuesto de partida **34a** y posterior reacción con electrófilos se llevó a cabo en las mismas condiciones que en el caso de los compuestos **24**. Una disolución del ortoéster y el electrófilo (PhCHO, Bu^tCHO, PhCOMe) se adicionó sobre una suspensión, de color verde oscuro, de litio metal (exceso) y una cantidad catalítica de DTBB en THF seco (a 0 ó -78°C) y tras la hidrólisis los crudos se trataron de igual manera que en el caso anterior. Así, los productos se transformaron en los correspondientes ésteres metílicos **28a-c** por reacción en MeOH seco catalizado por PTSA durante 12 horas a temperatura ambiente (esquema 11, tabla 6).



Esquema 11. *Reactivos y condiciones:* (i) Li (exc.), DTBB (5% molar), E⁺, THF, 30 min; (ii) tampón fosfato (pH \approx 7), 20°C; (iii) MeOH seco, PTSA (cat.), 20°C, 12 h.

Los rendimientos en este caso fueron mejores cuando la reacción se llevó a cabo a 0°C que a baja temperatura (tabla 6, entradas 1 y 2 respectivamente), pero de

cualquier manera fueron en general menores que en el caso del proceso llevado a cabo con el ortoéster **24a**. También se comprobó que la reacción llevada a cabo de forma secuencial, generación del organolítico y posterior reacción con el electrófilo, dio peores rendimientos (tabla 6, entrada 1, nota a pie c).

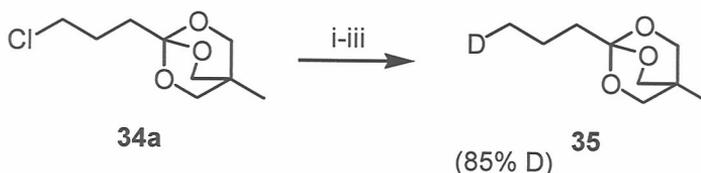
Tabla 6. Obtención de los ésteres **28** a partir del ortoéster **34a**

Entrada	Ortoéster de partida	T (°C)	E ⁺	Producto ^a		
				No.	E	Rto. (%) ^b
1	34a	0	PhCHO	28a	PhCHOH	41(37) ^c
2	34a	-78	PhCHO	28a	PhCHOH	30
3	34a	0	Bu ^t CHO	28b	Bu ^t CHOH	38
4	34a	0	PhCOMe	28c	PhCOHMe	37

^a Todos los productos se obtuvieron con una pureza >95% (CGL y/o ¹H-RMN 300 MHz).

^b Rendimiento de producto aislado tras cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) basado en el ortoéster de partida **34a**. ^c Entre paréntesis rendimiento de la reacción llevada a cabo de forma secuencial.

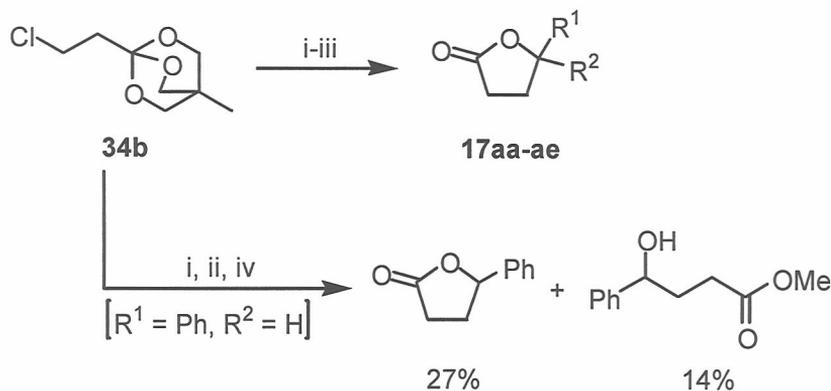
Se comprobó que el proceso de litiación era satisfactorio: tras la reacción del ortoéster **34a** con litio en exceso y una cantidad catalítica de DTBB en THF (30 min), se hidrolizó con D₂O observándose (MS-CG, ¹H-RMN y ¹³C-RMN) la existencia del ortoéster deuterado (**35**). El rendimiento de la reacción fue del 87% (calculado por CGL del crudo de reacción) y la incorporación de deuterio fue del 85% (MS-CG y ¹H-RMN 300 MHz) (esquema 12).



Esquema 12. *Reactivos y condiciones:* (i) Li (exc.), DTBB (5% molar), THF, -78°C, 30 min; (ii) D₂O, -78 a 20°C; (iii) tampón fosfato (pH ≅ 7).

En el caso del compuesto **34b** el proceso que se llevó a cabo fue similar. Así, una disolución del ortoéster y el electrófilo [PhCHO, Bu^tCHO, Et₂CO, (CH₂)₅CO, PhCOMe] se adicionó sobre una suspensión, color verde oscuro, de litio-

DTBB (cat.) y tras la hidrólisis con tampón fosfato, los crudos se trataron en THF seco con una cantidad catalítica de PTSA durante 12 horas a temperatura ambiente. De esta forma se aislaron las correspondientes γ -lactonas **17aa-ae** procedentes de la ciclación intramolecular (esquema 13, tabla 7). Cuando la reacción de desprotección se realizó en MeOH seco, como en los casos anteriores, se aisló una mezcla (2:1) de la lactona y el ester metílico correspondiente (para el caso del PhCHO, esquema 13).



Esquema 13. Condiciones y reactivos: (i) Li (exc.), DTBB (5% molar), $\text{R}^1\text{R}^2\text{CO}$, THF, 30 min; (ii) tampón fosfato ($\text{pH} \cong 7$); (iii) PTSA (cat.), THF seco, 20°C , 12 h; (iv) PTSA (cat.), MeOH seco, 20°C , 12h.

Para el ortoéster **34b**, la reacción dio mejor rendimiento a baja temperatura (-78°C) que a 0°C (tabla 7, entradas 1 y 2 respectivamente). El compuesto organolítico que se genera (**36**) en este proceso es bastante inestable, ya que puede dar lugar a procesos de ciclopropanación³² dando lugar a especies del tipo **37** a través de un proceso de γ -eliminación (figura 11).

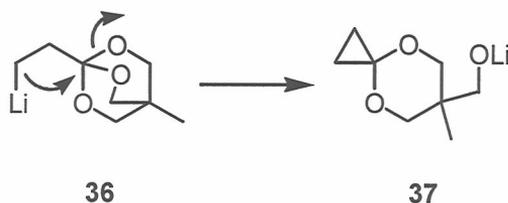


Figura 11

³² Revisiones sobre compuestos organolíticos funcionalizados: (a) Nájera, C.; Yus, M. *Trends Org. Chem.* **1991**, *2*, 155. (b) Nájera, C.; Yus, M. *Recent Res. Devel. Org. Chem.* **1997**, *1*, 67.

Tabla 7. Obtención de las γ -lactonas **17aa-ae** a partir de los ortoésteres **34b**

Entrada	Ortoéster			Producto ^a		
	de partida	T (°C)	R ¹	R ²	No.	Rto. (%) ^b
1	34b	-78	Ph	H	17aa	43
2	34b	0	Ph	H	17aa	<5
3	34b	-78	Bu ^t	H	17ab	45
4	34b	-78	Et	Et	17ac	38
5	34b	-78	-(CH ₂) ₅ -		17ad	39
6	34b	-78	Ph	Me	17ae	37

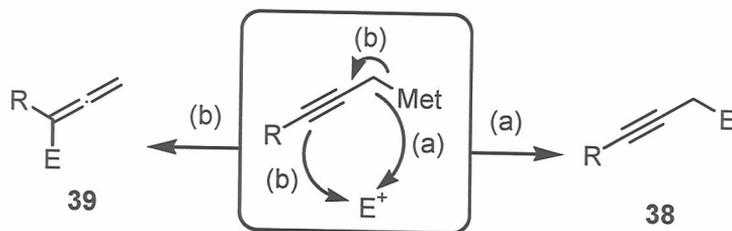
^a Todos los productos se obtuvieron con una pureza >95% (CGL y/o ¹H-RMN 300 MHz).

^b Rendimiento del producto puro después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) basado en el ortoéster de partida **34b**.

En este apartado podemos concluir que se han preparado compuestos organolíticos portadores de una función carboxílica protegida como ortoéster a partir de los precursores clorados (fácilmente asequibles por metodologías descritas en la bibliografía). Estos aniones reaccionan con distintos electrófilos dando lugar finalmente a ésteres funcionalizados.

2.3. 4-Amino-2-butil-litio: reactivos de propargil-litio funcionalizados

Cuando ocurre la reacción de una especie electrofílica con un sistema propargílico metalado, ésta puede transcurrir dando lugar a un compuesto acetilénico **38** así como el correspondiente sistema alénico **39** (figura 12).

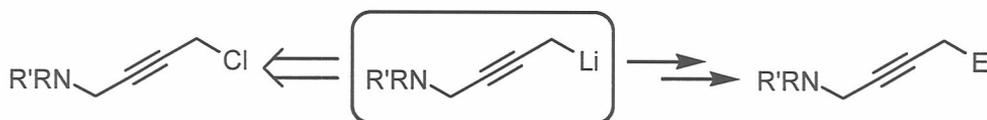
**Figura 12**

A lo anterior debemos añadir que en el caso de que en la otra posición propargílica exista un heteroátomo, la especie organometálica que se genera es muy inestable,³² incluso a baja temperatura, y pueden dar lugar a procesos de δ -eliminación. Por ejemplo el intermedio organolítico funcionalizado **40** puede generar el sistema cumulénico **41**⁹⁴ (figura 13).



Figura 13

Existen diferentes reactivos organolíticos δ -funcionalizados que se pueden preparar por distintas vías como se vio en los antecedentes, pero no se conocen este tipo de reactivos de propargil-litio funcionalizados en la otra posición propargílica. Como hemos comentado estos sistemas son inestables debido a posibles procesos de eliminación, así se consideró de interés realizar un estudio sobre la generación de estos sistemas de propargil-litio (soportando un grupo funcional amino⁹⁵ en la otra posición propargílica, especie del tipo **40** con $X = \text{NRR}'$), a partir de los correspondientes compuestos clorados a través de un proceso de litiación catalizada por un areno^{30,78,79} y estudiar posteriormente su reactividad con distintos electrófilos.



³⁰ Revisión: Yus, M. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, *25*, 155.

³² Revisiones sobre compuestos organolíticos funcionalizados: (a) Nájera, C.; Yus, M. *Trends Org. Chem.* **1991**, *2*, 155. (b) Nájera, C.; Yus, M. *Recent Res. Devel. Org. Chem.* **1997**, *1*, 67.

⁷⁸ Ramón, D.J.; Yus, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 398.

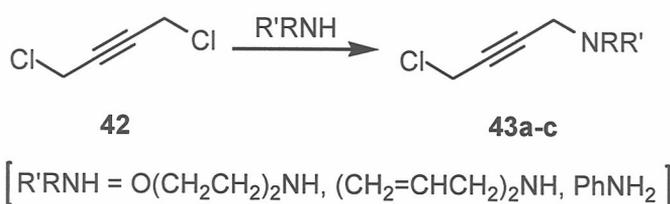
⁷⁹ Revisión: Ramón, D.J.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 225.

⁹⁴ Guijarro, A.; Yus, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 231.

⁹⁵ Los sistemas similares del tipo **40** con función oxigenada y azufrada ($X = \text{OR}, \text{SR}$) fueron objeto de un estudio paralelo a este trabajo en nuestro grupo de investigación: Tesis Doctoral de Fernando F. Huerta.

2.3.1. Preparación de los productos de partida 43

Los productos de partida (**43**) se prepararon a partir del 1,4-dicloro-2-butino (**42**), comercialmente asequible, por sustitución nucleófila con distintas aminas (morfolina, dialilamina y anilina). En cada caso se optimizaron las condiciones de reacción para obtener el mayor rendimiento del compuesto **43** y disminuir la formación del compuesto de doble sustitución. De esta forma, el 1-cloro-4-morfolino-2-butino (**43a**) se preparó por reacción del compuesto diclorado **42** con morfolina (1'5 eq) en THF a temperatura ambiente. Tras 24 horas de reacción y posterior purificación por cromatografía en columna, se obtuvo el compuesto deseado (esquema 14, tabla 8, entrada 1). La dialil-(4-cloro-2-butil)amina (**43b**) se obtuvo a partir del compuesto diclorado **42** por reacción con dialilamina (2 eq) en ausencia de disolvente. Tras 10 horas de reacción y posterior purificación por cromatografía en columna se obtuvo el producto deseado (esquema 14, tabla 8, entrada 2). Por último, la (4-cloro-2-butil)fenilamina (**43c**) se preparó haciendo reaccionar la anilina con el compuesto diclorado **42** en una disolución saturada de NaHCO₃, calentando la mezcla a 60°C durante 8h. En este caso y a fin de minimizar la formación del producto de doble adición se usó un exceso del compuesto diclorado (esquema 14, tabla 8, entrada 3).



Esquema 14

Tabla 8. Condiciones de reacción de los compuestos **43**

Entrada	Producto ^a	Amina (eq)	Disolvente	t (h)	T (°C)	Rto. (%) ^b
1	43a	morfolina (1'5)	THF	24	20	53
2	43b	dialilamina (2)	---	10	20	63
3	43c	anilina (0'77)	aq. NaHCO ₃	8	60	40

^a Todos los compuestos **43** se obtuvieron con una pureza ≥95% (CGL y/o ¹H-RMN 300 MHz).

^b Rendimiento del compuesto purificado por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo o dietil éter) respecto al compuesto diclorado de partida **42**.

Tabla 9. Preparación de los compuestos **45** y **46**

Entrada	Sustrato de partida	Electrófilo		Producto ^a		
		E ⁺	NR ₂	No.	E	Rto. (%) ^b
1	43a	Me ₂ CO	N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	45a	Me ₂ COH	54
2	43a	(CH ₂) ₅ CO	N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	45b	(CH ₂) ₅ COH	40
3	43a	Pr ⁱ CHO	N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	45c	Pr ⁱ CHOH	32
4	43a	PhCHO	N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	45d	PhCHOH	53
5	43a	Bu ^t CHO	N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	45e	Bu ^t CHOH	52
6	43a	Me ₃ SiCl	N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	45f	Me ₃ Si	53
7	43b	Me ₂ CO	N(CH ₂ CH=CH ₂) ₂	46a	Me ₂ COH	49
8	43b	(CH ₂) ₅ CO	N(CH ₂ CH=CH ₂) ₂	46b	(CH ₂) ₅ COH	48
9	43b	Pr ⁱ CHO	N(CH ₂ CH=CH ₂) ₂	46c	Pr ⁱ CHOH	21
10	43b	PhCHO	N(CH ₂ CH=CH ₂) ₂	46d	PhCHOH	75
11	43b	Bu ^t CHO	N(CH ₂ CH=CH ₂) ₂	46e	Bu ^t CHOH	36
12	43b	Me ₃ SiCl	N(CH ₂ CH=CH ₂) ₂	46f	Me ₃ Si	50

^a Todos los productos **45** y **46** se obtuvieron con una pureza >95% (CGL y/o ¹H-RMN 300 MHz).

^b Rendimiento del producto aislado tras cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) respecto al producto de partida **43a** ó **43b**.

Seguidamente se pasó a realizar la reacción sobre el compuesto de partida **43c**. En este caso, el proceso fue distinto debido a que previamente se tuvo que desprotonar la función amina. Así, el compuesto **43c** se trató con *n*-butil-litio (1'1 eq) a -78°C y posteriormente se adicionó junto con el electrófilo [Me₂CO, (CH₂)₅CO] sobre una suspensión de litio (exceso) y DTBB (5% molar) en THF seco y a baja temperatura (-78°C). En este caso, la adición no se pudo realizar de forma lenta, debido a que el amiduro que generamos tras la desprotonación con *n*-butil-litio es bastante inestable. Una vez finalizada la reacción, se hidrolizó la reacción a baja temperatura obteniéndose de esta manera los aminoalcoholes **47** con bajos rendimientos (esquema 16, método A, tabla 10, entradas 1 y 2).

A fin de mejorar los rendimientos obtenidos se procedió a realizar un proceso secuencial: en un primer paso, el compuesto **43c** [previamente desprotonado (*n*-butil-litio, 1'1 eq) a -78°C en THF] se adicionó sobre una suspensión de litio (exceso) y DTBB (5% molar) a -78°C. Tras completarse el proceso de litiación (la disolución recuperó el color verde característico del arenuro de litio), en el que se genera el intermedio organolítico **48** (figura 15), se añadió el electrófilo correspondiente [Me₂CO, (CH₂)₅CO] manteniendo la temperatura a -78°C durante

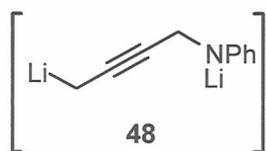
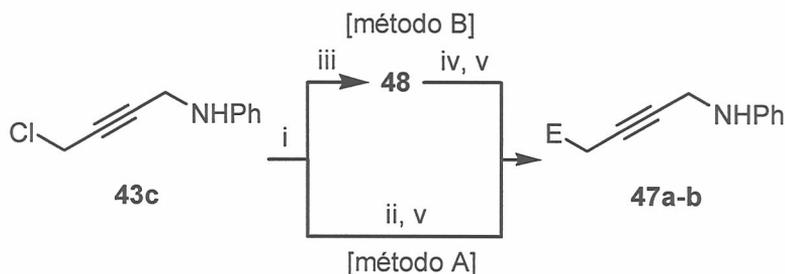


Figura 15

todo el proceso. Una vez completada la reacción (de nuevo la disolución recuperó el color verde) se hidrolizó y tras purificación se aislaron de nuevo los productos **47** con una leve mejora de los rendimientos (esquema 16, método B, tabla 10, entradas 3 y 4). La litiación del compuesto **43c** es más compleja que en el caso de **43a** y **43b** debido a que durante el proceso de desprotonación

con *n*-butil-litio se producen reacciones secundarias, incluso a bajas temperaturas (-78°C) y con tiempos cortos de reacción (1 min).



Esquema 16. *Reactivos y condiciones:* (i) *n*-BuLi, THF, -78°C, 1 min; (ii) Li (exc.), DTBB (5% molar), E⁺, THF, -78°C; (iii) Li (exc.), DTBB (5% molar), THF, -78°C; (iv) E⁺, -78°C; (v) H₂O, -78 a 20°C.

Tabla 10. Preparación de los compuestos **47**

Entrada	Sustrato de partida	Método ^b	Electrófilo E ⁺	Producto ^a		
				No.	E	Rto. (%) ^c
1	43c	A	Me ₂ CO	47a	Me ₂ COH	24
2	43c	A	(CH ₂) ₅ CO	47b	(CH ₂) ₅ COH	15
3	43c	B	Me ₂ CO	47a	Me ₂ COH	36
4	43c	B	(CH ₂) ₅ CO	47b	(CH ₂) ₅ COH	24

^a Todos los productos **47** se obtuvieron con una pureza >94% (CGL y/o ¹H-RMN 300 MHz).

^b Método A: proceso de litiación llevado a cabo en condiciones tipo Barbier; método B (reacción secuencial): preparación del organolítico y posterior reacción de éste con el electrófilo. ^c Rendimiento del producto aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) respecto al producto de partida **43c**.

Resumiendo, en este apartado se ha descrito la preparación de reactivos de propargil-litio portadores de una función amina a partir de los correspondientes compuestos clorados. En las condiciones de reacción utilizadas se aisló siempre el compuesto acetilénico, no observándose el compuesto alénico en ningún caso.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

CAPÍTULO II
**“Compuestos organometálicos
funcionalizados derivados de
cobre, zinc y titanio”**



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

CAPÍTULO II

COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS FUNCIONALIZADOS
DERIVADOS DE COBRE, ZINC Y TITANIO

1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

1.1. Introducción

La gran ventaja de los compuestos organolíticos reside en su alta reactividad y por eso a partir de ellos se pueden preparar productos inestables en condiciones suaves de reacción. Esto mismo hace que existan procesos para los que no son los reactivos más indicados. Existen otros compuestos organometálicos (menos reactivos) que permiten estas transformaciones. Sin embargo, los organolíticos son reactivos propicios en la mayoría de los casos para generar otros organometálicos (la forma más habitual es por reacción con un haluro del metal) que son usados normalmente *in situ* para reacciones más selectivas.

1.2. Organometálicos derivados de cobre⁹⁶

Las primeras reacciones con cobre fueron llevadas a cabo por *Frankland* entre dietilmercurio y cobre⁹⁷ o dietilzinc y CuCl,⁹⁸ pero en ningún caso aislaron el compuesto de cobre. Durante ese período (1859), *Böttger*⁹⁹ preparó un precipitado de color rojo explosivo (CuC≡CCu) cuya hidrólisis fue un año más tarde estudiada por *Berthelot*¹⁰⁰ y analizado el producto resultante.

⁹⁶ Taylor, R.J.K. *Organocopper Reagents*; Oxford University Press: Oxford, 1994.

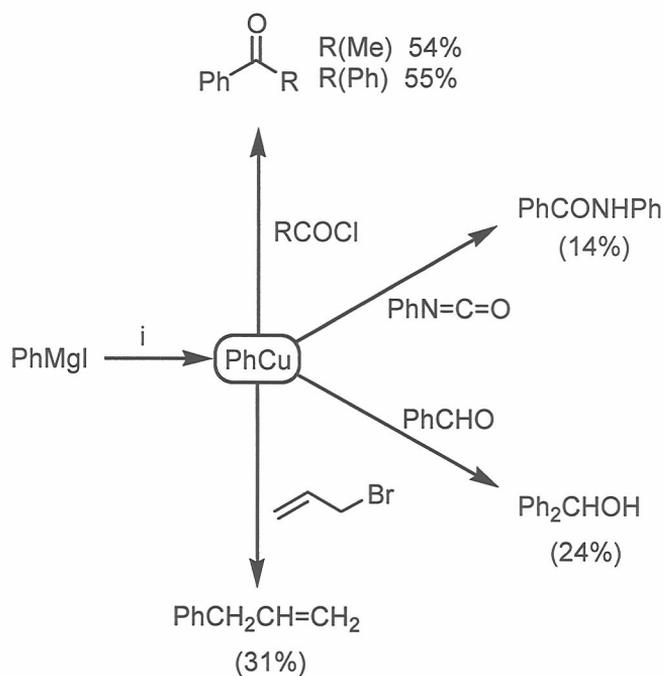
⁹⁷ Frankland, E.; Dupper, B.F. *J. Chem. Soc.* **1864**, 17, 31.

⁹⁸ Buckton, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1859**, 109, 225.

⁹⁹ Böttger, R.C. *Liebigs Ann. Chem.* **1859**, 109, 351.

¹⁰⁰ Berthelot, M. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1860**, 50, 805.

Los reactivos de alquilil-cobre se preparan fácilmente, y son más estables que cualquier otro tipo de reactivos de cobre, pero sus aplicaciones son escasas.¹⁰¹ También es posible la reacción catalítica de Cu(I) para el acoplamiento de alquinos terminales (reacción de *Glaser*¹⁰²). El mayor avance en los reactivos organocúpricos llegó en 1923 cuando *Reich* sintetizó el primer organocúprico¹⁰³ (PhCu), a partir de PhMgBr y CuI. Posteriormente *Gilman* y *Straley*¹⁰⁴ (1936) prepararon el primer derivado monoalquílico (EtCu) [que era mucho menos estable que el PhCu (descomponía en disolución a -18°C)] a partir de EtMgI y CuI. Además *Gilman* y col. demostraron el potencial de estos reactivos de cobre (esquema XX).



Esquema XX. Reactivos: (i) CuI, Et₂O, 0°C.

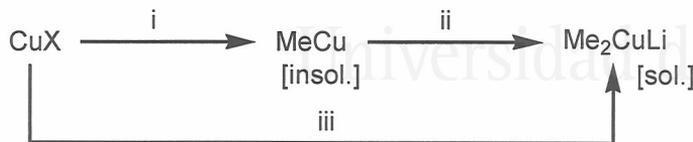
¹⁰¹ (a) Jukes, A.E. *Adv. Organomet. Chem.* **1974**, *12*, 215. (b) Sladkov, A.M.; Ukhin, L.-Yu *Russ. Chem. Rev.* **1968**, *37*, 748.

¹⁰² (a) Glaser, C. *Liebigs Ann. Chem.* **1870**, *154*, 159. (b) Revisión: Sonogashira, K. En *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B.M.; Fleming, I., eds.; Pergamon Press: Oxford, 1994, vol. 3, cap. 2.5.

¹⁰³ Reich, R. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1923**, *177*, 322.

¹⁰⁴ Gilman, H.; Straley, J.M. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1936**, *55*, 821.

También *Gilman* y col. sintetizaron el MeCu (1943)¹⁰⁵ y esto dio paso en 1952 a la preparación del primer organocuprato (reactivos de Gilman),¹⁰⁶ ya que la disolución de MeCu (turbia) con un segundo equivalente (MeLi) daba lugar a una disolución clara (esquema XXI). También se empezaron a usar otras sales de Cu(I).



[X = Cl, I, SCN]

Esquema XXI. *Reactivos:* (i) MeLi, Et₂O, -15°C; (ii) MeLi; (iii) 2 MeLi, Et₂O, -15°C.

A principios del siglo XX comenzó a adquirir importancia la química de las sales de cobre en cantidades catalíticas. Así se vio que las sales de cobre podían dimerizar reactivos de Grignard (arilo y vinilo).¹⁰⁷ En 1941 *Khanash* y *Tannes*¹⁰⁸ demostraron que hay un efecto importante en la regioselectividad de la reacción del MeMgBr y la isoforona: el reactivo de Grignard da la adición-(1,2), pero en presencia de una cantidad catalítica (1%) de CuCl hay preferencia por la adición-(1,4). Este hecho fue aprovechado por muchos grupos de investigación:¹⁰⁹ así por ejemplo *Munch-Petersen*¹¹⁰ realizó estudios sobre adición-(1,4) de reactivos de Grignard a ésteres α,β -insaturados en presencia de CuCl (1%) (esquema XXII). También comenzó el uso de distintas sales de Cu(I) y Cu(II) [por ejemplo Cu(OAc)₂].¹¹¹

¹⁰⁵ Gilman, H.; Woods, L.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 435.

¹⁰⁶ Gilman, H.; Jones, R.G.; Woods, L.A. *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1630.

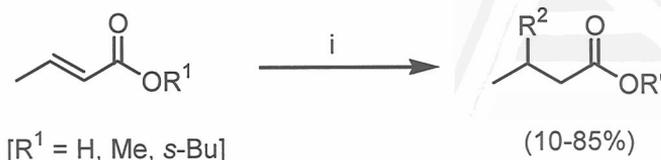
¹⁰⁷ (a) Krizewky, J.; Turner, E.E. *J. Chem. Soc.* **1919**, *115*, 559. (b) Gilman, H.; Parker, H.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1924**, *46*, 2823. (c) Gilman, H.; Kirby, J.E. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1929**, *48*, 155.

¹⁰⁸ Kharasch, M.S.; Tawney, P.O. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2308.

¹⁰⁹ Revisión: Posner, G.H.; *Org. React.* **1972**, *19*, 1.

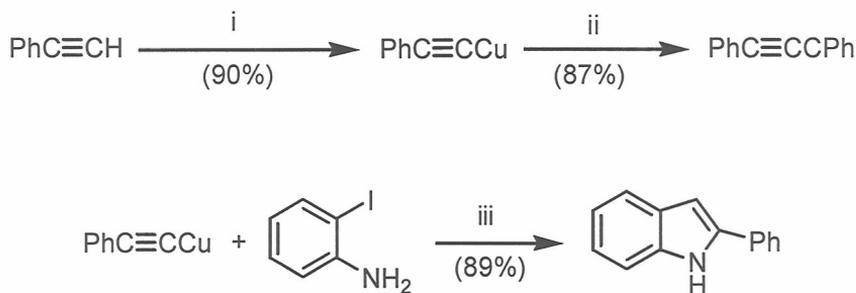
¹¹⁰ (a) Munch-Petersen, J. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 170. (b) Munch-Petersen, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1966**, 471 y referencias citadas.

¹¹¹ Birch, A.J.; Smith, M. *Proc. Chem. Soc.* **1962**, 356.



Esquema XXII. *Reactivos:* (i) CuCl (1%), R²MgBr, [R² = Me, Et, *i*-Pr, Ph, *n*-Bu, *t*-Bu, *n*-C₈H₁₇].

En 1966, *House* y col.¹¹² demostraron que los reactivos de Gilman se podían usar en cantidades estequiométricas para hacer adiciones conjugadas (en algunos casos con mayor rendimiento y mayor reproducibilidad que en el caso de cantidades catalíticas de sales de Cu), lo que llevó a los compuestos de cobre a ser de gran interés en la química orgánica sintética. Podemos destacar a modo de ejemplo los trabajos de *Castro* y col.¹¹³ (esquema XXIII) en reacciones de acoplamiento de alquínilcobre, o acoplamiento oxidativo de organocupratos (*Whitesides* y col.)¹¹⁴ (esquema XXIV).



Esquema XXIII. *Reactivos:* (i) CuSO₄, NH₃ (aq.), NH₂OH·HCl; (ii) PhI, py, Δ; (iii) DMF, Δ.

¹¹² House, H.O.; Respass, W.L.; Whitesides, G.M. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3128.

¹¹³ (a) Stephens, R.D.; Castro, C.E. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3313. (b) Castro, C.E.; Stephens, R.D. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2163. (c) Castro, C.E.; Gaughan, E.J.; Owsley, D.C. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 4071. (d) Castro, C.E.; Owsley, D.C. *Org. Synth., Coll. Vol.* **1988**, *6*, 916.

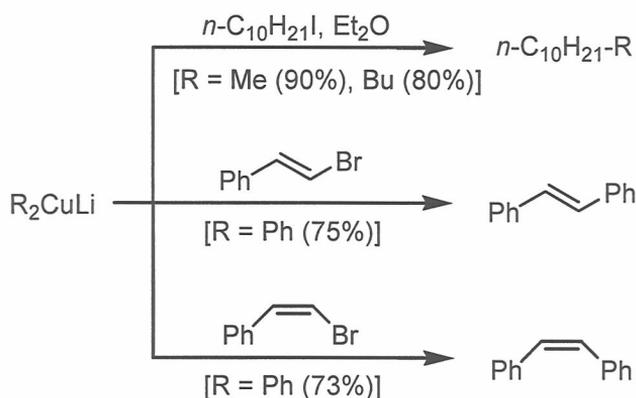
¹¹⁴ Whitesides, G.M.; San Filippo, J.; Casey, C.P.; Panck, E.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5302.



[R = Bu (84%), s-Bu (82%), t-Bu (14%), Ph (75%)]

Esquema XXIV. Reactivos: (i) O₂, THF, -78°C.

También se encontró que la reacción con distintos haluros de alquilo y arilo es de gran utilidad¹¹⁵ en química orgánica sintética (esquema XXV).¹¹⁶



Esquema XXV

1.2.1. Preparación de compuestos de cobre

Los compuestos organometálicos de cobre se preparan en su mayoría por reacción de haluros de cobre con organolíticos o con reactivos de Grignard (figura XVI).¹¹⁷

¹¹⁵ (a) Corey, E.J.; Posner, G.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3911. (b) Corey, E.J.; Posner, G.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5615. (c) Whitesides, G.M.; Fischer, W.F.; San Filippo, J.; Bashe, R.W.; House, H.O. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4871.

¹¹⁶ (a) Bonini, B.F.; Capperuci, A.; Comes-Francini, M.; Degl'Innocenti, A.; Mazzanti, G.; Ricci, A.; Zani, P. *Synlett* **1993**, 937. (b) Lipshutz, B.H. En *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, King, R.B., ed.; Wiley: New York, 1994.

¹¹⁷ (a) Gowan, J.E.; Weeler, T.S. *Name Index of Organic Reaction*; Longmans: London, 1960. (b) van Koten, G.; Noltes, J.G. En *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Willinson, G.; Stone, F.G.A.; Abel, E.W., eds.; Pergamon Press: Oxford, 1982, vol. 2, p.709. (c) Jukes, A.E. *Organomet. Chem.* **1975**, *12*, 215.

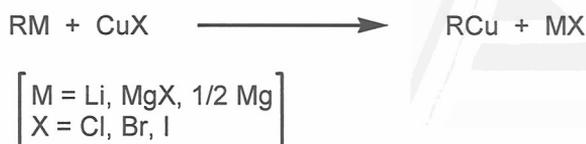


Figura XVI

Los reactivos de alquil-cobre son bastante inestables y tienden a descomponerse a temperaturas superiores a -15°C , mientras que los vinil-cobre y aril-cobre son estables a mayores temperaturas (por ejemplo, PhCu estable hasta 100°C). Son bastante insolubles en disolventes como dietiléter o THF, y la presencia de ligandos de amina, fosfina o sulfuro (Me_2S es un buen codisolvente) aumenta la solubilidad y la reactividad¹¹⁸ de estos compuestos. Estos compuestos presentan serias limitaciones en sus aplicaciones, sin embargo, recientemente el uso de ligandos, ácidos de Lewis¹¹⁹ y Me_3SiX ¹¹⁹ asociados a RCu , ha dado nuevas aplicaciones a este tipo de reactivos. Noyori y col.¹²⁰ usaron reactivos de vinil-cobre asociados a ligandos de tributilfosfina para dar reacciones de adición conjugada-alquilación del enolato en la síntesis de prostaglandinas.

Los reactivos más usados son, sin embargo, los organocupratos (R_2CuLi ó R_2CuMgX , generalmente), que se preparan también a partir de RLi y RMgX por reacción con una sal de cobre (figura XVII).



Figura XVII

Los cupratos son más estables que los compuestos de monoalquil-cobre. También se han preparado cupratos ligados a polímero,¹²¹ que resultan estables

¹¹⁸ Bertz, S.H.; Dabbagh, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1161.

¹¹⁹ (a) Yamamoto, Y. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 947. (b) Nakamura, E. *Synlett* **1991**, 539. (c) Lee, V.J. En *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B.M.; Fleming, I., eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991, vol. 4, cap. 1.2 y 1.3. (d) Ibuka, T.; Yamamoto, Y. *Synlett* **1992**, 769.

¹²⁰ (a) Suzuki, M.; Yanagisawa, A.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3348. (b) Suzuki, M.; Yanagisawa, A.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4718. (c) Revisión: Noyori, R.; Suzuki, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 847.

¹²¹ Muralidharan, S.; Freiser, H. *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 3251.

durante tres semanas en atmósfera inerte y a 20°C. El principal problema que presentan estos compuestos radica en que se transfiere sólo uno de los grupos. Para solucionar el problema, en 1972 Corey y Beames¹²² prepararon homocupratos mixtos, con un resto alquilo, vinilo, arilo y un resto alquinilo (pentinilo), y demostraron que el resto acetilénico se transfiere más lentamente que otros grupos orgánicos. Actualmente se conocen varios grupos “no transferibles” (R_{NT}) en homocupratos mixtos⁹⁶ (figura XVIII).

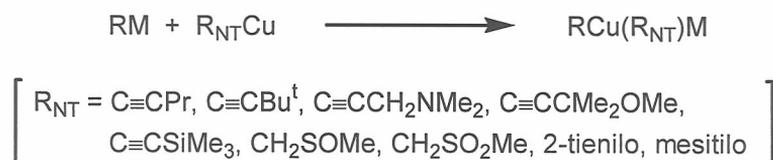


Figura XVIII

También existe la posibilidad de cambiar uno de los grupos R por otro grupo no transferible (Z) (figura XIX). Este tipo de compuestos se llaman heterocupratos y son menos reactivos que los homocupratos mixtos, pero su preparación es más sencilla, ya que los compuestos de Cu necesarios para su preparación son comercialmente asequibles (por ejemplo, CuCN, CuSPh, CuPPh₂).⁹⁶

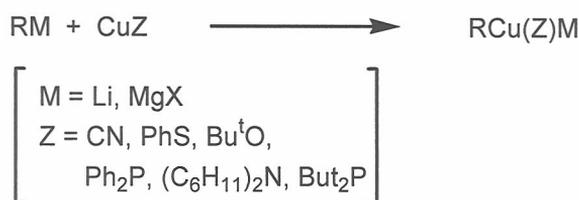


Figura XIX

Por último, comentar que se pueden preparar otros cupratos (esquema XI), tanto en forma de homocuprato¹²³ como en forma de heterocuprato,¹²⁴ que se

⁹⁶ Taylor, R.J.K. *Organocopper Reagents*; Oxford University Press: Oxford, 1994.

¹²² Corey, E.J.; Beames, D.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7210.

¹²³ Bergdahl, M.; Nilsson, M.; Olsson, T.; Stern, K. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9691.

¹²⁴ Revisiones: (a) Lipshutz, B.H.; Wilhelm, R.S.; Kozlowski, J.A. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 5005. (b) Lipshutz, B.H. *Synthesis* **1987**, 325. (c) Knochel, P.; Singer, R.D. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117. (d) Crimmins, M.T.; Nantermet, P.G. *Org. Prep. Proc. Int.* **1993**, *25*, 41.

denominan "higher order", que se preparan cambiando la relación (CuX:RLi),¹²⁵ obteniéndose especies del tipo R₃Cu₂M, R₅Cu₃M₂ (homocuprato) o del tipo R₂Cu(CN)M₂ (los derivados de cianuro son los más usados¹²⁶); estos últimos combinan la estabilidad de los heterocupratos y la reactividad de los homocupratos.

homocupratos "higher order"



heterocupratos "higher order"



Figura XX

Como hemos comentado al principio del apartado el método más utilizado es la transmetalación a partir de los correspondientes compuestos de litio o magnesio. Pero el proceso presenta serios problemas con los compuestos portadores de distintos grupos funcionales, debido a que no es posible obtener, en general, los reactivos organometálicos de partida con distintos grupos funcionales. Si se conocen compuestos de cobre funcionalizados preparados por transmetalación estaño-cobre,¹²⁷ utilizando cobre (0) activado (método Rieke),¹²⁸ a través de los correspondientes organozíncicos^{124c,129} (usando CuCN·2LiCl) y a través de compuestos de vinilzirconio¹³⁰ con cianocupratos (esquema XXVI).

