



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.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

**ORTOÉSTERES E IMIDAZOLES LITIADOS:
EQUIVALENTES SINTÉTICOS ANIÓNICOS
DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS**



Memoria para optar al grado de
Doctora en Ciencias Químicas
presentada por la licenciada:

ROSARIO TORREGROSA MARTÍNEZ

Alicante, mayo de 2007

Los directores

Isidro M. Pastor Beviá

Miguel Yus Astiz





Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

CARMEN NÁJERA DOMINGO, Directora del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Alicante,

CERTIFICA

Que la presente memoria titulada “Ortoésteres e Imidazoles Litiados: Equivalentes Sintéticos Aniónicos de Ácidos Carboxílicos”, presentada por Dña. Rosario Torregrosa Martínez para aspirar al grado de Doctora en Ciencias Químicas, ha sido realizada en este Departamento bajo la dirección conjunta de los doctores Isidro M. Pastor Beviá y Miguel Yus Astiz.

Alicante, mayo de 2007

Carmen Nájera Domingo



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

ÍNDICE



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Índice

ÍNDICE	5
RESUMEN/SUMMARY	9
RESUMEN	11
SUMMARY.....	12
PRÓLOGO	13
ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	17
ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS SOBRE COMPUESTOS ORGANOLÍTICOS.....	19
1. Introducción a los compuestos organolíticos.....	19
2. Métodos de preparación de compuestos organolíticos	19
3. Métodos de activación de litio metálico	23
4. Arenos como transportadores de electrones	24
CAPÍTULO I – Litiación de ω-cloro ortoésteres. Preparación de lactonas	27
ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.....	29
OBJETIVOS	35
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	37
1. Preparación de los ortoésteres 3 a partir de cloruros de ácido	37
2. Litiación del ortoéster 3a . Preparación de γ -lactonas	38
3. Litiación del ortoéster 3b	39
4. Preparación de los ortoésteres 7 a partir de nitrilos	39
5. Litiación del ortoéster 7b . Preparación de δ -lactonas.....	40
6. Litiación del ortoéster 7c	41
7. Litiación y deuterólisis de los ortoésteres 3b y 7b	42
CAPÍTULO II – Preparación de derivados de imidazol	43
ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.....	45
OBJETIVOS	57
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	59
1. Litiación del <i>N</i> -metilimidazol.....	59
2. Litiación del <i>N</i> -fenilimidazol.....	67

Índice

3. Desprotección de derivados del imidazol <i>N</i> -protegidos.....	70
4. Litiación del 1-(dietoximetil)imidazol	74
5. Síntesis y litiación de derivados de <i>N</i> -alquilimidazol quirales.....	76
6. Apertura regioselectiva de epóxidos con imidazoles en ausencia de disolvente.....	79
CONCLUSIONES	85
PARTE EXPERIMENTAL.....	91
GENERAL	93
PARTE EXPERIMENTAL DEL CAPÍTULO I.....	95
1. Preparación de los ésteres 2 a partir de cloruros de ácido	95
2. Ciclación de los ésteres 2 . Obtención de los ortoésteres 3	96
3. Litiación del ortoéster 3a . Preparación de las γ -lactonas 4	96
4. Preparación de los ortoésteres 7 a partir de nitrilos.....	98
5. Litiación del ortoéster 7b . Preparación de las δ -lactonas 8	99
6. Litiación y deuterólisis de los ortoésteres 3b y 7b	101
PARTE EXPERIMENTAL DEL CAPÍTULO II	103
1. Preparación del 2-deutero- <i>N</i> -metilimidazol (15).....	103
2. Procedimiento general para la síntesis de los 2-(hidroxialquil)imidazoles 16	103
3. Preparación del 1-ciclohexil-1 <i>H</i> -imidazol (17).....	107
4. Litiación del 1-ciclohexil-1 <i>H</i> -imidazol (17)	107
5. Procedimiento general para la síntesis de las iminas 19b-j	108
6. Procedimiento general para la síntesis de los 2-(aminoalquil)imidazoles 20a-e	111
7. Procedimiento general para la síntesis de los 2-(aminoalquil)imidazoles 22	113
8. Procedimiento general para la síntesis de los 1-fenilimidazoles 2-sustituidos 28	114
9. Procedimiento general para la desprotección de los imidazoles <i>N</i> -protegidos 31	117
10. Procedimiento general para la síntesis de los 1 <i>H</i> -imidazoles 2-funcionalizados 36	118
11. Síntesis de los imidazoles quirales 37	122
12. Litiación de los imidazoles quirales 37	124
13. Procedimiento general para la apertura de epóxidos con imidazol	125
14. Preparación del (<i>R</i>)-2-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-1-feniletanol [(<i>R</i>)- 42a].....	127
15. Procedimiento general para la apertura de epóxidos con bencimidazol.....	128
ANEXO.....	131
LISTA DE ABREVIACIONES.....	133
PUBLICACIÓN 1.....	137
PUBLICACIÓN 2.....	159
PUBLICACIÓN 3.....	169
PUBLICACIÓN 4.....	179
PUBLICACIÓN 5.....	187
BIOGRAFÍA.....	195



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

RESUMEN
SUMMARY



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Resumen

En la presente memoria se describe la síntesis y reactividad de compuestos organolíticos derivados de ω -cloro ortoésteres y de imidazoles.

En el Capítulo I se estudia la reacción de litiación, empleando litio metálico en exceso y una cantidad subestequiométrica de DTBB (4,4'-di-*tert*-butilbifenilo), de diferentes ω -cloro ortoésteres para obtener, tras su reacción con compuestos carbonílicos, desprotección y posterior tratamiento en medio ácido, las correspondientes γ - y δ -lactonas. También se realiza un análisis de la respectiva estabilidad y reactividad de estos intermedios organolíticos funcionalizados con un grupo ortoéster.

En el Capítulo II se estudia la reacción de litiación de diferentes derivados de imidazol, empleando litio metálico en exceso e isopreno como aditivo. Así, la litiación del *N*-metil- y *N*-fenilimidazol y posterior reacción con electrófilos proporciona los correspondientes derivados de 2-(hidroxialquil)- y 2-(aminoalquil)imidazol. A continuación, se analiza la estabilidad de distintos sustituyentes (trilito, alilo, bencilo, vinilo, *N,N*-dimetilsulfamoilo, *para*-toluensulfonilo, *tert*-butoxicarbonilo, acetilo, trimetilsililo y *tert*-butildimetilsililo) sobre el nitrógeno del imidazol, observándose que al ser sometidos al proceso de litiación se produce la desprotección de los mismos, obteniéndose el 1*H*-imidazol. Sin embargo, el uso de 1-(dietoximetil)imidazol como sustrato de partida permite la preparación del 2-litio derivado que reacciona con diferentes electrófilos proporcionando, tras su desprotección, los 1*H*-imidazoles 2-funcionalizados. Finalmente, la reacción de varios epóxidos con 1*H*-imidazol y 1*H*-bencimidazol a 60 °C da lugar a la formación de los correspondientes 1-(2-hidroxialquil)imidazoles y -bencimidazoles, respectivamente, de forma regioselectiva. El empleo de un epóxido quiral [(*R*)-óxido de estireno] permite la preparación del correspondiente producto enantioméricamente enriquecido.



Summary

Summary

Herein, the synthesis and reactivity of organolithium compounds derived from ω -chloro ortho esters and imidazoles are described.

In the first chapter, the lithiation of different ω -chloro ortho esters using lithium metal in excess and a substoichiometric amount of DTBB (4,4'-di-*tert*-butylbiphenyl) is studied. The reaction of the generated organolithium intermediates with different carbonyl compounds, followed by ortho ester deprotection and final acid catalysed treatment, gives the corresponding γ - and δ -lactones. The stability and reactivity of these organolithium intermediates functionalised with an ortho ester moiety are also studied.

In the second chapter, the lithiation reaction of different imidazole derivatives using lithium metal in excess and isoprene as an additive, is studied. Therefore, the lithiation of *N*-methyl- and *N*-phenylimidazole and subsequent reaction with electrophiles gives the corresponding 2-(hydroxyalkyl)- and 2-(aminoalkyl)imidazole derivatives in good yields. The stability of different *N*-substituted imidazole derivatives (with trityl, allyl, benzyl, vinyl, *N,N*-dimethylsulfamoyl, *para*-toluenesulfonyl, *tert*-butoxycarbonyl, acetyl, trimethylsilyl and *tert*-butyldimethylsilyl groups) is studied. Under the lithiation reaction conditions these groups are cleaved, producing 1*H*-imidazole. However, using 1-(diethoxymethyl)imidazole as starting material allows the preparation of the corresponding 2-lithio derivative, that reacts with different electrophiles giving, after acidic treatment, the corresponding 2-functionalised-1*H*-imidazole derivatives. Finally, reaction of different epoxides with 1*H*-imidazole and 1*H*-benzimidazole at 60 °C leads to the formation of the corresponding 1-(2-hydroxyalkyl)imidazoles and -benzimidazoles, respectively, in a regioselective manner. The use of a chiral epoxide [(*R*)-styrene oxide] allows the preparation of the corresponding enantiomeric enriched product.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

PRÓLOGO



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Prólogo

Prólogo

En el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alicante se lleva desarrollando desde 1988 una labor investigadora en el campo de los compuestos organolíticos y su aplicación en síntesis orgánica. En 1991 se puso a punto una metodología para la preparación de derivados organolíticos que consiste en el empleo de un exceso de litio metálico y una cantidad catalítica de un areno como transportador de electrones.*

La presente memoria extiende la metodología de litiación catalizada por un areno para la generación de intermedios organolíticos a partir de ω -cloro ortoésteres y su aplicación a la síntesis de lactonas. En la segunda parte, se desarrolla una metodología de litiación catalizada por un dieno (isopreno) para la preparación de derivados de 2-litioimidazol y su aplicación a la síntesis de imidazoles 2-sustituídos. Finalmente, se describe un nuevo método para la *N*-funcionalización de imidazoles y bencimidazoles, dando lugar a los correspondientes 1-(2-hidroxiálquil)imidazoles y -bencimidazoles.

Todo lo que antecede justifica el orden expositivo que sigue en esta memoria:

Antecedentes bibliográficos

Capítulo I: Litiación de ω -cloro ortoésteres. Preparación de lactonas

Capítulo II: Preparación de derivados de imidazol

Conclusiones

Parte experimental

Anexo

* 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. Ortiz (1999), A. Gutiérrez (1999), E. Lorenzo (2000), I. M. Pastor (2000), T. Soler (2001), P. Martínez (2002), I. Gómez (2002), J. V. Fernández (2003), J. Gomis (2003), P. Candela (2003), R. P. Herrera (2003), R. Ortiz (2004), B. Moreno (2005), B. Maciá (2005), C. Behloul (2005), J. Meléndez (2006) y A. Abou (2007).



Prólogo

Parte de los resultados descritos en esta memoria se recogen en las siguientes publicaciones:

“Masked ω -lithio ester enolates: synthetic applications”

Yus, M.; Torregrosa, R.; Pastor, I. M. *Molecules* **2004**, *9*, 330-348.

“Isoprene-catalyzed lithiation of imidazole: synthesis of 2-(hydroxyalkyl)- and 2-(aminoalkyl)imidazoles”

Torregrosa, R.; Pastor, I. M.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11148-11155.

“Isoprene-promoted lithiation of 1-phenylimidazole”

Torregrosa, R.; Pastor, I. M.; Yus, M. *Arkivoc* **2007**, enviado por invitación.

“Isoprene-catalysed lithiation: deprotection and functionalisation of imidazole derivatives”

Torregrosa, R.; Pastor, I. M.; Yus, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 947-952.

“Solvent-free direct regioselective ring opening of epoxides with imidazoles”

Torregrosa, R.; Pastor, I. M.; Yus, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 469-473.

Este trabajo ha sido posible gracias a la financiación de la Universidad de Alicante (proyectos VIGROB-068 y GRJ06-05), la Conselleria de la Presidencia de la Generalitat Valenciana (proyecto GRUPOS05/058), el Ministerio de Ciencia y Tecnología (proyecto CTQ2004-01261) y a la concesión de una beca predoctoral por parte de la Universidad de Alicante y la Generalitat Valenciana.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Antecedentes bibliográficos sobre compuestos organolíticos

1. Introducción a los compuestos organolíticos

Un compuesto organometálico es aquel que posee un enlace carbono-metal más o menos polarizado. Se excluyen de esta definición aquellas sustancias que, pese a tener enlaces carbono-metal, poseen características propias de los compuestos inorgánicos como los carburos y los cianuros metálicos.¹

Cadet de Gassicourt fue quien sintetizó, probablemente, el primer compuesto organometálico. En 1760 obtuvo la tetrametildiarsina de manera fortuita mientras investigaba la preparación de tintas invisibles. Pero no fue hasta 1849 cuando Frankland preparó dietilzinc y continuó en los años posteriores su estudio para la obtención de otros compuestos organometálicos, siendo él quien acuñó dicho término. En 1900 Grignard describió sus experimentos con haluros organomagnesianos, que cobraron rápidamente gran relevancia debido a su versatilidad. Aunque los compuestos de alquil-litio se descubrieron en 1917 por Schlenk y Holtz y destacaron por su mayor reactividad frente a los derivados de Grignard, no consiguieron la suficiente importancia hasta que Ziegler, en 1930, puso a punto un sencillo procedimiento para su preparación.²

Debido a su alta reactividad y a la gran cantidad de métodos de síntesis existentes, en la actualidad los reactivos organolíticos han desplazado en gran medida a los organomagnesianos, tanto en el ámbito industrial como a escala de laboratorio.