^{124c} Knochel, P.; Singer, R.D. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117.

¹²⁵ (a) Ashby, E.C.; Lin, J.J. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2805. (b) Ashby, E.C.; Lin, J.J. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1099.

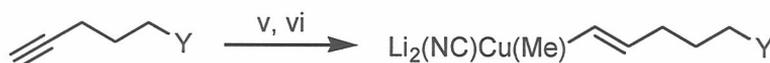
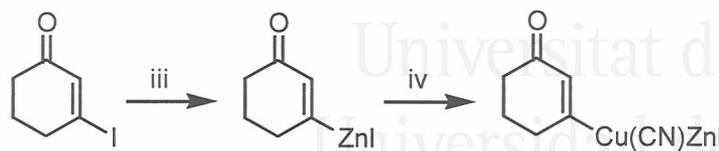
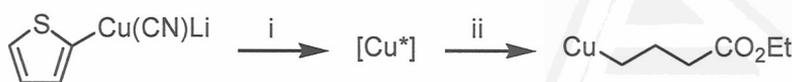
¹²⁶ Lipshutz, B.H.; Koernar, M.; Parker, D.A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 945.

¹²⁷ (a) Linderman, R.J.; Griedel, B.D. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5428. (b) Linderman, R.J.; Griedel, B.D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5491. (c) Dieter, R.K.; Alexander, C.W. *Synlett* **1993**, 407.

¹²⁸ (a) Rieke, R.D.; Wu, T.-C.; Stinn, R.K.; Wehmeyer, R.M. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 1833. (b) Klein, W.R.; Rieke, R.D. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 2635. (c) Ebert, G.W.; Pfenning, D.R.; Suchar, S.D.; Donovan, T.D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2279.

¹²⁹ Revisión: Knochel, P.; Rozema, M.J.; Tucker, C.E.; Retherford, C.; Furlong, M.; Achyutha Rao, S. *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 361.

¹³⁰ (a) Lipshutz, B.H.; Keil, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7919. (b) Venanzi, L.M.; Lehmann, R.; Keil, R.; Lipshutz, B.H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5857.



[Y = CN, CO₂SiR₃, OCOPh, Cl]

Esquema XXVI. *Reactivos:* (i) LiC₁₀H₈, THF, -78°C; (ii) BrCH₂CH₂CH₂CO₂Et; (iii) Zn, THF, 20°C; (iv) CuCN·2LiCl, 0°C; (v) Cp₂Zr(H)Cl, THF, 20°C; (vi) Me₂Cu(CN)Li₂, THF, -78°C.

1.2.2. Aplicación de los compuestos organometálicos derivados de cobre en síntesis orgánica

1.2.2.1. Reacciones de alquilación/arilación

Reactivos como el de Gilman (1952)¹⁰⁶ [LiCuR₂] se preparan *in situ* y se usan con haluros de alquilo, arilo o acilo para dar lugar a los compuestos de acoplamiento (esquema XXVII).



[R = alquilo, arilo, heteroarilo]

[R' = acilo, alquilo, arilo, heteroarilo]

Esquema XXVII. *Reactivos:* (i) Et₂O, -20°C; (ii) R'X, [R' = acilo, alquilo, arilo o heteroarilo].

¹⁰⁶ Gilman, H.; Jones, R.G.; Woods, L.A. *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1630.

Los organo-cupratos de litio son menos nucleófilos que sus homólogos derivados de litio, siendo por ello más selectivos. En líneas generales, se observa el orden decreciente indicado en la figura XXI de reactividad hacia el LiCuR_2 .

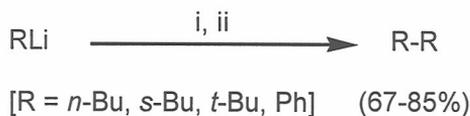


Figura XXI

Como vemos, es posible realizar reacciones de acilación con estos reactivos (para dar lugar a cetonas).¹¹⁶ De todos los compuestos de cobre que hemos visto, los más útiles son los cianocupratos “higher order” ya que disminuyen las reacciones paralelas de eliminación/reducción que pueden dar otro tipo de reactivos de cobre.

1.2.2.2 Acoplamiento oxidativo

Se puede realizar el acoplamiento oxidativo de compuestos acetilénicos de cobre en condiciones suaves.¹³¹ También se han conseguido preparar dímeros por acoplamiento oxidativo de cupratos estabilizados por ligandos (esquema XXVIII),¹¹⁴ y por adición de oxígeno, nitrobenzono u otros agentes oxidantes.



Esquema XXVIII. *Reactivos:* (i) Ph_3PCuI , THF, -78°C ; (ii) O_2 , -78°C .

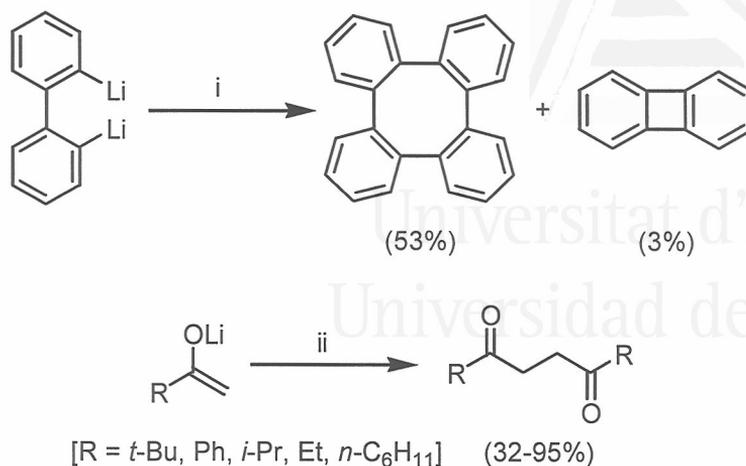
En el caso de utilizar sales de Cu(II) no es necesario introducir agente oxidante adicional, como ha podido comprobarse en la preparación de bis-arilos simétricos y en la formación de 1,4-biscetonas¹³² (esquema XXIX).

¹¹⁴ Whitesides, G.M.; San Filippo, J.; Casey, C.P.; Panck, E.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5302.

¹¹⁶ (a) Bonini, B.F.; Capperuci, A.; Comes-Francini, M.; Degl'Innocenti, A.; Mazzanti, G.; Ricci, A.; Zani, P. *Synlett* **1993**, 937. (b) Lipshutz, B.H. En *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, King, R.B., ed.; Wiley: New York, 1994.

¹³¹ Eglinton, G.; McGrae, C. *Advan. Org. Chem.* **1963**, *4*, 225.

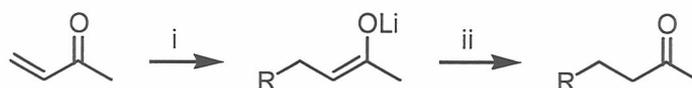
¹³² (a) Ito, Y.; Konoike, T.; Saegusa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2912. (b) Ito, Y.; Konoike, T.; Saegusa, T.; Harada, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1487.



Esquema XXIX. *Reactivos:* (i) 2 CuCl₂, Et₂O, 20°C; (ii) CuCl₂, DMF, -78°C.

1.2.2.3. Adición conjugada tipo Michael

En oposición a los organolíticos y reactivos de Grignard que dan preferentemente adición (1,2) a la función carbonilo, los cupratos con sistemas carbonílicos α,β -insaturados dan exclusivamente adición (1,4)^{116a} (esquema XXX).



Esquema XXX. *Reactivos:* (i) LiCuR₂; (ii) H₃O⁺.

La reacción puede mostrar una gran estereoselectividad en la adición (*House* y col.¹³³). También se han realizado con este tipo de sistemas procesos de dialquilación vecinal en reacciones tandem¹³⁴ (como en la síntesis de prostaglandinas de *Noyori* y col.¹²⁰).

^{116a} Bonini, B.F.; Capperuci, A.; Comes-Francini, M.; Degl'Innocenti, A.; Mazzanti, G.; Ricci, A.; Zani, P. *Synlett* **1993**, 937.

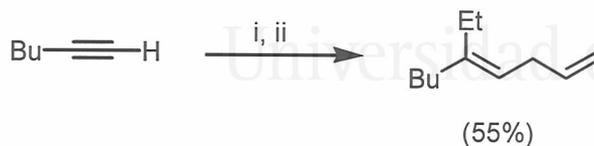
¹²⁰ (a) Suzuki, M.; Yanagisawa, A.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3348. (b) Suzuki, M.; Yanagisawa, A.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4718. (c) Revisión: Noyori, R.; Suzuki, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 847.

¹³³ House, H.O.; Fischer, W.F. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 949.

¹³⁴ Revisión: Taylor, R.J.K. *Synthesis* **1985**, 364. (b) Hulce, M.; Chapdeleine, M.J. En *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B.M.; Fleming, I., eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; vol. 4, cap. 1.6.

1.2.2.4. Carbocupración de alquinos

En 1971 *Normant y Bourgain*¹³⁵ observaron que los reactivos de cobre se adicionaban a alquinos terminales (y a acetileno) con una alta estereoselectividad *sin* si el organometálico resultante se atrapaba con un electrófilo (esquema XXXI).



Esquema XXXI. *Reactivos:* (i) EtCuMgBr, Et₂O, -10°C; (ii) HMPT, CH₂=CHCH₂Br.

1.3. Organometálicos derivados de zinc

Frankland^{4a,136} en 1849 hizo la primera reacción entre zinc y un haluro orgánico, así como la transmetalación mercurio-zinc a partir de dimetil-mercurio¹³⁷ (figura XXII). Las reacciones de los organozincos con haluros de acilo,¹³⁸ aldehídos y cetonas¹³⁹ y ésteres¹⁴⁰ fueron descritas antes de 1880. Son importantes los trabajos de *Blasde*¹⁴¹ en las reacciones organozincicas con haluros de acilo en la preparación de cetonas, y los de *Reformatsky*¹⁴² (reactivo de Reformatsky, 1887).

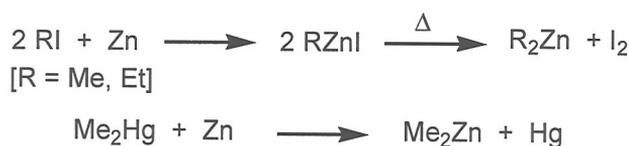


Figura XXII

^{4a} Frankland, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1849**, 71, 171.

¹³⁵ Normant, J.F.; Bourgain, M. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 2583.

¹³⁶ Frankland, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1849**, 71, 213.

¹³⁷ Frankland, E.; Duppa, D.F. *Liebigs Ann. Chem.* **1864**, 130, 118.

¹³⁸ Freund, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1861**, 118, 1.

¹³⁹ (a) Reith, R.; Beilstein, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1863**, 126, 248. (b) Pawlow, D. *Liebigs Ann. Chem.* **1871**, 175, 361.

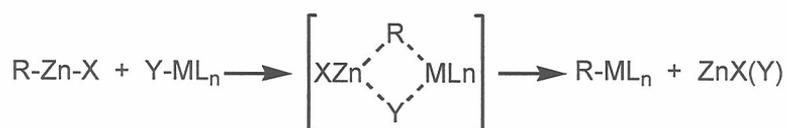
¹⁴⁰ Wagner, G.; Saytzeff, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1877**, 188, 130.

¹⁴¹ Blaise, E.; Courtois, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1906**, 35, 599.

¹⁴² (a) Reformatsky, S. N. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 1210. (b) Reformatsky, S. N. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, 28, 2842.

A principios del siglo XX los reactivos de zinc fueron desplazados (a excepción de los reactivos de Reformatsky) por los reactivos de Grignard, más reactivos, y quedaron considerados como reactivos de uso limitado en síntesis orgánica. Sin embargo, recientemente, el alto rendimiento en la preparación de reactivos de zinc y su alta tolerancia a grupos funcionales, permiten la combinación con otros metales como el cobre y metales de transición (en sistemas catalíticos) dando de nuevo importancia a la química de este tipo de reactivos.

Los compuestos organozincicos pueden sufrir transmetalaciones en condiciones suaves dando lugar a nuevos compuestos complejos de metales de transición y esto permite que el camino de la reacción sea distinto al de los metales de grupos principales¹⁴³ (figura XXIII).



[M = Ti, Mo, Ta, Nb, V, Pd, Ni, Pt, Cu...]

Figura XXIII

1.3.1 Preparación de reactivos de zinc

Existen varios métodos para la preparación de compuestos organometálicos derivados del zinc, pero los englobaremos en dos grupos: (a) las reacciones directas con distintos haluros y (b) las que van vía transmetalación.

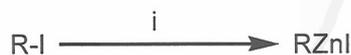
El principal método dentro de las reacciones directas consiste en la reducción de un haluro de alquilo por parte de Zn metal (en polvo).^{124c} Este método ya fue usado por Frankland^{14a,136} en la preparación del primer compuesto de zinc (esquema XXXII).

^{4a} Frankland, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1849**, 71, 171.

^{124c} Knochel, P.; Singer, R.D. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2117.

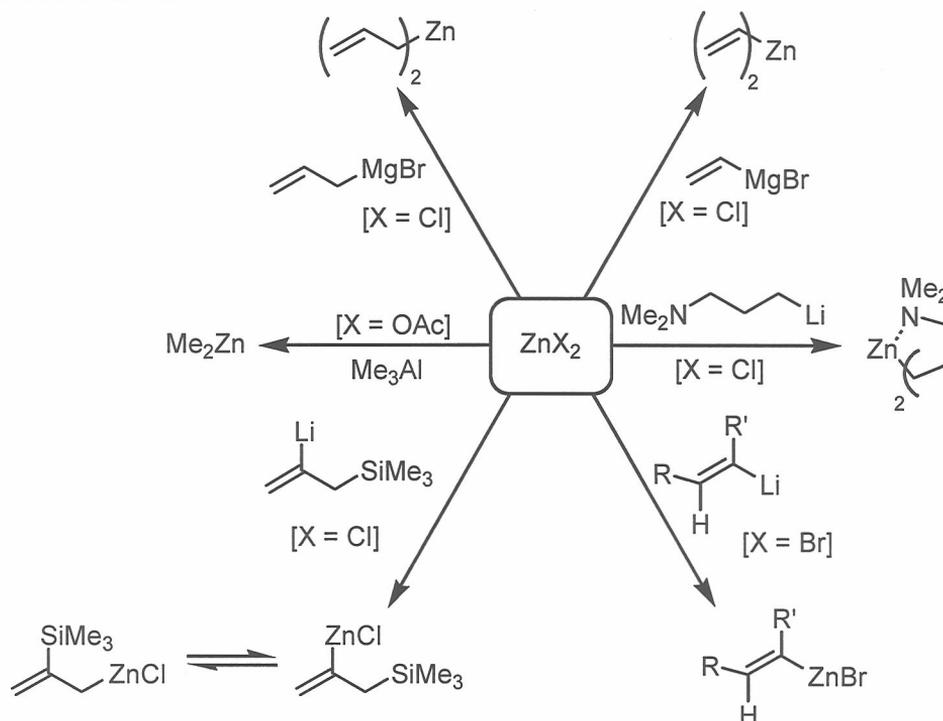
¹³⁶ Frankland, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1849**, 71, 213.

¹⁴³ (a) Negishi, E. *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 340. (b) Knochel, P.; Yeh, M.C.P.; Berk, S.C.; Talbert, J. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2390.



Esquema XXXII. Reactivos: (i)
Zn (polvo), THF, 30-60°C.

Una alternativa para mejorar este proceso es la activación del zinc, bien por reducción de haluros de zinc con naftalenuro de litio¹⁴⁴ (Zn Rieke) y posterior reacción con haluros de alquilo o bien usando ultrasonidos.¹⁴⁵ Las especies RZnX se pueden transformar en los compuestos de dialquilzinc por calentamiento,¹⁴⁶ liberándose haluro de Zn (ZnX₂). Por vía directa, también se pueden preparar a partir de los haluros por reacción con dietil-zinc, catalizado por un metal de transición generalmente Pd o Ni.¹⁴⁷



Esquema XXXIII

¹⁴⁴ (a) Rieke, R.D. *Science* **1989**, *246*, 1260. (b) Hanson, M.V.; Rieke, R.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10775.

¹⁴⁵ Erdik, E. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2203.

¹⁴⁶ Boersma, J. En *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Wilkinson, G.; Stone, F.G.A.; Abel, E.W., eds.; Pergamon Press: Oxford, 1982, vol. 2, p.283.

¹⁴⁷ (a) Stadtmüller, H.; Lentz, R.; Dörner, W.; Stüdemann, T.; Tucker, C.E.; Knochel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7027. (b) Stadtmüller, H.; Knochel, P. *Synlett* **1995**, 463.

En un segundo grupo de reacciones, los compuestos de zinc se pueden preparar a partir de otros organometálicos, por ejemplo con reactivos de Grignard, organolíticos, organoalumínicos u organomercurícos.^{146,148} Dentro de este grupo, a partir de compuestos organolíticos, se han preparado reactivos de zinc como alquil-zinc,¹⁴⁹ alil-zinc,¹⁵⁰ bencil-zinc, dibencil-zinc y alquenil-zinc¹⁵¹ (esquema XXXIII).

1.3.2. Reactividad de los compuestos de zinc

En lo que se refiere a la reactividad de los compuestos de zinc, ya hemos comentado que no son muy reactivos, sin embargo, permiten realizar cierto tipo de reacciones que otros compuestos de metales más reactivos no son capaces de llevar a cabo, sobre todo reacciones catalizadas o en asociación con otros metales de transición, como por ejemplo cobre,^{124c} paladio^{152,153} o níquel.¹⁵⁴ También son típicas del zinc las reacciones de Reformatsky^{142,146} y de Simmon-Smith.¹⁴⁶

Dentro de las reacciones no catalizadas por otro metal, se encuentra que estos reactivos son capaces de reaccionar con compuestos carbonílicos, nitrilos o acetilenos. Dentro de este tipo de reacciones, en algunos casos los compuestos de zinc, pueden dar adiciones conjugadas a sistemas carbonílicos α,β -insaturados. Esta reacción también puede efectuarse con reactivos de dialquil-zinc en determinadas condiciones de reacción: presencia de disolventes que aumenten la polaridad del medio, NMP¹⁵⁵ o presencia de especies que actúen como ácidos de Lewis activando el compuesto carbonílico (ClSiMe₃)¹⁵⁶ (esquema XXXIV).

^{124c} Knochel, P.; Singer, R.D. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117.

¹⁴² (a) Reformatsky, S.N. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 1210. (b) Reformatsky, S.N. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, *28*, 2842.

¹⁴⁶ Boersma, J. En *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Wilkinson, G.; Stone, F.G.A.; Abel, E.W., 1982, eds.; Pergamon Press: Oxford, Vol. 2, p.283.

¹⁴⁸ Thiele, K.-H.; Langguth, E.; Müller, G.E. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1980**, *462*, 152.

¹⁴⁹ Hyuga, S.; Chiba, Y.; Yamashina, N.; Hara, S.; Suzuki, A. *Chem. Lett.* **1987**, 1755.

¹⁵⁰ Semmelhack, M.F.; Fewkes, E.J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1497.

¹⁵¹ Eshelby, J.J.; Crowley, P.J.; Parsons, P.J. *Synlett* **1993**, 277.

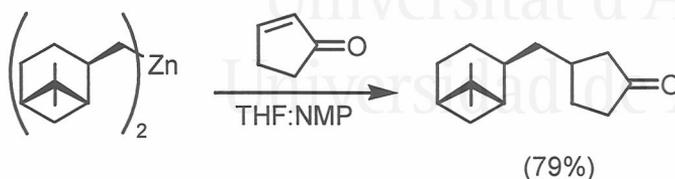
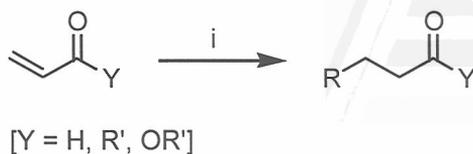
¹⁵² Kobayashi, M.; Negishi, E. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5223.

¹⁵³ Rossi, R.; Bellina, F.; Carpita, A.; Gori, R. *Synlett* **1995**, 344.

¹⁵⁴ Devasagayaraj, A.; Stüdemann, T.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2723.

¹⁵⁵ Reddy, C.K.; Devasagayaraj, A.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4495.

¹⁵⁶ Yeh, M.C.P.; Chen, H.G.; Knochel, P. *Org. Synth.* **1992**, *70*, 195.



Esquema XXXIV. Reactivos: (i) RZnX.

1.4. Organometálicos derivados de titanio

Los reactivos organometálicos derivados de titanio¹⁵⁷ tienen una gran importancia, no sólo en su aplicación industrial (donde juega un papel como componente catalítico en procesos como la polimerización de *Ziegler-Natta*,¹⁵⁸ la metátesis,¹⁵⁹ o la fijación de nitrógeno,¹⁶⁰ sino también en su aplicación en el laboratorio. En su uso sintético, una de las cualidades de los compuestos de titanio frente a otro tipo de reactivos (como los organolíticos y los reactivos de Grignard) es la selectividad que presenta en determinadas reacciones como por ejemplo las adiciones nucleófilas a compuestos carbonílicos.¹⁶¹

1.4.1. Preparación de compuestos de titanio

La preparación de reactivos de titanio es bastante sencilla, preparándose generalmente *in situ*. Los reactivos de titanio que se emplean normalmente en las distintas reacciones, son: derivados de titanoceno (LXXII), halo-derivados

¹⁵⁷ (a) Seebach, D.; Weidmann, B.; Widler, L. *Modern Synthetic Methods*, Scheffold, R., ed.; Salle: Frankfurt, 1983, vol. 3 p.217. (b) Reetz, M. T. *Organotitanium Reagents in Organic Synthesis*; Springer-Verlag: Berlin, 1986.

¹⁵⁸ Por ejemplo: Segnitz, A. En *Methoden der organischen*; Houben-Weyl-Müller, 1975, 13/7, p.326.

¹⁵⁹ (a) Grubbs, R.H. *Prog. Inorg. Chem.* **1978**, *24*, 1. (b) Calderon, N.; Lawrence, J.P.; Ofstead, E.A. *Organomet. Chem.* **1979**, *17*, 449.

¹⁶⁰ Chatt, J.; da Câmara Pina, L.M.; Richards, R.L. *New Trends in the Chemistry of Nitrogen Fixation*; Academic Press: London, 1980.

¹⁶¹ Weidmann, B.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 2451.

(LXXIII), alcoxi-derivados (LXXIV), dialquilamino-derivados (LXXV), derivados mixtos (LXXVI, LXXVII) y derivados organometálicos (LXXVIII) (figura XXIV).

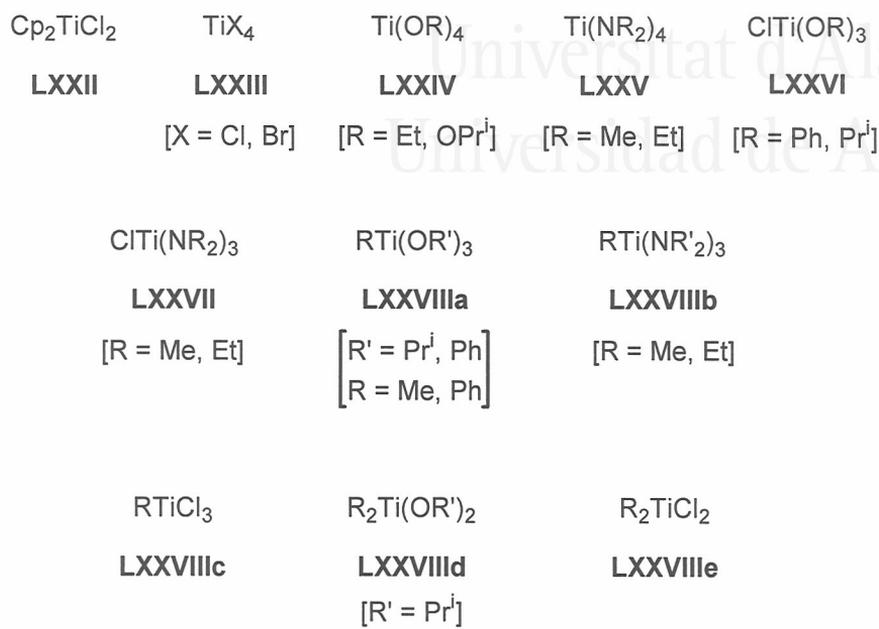


Figura XXIV

Muchos de estos reactivos son comercialmente asequibles o en cualquier caso su preparación es bastante sencilla. Es importante remarcar el hecho de que estos sistemas intercambian fácilmente sus grupos OR en condiciones de reacción adecuadas (figura XXV), bien a partir del medio de reacción (disolvente) o por intercambio con otro sistema similar.

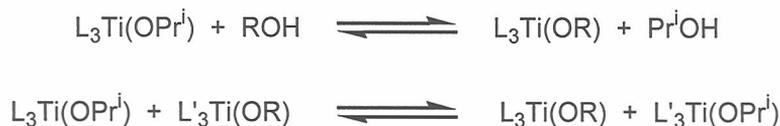


Figura XXV

La preparación de compuestos organometálicos de titanio se realiza generalmente a partir del $\text{CITi}(\text{OPr}^i)_3$ (especie del tipo LXXVI). Este reactivo,

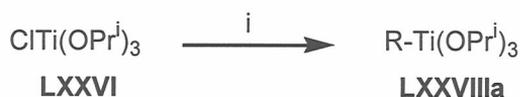
aunque comercialmente asequible también se puede sintetizar de forma muy sencilla por un proceso de comproporciónación (esquema XXXV).^{157a, 162}



Esquema XXXV. *Reactivos:* (i) hexano, 0 a 20°C.

Otros clorotrioxititanios se pueden preparar de la misma manera, o bien a partir de triisopropoxi-derivados por intercambio de los grupos OR en presencia del alcohol correspondiente.^{157a, 163}

La reacción del compuesto $\text{CITi}(\text{OPr}^i)_3$ con un organolítico o un reactivo de Grignard da lugar rápidamente a la formación del compuesto de titanio (**LXXVIIIa**) correspondiente, que se puede aislar o bien utilizar *in situ*. La reacción de intercambio con el RLi es rápida incluso a temperaturas bajas, y la especie de titanio que se genera presenta bastante estabilidad (esquema XXXVI).



Esquema XXXVI. *Reactivos:* (i) RLi, Et₂O.

Sistemas del tipo **LXXVIII** se han preparado con distintos organolíticos y reactivos de Grignard, recogándose en la bibliografía varios ejemplos: [R = Me,¹⁶⁴ Et,¹⁶⁵ *n*-Bu,¹⁶⁶ *i*-Pr,¹⁶⁷ Ph,¹⁶⁴ C₆F₅,¹⁶⁵ (Me₃Si)₃C,¹⁶⁶ PhSCH₂,¹⁶⁶ *o*-FC₆H₄,¹⁶⁶ ditiano,¹⁶⁶

^{157a} Seebach, D.; Weidmann, B.; Widler, L. *Modern Synthetic Methods*; Ed.: Scheffold, R.; Salle: Frankfurt, vol. 3 pp.217, **1983**.

¹⁶² Reetz, M.T.; Steinbach, R.; Kessler, K. *Angew. Chem. Suppl.* **1982**, 1899.

¹⁶³ Widler, L.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 1085.

¹⁶⁴ (a) Weidmann, B.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1980**, 63, 2451. (b) Reetz, M.T.; Steinbach, R.; Westermann, J.; Peter, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1980**, 19,1011.

¹⁶⁵ Reetz, M.T. *Top. Curr. Chem.* **1982**, 106, 1.

¹⁶⁶ Weidmann, B.; Widler, L.; Olivero, A.G.; Maycock, Ch.D.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1981**, 64, 357.

¹⁶⁷ Weidmann, B. Disertación ETH Zürich N° 7203, **1982**.

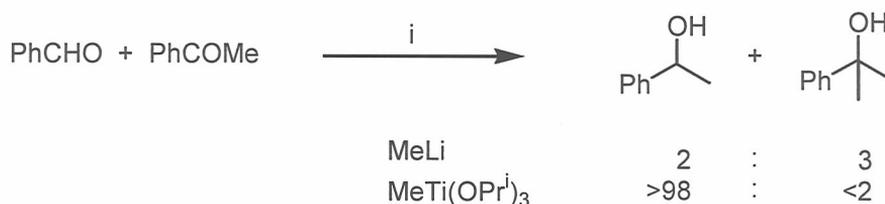
NCCH_2 ,¹⁶⁸ $\text{PhC}\equiv\text{C}$,¹⁶⁸ $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$ ¹⁶⁹]. De forma análoga se podrían preparar derivados organometálicos con sustituyentes amina en el titanio por reacción de compuestos del tipo LXXVII con organometálicos de litio y magnesio. La reactividad y la estabilidad de los distintos reactivos se ve afectada como se muestra en la figura XXVI. La estabilidad disminuye en el mismo orden: así, especies del tipo $\text{RTi}(\text{NR}'_2)_3$ son estables incluso a 100°C y los RTiCl_3 son bastante inestables incluso a bajas temperaturas.



Figura XXVI

1.4.2. Reactividad frente a compuestos carbonílicos

Una de las aplicaciones más importantes se encuentra en la diferencia que presentan estos reactivos de titanio con los reactivos nucleofílicos más clásicos (RLi y RMgX). La quimioselectividad de reacción con los compuestos de litio y magnesio es muy baja, sin embargo los reactivos de titanio dan preferentemente adición diferenciada entre aldehídos y cetonas o entre cetona y ésteres, lo que se debe a que la reactividad de los sistemas de titanio es menor (menor polaridad del enlace Ti-C ¹⁷⁰). Por ejemplo, *Seebach* ya observó que no existe selectividad del MeLi frente a una mezcla de PhCHO y PhCOMe y sin embargo el sistema análogo de titanio da preferencialmente reacción con el aldehído¹⁶⁶ (esquema XXXVII).



Esquema XXXVII. Reactivos: MeM , Et_2O .

¹⁶⁶ Weidmann, B.; Widler, L.; Olivero, A.G.; Maycock, Ch.D.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 357.

¹⁶⁸ Ferreri, G.; Caputo, R. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B.M.; Fleming, I., eds. Pergamon Press: Oxford, 1991; vol. 1, p.139.

¹⁶⁹ Reetz, M.T.; Steinbach, R.; Westermann, J.; Peter, R.; Wenderoth, B. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 1441.

¹⁷⁰ Yamamoto, H.; Mori, A. *Kagaku Zokan* **1985**, *105*, 63.

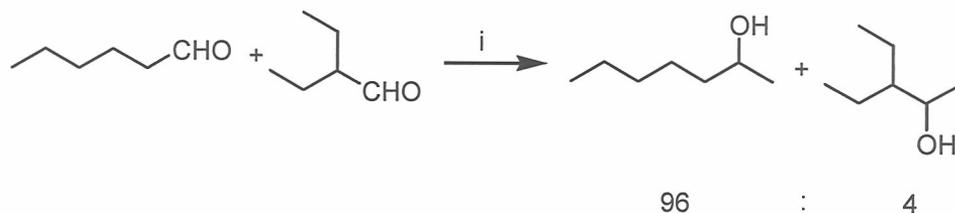
Otros reactivos de titanio presentan el mismo tipo de reactividad, y dan preferentemente la adición al aldehído¹⁶⁸ en comparación con el compuesto organolítico análogo que reacciona con ambos reactivos electrofílicos (esquema XXXVIII).



PhSCH ₂ Li	67	:	33
PhSCH ₂ Ti(OPr ⁱ) ₃	>98	:	2
PhLi	40	:	60
PhTi(OPr ⁱ) ₃	>98	:	2
NCCH ₂ Li	64	:	36
NCCH ₂ Ti(OPr ⁱ) ₃	98	:	2
PhC≡CLi	80	:	20
PhC≡CTi(OPr ⁱ) ₃	>99	:	<1

Esquema XXXVIII. Reactivos: RM, Et₂O.

La reactividad de estos compuestos de titanio también se muestra selectiva con otras parejas de reactivos. Así, por impedimento estérico se puede conseguir una selectividad reaccionando con el sistema carbonílico menos voluminoso¹⁷¹ (esquema XXXIX).



Esquema XXXIX. Reactivos: MeTi(OPrⁱ)₃, Et₂O.

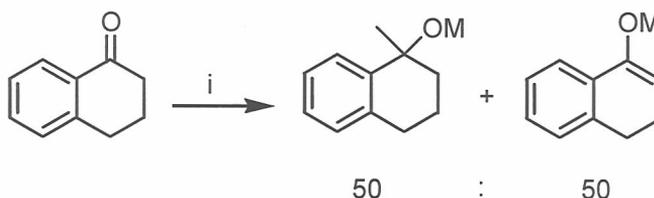
¹⁶⁸ Ferreri, G.; Caputo, R. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B.M.; Fleming, I., eds. Pergamon Press: Oxford, 1991; vol. 1, p.139.

¹⁷¹ Reetz, M. *Chem. Ind. (London)* **1981**, 541.

El reactivo de titanio tolera ciertas funciones presentes en el reactivo electrófilo, como son ésteres, amidas, nitrilos, halógenos.^{164,165}

En algunos casos, la adición de este tipo de reactivos $\text{RTi}(\text{OR}')_3$ a aldehídos y cetonas, discurre con una selectividad diastereofacial dando preferentemente un aducto.¹⁶⁹ Este tipo de reacciones, así como las reacciones enantioselectivas, se ve muy favorecida en el caso de usar sustituyentes OR en el titanio que sean quirales.¹⁷²

Un problema que pueden presentar estos sistemas es debido a la competencia entre nucleofilia y basicidad, así en ciertas cetonas se ha observado que se forma el sistema enolato¹⁶⁵ (esquema XL). El problema se puede solucionar utilizando compuestos de titanio que presenten una mayor reactividad, como los dialquil-titanio,¹⁶⁵ o bien utilizar otro tipo de reactivos como son los derivados de circonio.



Esquema XL. *Reactivos:* $\text{MeTi}(\text{OPr}^i)_3$, Et_2O .

¹⁶⁴ (a) Weidmann, B.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 2451. (b) Reetz, M.T.; Steinbach, R.; Westermann, J.; Peter, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 1011.

¹⁶⁵ Reetz, M.T. *Top. Curr. Chem.* **1982**, *106*, 1.

¹⁶⁹ Reetz, M.T.; Steinbach, R.; Westermann, J.; Peter, R.; Wenderoth, B. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 1441.

¹⁷² Revisión: Weidmann, B.; Seebach, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 31.

2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

2.1. Compuestos organometálicos funcionalizados derivados de cobre

Los reactivos organocúpricos son una parte esencial de la química orgánica sintética. Son muchas las reacciones que se llevan a cabo con este tipo de compuestos: se han utilizado en la preparación de compuestos naturales¹⁷³ así como también tienen una importante aplicación dentro de la industria.⁹⁶

Como ya hemos comentado en los antecedentes de este capítulo, el método más utilizado tradicionalmente para la preparación de estos compuestos es por transmetalación a partir de los correspondientes organometálicos de magnesio o de litio. La preparación de compuestos de cobre funcionalizados presenta limitaciones por este procedimiento debido a la incompatibilidad del grupo funcional con el método de preparación. Sin embargo, en nuestro grupo de trabajo se viene desarrollando una labor de investigación en la preparación de compuestos organolíticos funcionalizados,³² tanto a partir de sustratos halógenados,¹⁷⁴ como no halogenados.^{21,175} El método consiste como ya hemos visto en el capítulo anterior en el uso de litio metal (polvo) activado con una cantidad catalítica de un areno.^{30,78-80}

De acuerdo con todo esto se pensó en preparar compuestos organometálicos funcionalizados derivados de cobre a partir de compuestos organolíticos funcionalizados, generados por el método ya descrito anteriormente (ver capítulo I), y estudiar su reactividad en procesos de adición conjugada (1,4) y de acilación, así como tratar de hacer dimerizaciones de los compuestos organolíticos funcionalizados en presencia de una sal de Cu (II).

²¹ Revisión: Guijarro, D.; Yus, M. *Recent Res. Devel. Org. Chem.* **1998**, *2*, 713.

³⁰ Revisión: Yus, M. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, *25*, 155.

³² Revisión sobre compuestos organolíticos funcionalizados: (a) Nájera, C.; Yus, M. *Trends Org. Chem.* **1991**, *2*, 155. (b) Nájera, C.; Yus, M. *Recent Res. Devel. Org. Chem.* **1997**, *1*, 67.

⁷⁸ Ramón, D.J.; Yus, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 398.

⁷⁹ Revisión: Ramón, D.J.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 225.

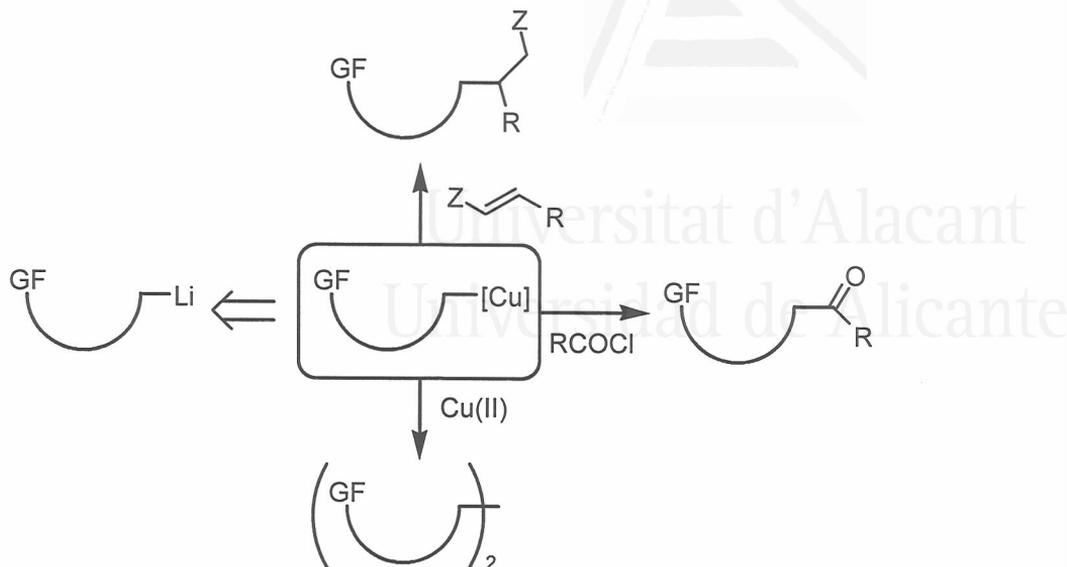
⁸⁰ Para versión con polímero como soporte, ver: (a) Gómez, C.; Ruiz, S.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1397. (b) Gómez, C.; Ruiz, S.; Yus, M. *Tetrahedron* **1999**, *51*, 7017.

⁹⁶ Taylor, R.J.K. *Organocopper Reagents*; Oxford University Press: Oxford, 1994.

¹⁷³ Lipshtuz, B.H.; Sengupta, S. *Org. React.* **1992**, *41*, 135.

¹⁷⁴ Para una publicación reciente de nuestro grupo de trabajo sobre este tema, ver: Ortiz, J.; Guijarro, A.; Yus, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4831.

¹⁷⁵ Para una publicación reciente de nuestro grupo de trabajo sobre este tema, ver: Alonso, E.; Guijarro, D.; Martínez, P.; Ramón, D.J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11027.



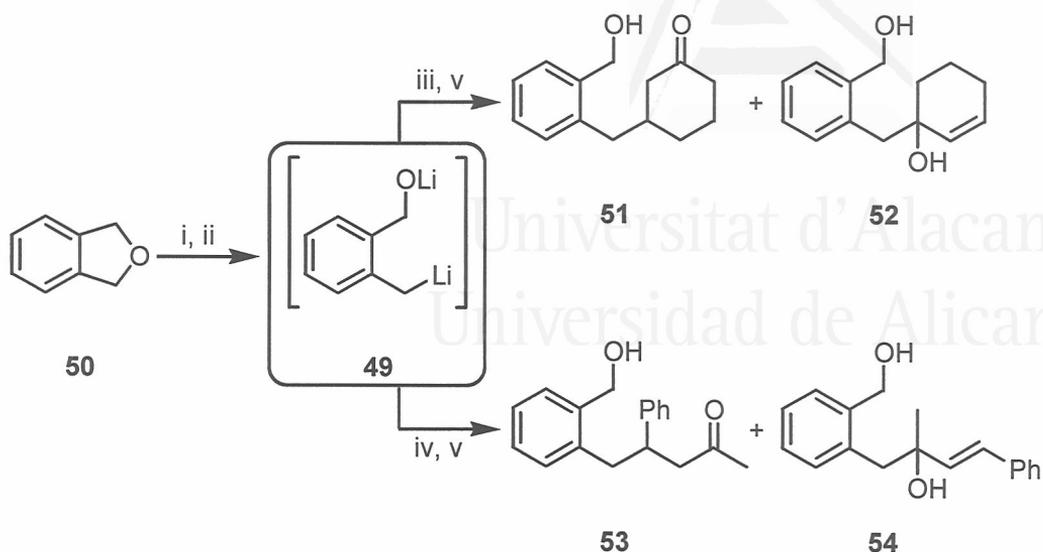
2.1.1. Reacciones de adición conjugada (1,4)

Se comenzó el estudio con el compuesto organolítico **49** que se genera en la apertura del ftalano (**50**)^{71,176} de forma sencilla usando litio (exceso) y una cantidad catalítica de DTBB en THF seco a 0°C (30 min). La suspensión resultante de la reacción de apertura del ftalano se filtró, a fin de eliminar el exceso de litio metal, y se trató en distintas condiciones para estudiar la reacción de adición (1,4) a la 2-ciclohexenona (esquema 17, tabla 11, entradas 1-7).

El CuBr·DMS dio en general peores rendimientos que el CuI, pero en ambos casos se vio que el uso de un aditivo favorece la selección hacia la adición (1,4) en la olefina electrófila, siendo de todos ellos, la hexametilfosforamida (HMPA) la que dio los mejores resultados. La solubilidad de la sal de Cu(I) en THF es baja, de ahí se podría explicar el bajo rendimiento de la reacción cuando se realizó con CuI sin ningún tipo de aditivo (tabla 11, entrada 5). Sin embargo, al adicionar una pequeña cantidad de HMPA la solubilidad aumenta (la disolución toma un color amarillo-verdoso antes de adicionar la disolución del compuesto organolítico generado). También se observó que usar un único equivalente de la sal de cobre (en el caso de CuBr·DMS) dio un rendimiento en el producto esperado inferior al caso de usar 2 equivalentes (tabla 11, entrada 2).

⁷¹ Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3351.

¹⁷⁶ Foubelo, F.; Yus, M. *Rev. Heteroatom Chem.* **1997**, *17*, 73.



Esquema 17. *Reactivos y condiciones:* (i) Li (exc.), DTBB (5% molar), THF, 0°C, 30 min; (ii) filtrado del exceso de litio; (iii) 2-ciclohexenona, sal de Cu(I), aditivo, THF, -78°C; (iv) *trans*-bencilidenacetona, sal de Cu(I), aditivo, THF, -78°C; (v) NH₄Cl (sat.), -78 a 20°C.

Tabla 11. Compuestos de adición-(1,2) frente adición-(1,4)

Entrada	Olefina electrófila	Sal de Cu(I) (eq)	Aditivo	Producto (1,2)		Producto (1,4)	
				No.	Rto. (%) ^a	No.	Rto. (%) ^a
1		CuBr·DMS (2)	---	52	23	51	60
2		CuBr·DMS (1)	---	52	35	51	37
3		CuBr·DMS (2)	DMS	52	10	51	48
4		CuBr·DMS (2)	HMPA	52	8	51	56
5		CuI (2)	---	52	32	51	35
6		CuI (2)	DMPU	52	21	51	60
7		CuI (2)	HMPA	52	---	51	74
8		CuBr·DMS (2)	---	54	35	53	50
9		CuBr·DMS (2)	DMS	54	8	53	49
10		CuI (2)	HMPA	54	---	53	64

^a Rendimiento del compuesto aislado después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo); pureza >93%. ^b En estos casos no se aisló de la columna el compuesto, y la cantidad de producto fue <3% (determinado en el crudo por CGL y ¹H-RMN 300 MHz).

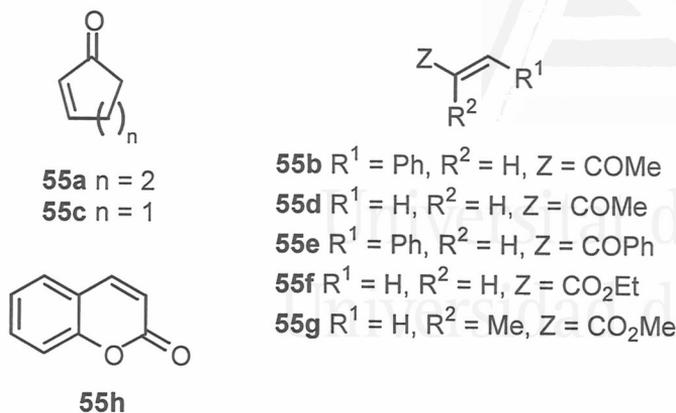
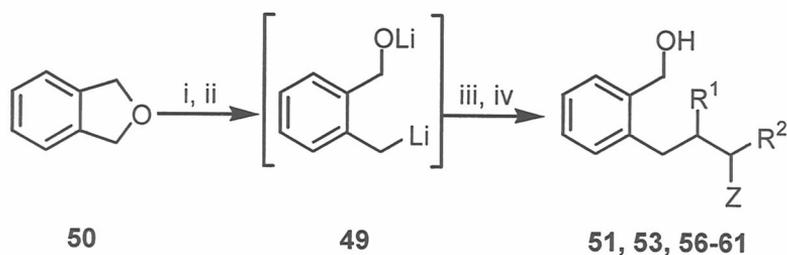


Figura 16

Cuando se usó una olefina electrófila acíclica (*trans*-bencilidenacetona) las condiciones de reacción más favorables fueron también dos equivalentes de CuI [como sal de cobre (I)] y usando HMPA como aditivo a la reacción (esquema 17, tabla 11, entradas 8-10). De esta forma el compuesto organolítico **49**, una vez separado del exceso de litio (filtración), se hizo reaccionar con distintas olefinas electrófilas [2-ciclohexenona (**55a**), *trans*-bencilidenacetona (**55b**), 2-pentenona (**55c**), metil vinil cetona (**55d**), chalcona (**55e**), acrilato de etilo (**55f**), metacrilato de metilo (**55g**) y cumarina (**55h**) (figura 16)] a baja temperatura con una disolución de CuI (2 eq) en THF seco y con HMPA (5 eq) como aditivo. Tras la hidrólisis con una disolución saturada de NH_4Cl y posterior purificación se obtuvieron los correspondientes productos de adición-(1,4) **51**, **53** y **56-61** (esquema 18, tabla 12). En ningún caso el producto de adición-(1,2) dio un rendimiento superior al 4% al llevar a cabo la reacción en estas condiciones.



Esquema 18. *Reactivos y condiciones:* (i) Li (exc.), DTBB (5% molar), THF, 0°C , 30 min; (ii) filtrado del exceso de litio; (iii) olefina (**55a-55h**), 2 CuI, HMPA, -78°C , THF; (iv) NH_4Cl (sat.), -78 a 20°C .

En el caso de los ésteres α,β -insaturados **55e-f**, se pudo mejorar ligeramente el bajo rendimiento de reacción usando como sal de cobre el CuBr·DMS (2 eq) y LiBr (2 eq) como aditivo (tabla 12, entradas 7 y 9). El ensayo con acrilonitrilo y con 1-ciclohexenil *p*-tolil sulfona como electrófilos no dio lugar al producto de adición conjugada bajo las condiciones de reacción estudiadas, recuperándose la olefina electrófila al final de la reacción junto con el producto “reducido” procedente de la apertura del ftalano. Cuando la reacción se lleva en ausencia de la sal de cobre, el compuesto organolítico reacciona dando adición-(1,2), esto se comprobó en la reacción del intermedio organolítico **49** y la 2-ciclohexenona, que tras hidrólisis dio lugar al producto **52** (en un 53%).

Tabla 12. Obtención de los productos de adición conjugada **51, 53, 56-61**

Entrada	Compuesto organolítico	Sal de Cu (I) ^a	Aditivo	Olefina 55	Producto ^b	
					No.	Rto. (%) ^c
1	49	CuI	HMPA	55a	51	74
2	49	CuI	HMPA	55b	53	64
3	49	CuI	HMPA	55c	56	70
4	49	CuI	HMPA	55d	57	51
5	49	CuI	HMPA	55e	58	62
6	49	CuI	HMPA	55f	59	12
7	49	CuBr·DMS	LiBr ^d	55f	59	38
8	49	CuI	HMPA	55g	60	10
9	49	CuBr·DMS	LiBr ^d	55g	60	32
10	49	CuI	HMPA	55h	61	79

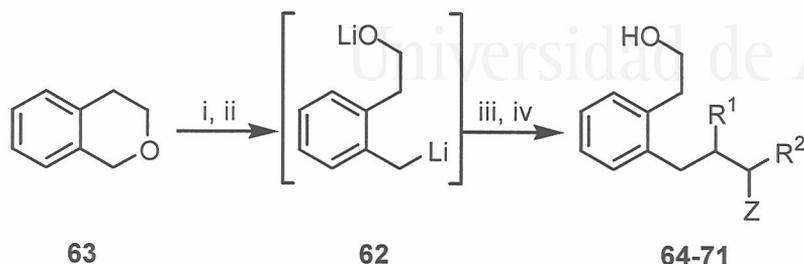
^a Se utilizaron 2 equivalentes de la sal en todos los casos. ^b Todos los compuestos se obtuvieron con una pureza >95% (CGL y/o ¹H-RMN 300 MHz). ^c Rendimiento del producto purificado por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) respecto al ftalano **50**. ^d Se usaron 2 equivalentes.

Al intermedio organolítico **62** que se genera de la apertura reductiva del isocromano (**63**) [utilizando litio (exceso) y una cantidad catalítica de DTBB en THF seco a temperatura ambiente (30 min)]^{176,177} se le hizo reaccionar, previo filtrado para eliminar el exceso de litio metal, en las mismas condiciones descritas para el caso anterior, y con distintas olefinas electrófilas (**55a-h**). Tras la hidrólisis

¹⁷⁶ Foubelo, F.; Yus, M. *Rev. Heteroatom Chem.* **1997**, *17*, 73.

¹⁷⁷ Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3365.

con disolución saturada de NH_4Cl y posterior purificación se obtuvieron los compuestos esperados **64-71** procedente de la adición tipo Michael del organometálico de cobre generado durante el proceso (esquema 19, tabla 13, entradas 1-8).



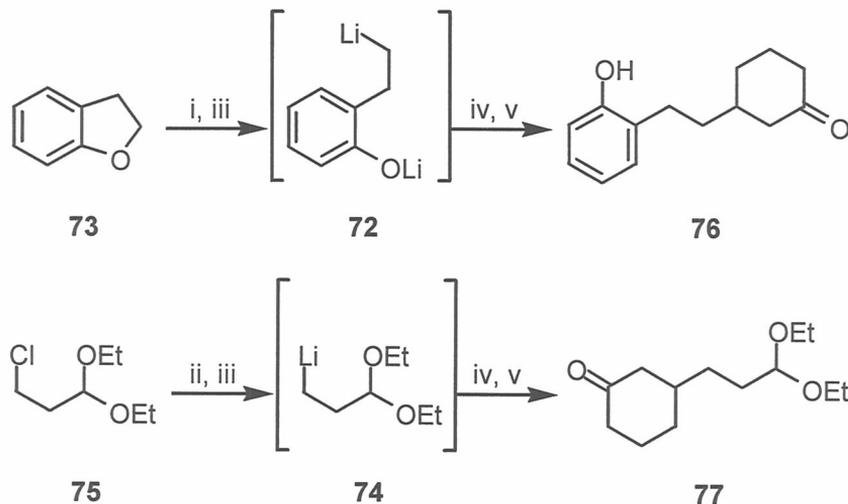
Esquema 19. *Reactivos y condiciones:* (i) Li (exc.), DTBB (5% molar), THF, 20°C, 30 min; (ii) filtrado del exceso de litio; (iii) olefina (**55a-55h**), sal de Cu(I), aditivo, THF, -78°C; (iv) NH_4Cl (sat.), -78 a 20°C.

Tabla 13. Obtención de los compuestos de adición conjugada **64-71**, **76** y **77**

Entrada	Compuesto organolítico	Sal de Cu (I) ^a	Aditivo	Olefina 55	Producto ^b	
					No.	Rto. (%) ^c
1	62	CuI	HMPA	55a	64	69
2	62	CuI	HMPA	55b	65	58
3	62	CuI	HMPA	55c	66	71
4	62	CuI	HMPA	55d	67	45
5	62	CuI	HMPA	55e	68	57
6	62	CuBr·DMS	LiBr ^d	55f	69	33
7	62	CuBr·DMS	LiBr ^d	55g	70	32
8	62	CuI	HMPA	55h	71	76
9	72	CuI	HMPA	55a	76	31
10	74	CuI	HMPA	55a	77	40

^a Se utilizaron 2 equivalentes de la sal en todos los caso. ^b Todos los compuestos se obtuvieron con una pureza >95% (CGL y/o ¹H-RMN 300 MHz). ^c Rendimiento del producto purificado por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) respecto del compuesto de partida correspondiente **63**, **73** ó **75**. ^d Se usaron 2 equivalentes.

A fin de realizar alguna prueba con un carbanión que no fuese bencílico, el compuesto organolítico **72** generado por la apertura reductiva del 2,3-dihidrobencofurano (**73**) [reacción con litio (exceso) y DTBB en cantidades catalíticas en THF seco a temperatura ambiente (2 h)¹⁷⁸ y después de filtrar el exceso de litio] y el compuesto organolítico **74** generado por intercambio cloro-litio a partir del 3-cloro-1,1-dietoxipropano (**75**) [usando naftaleno de litio estequiométrico a baja temperatura en THF seco,^{54a,179} o bien utilizando litio (exceso) y naftaleno (4% molar) en THF seco a -78°C (2 h) y posterior filtración a baja temperatura del exceso de litio^{55,79}] se trataron con CuI (2 eq) en THF, con HMPA (como aditivo) a baja temperatura en presencia de la 2-ciclohexenona (**55a**). Tras la hidrólisis (NH₄Cl, disolución saturada) se aislaron los productos esperados **76** y **77** (esquema 20, tabla 13, entradas 9 y 10).



Esquema 20. *Reactivos y condiciones:* (i) Li (exc.), DTBB (5% molar), THF, 20°C, 2 h; (ii) Li (exc.), C₁₀H₈ (4% molar), THF, -78°C, 2 h; (iii) filtrado del exceso de litio; (iv) 2-ciclohexenona (**55a**), 2 CuI, THF, HMPA, -78°C, 45 min; (v) NH₄Cl (sat.), -78 a 20°C.

^{54a} Barluenga, J.; Rubiera, C.; Fernández, J.R.; Yus, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 3113.

⁵⁵ Alonso, E.; Ramón, D.J.; Yus, M. *An. Quím. Int. Ed.* **1998**, 94, 56.

⁷⁹ Ramón, D.J.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 225.

¹⁷⁸ Bachki, A.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7759.

¹⁷⁹ Barluenga, J.; Rubiera, C.; Fernández, J.R.; Yus, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 425.

función alcohol aparecía esterificada, aislándose una pequeña cantidad del producto carbonílico **78** (tabla 14, entrada 2, nota al pie c).

Tabla 14. Obtención de las cetonas **78-81**

Entrada	Compuesto organolítico	Sal de Cu(I) (eq)	Aditivo	Producto ^a		
				R	No.	Rto. (%) ^b
1	62	CuI (2)	HMPA	Bu ^t	78	65
2	62	CuBr·DMS (2)	LiBr ^d	Bu ^t	78	50(13) ^c
3	62	CuBr·DMS (1)	LiBr ^d	Bu ^t	78	35
4	62	CuI (2)	HMPA	Ph	79	42
5	49	CuI (2)	HMPA	Bu ^t	80	60
6	49	CuI (2)	HMPA	Ph	81	45

^a Todos los compuestos se obtuvieron con una pureza >94% (CGL y/o ¹H-RMN 300 MHz).

^b Rendimiento del producto purificado por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) respecto del compuesto de partida correspondiente **63** ó **50**. ^c Reacción llevada a cabo con 1'1 equivalentes del cloruro de pivaloflo. ^d Se usaron 2 equivalentes de LiBr.

2.1.3. Reacciones de dimerización

En la última parte de este estudio se realizaron reacciones de dimerización de distintos intermedios organolíticos funcionalizados (figura 17). Así, los intermedios organolíticos **49** (procedente de la apertura reductiva del ftalano),^{71,176} **62** (por apertura del isocromano),^{176,177} **72** (a partir del 2,3-dihidrobencofurano),¹⁷⁸ **74** (por intercambio cloro-litio a partir del 3-cloro-1,1-dietoxipropano)^{55,79} y **82** (generado a partir del 4-cloro-1-butanol por reacción de intercambio cloro-litio con naftalenuro de litio estequiométrico previa desprotonación del alcohol con *n*-butillitio)¹⁸² se hicieron reaccionar con CuCl₂ (1 eq) a baja temperatura (-78°C) en THF seco durante 45 min. Tras la hidrólisis con disolución saturada de NH₄Cl se aislaron los dímeros correspondientes **83-87** (esquema 22, tabla 15). Al utilizar un mayor cantidad de la sal de cobre (II) (1'5 eq), el rendimiento disminuyó (tabla 15, entrada

⁵⁵ Alonso, E.; Ramón, D.J.; Yus, M. *An. Quím. Int. Ed.* **1998**, *94*, 56.

⁷¹ Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3351.

⁷⁹ Ramón, D.J.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 225.

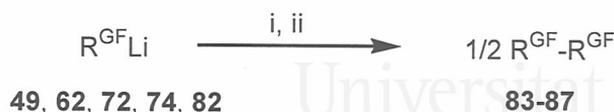
¹⁷⁶ Foubelo, F.; Yus, M. *Rev. Heteroatom Chem.* **1997**, *17*, 73.

¹⁷⁷ Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3365.

¹⁷⁸ Bachki, A.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7759.

¹⁸² Barluenga, J.; Fernández, J.R.; Flórez, J.; Yus, M. *Synthesis* **1983**, 736.

2). De la misma forma, el rendimiento del producto de dimerización también fue menor al utilizar un codisolvente como la DMF en la reacción.¹³²



Esquema 22. *Reactivos y condiciones:* (i) CuCl_2 , THF, -78°C , 45 min; (ii) NH_4Cl (sat.), -78 a 20°C .

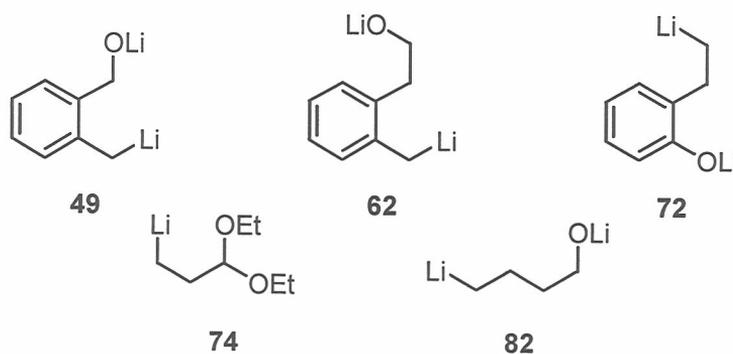


Figura 17

Tabla 15. Obtención de los dímeros **83-87**

Entrada	Compuesto organolítico	Eq de CuCl_2	Producto ^a	
			No.	Rto. (%) ^b
1	49	1	83	63
2	49	1'5	83	37
3	49	1 ^c	83	20
4	62	1	84	59
5	72	1	85	53
6	74	1	86	72
7	82	1	87	33

^a Todos los compuestos se obtuvieron con una pureza $>93\%$ (CGL y/o $^1\text{H-RMN}$ 300 MHz). ^b Rendimiento del compuesto aislado por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) basado en el precursor del compuesto organolítico correspondiente. ^c Se usó DMF como codisolvente de la reacción.

¹³² Para uso de DMF como codisolvente en dimerizaciones de enolatos de cetona con CuCl_2 , ver: (a) Ito, Y.; Konoike, T.; Saegusa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2912. (b) Ito, Y.; Konoike, T.; Harada, T.; Saegusa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1487.

Desde un punto de vista mecanístico,⁹⁶ en las reacciones estudiadas en los apartados anteriores, se pueden involucrar especies del tipo $R^{GF}Cu$ ó $(R^{GF})_2Cu$, aunque tampoco se pueden descartar la posibilidad de que la reacción transcurra a través de procesos radicalarios, sobre todo en el caso de las dimerizaciones.

En este apartado podemos concluir que se han preparado *in situ* reactivos organometálicos derivados de cobre funcionalizados, a partir de los precursores organolíticos preparados de forma sencilla. Estos compuestos han dado lugar a reacciones de adición conjugada con olefinas electrófilas, así como reacciones de acilación originando cetonas. También se ha conseguido dimerización de intermedios organolíticos por medio de una sal de cobre(II).

2.2. Compuestos organometálicos funcionalizados derivados de zinc

Como hemos visto, los compuestos organozíncicos, al igual que los de cobre, se pueden preparar a partir de los correspondientes reactivos de Grignard o intermedios organolíticos. La transmetalación litio-zinc se ha utilizado frecuentemente en la preparación, por ejemplo: de derivados de etilo,¹⁸³ de butilo,¹⁸⁴ 2- y 7-norbornilo,¹⁸⁵ también se han preparado bastantes compuestos diorganozíncicos que contenían silicio, por transmetalación litio-zinc.

Así, se pensó en la posibilidad de realizar un estudio similar al anterior¹⁸⁶ pero a través de una transmetalación litio-zinc (en lugar de litio-cobre) en compuestos organolíticos funcionalizados, y probar su reactividad en adiciones conjugadas con distintas olefinas electrófilas.

El compuesto organolítico **49** generado a partir del ftalano (**50**) como se describió en el apartado anterior^{71,176} se transvasó (previa eliminación del exceso de litio por filtración) sobre una disolución de $ZnBr_2$ (2 eq) en THF seco y a baja temperatura ($-78^\circ C$), en presencia de distintas olefinas electrófilas (1'2 eq) [2-ciclohexenona (**55a**), *trans*-bencilidenacetona (**55b**), 2-ciclopentenona (**55c**), metil

⁷¹ Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3351.

⁹⁶ Taylor, R.J.K. *Organocopper Reagents*; Ed., Oxford University Press: Oxford, 1994.

¹⁷⁶ Foubelo, F.; Yus, M. *Rev. Heteroatom Chem.* **1997**, *17*, 73.

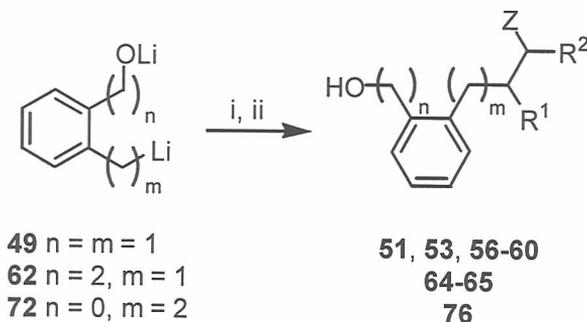
¹⁸³ King, A.O.; Negishi, E.-i. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 358.

¹⁸⁴ (a) Arai, M.; Kawasuji, T.; Nakamura, E.-i. *Chem. Lett.* **1993**, 357. (b) Hyuga, S.; Chiba, Y.; Yamashina, N.; Hara, S.; Suzuki, A. *Chem. Lett.* **1987**, 1757.

¹⁸⁵ Thiele, K.H.; Dimitrov, V.; Thielemann, J.; Brueser, W.; Schunke, W.Z. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1981**, *483*, 145; CA 96:162882y, **1982**.

¹⁸⁶ Un estudio más extenso sobre este tema se ha realizado de forma paralela al trabajo que se recoge en la presente memoria: Tesis de Licenciatura de Joaquín Gomis Soler.

vinil cetona (**55d**), chalcona (**55e**), acrilato de etilo (**55f**), metacrilato de metilo (**55g**) y tras la hidrólisis con disolución saturada de NH_4Cl se aislaron los correspondientes productos **51**, **53**, **56-60** procedentes de una adición conjugada (esquema 23, tabla 16). Si la reacción se lleva a temperaturas más elevadas (0°C), el rendimiento disminuye (prueba realizada con la olefina **55a**, tabla 16, entrada 1, nota a pie c).



Esquema 23. *Reactivos y condiciones:* (i) 2ZnBr_2 , olefina (**55a-55g**) THF, -78°C , 25 min; (ii) NH_4Cl (sat.), -78 a 20°C .

De la misma manera, el compuesto organolítico **62** procedente de la apertura reductiva del isocromano (con litio-DTBB, como se vio en el apartado anterior)^{176,177} se le hizo reaccionar en las condiciones descritas anteriormente con las olefinas **55a-b**, aislándose tras la hidrólisis los compuestos **64-65**, como en el caso anterior (esquema 23, tabla 16, entradas 8 y 9). Igualmente, el intermedio organolítico **72** procedente de la apertura reductiva del 2,3-dihidroxibenzofurano (con litio-DTBB)¹⁷⁸ también se hizo reaccionar, tras filtración para eliminar el exceso de litio, en las condiciones descritas con la olefina **55a**, dando lugar tras hidrólisis al producto de adición esperado **76** (esquema 23, tabla 16, entrada 10).

¹⁷⁶ Foubelo, F.; Yus, M. *Rev. Heteroatom Chem.* **1997**, *17*, 73.

¹⁷⁷ Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3365.

¹⁷⁸ Bachki, A.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7759.

Tabla 16. Obtención de productos de adición conjugada usando ZnBr₂

Entrada	Compuesto organolítico	Olefina 55	Producto ^a						
			No.	n	m	R ²	R ¹	Z	Rto. (%) ^b
1	49	55a	51	1	1	H	(CH ₂) ₃ CO		74(52) ^c
2	49	55b	53	1	1	H	Ph	COMe	50
3	49	55c	56	1	1	H	(CH ₂) ₂ CO		70
4	49	55d	57	1	1	H	H	COMe	51
5	49	55e	58	1	1	H	Ph	COPh	62
6	49	55f	59	1	1	H	H	CO ₂ Et	35
7	49	55g	60	1	1	Me	H	CO ₂ Me	28
8	62	55a	64	2	1	H	(CH ₂) ₃ CO		72
9	62	55b	65	2	1	H	Ph	COMe	56
10	72	55a	76	0	2	H	(CH ₂) ₃ CO		43

^a Todos los compuestos se obtuvieron con una pureza >93% (CGL y/o ¹H-RMN 300 MHz).

^b Rendimiento del compuesto aislado por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) basado en el precursor del compuesto organolítico correspondiente. ^c Rendimiento para la reacción llevada a cabo a 0°C.

Como conclusión, en este apartado se han realizado adiciones conjugadas de intermedios organolíticos a olefinas electrófilas en presencia de una sal de zinc.

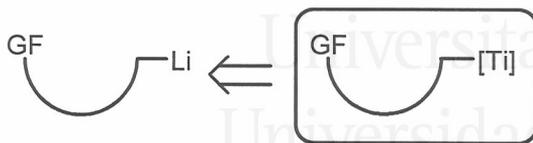
2.3. Compuestos organometálicos funcionalizados derivados de titanio

Como se ha comentado en la introducción, una de las cualidades de los compuestos de titanio frente a otro tipo de reactivos metálicos (como los organolíticos y los reactivos de Grignard) es la selectividad que presenta en determinadas reacciones como las adiciones nucleófilas a compuestos carbonílicos.¹⁶¹

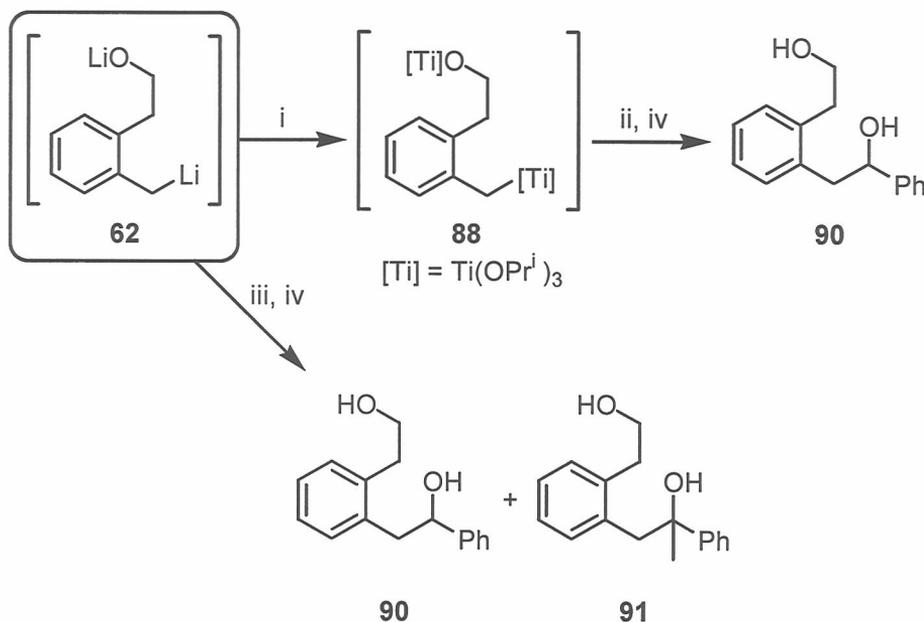
Por otra parte, la preparación de este tipo de compuestos no es nada complicada y por lo general se generan *in situ* antes de su uso, a partir de los correspondientes organolíticos o reactivos de Grignard. En los apartados anteriores se ha estudiado la preparación de intermedios organolíticos funcionalizados como precursores de distintos organometálicos, con lo que se pensó en tratar de preparar

¹⁶¹ Weidmann, B.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 2451.

los derivados de titanio correspondientes a partir de compuestos organolíticos funcionalizados y probar su selectividad frente a mezclas de reactivos electrófilos.



El compuesto organolítico **62** (que se prepara por apertura reductiva del isocromano, usando litio en exceso y una cantidad catalítica de DTBB)¹⁷⁷ una vez separado del exceso de litio por filtración, se hizo reaccionar con clorotriisopropóxido de titanio (**89**) [(PrⁱO)₃TiCl, 2 eq] en THF seco durante 30 min y a la mezcla resultante se le adicionó una disolución equimolecular de PhCHO y PhCOMe (1'1 eq de cada electrófilo), en 1 h a temperatura ambiente la reacción ya había finalizado, y el único electrófilo que se incorporó fue el PhCHO (esquema 24, tabla 17).



Esquema 24. *Reactivos y condiciones:* (i) 2 (PrⁱO)₃TiCl, THF, -60 a 20°C; (ii) PhCHO, PhCOMe, THF, 0 a 20°C; (iii) PhCHO, PhCOMe, THF, -78°C; (iv) HCl (1 M).

¹⁷⁷ Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3365.

Cuando la reacción se hizo a baja temperatura, el tiempo de reacción necesario para que el rendimiento final fuese comparable fue mucho mayor, aunque siguió dando como único producto, la adición a benzaldehído (tabla 17, entradas 2 y 3). Cuando la reacción se realizó con el organolítico **62** directamente, se obtuvo una mezcla (aproximadamente 1:1) de los dos posibles productos de reacción (esquema 24, tabla 17, entrada 4).

Tabla 17. Obtención selectiva del compuesto **90** a partir del organolítico **62**

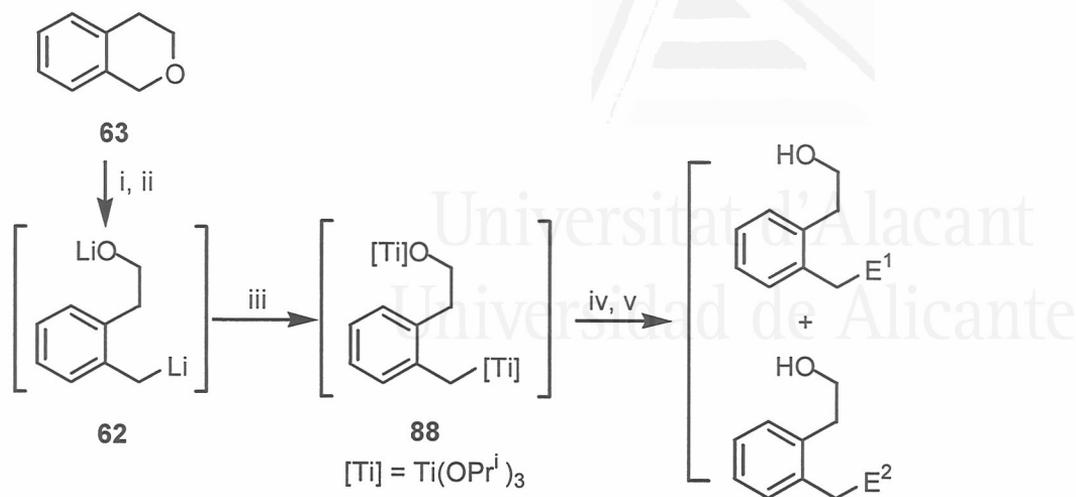
Entrada	(E ⁺) ¹	(E ⁺) ²	T (°C)	t (h)	eq	Productos ^a			
						89	No.	Rto. (%) ^b	No.
1	PhCHO	PhCOMe	20	1	2	90	60	91	--- ^c
2	PhCHO	PhCOMe	-78	1	2	90	10	91	--- ^c
3	PhCHO	PhCOMe	-78	12	2	90	57	91	--- ^c
4	PhCHO	PhCOMe	-78	1	---	90	42	91	41

^a Todos los productos se aislaron con una pureza >93% (CGL y/o ¹H-RMN 300 MHz). ^b Rendimiento después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) basado en el precursor **63** del compuesto organolítico **62**. ^c En estos casos el compuesto **91** no se detectó en el crudo.

El compuesto de titanio que se genera después de añadir el clorotriisopropóxido de titanio (**89**) al intermedio organolítico **62** (generado a partir del isocromano, **63**), se dejó reaccionar con distintas mezclas equimolares de distintos compuestos carbonílicos [(benzaldehído, acetofenona), (benzaldehído, 3-fenilpropanal), (benzaldehído, *o*-anisaldehído), (ciclohexanona, 3-pentanona), (2,2-dimetilpropanal, hexanal), (hexanal, 6-undecanona), (benzaldehído, benzofenona)], encontrándose en todos los casos (excepto en el caso de las dos cetonas, ciclohexanona y 3-pentanona) una selectividad hacia uno de los compuestos carbonílicos (esquema 25, tabla 18, figura 18).