2. Métodos de preparación de compuestos organolíticos

Los diferentes métodos de síntesis de derivados organolíticos se pueden clasificar en función del sustrato de partida y del agente de litiación. Los sustratos de partida deben poseer enlaces susceptibles de ser rotos para sufrir el intercambio con litio y los agentes de litiación pueden ser, o bien litio metálico, o bien otro reactivo organolítico previamente generado.

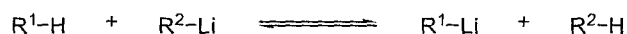
¹ Omae, I. *Applications of Organometallic Compounds*; John Wiley & Sons: Chichester, 1998; p. 1.

² (a) Elschenbroich, C.; Salzer, A. *Organometallics*; VCH: Weinheim, 1989; p. 1. (b) Mehrotra, R. C.; Singh, A. *Organometallic Chemistry. A Unified Approach*; John Wiley & Sons: Nueva Delhi, 1991; pp. 2-3.

Antecedentes bibliográficos

Las características del reactivo organolítico que se pretende preparar determinan la elección del sustrato de partida y del agente de litiación. Existe una gran cantidad de bibliografía^{3,4} que recoge la metodología más adecuada para la síntesis de cada reactivo organolítico particular teniendo en cuenta, a menudo, la posición relativa del carbanión y las funcionalidades presentes en la molécula. En líneas generales los métodos sintéticos de reactivos organolíticos se pueden resumir en cinco grupos, que se describen muy brevemente a continuación.

Se denomina **metalación directa** a la metodología basada en el intercambio hidrógeno-litio por desprotonación con otro derivado organolítico y es, quizá, el método más versátil en la preparación de este tipo de compuestos. Para que tenga lugar la reacción es necesario que el hidrógeno que se va a intercambiar por litio sea más ácido que el del hidrocarburo que se genera en la reacción, tal y como describen los equilibrios ácido-base (Esquema I).



Esquema I

Se trata de un método útil para la síntesis de compuestos organolíticos donde el metal está enlazado a un carbono *sp*, *sp*² o a un carbono *sp*³ que posea un hidrógeno especialmente ácido o alguna funcionalidad capaz de estabilizar la carga existente (preferentemente, grupos con carácter atrayente de electrones en la posición contigua).^{5,6}

Se llama **transmetalación** a la reacción de intercambio metal-litio, y suele ser rápida a temperatura ambiente, especialmente si da lugar a especies insolubles en el medio de reacción. Así, permite la preparación de derivados organolíticos a partir de reactivos de estaño⁷ y mercurio.⁸ Como agente de litiación se suele emplear un reactivo organolítico previamente generado, aunque también es posible usar litio metálico⁹ (Esquema II).

³ Monografías: (a) Wakefield, B. J. *Organolithium Methods*; Academic Press: Londres, 1988. (b) Clayden, J. *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*; Elsevier Science Ltd.: Oxford, 2002. (c) Yus, M. En *The Chemistry of Organolithium Compounds*; Rappoport, Z., Marek, I. Ed.; John Wiley & Sons: Chichester, 2004; Vol. 1, pp. 647–747. (d) Majewski, M.; Snieckus, V. En *Synthesis of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations*; Majewski, M., Snieckus, V. Ed.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 2006; Vol. 8a.

⁴ Revisiones: (a) Nájera, C.; Yus, M. *Trends Org. Chem.* **1991**, *2*, 155–181. (b) Nájera, C.; Yus, M. *Recent Res. Dev. Org. Chem.* **1997**, *1*, 67–96. (c) Nájera, C.; Yus, M. *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 867–926.

⁵ Litiación en α con respecto a heteroátomos: Biellmann, J.-F.; Ducep, J. B. *Org. Reac.* **1982**, *27*, 1–344.

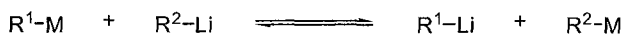
⁶ Revisión reciente acerca de la *orto*-litiación: Whisler, M. C.; MacNeil, S.; Snieckus, V.; Beak, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206–2225.

⁷ (a) Seyferth, D.; Weiner, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 361–364. (b) Reich, H. J.; Borst, J. P.; Coplien, M. B.; Philips, N. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6577–6579.

⁸ (a) Wittig, G.; Benz, E. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 873–882. (b) Matteson, D. L. *Synthesis* **1975**, 147–158.

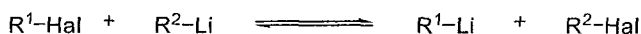
⁹ Barluenga, J.; Fañanás, F. J.; Yus, M.; Asensio, G. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *23*, 2015–2016.

Antecedentes bibliográficos



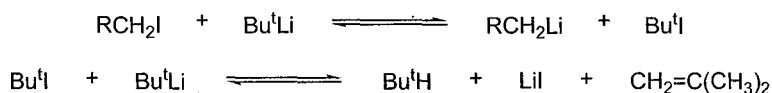
Esquema II

En el **intercambio halógeno-litio** se puede formar un derivado organolítico haciendo reaccionar un sustrato halogenado con otro compuesto organolítico. El equilibrio se desplaza hacia la formación del compuesto más estable (aquel que posee mayor capacidad para acomodar la carga negativa).¹⁰ Es un buen procedimiento para preparar compuestos de 1-alquil-litio y aril-litio por reacción de los correspondientes haluros con *n*-butil-litio (Esquema III).



Esquema III

La reacción funciona bien, en general, con compuestos bromados o yodados incluso a baja temperatura. Los resultados no son tan satisfactorios con derivados clorados y los fluoruros no reaccionan habitualmente.¹¹ La formación de reactivos organolíticos de alquilo primarios¹² y de arilo¹³ es general, pero los reactivos organolíticos de alquilo secundarios no se suelen preparar bien con esta metodología,¹⁴ y suele preferirse la litiación reductora. En algunas ocasiones, generalmente al elevar la temperatura, el reactivo organolítico generado se puede acoplar con el haluro de alquilo (acoplamiento de tipo Wurtz).¹⁵ Para evitar este proceso se pueden emplear dos equivalentes de *tert*-butil-litio. El primer equivalente genera el derivado organolítico esperado y el segundo reacciona con el haluro de *tert*-butilo así obtenido para dar lugar a isobutileno y la sal de litio, ambos inertes para el proceso (Esquema IV).



Esquema IV

Todo procedimiento que emplea litio metálico como agente de litiación recibe el nombre de **litiación reductora**. Existe una multitud de sustratos con diferentes grupos susceptibles de romperse en presencia de litio metálico tales como derivados halogenados, éteres,

¹⁰ Gilman, H.; Jones, R. G. *Org. Reac.* **1951**, *6*, 339–366.

¹¹ Gilman, H.; Moore, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 1843–1846.

¹² Applequist, D. E.; O'Brien, D. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 743–748.

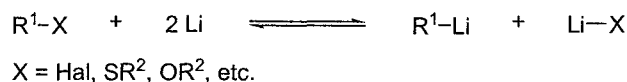
¹³ Gilman, H.; Jones, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 1441–1443.

¹⁴ Negishi, E.; Swanson, D. R.; Rousset, C. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5406–5409.

¹⁵ (a) Wakefield, B. J. *Organic Compounds of the Alkali Metals*; En *Comprehensive Organic Chemistry*; Barton, D.; Ollis, W. D. Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1979 Vol. 3, Cap. 15.1. (b) Smith, M. B.; March, J. *Advanced Organic Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, 2001; pp. 535 y 807.

Antecedentes bibliográficos

tioéteres, carbonatos, mesilatos, sulfatos, nitrilos, fenilsulfonas, fenilsulfóxidos, alcoholes alílicos y bencílicos o sus derivados sililados, etc. (Esquema V).



Esquema V

La reacción de haluros de alquilo con litio metálico para generar reactivos de alquil-litio fue descubierta por Ziegler en 1930 y es, hoy en día, el método más habitual para generar reactivos organolíticos comercialmente asequibles.^{3a} Entre los haloalcanos, los yoduros son los más reactivos pero también son los que más fácilmente sufren acoplamientos de tipo Wurtz. Por este motivo los cloruros, aun siendo menos reactivos, son los sustratos de partida más utilizados. Los fluoruros reaccionan en escasas ocasiones con litio metálico; no obstante, existen procedimientos adecuados para preparar reactivos organolíticos a partir de fluorcalcanos.¹⁶ El uso de éteres como sustratos de partida se limita a la preparación de alil-litio y bencil-litio.¹⁷ En cambio, la ruptura reductora de tioéteres es mucho más general y se pueden preparar distintos reactivos organolíticos a partir de los tioéteres correspondientes.¹⁸

En la litación reductora se forman radicales al emplear litio metálico. Por esta razón, y al contrario de lo que ocurre cuando se emplean reactivos organolíticos como agentes de litación, se forman más rápidamente compuestos organolíticos de alquilo que los correspondientes de alquenilo o arilo.¹⁹

Entre **otros métodos** de preparación de reactivos organolíticos destacan la carbolitación,^{20,21} donde el derivado organolítico se genera por adición de otro a un enlace múltiple, y la reacción de Shapiro,²² en la que una arenosulfonilhidrazona reacciona con un exceso de *n*-butil-litio para generar el correspondiente compuesto de alquenil-litio.

³ (a) Wakefield, B. J. *Organolithium Methods*; Academic Press: Londres, 1988.

¹⁶ (a) Gilman, H.; Soddy, T. S. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1121–1122. (b) Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1135–1138. (c) Guijarro, D.; Yus, M. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 53–57. (d) Guijarro, D.; Martínez, P.; Yus, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1237–1244. (e) Yus, M.; Herrera, R. P.; Guijarro, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5025–5027.

¹⁷ (a) Gilman, H.; Haubein, A. H.; Hartzfeld, H. *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 1034–1040. (b) Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3351–3364.

¹⁸ (a) Screttas, C. G.; Micha-Screttas, M. J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1064–1071. (b) Foubelo, F.; Gutiérrez, A.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4837–4840. (c) Yus, M.; Martínez, P.; Guijarro, D. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 2365–2376.

¹⁹ Cohen, T.; Bhupathy, M. *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 152–161.

²⁰ Ziegler, K.; Bähr, K. *Chem. Ber.* **1928**, *61*, 253–263.

²¹ Knochel, P. En *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I. Ed.; Pergamon: Oxford, 1990; Vol. 4, Cap. 4.4.

²² Shapiro, R. H. *Org. React.* **1976**, *23*, 405–507.

3. Métodos de activación de litio metálico

En muchas ocasiones los procesos de litiación se llevan a cabo a temperaturas bajas para evitar que los reactivos organolíticos que se quieren preparar se descompongan, sobre todo si soportan funcionalidades sensibles. Esto puede hacer que el litio metálico no sea suficientemente activo para que la reacción se produzca, por lo que en estos casos es necesario activar el metal.²³

El litio se puede activar empleando ciertos **disolventes** que aceleran el proceso de transferencia electrónica desde la superficie del metal hasta el sustrato. Por ejemplo, la hexametilfosfortriamida, el amoníaco o aminas primarias permiten disolver el litio y solvatar los electrones, de modo que la reacción tiene lugar en una misma fase.²⁴

La presencia de una pequeña cantidad de **otros metales**, normalmente 1–2% de sodio, incrementa la reactividad del litio frente a haluros de alquilo.²⁵ Esta activación se atribuye a la distorsión que crea el sodio en la red cristalina del litio, aumentando el número de defectos en la superficie del metal. Así se facilita el inicio de la reacción, teniendo una repercusión mínima en el proceso global, a menos que la cantidad de otros metales sea superior al 2% ya que, en este caso, se favorecen reacciones laterales como los acoplamientos de tipo Wurtz.

También es conocido el efecto favorable de los **ultrasonidos** en las reacciones de litiación. Estos limpian la superficie del metal, reducen el tamaño de partícula y dispersan el metal finamente dividido, con el consiguiente aumento de la superficie específica.²⁶

El uso de un areno o un dieno como **transportador de electrones** desde la superficie del metal hasta el sustrato es un modo eficaz para la activación de las reacciones de litiación, ya que permite la solubilización del litio (la reacción se lleva a cabo en fase homogénea).²⁷ En 1963 Eisch²⁸ utilizó una mezcla de litio y una cantidad catalítica de bifenilo como agente de litiación y, un año después, Buschow y Hoijtink caracterizaron el naftalenuro de litio.²⁹

Cuando se hace reaccionar litio metálico y un areno se produce la reducción de este último por transferencia de un electrón del litio al orbital π vacío de menor energía del areno (LUMO). Este anión radical puede sufrir, en condiciones de reacción favorables, una segunda reducción al aceptar otro electrón y convertirse en un dianión o sufrir una desproporción para generar el dianión y el areno (Esquema VI).