Cuando al compuesto organolítico (**62**) se le hizo reaccionar con una mezcla equimolar de electrófilos, en todos los casos después de 1 hora de reacción a -78°C (como se recoge en la bibliografía, para un electrófilo cualquiera)¹⁷⁷ se hidrolizó y se obtuvo una mezcla de los dos productos de adición del intermedio organolítico con cada uno de los electrófilos [la mezcla de productos estuvo en una relación entre (2:1) y (1:1)] (tabla 18, figura 18).

¹⁷⁷ Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3365.



Esquema 25. *Reactivos y condiciones:* (i) Li (exceso), DTBB (5% molar), THF, 20°C, 30 min; (ii) filtrado del exceso de litio; (iii) 2 (PrⁱO)₃TiCl, THF, -60 a 20°C, 30 min; (iv) [(E⁺)¹], [(E⁺)²], THF, 0 a 20°C, 1 h; (v) HCl (1 M), 0°C.

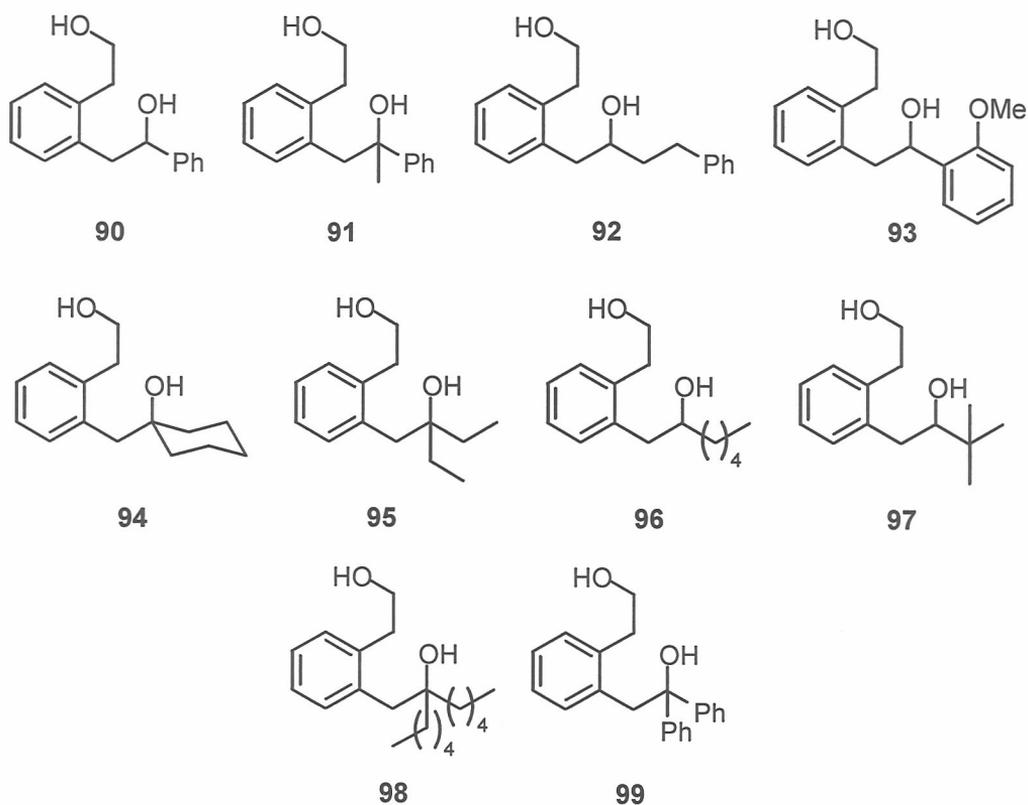


Figura 18

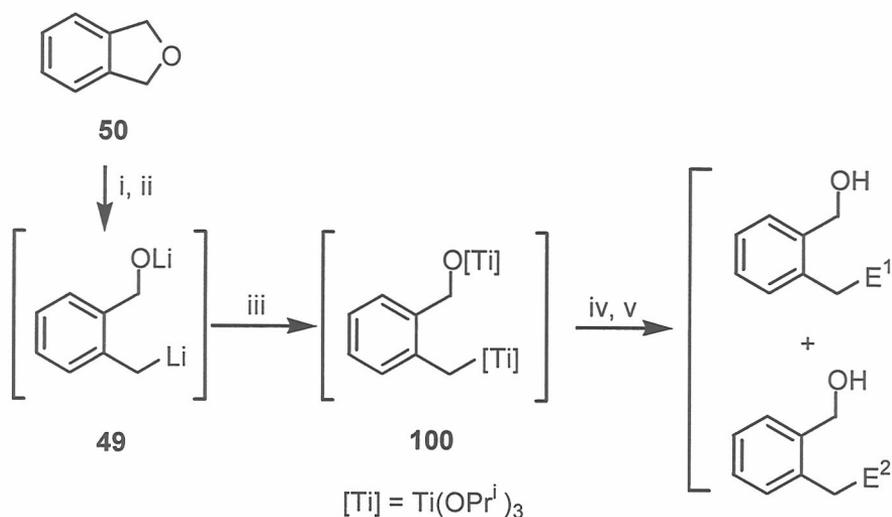
Tabla 18. Adición quimioselectiva del intermedio **62** a compuestos carbonílicos promovida por titanio

Entrada	(E ⁺) ¹	(E ⁺) ²	eq	Productos ^a			
				No.	Rto. (%) ^b	No.	Rto. (%) ^b
1	PhCHO	PhCOMe	2	90	60	91	--- ^c
2	PhCHO	PhCOMe	---	90	42	91	41
3	Ph(CH ₂) ₂ CHO	PhCHO	2	92	49	90	6
4	Ph(CH ₂) ₂ CHO	PhCHO	---	92	41	90	42
5	PhCHO	<i>o</i> -MeOC ₆ H ₄ CHO	2	90	42	93	<1
6	PhCHO	<i>o</i> -MeOC ₆ H ₄ CHO	---	90	45	93	38
7	Et ₂ CO	(CH ₂) ₅ CO	2	95	<5	94	<5
8	Et ₂ CO	(CH ₂) ₅ CO	---	95	40	94	22
9	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ CHO	Bu ^t CHO	2	96	43	97	<2
10	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ CHO	Bu ^t CHO	---	96	25	97	43
11	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ CHO	(<i>n</i> -C ₅ H ₁₁) ₂ CO	2	96	47	98	---
12	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ CHO	(<i>n</i> -C ₅ H ₁₁) ₂ CO	---	96	35	98	51
13	PhCHO	Ph ₂ CO	2	90	57	99	---
14	PhCHO	Ph ₂ CO	1	90	26	99	10
15	PhCHO	Ph ₂ CO	---	90	42	99	48

^a Todos los productos se aislaron con una pureza >93% (CGL y/o ¹H-RMN 300 MHz). ^b Rendimiento después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) basado en el precursor **63** del compuesto organolítico **62**. ^c En estos casos el compuesto no se detectó en el crudo.

Se observó una selectividad en la reacción siempre hacia la especie carbonílica más reactiva [comparar, por ejemplo, los casos de aldehídos frente a cetonas: PhCHO y PhCOMe (tabla 18, entradas 1 y 2), *n*-hexanal y 6-undecanona (tabla 18, entradas 11 y 12) o PhCHO y Ph₂CO (tabla 18, entradas 13 y 15)] o bien aquella que presentaba menos impedimentos estéricos para la aproximación del organometálico [por ejemplo: el *n*-hexanal y el 2,2-dimetilpropanal (tabla 18, entradas 9 y 10) o el 3-fenilpropanal y el PhCHO (tabla 18, entradas 3 y 4)]. La mezcla de cetonas (ciclohexanona y 3-pentanona) en presencia del compuesto de titanio, no dieron prácticamente reacción alguna en las condiciones que se aplicaron. También en el caso del benzaldehído y la benzofenona se vió que al utilizar un único equivalente del clortriisopropóxido de titanio se encontró una selectividad hacia el aldehído, pero aparecía algo de producto de adición a la cetona (tabla 18, entrada 14).

Se repitió el mismo tipo de proceso con el intermedio organolítico **49** (procedente de la apertura del ftalano, en las condiciones que ya hemos visto anteriormente de litio en exceso y una cantidad catalítica de un areno).^{71,176} De nuevo, el organolítico separado del exceso de litio, se trató con una disolución de clortriisopropóxido de titanio (2 eq) en THF seco y tras 30 min de reacción a temperatura ambiente, la mezcla se llevó a un baño a 0°C y se adicionó una mezcla de los compuestos carbonílicos [(benzaldehído, acetofenona), (benzaldehído, 3-fenilpropanal), (benzaldehído, *o*-anisaldehído), (ciclohexanona, 3-pentanona), (2,2-dimetilpropanal, hexanal), (hexanal, 6-undecanona)], encontrándose de nuevo una gran selectividad hacia uno de los compuestos carbonílicos (esquema 26, tabla 19, figura 19).



Esquema 26. *Reactivos y condiciones:* (i) Li (exceso), DTBB (5% molar), THF, 0°C, 30 min; (ii) filtrado del exceso de litio; (iii) 2 (PrⁱO)₃TiCl, THF, -60 a 20°C, 30 min; (iv) [(E⁺)¹, (E⁺)²], THF, 0 a 20°C, 1 h; (v) HCl (1 M), 0°C.

De igual forma que en el caso del isocromano, también se trató una disolución del organolítico con las distintas mezclas de compuestos carbonílicos y nuevamente tras la hidrólisis, se obtuvieron mezclas de las correspondientes adiciones a los dos electrófilos en proporciones que estuvieron siempre entre (2:1) y (1:1) (tabla 19, figura 19).

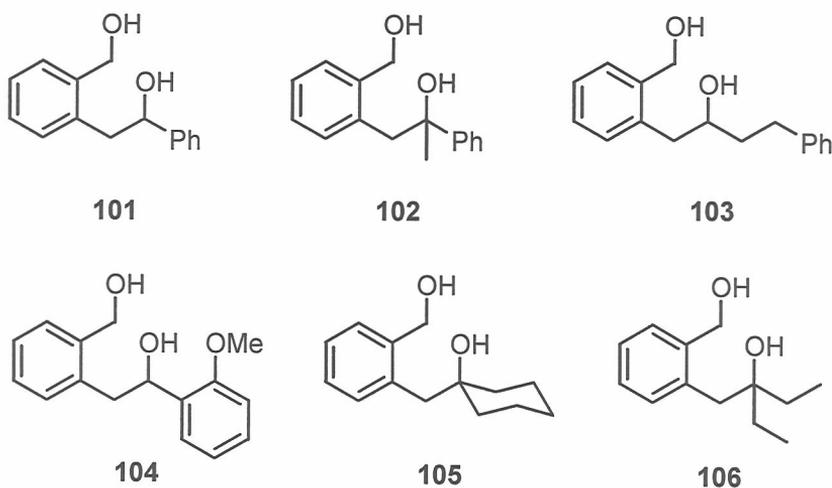
⁷¹ Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3351.

¹⁷⁶ Foubelo, F.; Yus, M. *Rev. Heteroatom Chem.* **1997**, *17*, 73.

Tabla 19. Adición quimioselectiva del intermedio **49** a compuestos carbonílicos promovida por titanio

Entrada	(E ⁺) ¹	(E ⁺) ²	eq	Productos ^a			
				No.	Rto. (%) ^b	No.	Rto. (%) ^b
1	PhCHO	PhCOMe	2	101	62	102	--- ^c
2	PhCHO	PhCOMe	---	101	40	102	53
3	Ph(CH ₂) ₂ CHO	PhCHO	2	103	62	101	8
4	Ph(CH ₂) ₂ CHO	PhCHO	---	103	39	101	51
5	PhCHO	<i>o</i> -MeOC ₆ H ₄ CHO	2	101	50	104	10
6	PhCHO	<i>o</i> -MeOC ₆ H ₄ CHO	---	101	45	104	42
7	Et ₂ CO	(CH ₂) ₅ CO	2	106	<5	105	<5
8	Et ₂ CO	(CH ₂) ₅ CO	---	106	40	105	31
9	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ CHO	Bu ^t CHO	2	107	38	108	<2
10	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ CHO	Bu ^t CHO	---	107	27	108	45
11	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ CHO	(<i>n</i> -C ₅ H ₁₁) ₂ CO	2	107	52	109	---
12	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ CHO	(<i>n</i> -C ₅ H ₁₁) ₂ CO	---	107	32	109	46

^a Todos los productos se aislaron con una pureza >93% (CGL y/o ¹H-RMN 300 MHz). ^b Rendimiento después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) basado en el precursor **50** del compuesto organolítico **49**. ^c En estos casos el compuesto no se detectó en el crudo.

**Figura 19**

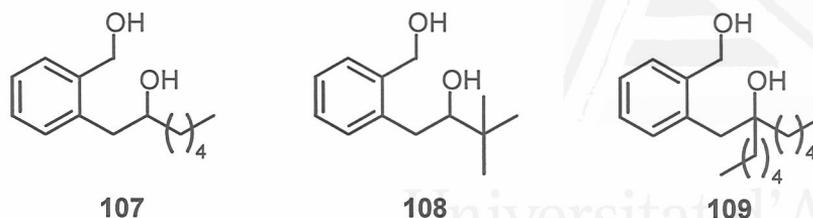


Figura 19 (cont.)

De nuevo se pueden observar las mismas tendencias que se comentaron en el caso del organometálico de titanio derivado del isocromano (tabla 18).

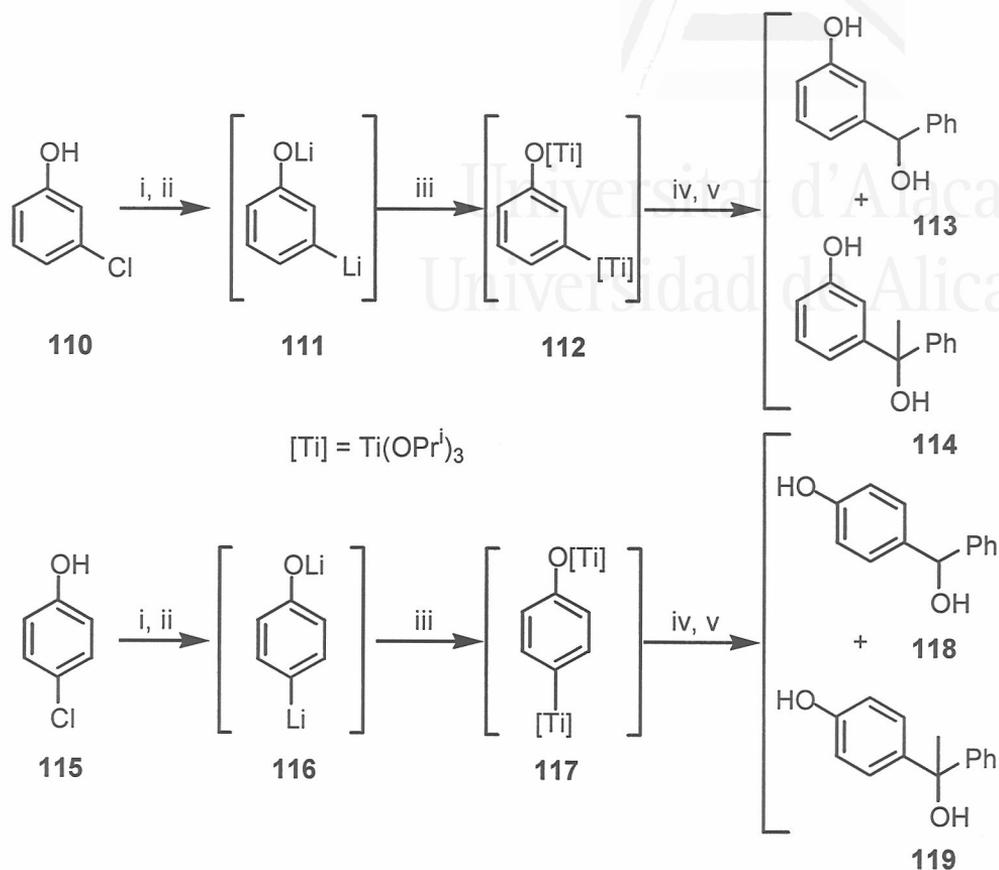
Para finalizar este trabajo, se estudió la reacción partiendo de los organolíticos que se generan por intercambio cloro-litio en el *m*-clorofenol (**110**) y *p*-clorofenol (**115**).¹⁸⁷ Después de preparar el organolítico [como se describe en la bibliografía: por tratamiento con *n*-butil-litio, a baja temperatura, para generar el alcóxido y posterior reacción con litio (exceso) y naftaleno (4% molar) a 0°C y durante 1 h en el caso del *m*-clorofenol y 5 h en el caso del *p*-clorofenol] se eliminó el exceso de litio y la disolución resultante se trató con una disolución de clortriisopropóxido de titanio (2 eq) en THF y tras 30 min se adicionó una disolución equimolar de PhCHO y PhCOMe (1'1 eq de cada uno) en THF. Tras una hora de reacción la mezcla se hidrolizó con ácido clorhídrico, observándose una selectividad por el benzaldehído en ambos casos (esquema 27, tabla 20).

Tabla 20. Adición quimioselectiva de los intermedios **111** y **116** a compuestos carbonílicos promovida por titanio

Entrada	Compuesto organolítico	eq		Productos ^a				
		(E ⁺) ¹	(E ⁺) ²	89	No.	Rto. (%) ^b	No.	Rto. (%) ^b
1	111	PhCHO	PhCOMe	2	113	35	114	--- ^c
2	111	PhCHO	PhCOMe	---	113	23	114	30
3	116	PhCHO	PhCOMe	2	118	27	119	--- ^c
4	116	PhCHO	PhCOMe	---	118	18	119	31

^a Todos los productos se aislaron con una pureza >93% (CGL y/o ¹H-RMN 300 MHz). ^b Rendimiento después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) basado en el precursor del compuesto organolítico. ^c En estos casos el compuesto no se detectó en el crudo.

¹⁸⁷ Guijarro, A.; Ramón, D.J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 469.



Esquema 27. *Reactivos y condiciones:* (i) Li (exc.), C₁₀H₈ (4% molar), THF, 0°C; (ii) filtrado del exceso de litio; (iii) 2 (PrⁱO)₃TiCl, THF, -60 a 20°C, 30 min; (iv) [PhCHO, PhCOMe], THF, 0 a 20°C, 1 h; (v) HCl (1 M), 0°C.

En estos casos también se observó una selectividad por parte del intermedio de titanio con la mezcla de electrófilos. El intento de llevar a cabo la reacción con el intermedio organolítico (74) que se genera por intercambio cloro-litio del 3-cloro-1,1-dietoxipropano (75) no dio ningún producto identificable. Se pensó en la posibilidad de una interacción por parte de la especie de titanio con los grupos etoxi presentes en el reactivo de partida dando lugar a reacciones paralelas no deseadas.

Resumiendo, en este apartado se han generado reactivos de triisopropóxido de titanio a partir de organolíticos funcionalizados y se ha comprobado su selectividad frente a distintas mezclas de reactivos carbonílicos.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

**PARTE
EXPERIMENTAL**



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

1. GENERAL

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

Para las mezclas frigoríficas a -78°C se utilizó acetona/nitrógeno líquido, y para las de -20°C , etanol-agua (1:2)/nitrógeno líquido.

1.1. Disolventes y reactivos

Los disolventes empleados en las reacciones que precisaban condiciones anhidras fueron secados antes de su uso. El tetrahidrofurano (THF) y el dietil éter se trataron previamente con sodio hilado, y a continuación se sometieron a reflujo con sodio/benzofenona e hidruro de aluminio y litio, respectivamente; el diclorometano se secó a reflujo con pentóxido de fósforo. Todos ellos se destilaron en atmósfera inerte, de argón o nitrógeno justo antes de su uso. Los demás disolventes empleados (hexano, acetato de etilo, dietil éter, metanol, etanol) fueron del mejor grado comercialmente asequibles.

El sodio se empleó en barras. Los reactivos de partida comercialmente asequibles se adquirieron del mejor grado comercial, y se usaron sin posterior purificación.

El litio se utilizó en polvo (Strem o Aldrich), o se preparó a partir de litio en gránulos (Aldrich) usando un molino de impacto (modelo de IKA: MF10), bajo atmósfera inerte y arrastrando con mezclas de silicona/hexano (3:1). La silicona previamente se calentó a 200°C y presión reducida ($0,1$ Torr) durante 2 horas, y el hexano se trató previamente con sodio y luego se sometió a reflujo con sodio, destilándose inmediatamente antes de su uso. El litio se liberó posteriormente de la silicona con sucesivos lavados con hexano seco.

1.2. Instrumentación

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

Los espectros de infrarrojo se realizaron en un espectrofotómetro Nicolet Impact 400 D-FT. Las muestras se prepararon en película capilar sobre cristales de

cloruro de sodio. Para las muestras sólidas se prepararon las correspondientes pastillas de bromuro de potasio, en una proporción de 1 mg de muestra por cada 150 mg de KBr.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (^1H -RMN) se realizaron en el Servicio de Resonancia Magnética Nuclear de los Servicios Técnicos de Investigación de la Universidad de Alicante con el espectrómetro Bruker AC-300 de 300 MHz, empleando como disolvente cloroformo deuterado (a no ser que se indique otro) y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. A no ser que se especifique lo contrario todos los espectros de resonancia magnética nuclear de protón fueron realizados a 300 MHz. Los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono (^{13}C -RMN) se realizaron en el citado espectrómetro Bruker AC-300 de 75 MHz. Los desplazamientos químicos se expresan en unidades delta (δ), en partes por millón (ppm), y las constantes de acoplamiento (J) en hertzios (Hz). Algunas asignaciones se hicieron en base a experimentos DEPT.

Los análisis de espectrometría de masas (EI-70eV) se efectuaron en un espectrómetro Shimadzu GC/HS QP-5000, introduciendo la muestra por inyección a través de un cromatógrafo de gases, equipado con una columna HP-1 de 12 m de longitud, 0'2 mm de diámetro interno y 0'33 μm de espesor de película de goma de metilsilicona de cadena cruzada, realizándose los estudios en la modalidad de impacto iónico. Los espectros de masas de alta resolución se realizaron en el Servicio de Espectrometría de Masas de los Servicios Técnicos de Investigación de la Universidad de Alicante con un espectrómetro Finningan MAT 955, o bien fueron realizados en los Servicios de Espectroscopía de Masas de la Universidad de Zaragoza.

1.3. Cromatografía

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

La cromatografía en columna se realizó en columnas de vidrio, utilizándose como fase estacionaria gel de sílice Merck 60, con un tamaño de partícula de 0'040-0'063 mm. Ésta se introdujo en la columna previa preparación de una papilla con el eluyente inicial, eluyendo con mezclas de hexano y acetato de etilo o dietil éter de polaridad creciente, a no ser que se especifique otra cosa.

Los cromatogramas de gases se realizaron en un cromatógrafo de gases 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, 0'2 μ l de volumen de muestra, y una velocidad de registro de 5 mm/min; el programa de temperatura seleccionado fue 80°C de temperatura inicial, 3 min de tiempo inicial, velocidad de calentamiento de 15°C/min, y 270°C de temperatura final. La columna utilizada era del tipo WCOT HP-1 de vidrio de sílice, de 12 m de longitud, 0'20 mm y 0'33 mm de diámetros interno y externo respectivamente, siendo la fase estacionaria OV-101, con un espesor de 0'2 μ m.

2. PARTE EXPERIMENTAL DEL CAPÍTULO I

2.1. α -Litioacetato de litio y β -litiopropionato de litio: nueva vía hacia aniones enolato y homoenolato

2.1.1. Generación de α -litioacetato de litio y reactividad con electrófilos: obtención de los β -hidroxiácidos 2

Procedimiento general. Método A (litiación en condiciones Barbier): Sobre una disolución de diisopropilamina (10 mmol, 1'4 ml) en THF seco (7 ml) en atmósfera inerte y en un baño a -78°C se añadió una disolución de *n*-butil-litio (1'6 M en hexano, 10 mmol, 6'25 ml), la disolución tomó un ligero tono amarillo. Tras 5 minutos se añadió gota a gota una disolución del ácido cloroacético (**1**) (5 mmol, 0'48 g) en THF seco (5 ml), la disolución se dejó agitar a esa temperatura (30 min). La mezcla resultante se transvasó vía cánula (teflón) sobre una suspensión de litio en polvo (5 eq, 300 mg), DTBB (5% molar, 130 mg) y el electrófilo correspondiente (6 mmol) en THF seco (8 ml) y a baja temperatura (-78°C). La reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 h tras lo cual se hidrolizó (H₂O, 15 ml), dejando subir la temperatura del baño. La mezcla de reacción se extrajo con NaOH (1 M, 5x8 ml), la fase acuosa resultante se llevó a pH ácido con HCl (3 M) en un baño a 0°C, y luego se extrajo con Et₂O (5x8 ml). Se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida (15-18 Torr). El producto **2** se purificó por cromatografía en columna [soporte sólido de gel de sílice neutra (pH \cong 6-7), mezclas de hexano/acetato de etilo].

Método B (litiación realizada por etapas): Sobre una disolución de diisopropilamina (4 mmol, 0'57 ml) en THF seco (3 ml) en atmósfera inerte y en un baño a -78°C se añadió una disolución de *n*-butil-litio (1'6 M en hexano, 4 mmol, 2'5 ml), la disolución tomó un ligero tono amarillo. Tras 5 minutos se añadió gota a gota una disolución del ácido cloroacético (**1**) (2 mmol, 0'19 g) en THF seco (3 ml), la disolución se dejó agitar a esa temperatura (30 min). La mezcla resultante se transvasó vía cánula (teflón) sobre una suspensión de litio en polvo (5 eq, 140 mg), DTBB (5% molar, 53 mg) en THF seco (5 ml) y a baja temperatura (-78°C), se agitó la reacción a esta temperatura hasta que la disolución recuperó el color verde oscuro. Se añadió el PhCHO (2'5 mmol, 0'26 ml) y se dejó agitar 30 min más a baja temperatura. La reacción se hidrolizó (H_2O , 15 ml) y a continuación el crudo se trató de igual modo que en el caso del método A, para aislar el producto **2a**.

Método C: El proceso se llevó a cabo como el método A, pero preparando la mitad de la disolución de diisopropilamido de litio.

Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos de los compuestos **2** se dan a continuación:

Ácido 3-fenil-3-hidroxi-propanoico (2a): R_f 0'25 (hexano/acetato de etilo: 3/1); ν (líq.) 3510-2920 (OH), 3062, 3031, 1454, 1410 (C=CH), 1713 (C=O), 1059, 1020 cm^{-1} (C-O); δ_{H} 2'58-2'77 (2H, m, CH_2), 5'03 (1H, dd, $J = 9'2, 3'6$, CHOH), 6'39 (2H, s ancho, 2xOH), 7'17-7'26 (5H, m, ArH); δ_{C} 43'1 (CH_2), 70'2 (CHOH), 125'65, 127'9, 128'5, 142'1 (6C, ArC), 176'5 (CO_2); m/z 166 (M^+ , 37%), 148 (15), 147 (20), 117 (10), 116 (34), 107 (87), 106 (39), 105 (57), 104 (29), 103 (29), 91 (13), 79 (95), 78 (37), 77 (100), 75 (14), 73 (18), 52 (12), 51 (58), 50 (23), 45 (22), 44 (54), 43 (45), 42 (17), 41 (10).

Ácido 3-hidroxi-4,4-dimetilpentanoico (2b): R_f 0'32 (hexano/acetato de etilo: 3/1); ν (líq.) 3470-2575 (OH), 1714 (C=O), 1270, 1186 cm^{-1} (C-O); δ_{H} 0'86 (9H, s, 3x CH_3), 2'35 (1H, dd, $J = 16'5, 10'4$, CHH), 2'52 (1H, dd, $J = 16'5, 2'4$, CHH), 3'68 (1H, dd, $J = 10'4, 2'4$, CH), 7'76 (2H, s ancho, 2xOH); δ_{C} 25'5 (3C, 3x CH_3), 34'4 (C), 36'5 (CH_2), 75'6 (CH), 178'8 (CO_2); m/z 128 (M^+ -18, 0'2%), 89 (66), 87 (12), 72 (12), 71 (57), 57 (100), 56 (17), 45 (14), 44 (13), 43 (69), 42 (13), 41 (91).

Ácido 3-etil-3-hidroxi-pentanoico (2c): R_f 0'34 (hexano/acetato de etilo: 3/1); ν (líq.) 3686-2962 (OH), 1743 (C=O) 1180 cm^{-1} (C-O); δ_{H} 0'90 (6H, t, $J = 7'3$, 2x CH_3), 1'60 (4H, c, $J = 7'3$, 2x CH_2CH_3), 2'53 (2H, s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 7'22 (2H, s ancho, 2xOH); δ_{C} 7'8 (2C, 2x CH_3), 30'85 (2C, 2x CH_2CH_3), 42'0 (CH_2), 74'1 (C), 177'5

(CO); m/z 128 (M^+ -18, 0'4%), 117 (36), 99 (53), 87 (20), 57 (100), 45 (38), 43 (24), 42 (11), 41 (21).

Ácido 2-(1-hidroxiciclohexil)acético (2d): R_f 0'31 (hexano/acetato de etilo: 3/1); ν (líq.) 3581-2371 (OH), 1745 (C=O), 1173 cm^{-1} (C-O); δ_H 1'23-1'36, 1'43-1'62, 1'64-1'73 (2H, 4H y 4H, 3m, 5xCH₂ anillo), 2'52 (2H, s, CH₂CO₂H), 5'93 (2H, s ancho, 2xOH); δ_C 21'9, 25'4, 35'1, 37'2 (6C, 6xCH₂), 70'4 (C), 176'1 (CO₂); m/z 158 (M^+ , 1%), 116 (21), 115 (42), 102 (51), 99 (30), 98 (28), 97 (43), 84 (15), 81 (32), 80 (23), 79 (10), 70 (13), 69 (21), 60 (11), 56 (18), 55 (100), 43 (51), 42 (45), 41 (45).

Ácido 3-fenil-3-hidroxibutanoico (2e): R_f 0'26 (hexano/acetato de etilo: 3/1); ν (líq.) 3644-2795 (OH), 3088, 3059, 1446 (C=CH), 1713 (C=O), 1209 cm^{-1} (C-O); δ_H 1'46 (3H, s, CH₃), 2'73 (1H, d, $J = 16'5$, CHH), 2'91 (1H, d, $J = 16'5$, CHH), 7'13-7'27, 7'30-7'37 (3H y 2H, 2m, ArH); δ_C 30'4 (CH₃), 45'9 (CH₂), 72'8 (C), 124'3, 126'9, 128'3, 146'4 (6C, ArC), 176'2 (CO₂); m/z 180 (M^+ , 0'4%), 165 (15), 121 (32), 105 (39), 77 (22), 51 (13), 43 (100).

2.1.2. Ciclación de los β -hidroxiácidos: obtención de la β -lactona 6

Procedimiento general:⁸² Sobre una disolución del ácido 3-etil-3-hidroxipentanoico (**2c**) (2 mmol) en piridina seca (5 ml) en un baño a 0°C se añadió gota a gota el cloruro de bencenosulfonilo (4 mmol, 0'53 ml), tras esto el matraz se dejó durante 12 h en la nevera (-5°C). El crudo de reacción se vertió sobre hielo picado (5 g) y luego se extrajo con Et₂O (5x8 ml); la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ (sat., 2x10 ml) y H₂O (10 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida (15-18 Torr). La lactona **6** se purificó por cromatografía en columna (soporte sólido de gel de sílice, mezclas de hexano/acetato de etilo).

Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos de la lactona **6** se dan a continuación:

4,4-Dietil-2-oxetanona (6): R_f 0'17 (hexano/acetato de etilo: 9/1); ν (líq.) 1816 (C=O), 1211 cm^{-1} (C-O); δ_H 0'96 (6H, t, $J = 7'3$, 2xCH₃), 1'83 (4H, m, 2xCH₂CH₃),

⁸² Adam, W.; Baeza, J.; Ju-Chao, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2000.

3'06 (2H, s, CH₂CO₂); δ_C 7'8 (2C, 2xCH₃), 29'1 (2C, 2xCH₂CH₃), 44'6 (CH₂CO₂), 81'5 (C), 168'5 (CO₂); *m/z* 128 (M⁺, 1%), 84 (12), 79 (24), 69 (23), 57 (100), 56 (15), 55 (25), 51 (12), 44 (28), 42 (23), 41 (44), 40 (16).

2.1.3. Generación del dianión del ácido 3-cloropropiónico y reactividad con electrófilos: obtención del γ-hidroxiácido 15

Método A: Sobre una disolución del ácido 3-cloropropiónico (**8a**) (3 mmol, 0'33 g) en una mezcla de HMPA (3 mmol, 0'54 ml) y THF seco (10 ml) en un baño a 0°C se adicionó una disolución de *n*-butil-litio (1'6 M en hexano, 3 mmol, 1'9 ml) después de agitar durante 10 min, la mezcla se adicionó lentamente (aproximadamente 1 h) sobre una suspensión de litio (5 eq, 210 mg) y DTBB (5% molar, 80 mg) y el PhCHO (3'5 mmol, 0'36 ml) en THF seco (10 ml) a -78°C. Tras la adición, la reacción se hidrolizó con H₂O (10 ml), y se dejó subir la temperatura del baño. La mezcla de reacción se extrajo con NaOH (1 M, 5x8 ml), la fase acuosa resultante se llevó a pH ácido con HCl (3 M) en un baño a 0°C, y luego se extrajo con Et₂O (5x8 ml). Se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida (15-18 Torr). El producto **15** se purificó por cromatografía en columna [soporte sólido de gel de sílice neutra (pH ≅ 6-7), mezclas de hexano/acetato de etilo].

Método B: Sobre una suspensión de litio (5 eq, 210 mg), DTBB (5% molar, 80 mg) y *n*-butil-litio (3'9 mmol, 2'4 ml de una disolución 1'6 M en hexano) en THF seco (8 ml) se adicionó lentamente (aproximadamente 1 h) una disolución en THF seco (5 ml) del ácido 3-cloropropiónico (**8a**) (3 mmol, 0'33 g) y el PhCHO (3'5 mmol, 0'36 ml). Tras la adición la reacción se hidrolizó con H₂O (10 ml). El crudo se trató de la misma manera que en el método A.

Método C: Sobre una suspensión de litio (5 eq, 210 mg) y DTBB (5% molar, 80 mg) en THF seco (8 ml) se adicionó lentamente (aproximadamente 1 h) una disolución en THF seco (5 ml) del ácido 3-cloropropiónico (**8a**) (3 mmol, 0'33 g) y el PhCHO (3'5 mmol, 0'36 ml) adicionando también lentamente (1 h) al mismo tiempo una disolución de *n*-butil-litio (3'9 mmol, 2'4 ml de una disolución 1'6 M en hexano). Tras completar la adición se hidrolizó con H₂O (10 ml). El crudo se trató de la misma manera que en el método A.

Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos del hidroxiácido **15** se dan a continuación:

Ácido 4-Fenil-4-hidroxibutanoico (15): R_f 0'35 (hexano/acetato de etilo: 2/1); ν (líq.) 3653-3152 (OH), 3063, 3034, 1454 (C=CH), 1747 (C=O), 1176, 1142, 1024 cm^{-1} (C-O); δ_{H} 2'09 (2H, m, CH_2CH), 2'17 (2H, s, 2xOH), 2'50 (2H, t def, $J = 7'6$, CH_2CO_2), 4'79 (1H, t def, $J = 6'4$), 7'35 (5H, m, ArH); δ_{C} 28'9, 31'0 (2x CH_2), 73'6 (CH), 125'3, 127'7, 128'5, 128'8, 139'4, 144'0 (ArC), 176'9 (CO_2); m/z 162 (M^+ -18, 76%), 161 (16), 117 (40), 115 (16), 105 (44), 91 (20), 79 (17), 78 (27), 77 (47), 65 (11), 63 (12), 58 (21), 57 (21), 56 (100), 52 (15), 51 (61), 50 (27), 44 (31), 43 (16), 41 (25), 40 (66).

2.1.4. Reacción del dianión de los ácidos 3-cloropropiónico y 3-cloro-2,2-dimetilpropiónico con electrófilos y ciclación de los hidroxiácidos: preparación de las γ -lactonas 17

Procedimiento general: Sobre una suspensión de litio (5 eq, 210 mg) y DTBB (5% molar, 80 mg) en THF seco (8 ml) se adicionó lentamente (aproximadamente 1 h) una disolución en THF seco (5 ml) del ácido (**8a** ó **8b**) (3 mmol) y el electrófilo (3'5 mmol) al mismo tiempo se adicionó también lentamente (1 h) una disolución de *n*-butil-litio (3'9 mmol, 2'4 ml de una disolución 1'6 M en hexano). Tras completar la adición, se hidrolizó con H_2O (10 ml). La mezcla de reacción se extrajo con NaOH (1 M, 5x8 ml), la fase acuosa resultante se llevó a pH ácido con HCl (3 M) en un baño a 0°C, y luego se extrajo con Et_2O (5x8 ml). Se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida (15-18 Torr). El crudo resultante se disolvió en benceno (10 ml) y se reflujo (Dean-Stark) en presencia de ácido *p*-toluensulfónico (cat., 10 mg) durante 12 h. El crudo se trató con NaOH (2 M, 15 ml) y se extrajo con AcOEt (5x8 ml). Se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida (15-18 Torr). Las lactonas **17** se purificaron por cromatografía en columna (soporte sólido de gel de sílice, mezclas de hexano/acetato de etilo).

Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos de las γ -lactonas **17** se dan a continuación:

5-Feniltetrahidro-2-furanona (17aa): R_f 0'36 (hexano/acetato de etilo: 9/1); ν (líq.) 3063, 3033, 1454 (C=CH), 1770 (C=O), 1024 cm^{-1} (C-O); δ_{H} 2'12-2'28, 2'62-2'68 (1H y 3H, 2m, 2x CH_2), 5'51 (1H, dd, $J = 7'9$, 6'1, CH), 7'31-7'42 (5H, m, ArH); δ_{C} 28'9, 30'9 (2x CH_2), 81'2 (CH), 125'2, 128'4, 128'6, 128'7, 139'3 (6C, ArC), 176'9 (CO_2); m/z 162 (M^+ , 64%), 161 (14), 118 (14), 117 (34), 115 (13), 107 (72), 105

(52), 91 (17), 79 (20), 78 (20), 77 (40), 63 (10), 57 (11), 56 (100), 52 (10), 51 (43), 50 (20) (Encontrado: M^+ , 162'0672. $C_{10}H_{10}O_2$ calculado M, 162'0681).

5-(terc-Butil)tetrahidro-2-furanona (17ab): R_f 0'37 (hexano/acetato de etilo: 9/1); ν (líq.) 1744 (C=O), 1229, 1209 cm^{-1} (C-O); δ_H 0'95 (9H, s, 3xCH₃), 1'90-2'17, 2'44-2'56, 2'73-2'80 (2H, 1H y 1H, 3m, 2xCH₂), 4'17-4'23 (1H, m, CH); δ_C 26'4 (3C, 3xCH₃), 29'3, 34'6 (2xCH₂), 35'4 (C), 86'9 (CH), 177'4 (CO₂); m/z 142 (M^+ , 1'2%), 87 (27), 86 (24), 85 (83), 57 (100), 56 (18), 55 (24), 44 (24), 43 (60), 42 (12), 41 (58) (Encontrado: M^+ , 142'0978. $C_8H_{14}O_2$ calculado M, 142'0994).

5,5-Dietiltetrahidro-2-furanona (17ac): R_f 0'39 (hexano/acetato de etilo: 9/1); ν (líq.) 1770 (C=O), 1203, 1163 cm^{-1} (C-O); δ_H 0'94 (6H, t, $J = 7'3$, 2xCH₃), 1'66-1'74 (4H, m, 2xCH₂CH₃), 2'01 (2H, t def, $J = 8'5$, CH₂CH₂CO), 2'58 (2H, t def, $J = 8'5$, CH₂CH₂CO); δ_C 7'8 (2C, 2xCH₃), 29'2, 29'8, 30'85 (4C, 4xCH₂), 89'6 (C), 177'0 (CO₂); m/z 143 ($M^+ + 1$, 0'4%), 113 (100), 95 (21), 87 (27), 85 (16), 69 (16), 57 (60), 56 (23), 55 (21), 43 (14), 41 (34).

1-Oxaespiro[4.5]decan-2-ona (17ad): R_f 0'48 (hexano/acetato de etilo: 9/1); ν (líq.) 1769 (C=O), 1193 cm^{-1} (C-O); δ_H 1'37-1'84 (10H, m, 5xCH₂ anillo), 2'00 (2H, t def, $J = 8'5$, CCH₂CH₂CO), 2'58 (2H, t def, $J = 8'5$, CCH₂CH₂CO); δ_C 22'6, 25'0, 28'6, 32'9, 37'0 (7C, 7xCH₂), 86'4 (C), 176'8 (CO₂); m/z 154 (M^+ , 18%), 125 (13), 112 (22), 111 (100), 99 (15), 98 (32), 83 (17), 81 (15), 67 (16), 56 (20), 55 (39), 42 (19), 41 (36).

5-Fenil-5-metiltetrahidro-2-furanona (17ae): R_f 0'35 (hexano/acetato de etilo: 9/1); ν (líq.) 3060, 3029, 1446 (C=CH), 1770 (C=O), 1130, 1068 cm^{-1} (C-O); δ_H 1'72 (3H, s, CH₃), 2'36-2'68 (4H, m, CH₂CH₂), 7'31, 7'37 (1H y 4H, 2m, ArH); δ_C 28'9, 36'1 (2xCH₂), 29'4 (CH₃), 86'9 (C), 124'05, 127'6, 128'6, 144'3 (6C, ArC), 176'4 (CO₂); m/z 176 (M^+ , 9%), 162 (12), 161 (100), 121 (35), 117 (13), 105 (44), 77 (29), 56 (11), 51 (21), 43 (52) (Encontrado: M^+ , 176'0845. $C_{11}H_{12}O_2$ calculado M, 176'0837).

5-Fenil-3,3-dimetiltetrahidro-2-furanona (17ba): R_f 0'34 (hexano/acetato de etilo: 9/1); ν (líq.) 3065, 3033, 1455 (C=CH), 1770 (C=O), 1030 cm^{-1} (C-O); δ_H 1'23, 1'29 (3H y 3H, 2s, 2xCH₃), 1'99 (1H, dd, $J = 12'8$, 9'8, CHH), 2'40 (1H, dd, $J = 12'8$, 6'1, CHH), 5'36 (1H, dd, $J = 9'8$, 6'1, CH), 7'12-7'33 (5H, m, ArH); δ_C 24'6, 25'3 (2xCH₃), 40'7 (C), 46'4 (CH₂), 78'0 (CH), 125'7, 128'7, 128'8, 129'1, 131'3,

139'9 (ArC), 182'0 (CO₂); *m/z* 190 (M⁺, 9%), 146 (38), 132 (11), 131 (100), 107 (12), 105 (21), 91 (35), 78 (11), 77 (28), 56 (43), 51 (22), 41 (36) (Encontrado: M⁺, 190'0997. C₁₂H₁₄O₂ calculado M, 190'0994).

5,5-Dietil-3,3-dimetiltetrahidro-2-furanona (17bb): *R_f* 0'41 (hexano/acetato de etilo: 9/1); *v* (líq.) 1783 (C=O), 1102 cm⁻¹ (C-O); *δ_H* 0'85 (6H, t def, *J* = 7'6, 2xCH₂CH₃), 1'25 (6H, s, 2xCH₃), 1'57-1'67 (4H, m, 2xCH₂CH₃), 1'89 (2H, s, CH₂); *δ_C* 7'85 (2C, 2xCH₃CH₂), 27'7 (2C, 2xCH₃), 31'9, (2C, 2xCH₃CH₂), 40'4 (CCO₂), 44'65 (CH₂), 85'8 (CO₂C), 182'4 (CO₂); *m/z* 141 (M⁺-29, 13%), 97 (17), 87 (10), 57 (100), 56 (12), 55 (25), 41 (21).

5-Fenil-3,3,5-trimetiltetrahidro-2-furanona (17bc): *R_f* 0'32 (hexano/acetato de etilo: 9/1); *v* (líq.) 3066, 3041, 1447 (C=CH), 1767 (C=O), 1087, 1064 cm⁻¹ (C-O); *δ_H* 0'90, 1'26, 1'63 (3H, 3H y 3H, 3s, 3xCH₃), 2'27 (1H, d, *J* = 13'4, CHH), 2'48 (1H, d, *J* = 13'4, CHH), 7'16-7'32 (5H, m, ArH); *δ_C* 25'85, 26'7, 32'0 (3xCH₃), 40'8 (CCO₂), 50'65 (CH₂), 83'4 (CO₂C), 123'9, 127'3, 128'5, 145'9 (6C, ArC), 181'8 (CO₂); *m/z* 204 (M⁺, 4%), 189 (41), 145 (43), 121 (18), 117 (11), 105 (100), 91 (13), 77 (31), 56 (20), 51 (16), 43 (54), 41 (26) (Encontrado: M⁺, 204'1134. C₁₃H₁₆O₂ calculado M, 204'1150).

2.2. ω-Litio-ortoésteres derivados de los ácidos propiónico, butírico y valérico: una nueva ruta hacia β, γ y δ-enolatos

2.2.1. Preparación de los ortoésteres de partida 24 a partir de nitrilos

Procedimiento general:⁸⁶ A través de una disolución del nitrilo de partida **25** (100 mmol) y EtOH (120 mmol, 7 ml) en CH₂Cl₂ (150 ml) a -5°C se burbujeó una corriente de HCl [gas, generada a partir de HCl (aq. 35%) y H₂SO₄ (aq. 98%) y secada a través de H₂SO₄ y CaCl₂] hasta que se saturó. El matraz de reacción se selló y se depositó en el congelador durante 4 días (a -5°C). Se evaporó el disolvente a presión reducida (15-18 Torr). El sólido que apareció se lavó con Et₂O (5x50 ml), se decantó el líquido sobrenadante después de cada lavado, se filtró a través de un embudo Büchner, se secó y se recristalizó en Et₂O. Seguidamente se tomó una cantidad del sólido (imidato, 50 mmol) y se disolvió en hexano seco (150 ml), en

⁸⁶ Revisión: DeWolfe, R.H. *Synthesis* **1974**, 153.

atmósfera inerte, y sobre esta suspensión se adicionó poco a poco etilenglicol (150 mmol, 8'5 ml). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 días. Se filtró el sólido que había aparecido y se eliminó el disolvente a presión reducida (15-18 Torr). El ortoéster **24** se obtuvo puro por destilación sobre K₂CO₃ anhidro a presión reducida (0'1 Torr) del aceite que apareció. El ortoéster puro es sensible a la humedad, por ello se guardó bajo atmósfera inerte.

Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos de los ortoésteres **24** se dan a continuación:

2-(3-Cloropropil)-2-etoxi-1,3-dioxolano (24a): R_f 0'30 (hexano/acetato de etilo: 5/1); ν (líq.) 1193 cm⁻¹ (C-O); δ_H 1'18 (3H, t, $J = 7'0$, CH₃), 1'96 (4H, m, CCH₂CH₂), 3'55 (2H, c, $J = 7'0$, CH₂CH₃), 3'60, (2H, m, CH₂Cl), 3'97, 4'11 (2H y 2H, 2m, OCH₂CH₂O); δ_C 15'2 (CH₃), 27'3, 32'7 (CCH₂CH₂), 44'9 (CH₂Cl), 57'4 (CH₂CH₃), 64'95 (2C, OCH₂CH₂O), 122'3 (C); m/z 151 (M⁺-47, 32%), 149 (94), 129 (12), 117 (29), 107 (14), 105 (44), 99 (24), 77 (27), 69 (30), 59 (14), 55 (45), 49 (11), 45 (57), 44 (12), 43 (27), 42 (34), 41 (100).

2-(4-Clorobutil)-2-etoxi-1,3-dioxolano (24b): R_f 0'38 (hexano/acetato de etilo: 5/1); ν (líq.) 1191 cm⁻¹ (C-O); δ_H 1'17 (3H, t, $J = 7'0$, CH₃), 1'58, 1'80 [2H y 4H, 2m, C(CH₂)₃], 3'53 (4H, m, CH₂CH₃ y CH₂Cl), 3'95, 4'09 (2H y 2H, 2m, OCH₂CH₂O); δ_C 15'2 (CH₃), 21'2, 32'3, 34'6 [C(CH₂)₃], 44'8 (CH₂Cl), 57'3 (CH₂CH₃) 64'9 (2C, OCH₂CH₂O), 122'4 (C); m/z 165 (M⁺-43, 17%), 163 (52), 117 (27), 99 (42), 91 (16), 89 (57), 55 (100), 45 (43), 43 (19), 42 (20), 41 (22).

2.2.2. Litiación de los ortoésteres **24** y reacción con electrófilos: obtención de los ésteres **28** y **29**

Procedimiento general: Sobre una suspensión, de color verde oscuro, de litio (5 eq, 140 mg) y DTBB (5% molar, 53 mg) en THF seco (10 ml), en un baño a -78°C se adicionó lentamente (aproximadamente 1 h) una disolución del ortoéster **24** (2 mmol) y el electrófilo (2'2 mmol) en THF seco (3 ml). Durante la adición se intentó que la disolución no perdiese el color verde. Se hidrolizó a los 30 min de reacción con disolución de tampón fosfato (pH \cong 7, 10 ml). La mezcla se extrajo con AcOEt (3x10 ml), la reunión de fases orgánicas se lavó con NaCl (sat., 10 ml) y con H₂O (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida (15-18 Torr). El crudo se disolvió en MeOH seco (20 ml) y se agitó

con una cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico (10 mg) a temperatura ambiente durante 12 h. Se adicionó H₂O (20 ml) y Et₂O (20 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con Et₂O (5x10 ml). Se lavó con NaOH (0'1 M, 2x10 ml) y H₂O (10 ml). Se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida (15-18 Torr). Los ésteres **28** y **29** se obtuvieron puros tras cromatografía en columna (soporte sólido de gel de sílice, mezclas de hexano/acetato de etilo).

Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos de los ésteres **28** y **29** se dan a continuación:

5-Fenil-5-hidroxipentanoato de metilo (28a): *R*_f 0'20 (hexano/acetato de etilo: 5/1); *v* (líq.) 3619-3173 (OH), 3086, 3061, 3028, 1434 (C=CH), 1722 (C=O), 1025 cm⁻¹ (C-O); δ_{H} 1'57-1'83 (4H, m, CHCH₂CH₂), 2'31 (2H, t def, *J* = 6'4, CH₂CO₂), 2'37 (1H, s ancho, OH), 3'62 (3H, s, CH₃), 4'63 (1H, m, CH), 7'31 (5H, m, ArH); δ_{C} 21'1, 33'6, 38'3 (3xCH₂), 51'3 (CH₃), 73'8 (CH), 125'7, 127'3, 128'3, 144'6 (6C, ArC), 173'9 (CO₂); *m/z* 208 (M⁺, 10%), 117 (20), 107 (99), 105 (16), 102 (22), 91 (17), 79 (76), 77 (47), 59 (100), 55 (13), 51 (19), 43 (33), 42 (25), 41 (11).

5-Hidroxi-6,6-dimetilheptanoato de metilo (28b): *R*_f 0'31 (hexano/acetato de etilo: 5/1); *v* (líq.) 3590-3201 (OH), 1737 (C=O), 1240 cm⁻¹ (C-O); δ_{H} 0'97 [9H, s, C(CH₃)₃], 1'43-1'59, 1'75-1'95 (2H y 2H, 2m, CHCH₂CH₂), 1'96 (1H, s ancho, OH), 2'37 (1H, m, CHHCO₂), 2'43 (1H, m, CHHCO₂), 3'47 (3H, s, OCH₃), 3'95 (1H, dd, *J* = 11'9, 2'7, HOCH); δ_{C} 18'5, 22'5, 34'15 (3xCH₂), 25'4 [3C, C(CH₃)₃], 33'8 (C), 51'4 (OCH₃), 79'3 (CH), 174'3 (CO₂); *m/z* 170 (M⁺-18, 0'2%), 131 (26), 99 (100), 74 (25), 71 (40), 57 (32), 55 (27), 44 (11), 43 (41), 42 (10), 41 (37).

5-Fenil-5-hidroxihexanoato de metilo (28c): *R*_f 0'23 (hexano/acetato de etilo: 5/1); *v* (líq.) 3600-3154 (OH), 3052, 3046, 1446 (C=CH), 1739 (C=O), 1025 cm⁻¹ (C-O); δ_{H} 1'56 (3H, s, CCH₃), 1'42-1'71, 1'79-1'88 (2H y 2H, 2m, CCH₂CH₂), 1'90 (1H, s ancho, OH), 2'26 (2H, t, *J* = 7'3, CH₂CO₂), 3'63 (3H, s, OCH₃), 7'23, 7'33, 7'43 (1H, 2H y 2H, 3m, ArH); δ_{C} 19'5, 34'0, 43'3 (3xCH₂), 30'3 (CCH₃), 51'5 (OCH₃), 74'4 (C), 124'7, 126'6, 128'2, 147'6 (6C, ArC), 174'0 (CO₂); *m/z* 207 (M⁺-15, 0'8%), 121 (43), 43 (100).

5-Etil-5-hidroxiheptanoato de metilo (28d): *R*_f 0'23 (hexano/acetato de etilo: 5/1); *v* (líq.) 3624-3254 (OH), 1737 (C=O), 1172 cm⁻¹ (C-O); δ_{H} 0'88 (6H, t, *J* = 7'3, 2xCH₂CH₃), 1'47 (4H, c, *J* = 7'3, 2xCH₂CH₃), 1'53 (1H, s ancho, OH), 1'60-1'74

(4H, m, CCH₂CH₂), 2'33 (2H, t, $J = 7'3$, CH₂CO₂), 3'67 (3H, s, OCH₃); δ_C 7'6 (2C, 2xCH₂CH₃), 18'9, 30'85, 34'3, 37'4 (5C, 5xCH₂), 51'4 (OCH₃), 74'3 (C), 174'1 (CO₂); m/z 187 (M⁺-1, 0'2%), 127 (100), 99 (59), 87 (79), 74 (37), 69 (19), 59 (12), 57 (91), 55 (53), 45 (57), 43 (46), 42 (14), 41 (39).

4-(1-Hidroxiciclohexil)butanoato de metilo (28e): R_f 0'29 (hexano/acetato de etilo: 5/1); ν (líq.) 3644-3254 (OH), 1730 (C=O), 1240 cm⁻¹ (C-O); δ_H 1'37-1'61, 1'66-1'79 (11H y 4H, 2m, 7xCH₂ y OH), 2'33 (2H, t, $J = 7'3$, CH₂CO₂), 3'67 (3H, s, OCH₃); δ_C 18'45, 22'1, 25'7, 34'3, 37'3, 41'5 (8C, 8xCH₂), 51'4 (CH₃), 71'1 (C), 174'1 (CO₂); m/z 200 (M⁺, 0'2%), 157 (10), 151 (11), 144 (15), 125 (46), 112 (33), 99 (100), 98 (34), 97 (47), 84 (17), 83 (27), 81 (72), 79 (20), 74 (35), 70 (12), 69 (11), 67 (19), 59 (18), 57 (12), 55 (94), 53 (10), 43 (55), 42 (30), 41 (58) (Encontrado: M⁺, 200'1406. C₁₁H₂₀O₃ calculado M, 200'1412).

5-Anilino-5-fenilpentanoato de metilo (28f): R_f 0'46 (hexano/acetato de etilo: 5/1); ν (líq.) 3651-3100 (NH), 3018, 1433 (C=CH), 1728 cm⁻¹ (C=O); δ_H 1'76-1'91 (4H, m, CH₂CH₂CH), 2'33 (2H, t, $J = 6'7$, CH₂CO₂), 3'65 (3H, s, CH₃), 3'67 (1H, s, NH), 4'32 (1H, t, $J = 6'5$, CH), 6'51 (2H, dd, $J = 8'6$, 0'9, ArH), 6'63 (1H, t def, $J = 7'4$, ArH), 7'07, 7'19-7'27, 7'32 (2H, 2H y 3H, 3m, ArH); δ_C 21'7, 33'6, 38'1, (3xCH₂), 51'6 (CH₃), 57'9 (CH), 113'2, 115'1, 117'2, 126'3, 127'0, 128'6, 129'1, 129'3, 143'7, 147'3 (12C, ArC), 173'8 (CO₂); m/z 283 (M⁺, 4%), 183 (14), 182 (100), 117 (20), 104 (19), 93 (12), 91 (23), 77 (38), 55 (16), 51 (15).

4-Trimetilsililbutanoato de 2-hidroxietilo (28g): R_f 0'45 (hexano/acetato de etilo: 5/1); ν (líq.) 3600-3190 (OH), 1737 (C=O), 1118, 1025 cm⁻¹ (C-O); δ_H -0'02 [9H, s, Si(CH₃)₃], 0'50 (2H, m, CH₂Si), 1'63 (2H, m, CH₂CH₂Si), 2'15 (1H, s ancho; OH), 2'36 (2H, t, $J = 7'3$, CH₂CO₂), 3'80, 4'19 (2H y 2H, 2m, OCH₂CH₂OH); δ_C -1'8 [3C, Si(CH₃)₃], 16'4 (CH₂Si), 19'7 (CH₂), 37'7 (CH₂CO₂), 61'2, 65'8 (OCH₂CH₂OH), 174'1 (CO₂); m/z 189 (M⁺-15, 3%), 145 (20), 133 (12), 117 (36), 75 (100), 73 (98), 59 (12), 45 (54), 44 (29), 43 (86), 42 (31), 41 (10).

6-Fenil-6-hidroxihexanoato de metilo (29a): R_f 0'24 (hexano/acetato de etilo: 5/1); ν (líq.) 3637-3207 (OH), 3093, 3060, 3026, 1454, 1441 (C=CH), 1737 (C=O), 1179 cm⁻¹ (C-O); δ_H 1'26-1'53, 1'61-1'88 [2H y 4H, 2m, (CH₂)₃], 1'57 (1H, s ancho, OH), 2'30 (2H, t, $J = 7'3$, CH₂CO₂), 3'65 (3H, s, CH₃), 4'67 (1H, dd, $J = 7'6$, 5'8, CH), 7'33 (5H, m, ArH); δ_C 24,7, 25'3, 33'9, 38'55 (4xCH₂), 51'4 (CH₃), 74'2 (CH), 125'8, 127'5, 128'4, 144'7 (6C, ArC), 174'1 (CO₂); m/z 222 (M⁺, 9%), 130

(39), 129 (16), 117 (11), 116 (31), 115 (13), 91 (28), 87 (100), 79 (59), 77 (38), 55 (25), 51 (13), 43 (11), 41 (12) (Encontrado: M^+ , 222'1264. $C_{13}H_{18}O_3$ calculado M , 222'1256).

6-Hidroxi-7,7-dimetiloctanoato de metilo (29b): R_f 0'28 (hexano/acetato de etilo: 5/1); ν (líq.) 3614-3214 (OH), 1739 (C=O), 1090 cm^{-1} (C-O); δ_H 0'89 [3C, $C(CH_3)_3$], 1'21-1'43, 1'47-1'75 [2H y 4H, 2m, $CH(CH_2)_3$], 1'69 (1H, s ancho, OH), 2'33 (2H, t, $J = 7'3$, CH_2CO_2), 3'18 (1H, dd, $J = 10'4$, 1'8, CH), 3'67 (3H, s, OCH_3); δ_C 25'6 [3C, $C(CH_3)_3$], 24'9, 26'55, 31'0, 34'0 [$(CH_2)_4$], 34'9 (C), 51'4 (OCH_3), 79'6 (CH), 174'2 (CO_2); m/z 184 (M^+ -18, 0'4%), 145 (32), 113 (100), 95 (19), 87 (49), 85 (22), 69 (14), 67 (59), 59 (13), 57 (51), 55 (28), 45 (10), 43 (41), 41 (56).

6-Fenil-6-hidroxiheptanoato de metilo (29c): R_f 0'18 (hexano/acetato de etilo: 5/1); ν (líq.) 3624-3228 (OH), 3073, 3026, 1448 (C=CH), 1741 (C=O), 1172 cm^{-1} (C-O); δ_H 1'12-1'36, 1'57 (2H y 2H, 2m, CH_2CH_2), 1'54 (3H, s, CCH_3), 1'80 (2H, m, CCH_2), 1'91 (1H, s ancho, OH), 2'24 (2H, t, $J = 7'3$, CH_2CO_2), 3'62 (3H, s, OCH_3), 7'23, 7'32, 7'41 (1H, 2H y 2H, 3m, ArH); δ_C 23'5, 25'1, 33'9, 43'7 ($4xCH_2$), 30'1 (CCH_3), 51'4 (OCH_3), 74'5 (C), 124'7, 126'5, 128'1, 147'8 (6C, ArC), 174'1 (CO_2); m/z 218 (M^+ , 10%), 144 (31), 143 (15), 131 (15), 129 (52), 121 (81), 120 (11), 118 (32), 117 (14), 116 (10), 115 (12), 105 (19), 91 (28), 77 (19), 55 (14), 51 (11), 44 (23), 43 (100), 40 (33) (Encontrado: M^+ , 236'1402. $C_{14}H_{20}O_3$ calculado M , 236'1412).

6-Etil-6-hidroxi octanoato de metilo (29d): R_f 0'24 (hexano/acetato de etilo: 5/1); ν (líq.) 3629-3213 (OH), 1736 (C=O), 1169 cm^{-1} (C-O); δ_H 0'85 (6H, t, $J = 7'6$, $2xCH_2CH_3$), 1'25-1'49 (9H, m, $2xCH_2CH_3$, $CCH_2CH_2CH_2$ y OH), 1'64 (2H, m, CCH_2), 2'33 (2H, t, $J = 7'3$, CH_2CO_2), 3'67 (3H, s, OCH_3); δ_C 7'7 (2C, $2xCH_2CH_3$), 22'9, 25'5, 30'9, 34'0, 37'8 (6C, $6xCH_2$), 51'4 (OCH_3), 74'4 (C), 174'1 (CO_2); m/z 184 (M^+ -18, 2%), 141 (34), 123 (22), 110 (11), 95 (90), 87 (100), 81 (14), 69 (21), 59 (13), 57 (80), 55 (46), 45 (46), 43 (35), 41 (39).

5-(1-Hidroxiciclohexil)pentanoato de metilo (29e):¹⁸⁸ R_f 0'25 (hexano/acetato de etilo: 5/1); ν (líq.) 3617-3193 (OH), 1740 (C=O), 1106, 1023 cm^{-1} (C-O); δ_H 1'35-1'68 (17H, m, $8xCH_2$ y OH), 2'33 (2H, t, $J = 7'3$, CH_2CO_2), 3'67 (3H, s, OCH_3); δ_C

¹⁸⁸ Christol, H.; Plenat, F.; Reliaud, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, 1566.

22'1, 22'3, 25'4, 25'7, 33'9, 37'3, 41'8 (9C, 9xCH₂), 51'3 (CH₃), 71'1 (C), 174'1 (CO₂); *m/z* 196 (M⁺-18, 2%), 139 (12), 111 (16), 99 (93), 98 (39), 97 (22), 93 (19), 87 (39), 84 (12), 83 (12), 81 (67), 79 (17), 69 (14), 67 (27), 59 (21), 57 (18), 56 (13), 55 (100), 53 (14), 43 (67), 42 (23), 41 (81) (Encontrado: M⁺, 297'1732. C₁₉H₂₃NO₂ calculado M, 297'1729).

6-Anilino-6-fenilhexanoato de metilo (29f): *R_f* 0'49 (hexano/acetato de etilo: 5/1); *v* (líq.) 3400 (NH), 3052, 3024, 1452, 1434 (C=CH), 1736 (C=O), 1154 cm⁻¹ (C-O); δ_{H} 1'24-1'53, 1'66, 1'83 [3H, 2H y 2H, 3m, CH(CH₂)₃ y NH], 2'30 (2H, t, *J* = 7'3, CH₂CO₂), 3'66 (3H, s, CH₃), 4'31 (1H, t, *J* = 6'7, CH), 6'55 (2H, d, *J* = 7'9, 2xNArH), 6'65 (1H, t, *J* = 7'3, NArH), 7'08, 7'25, 7'33 (2H, 1H y 4H, 3m, 2xNArH y ArH); δ_{C} 24'7, 25'8, 33'8, 38'3 (4xCH₂), 51'5 (CH₃), 58'2 (CH), 113'4, 115'1, 117'4, 126'35, 126'95, 128'5, 129'0, 143'7, 147'1 (12C, ArC), 173'9 (CO₂); *m/z* 297 (M⁺, 4%), 183 (14), 182 (100), 104 (18), 91 (21), 77 (25).

5-Trimetilsililpentanoato de 2-hidroxietilo (29g): *R_f* 0'28 (hexano/acetato de etilo: 5/1); *v* (líq.) 3671-3154 (OH), 1739 (C=O), 1248, 1189 cm⁻¹ (C-O); δ_{H} -0'02 (9H, s, 3xCH₃), 0'50 (2H, m, CH₂Si), 1'31, 1'69 (2H y 2H, 2m, CH₂CH₂CH₂Si), 2'36 (2H, t, *J* = 7'5, CH₂CO₂), 3'85, 4'22 (2H y 2H, 2m, OCH₂CH₂O); δ_{C} -1'76 (3C, 3xCH₃), 16'3, 23'5, 28'6, 33'9 [(CH₂)₄], 61'2, 65'8 (OCH₂CH₂O), 174'2 (CO₂); *m/z* 203 (M⁺-15, 4%), 159 (12), 99 (25), 85 (12), 75 (89), 74 (11), 73 (100), 59 (15), 58 (11), 57 (18), 56 (17), 55 (50), 45 (49), 44 (16), 43 (27).

2.2.3. Preparación de los ésteres 33 a partir de cloruros de ácido

Procedimiento general:⁶³ Sobre una disolución de 3-hidroximetil-3-metiloxetano (**31**) (20 mmol, 2 ml) y piridina (24 mmol, 1'95 ml) en CH₂Cl₂ (10 ml), en un baño a 0°C se añadió gota a gota el cloruro del ácido (**32**) (20 mmol). Al finalizar la adición, en el matraz de reacción se formó una suspensión coloidal blanca, el matraz se selló y se guardó en el congelador (-5°C) durante 2 días. Tras completarse la reacción se vertió el contenido sobre hielo picado (5 g) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x10 ml). Se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida (15-18 Torr). Los productos **33a-b** se obtuvieron puros

⁶³ Corey, E.J.; Raju, N. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5571.

tras cromatografía en columna [soporte sólido de gel de sílice neutra (pH \cong 6-7), mezclas de hexano/acetato de etilo].

Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos de los ésteres **33** se dan a continuación:

4-Clorobutanoato de 3-metil-3-oxetanilmetilo (33a):¹⁸⁹ R_f 0'32 (hexano/acetato de etilo: 5/1); ν (líq.) 1740 (C=O), 1244, 1148 cm^{-1} (C-O); δ_H 1'34 (3H, s, CH₃), 2'12 (2H, q def, $J = 6'7$, ClCH₂CH₂), 2'57 (2H, t, $J = 7'1$, CH₂CO₂), 3'62 (2H, t, $J = 6'2$, ClCH₂), 4'19 (2H, s, OCH₂C), 4'39 (2H, d, $J = 6'0$, 2xCHH anillo), 4'51 (2H, d, $J = 6'0$, 2xCHH anillo); δ_C 21'0 (CH₃), 27'5 (CH₂CH₂Cl), 31'0 (CH₂CO₂), 38'95 (CCH₃), 43'9 (CH₂Cl), 68'7 (CO₂CH₂), 79'4 (2C, 2xCH₂ anillo), 172'6 (CO₂); m/z 162 (M⁺-44, 0'2%), 93(14), 91 (43), 72 (100), 71 (12), 65 (19), 63 (61), 57 (11), 56 (13), 55 (62), 54 (24), 43 (19).

3-Cloropropanoato de 3-metil-3-oxetanilmetilo (33b): R_f 0'30 (hexano/acetato de etilo: 5/1); ν (líq.) 1740 (C=O), 1247, 1147 cm^{-1} (C-O); δ_H 1'35 (3H, s, CH₃), 2'85 (2H, t, $J = 6'6$, CH₂CH₂Cl), 3'78 (2H, t, $J = 6'6$, CH₂Cl), 4'24 (2H, s, CO₂CH₂), 4'39 (2H, d, $J = 6'0$, 2xCHH anillo), 4'52 (2H, d, $J = 6'0$, 2xCHH anillo); δ_C 21'0 (CH₃), 37'4, 38'9 (CH₂CH₂Cl), 39'0 (C), 69'0 (CO₂CH₂), 79'4 (2C, 2xCH₂ anillo), 170'2 (CO₂); m/z 193 (M⁺+1, 0'1%), 93 (19), 91 (53), 72 (100), 65 (23), 63 (60), 57 (12), 56 (14), 55 (60), 54 (29), 53 (12), 43 (19), 41 (31).

2.2.4. Ciclación de los ésteres **33**: obtención de los ortoésteres **34**

El éster **33** (16 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ seco (15 ml) bajo atmósfera inerte. El bulbo de reacción se puso en un baño a -20°C y se adicionó BF₃·OEt₂ (0'25 eq, 4 mmol, 0'50 ml). La mezcla se agitó durante 24 h a esta temperatura. Se adicionó Et₃N (16 mmol, 2'2 ml) y Et₂O (20 ml), y se filtró el sólido que aparece. Se evaporó el disolvente a presión reducida (15-18 Torr) y el crudo resultante se filtró a través de gel de sílice neutra (pH \cong 6-7) con CH₂Cl₂ (150 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida (15-18 Torr) para obtener los ortoésteres **34a-b** puros. Los ortoésteres son inestables al aire, por ello se guardaron en atmósfera inerte hasta su utilización.

Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos de los ésteres **34** se dan a continuación:

¹⁸⁹ Baldwin, J.E.; Adlington, R.M.; Robertson, J. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 6795.

1-(3-Cloropropil)-4-metil-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octano (34a):¹⁹⁰ R_f 0'28 (hexano/acetato de etilo: 5/1); ν (líq.) 1150, 1040 cm^{-1} (C-O); δ_H 0'80 (3H, s, CH₃), 1'81, 1'93 (2H y 2H, 2m, CH₂CH₂CH₂Cl), 3'56 (2H, t, $J = 6'6$, CH₂Cl), 3'88 (6H, s, 3xCH₂O); δ_C 14'4 (CH₃), 26'7, 30'1, 44'8 [(CH₂)₃], 33'7 (CCH₃), 72'5 (3C, 3xCH₂O), 108'6 [C(OCH₂)₃]; m/z 206 (M⁺, 0'1%), 176 (26), 107 (65), 106 (11), 105 (100), 79 (16), 77 (41), 72 (57), 57 (11), 55 (44), 54 (27), 49 (15), 43 (32), 41 (88), 40 (11).

1-(2-Cloroetil)-4-metil-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octano (34b):¹⁹¹ R_f 0'21 (hexano/acetato de etilo: 5/1); ν (líq.) 1151, 1043 cm^{-1} (C-O); δ_H (en benceno-*d*⁶) 0'02 (3H, s, CH₃), 2'41 (2H, m, CCH₂), 3'46 (6H, s, 3xCH₂O), 3'74 (2H, m, CH₂Cl); δ_C (en benceno-*d*⁶) 13'8 (CH₃), 29'8 (CCH₃), 39'1, (CH₂Cl), 40'8 (CH₂C), 72'4 (3C, 3xCH₂O), 107'9 [C(OCH₂)₃]; m/z 191 (M⁺-1, 0'2%), 93 (12), 91 (39), 72 (100), 65 (14), 63 (47), 55 (52), 54 (24), 43 (12), 41 (13).

2.2.5. Litiación de los ortoésteres **34** y reacción con electrófilos: obtención de los ésteres **28** y las lactonas **17**

Procedimiento general: Sobre una suspensión de color verde oscuro de litio (5 eq, 140 mg) y DTBB (5% molar, 53 mg) en THF seco (10 ml) se adicionó gota a gota una disolución del sustrato (**34**, 2 mmol) y el electrófilo (2'2 mmol) en THF seco (3 ml), tras 30 min de reacción a la temperatura indicada (0°C para el sustrato **34a** y -78°C para el **34b**) se procedió a la hidrólisis con disolución de tampón fosfato (10 ml, pH \cong 7) y se dejó subir la temperatura del baño hasta 20°C. La mezcla de reacción se extrajo con AcOEt (3x10 ml). La fase orgánica se lavó con disolución saturada de NaCl (10 ml) y con H₂O (10 ml). Se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminaron los disolventes a presión reducida (15-18 Torr). El crudo resultante se redisolvió en MeOH seco (20 ml) para los productos derivados de **34a** y en THF seco (20 ml) para el caso de los productos derivados de **34b** y se agitó con PTSA (cat., 10 mg) durante 12 h a temperatura ambiente. Se hidrolizó la reacción con H₂O (20 ml) y se añadió Et₂O (20 ml), se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con Et₂O (5x10 ml), la fase orgánica final se lavó con NaOH (0'1 M, 2x10 ml) y con H₂O (10 ml). Se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminaron disolventes a presión reducida (15-18 Torr). Los ésteres **28a-c** (en el caso del producto de partida

¹⁹⁰ Atkins, M.P.; Golding, B.T.; Homes, D.A.; Sellars, P.J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 207.

¹⁹¹ Corey, E.J.; Shimoji, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 1662.

34a) y las lactonas **17aa-ae** (para el producto de partida **34b**) se aislaron puros tras cromatografía en columna (soporte sólido de gel de sílice, mezclas de hexano/acetato de etilo).

Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos de los ésteres **28a-c** se encuentran en el apartado (2.2.2.) y los de las lactonas **17aa-ae** en el apartado (2.1.4.) de esta parte experimental.

2.2.6. Litiación del ortoéster **34a** y deuterólisis: obtención del ortoéster **35**

Procedimiento: Sobre una suspensión, de color verde, de litio (5 eq, 140 mg) y DTBB (5% molar, 53 mg) en THF seco (10 ml) y en un baño a -78°C , se adicionó una disolución del ortoéster **34a** (2 mmol) en THF seco (3 ml), y después de 30 min de reacción a la misma temperatura (la disolución ya había recuperado el color verde del arenuro de litio) se adicionó D_2O (0.2 ml) y se dejó agitar mientras subía la temperatura del baño. Luego se añadió disolución de tampón fosfato (10 ml, $\text{pH} \cong 7$) y se extrajo con AcOEt (3x10 ml). La fase orgánica se lavó con disolución saturada de NaCl (10 ml) y con H_2O (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se eliminaron disolventes a presión reducida (15-18 Torr). El compuesto **35** se purificó por cromatografía en columna [soporte sólido de gel de sílice neutra ($\text{pH} \cong 6-7$), mezclas de hexano/acetato de etilo].

Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos del ortoéster **35** se dan a continuación:

1-(4-Deuteriobutil)-4-metil-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octano (35): R_f 0.30 (hexano/acetato de etilo: 5/1); ν (líq.) 1148, 1047 cm^{-1} (C-O); δ_{H} 0.79 (3H, s, CH_3), 0.90 (2H, m, CH_2D), 1.45, 1.65 (2H y 2H, 2m, CH_2CH_2), 3.89 (6H, s, $3 \times \text{CH}_2\text{O}$); δ_{C} 13.7 (t, $J = 19.2$, CH_2D), 14.5 (CH_3), 16.5, 38.7 (CH_2CH_2), 30.2 (CCH_3), 72.5 (3C, $3 \times \text{CH}_2\text{O}$), 109.0 [$\text{C}(\text{OCH}_2)_3$]; m/z 172 (M^+-1 , 0.3%), 72 (100), 71 (21), 55 (20), 44 (73), 43 (27), 42 (21).