²³ Cintas, P. *Activated Metals in Organic Synthesis*; CRC Press: Boca Ratón, 1993.

²⁴ Fraenkel, G.; Ellis, S. H.; Dix, D. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1406–1407.

²⁵ Kamiensky, C. W.; Esmay, D. L. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1807–1808.

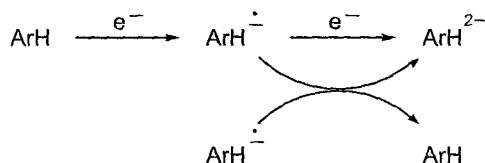
²⁶ (a) Renaud, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1950**, 1044–1045. (b) Luche, J. L.; Einhorn, C.; Einhorn, J.; Sinisterra-Gago, J. V. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4125–4128.

²⁷ Yus, M. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, *25*, 155–161.

²⁸ Eisch, J. J. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 707–710.

²⁹ Buschow, K. H. J.; Hoijtink, G. J. *J. Chem. Phys.* **1964**, *40*, 2501–2504.

 Antecedentes bibliográficos



Esquema VI

Los aniones radicales y los dianiones pueden comportarse de tres modos:

- Como nucleófilos.³⁰
- Como bases fuertes (los aniones radicales pueden desprotonar especies de $pK_a < 33$ ³¹ y los dianiones son bases comparables o más fuertes que el anión benílico, $pK_a = 40$).³²
- Como transportadores de electrones (hacia una especie receptora que, dependiendo de su estructura, puede transformarse en otro producto).

La transferencia electrónica es el proceso más rápido de los tres, de modo que el arenuro de litio actúa como transportador electrónico incluso en presencia de sustancias con $pK_a = 20$ –23, para las que la abstracción del protón sería el proceso más favorecido termodinámicamente.³³

4. Arenos como transportadores de electrones

Una medida de la capacidad de cesión de electrones por parte de un anión radical a un sustrato es su potencial de reducción. Los aniones radicales de arenos tienen potenciales de reducción elevados (en valor absoluto) y más aún los dianiones, pero sin llegar al valor extremo del litio.³⁴ Por lo tanto, el litio metálico puede reducir a los arenos y estos, a su vez, a los sustratos adecuados con la ventaja de ser un proceso en fase homogénea.

Como el dianión posee un potencial de reducción mayor que el anión radical, es conveniente emplear las condiciones que favorecen la presencia del primero; es decir, el uso de un exceso de litio y una cantidad subestequiométrica del areno. Además, al utilizar una pequeña cantidad del areno las posibles reacciones laterales son menores y la purificación de los productos más sencilla.

En 1978 Screttas usó una cantidad catalítica de naftaleno en la ruptura de feniltioéteres^{18a} y en 1981 Rieke aprovechó el poder reductor del sistema litio–areno para reducir sales metá-

¹⁸ (a) Screttas, C. G.; Micha-Screttas, M. J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1064–1071.

³⁰ (a) Herrera, R. P.; Guijarro, A.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1309–1312. (b) Herrera, R. P.; Guijarro, A.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1313–1316.

³¹ Eisch, J. J.; Kaska, W. C. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3745–3752.

³² Brooks, J. J.; Rhine, W.; Stucky, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7346–7351.

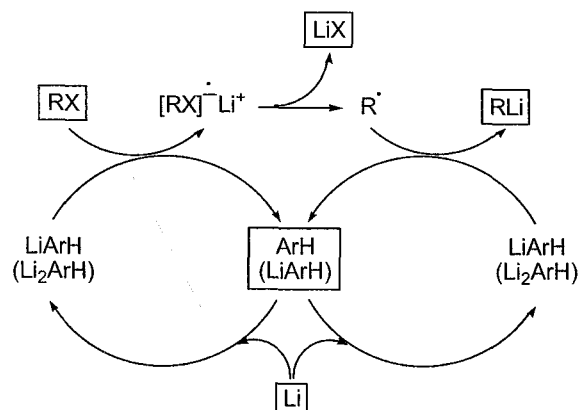
³³ (a) Yus, M.; Herrera, R. P.; Guijarro, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3455–3458. (b) Yus, M.; Herrera, R. P.; Guijarro, A. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2574–2584.

³⁴ Dewar, M. J. S.; Hashmall, J. A.; Trinajstić, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5555–5559.



Antecedentes bibliográficos

licas y originar así metales finamente divididos muy activos.³⁵ Además, el método sirve para preparar compuestos organolíticos a partir de una gran variedad de sustratos.²⁷ El Esquema VII muestra el ciclo catalítico del proceso.



Esquema VII

En 1980 Freeman introdujo el DTBB (4,4'-di-*tert*-butilbifenilo) como transportador de electrones.³⁶ Este es uno de los arenos más usados porque posee uno de los mayores potenciales de reducción (en valor absoluto). Además, se recupera inalterado al final de la reacción mientras que otros arenos terminan parcialmente hidrogenados. Por otra parte, en las posiciones más reactivas del DTBB se encuentran los restos *tert*-butílicos que impiden el acercamiento de otras moléculas (la transferencia electrónica se produce a distancias de 7–9 Å, mientras que la formación de enlaces precisa distancias menores de 2 Å). Esto hace que los acoplamientos radicalarios para el DTBB sean poco frecuentes, no como en el caso del naftaleno, donde es bastante habitual obtener binaftilos.

Por otra parte, pueden usarse polímeros que contienen arenos como transportadores de electrones. La principal ventaja de este procedimiento radica en la facilidad de separación del catalizador del medio de reacción.³⁷

²⁷ Yus, M. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 25, 155–161.

³⁵ (a) Rieke, R.; Tzu-Jung Li, P.; Burns, T. P.; Uhm, S. T. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4323–4324. (b) Rieke, R.; Hanson, M. *Tetrahedron* **1997**, 53, 1925–1956.

³⁶ Freeman, P. K.; Hutchinson, L. L. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1924–1930.

³⁷ (a) van der Ancker, T. R.; Raston, C. L. *J. Organomet. Chem.* **1998**, 550, 283–300. (b) Gómez, C.; Ruiz, S.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1397–1400. (c) Gómez, C.; Ruiz, S.; Yus, M. *Tetrahedron* **1999**, 55, 7017–7026. (d) Yus, M.; Candela, P.; Gómez, C. *Tetrahedron* **2002**, 58, 6207–6210.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

CAPÍTULO I

*Litiación de ω -cloro ortoésteres
Preparación de lactonas*



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Antecedentes bibliográficos

Entre los reactivos organometálicos, los compuestos organolíticos se consideran importantes intermedios en síntesis orgánica debido a la elevada reactividad que presentan frente a distintos electrófilos como consecuencia de la polarización del enlace carbono-litio (~60%).³⁸ Además, los compuestos organolíticos funcionalizados son muy útiles ya que, en su reacción con electrófilos, dan lugar a estructuras orgánicas polifuncionalizadas^{4,39} en un solo paso de reacción.

La nomenclatura más tradicional para compuestos organolíticos funcionalizados los clasifica como compuestos α -, β -, γ -, ... -funcionalizados. Así, un compuesto organolítico α -funcionalizado será aquel en el que el átomo de litio esté unido al mismo carbono que soporta la función; β , aquel en el que la función esté en el carbono adyacente; y así de manera sucesiva.

La estabilidad del compuesto organolítico funcionalizado depende de varios factores:

- De la compatibilidad del grupo funcional con el enlace carbono-litio: no serán compatibles las funciones con grupos electrofílicos o ácidos.
- De la posición relativa del átomo de litio y la función: en general, cuanto mayor sea la distancia entre ambos, más estable será el intermedio.
- De la hibridación del átomo de carbono que soporta el litio: la estabilidad de estos compuestos sigue el mismo orden que en la química de carbaniones ($sp > sp^2 > sp^3$).

Entre los compuestos organolíticos funcionalizados, se va a prestar especial atención a los aniones enolato (o α -enolatos, **I**, $n = 0$, Figura I), homoenolato (β -enolatos, **I**, $n = 1$, Figura I), bishomoenolato (γ -enolatos, **I**, $n = 2$, Figura I) y trishomoenolato (δ -enolatos, **I**, $n = 3$, Figura I) derivados de una función carboxílica.

Los correspondientes α -enolatos de litio **II** (Figura I) se han preparado por doble desprotonación^{40,41} usando como bases dialquilamiduros de litio⁴² [p.e., diisopropilamiduro

⁴ Revisiones: (a) Nájera, C.; Yus, M. *Trends Org. Chem.* **1991**, *2*, 155–181. (b) Nájera, C.; Yus, M. *Recent Res. Dev. Org. Chem.* **1997**, *1*, 67–96. (c) Nájera, C.; Yus, M. *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 867–926.

³⁸ Negishi, E. *Organometallics in Organic Chemistry*; Wiley: Nueva York, 1980.

³⁹ Revisiones: (a) Gray, M.; Tinkl, M.; Snieckus, V. *Lithium*: En *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. W.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G.; McKillop, A. Eds.; Pergamon: Oxford, 1995; Vol. 11, pp. 1–92. (b) Boudier, A.; Bromm, L. O.; Lotz, M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4414–4435.

⁴⁰ Petraghani, N.; Yonashiro, M. *Synthesis* **1982**, 521–578.

⁴¹ Gil, S.; Parra, M. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 283–302.

⁴² Mekelburger, H. B.; Wilcox, C. S. *Formation of enolates*: En *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I. Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 2, pp. 99–131.

Capítulu I

de litio (LDA)]. Recientemente, Parra y col.⁴³ han publicado la generación de este intermedio (y su posterior reacción con reactivos carbonílicos) mediante el uso de una cantidad subestequiométrica de una amina (Et₂NH o AZA: 1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]octano) y *n*-butil-litio para regenerar el correspondiente amiduro. En nuestro grupo de investigación también se ha llevado a cabo la preparación de este reactivo organolítico **II** partiendo del ácido α -cloroacético por una reacción de intercambio cloro-litio, empleando un exceso de litio metálico en polvo y una cantidad catalítica de DTBB (5% molar).⁴⁴

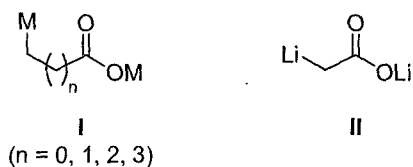


Figura I

En general, los enolatos con $n \geq 1$, es decir β -, γ -, δ -, ... -enolatos, son bastante más inestables que los α -enolatos ya que se pueden ciclar, generando así los intermedios tipo **III** (Figura II). En estos casos, para que la desprotonación tenga lugar en una posición determinada, debe existir un grupo capaz de estabilizar la carga negativa. De este modo, se pueden preparar distintos homoenolatos por desprotonación cuando existe un grupo estabilizante en la posición β .⁴⁵ Se pueden encontrar algunos ejemplos de obtención de dichos aniones a partir de los correspondientes ácidos carboxílicos por desprotonación con bases fuertes en el carbono que soporta el grupo estabilizante.⁴⁶



Figura II

⁴³ Parra, M.; Sotoca, E.; Gil, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1386–1388.

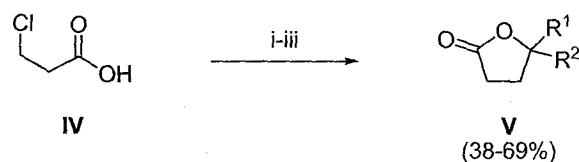
⁴⁴ Pastor, I. M.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5335–5339.

⁴⁵ (a) Kuwajima, I.; Nakamura, E. *Metal homoenolates*: En *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I. Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 2, pp. 441–454. (b) Beak, P.; Basu, A.; Gallagher, D. J.; Park, Y. S.; Thayumanavan, S. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 552–560. (c) Ahlbrecht, H.; Beyer, U. *Synthesis* **1999**, 365–390.

⁴⁶ Generalmente grupos azufrados, ver: (a) Thompson, C. M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4243–4246. (b) Thompson, C. M.; Frick, J. A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 890–896. (c) Thompson, C. M.; Green, D. L. C. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4223–4285. (d) Green, D. L. C.; Kiddle, J. J.; Thompson, C. M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2865–2874.

Antecedentes bibliográficos

Los correspondientes β -litoenolatos de litio se han preparado mediante intercambio halógeno-litio, bien bromo-litio⁴⁷ o cloro-litio. Este último ha sido llevado a cabo en nuestro grupo de investigación usando la misma metodología que para el correspondiente α -enolato (litiación catalizada por un areno).⁴⁴ Así, la reacción del ácido 3-cloropropiónico (IV) con *n*-butil-litio y posterior litiación, en presencia de distintos electrófilos, dio lugar a los correspondientes hidroxiácidos que fueron directamente ciclados empleando ácido *para*-toluensulfónico (PTSA) para dar las γ -lactonas V (38–69% rto.) (Esquema VIII).



Esquema VIII. *Reactivos y condiciones:* (i) BuⁿLi, Li (exc.), DTBB (5% molar), R¹R²CO, THF, -78 °C, 1 h; (ii) H₂O, -78 a 25 °C; (iii) PTSA (cat.), PhH, reflujo, 12 h.