2.3. 4-Amino-2-butilil-litio: reactivos de propargil-litio funcionalizados

2.3.1. Preparación de los productos de partida 43

Preparación del compuesto 43a. Procedimiento: Sobre una disolución de morfolina (30 mmol, 2'6 ml) en THF (10 ml) se adicionó el compuesto diclorado (**42**, 20 mmol, 1'96 ml). Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se trató con disolución de HCl (0'5 M, 3x10 ml). La fase acuosa se llevó a pH básico (con disolución de NaOH, 1 M), y se extrajo con AcOEt (3x10 ml), la reunión de las fases orgánicas se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida (15-18 Torr). El producto **43a** se obtuvo puro tras cromatografía en columna (soporte sólido de gel de sílice, hexano/acetato de etilo).

Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos del compuesto **43a** se dan a continuación:

*1-Cloro-4-morfolino-2-butino (43a):*¹⁹² R_f 0'39 (hexano); ν (líq.) 1955 (C≡C), 1116 cm⁻¹ (C-O); δ_H 2'56 (4H, m, 2xNCH₂CH₂O), 3'34 (2H, m, CH₂N), 3'74 (4H, m, 2xNCH₂CH₂O), 4'19 (2H, m, ClCH₂); δ_C 30'3 (ClCH₂), 47'2 (C≡CCH₂N), 52'1 (2C, 2xNCH₂CH₂O), 66'5 (2C, 2xNCH₂CH₂O), 79'9, 81'4 (C≡C); m/z 175 (M⁺+2, 20%), 173 (M⁺, 60), 172 (22), 139 (14), 138 (100), 137 (10), 136 (12), 110 (17), 109 (18), 108 (98), 106 (11), 100 (13), 94 (18), 93 (26), 92 (10), 91 (15), 89 (17), 88 (12), 87 (56), 86 (73), 81 (28), 80 (40), 79 (41), 77 (17), 67 (25), 66 (16), 65 (22), 58 (15), 57 (15), 56 (52), 55 (37), 54(33), 53 (56), 52 (53), 51 (63), 50 (25), 45 (13), 44 (12), 43 (23), 42 (66), 41 (58), 40 (11).

Preparación del producto 43b. Procedimiento: Sobre la dialilamina (20 mmol, 2'46 ml), se adicionó el compuesto diclorado **42** (10 mmol, 0'98 ml). La mezcla se dejó reaccionar durante 10 h a temperatura ambiente y transcurrido este tiempo, se trató con disolución de HCl (0'5 M, 3x10 ml). La fase acuosa se llevó hasta pH básico (con disolución de NaOH 1 M) y se extrajo con AcOEt (3x10 ml), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró, se evaporó el disolvente a presión reducida (15-18 Torr) y el crudo se purificó por cromatografía en columna (soporte sólido de gel de sílice gel, mezclas de hexano/acetato de etilo) para dar el producto **43b** puro.

¹⁹² Golse, R.; Bosc, J.J.; Jarry, C. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux* **1974**, *113*, 97; *Chem. Abstr.* **1975**, *83*, 97201r.

Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos del compuesto **43b** se dan a continuación:

N,N-Dialil-4-cloro-2-butinamina (**43b**): R_f 0'53 (hexano/acetato de etilo: 9/1); ν (líq.) 1653, 1644 cm^{-1} (C=CH); δ_H 3'12 (4H, dd, $J = 6'4, 1'2$, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 3'42 (2H, m, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N}$), 4'19 (2H, m, CH_2Cl), 5'16, 5'25 (4H, 2m, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5'84 (2H, m, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); δ_C 30'7 (ClCH_2), 41'6 ($\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N}$), 56'4 (2C, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 79'3, 79'8 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 118'2 (2C, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 135'1 (2C, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); m/z 185 ($\text{M}^+ + 2$, 3%), 183 (M^+ , 8), 158 (24), 156 (76), 148 (67), 106 (22), 94 (10), 91 (20), 80 (15), 79 (29), 77 (30), 68 (22), 67 (18), 65 (11), 56 (19), 55 (15), 54 (21), 53 (45), 52 (21), 51 (57), 50 (12), 42 (68), 41 (100), 40 (22) (Encontrado: M^+ , 183'0820. $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NCl}$ calculado M, 183'0815).

Preparación del compuesto 43c. Procedimiento: A una mezcla de la anilina (10 mmol, 0'92 ml) con disolución saturada de NaHCO_3 (15 ml) se adicionó el compuesto diclorado **42** (13 mmol, 1'27 ml) y la reacción se dejó agitar a 60°C durante 8 h. La mezcla que se obtuvo se trató con disolución de HCl (3 M, 4x10 ml), y la fase acuosa se llevó a pH básico (con disolución de NaOH 1 M), se extrajo con AcOEt (5x8 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida (15-18 Torr). El producto **43c** se purificó por cromatografía en columna (soporte sólido de gel de sílice flash, mezclas de hexano/éter etílico).

Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos del compuesto **43c** se dan a continuación:

(4-Cloro-2-butinil)fenilamina (**43c**): R_f 0'31 (hexano/éter etílico: 8/2); ν (líq.) 3403 (NH), 3052, 3022, 1603, 1505 cm^{-1} (C=CH); δ_H 3'98 (2H, m, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N}$), 4'12 (2H, m, ClCH_2), 6'68, 6'79, 7'22 (5H, 3m, ArH); δ_C 30'5 (ClCH_2), 33'9 (CH_2N), 77'8, 83'75 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 113'5, 118'7, 129'2, 146'7 (6C, ArC); m/z 182 ($\text{M}^+ + 3$, 2%), 181 ($\text{M}^+ + 2$, 8'8), 180 ($\text{M}^+ + 1$, 6'9), 179 (M^+ , 28), 178 (11), 145 (14), 144 (100), 143 (48), 142 (16), 118 (17), 117 (19), 116 (10), 115 (29), 93 (12), 92 (17), 91 (12), 77 (33), 71 (10), 66 (12), 65 (51), 64 (10), 63 (13), 58 (19), 52 (23), 51 (57), 50 (19) (Encontrado: M^+ , 179'0499. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NCl}$ calculado M, 179'0502).

2.3.2. Litiación de los productos 43a y 43b: obtención de los productos 45 y 46

Procedimiento general: Sobre una suspensión de litio (5 eq, 140 mg) y DTBB (5% molar, 53 mg) en THF seco a -78°C se adicionó lentamente una disolución del sustrato **43a** ó **43b** (2 mmol) y el electrófilo (1 eq, 2 mmol) en THF seco. La adición se hizo lentamente, procurando que la disolución no pierda el color verde debido al arenado de litio. Tras la adición, se hidrolizó la reacción a -78°C y se trató con HCl (0.5 M, 3x10 ml). La fase acuosa se llevó a pH básico (con disolución de NaOH, 1 M) y se extrajo con AcOEt (3x10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida (15-18 Torr). Los productos se obtuvieron puros tras cromatografía en columna (soporte de gel de sílice, mezclas de hexano/acetato de etilo).

Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos de los compuestos **45** y **46** se dan a continuación:

6-Morfolino-2-metil-4-hexin-2-ol (45a): R_f 0.53 (acetato de etilo/metanol: 1/1); ν (líq.) 3416 (OH), 1116 cm^{-1} (C-O); δ_H 1.31 (6H, s, 2xCH₃), 2.40 (2H, t, $J = 2.1$, CH₂COH), 2.56 (4H, t, $J = 4.7$, 2xNCH₂CH₂O), 3.30 (2H, t, $J = 2.1$, C≡CCH₂N), 3.75 (4H, t, $J = 4.7$, 2xNCH₂CH₂O); δ_C (en acetona-*d*⁶) 29.1 (2C, 2xCH₃), 34.9 (CH₂COH), 47.9 (C≡CCH₂N), 52.9 (2C, 2xNCH₂CH₂O), 67.3 (2C, 2xNCH₂CH₂O), 70.1, 77.45, 83.4 (C≡CCH₂COH); m/z 198 (M⁺+1, 3%), 197 (M⁺, 19), 182 (18), 139 (33), 138 (55), 109 (19), 108 (85), 100 (46), 94 (15), 93 (12), 87 (61), 86 (83), 81 (16), 80 (18), 79 (17), 77 (13), 67 (11), 59 (100), 57 (35), 56 (43), 55 (22), 54 (16), 53 (27), 52 (29), 51 (15), 44 (22), 43 (77), 42 (59) (Encontrado: M⁺, 197.1407. C₁₁H₁₉NO₂ calculado M, 197.1416).

1-(4-Morfolino-2-butinil)ciclohexanol (45b): R_f 0.44 (hexano/acetato de etilo: 8/2); ν (líq.) 3420 (OH), 1116 cm^{-1} (C-O); δ_H 1.45-1.67 (10H, m, 5xCH₂ anillo), 2.38 (2H, m, C≡CCH₂COH), 2.56 (4H, m, 2xNCH₂CH₂O), 3.29 (2H, m, C≡CCH₂N), 3.74 (4H, m, 2xNCH₂CH₂O); δ_C 22.1, 25.5, 33.1, 36.8 (5xCH₂ anillo, C≡CCH₂COH), 47.6 (C≡CCH₂N), 52.3 (2C, 2xNCH₂CH₂O), 66.7 (2C, 2xNCH₂CH₂O), 70.4, 77.7, 81.6 (C≡CCH₂COH); m/z 237 (M⁺, 11%), 139 (53), 138 (48), 112 (13), 109 (20), 108 (61), 100 (46), 99 (47), 94 (22), 88 (12), 87 (100), 86 (79), 82 (17), 81 (69), 80 (17), 79 (24), 77 (10), 69 (13), 67 (18), 65 (11), 58 (10), 57 (55), 56 (51), 55 (72), 54 (19), 53 (37), 52 (30), 51 (16), 44 (19), 43 (59), 42 (84), 41 (82), 40 (15) (Encontrado: M⁺, 237.1734. C₁₄H₂₃NO₂ calculado M, 237.1729).

2-Metil-7-morfolino-5-heptin-3-ol (45c): R_f 0'38 (acetato de etilo); ν (líq.) 3421 (OH), 1963 (C≡C), 1116 cm^{-1} (C-O); δ_H 0'92, 0'96 (6H, 2d, $J = 6'7$, $2x\text{CH}_3$), 1'78 [1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2'30-2'40 (2H, m, CH_2COH), 2'55 (4H, t def, $J = 4'7$, $2x\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3'26 (2H, t, $J = 2'1$, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N}$), 3'44-3'50 (1H, m, CHOH), 3'74 (4H, t def, $J = 4'7$, $2x\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); δ_C 17'45, 18'7 (2C, $2x\text{CH}_3$), 25'0 (CH_2CHOH), 32'7 [$\text{CH}(\text{CH}_3)$], 47'5 ($\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N}$), 52'3 (2C, $2x\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 66'7 (2C, $2x\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 76'7 (CHOH), 77'75, 82'4 (C≡C); m/z 212 ($\text{M}^+ + 1$, 4%), 211 (M^+ , 25), 210 (13), 168 (11), 139 (38), 138 (43), 126 (13), 124 (14), 112 (16), 109 (26), 108 (83), 100 (51), 94 (17), 93 (12), 87 (47), 86 (100), 82 (25), 81 (29), 80 (24), 79 (16), 73 (34), 67 (14), 58 (12), 57 (38), 56 (59), 55 (70), 54 (25), 53 (55), 52 (33), 51 (16), 45 (23), 44 (39), 43 (79), 42 (88) (Encontrado: M^+ , 211'1578. $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ calculado M, 211'1572).

1-Fenil-5-morfolino-3-pentin-1-ol (45d): R_f 0'32 (hexano/acetato de etilo: 1/1); ν (líq.) 3403 (OH), 1957 (C≡C), 3085, 3061, 3029, 1602, 1493 (C=CH), 1116 cm^{-1} (C-O); δ_H 2'45 (4H, t, $J = 4'6$, $2x\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2'67 (2H, dt, $J = 6'2$, $2'1$, CH_2CHOH), 3'19 (2H, m, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N}$), 3'70 (4H, m, $2x\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4'85 (1H, t, $J = 6'2$, CHOH), 7'25-7'40 (5H, m, ArH); δ_C (en acetona- d^6) 30'35 (CH_2CHOH), 47'9 ($\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N}$), 52'8 (2C, $2x\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 67'2 (2C, $2x\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 73'1 (CHOH), 77'6, 82'7 (C≡C), 126'95, 127'9, 128'7, 145'3 (6C, ArC); m/z 245 (M^+ , 4%), 107 (11), 105 (11), 87 (12), 86 (13), 79 (16), 77 (22), 57 (12), 56 (14), 55 (12), 51 (18), 44 (100), 43 (17), 42 (19) (Encontrado: M^+ , 245'1427. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ calculado M, 245'1416).

2,2-Dimetil-7-morfolino-5-heptin-3-ol (45e): R_f 0'31 (hexano/acetato de etilo: 7/3); ν (líq.) 3419 (OH), 1116 cm^{-1} (C-O); δ_H 0'92 (9H, s, $3x\text{CH}_3$), 2'27 (1H, m, CHHCOH), 2'46 (1H, m, CHHCOH), 2'56 (4H, t def, $J = 4'3$, $2x\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3'27 (2H, m, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N}$), 3'42 (1H, m, CHOH), 3'75 (4H, t def, $J = 4'3$, $2x\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); δ_C (en acetona- d^6) 23'4 (CH_2COH), 26'1 (3C, $3x\text{CH}_3$), 35'5 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 48'0 ($\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N}$), 52'9 (2C, $2x\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 67'3 (2C, $2x\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 78'4 (CHOH), 76'7, 84'6 (C≡C); m/z 226 ($\text{M}^+ + 1$, 3%), 225 (M^+ , 22), 224 (12), 194 (12), 168 (22), 140 (16), 139 (21), 138 (54), 126 (41), 124 (14), 112 (36), 110 (11), 109 (16), 108 (79), 107 (11), 100 (74), 96 (11), 95 (15), 94 (17), 93 (14), 88 (16), 87 (85), 86 (100), 82 (35), 81 (24), 80 (19), 79 (14), 71 (12), 70 (12), 69 (32), 67 (14), 58 (16), 57 (81), 56 (66), 55 (41), 54 (25), 53 (53), 52 (27), 51 (14), 45 (33), 44 (28), 43 (74), 42 (84), 41 (84), 40 (10) (Encontrado: M^+ , 225'1733. $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ calculado M, 225'1729).

1-Morfolino-4-trimetilsilil-2-butino (45f): R_f 0'39 (hexano/acetato de etilo: 7/3); ν (líq.) 2225 (C≡C), 1118 cm^{-1} (C-O); δ_H 0'11 (9H, s, 3xCH₃), 1'49 (2H, t, $J = 2'4$, SiCH₂C≡C), 2'55 (4H, m, 2xNCH₂CH₂O), 3'26 (2H, t, $J = 2'4$, C≡CCH₂N), 3'74 (4H, m, 2xNCH₂CH₂O); δ_C -2'1 (3C, 3xCH₃), 6'9 (SiCH₂C≡C), 47'7 (C≡CCH₂N), 52'1 (2C, 2xNCH₂CH₂O), 66'7 (2C, 2xNCH₂CH₂O), 74'75, 72'9 (C≡C); m/z 213 ($M^+ + 2$, 0'5%), 212 ($M^+ + 1$, 2'3), 211 (M^+ , 14), 138 (14), 108 (20), 100 (41), 86 (31), 73 (100), 59 (16), 56 (25), 45 (34), 44 (12), 43 (23), 42 (28) (Encontrado: M^+ , 211'1397. C₁₁H₂₁NOSi calculado M, 211'1392).

6-(N,N-Dialilamino)-2-metil-4-hexin-2-ol (46a): R_f 0'43 (hexano/acetato de etilo: 7/3); ν (líq.) 3384 (OH), 3079, 1643 (C=CH), 1150 cm^{-1} (C-O); δ_H 1'32 (6H, s, 2xCH₃), 2'41 (2H, t, $J = 2'1$, CH₂COH), 3'13 (4H, d, $J = 6'4$, 2xNCH₂CH=CH₂), 3'39 (2H, t, $J = 2'1$, C≡CCH₂N), 5'16 (2H, m, 2xCH₂CH=CHH), 5'22 (2H, m, 2xCH₂CH=CHH), 5'84 (2H, ddt, $J = 16'9$, 10'2, 6'4, 2xCH₂CH=CH₂); δ_C 28'6 (2C, 2xCH₃), 34'4 (CH₂COH), 41'7 (C≡CCH₂N), 56'4 (2C, 2xNCH₂CH=CH₂), 69'9, 77'6, 81'7 (C≡CCH₂COH), 118'0 (2C, 2xCH₂CH=CH₂), 135'3 (2C, 2xCH₂CH=CH₂); m/z 207 (M^+ , 1'5%), 180 (39), 149 (17), 148 (100), 134 (15), 110 (36), 108 (12), 106 (15), 96 (28), 94 (13), 93 (12), 91 (14), 82 (14), 81 (11), 80 (14), 79 (21), 77 (18), 70 (68), 68 (35), 67 (15), 59 (97), 56 (26), 55 (16), 54 (18), 53 (21), 52 (12), 51 (12), 44 (12), 43 (67), 42 (45) (Encontrado: M^+ , 207'1618. C₁₃H₂₁NO calculado M, 207'1623).

1-[4-(N,N-Dialilamino)-2-butinil]ciclohexanol (46b): R_f 0'40 (hexano/acetato de etilo: 8/2); ν (líq.) 3420 (OH), 3078, 1653 (C=CH), 1153 cm^{-1} (C-O); δ_H 1'47-1'80 (10H, m, 5xCH₂ anillo), 2'39 (2H, t, $J = 2'1$, C≡CCH₂COH), 3'13 (4H, d, $J = 6'7$, 2xNCH₂CH=CH₂), 3'39 (2H, t, $J = 2'1$, C≡CCH₂N), 5'16, 5'23 (4H, 2m, 2xCH₂CH=CH₂), 5'84 (2H, ddt, $J = 17'2$, 10'3, 6'7, 2xCH₂CH=CH₂); δ_C 22'2, 25'6, 36'9 (5xCH₂ anillo), 33'2 (C≡CCH₂COH), 41'8 (C≡CCH₂N), 56'5 (2C, 2xNCH₂CH=CH₂), 70'5, 78'0, 81'2 (C≡CCH₂COH), 118'0 (2C, 2xCH₂CH=CH₂), 135'4 (2C, 2xCH₂CH=CH₂); m/z 246 ($M^+ - 1$, 1'4%), 220 (11), 148 (26), 134 (11), 122 (11), 110 (19), 108 (12), 99 (28), 96 (20), 82 (12), 81 (43), 70 (53), 69 (11), 68 (27), 67 (14), 57 (11), 56 (16), 55 (40), 54 (13), 53 (17), 43 (31), 42 (43), 41 (100), 40 (15).

7-(N,N-Dialilamino)-2-metil-5-heptin-3-ol (46c): R_f 0'30 (hexano/acetato de etilo: 7/3); ν (líq.) 3403 (OH), 3079, 1643 (C=CH), 1105 cm^{-1} (C-O); δ_H 0'93, 0'98 (6H, 2d, $J = 6'7$, 2xCH₃), 1'80 [1H, m, CH(CH₃)₂], 1'91 (1H, s ancho, OH), 2'33-2'52

(2H, m, HOCHCH₂), 3'12 (4H, d, $J = 6'4$, 2xNCH₂CH=CH₂), 3'37 (2H, m, C≡CCH₂N), 3'46 (1H, m, CHOH), 5'16, 5'37 (4H, 2m, 2xCH₂CH=CH₂), 5'84 (2H, ddt, $J = 17'1$, 10'2, 6'4, 2xCH₂CH=CH₂); δ_c 17'65, 18'7 (2C, 2xCH₃), 25'1 (CH₂CHOH), 32'8 [CH(CH₃)₂], 41'8 (C≡CCH₂N), 56'4 (2C, 2xNCH₂CH=CH₂), 77'2 (CHOH), 74'95, 81'8 (C≡C), 118'1 (2C, 2xCH₂CH=CH₂), 135'3 (2C, 2xCH₂CH=CH₂); m/z 222 (M⁺+1, 0'6%), 221 (M⁺, 3), 220 (10), 206 (16), 194 (60), 188 (18), 149 (11), 148 (43), 134 (28), 122 (37), 120 (20), 110 (33), 108 (31), 107 (13), 106 (20), 96 (43), 94 (24), 93 (18), 91 (21), 82 (19), 81 (34), 80 (27), 79 (33), 77 (17), 73 (66), 71 (10), 70 (81), 69 (14), 68 (49), 67 (26), 57 (17), 56 (45), 55 (100), 54 (35), 53 (58), 52 (16), 51 (16), 45 (15), 44 (29), 43 (90), 42 (73).

5-(N,N-Dialilamino)-1-fenil-3-pentin-1-ol (**46d**): R_f 0'49 (hexano/acetato de etilo: 7/3); ν (líq.) 3373 (OH), 3078, 3030, 1643, 1494, 1453 cm⁻¹ (C=CH); δ_H 2'69 (2H, dt, $J = 6'4$, 2'1, CH₂CHOH), 3'03 (4H, d, $J = 6'4$, 2xNCH₂CH=CH₂), 3'31 (2H, t, $J = 2'1$, C≡CCH₂N), 4'84 (1H, t, $J = 6'4$, CHOH), 5'13, 5'20 (4H, 2m, 2xCH₂CH=CH₂), 5'79 (2H, ddt, $J = 17'1$, 10'4, 6'7, 2xNCH₂CH=CH₂), 7'26-7'42 (5H, m, ArH); δ_c 29'7 (CH₂CHOH), 41'75 (C≡CCH₂N), 56'3 (2C, 2xNCH₂CH=CH₂), 72'5 (CHOH), 77'5, 81'3 (C≡C), 118'1 (2C, 2xNCH₂CH=CH₂), 135'2 (2C, 2xNCH₂CH=CH₂), 125'85, 127'8, 128'4, 142'8 (6C, ArC); m/z 256 (M⁺+1, 1%), 255 (M⁺, 10), 254 (45), 228 (32), 148 (77), 141 (11), 133 (15), 115 (10), 110 (15), 108 (13), 107 (68), 106 (23), 105 (22), 96 (23), 94 (15), 91 (19), 82 (11), 80 (18), 79 (100), 77 (66), 70 (54), 68 (29), 67 (14), 56 (21), 55 (13), 54 (19), 53 (22), 52 (16), 51 (25), 44 (11), 43 (11), 42 (42).

7-(N,N-Dialilamino)-2,2-dimetil-5-heptin-3-ol (**46e**): R_f 0'47 (hexano/acetato de etilo: 7/3); ν (líq.) 3411 (OH), 3079, 1643 (C=CH), 1240 cm⁻¹ (C-O); δ_H 0'93 (9H, s, 3xCH₃), 1'26 (1H, s, OH), 2'27 (1H, ddt, $J = 16'5$, 10'1, 2'1, CHHCOH), 2'47 (1H, m, CHHCOH), 3'11-3'16 (5H, m, 2xNCH₂CH y C≡CCHHN), 3'37 (1H, m, C≡CCHHN), 3'41 (1H, m, CHOH), 5'16, 5'23 (4H, 2m, 2xCH₂CH=CH₂), 5'84 (2H, ddt, $J = 17'3$, 10'1, 6'7, 2xCH₂CH=CH₂); δ_c 22'9 (C≡CCH₂CHOH), 29'7 (3C, 3xCH₃), 34'5 [C(CH₃)₃], 41'8 (C≡CCH₂N), 56'4 (2C, 2xNCH₂CH=CH₂), 77'1, 77'6 (C≡C), 82'75 (CHOH), 118'0 (2C, 2xCH₂CH=CH₂), 135'4 (2C, 2xCH₂CH=CH₂); m/z 235 (M⁺, 0'8%), 208 (16), 148 (14), 122 (17), 110 (15), 108 (13), 96 (19), 87 (16), 70 (31), 69 (19), 68 (18), 57 (23), 56 (14), 55 (13), 54 (10), 53 (16), 45 (15), 43 (29), 42 (26), 41 (100), 40 (12).

(*N,N*-Dialil)-4-trimetilsilil-2-butin-1-amina (**46f**): R_f 0'55 (hexano/éter etílico: 7/3); ν (líq.) 2223 (C≡C), 3079, 1643, 1418 (C=CH), 851 cm^{-1} (SiC); δ_H 0'12 (9H, s, 3xCH₃), 1'50 (2H, t, $J = 2'4$, SiCH₂C≡C), 3'12 (4H, d, $J = 6'7$, 2xNCH₂CH=CH₂), 3'36 (2H, t, $J = 2'4$, C≡CCH₂N), 5'12-5'25 (4H, m, 2xNCH₂CH=CH₂), 5'76-5'91 (2H, m, 2xNCH₂CH=CH₂); δ_C -2'0 (3C, 3xCH₃), 7'0 (SiCH₂C≡C), 41'9 (C≡CCH₂N), 56'3 (2C, 2xNCH₂CH=CH₂), 72'85, 82'8 (C≡C), 117'8 (2C, 2xNCH₂CH=CH₂), 135'7 (2C, 2xNCH₂CH=CH₂); m/z 221 (M⁺, 2'1%), 148 (10), 110 (14), 73 (100), 45 (21), 44 (24), 43 (16), 42 (20) (Encontrado: M⁺, 221'1590. C₁₃H₂₃NSi calculado M, 221'1600).

2.3.3. Litiación del producto **43c**: obtención de los aminoalcoholes **47**

Procedimiento general. Método A: El compuesto **43c** (2 mmol) se trató, a -78°C, en THF seco con *n*-butil-litio (1'1 eq, 2'2 mmol, 1'37 ml) durante 1 min. Esta mezcla se adicionó sobre una suspensión de litio (5 eq, 140 mg) y DTBB (5% molar, 53 mg) en THF seco (10 ml) a -78°C donde ya estaba el electrófilo (2 mmol) agitando la mezcla a -78°C hasta que recuperó el color verde del arenuro de litio. La reacción se hidrolizó con H₂O (10 ml). El crudo se trató con una disolución de HCl (0'5 M, 3x10 ml). La fase acuosa se llevó hasta pH básico (con disolución de NaOH 1 M) y se extrajo con AcOEt (3x10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida (15-18 Torr). Los productos se obtuvieron puros tras cromatografía en columna (soporte sólido de gel de sílice flash, mezclas de hexano/dietil éter).

Método B: El compuesto **43c** se trató con *n*-butil-litio de igual forma que en el método A, y luego se adicionó sobre la suspensión de litio (5 eq, 140 mg) y DTBB (5% molar, 53 mg), dejando la reacción agitar a esta temperatura hasta que la disolución recuperó el color verde del arenuro de litio. Posteriormente se adicionó el electrófilo (2 mmol) y se dejó agitar a -78°C hasta que recuperó el color verde. A la misma temperatura se realizó la hidrólisis. El crudo se trató de igual manera que en el método A para obtener los productos puros.

Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos de los productos **47** se dan a continuación:

6-Fenilamino-2-metil-4-hexin-2-ol (**47a**): R_f 0'35 (hexano/éter etílico: 1/1); ν (líq.) 3393, 3295 (NH y OH), 2114 (C≡C), 1603, 1506 cm^{-1} (C=CH); δ_H 1'37 (6H, s, 2xCH₃), 2'23 (1H, d, $J = 2'5$, HOCCHHC≡C), 2'76 (1H, ddd, $J = 8'2, 5'2, 2'5$,

HOCCHHC≡C), 3'22 (1H, dd, $J = 12'3, 8'2$, C≡CCHHN), 3'53 (1H, dd, $J = 12'3, 5'2$, C≡CCHHN), 6'70, 6'75, 7'19 (5H, 3m, ArH); δ_C 27'9 (2C, 2xCH₃), 43'4, 44'2 (CH₂C≡CCH₂N), 71'9, 72'7, 83'2 (C≡CCH₂COH), 113'5, 118'1, 129'3, 147'7 (6C, ArC); m/z 204 (M⁺+1, 1'4%), 203 (M⁺, 9), 107 (11), 106 (100), 93 (14), 79 (10), 77 (28), 59 (17), 51 (17), 43 (18) (Encontrado: M⁺, 203'1618. C₁₃H₁₇NO calculado M, 203'1310).

1-(4-Fenilamino-2-butinil)-1-ciclohexanol (**47b**): R_f 0'31 (hexano/éter etílico: 7/3); ν (líq.) 3393, 3297 (NH y OH), 2110 (C≡C), 3051, 3021, 1603, 1504 cm⁻¹ (C=CH); δ_H 1'54-1'80 (10H, m, 5xCH₂ anillo), 2'23 (1H, d, $J = 2'4$, HOCCHHC≡C), 2'76 (1H, ddd def, $J = 8'5, 4'9, 2'4$, HOCCHHC≡C), 3'26 (1H, dd, $J = 12'2, 8'5$, C≡CCHHN), 3'54 (1H, dd, $J = 12'2, 4'9$, C≡CCHHN), 6'67, 6'74, 7'20 (5H, 3m, ArH); δ_C 21'8, 25'6, 35'1 (5xCH₂ anillo), 35'3 (C≡CCH₂COH), 43'2 (C≡CCH₂N), 72'4, 73'0, 83'1 (C≡CCH₂COH), 113'5, 118'0, 129'25, 147'8 (6C, ArC); m/z 244 (M⁺+1, 0'7%), 243 (M⁺, 3'4), 106 (100), 105 (16), 104 (10), 93 (14), 77 (27), 55 (14), 51 (16), 44 (18), 43 (10), 42 (12) (Encontrado: M⁺, 243'1634. C₁₆H₂₁NO calculado M, 243'1623).

3. PARTE EXPERIMENTAL DEL CAPÍTULO II

3.1. Compuestos organometálicos funcionalizados derivados de cobre

3.1.1. Reacciones de adición conjugada (1,4): obtención de los productos **51**, **53**, **56-61**, **64-71**, **76** y **77**

Para el ftalano (**50**). *Procedimiento general*: Se generó el compuesto organolítico **49** (derivado del ftalano), como se describe en la bibliografía:⁷¹ sobre una suspensión de litio (5 eq, 140 mg) y DTBB (5% molar, 53 mg) en THF seco (8 ml) a 0°C se adicionó el ftalano (2 mmol, 0'22 ml) gota a gota (la disolución pierde el color verde oscuro) después de agitar durante 30 min a la misma temperatura (la disolución ya había recuperado el color verde oscuro). La disolución del organolítico se transvasó sobre una placa filtrante (poro 1), para eliminar el exceso de litio, adicionándose sobre una disolución de CuI (4 mmol, 0'78 g) y la olefina electrofílica correspondiente (**55a-e** ó **55h**, 2'2 mmol) en THF seco (10 ml) y

⁷¹ Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3351.

HMPA (5 eq, 10 mmol, 1'8 ml) a baja temperatura (-78°C). La mezcla resultante se agitó durante 25 min a esta temperatura. La reacción se hidrolizó con disolución saturada de NH₄Cl (10 ml) y se dejó que el baño alcanzase temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con Et₂O (5x8 ml) y la fase orgánica final se lavó con H₂O (3x8 ml). Se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminaron disolventes a presión reducida (15-18 Torr). Los productos (**51**, **53**, **56-58**, **61**) se obtuvieron puros después de cromatografía en columna (soporte sólido de gel de sílice, mezclas de hexano/acetato de etilo).

Procedimiento para las olefinas 55f-g: Una vez generado el organolítico se filtró como en el caso anterior sobre una disolución en THF seco (10 ml) a baja temperatura (-78°C), de CuBr·DMS (4 mmol, 0'83 g) y LiBr (4 mmol, 0'35 g) en presencia de la olefina **55f** ó **55g**. Tras 25 min de agitación a baja temperatura la reacción se hidrolizó con disolución saturada de NH₄Cl y se procedió de igual manera que para el resto de productos. De nuevo los productos (**59** y **60**) se aislaron puros tras cromatografía en columna (soporte sólido de gel de sílice, mezclas de hexano/acetato de etilo).

Para otras condiciones de reacción de las que se exponen en la discusión de resultados de esta memoria, el procedimiento fue el mismo: la adición de la disolución del organolítico (libre de exceso de litio) se hizo sobre una disolución de la sal de cobre correspondiente y el aditivo (en caso de que lo haya) y en presencia de la olefina (**55**), a baja temperatura, procediendo a hidrolizar y tratar las mezclas de reacción como se ha comentado anteriormente.

Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos de los productos **51**, **53**, **56-61** se dan a continuación:

3-(2-Hidroximetilbencil)ciclohexanona (51): R_f 0'23 (hexano/acetato de etilo: 3/2); ν (líq.) 3618-3019 (OH), 1707 (C=O), 1449, 1421 (C=CH), 1040, 1014 cm⁻¹ (C-O); δ_H 1'38-1'49, 1'54-1'69, 1'89-1'92, 1'99-2'15, 2'21-2'40 (1H, 1H, 2H, 3H y 3H, 5m, 4xCH₂ anillo, CH, OH), 2'64-2'78 (2H, m, CCH₂CH), 4'67 (2H, s, CH₂OH), 7'11-7'14, 7'19-7'26, 7'35-7'38 (1H, 2H y 1H, 3m, ArH); δ_C 25'1, 31'2, 39'1, 41'4, 47'9 (4xCH₂ anillo, CH₂CH), 40'5 (CH), 63'0 (CH₂OH), 126'6, 127'8, 128'6, 130'25, 137'6, 138'6 (ArC); m/z 200 (M⁺-18, 11%), 142 (10), 104 (100), 97 (49), 91 (22), 77 (17), 69 (31), 55 (36), 41 (67).

4-Fenil-5-(2-hidroximetilfenil)-2-pentanona (53): R_f 0'39 (hexano/acetato de etilo: 1/1); ν (líq.) 3589-3187 (OH), 3061, 3027, 1494, 1453 (C=CH), 1738 (C=O), 1044, 1013 cm⁻¹ (C-O); δ_H 2'00 (3H, s, CH₃), 2'45 (1H, s ancho, OH), 2'81-2'89, 2'96-

3'03 (1H y 3H, 2m, CH₂CHCH₂), 3'47 (1H, q, $J = 7'3$, CH), 4'57 (2H, d, $J = 5'5$, CH₂OH), 6'91, 7'07-7'35 (1H y 8H, d def, $J = 9'2$ y m, ArH); δ_C 30'4 (CH₃), 39'65 (CH₂CHCH₂CO), 42'3 (CH), 49'3 (CH₂CHCH₂CO), 62'8 (CH₂OH), 126'4, 126'5, 127'4, 127'5, 128'4, 128'9, 130'4, 132'4, 136'4, 137'75, 130'0, 143'7 (ArC), 208'2 (CO); m/z 250 (M⁺-18, 2%), 210 (11), 192 (28), 104 (35), 91 (23), 77 (16), 43 (100).

3-(2-Hidroximetilbencil)ciclopentanona (**56**): R_f 0'31 (hexano/acetato de etilo: 1/1); ν (líq.) 3584-3115 (OH), 3062, 3019, 1454, 1401 (C=CH), 1736 (C=O), 1042, 1012 cm⁻¹ (C-O); δ_H 1'57-1'71, 1'87-1'96, 2'05-2'19, 2'26-2'36 (1H, 1H, 3H y 2H, 4m, 3xCH₂ anillo y OH), 2'42-2'55 (1H, m, CH), 2'82 (2H, d, $J = 7'3$, CCH₂CH), 4'69 (2H, s, CH₂OH), 7'16-7'38 (4H, m, ArH); δ_C 29'6, 37'5, 38'3, 45'05 (3xCH₂ anillo, CH₂CH), 38'2 (CH), 63'0 (CH₂OH), 126'6, 127'9, 128'6, 129'8, 138'3, 138'4 (ArC), 219'3 (CO); m/z 186 (M⁺-18, 10%), 143 (13), 129 (19), 128 (11), 115 (10), 105 (14), 104 (100), 91 (28), 83 (29), 77 (21), 55 (33), 41 (11).

5-(2-Hidroximetilfenil)-2-pentanona (**57**): R_f 0'26 (hexano/acetato de etilo: 3/2); ν (líq.) 3620-3119 (OH), 3061, 3017, 1453, 1416 (C=CH), 1707 (C=O), 1040, 1015 cm⁻¹ (C-O); δ_H 1'84-1'94 (2H, m CH₂CH₂CH₂), 2'13 (3H, s, CH₃), 2'20 (1H, s ancho, OH), 2'52 (2H, t, $J = 7'3$, CH₂CO), 2'65-2'70 (2H, m, CH₂Ar), 4'72 (2H, s, CH₂OH), 7'16-7'26, 7'34-7'37 (3H y 1H, 2m, ArH); δ_C 25'0, 31'6, 43'0 [(CH₂)₃], 30'0 (CH₃), 63'2 (CH₂OH), 126'4, 128'0, 128'8, 129'5, 138'5, 140'0 (ArC), 209'15 (CO); m/z 174 (M⁺-18, 8%), 145 (10), 133 (20), 132 (11), 131 (88), 117 (16), 116 (14), 115 (15), 105 (26), 104 (15), 91 (44), 79 (11), 77 (26), 65 (10), 43 (100).