El uso de sistemas que presentan la función carboxílica enmascarada es otra alternativa para la preparación de este tipo de intermedios, ya que evita los problemas que generalmente implica la existencia de compuestos organolíticos que soportan una función electrofílica. Los ortoésteres de ácido carboxílico son especies que poseen un átomo de carbono unido a tres restos alcóxido (Figura III). Pueden ser acíclicos (VI), heterocíclicos [como los 2-alcoxi-1,3-dioxolanos (VII, *n* = 1), -dioxanos (VII, *n* = 2) y sus derivados], acetales de lactona (VIII), bicíclicos [como el ortoéster 2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octílico (OBO, IXa), el 2,7,8-trioxabicyclo[3.2.1]octílico (ABO, IXb) y el recientemente sintetizado 3,3-dimetil-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octílico (DMOBO,⁴⁸ IXc)] y derivados del adamantano (X).

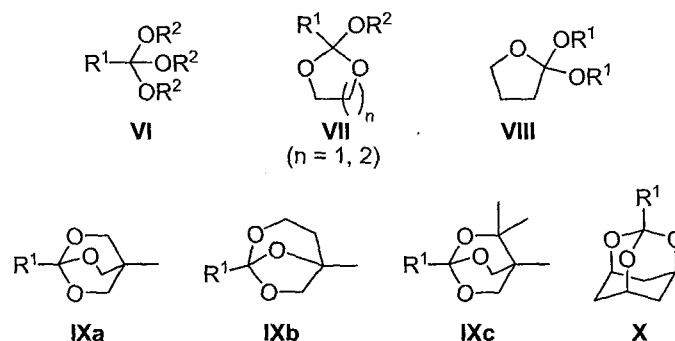


Figura III

⁴⁴ Pastor, I. M.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5335–5339.

⁴⁷ Caine, D.; Frobese, A. S. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 883–886.

⁴⁸ Giner, J.-L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 499–501.

Capítulo I

Los ortoésteres son reactivos ampliamente usados en síntesis orgánica, con frecuencia utilizados como grupos protectores de grupos hidroxilo y carboxilo en síntesis que conllevan varios pasos de reacción.⁴⁹ Como grupo protector es efectivo frente a reactivos nucleófilos como los hidruros metálicos, reactivos de Grignard, reactivos organolitícos y alcóxidos. Sin embargo, en presencia de protones o especies capaces de comportarse como ácidos de Lewis, el ortoéster evoluciona hacia el ion dialcoxycarbenio **XI** (Figura IV).⁵⁰

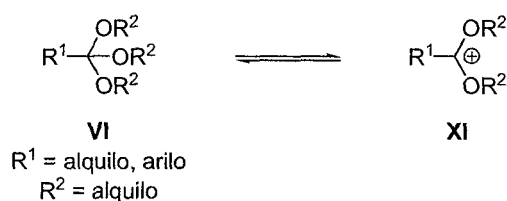
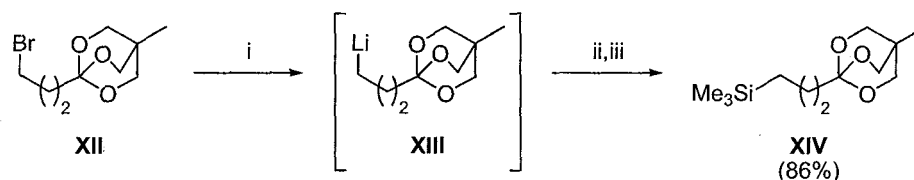


Figura IV

En la bibliografía se ha encontrado un ejemplo de un anión γ -enolato enmascarado en forma de ortoéster. Así, el ortoéster **XII** derivado del ácido 4-bromobutanoico reacciona con dos equivalentes de *tert*-butil-litio a baja temperatura, obteniéndose el intermedio **XIII** que, tras reacción con clorotrimetilsilano, proporciona el ortoéster funcionalizado **XIV** (Esquema IX).⁵¹



Esquema IX. *Reactivos y condiciones:* (i) Bu^tLi (2 eq.), Et₂O, -78 °C; (ii) Me₃SiCl, Et₂O, -78 °C; (iii) K₂CO₃ (ac.).

En nuestro grupo de investigación se ha utilizado el γ -cloro ortoéster bicíclico (**XV**) como producto de partida en la reacción de litación catalizada por un areno en presencia de distintos electrófilos obteniéndose, tras tratamiento con metanol en medio ácido, los correspondientes ésteres metílicos **XVI** (37–41% rto.) (Esquema X).⁵²

⁴⁹ Revisión: De Wolfe, R. H. *Synthesis* **1974**, 153–172.

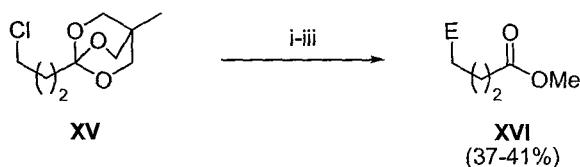
⁵⁰ Pindur, U.; Müller, J.; Flo, C.; Witzel, H. *Chem. Soc. Rev.* **1987**, *16*, 75–87.

⁵¹ Corey, E. J.; Raju, N. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5571–5574.

⁵² Pastor, I. M.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1029–1032.

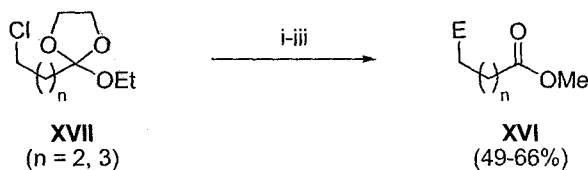


Antecedentes bibliográficos



Esquema X. *Reactivos y condiciones:* (i) Li (exc.), DTBB (5% molar), electrófilo, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 min; (ii) Tampón fosfato, $25\text{ }^{\circ}\text{C}$; (iii) MeOH (seco), PTSA (cat.), $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, 12 h.

Esta misma metodología también ha sido aplicada a los γ - y δ -cloro ortoésteres heterocíclicos **XVII**, obteniéndose los anteriores productos **XVI** pero, en este caso, con mejores rendimientos (49–66% rto.) (Esquema XI).⁵²



Esquema XI. *Reactivos y condiciones:* (i) Li (exc.), DTBB (5% molar), electrófilo, THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 min; (ii) Tampón fosfato, $25\text{ }^{\circ}\text{C}$; (iii) MeOH (seco), PTSA (cat.), $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, 12 h.

Las lactonas poseen gran interés en química orgánica ya que, además de participar en una amplia variedad de reacciones, están habitualmente presentes en compuestos dotados de actividad biológica (Figura V).⁵³ Así, la ocraceolida B (**XVIII**), aislada del árbol *Lophopetalum wallichii*, es un triterpeno inhibidor de la enzima transferasa de farnesilo cuyo funcionamiento anormal está relacionado con procesos tumorales.⁵⁴ El derivado semisintético **XIX** de la podofilotoxina (lignano presente en la planta *Podophyllum peltatum* que actúa como inhibidor de la mitosis) posee aplicaciones clínicas en el tratamiento del cáncer de testículos y de pulmón.⁵⁵ Las cinatrininas A y B (**XXa** y **XXb**) son metabolitos del hongo *Circinotrichum falcatisporum* y poseen actividad antiinflamatoria,⁵⁶ mientras que la artemisinina (**XXI**) es un potente antimalárico que se extrae de la planta *Artemisia annua*.⁵⁵

⁵² Pastor, I. M.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1029–1032.

⁵³ Sutherland, I. O. *Esters*: En *Comprehensive Organic Chemistry*; Barton, D.; Ollis, W. D. Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1979; Vol. 2, Cap. 9.8.

⁵⁴ Sturm, S.; Gil, R. R.; Chai, H.-B.; Ngassapa, O. D.; Santisuk, T.; Reutrakul, V.; Howe, A.; Moss, M.; Besterman, J. M.; Yang, S.-L.; Farthing, J. E.; Tait, R. M.; Lewis, J. A.; O'Neill, M. J.; Farnsworth, N. R.; Cordell, G. A.; Pezzuto, J. M.; Kinghorn, A. D. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 658–663.

⁵⁵ Mann, J. *Chemical Aspects of Biosynthesis*; Oxford Science Publications: Oxford, 1994; p. 58.

⁵⁶ (a) Cuzzupe, A. N.; Di Florio, R.; White, J. M.; Rizzacasa, M. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4392–4398. (b) Cuzzupe, A. N.; Di Florio, R.; White, J. M.; Rizzacasa, M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3572–3577.

Capítulo I

Algunas lactonas, debido a su agradable aroma (p.e. XXII–XXV) también resultan de interés para la aromatización comercial de los alimentos.⁵⁷

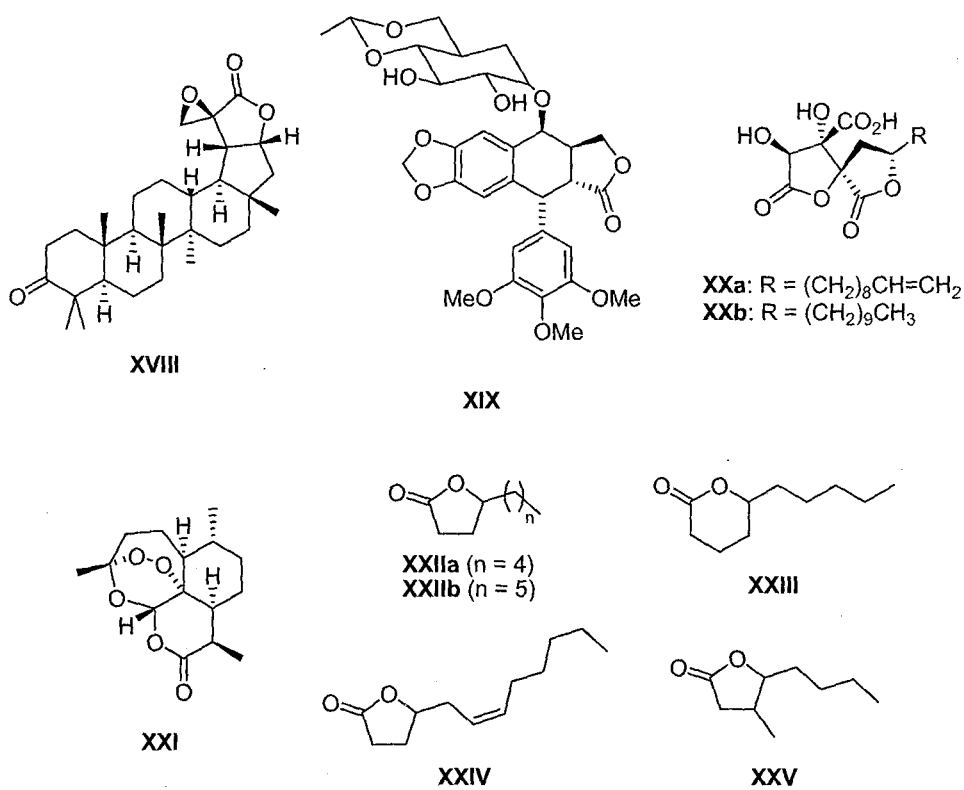


Figura V

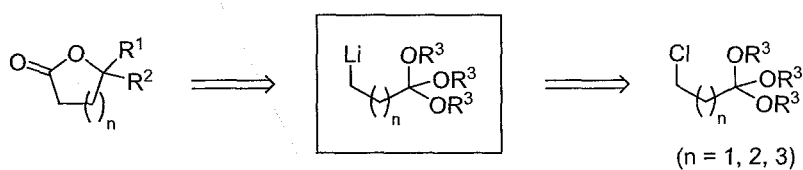
⁵⁷ Belitz, H.-D.; Grosch, W. *Food Chemistry*; Springer: New York, 1987; pp. 350–351.



 Objetivos

Objetivos

En base a los antecedentes bibliográficos anteriormente expuestos, se consideró de interés abordar la síntesis de γ -, δ - y ε -lactonas a partir de diferentes tipos de ω -cloro ortoésteres, mediante la generación de los correspondientes intermedios organolíticos, reacción con compuestos carbonílicos y posterior ciclación (Esquema XII).



Esquema XII

Para ello se pensó hacer uso de la metodología desarrollada en este departamento, consistente en el intercambio cloro-litio mediante el empleo de litio metálico en exceso y un areno en cantidades subestequiométricas.

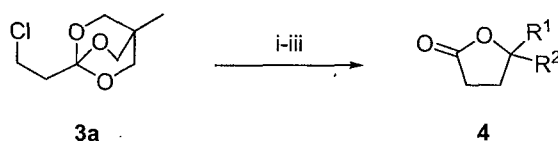
Otro objetivo a considerar fue el estudio de la estabilidad de los correspondientes intermedios organolíticos derivados de ω -cloro ortoésteres, así como de su reactividad.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

2. Litiación del ortoéster 3a. Preparación de γ -lactonas

La reacción de intercambio cloro-litio del ortoéster de partida **3a** y posterior reacción del intermedio organolítico generado con distintos electrófilos carbonílicos se llevó a cabo en condiciones de reacción tipo Barbier. Para ello, se adicionó una disolución del ortoéster **3a** y el electrófilo sobre una suspensión, de color verde oscuro, de litio en polvo (exceso) y una cantidad catalítica de DTBB (5% molar) en tetrahidrofurano (THF) seco. La reacción se realizó a baja temperatura ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) y, tras 30 min, se hidrolizó con disolución de tampón fosfato. El crudo resultante se trató en THF seco con una cantidad catalítica de PTSA durante 12 h a temperatura ambiente. De esta forma se obtuvieron las correspondientes γ -lactonas **4** procedentes de la ciclación intramolecular (Esquema 2, Tabla 2).