1,3-Difenil-4-(2-hidroximetilfenil)-1-butanona (**58**): R_f 0'43 (hexano/acetato de etilo: 3/2); ν (líq.) 3624-3209 (OH), 3061, 3027, 1494, 1449 (C=CH), 1682 (C=O), 1044 cm⁻¹ (C-O); δ_H 2'92 (1H, m, CHHCH), 3'16 (1H, dd, $J = 13'4$, 6'1, CHHCH), 3'41 (2H, m, CH₂CO), 3'68 (1H, m, CH), 4'62 (2H, m, CH₂OH), 6'90, 7'04-7'56, 7'89 (1H, 11H y 2H, 3m, ArH); δ_C 39'6 (CH₂CH), 42'5 (CH), 44'5 (CH₂CO), 63'1 (CH₂OH), 125'7, 126'5, 126'6, 127'5, 127'7, 128'0, 128'4, 128'5, 129'0, 130'6, 133'1, 137'0, 138'0, 139'0 (18C, ArC), 199'3 (CO); m/z 312 (M⁺-18, 1'1%), 210 (27), 209 (10), 192 (16), 105 (100), 104 (16), 91 (20), 77 (57), 51 (11).

4-(2-Hidroximetilfenil)butanoato de etilo (**59**): R_f 0'38 (hexano/acetato de etilo: 3/2); ν (líq.) 3613-3146 (OH), 3036, 3018, 1454 (C=CH), 1732 (C=O), 1184, 1036, 1022 cm⁻¹ (C-O); δ_H 1'25 (3H, t, $J = 7'3$, CH₃), 1'89-1'99 (2H, m, CH₂CH₂CH₂), 2'04 (1H, s ancho, OH), 2'38 (2H, t, $J = 7'0$, CH₂CO), 2'70-2'76 (2H, m, ArCH₂),

4'12 (2H, c, $J = 7'3$, CH_2CH_3), 4'72 (2H, s, CH_2OH), 7'18-7'28, 7'35-7'37 (3H y 1H, 2m, ArH); δ_{C} 14'2 (CH_3), 26'3, 31'6, 33'8 [$(\text{CH}_2)_3$], 60'4, 63'2 ($2\times\text{OCH}_2$), 126'4, 128'0, 128'7, 129'6, 138'5, 139'8 (ArC), 173'7 (CO_2); m/z 204 (M^+-18 , 29%), 147 (13), 132 (13), 131 (100), 129 (21), 117 (18), 116 (21), 115 (18), 91 (47), 79 (11), 77 (28), 65 (17), 60 (15).

4-(2-Hidroximetilfenil)-2-metilbutanoato de metilo (**60**): R_f 0'35 (hexano/acetato de etilo: 3/2); ν (líq.) 3653-3115 (OH), 3063, 3020, 1454, 1434 ($\text{C}=\text{CH}$), 1731 ($\text{C}=\text{O}$), 1160, 1126, 1041, 1020 cm^{-1} (C-O); δ_{H} 1'22 (3H, d, $J = 7'3$, CHCH_3), 1'61-1'78 (3H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ y OH), 2'51-2'58 (1H, m, CH), 2'69 (2H, t, $J = 8'3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3'67 (3H, s, OCH_3), 4'71 (2H, s, CH_2OH), 7'17-7'25, 7'36 (3H y 1H, 2m, ArH); δ_{C} 17'4 (CHCH_3), 30'1, 35'2 [$(\text{CH}_2)_2$], 39'3 (CH), 51'7 (OCH_3), 126'4, 128'0, 128'7, 129'5, 138'5, 139'8 (ArC), 177'2 (CO_2); m/z 204 (M^+-18 , 27%), 172 (17), 146 (12), 145 (100), 129 (12), 117 (28), 115 (15), 105 (23), 104 (10), 91 (44), 88 (32), 77 (30), 65 (13), 59 (11), 57 (22), 51 (10), 41 (13).

4-(2-Hidroximetilbencil)-2-cromanona (**61**): R_f 0'27 (hexano/acetato de etilo: 3/2); ν (líq.) 3613-3224 (OH), 3063, 3020, 1487, 1455 ($\text{C}=\text{CH}$), 1774 ($\text{C}=\text{O}$), 1148, 1039, 1012 cm^{-1} (C-O); δ_{H} 1'84 (1H, s ancho, OH), 2'75-2'87 (3H, m, $\text{CH}_2\text{CHCHHCO}_2$), 3'05 (1H, dd, $J = 13'7$, 7'0, CHCHHCO_2), 3'37 (1H, m, CH), 4'56 (2H, m, CH_2OH), 6'93, 6'97-7'11, 7'26, 7'35 (1H, 3H, 3H, y 1H, 4m, ArH); δ_{C} 34'0, 37'5 (CH_2CHCH_2), 36'95 (CH), 63'0 (CH_2OH), 117'1, 124'3, 127'2, 128'0, 128'1, 128'5, 129'1, 130'7, 136'4, 138'8, 151'3 (12C, ArC), 168'3 (CO_2); m/z 268 (M^+ , 2%), 251 (11), 250 (65), 208 (19), 148 (13), 147 (100), 121 (15), 104 (56), 103 (57), 93 (28), 91 (52), 89 (10), 77 (26), 65 (15).

Reacción en ausencia del sal de cobre. Obtención del producto de adición-
(1,2) **52**. *Procedimiento:* Sobre una suspensión, color verde oscuro, de litio (5 eq, 140 mg) y DTBB (5% molar, 53 mg) en THF seco (8 ml) a 0°C se adicionó el ftalano (2 mmol, 0'22 ml) gota a gota (la disolución pierde el color verde oscuro) después de agitar durante 30 min a la misma temperatura la disolución recuperó el color verde oscuro. El bulbo de reacción se puso en un baño a -78°C y se adicionó la 2-ciclohexenona (**55a**, 2'2 mmol, 0'21 ml) y la mezcla se dejó agitar a esta temperatura durante 1 h. Tras la hidrólisis (H_2O , 10 ml) la mezcla de reacción se extrajo con AcOEt (5x8 ml), la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se eliminaron disolventes a presión reducida (15-18 Torr). El producto de adición-

(1,2) **52** se aisló después de cromatografía en columna (soporte sólido de gel de sílice, mezclas de hexano/acetato de etilo).

Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos del producto **52** se dan a continuación:

1-(2-Hidroximetilbencil)-2-ciclohexen-1-ol (52): R_f 0'18 (hexano/acetato de etilo: 1/1); ν (líq.) 3682-3112 cm^{-1} (OH); δ_H 1'64-1'79, 2'02 (6H y 2H, 2m, 3xCH₂ anillo y 2xOH), 2'99 (2H, m, CH₂COH), 4'71 (2H, s, CH₂OH), 5'68 (1H, m, HC=CH), 5'89 (1H, dt, $J = 10'4, 3'7$, HC=CH), 7'21, 7'36 (3H y 1H, 2m, ArH); δ_C 19'3, 25'2, 36'7 (3xCH₂ anillo), 43'7 (CH₂COH), 63'3 (CH₂OH), 69'8 (C), 127'0, 130'1, 130'6, 132'3, 135'3, 140,5 (ArC); m/z 200 ($M^+ - 18$, 3%), 105 (10), 104 (100), 98 (18), 97 (23), 77 (10), 55 (14), 41 (14).

Para el isocromano (63). Procedimiento general: Se generó el compuesto organolítico **62** (por apertura reductiva del isocromano), como se describe en la bibliografía:¹⁷⁷ sobre una suspensión de litio (5 eq, 140 mg) y DTBB (5% molar, 53 mg) en THF seco (8 ml) a 20°C se adicionó el isocromano (2 mmol, 0'25 ml) gota a gota (la disolución pierde el color verde oscuro) después de agitar durante 30 min a la misma temperatura la disolución recuperó el color verde oscuro. La disolución del organolítico se transvasó sobre una placa filtrante (poro 1), para eliminar el exceso de litio, y se adicionó sobre una disolución de la sal de cobre y el aditivo correspondientes, procediendo de la misma manera que en el caso del ftalano (ver más arriba) para según que olefina. Las reacciones se hidrolizaron con disolución saturada de NH₄Cl (10 ml) y los crudos de reacción se extrajeron con Et₂O (5x8 ml). La fase orgánica final se lavó con H₂O (3x8 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminaron disolventes a presión reducida (15-18 Torr). Los productos **64-71** se obtuvieron puros después de cromatografía en columna (soporte sólido de gel de sílice, mezclas de hexano/acetato de etilo).

Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos de los productos **64-71** se dan a continuación:

3-[2-(2-Hidroxietil)bencil]ciclohexanona (64): R_f 0'22 (hexano/acetato de etilo: 3/2); ν (líq.) 3617-3107 (OH), 3059, 3016, 1447, 1417 (C=CH), 1705 (C=O), 1044 cm^{-1} (C-O); δ_H 1'40-1'49, 1'53-1'74, 1'88-1'92, 2'00-2'15, 2'22-2'42 (1H, 3H, 1H, 2H y 3H, 5m, 4xCH₂ anillo, CH y OH), 2'61-2'75 (2H, m, CCH₂CH), 2'88 (2H, t, J

¹⁷⁷ Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3365.

= 7'0, CH₂CH₂OH), 3'84 (2H, m, CH₂OH), 7'08-7'20 (4H, m, ArH); δ_C 25'2, 31'2, 35'65, 41'4, 48'0 (6C, 4xCH₂ anillo, CH₂CH y CH₂CH₂OH), 40'5 (CH), 63'4 (CH₂OH), 126'5, 126'6, 129'9, 130'4, 136'3, 138'0 (ArC), 211'5 (CO); m/z 214 (M⁺-18, 3%), 156 (18), 117 (18), 115 (13), 106 (30), 105 (23), 104 (11), 97 (100), 91 (15), 77 (10), 69 (34), 55 (41), 41 (64), 40 (17).

4-Fenil-5-[2-(2-hidroxietil)fenil]-2-pentanona (65): R_f 0'28 (hexano/acetato de etilo: 3/2); ν (líq.) 3604-3125 (OH), 3060, 3026, 1493, 1452 (C=CH), 1710 (C=O), 1023 cm⁻¹ (C-O); δ_H 2'03 (3H, s, CH₃), 2'85, 2'99 (6H, 1H, 2m, CH₂CHCH₂, CH₂CH₂OH), 3'45 (1H, q, $J = 7'3$, CH), 3'80 (2H, t, $J = 7'0$, CH₂OH), 6'91, 7'01-7'28 (1H y 8H, 2m, ArH); δ_C 30'6 (CH₃), 35'6, 40'1, 49'2, 63'5 (4xCH₂), 42'3 (CH), 126'2, 126'5, 126'6, 127'5, 128'4, 129'8, 130'6, 136'7, 138'1, 143'8 (12C, ArC), 207'9 (CO); m/z 225 (M⁺-57, 6%), 224 (38), 206 (11), 117 (13), 105 (14), 104 (14), 91 (16), 43 (100).

3-[2-(2-Hidroxietil)bencil]ciclopentanona (66): R_f 0'30 (hexano/acetato de etilo: 1/1); ν (líq.) 3626-3122 (OH), 3050, 3014, 1448, 1401 (C=CH), 1730 (C=O), 1038 cm⁻¹ (C-O); δ_H 1'66, 1'93, 2'14, 2'32, 2'47 (1H, 1H, 2H, 2H y 1H, 5m, 3xCH₂ anillo y CH), 1'88 (1H, s ancho, OH), 2'80 (2H, d, $J = 6'7$, ArCH₂CH), 2'91 (2H, t, $J = 7'0$, CH₂CH₂OH), 3'84 (2H, t, $J = 7'0$, CH₂OH), 7'19 (4H, m, ArH); δ_C 28'8, 35'4, 37'6, 37'8, 44'6 (3xCH₂ anillo, 2xCH₂Ar), 37'8 (CH), 62'7 (CH₂OH), 125'9, 126'0, 129'4, 129'5, 136'1, 138'0 (ArC), 218'8 (CO); m/z 200 (M⁺-18, 0'6%), 143 (10), 117 (27), 115 (17), 113 (12), 106 (67), 105 (36), 91 (22), 83 (100), 77 (12), 55 (31), 44 (19), 41 (13), 40 (12).

5-[2-(2-Hidroxietil)fenil]-2-pentanona (67): R_f 0'31 (hexano/acetato de etilo: 1/1); ν (líq.) 3624-3120 (OH), 3015, 1460, 1449 (C=CH), 1710 (C=O), 1110, 1045 cm⁻¹ (C-O); δ_H 1'75 (1H, s ancho, OH), 1'87 (2H, m, CH₂CH₂CH₂), 2'14 (3H, s, CH₃), 2'51 (2H, t def, $J = 7'0$, CH₂CO), 2'64 (2H, t, $J = 7'9$, CH₂Ar), 2'93 (2H, t def, $J = 7'0$, CH₂Ar), 3'85 (2H, t def, $J = 7'0$, CH₂CH), 7'17 (4H, m, ArH); δ_C 25'0, 32'0, 35'7, 43'0, (2xCH₂ y 2xCH₂Ar), 30'0 (CH₃), 63'4 (CH₂OH), 126'3, 126'6, 129'5, 129'9, 136'1, 140'1 (ArC), 208'7 (CO); m/z 188 (M⁺-18, 4%), 130 (16), 119 (50), 118 (31), 117 (24), 115 (13), 106 (11), 91 (15), 43 (100).

1,3-Difenil-4-[2-(2-hidroxietil)fenil]-1-butanona (68): R_f 0'26 (hexano/acetato de etilo: 1/1); ν (líq.) 3689-3144 (OH), 3059, 3025, 1492, 1448 (C=CH), 1685 (C=O), 1046 cm⁻¹ (C-O); δ_H 2'54 (1H, s ancho, OH), 2'87 (3H, m, CH₂CH₂CH, CHHCH),

3'08 (1H, dd, $J = 13'4, 6'7$, CHHCH), 3'34 (2H, m, CH₂CO), 3'62 (1H, m, CH), 3'73 (2H, t, $J = 7'3$, CH₂OH), 6'91-7'49, 7'81 (13H y 1H, 2m, ArH); δ_C 35'5, 39'8, 44'1 (3xCH₂), 42'4 (CH), 63'2 (CH₂OH), 126'0, 126'2, 126'3, 126'4, 126'6, 127'5, 127'8, 128'0, 128'2, 128'3, 128'4, 129'6, 130'4, 136'7, 136'8, 138'0, 143'8 (18C, ArC), 199'1 (CO); m/z 326 (M⁺-18, 16%), 207 (12), 206 (17), 193 (10), 118 (92), 117 (100), 115 (24), 105 (12), 103 (11), 91 (24), 77 (20), 44 (14).

4-[2-(2-Hidroxietil)fenil]butanoato de etilo (**69**): R_f 0'31 (hexano/acetato de etilo: 1/1); ν (líq.) 3684-3134 (OH), 3053(C=CH), 1728 (C=O), 1042 cm⁻¹ (C-O); δ_H 1'19 (3H, t, $J = 7'3$, CH₃), 1'60 (1H, s ancho, OH), 1'85 (2H, m, CH₂CH₂CH₂), 2'31 (2H, t, $J = 7'3$, CH₂CO), 2'62 (2H, m, ArCH₂CH₂CH₂), 2'85 (2H, t, $J = 6'7$, CH₂CH₂OH), 3'78 (2H, t, $J = 7'0$, CH₂OH), 4'06 (2H, m, CH₂CH₃), 7'10 (4H, m, ArH); δ_C 14'1 (CH₃), 26'2, 31'9, 33'8, 35'6 (2xCH₂, 2xArCH₂), 60'3 (CH₂CH₃), 63'3 (CH₂OH), 126'2, 126'5, 129'4, 129'8, 136'1, 139'8 (ArC), 173'4 (CO₂); m/z 218 (M⁺-18, 12%), 206 (42), 173 (36), 160 (46), 145 (18), 131 (53), 130 (40), 129 (24), 128 (13), 119 (47), 118 (100), 117 (55), 116 (16), 115 (35), 106 (36), 105 (41), 104 (29), 103 (18), 101 (17), 91 (57), 88 (69), 79 (12), 78 (19), 77 (26), 73 (13), 70 (42), 65 (21), 61 (41), 60 (41), 55 (23), 51 (13), 45 (22), 43 (22), 41 (25).

4-[2-(2-Hidroxietil)fenil]-2-metilbutanoato de metilo (**70**): R_f 0'22 (hexano/acetato de etilo: 3/2); ν (líq.) 3696-3118 (OH), 1736 (C=O), 1461,1436 (C=CH), 1044 cm⁻¹ (C-O); δ_H 1'22 (3H, d, $J = 7'3$, CH₃CH), 1'67 (3H, m, CH₂CH y OH), 1'89-2'02 (1H, m, CH), 2'64 (2H, m, CH₂CH₂CH), 2'90 (2H, t, $J = 6'7$, CH₂CH₂OH), 3'69 (3H, s, OCH₃), 3'84 (2H, t, $J = 6'7$, CH₂OH), 7'16 (4H, m, ArH); δ_C 17'3 (CHCH₃), 30'5, 35'2, 35'7 (3xCH₂), 39'4 (CH), 51'6 (CH₃O), 63'4 (CH₂OH), 126'3, 126'7, 129'9, 136'0, 140'2 (6C, ArC), 177'0 (CO₂); m/z 218 (M⁺-18, 4%), 131 (14), 119 (16), 117 (14), 115 (11), 105 (20), 104 (10), 91 (17), 88 (100), 57 (17).

4-[2-(2-Hidroxietil)bencil]-2-cromanona (**71**): R_f 0'28 (hexano/acetato de etilo: 3/2); ν (líq.) 3613-3220 (OH), 3060, 3021, 1485, 1457 (C=CH), 1773 (C=O), 1040, 1010 cm⁻¹ (C-O); δ_H 1'86 (1H, s ancho, OH), 2'71-2'84 (5H, m, CH₂CH₂OH y CH₂CHCHHCO₂), 3'01 (1H, dd, $J = 13'7, 7'0$, CHHCO₂), 3'26 (1H, m, CH), 3'77 (2H, t, $J = 6'7$, CH₂OH), 6'91, 7'00-7'09, 7'14-7'30 (1H, 3H y 4H, 3m, ArH); δ_C 33'9, 35'2, 37'7 (3xCH₂), 36'9 (CH), 63'1 (CH₂OH), 117'0, 124'3, 125'8, 126'7, 127'1, 127'8, 128'5, 129'9, 130'6, 136'4, 136'7, 151'2 (ArC), 168'2 (CO₂); m/z 254 (M⁺-28, 6%), 252 (32), 207 (11), 148 (25), 147 (70), 135 (19), 118 (15), 117 (29),

115 (14), 107 (17), 105 (58), 104 (25), 103 (36), 93 (15), 91 (43), 79 (12), 77 (29), 65 (19), 51 (16), 45 (14), 44 (100), 43 (15), 40 (81).

Para el 2,3-dihidrobencofurano (73). Procedimiento: Se generó el compuesto organolítico **72** (por apertura del 2,3-dihidrobencofurano), como se describe en la bibliografía:¹⁷⁸ sobre una suspensión de litio (5 eq, 140 mg) y DTBB (5% molar, 53 mg) en THF seco (8 ml) a 20°C se adicionó el 2,3-dihidrobencofurano (2 mmol, 0'23 ml) gota a gota (la disolución pierde el color verde oscuro) después de agitar durante 2 h a la misma temperatura la disolución recuperó el color verde oscuro. La disolución del organolítico se transvasó sobre una placa filtrante (poro 1), para eliminar el exceso de litio, y se adicionó sobre una disolución de CuI (4 mmol, 0'78 g), la 2-ciclohexenona (**55a**, 2'2 mmol, 0'21 ml) y HMPA (5 eq, 1'8 ml) en THF seco (8 ml) a baja temperatura, después de 25 min, se hidrolizó con disolución saturada de NH₄Cl (10 ml) y el crudo reacción se trató como en los casos anteriores. El producto **76** se aisló puro después de cromatografía en columna (soporte sólido de gel de sílice, mezclas de hexano/acetato de etilo).

Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos del producto **76** se dan a continuación:

3-(2-Hidroxifenetil)-1-ciclohexanona (76): R_f 0'34 (hexano/acetato de etilo: 7/3); ν (líq.) 3571-3097 (OH), 3063, 3028, 1454, 1349 (C=CH), 1692 (C=O), 1237 cm⁻¹ (C-O); δ_H 1'56-1'75, 1'76-1'88, 1'94-2'12, 2'22-2'41 (3H, 2H, 4H y 2H, 4m, 4xCH₂ anillo, CH₂CH), 2'64 (2H, t, $J = 7'9$, ArCH₂), 4'90 (1H, s ancho, OH), 6'73, 6'86, 7'07 (1H, 1H y 2H, d, $J = 7'9$, 2m, ArH); δ_C 25'1, 27'1, 31'2, 36'6, 41'5, 48'0 (6xCH₂), 38'7 (CH), 115'2, 120'8, 127'2, 128'6, 130'1, 153'4 (ArC), 212'2 (CO); m/z 218 (M⁺, 9%), 107 (34), 97 (100), 79 (12), 77 (21), 55 (16), 41 (26).

Para el 3-cloro-1,1-dietoxipropano (75). Procedimiento: Se generó el compuesto organolítico **74** (por intercambio cloro-litio del 3-cloro-1,1-dietoxipropano), como se describe en la bibliografía:⁷⁹ sobre una suspensión de litio (5 eq, 140 mg) y naftaleno (8% molar, 40 mg) en THF seco (8 ml) a -78°C se adicionó el 3-cloro-1,1-dietoxipropano (2 mmol, 0'35 g) gota a gota (la disolución pierde el color verde oscuro). Después de agitar durante 2 h a la misma temperatura (la disolución ya había recuperado el color verde oscuro), la disolución del organolítico se filtró para eliminar el exceso de litio (en este caso como la litiación

⁷⁹ Ramón, D.J.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 225.

¹⁷⁸ Bachki, A.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7759.

se realiza a baja temperatura, se transvasó con una cánula de teflón y se pasó a través de una varilla difusora de gases que hizo las veces de filtro y que estaba dentro del bulbo receptor a baja temperatura también) sobre una disolución de CuI (4 mmol, 0'78 g), la 2-ciclohexenona (**55a**, 2'2 mmol, 0'21 ml) y HMPA (5 eq, 1'8 ml) en THF seco (8 ml) a baja temperatura. Después de 25 min se hidrolizó con disolución saturada de NH₄Cl (10 ml) y el crudo reacción se trató como en los casos anteriores. El producto **77** se aisló puro después de cromatografía en columna (soporte sólido de gel de sílice, mezclas de hexano/acetato de etilo).

Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos del producto **77** se dan a continuación:

3-(3,3-Dietoxipropil)-1-ciclohexanona (77): R_f 0'32 (hexano/acetato de etilo: 7/3); ν (líq.) 1707 (C=O), 1044 cm⁻¹ (C-O); δ_H 1'20 (6H, t, $J = 7'0$, 2xCH₃), 1'24, 1'35-1'45, 1'60-1'68 (4H, 3H y 3H, 3m, 3xCH₂ anillo y CH₂CH₂), 2'02 (1H, m, CH anillo), 2'35, 2'45 (1H y 1H, 2m, CHCH₂CO), 3'49, 3'63 (2H y 2H, 2m, 2xCH₂CH₃), 4'48 (1H, t, $J = 5'5$, CH); δ_C 15'3 (2C, 2xCH₃), 21'9, 22'7, 24'3, 24'6, 38'0, 43'5 (4xCH₂ anillo y CH₂CH₂), 33'4 (CH anillo), 60'8 (2C, 2xCH₂CH₃), 102'8 (CH), 202'5 (CO); m/z 182 (M⁺-46, 2%), 164 (13), 154 (11), 137 (13), 136 (11), 119 (33), 118 (16), 117 (21), 108 (11), 107 (20), 103 (68), 97 (56), 95 (17), 94 (16), 93 (32), 92 (28), 91 (70), 86 (82), 81 (17), 80 (19), 79 (78), 78 (16), 77 (40), 75 (57), 67 (22), 65 (14), 58 (54), 57 (33), 55 (27), 53 (14), 47 (100), 46 (15), 45 (44), 44 (18), 43 (35).

3.1.2. Reacciones de acilación: obtención de los productos 78-81

Procedimiento general: Se generó una disolución del organolítico **49** ó **62** (2 mmol) como se ha explicado en el apartado anterior (3.1.1.) y se filtró (para eliminar el exceso de litio) sobre una disolución de CuI (4 mmol, 0'78 g) y el cloruro de ácido (2'1 eq, 4'2 mmol) en THF seco (10 ml) y HMPA (5 eq, 10 mmol, 1'8 ml). Tras agitar la mezcla a baja temperatura (-78°C) durante 25 min, se hidrolizó la reacción con disolución saturada de NH₄Cl (10 ml) y se dejó que el baño alcanzase temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con Et₂O (5x8 ml). La fase orgánica final se lavó con H₂O (3x8 ml) y se secó sobre MgSO₄ anhidro. se filtró y se eliminaron disolventes a presión reducida (15-18 Torr). Los productos **78-81** se obtuvieron puros después de cromatografía en columna (soporte sólido de gel de sílice, mezclas de hexano/acetato de etilo).

Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos de los productos **78-81** se dan a continuación:

Pivalato de 2-(3,3-dimetil-2-oxobutil)fenetilo (78): R_f 0'48 (hexano/acetato de etilo: 5/1); ν (líq.) 3063, 3020, 1480, 1463 (C=CH), 1726, 1712 (C=O), 1152 cm^{-1} (C-O); δ_H 1'17, 1'26 [9H y 9H, 2s, 2xC(CH₃)₃], 2'81 (2H, t, $J = 7'4$, CO₂CH₂CH₂), 3'94 (2H, s, CH₂CO), 4'19 (2H, t, $J = 7'4$, CO₂CH₂), 7'02, 7'15-7'23 (1H y 3H, 2m, ArH); δ_C 26'6, 27'1 [6C, 2xC(CH₃)₃], 32'2 (ArCH₂CH₂), 38'6, 44'5 (2xC), 40'9 (CH₂CO), 64'2 (CH₂OCO), 126'7, 127'1, 129'8, 130'8, 133'8, 136'3 (ArC), 178'4 (CO₂), 212'8 (CO); m/z 203 (M⁺-101, 2%), 202 (10), 118 (18), 117 (11), 85 (14), 57 (100), 41 (25).

2-(2-Oxo-2-feniletil)-1-(2-fenilcarboniloxietil)benceno (79): R_f 0'38 (hexano/acetato de etilo: 5/1); ν (líq.) 3056, 3030, 1450 (C=CH), 1719, 1688 (C=O), 1269, 1245, 1114 cm^{-1} (C-O); δ_H 3'08 (2H, t, $J = 7'4$, CO₂CH₂CH₂), 4'42 (2H, s, CH₂CO), 4'51 (2H, t, $J = 7'4$, CO₂CH₂), 7'34-7'66, 8'02 (12H y 2H, 2m, ArH); δ_C 32'3 (CO₂CH₂CH₂), 42'8 (CH₂CO), 64'8 (CO₂CH₂), 125'0, 126'7, 127'8, 128'2, 128'3, 128'5, 128'7, 129'0, 129'5, 129'6, 129'9, 130'1, 132'8, 136'3 (18C, ArC), 166'5 (CO₂), 197'5 (CO); m/z 223 (M⁺-121, 2%), 222 (10), 105 (100), 77 (39), 51 (10).

Pivalato de 2-(3,3-dimetil-2-oxobutil)bencilo (80): R_f 0'45 (hexano/acetato de etilo: 5/1); ν (líq.) 3066, 3033 (C=CH), 1737, 1711 (C=O), 1281, 1148 cm^{-1} (C-O); δ_H 1'20, 1'25 [9H y 9H, 2s, 2xC(CH₃)₃], 3'96 (2H, s, CH₂CO), 5'00 (2H, s, CO₂CH₂), 7'06, 7'25 y 7'38 (1H, 2H y 1H, 3m, ArH); δ_C 26'5, 27'2 [6C, 2xC(CH₃)₃], 38'8, 44'5 (2xC), 40'7 (CH₂CO), 64'2 (CO₂CH₂) 127'1, 128'2, 129'3, 130'7, 133'9, 135'2 (ArC), 178'2 (CO₂), 212'5 (CO); m/z 233 (M⁺-55, 1%), 105 (10), 104 (85), 57 (100), 41 (45).

2-(2-Oxo-2-feniletil)-1-fenilcarboniloximetilbenceno (81): R_f 0'30 (hexano/acetato de etilo: 5/1); ν (líq.) 3060, 3033, 1450 (C=CH), 1720, 1689 (C=O), 1270, 1244, 1110 cm^{-1} (C-O); δ_H 4'49 (2H, s, CH₂CO), 5'36 (2H, s, CO₂CH₂), 7'31-7'62, 7'97, 8'09 (10H, 2H, y 2H, 3m, ArH); δ_C 42'6 (CH₂CO), 65'1 (CO₂CH₂), 125'0, 127'5, 128'3, 128'4, 128'6, 128'7, 129'6, 129'7, 133'0, 133'6, 134'1, 134'6 (18C, ArC), 166'3 (CO₂), 197'1 (CO); m/z 225 (M⁺-105, 2%), 209 (44), 181 (22), 105 (100), 104 (49), 78 (12), 77 (67), 51 (20), 44 (11).

3.1.3. Reacciones de dimerización: obtención de los productos 83-87

Para el ftalano (**50**), isocromano (**63**), 2,3-dihidrobenzofurano (**73**) y 3-cloro-1,1-dietoxipropano (**75**). Procedimiento general: Se generó el compuesto organolítico (2 mmol) **49** (a partir del ftalano), **62** (a partir del isocromano), **72** (a partir del 2,3-dihidrobenzofurano) ó **75** (a partir del 3-cloro-1,1-dietoxipropano) como se describe en la bibliografía y hemos visto en los apartados anteriores. La disolución del organolítico se filtró (a fin de eliminar el exceso de litio), y se dejó caer sobre una disolución de CuCl_2 (2 mmol, 0'28 g) en THF seco (10 ml) a baja temperatura (-78°C). La mezcla resultante se agitó durante 45 min a esta temperatura. La reacción se hidrolizó con disolución saturada de NH_4Cl (10 ml) y se dejó que el baño alcanzase temperatura ambiente. La mezcla final se extrajo con Et_2O (5x8 ml) y la fase orgánica final se lavó con NaCl (aq. sat., 10 ml) y con H_2O (10 ml) y se secó sobre MgSO_4 anhidro. Se filtró y se eliminaron disolventes a presión reducida (15-18 Torr). Los productos **83-86** se obtuvieron puros después de cromatografía en columna (soporte sólido de gel de sílice, mezclas de hexano/acetato de etilo).

Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos de los productos **83-86** se dan a continuación:

2-(2-Hidroximetilfenetil)fenilmetanol (**83**): R_f 0'25 (hexano/acetato de etilo: 3/2); p.f. $154-155^\circ\text{C}$ (acetato de etilo); ν (KBr) 3507-3100 (OH), 1492, 1453, 1433 (C=CH), 1007 cm^{-1} (C-O); δ_{H} 2'97 (4H, s, $2\times\text{ArCH}_2$), 4'47 (2H, s, $2\times\text{OH}$), 4'62 (4H, s, $2\times\text{CH}_2\text{OH}$), 7'17-7'23, 7'35-7'38 (6H y 2H, 2m, ArH); δ_{C} 33'8 (2C, $2\times\text{ArCH}_2$), 61'7 (2C, $2\times\text{CH}_2\text{OH}$), 125'7, 127'3, 128'0, 129'0, 138'0, 139'5 (12C, ArC); m/z 224 (M^+-18 , 5%), 207 (16), 206 (64), 205 (71), 195 (21), 194 (91), 193 (95), 191 (34), 189 (17), 180 (15), 179 (89), 178 (93), 165 (30), 152 (12), 128 (10), 119 (16), 117 (16), 116 (33), 115 (44), 105 (100), 104 (91), 103 (34), 95 (36), 91 (63), 89 (46), 82 (28), 79 (15), 78 (39), 77 (33), 76 (13), 65 (27), 63 (22), 51 (25), 44 (11).

2-{2-[2-(2Hidroxietil)fenetil]fenil}-1-etanol (**84**): R_f 0'30 (hexano/acetato de etilo: 3/2); p.f. $98-99^\circ\text{C}$ (acetato de etilo/hexano); ν (KBr) 3485-3083 (OH), 3060, 3017, 1490, 1448 (C=CH), 1047, 1020 cm^{-1} (C-O); δ_{H} 2'02 (2H, s ancho, $2\times\text{OH}$), 2'93 (4H, s, $2\times\text{ArCH}_2$), 2'94 (4H, t, $J = 7'3$, $2\times\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3'83 (4H, t, $J = 7'3$, $2\times\text{CH}_2\text{OH}$), 7'18-7'25 (8H, m, ArH); δ_{C} 35'0, 35'9 (4C, $4\times\text{ArCH}_2$), 63'5 (2C, $2\times\text{CH}_2\text{OH}$), 126'4, 126'7, 129'7, 129'9, 135'9, 140'2 (12C, ArC); m/z 252 (M^+-18 , 2%), 234 (12), 219 (12), 135 (23), 133 (15), 130 (10), 129 (10), 119 (14), 118 (24),

117 (100), 116 (24), 115 (26), 106 (12), 105 (33), 104 (26), 103 (10), 93 (10), 91 (30), 78 (10), 77 (16), 75 (28), 43 (14).

2-[4-(2-Hidroxifenil)butil]fenol (85): R_f 0'34 (hexano/acetato de etilo: 3/2); p.f. 119-120°C (acetato de etilo/hexano); ν (KBr) 3588-3010 (OH), 1608, 1590, 1454 (C=CH), 1255, 1239 cm^{-1} (C-O); δ_H 1'69 (4H, m, $2xArCH_2CH_2$), 2'67 (4H, m, $2xArCH_2$), 4'92 (2H, s ancho, $2xOH$), 6'76 (2H, td, $J = 7'3, 1'2$, ArH), 7'04-7'13 (4H, m, ArH); δ_C 29'4, 31'4 (4C, $2xCH_2CH_2Ar$), 115'3, 120'9, 127'1, 128'4, 130'3, 153'4 (12C, ArC); m/z 242 (M^+ , 21%), 120 (16), 108 (15), 107 (100), 91 (11), 79 (12), 77 (33).

1,1,6,6-Tetraetoxihexano (86): R_f 0'44 (hexano/acetato de etilo: 9/1); ν (líq.) 1120, 1061 cm^{-1} (C-O); δ_H 1'17 (12H, t, $J = 7'0$, $4xCH_3$), 1'36, 1'60 [4H y 4H, 2m, $(CH_2)_4$], 3'45, 3'59 (4H y 4H, 2m, $4xCH_2CH_3$), 4'44 (2H, t, $J = 5'0$, $2xCH$); δ_C 12'3 (4C, $4xCH_3$), 24'6, 33'5 [4C, $(CH_2)_4$], 60'8 (4C, $4xCH_2CH_3$), 102'8 (2C, $2xCH$); m/z 216 ($M^+ - 46$, 1%), 128 (21), 127 (38), 103 (89), 99 (10), 98 (47), 97 (12), 95 (13), 85 (22), 81 (49), 79 (12), 75 (54), 70 (22), 69 (14), 67 (40), 59 (26), 57 (66), 55 (14), 47 (100), 46 (18), 45 (56), 44 (17), 43 (41), 42 (12), 41 (51), 40 (19).

Para el 4-cloro-1-butanol. Procedimiento: En este caso el organolítico se generó con naftalenuro de litio (estequiométrico):¹⁸² sobre una disolución del 4-cloro-1-butanol (2 mmol, 0'24 ml) en THF seco (8 ml) en un baño a -78°C se adicionó *n*-butil-litio (2'1 mmol, 1'3 ml de una disolución 1'6 M en hexano) y se agitó durante 15 min. Después se adicionó una disolución de naftalenuro de litio [4'2 mmol, generada a partir de litio (4'2 mmol, 30 mg) y naftaleno (4'2 mmol, 538 mg)] en THF seco (4 ml) y la mezcla resultante se dejó agitar a -78°C durante 3 h. Tras esto se le añadió una disolución de $CuCl_2$ (2 mmol, 0'28 g) en THF seco (2 ml) y de nuevo se dejó agitar a esa temperatura durante 45 min. Se hidrolizó la reacción con NH_4Cl (disolución saturada, 10 ml) y se dejó que el baño alcanzase temperatura ambiente. La mezcla final se extrajo con Et_2O (5x8 ml) y la fase orgánica final se lavó con $NaCl$ (aq. sat., 10 ml) y con H_2O (10 ml) y se secó sobre $MgSO_4$ anhidro. Se filtró y se eliminaron disolventes a presión reducida (15-18 Torr). El producto de dimerización **87** se purificó por cromatografía en columna (soporte sólido de gel de sílice, mezclas de hexano/acetato de etilo).

¹⁸² Barluenga, J.; Fernández, J.R.; Flórez, J.; Yus, M. *Synthesis* **1983**, 736.

Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos del producto **87** se dan a continuación:

1,8-Octanodiol (87): R_f 0'21 (hexano/acetato de etilo: 3/2); ν (líq.) 3399, 3187 (OH), 1293, 1049 cm^{-1} (C-O); δ_H 1'31, 1'53 (6H y 8H, 2m, 6xCH₂ y 2xOH), 3'62 (4H, m, 2xCH₂OH); δ_C 25'6, 29'3, 32'7 (6C, 6xCH₂), 62'8 (2C, 2xCH₂OH); m/z 110 (M^+ -36, 0'5%), 82 (27), 81 (17), 70 (11), 69 (18), 68 (38), 67 (65), 57 (27), 56 (25), 55 (70), 54 (38), 44 (17), 43 (38), 42 (33), 41 (100).