Esquema 2. *Reactivos y condiciones:* (i) Li (exc.), DTBB (5% molar), $\text{R}^1\text{R}^2\text{CO}$, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2.5 h; (ii) Tampón fosfato, -78 a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$; (iii) PTSA (cat.), THF, $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, 12 h.

Tabla 2. Obtención de las γ -lactonas **4** a partir del ortoéster **3a**.

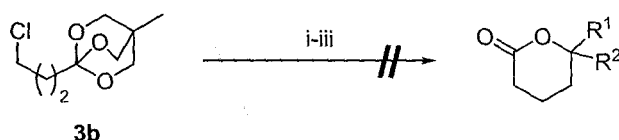
Entrada	Electrófilo	Producto 4 ^a		
		n.º	Estructura	Rto. (%) ^b
1	Bu^tCHO	4a		45
2	PhCHO	4b		43
3	$(\text{CH}_2)_5\text{CO}$	4c		39
4	Et_2CO	4d		38
5	PhCOMe	4e		37

^a Todos los productos se obtuvieron con una pureza $>95\%$ (CG y RMN- ^1H de 300 MHz).

^b Rendimiento del compuesto **4** puro tras columna cromatográfica (gel de sílice, hexano/EtOAc) basado en el ortoéster de partida **3a**.

3. Litiación del ortoéster 3b

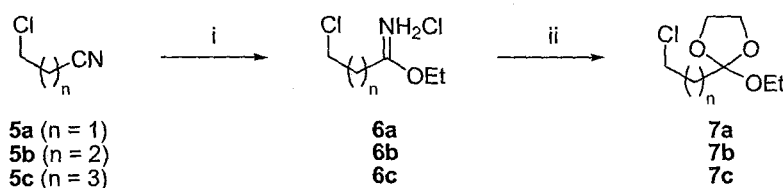
El proceso de litiación del compuesto de partida **3b** y su posterior reacción con electrófilos se llevó a cabo en las mismas condiciones que en el caso del ortoéster **3a** (Esquema 3). Sin embargo, tras proceder a la reacción de ciclación intramolecular, se obtuvo un crudo que mostraba muy bajo rendimiento (<10% según RMN-¹H) del producto esperado. Esto, junto con los rendimientos moderados obtenidos para las γ -lactonas, hizo que se planteara la posibilidad de emplear como productos de partida otro tipo de ortoésteres con objeto de obtener mejores resultados en la reacción de litiación y posterior desprotección y ciclación.



Esquema 3. *Reactivos y condiciones:* (i) Li (exc.), DTBB (5% molar), R^1R^2CO , THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 2.5 h; (ii) Tampón fosfato, -78 a $25\text{ }^\circ\text{C}$; (iii) PTSA (cat.), THF, $25\text{ }^\circ\text{C}$, 12 h.

4. Preparación de los ortoésteres 7 a partir de nitrilos

Los ortoésteres monocíclicos **7** (derivados de 2-etoxi-1,3-dioxolanos) se prepararon fácilmente a partir de los correspondientes nitrilos mediante la síntesis de Pinner.⁵⁹ La reacción del 4-clorobutironitrilo (**5b**) o del 5-clorovaleronitrilo (**5c**) con etanol en presencia de cloruro de hidrógeno a $-5\text{ }^\circ\text{C}$ proporcionó los correspondientes imidatos **6b** y **6c** que, por tratamiento con etilenglicol en hexano, dieron lugar a los ω -cloro ortoésteres **7b** y **7c** (Esquema 4, Tabla 3).^{49,60}



Esquema 4. *Reactivos y condiciones:* (i) HCl (g), EtOH (1.2 eq.), CH_2Cl_2 , $-5\text{ }^\circ\text{C}$, 4 d; (ii) $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, hexano, $25\text{ }^\circ\text{C}$, 2 d.

⁴⁹ Revisión: De Wolfe, R. H. *Synthesis* **1974**, 153–172.

⁵⁹ Revisión sobre imidatos: Roger, R.; Neilson, D. G. *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 179–211.

⁶⁰ (a) Casy, G.; Furber, M.; Richardson, K. A.; Stephenson, G. R.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5849–5856. (b) Markó, I. E.; Ates, A. *Synlett* **1999**, 1033–1036.

 Capítulo I

Tabla 3. Obtención de los ortoésteres **7**.

Entrada	n	Producto ^a	Rto. (%) ^b
1	1	7a	—
2	2	7b	72
3	3	7c	78

^a Todos los productos se obtuvieron con una pureza >97% (CG y RMN-¹H de 300 MHz).

^b Rendimiento del compuesto **7** puro tras destilación basado en el nitrilo de partida **5**.

Con el fin de preparar el correspondiente ortoéster **7a** se siguió el mismo procedimiento empleando 3-cloropropionitrilo (**5a**). Este, tras intercambio cloro-litio y reacción con el correspondiente electrófilo, proporcionaría un sistema análogo al procedente del ortoéster **3a**, pudiéndose llevar a cabo la posterior reacción de desprotección y ciclación intramolecular del γ -hidroxiácido para obtener las correspondientes γ -lactonas. Sin embargo, tras los dos pasos de reacción se obtuvieron mezclas inseparables del ortoéster **7a** y el producto análogo deshidroclorado (mezcla aprox. 1:1).

5. Litiación del ortoéster **7b**. Preparación de δ -lactonas

En el caso del ortoéster **7b**, la reacción de ciclación intramolecular llevada a cabo tras la litiación y reacción con el electrófilo daría lugar a las correspondientes δ -lactonas. En la bibliografía existen algunos ejemplos para su síntesis a partir de los correspondientes δ -hidroxiésteres por tratamiento con cantidades catalíticas de ácidos orgánicos [p.e., ácido canforsulfónico, ácido trifluoroacético (TFA), etc.] en un disolvente inerte.⁶¹ De este modo, se intentaron preparar las δ -lactonas directamente a partir del crudo de litiación por ciclación intramolecular catalizada en medio ácido. Tras llevar a cabo el proceso de litiación y reacción con un electrófilo, como en el caso anterior, se probaron diferentes ácidos, tanto orgánicos como inorgánicos (PTSA, TFA, HCl, H₂SO₄) en diferentes disolventes (CH₂Cl₂, benceno, tolueno, THF) y a diferentes temperaturas (desde temperatura ambiente hasta reflujo), pero ninguna de las condiciones estudiadas proporcionó las δ -lactonas **8** en más de un 10% de rendimiento.

Finalmente, los compuestos **8** se prepararon siguiendo el procedimiento estándar para la hidrólisis del grupo protector ortoéster,⁶² obteniéndose así el correspondiente δ -hidroxiácido y convirtiéndolo en la correspondiente δ -lactona.

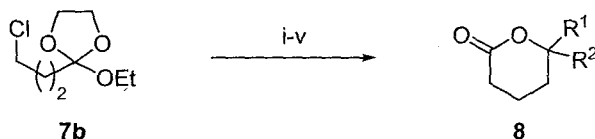
El proceso de litiación del compuesto de partida **7b** y su posterior reacción con electrófilos se llevó a cabo en las mismas condiciones que en el caso del ortoéster **3a**. Tras la hidrólisis con tampón fosfato, el crudo de reacción se trató sucesivamente con KHSO₄ en una mez-

⁶¹ (a) Downham, R.; Edwards, P. J.; Entwistle, D. A.; Hughes, A. B.; Kim, K. S.; Ley, S. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2403–2440. (b) Ramachandran, P. V.; Pitre, S.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5315–5319.

⁶² Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: Nueva York, 1999; pp. 437–441.

Discusión de resultados

cla de dimetoxietano (DME)/agua (5:1) a 0 °C e hidróxido de litio (hasta pH básico) en la misma mezcla de disolventes a temperatura ambiente. Finalmente, la mezcla obtenida se disolvió en benceno y se calentó a reflujo en presencia de una cantidad catalítica de PTSA, obteniéndose así las correspondientes δ -lactonas **8** con rendimientos moderados (Esquema 5, Tabla 4).



Esquema 5. *Reactivos y condiciones:* (i) Li (exc.), DTBB (5% molar), R^1R^2CO , THF, -78 °C, 2.5 h; (ii) Tampón fosfato, -78 a 25 °C; (iii) $KHSO_4$, DME/ H_2O (5:1), 0 °C, 20 min; (iv) LiOH, 25 °C, 2 h; (v) PhH, PTSA (cat.), reflujo, 2 h.

Tabla 4. Obtención de las δ -lactonas **8** a partir del ortoéster **7b**.

Entrada	Electrófilo	Producto 8 ^a		
		n.º	Estructura	Rto. (%) ^b
1	Bu ^t CHO	8a		47
2	PhCHO	8b		33
3	$(CH_2)_5CO$	8c		37
4	Et ₂ CO	8d		35

^a Todos los productos se obtuvieron con una pureza $>95\%$ (CG y RMN-¹H de 300 MHz).

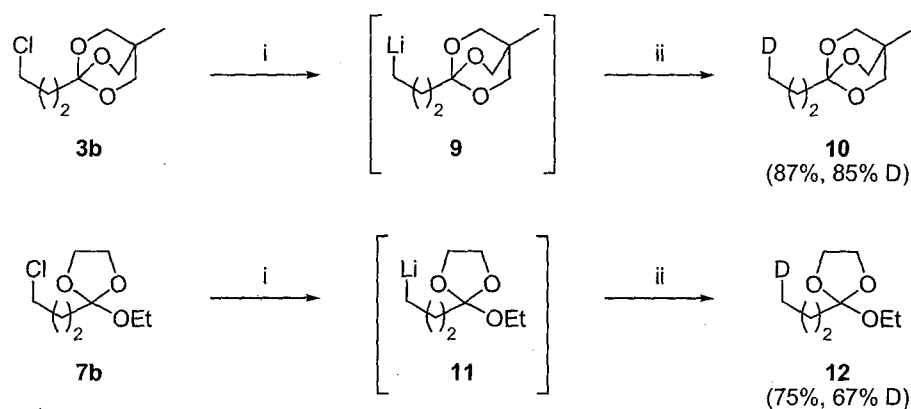
^b Rendimiento del compuesto **8** puro tras columna cromatográfica (gel de sílice, hexano/EtOAc) basado en el ortoéster de partida **7b**.

6. Litiación del ortoéster **7c**

De forma análoga a los ortoésteres **7b**, se intentó llevar a cabo la litiación de los ortoésteres **7c** y su posterior ciclación intramolecular para preparar así las correspondientes ϵ -lactonas. Sin embargo, estas no se pudieron obtener empleando las condiciones ensayadas para la formación de las γ - o δ -lactonas.

7. Litiación y deuterólisis de los ortoésteres 3b y 7b

Con objeto de estudiar la estabilidad de los intermedios organolíticos **9** y **11** implicados en estas reacciones, se llevaron a cabo pruebas de deuterólisis con los ortoésteres **3b** y **7b**. Tras generar los correspondientes intermedios organolíticos empleando la metodología anteriormente comentada (exceso de litio en polvo y DTBB catalítico a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$), se realizó la hidrólisis con óxido de deuterio, obteniéndose así los correspondientes ortoésteres **10** y **12** con el rendimiento (calculado por RMN- ^1H de 300 MHz del crudo de reacción) y la incorporación de deuterio (CG-EM, RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de 300 MHz) mostrados en el Esquema 6.



Esquema 6. Reactivos y condiciones: (i) Li (exc.), DTBB (5% molar), THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2.5 h; (ii) D_2O , -78 a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$.

De este modo se puede comprobar cómo, en las condiciones de reacción estudiadas, el intermedio organolítico del ortoéster OBO **9** es más estable que el correspondiente análogo monocíclico **11**, que abstrae un protón del medio de reacción con mayor facilidad. Estos resultados corroboran el hecho de que los ortoésteres OBO proporcionen el producto final con aproximadamente el mismo rendimiento, independientemente de las condiciones de litiación y reacción con un electrófilo (tipo Barbier o tipo Grignard), mientras que los ortoésteres monocíclicos proporcionan mejores resultados en condiciones tipo Barbier.⁵²

⁵² Pastor, I. M.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1029-1032.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

CAPÍTULO II

Preparación de derivados de imidazol



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



 Antecedentes bibliográficos

Antecedentes bibliográficos

Los derivados de imidazol y bencimidazol son compuestos de gran importancia debido a su presencia en moléculas esenciales en la naturaleza.⁶³ Así, estos heterociclos se pueden encontrar en la estructura de la vitamina B₁₂, del aminoácido L-histidina (XXVI), del alcaloide pilocarpina (XXVII), aislado de la planta brasileña *Pilocarpus jaborandi* (utilizado en oftalmología como miótico y para tratar el glaucoma), de la histamina (XXVIII), de la cafeína (XXIX) y en la estructura del ADN, ya que el anillo de imidazol está presente en las bases púricas adenina (XXX) y guanina (XXXI) (Figura VI).

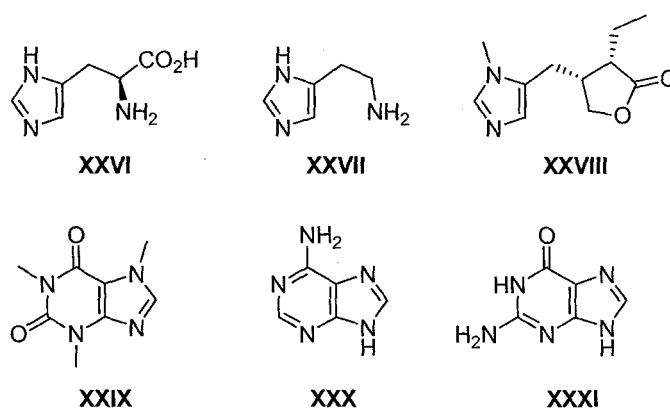


Figura VI

Los imidazoles y bencimidazoles también se hallan en productos sintéticos con aplicaciones farmacéuticas, veterinarias y agroquímicas. Así, se pueden encontrar en antifúngicos como el miconazol (XXXIIa), el econazol (XXXIIb) y el tiabendazol (XXXIII), en antiácidos como la cimetidina (XXXIV) y el omeprazol (XXXV), en antibióticos como el metronidazol (XXXVI) y en antineoplásicos como el misonidazol (XXXVII) (Figura VII).

⁶³ Grimmett, M. R. *Imidazole and Benzimidazole Synthesis*; Academic Press: Londres, 1997.

Capítulo II

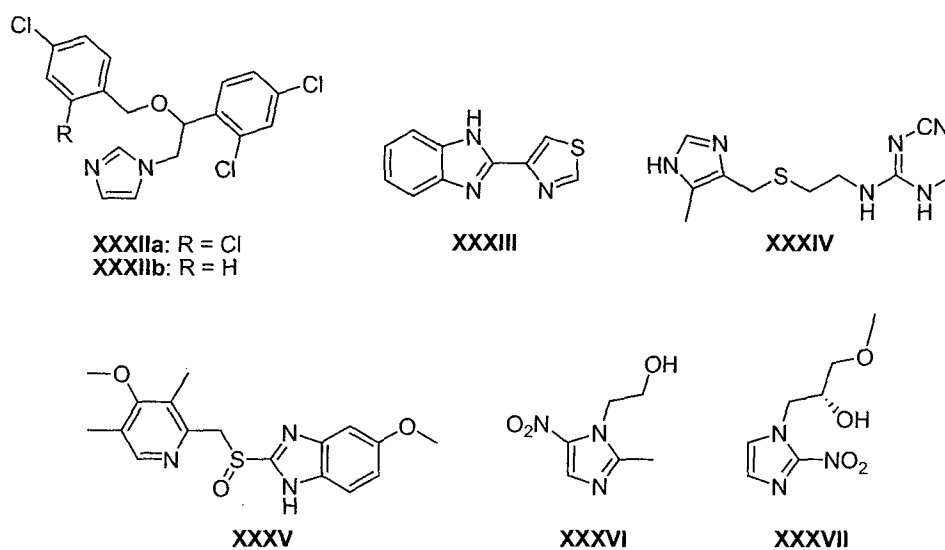


Figura VII

Recientemente se ha publicado el interés farmacológico que presentan diferentes derivados de *N*-arilimidazol. Así, los 2-hidroxiálquil-1-arilimidazoles **XXXVIII** son inhibidores de la ciclooxigenasa-1 y de la ciclooxigenasa-2, implicadas en el desarrollo del cáncer y del dolor.⁶⁴ Por otro lado, se han descrito porfirinas que contienen grupos 2-imidazolilcarbinol (**XXXIX**) que pueden actuar como ligandos de un átomo de cobre, mimetizando el sitio activo de la oxidasa del citocromo *c* (última enzima en la cadena respiratoria de las mitocondrias y de las bacterias aeróbicas)⁶⁵ (Figura VIII).

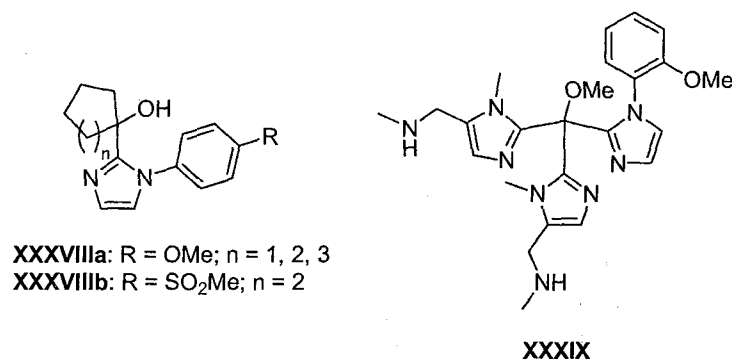


Figura VIII

⁶⁴ Handler, N.; Jaeger, W.; Kuen-Krismer, B.; Erker, T. *Arch. Pharm. Chem. Life. Sci.* **2005**, *338*, 602–604; *Chem. Abstr.* **2006**, *144*, 142016.

⁶⁵ Collman, J. P.; Zhong, M.; Costanzo, S.; Zhang, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8252–8256.

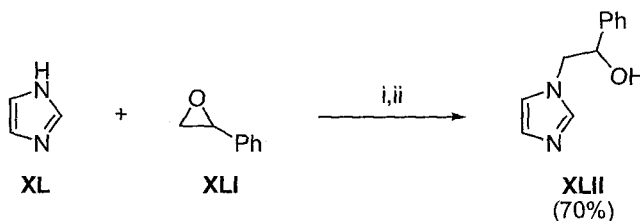
Antecedentes bibliográficos

En general es difícil tratar la síntesis de derivados de imidazol ya que, aunque existen métodos generales para la preparación de benzimidazoles,⁶⁶ no ocurre lo mismo en el caso de los primeros. Una posible clasificación de las distintas síntesis de imidazoles propuesta por Grimmett⁶³ consiste en dividirlos en métodos que se basan en la síntesis completa del anillo, métodos que se basan en la transformación a partir de otro heterociclo y métodos que se basan en la modificación de los sustituyentes de un anillo de imidazol (o un derivado) previamente generado.

Aunque los sustituyentes se pueden introducir en los productos de partida al tratar de sintetizar completamente el anillo heterocíclico, muchos de estos precursores son muy difíciles de preparar. En otras ocasiones, los grupos funcionales son incompatibles con los procesos de ciclación y, a veces, sólo se pueden introducir en determinadas posiciones del anillo. Por estos motivos, frecuentemente es más fácil partir de un anillo de imidazol previamente generado para realizar las modificaciones sintéticas pertinentes hasta conseguir el producto deseado. A continuación, se presentan los antecedentes bibliográficos basados en la preparación de imidazoles sustituidos por modificación de otros imidazoles.

Los imidazoles son buenos sustratos en reacciones de sustitución electrofílica, mientras que las sustituciones nucleofílicas y radicalarias son menos conocidas en estos compuestos.

El ataque electrofílico en el imidazol es, generalmente, más fácil en el átomo de nitrógeno y existen muchos ejemplos de *N*-alquilación, -protonación, -acilación, -cianación, -arilación y -sillación. La *N*-nitración es mucho menos común y la *N*-oxidación no se conoce. Las mejores condiciones implican la generación del anión en el N-1 del imidazol, ya que estas reacciones son más rápidas, proporcionan mejores rendimientos y son menos propensas a dar lugar a las sales de imidazolio que en condiciones neutras.⁶³ Cooper e Irwin⁶⁷ llevaron a cabo la reacción del 1*H*-imidazol (XL) con óxido de estireno (XLI) en medio fuertemente básico, generando así el producto XLII (Esquema XIII).



Esquema XIII. Reactivos y condiciones: (i) K (s), DMF, 25 °C, 17 h; (ii) H₂O.

La sustitución electrofílica aromática en los carbonos del imidazol está restringida a la nitración, sulfonación y halogenación, siempre que estas no se lleven a cabo en típicas condiciones ácidas. Los electrófilos ácidos tienden a reaccionar con el anillo, produciendo especies imidazolio mucho menos reactivas. Por esta razón, no se conocen reacciones de Friedel-Crafts y los *C*-alquil- y *C*-acilimidazoles deben ser sintetizados por otros métodos.

⁶³ Grimmett, M. R. *Imidazole and Benzimidazole Synthesis*; Academic Press: Londres, 1997; p. 1.

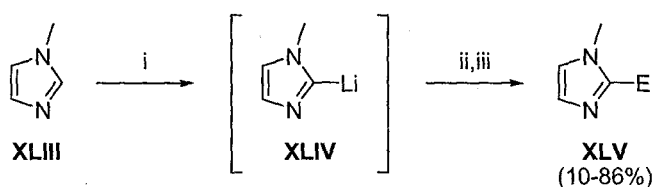
⁶⁶ Preston, P. N. En *Benzimidazoles and Congeneric Tricyclic Compounds*; Preston, P. N. Ed.; Interscience-Wiley: Nueva York, 1981.

⁶⁷ Cooper, G.; Irwin, W. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 545–549.

Sin embargo, cuando la reacción de sustitución electrofílica implica derivados metálicos (generados por intercambio hidrógeno-metal o halógeno-metal con reactivos de litio o reactivos de Grignard), los carbaniones formados pueden reaccionar fácilmente con una amplia variedad de electrófilos, entre los que se incluyen los habituales agentes de alquilación, compuestos carbonílicos, disulfuros, nitrilos y halógenos.⁶⁸

Cuando el imidazol está adecuadamente *N*-protegido (en caso contrario se formarían los correspondientes derivados *N*-metalados), la metalación de los carbonos del anillo se da en el orden C-2 > C-5 > C-4.^{68b} Si además se controlan las condiciones de reacción, se puede conseguir la metalación regioespecífica en las posiciones 2, 4 o 5 del anillo. Aunque el agente de metalación más empleado es el *n*-butil-litio, el uso de LDA suele proporcionar mejores resultados cuando el imidazol soporta grupos susceptibles a un ataque nucleofílico.

La monolitación del *N*-metilimidazol (XLIII) y posterior reacción del correspondiente 2-litio derivado XLIV con electrófilos ha sido una de reacciones más estudiadas, probablemente porque el sustrato es comercialmente asequible y puede soportar extremas condiciones de metalación.⁶⁹ Shirley y Alley⁷⁰ fueron los primeros en llevar a cabo esta reacción, empleando *n*-butil-litio como agente de litación y diferentes temperaturas (desde -60 °C hasta reflujo de Et₂O). Así, se obtuvieron los correspondientes imidazoles 1,2-disustituídos XLV con rendimientos comprendidos entre 10–86% (Esquema XIV), siendo el mayor de ellos el obtenido cuando se empleó benzofenona como electrófilo.



Esquema XIV. Reactivos y condiciones: (i) BuⁿLi (1 eq.); (ii) Electrónimo; (iii) H₂O.

Recientemente, el 2-litio-*N*-metilimidazol (XLIV) se ha hecho reaccionar con el diéster XLVI para preparar ligandos de catalizadores de zinc como el compuesto XLVII⁷¹ (Esquema XV).

⁶⁸ (a) Iddon, B. *Heterocycles* **1985**, *23*, 417–443. (b) Iddon, B.; Ngochindo, R. I. *Heterocycles* **1994**, *38*, 2487–2568.

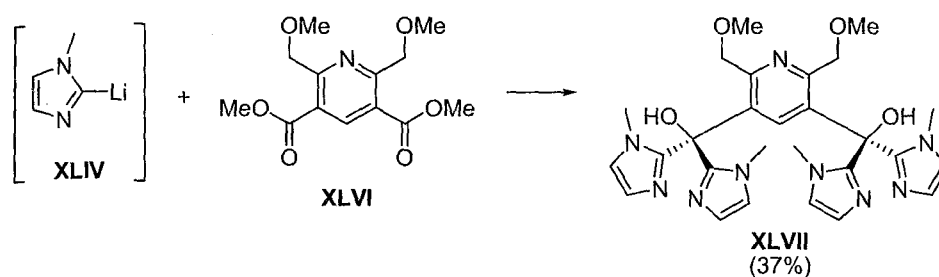
⁶⁹ Carpenter, A. J.; Chadwick, D. J.; Ngochindo, R. I. *J. Chem. Res. (S)* **1983**, 196–197.

⁷⁰ Shirley, D. A.; Alley, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 4922–4927.

⁷¹ Worm, K.; Chu, F.; Matsumoto, K.; Best, M. D.; Lynch, V.; Anslyn, E. V. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 741–747.