3.2. Compuestos organometálicos funcionalizados derivados de zinc

Sobre el ZnBr₂. Antes de cada reacción el ZnBr₂ que se utilizó fue secado a 120°C (en un baño de silicona) a presión reducida (0'1 Torr) durante 2 h, luego se dejó enfriar manteniendo la presión reducida y posteriormente se generó atmósfera inerte y se disolvió en THF seco.

Adición conjugada. Procedimiento general: Se generó una disolución de organolítico (2 mmol) **49**, **62** ó **72** (ver apartado anterior, **3.1.**) y por filtración se liberó del exceso de litio. La disolución del organolítico se transvasó sobre una disolución de ZnBr₂ (4 mmol, 0'92 g) y la olefina **55** (1'1 eq, 2'2 mmol) en THF seco (8 ml) y a baja temperatura (-78°C). La mezcla se agitó durante 25 min a esta temperatura y se hidrolizó con disolución saturada de NH₄Cl (10 ml). La mezcla final se extrajo con Et₂O (5x8 ml) y la fase orgánica final se lavó con NaCl (aq. sat., 10 ml), con H₂O (10 ml) y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Se filtró y se eliminaron disolventes a presión reducida (15-18 Torr). Los productos **51**, **53**, **56-60**, **64**, **65** y **76** se obtuvieron puros después de cromatografía en columna (soporte sólido de gel de sílice, mezclas de hexano/acetato de etilo).

Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos de los productos **51**, **53**, **56-60**, **64**, **65** y **76** se han dado en el apartado (**3.1.1.**).

3.3. Compuestos organometálicos funcionalizados derivados de titanio

Adición quimioselectiva a mezclas de compuestos carbonílicos. Procedimiento general: Se generó una disolución del organolítico **49** ó **62** (2 mmol) tal y como se ha descrito anteriormente (ver apartado **3.1.1.**), y se filtró para eliminar el exceso de litio. En el caso del *m*-clorofenol (**110**) y *p*-clorofenol (**115**) se

prepararon los organolíticos (2 mmol) por reacción con litio (5 eq, 140 mg) y naftaleno (4% molar, 20 mg) en THF seco (10 ml) a 0°C durante 1 h (caso del *meta*, **110**) ó 5 h (caso del *para*, **115**).¹⁸⁷ Tras este tiempo se filtraron las disoluciones para eliminar el exceso de litio. La disolución del organolítico se transvasó a un bulbo que está en un baño a -60°C y se adicionó sobre ella una disolución de clortriisopropóxido de titanio (4 mmol, 1'04 g) en THF seco (3 ml). Tras la adición se dejó que el bulbo aumentase la temperatura hasta alcanzar la temperatura ambiente (30 min). Se adicionó, en un baño a 0°C, una disolución de una mezcla equimolar de dos electrófilos (2'1 mmol de cada electrófilo) en THF seco (5 ml). La mezcla se agitó durante 1 h, permitiendo que la temperatura del baño subiese. La reacción se hidrolizó con HCl (1 M, 10 ml). Se extrajo con Et₂O (5x10 ml), se lavó con disolución saturada de NaCl (10 ml), con H₂O (10 ml) y se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminaron disolventes a presión reducida (15-18 Torr). Los productos se purificaron por cromatografía en columna (soporte sólido de gel de sílice, mezclas de hexano/acetato de etilo).

Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos de los productos se dan a continuación:

1-Fenil-2-[2-(2-hidroxietyl)fenil]etanol (90):¹⁷⁷ R_f 0'36 (hexano/acetato de etilo: 1/1); ν (líq.) 3640-3080 cm⁻¹ (OH); δ_H 2'57 (2H, s, 2xOH), 2'74-2'90 (2H, m, CH₂CH₂OH), 2'94 (1H, dd $J = 14'0, 4'6$, CHHCH), 3'06 (1H, dd $J = 14'0, 8'7$, CHHCH), 3'66-3'79 (2H, m, CH₂OH), 4'83 (1H, dd, $J = 8'7, 4'6$, CHOH), 7'11-7'34 (9H, m, ArH); δ_C 35'3 (CH₂CH₂OH), 42'3 (ArCH₂), 63'3 (CH₂OH), 75'2 (CHOH), 125'7, 126'4, 126'7, 127'5, 128'3, 129'9, 130'4, 136'8, 137'5, 144'1 (12C, ArC); m/z 165 (M⁺-78, 3%), 136 (67), 118 (38), 117 (32), 115 (21), 107 (77), 106 (39), 105 (57), 104 (27), 103 (22), 91 (31), 79 (100), 78 (28), 77 (98), 51 (15).

2-Fenil-1-[2-(2-hidroxietyl)fenil]-2-propanol (91):¹⁷⁷ R_f 0'38 (hexano/acetato de etilo: 1/1); ν (líq.) 3600-3840 cm⁻¹ (OH); δ_H 1'59 (3H, s, CH₃), 2'40 (2H, s, 2xOH), 2'84 (2H, t, $J = 6'4$, CH₂CH₂OH), 3'14 (2H, s, CH₂COH), 3'78 (2H, t, $J = 6'5$, CH₂OH), 6'88-7'40 (9H, m, ArH); δ_C 29'6 (CH₃), 35'3 (CH₂CH₂OH), 46'2 (CH₂COH), 63'4 (CH₂OH), 75'0 (COH), 124'9, 125'8, 126'6, 126'9, 128'0, 129'6, 131'9, 135'5, 138'3, 147'9 (12C, ArC); m/z 178 (M⁺-78, 1%), 136 (14), 121 (58), 105 (13), 77 (15), 43 (100).

¹⁷⁷ Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3365.

¹⁸⁷ Guijarro, A.; Ramón, D.J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 469.

1-[2-(2-Hidroxietil)fenil]4-fenil-2-butanol (92): R_f 0'21 (hexano/acetato de etilo: 2/1); ν (líq.) 3539-3140 (OH), 3060, 3024, 1494, 1453 (C=CH), 1044 cm^{-1} (C-O); δ_H 1'84-1'91 (2H, m, CHCH_2CH_2), 2'16 (2H, s ancho, 2xOH), 2'75, 2'82-2'97 (1H y 5H, 2m, 3xArCH₂), 3'81 (3H, m, CH_2OH y CHOH), 7'15-7'30 (9H, m, ArH); δ_C 32'1, 35'5, 38'8, 40'5 (4xCH₂), 63'4 (CH_2OH), 72'0 (CHOH), 125'8, 126'6, 126'7, 128'4, 129'9, 130'4, 137'2, 137'4, 141'9 (12C, ArC); m/z 252 (M^+ -18, 0'5%), 136 (74), 118 (49), 117 (53), 115 (11), 106 (51), 105 (54), 104 (10), 92 (19), 91 (100), 78 (11), 77 (18), 65 (17).

2-[2-(2-Hidroxietil)fenil]-1-(2-metoxifenil)-1-etanol (93): R_f 0'25 (hexano/acetato de etilo: 2/1); ν (líq.) 3557-3107 (OH), 3064, 3031, 1491, 1452, 1439 (C=CH), 1056, 1022 cm^{-1} (C-O); δ_H 2'15, 2'75 (1H y 1H, 2s anchos, 2xOH), 2'85-3'07 (3H, m, ArCH₂ y ArCHH), 3'14 (1H, dd, $J = 14'1$, 3'9, ArCHH), 3'80 (2H, m, CH_2OH), 3'84 (3H, s, CH_3O), 5'17 (1H, dd, $J = 9'0$, 3'7, CHOH), 6'88 (1H, d, $J = 8'3$, ArH), 6'96 (1H, t, $J = 7'3$, ArH), 7'14-7'28 (5H, m, ArH), 7'40 (1H, dd, $J = 7'5$, 1'7, ArH); δ_C 35'5, 40'7 (2xCH₂), 55'2 (CH_3), 63'6 (CH_2OH), 70'9 (CHOH), 110'3, 120'8, 126'4, 126'5, 126'7, 128'3, 129'9, 130'7, 132'2, 137'4, 137'6, 156'0 (ArC); m/z 254 (M^+ -18, 5%), 137 (100), 121 (17), 118 (16), 117 (18), 107 (31), 91 (14), 77 (17).

1-{[2-(2-Hidroxietil)fenil]metil}ciclohexanol (94):¹⁷⁷ p.f. 104-105°C (pentano/diclorometano); ν (líq.) 3600-3040 cm^{-1} (OH); δ_H 1'19-1'59 (10H, m, 5xCH₂ anillo), 2'12 (2H, s, 2xOH), 2'83 (2H, s, CH_2COH), 3'00 (2H, t, $J = 6'6$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3'83 (2H, t, $J = 6'6$, CH_2OH), 7'14-7'22 (4H, m, ArH); δ_C 21'9, 25'7, 35'7, 37'6 (6C, 5xCH₂ anillo y $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 44'9 (CH_2COH), 63'3 (CH_2OH), 71'7 (COH), 125'8, 126'7, 129'7, 132'1, 135'8, 138'3 (ArC); m/z 136 (M^+ -98, 36%), 129 (15), 118 (35), 117 (43), 115 (21), 106 (55), 105 (34), 104 (830), 103 (20), 99 (100), 91 (35), 81 (84), 79 (21), 77 (26), 55 (46), 43 (34), 41 (57).

2-Etil-1-[2-(2-hidroxietil)fenil]-2-butanol (95):¹⁷⁷ R_f 0'41 (hexano/acetato de etilo: 1/1); ν (líq.) 3640-3080 cm^{-1} (OH); δ_H 0'92 (6H, t, $J = 7'5$, 2xCH₃), 1'46, 1'55 (2H y 2H, 2q, $J = 7'5$, $J = 7'5$, 2xCH₂CH₃), 1'90 (2H, s, 2xOH), 2'83 (2H, s, CH₂), 3'00 (2H, t, $J = 6'5$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3'85 (2H, t, $J = 6'5$, CH_2OH), 7'15-7'26 (4H, m, ArH); δ_C 8'0 (2C, 2xCH₃), 30'7 (CH_2CH_3), 35'6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 40'8 (CH₂), 63'4 (CH_2OH), 75'2 (COH), 125'9, 126'7, 129'7, 132'0, 136'1, 138'6 (ArC); m/z 193

¹⁷⁷ Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3365.

(M⁺-29, 3%), 175 (13), 136 (50), 129 (13), 118 (41), 117 (43), 115 (18), 106 (47), 105 (18), 104 (12), 91 (30), 87 (100), 79 (11), 78 (11), 77 (18), 69 (18), 57 (62), 45 (80), 43 (24), 41 (28).

1-[2-(2-Hidroxietil)fenil]-2-heptanol (96): R_f 0'34 (hexano/acetato de etilo: 2/1); ν (líq.) 3570-3131 (OH), 3060, 3018, 1466, 1452 (C=CH), 1043 cm⁻¹ (C-O); δ_H 0'90 (3H, t def, $J = 6'7$, CH₃), 1'34, 1'56 [4H y 4H, 2m, CH(CH₂)₄CH₃], 1'83 (2H, s ancho, 2xOH), 2'73-2'87, 2'89-3'04 (2H y 2H, 2m, 2xArCH₂), 3'80-3'94 (3H, m, CH₂OH y CHOH), 7'21 (4H, m, ArH); δ_C 14'0 (CH₃), 22'6, 25'4, 31'8, 35'5, 37'2, 40'3 (6xCH₂), 63'3 (CH₂OH), 72'8 (CH), 126'4, 126'5, 129'9, 130'3, 137'4, 137'5 (ArC); m/z 218 (M⁺-18, 0'3%), 136 (83), 119 (16), 118 (92), 117 (91), 115 (17), 106 (99), 105 (100), 104 (20), 103 (11), 92 (11), 91 (39), 83 (12), 79 (11), 78 (11), 77 (20), 57 (12), 55 (65), 44 (12), 43 (51), 41 (63).

1-[2-(2-Hidroxietil)fenil]3,3-dimetil-2-butanol (97):¹⁷⁷ p.f. 90-91°C (pentano-diclorometano); ν (líq.) 3660-3040 cm⁻¹ (OH); δ_H 1'00 [9H, s, C(CH₃)₃], 2'25 (2H, s, 2xOH), 2'65 (1H, dd, $J = 13'9$, 10'6, ArCHHCH), 2'79-2'88 (2H, m, CH₂CH₂OH), 2'96 (1H, dd, $J = 13'9$ -2'1, ArCHHCH), 3'44 (1H, dd, $J = 10'6$, 2'1, CHOH), 3'74-3'90 (2H, m, CH₂OH), 7'15-7'25 (4H, m, ArH); δ_C 25'7 [3C, C(CH₃)₃], 34'2 (CH₂CH₂OH), 35'1 [C(CH₃)₃], 35'4 (CH₂CH), 63'5 (CH₂OH), 80'7 (CHOH), 126'5, 126'6, 130'0, 130'2, 137'7, 138'5 (ArC); m/z 204 (M⁺-18, 1%), 136 (100), 129 (16), 119 (28), 118 (96), 117 (73), 115 (23), 106 (88), 105 (91), 104 (19), 103 (16), 92 (10), 91 (51), 87 (23), 79 (18), 78 (15), 77 (30), 69 (27), 65 (14), 57 (43), 45 (21), 43 (29), 41 (67).

6-[2-(2-Hidroxietil)bencil]-6-undecanol (98): R_f 0'52 (hexano/acetato de etilo: 2/1); ν (líq.) 3530-3137 (OH), 3060, 3019, 1465, 1458 (C=CH), 1046 cm⁻¹ (C-O); δ_H 0'90 (6H, t def, $J = 6'8$, 2xCH₃), 1'22-1'53 [16H, m, 2x(CH₂)₄], 2'20 (2H, s ancho, 2xOH), 2'82 (2H, s, CH₂COH), 2'98 (2H, t, $J = 6'5$, CH₂CH₂OH), 3'82 (2H, t, $J = 6'5$, CH₂OH), 7'15 (4H, m, ArH); δ_C 14'0 (2C, 2xCH₃), 22'6, 23'4, 32'35, 35'55, 38'9, 41'7 (10C, 10xCH₂), 63'2 (CH₂OH), 74'9 (COH), 125'8, 126'6, 129'7, 131'9, 136'1, 138'6 (ArC); m/z 288 (M⁺-18, 2%), 171 (54), 136 (33), 129 (12), 118 (31), 117 (23), 115 (10), 106 (24), 105 (20), 97 (16), 91 (13), 83 (32), 71 (22), 69 (28), 57 (21), 55 (65), 43 (100), 41 (56).

¹⁷⁷ Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3365.

2-[2-(2-Hidroxietil)fenil]-1,1-difenil-1-etanol (99): R_f 0'38 (hexano/acetato de etilo: 2/1); ν (líq.) 3520-3343 (OH), 3059, 3021, 1493, 1446 (C=CH), 1042 cm^{-1} (C-O); δ_H 2'09, 3'13 (1H y 1H, 2s anchos, 2xOH), 2'75 (2H, t, $J = 6'4$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3'71 (2H, s, CH_2C), 3'72 (2H, m, CH_2OH); 6'55 (1H, d, $J = 7'6$, ArH), 6'88, 7'13, 7'27, 7'37 (1H, 2H, 6H y 4H, 4m, ArH); δ_C 35'2, 43'4 (2x CH_2), 63'3 (CH_2OH), 78'3 (COH), 125'6, 126'2, 126'6, 126'8, 127'9, 129'5, 131'6, 134'5, 138'8, 147'0 (18C, ArC); m/z 300 (M^+ -18, 5%), 191 (12), 184 (13), 183 (96), 167 (64), 165 (12), 118 (10), 105 (100), 91 (23), 78 (10), 77 (69), 51 (19).

1-Fenil-2-(2-hidroximetilfenil)etanol (101):⁷¹ p.f. 70-71°C (pentano/ diclorometano); ν (líq.) 3600-3080 cm^{-1} (OH); δ_H 2'95 (1H, dd, $J = 14'0$, 3'7, CHHCHOH), 3'05 (1H, dd, $J = 14'0$, 9'1, CHHCHOH), 3'75 (2H, s, 2xOH), 4'37 (1H, d, $J = 11'8$, CHHOH), 4'69 (1H, d, $J = 11'8$, CHHOH), 4'78 (1H, dd, $J = 9'1$, 3'7, CHOH), 7'14-7'36 (9H, s ancho, ArH); δ_C 42'2 (CH_2), 63'1 (CH_2OH), 75'3 (CHOH), 125'7, 126'8, 127'6, 128'3, 128'23, 128'4, 130'5, 137'5, 139'4, 144'3 (12C, ArH); m/z 210 (M^+ -18, 9%), 105 (11), 104 (100), 103 (11), 77 (10).

2-Fenil-1-(2-hidroximetilfenil)-2-propanol (102):⁷¹ p.f. 91-92°C (pentano/ diclorometano); ν (líq.) 3580-3100 cm^{-1} (OH); δ_H 1'61 (3H, s, CH_3), 3'11 (2H, s, CH_2C), 3'90 (2H, s ancho, 2xOH), 4'49 (2H, s, CH_2OH), 7'06-7'40 (9H, m, ArH); δ_C 29'6 (CH_3), 46'5 (CH_2C), 63'1 (CH_2OH), 74'2 (COH), 125'0, 126'6, 126'8, 127'4, 128'0, 130'3, 132'0, 135'7, 139'9, 148'0 (12C, ArC); m/z 224 (M^+ -18, 10%), 105 (18), 104 (100).

1-(2-Hidroximetilfenil)-4-fenil-2-butanol (103): R_f 0'31 (hexano/acetato de etilo: 2/1); ν (líq.) 3583-3120 (OH), 3060, 3024, 1494, 1453 (C=CH), 1015 cm^{-1} (C-O); δ_H 1'90 (2H, m, CHCH_2CH_2), 2'64-2'86 (4H, m, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 3'52 (2H, s ancho, 2xOH), 3'77 (1H, m, CH), 4'43 (1H, d, $J = 11'8$, HOCHH), 4'69 (1H, d, $J = 11'8$, HOCHH), 7'15-7'31 (9H, m, ArH); δ_C 32'1, 39'3, 39'8 (3x CH_2), 63'2 (CH_2OH), 72'3 (CH), 125'9, 126'7, 128'4, 128'5, 130'0, 130'4, 137'9, 139'3, 141'8 (12C, ArC); m/z 238 (M^+ -18, 1%), 116 (10), 105 (17), 104 (100), 91 (36), 77 (11).

2-(2-Hidroximetilfenil)-1-(2-metoxifenil)-1-etanol (104): R_f 0'30 (hexano/acetato de etilo: 2/1); ν (líq.) 3382-3079 (OH), 3033, 3011, 1493, 1464 (C=CH), 1059, 1007 cm^{-1} (C-O); δ_H 3'01-3'16 (2H, m, CH_2CH), 3'65 (2H, s, 2xOH), 3'89 (3H, s, OCH_3),

⁷¹ Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3351.

4'50 (1H, d, $J = 11'8$, CHHOH), 4'80 (1H, d, $J = 11'8$, CHHOH), 5'18 (1H, dd, $J = 8'9$, 3'6, CHOH), 6'93 (1H, d, $J = 8'5$, ArH), 6'99 (1H, t, $J = 7'5$, ArH), 7'14-7'35 (5H, m, ArH), 7'43 (1H, dd, $J = 7'5$, 1'6, ArH); δ_C 39'9 (CH₂), 55'3 (CH₃), 63'3 (CH₂OH), 70'9 (CH), 110'3, 120'8, 126'1, 126'8, 128'3, 128'5, 129'9, 130'6, 132'2, 138'0, 139'6, 156'0 (ArC); m/z 240 (M⁺-18, 8%), 137 (25), 121 (12), 107 (14), 105 (11), 104 (100), 103 (10), 91 (13), 78 (14), 77 (19), 51 (11).

1-[(2-Hidroximetil)fenil]ciclohexanol (105):⁷¹ p.f. 69-70°C (pentano/diclorometano); ν (líq.) 3540-3180 cm⁻¹ (OH) δ_H 1'19-1'61 (10H, m, 5xCH₂ anillo), 2'86 (2H, s, CH₂COH), 3'45 (2H, s, 2xOH), 4'56 (2H, s, CH₂OH); 7'12-7'34 (4H, m, ArH); δ_C 22'1, 25'6, 37'9 (5C, 5xCH₂ anillo), 44'5 (CH₂COH), 63'3 (CH₂OH), 71'2 (CHOH), 126'8, 127'5, 130'5, 132'1, 135'8, 140'3 (ArC); m/z 202 (M⁺-18, 9%), 105 (11), 104 (100).

2-Etil-1-(2-hidroximetilfenil)-2-butanol (106):⁷¹ R_f 0'31 (hexano/acetato de etilo: 2/1); ν (líq.) 3600-3060 cm⁻¹ (OH); δ_H 0'92 (6H, $J = 7'5$, 2xCH₃), 1'44-1'60 (6H, m, 2xOH y 2xCH₂CH₃), 2'83 (2H, s, CH₂C), 4'52 (2H, s, CH₂OH), 7'10-7'31 (4H, m, ArH); δ_C 8'0 (2C, 2xCH₃), 30'7 (2C, 2xCH₂CH₃), 40'5 (CH₂C), 63'1 (CH₂OH), 74'5 (COH), 126'7, 127'5, 130'5, 131'9, 136'1, 140'3 (ArC); m/z 190 (M⁺-18, 1%), 161 (14), 104 (100), 91 (13), 77 (12), 57 (29), 45 (17).

1-(2-Hidroximetilfenil)-2-heptanol (107):¹⁹³ R_f 0'36 (hexano/acetato de etilo: 2/1); ν (líq.) 3575-3103 (OH), 3064, 3020, 1455 (C=CH), 1019 cm⁻¹ (C-O); δ_H 0'91 (3H, t def, $J = 6'7$, CH₃), 1'29-1'59 [10H, m, (CH₂)₄ y 2xOH], 2'79 (2H, m, CH₂CH), 3'73 (1H, m, CH), 4'42 (1H, d, $J = 11'8$, CHHOH), 4'70 (1H, d, $J = 11'8$, CHHOH), 7'20, 7'27 (2H y 2H, 2m, ArH); δ_C 14'0 (CH₃), 22'6, 25'4, 31'8, 37'8, 39'7 (5xCH₂), 63'1 (CH₂OH), 73'1 (CH), 126'6, 128'3, 129'9, 130'3, 138'1, 139'4 (ArC); m/z 204 (M⁺-18, 7%), 105 (17), 104 (100), 91 (10), 77 (10), 55 (11), 43 (11), 41 (14).

1-(2-Hidroximetilfenil)-3,3-dimetil-2-butanol (108):⁷¹ p.f. 94-95°C (pentano/diclorometano); ν (líq.) 3700-3060 cm⁻¹ (OH); δ_H 0'98 [9H, s, C(CH₃)₃], 2'69 (1H, dd, $J = 13'7$, 10'1, CHHCH), 2'78 (1H, dd, $J = 13'7$, 10'1), CHHCH), 3'29 (1H, dd, $J = 10'1$, 2'6, CHOH), 4'31 (1H, d, $J = 11'7$, CHHOH), 4'73 (1H, d, $J = 11'7$, CHHOH) 7'14-7'29 (4H, m, ArH); δ_C 25'7 [3C, C(CH₃)₃], 33'9 (CH₂), 35'2 (C),

⁷¹ Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3351.

¹⁹³ Antionioletti, R.; Bovicelli, P.; Crescenzi, B.; Lupattelli, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6751.

63'2 (CH₂OH), 81'2 (CHOH), 126'4, 128'4, 130'0, 139'4 (6C, ArC); *m/z* 133 (M⁺-75, 8%), 105 (20), 104 (100), 91 (12), 77 (12), 57 (19), 41 (19).

6-(2-Hidroximetilbencil)-6-undecanol (109): *R_f* 0'55 (hexano/acetato de etilo: 2/1); *v* (líq.) 3545-3114 (OH), 3063, 3018, 1459 (C=CH), 1018 cm⁻¹ (C-O); δ_{H} 0'91 (6H, t def, *J* = 6'8, 2xCH₃), 1'26-1'54 [16H, m, 2x(CH₂)₄], 2'87 (2H, s, CH₂COH), 4'57 (2H, s, CH₂OH), 7'11, 7'17-7'29, 7'34 (1H, 2H y 1H, 3m, ArH); δ_{C} 14'1 (2C, 2xCH₃), 22'6, 23'4, 32'3, 39'0, 41'3 [9C, 2x(CH₂)₄ y ArCH₂C], 63'3 (CH₂OH), 74'5 (C), 126'8, 127'6, 130'6, 131'9, 136'0, 140'5 (ArC); *m/z* 256 (M⁺-36, 0'5%), 203 (16), 105 (21), 104 (100), 71 (11), 55 (23), 43 (53), 41 (28).

3-Hidroxifenil-fenilmetanol (113):¹⁹⁴ *R_f* 0'31 (hexano/acetato de etilo: 2/1); *v* (líq.) 3490-3238 (OH), 3087, 3025, 1451 (C=CH), 1255, 1037 cm⁻¹ (C-O); δ_{H} 2'88 (2H, s ancho, 2xOH), 5'78 (1H, s, CH), 7'11-7'39 (9H, m, ArH); δ_{C} 79'1 (CH), 118'9, 126'5, 126'9, 127'1, 127'6, 127'9, 128'1, 128'2, 128'5, 129'7, 144'3, 152'1 (ArC); *m/z* 200 (M⁺, 33%), 181 (16), 153 (12), 152 (10), 105 (99), 95 (72), 94 (64), 93 (18), 91 (13), 79 (36), 78 (21), 77 (100), 66 (11), 65 (41), 63 (21), 53 (15), 52 (13), 51 (45), 50 (16), 44 (18), 40 (23).

1-(3-Hidroxifenil)-1-fenil-1-etanol (114):¹⁹⁵ *R_f* 0'38 (hexano/acetato de etilo: 2/1); *v* (líq.) 3583-3150 (OH), 3062, 3042, 1492, 1447 (C=CH), 1267, 1235, 1067 cm⁻¹ (C-O); δ_{H} 1'85 (3H, s, CH₃), 2'79 (2H, s ancho, 2xOH), 6'40, 6'67, 6'81, 6'91, 7'17-7'28, 7'33 (1H, 1H, 1H, 1H, 2H y 2H, 6m, ArH), 7'09 (1H, t, *J* = 7'9, ArH); δ_{C} 30'5 (CH₃), 76'5 (C), 113'1, 114'1, 118'2, 125'8, 127'0, 128'1, 129'3, 147'4, 149'5, 155'6 (12C, ArC); *m/z* 214 (M⁺, 7%), 199 (29), 196 (17), 121 (19), 105 (37), 77 (22), 65 (11), 51 (16), 43 (100).

4-Hidroxifenil-fenilmetanol (118): *R_f* 0'27 (hexano/acetato de etilo: 2/1); *v* (líq.) 3483-3170 (OH), 3063, 3037, 1513, 1448 (C=CH), 1234, 1005 cm⁻¹ (C-O); δ_{H} (metanol-*d*⁴) 2'37 (2H, s ancho, 2xOH), 5'76 (1H, s, CH), 6'77, 7'11-7'38 (2H y 7H, 2m, ArH); δ_{C} (metanol-*d*⁴) 75'2 (CH), 114'8, 126'1, 126'7, 127'8, 127'9, 135'1, 144'1, 155'8 (12C, ArC); *m/z* 200 (M⁺, 25%), 199 (11), 183 (15), 182 (56), 181 (19), 154 (20), 153 (76), 152 (38), 151 (10), 128 (14), 123 (30), 122 (20), 121 (74), 96 (13), 94 (66), 93 (10), 79 (20), 78 (22), 77 (100), 76 (56), 75 (12), 74 (12), 66 (10), 65 (32), 64 (33), 63 (36), 62 (12), 55 (11), 53 (12), 52 (15), 51 (80), 50 (36).

¹⁹⁴ Fukui, M.; Ikeda, T.; Oishi, T. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1605.

¹⁹⁵ Fischer, M.; Wan, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4555.

1-(4-Hidroxifenil)-1-fenil-1-etanol (119):¹⁹⁵ R_f 0'35 (hexano/acetato de etilo: 2/1); ν (líq.) 3583-3130 (OH), 3060, 3044, 1490, 1445 (C=CH), 1265, 1230, 1052 cm^{-1} (C-O); δ_H 1'63 (3H, s, CH₃), 3'70 (2H, s ancho, 2xOH), 6'80, 7'13-7'49 (1H y 8H, 2m, ArH); δ_C 32'7 (CH₃), 77'2 (C), 114'9, 125'4, 125'7, 126'6, 128,3, 128'8, 129'6, 138'4, 155'4 (12C, ArC); m/z 202 (M^+ -14, 25%), 154 (18), 153 (10), 142 (15), 141 (100), 115 (28).

Las reacciones sin el reactivo de titanio se llevaron a cabo en las condiciones de reacción que se recogen en la bibliografía para cada caso. Se generó el organolítico y posteriormente se le hizo reaccionar con una mezcla equimolar de dos de electrófilos, en vez de uno sólo como se describe en la bibliografía.

¹⁹⁵ Fischer, M.; Wan, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4555.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

CONCLUSIONES



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

UNIVERSITAT D'ALACANT
UNIVERSIDAD DE ALICANTE

1.- Se han preparado dianiones de ácidos carboxílicos por intercambio cloro-litio a partir de los cloro ácidos correspondientes. Estos sistemas se han mostrado útiles en la preparación de β -hidroxiácidos y γ -lactonas, estructuras presentes en diversos compuestos naturales.

2.- Se han preparado compuestos organolíticos portadores de una función carboxilo enmascarada en forma de ortoéster a partir de los compuestos clorados correspondientes. Se ha estudiado su reactividad frente a electrófilos para generar derivados de ácidos carboxílicos funcionalizados.

3.- Se han preparado sistemas de propargil-litio que soportan un grupo funcional amino en la otra posición propargílica. Estos sistemas reaccionan con electrófilos para dar los compuestos acetilénicos, sin que se formen en ningún caso los sistemas alénicos en las condiciones de reacción ensayadas.

4.- Se han preparado compuestos organometálicos funcionalizados derivados de cobre, zinc y titanio a través de los intermedios organolíticos correspondientes por intercambio litio-metal y se ha estudiado su reactividad.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

BIOGRAFÍA



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Nací en Alicante el día 9 de julio de 1973, donde resido en la actualidad.

Realicé los estudios de E.G.B. en el colegio “San Antonio de Padua” en Alicante y los de B.U.P. en el instituto de bachillerato “Miguel Hernández” en la misma localidad.

Entre los cursos 1991/92 y 1995/96 realicé los estudios correspondientes a la licenciatura de Ciencias Químicas, en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Alicante, por los que recibí el Premio Extraordinario de Licenciatura de la Universidad de Alicante y el Premio al Rendimiento Académico concedido por la Conselleria de Educació i Ciència de la Generalitat Valenciana.

En junio de 1996 me incorporé al Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Alicante, donde realicé mi Tesis de Licenciatura, que defendí en mayo de 1997 y por la que obtuve la calificación de sobresaliente.

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

Durante el curso académico 1995/96 disfruté de una Beca de Colaboración a la Investigación en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alicante (concedida por el Ministerio de Educación y Cultura). Desde enero de 1997 disfruto de una Beca Predoctoral de FPI concedida por la Conselleria de Educació i Ciència de la Generalitat Valenciana.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

ÍNDICE



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

PRÓLOGO	I
RESUMEN/SUMMARY	V
INTRODUCCIÓN.....	1
ANTECEDENTES SOBRE COMPUESTOS ORGANOLÍTICOS	5
1. Introducción.....	7
2. Métodos de preparación de compuestos organolíticos	8
2.1. Preparación a partir de haluros de alquilo	9
2.2. Metalación directa	10
2.3. Transmetalación.....	11
2.4. Preparación a partir de éteres y tioéteres	11
2.5. Otros métodos.....	12
3. Métodos de activación del litio metal.....	13
3.1. Activación por otro metal	13
3.2. Activación por ultrasonidos.....	13
3.3. Activación por disolventes	13
3.4. Uso de transportadores de electrones.....	14
4. Arenos como transportadores de electrones	15
5. Proceso de litiación en condiciones Barbier.....	17
CAPÍTULO I: “Compuestos organolíticos funcionalizados”	19
1. Antecedentes bibliográficos	21
1.1. Introducción.....	21
1.2. Dianiones derivados de ácidos carboxílicos	22
1.3. Compuestos organolíticos funcionalizados: equivalentes homoenolato, bishomoenolato y trishomoenolato	26
1.4. Compuestos organolíticos δ -funcionalizados	30
2. Discusión de resultados	36
2.1. α -Litioacetato de litio y β -litiopropionato de litio: nueva vía hacia aniones enolato y homoenolato.....	36
2.1.1. Aniones enolato a partir del ácido cloroacético	36
2.1.2. Aniones homoenolato a partir de los ácidos 3- cloropropiónico y 3-cloro-2,2-dimetilpropiónico	40

2.2. ω -Litio-ortoésteres derivados de los ácidos propiónico, butírico y valérico: una nueva vía hacia β , γ y δ -enolatos	45
2.2.1. Ortoésteres (2-etoxi-1,3-dioxolanos) derivados de los ácidos 4-clorobutírico y 5-clorovalérico	46
2.2.1.1. Preparación de los ortoésteres 24 a partir de los nitrilos correspondientes 25	47
2.2.1.1. Litiación de los ortoésteres 24 : obtención de los ésteres 28 y 29	48
2.2.2. Ortoésteres tricíclicos derivados de los ácidos 3-cloropropiónico y 4-clorobutírico precursores de β y γ -enolatos	51
2.2.2.1. Preparación de los ortoésteres de partida	51
2.2.2.2. Litiación de los ortoésteres 34 : obtención de los ésteres 28 y las γ -lactonas 17	52
2.3. 4-Amino-2-butinil-litio: reactivos de propargil-litio funcionalizados	55
2.3.1. Preparación de los productos de partida 43	57
2.3.2. Síntesis y reactividad de los compuestos organolíticos 44	58

CAPÍTULO II: “Compuestos organometálicos funcionalizados derivados de cobre, zinc y titanio”	61
1. Antecedentes bibliográficos	63
1.1. Introducción	63
1.2. Organometálicos derivados de cobre	63
1.2.1. Preparación de compuestos de cobre	67
1.2.2. Aplicación de los compuestos organometálicos derivados de cobre en síntesis orgánica	71
1.2.2.1. Reacciones de alquilación/acilación	71
1.2.2.2. Acoplamiento oxidativo	72
1.2.2.3. Adición conjugada tipo Michael	73
1.2.2.4. Carbocupración de alquinos	74
1.3. Organometálicos derivados de zinc	74
1.3.1. Preparación de reactivos de zinc	75
1.3.2. Reactividad de los compuesto de zinc	77
1.4. Organometálicos derivados de titanio	78

1.4.1. Preparación de compuestos de titanio	78
1.4.2. Reactividad frente a compuestos carbonílicos	81
2. Discusión de resultados	84
2.1. Compuestos organometálicos funcionalizados derivados de cobre	84
2.1.1. Reacciones de adición conjugada (1,4)	85
2.1.2. Reacciones de acilación	91
2.1.3. Reacciones de dimerización	92
2.2. Compuestos organometálicos funcionalizados derivados de zinc	94
2.3. Compuestos organometálicos funcionalizado derivados de titanio	96
PARTE EXPERIMENTAL	105
1. General	107
1.1. Disolventes y reactivos	107
1.2. Instrumentación	107
1.3. Cromatografía	108
2. Parte experimental del Capítulo I	109
2.1. α -Litioacetato de litio y β -propionato de litio: nueva vía hacia aniones enolato y homoenolato	109
2.1.1. Generación de α -litioacetato de litio y reactividad con electrófilos: obtención de los β -hidroxiácidos 2	109
2.1.2. Ciclación de los β -hidroxiácidos: obtención de la β -lactona 6	111
2.1.3. Generación del dianión del ácido 3- cloropropiónico y reactividad con electrófilos: obtención del γ -hidroxiácido 15	112
2.1.4. Reacción del dianión de los ácidos 3- cloropropiónico y 3-cloro-2,2-dimetilpropiónico con electrófilos y ciclación de los hidroxiácidos: preparación de las γ -lactonas 17	113
2.2. ω -Litio-ortoésteres derivados de los ácidos propiónico, butírico y valérico: una nueva ruta hacia β , γ y δ - enolatos	115
2.2.1. Preparación de los ortoésteres de partida 24 a partir de nitrilos	115

2.2.2. Litiación de los ortoésteres 24 y reacción con electrófilos: obtención de los ésteres 28 y 29	116
2.2.3. Preparación de los ésteres 33 a partir de cloruros de ácido.....	120
2.2.4. Ciclación de los ésteres 33 : obtención de los ortoésteres 34	121
2.2.5. Litiación de los ortoésteres 34 y reacción con electrófilos: obtención de los ésteres 28 y las lactonas 17	122
2.2.6. Litiación del ortoéster 34a y deuterólisis: obtención del ortoéster 35	123
2.3. 4-Amino-2-butilil-litio: reactivos de propargil-litio funcionalizados	124
2.3.1. Preparación de los productos de partida 43	124
2.3.2. Litiación de los productos 43a y 43b : obtención de los productos 45 y 46	126
2.3.3. Litiación del producto 43c : obtención de los aminoalcoholes 47	130
3. Parte experimental del Capítulo II.....	131
3.1. Compuestos organometálicos funcionalizados derivados de cobre.....	131
3.1.1. Reacciones de adición conjugada (1,4): obtención de los productos 51 , 53 , 56-61 , 64-71 , 76 y 77	131
3.1.2. Reacciones de acilación: obtención de los productos 78-81	139
3.1.3. Reacciones de dimerización: obtención de los productos 83-87	141
3.2. Compuestos organometálicos funcionalizados derivados de zinc	143
3.3. Compuestos organometálicos funcionalizados derivados de titanio.....	143
CONCLUSIONES	151
BIOGRAFÍA	155