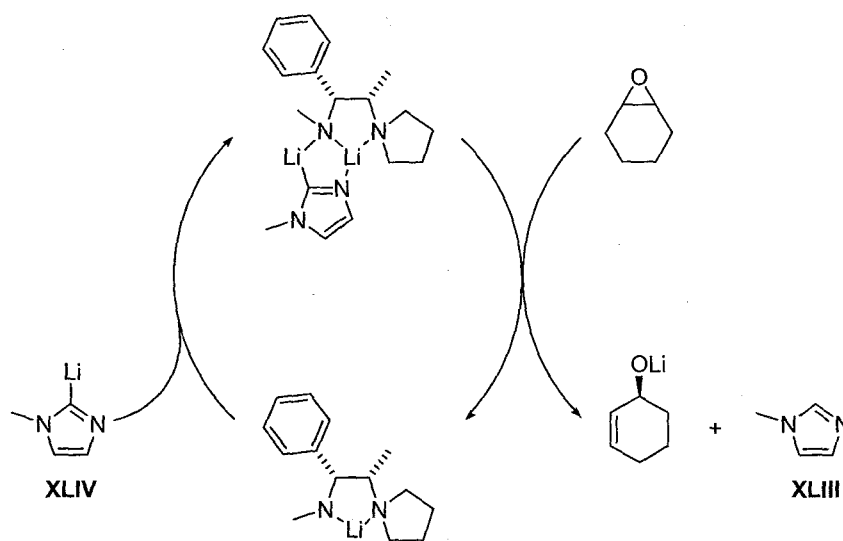


Antecedentes bibliográficos



Esquema XV

El intermedio organolítico **XLIV** también se ha usado como base en desprotonaciones catalizadas por amiduros de litio quirales (Esquema XVI).⁷²



Esquema XVI

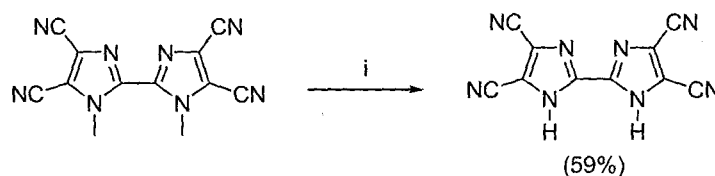
El empleo del sustituyente metilo como grupo *N*-protector es conocido,⁷³ aunque en este caso concreto la desmetilación es atribuible a la presencia de grupos ciano que estabilizan los correspondientes aniones implicados en el proceso (Esquema XVII). Sin embargo, en líneas

⁷² (a) Nilsson, S. O.; Pettersen, D.; Amedjkouh, M.; Ahlberg, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 3054–3063. (b) Pettersen, D.; Amedjkouh, M.; Ahlberg, P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4669–4673.

⁷³ Apen, P. G.; Rasmussen, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6178–6187.

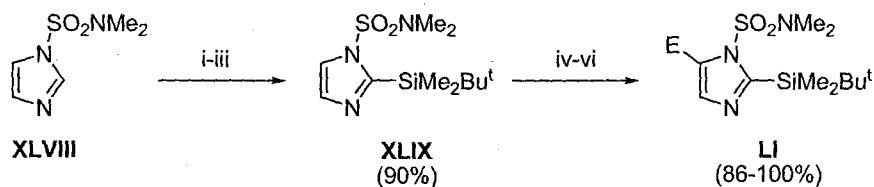
Capítulo II

generales, la desmetilación es muy difícil de conseguir. Así, por ejemplo, el intento de desmetilar el 4-bromo-1-metil-2-nitroimidazol no tuvo éxito.⁷⁴

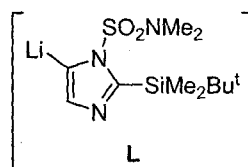


Esquema XVII. Reactivos y condiciones: (i) LiCl, NMP, Δ , 30 h.

Para que se produzca la litiación en el C-5, el imidazol debe estar 1,2-disustituido; es decir, la posición 2 debe estar bloqueada para evitar su metalación.^{68b} Así, la litiación de la *N,N*-dimetilimidazol-1-sulfonamida (XLVIII) y posterior reacción con Bu^tMe₂SiCl dio lugar al compuesto XLIX que, tras una segunda litiación, proporcionó el correspondiente 5-litio derivado L, el cual se hizo reaccionar con varios electrófilos proporcionando los productos LI con buenos rendimientos (86–100%) (Esquema XVIII).⁷⁵ Además, la introducción de un grupo sililo en la posición 2 de imidazoles *N*-protegidos es una estrategia sintética muy útil para obtener los correspondientes compuestos 1,5-disustituidos, mediante la generación y posterior funcionalización del 5-litio derivado y, finalmente, la desprotección del grupo sililo.⁷⁶



E = Cl, Me, C(OH)Ph₂, D



Esquema XVIII. Reactivos y condiciones: (i) BuⁿLi (1 eq.), THF, -78 °C; (ii) Bu^tMe₂SiCl; (iii) H₂O; (iv) BuⁿLi (1 eq.), THF, -78 °C; (v) Electrónimo; (vi) H₂O.

⁶⁸ (b) Iddon, B.; Ngochindo, R. I. *Heterocycles* **1994**, *38*, 2487–2568.

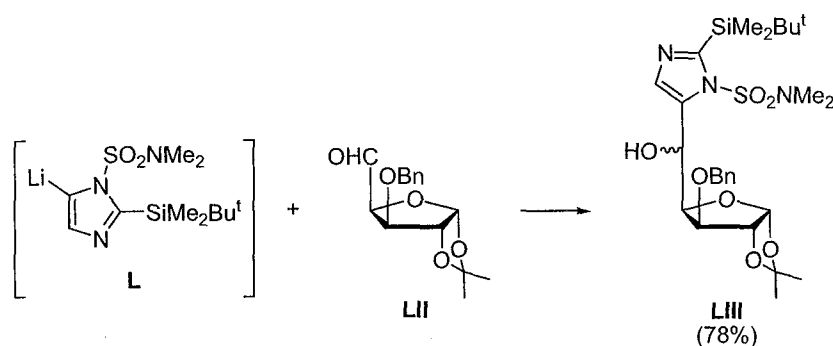
⁷⁴ Palmer, B. D.; Denny, W. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 95–99.

⁷⁵ Ngochindo, R. I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1645–1648.

⁷⁶ Chinchilla, R.; Nájera, C.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2667–2722.

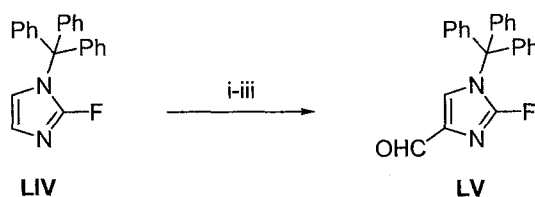
Antecedentes bibliográficos

El intermedio organolítico **L** se ha empleado en la síntesis de imidazolilazúcares, que son potenciales inhibidores de la glicosidasa. Así, por ejemplo, su reacción con la dialdofuranosa **LII** da lugar a la furanosa **LIII**, que es un precursor de dichos compuestos (Esquema XIX).⁷⁷



Esquema XIX

Como se ha comentado anteriormente, el C-4 del anillo del imidazol es el menos reactivo en el intercambio hidrógeno-metal, por lo que la metalación directa en esta posición sólo es posible en presencia de sustituyentes muy voluminosos en la posición N-1 o con sales de imidazolío activadas en las que la posición adyacente esté bloqueada.^{68b} Así, el empleo de *tert*-butil-litio (estéricamente impedido) en THF a $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ dio lugar a la metalación en el C-4 del 2-fluoro-1-trifenilmetilimidazol (**LIV**) que, tras reacción con *N,N*-dimetilformamida (DMF), proporcionó un buen rendimiento del correspondiente aldehído **LV** (Esquema XX).⁷⁸

Esquema XX. Reactivos y condiciones: (i) Bu^tLi , THF, $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$; (ii) DMF; (iii) H_2O .

El primer derivado dilitiado del imidazol se publicó en 1973 y se preparó por metalación del *N*-metilimidazol (**XLIII**) con 2 eq. de *n*-butil-litio y posterior adición de cloro-trimetilsilano, obteniéndose así el 1-metil-2,5-bis(trimetilsilil)imidazol (**LVI**, Figura IX),

⁶⁸(b) Iddon, B.; Ngochindo, R. I. *Heterocycles* **1994**, *38*, 2487–2568.

⁷⁷(a) Tschamber, T.; Siendt, H.; Boiron, A.; Gessier, F.; Deredas, D.; Frankowski, A.; Picasso, S.; Steiner, H.; Aubertin, A.-M.; Streith, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1335–1347. (b) Weinberg, K.; Jankowski, S.; Le Nouen, D.; Frankowski, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1089–1092.

⁷⁸Jung, F. H. (I.C.I.-Pharma S.A.), Patente Europea 1980–30467; *Chem. Abstr.* **1982**, *96*, 68703.

aunque con un bajo rendimiento (32%).⁷⁹ Diez años después, Chadwick y col. presentaron un estudio detallado sobre la 2,5-dilitiación del *N*-metilimidazol⁶⁹ (**XLIII**), *N*-trifenilmethylimidazol⁸⁰ (**LVII**, Figura IX), *N*-metoximetilimidazol⁸⁰ (**LVIII**, Figura IX) y la *N,N*-dimetilimidazol-1-sulfonamida⁸⁰ (**XLVIII**).

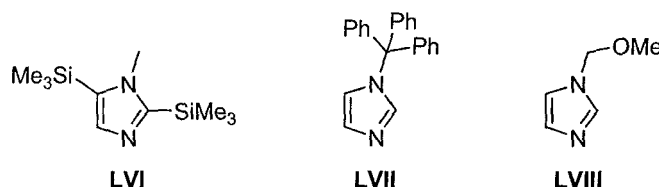
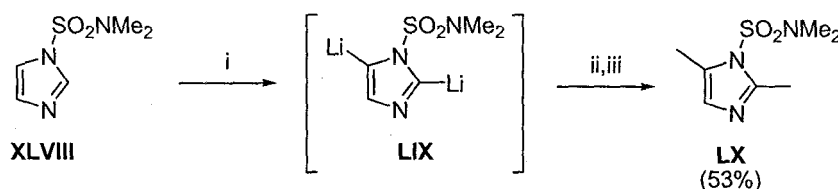


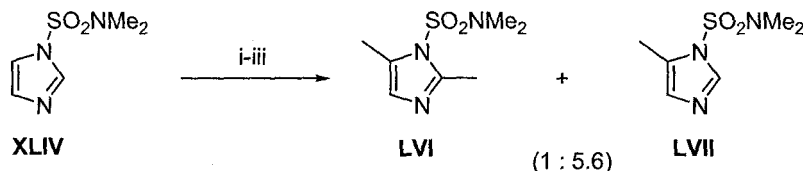
Figura IX

Mientras que en el caso del *N*-metil- y *N*-metoximetilimidazol se necesitó un gran exceso de *n*-butil-litio para llevar a cabo la dilitiación, la *N,N*-dimetilimidazol-1-sulfonamida (**XLVIII**) dio lugar al intermedio 2,5-dilitiado **LIX** en condiciones mucho más suaves obteniéndose, tras reacción con MeI, el correspondiente imidazol 1,2,5-trisustituido **LX** (Esquema XXI).⁸⁰



Esquema XXI. Reactivos y condiciones: (i) BuⁿLi (2 eq.), DME, -5 °C; (ii) MeI (3 eq.); (iii) H₂O.

Además, se observó que la reacción del intermedio **LIX**, generado a partir del producto **XLVIII**, con 1 eq. de electrófilo proporcionaba mayoritariamente el producto 1,5-disustituido **LXI** (Esquema XXII), ya que la posición 5 en dicho intermedio es más reactiva que la posición 2.⁸⁰



Esquema XXII. Reactivos y condiciones: (i) BuⁿLi (2 eq.), DME, -5 °C; (ii) MeI (1 eq.); (iii) H₂O.

⁶⁹ Carpenter, A. J.; Chadwick, D. J.; Ngochindo, R. I. *J. Chem. Res. (S)* **1983**, 196–197.

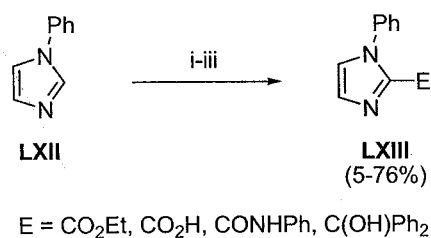
⁷⁹ Jutzi, P.; Sakriss, W. *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 2815–2824.

⁸⁰ Chadwick, D. J.; Ngochindo, R. I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 481–486.

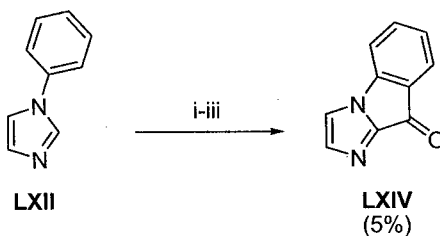


Antecedentes bibliográficos

El *N*-fenilimidazol (**LXII**) también puede sufrir metalación en el C-2. Shirley y Alley⁷⁰ emplearon la misma metodología que en el caso del *N*-metilimidazol (**XLIII**) para obtener los correspondientes productos **LXIII** con rendimientos entre 5–76% (en este caso, el mejor resultado también fue el obtenido al emplear benzofenona como electrófilo) (Esquema XXIII). Sin embargo, cuando se utilizó un exceso de *n*-butil-litio (3 eq.), CO₂ como electrófilo e hidrólisis en medio ácido, se aisló, aunque con un bajo rendimiento (5%), el producto **LXIV** procedente de la dilitiación en el C-2 y en la posición *orto* del sustituyente fenilo (Esquema XXIV).



Esquema XXIII. Reactivos y condiciones: (i) BuⁿLi (1 eq.), Et₂O; (ii) Electrófilo; (iii) H₂O.



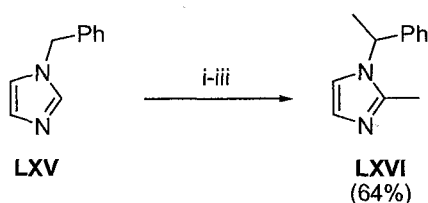
Esquema XXIV. Reactivos y condiciones: (i) BuⁿLi (3 eq.), Et₂O, Δ, 12 h ; (ii) CO₂; (iii) H₂O; (iv) HCl (10%).

La principal desventaja asociada al uso del *N*-bencilo como grupo protector es la reacción competitiva de α-metalación. Así, el *N*-bencilimidazol (**LXV**) puede metalarse de forma significativa en el grupo metileno del bencilo además de en el C-2 del imidazol.^{80,81} La metalación bencílica se favorece con el aumento de temperatura y con la cantidad de *n*-butil-litio utilizado, por lo que a 20 °C y con 2 eq. de *n*-butil-litio se obtiene, tras reacción con yodometano, el producto de doble metalación **LXVI** con un 64% de rendimiento⁸⁰ (Esquema XXV).

⁷⁰ Shirley, D. A.; Alley, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 4922–4927.

⁸⁰ Chadwick, D. J.; Ngochindo, R. I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 481–486.

⁸¹ Tang, C. C.; Davalian, D.; Huang, P.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3918–3922.



Esquema XXV. *Reactivos y condiciones:* (i) Bu^nLi (2 eq.), TMEDA, Et_2O , 20 °C; (ii) MeI (2.5 eq.); (iii) H_2O .

Aunque el anión 1-bencil-2-imidazolilo parece ser termodinámicamente más estable que el anión N-C_α , no se sabe con exactitud cuál de los dos está cinéticamente favorecido. Con excepción de los haluros de bencilo y el yodometano, la mayoría de los electrófilos reaccionan en la posición 2, probablemente por motivos de tipo estérico.⁸²

El *N*-tritolimidazol (**LXVII**, Figura IX) no es un grupo protector muy empleado en las reacciones de intercambio hidrógeno-metal ya que, aunque su desprotección se da fácilmente en condiciones ácidas suaves, presenta problemas de solubilidad en los disolventes habitualmente utilizados.⁸⁰

Existen evidencias de que el *N*-fenilsulfonimidazol (**LXVII**, Figura X) se metala cuantitativamente en la posición 2 con *n*- o *tert*-butil-litio (THF, 0 o -20 °C),⁸³ sin embargo, la reacción del correspondiente 2-litio derivado con compuestos carbonílicos proporciona bajos rendimientos (<20%).^{68a} De igual modo, mientras que el *N*-tosilimidazol (**LXVIII**, Figura X) se metala en la posición 2 con *n*-butil-litio, la reacción del resultante anión con electrófilos da lugar a rendimientos de los productos que no superan el 50%.^{68a,84}

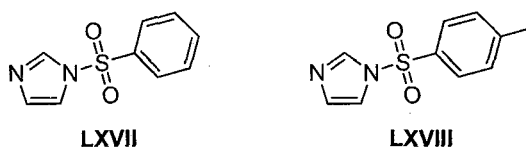


Figura X

El intercambio halógeno-metal requiere, generalmente, de bajas temperaturas (-50 a -110 °C). Los 2-bromo-, 2-yodo- (y, raramente, 2-cloro-) -imidazoles proporcionan los correspondientes derivados 2-metalados del imidazol tras reacción con los correspondientes organolíticos o reactivos de Grignard alquílicos (generalmente EtMgBr , Pr^iMgBr o Pr^i_2Mg). Sin embargo, si el imidazol no está *N*-sustituido es necesario un exceso de agente metalante (al menos 2 eq.) para obtener el 1,2-dianión; en caso contrario, se metala preferentemente el

⁶⁸ (a) Iddon, B. *Heterocycles* **1985**, *23*, 417-443.

⁸⁰ Chadwick, D. J.; Ngochindo, R. I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 481-486.

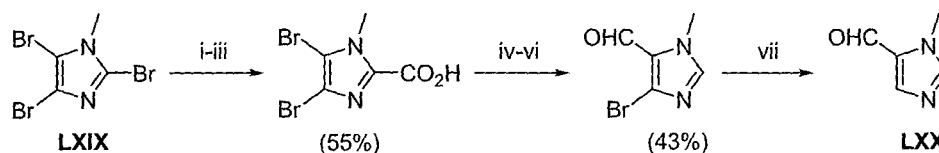
⁸² Moreno-Mañas, M.; Bassa, J.; Llado, N.; Pleixats, R. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 673-678.

⁸³ Sundberg, R. J. *J. Heterocycl. Chem.* **1977**, *14*, 517-518.

⁸⁴ van der Stelt, C.; Hofman, P. S.; Funcke, A. B. H. *Eur. J. Med. Chem.* **1978**, *13*, 251-258; *Chem. Abstr.* **2006**, *89*, 163498.

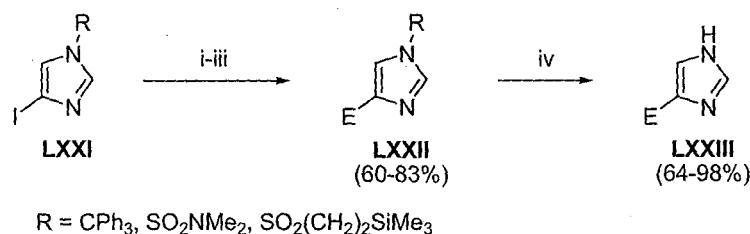
Antecedentes bibliográficos

N-1. Como ya se ha comentado, el orden de reactividad es 2-Hal > 5-Hal > 4-Hal, por lo que, controlando las condiciones de reacción, se pueden preparar imidazoles selectivamente polisustituídos a partir de los correspondientes sustratos polihalogenados.⁶³ Así, partiendo del 2,4,5-tribromo-1-metilimidazol (**LXIX**) se pudo preparar el 1-metilimidazol-5-carbaldehído (**LXX**) tras varios pasos de reacción (Esquema XXVI).⁸⁵



Esquema XXVI. Reactivos y condiciones: (i) BuⁿLi (1 eq.), THF, -70 °C; (ii) CO₂; (iii) H₂O; (iv) BuⁿLi (2 eq.), THF, -70 °C; (v) DMF; (vi) EtOH, pH = 2, Δ; (vii) Pd-C, HCO₂NH₄, MeOH, Δ.

Con el intercambio halógeno-metal se pueden también preparar selectivamente los 4-litio derivados a partir de imidazoles *N*-protegidos que no presentan ninguna sustitución en el C-2.⁶³ Así, al hacer reaccionar los imidazoles **LXXI** con EtMgBr y, posteriormente, con el correspondiente electrófilo, se obtuvieron los imidazoles 1,4-disustituídos **LXXII** con buenos rendimientos (60–83%). Por último, estos se pudieron transformar fácilmente en sus análogos 4(5)-sustituídos **LXXIII** tras la eliminación de los grupos protectores del N-1 (Esquema XXVII).⁸⁶



Esquema XXVII. Reactivos y condiciones: (i) EtMgBr (1 eq.), CH₂Cl₂, 25 °C; (ii) Electrófilo; (iii) NH₄Cl; (iv) Desprotección.

Para finalizar en lo relacionado con síntesis de derivados de imidazol, conviene señalar que en los últimos años se han desarrollado nuevas metodologías para la funcionalización de los imidazoles basadas, principalmente, en el empleo de metales de transición.^{76,87}

Los imidazoles se pueden considerar como un equivalente sintético del grupo acilo. Al tratar imidazoles *N*-sustituídos con ozono en MeOH se produce la apertura del anillo dando lugar a derivados de ácidos carboxílicos. Así, el *N*-metilimidazol (**LXXIV**, R¹ = R² = H), en

⁶³ Grimmett, M. R. *Imidazole and Benzimidazole Synthesis*; Academic Press: Londres, 1997.

⁷⁶ Chinchilla, R.; Nájera, C.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2667–2722.

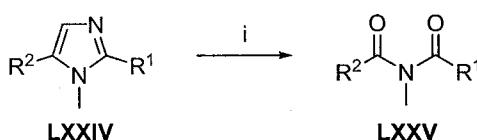
⁸⁵ Shapiro, G.; Gomez-Lor, B. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5524–5526.

⁸⁶ Turner, R. M.; Lindell, S. D.; Ley, S. V. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5739–5740.

⁸⁷ Zificsak, C. A.; Hlasta, D. J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8991–9016.

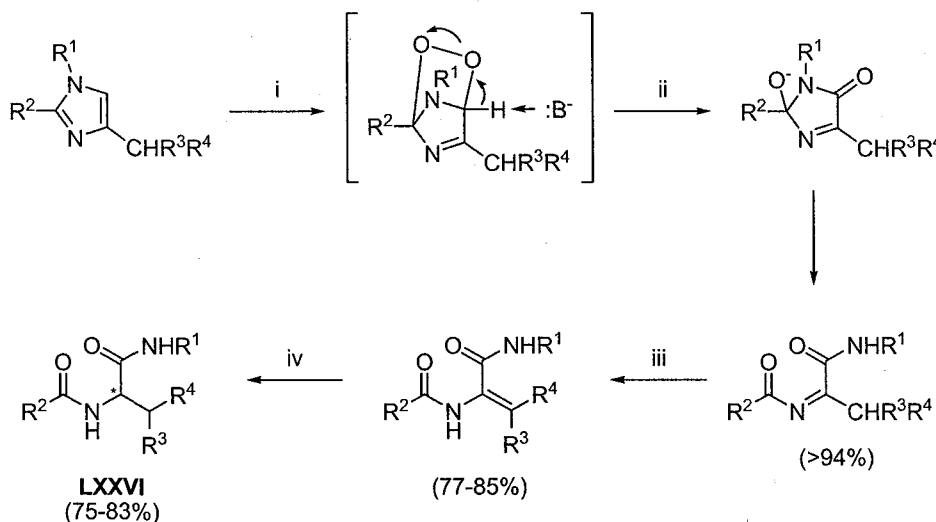
 Capítulo II

estas condiciones de reacción, da lugar a la *N*-metil-*N*-formilformamidina (**LXXV**, $R^1 = R^2 = H$) (Esquema XXVIII). De la misma manera, los imidazoles 2-sustituídos y 2,5-disustituídos (**LXXIV**, $R^1 \neq H$ o $R^1, R^2 \neq H$) proporcionan las correspondientes *N*-acilamidas *N*-sustituídas (**LXXV**) (Esquema XXVIII). Sin embargo, en el caso de los imidazoles 1,4-disustituídos, los productos obtenidos tras tratamiento con ozono en MeOH son las correspondientes *N,N*-diacilureas, probablemente como consecuencia de la ozonólisis del enlace C4-C5.⁸⁸



Esquema XXVIII. Reactivos y condiciones: (i) O_3 , MeOH.

Se ha llevado a cabo la preparación de dipéptidos quirales (**LXXVI**) por desprotección fotooxidativa de imidazoles trisustituídos mediante el uso de oxígeno singlete. Este induce una inserción del grupo 1,4-dicarbonilo mediante una reacción de Diels-Alder que, inicialmente, da lugar a un endoperóxido. En la etapa de hidrogenación final se emplea un complejo quiral de rodio (Esquema XXIX).⁸⁹



Esquema XXIX. Reactivos y condiciones: (i) 1O_2 ; (ii) DBU; (iii) $KOBu^t$, THF; (iv) Hidrogenación.

⁸⁸ Kashima, C.; Harada, K.; Hosomi, A. *Heterocycles* **1992**, *33*, 385-390.

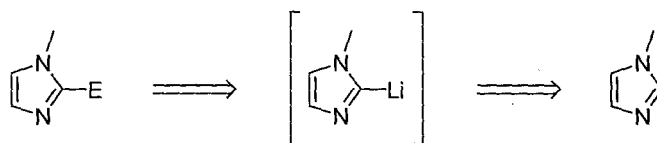
⁸⁹ Lipshutz, B. H.; Morey, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 457-459.

Objetivos

Objetivos

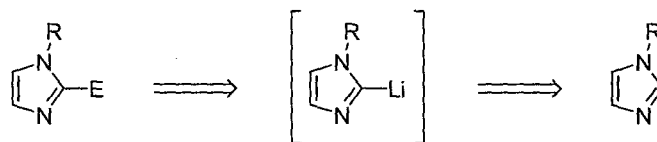
Según los antecedentes bibliográficos anteriormente descritos, se creyó oportuno llevar a cabo el estudio sobre la preparación de derivados de imidazol a través de la funcionalización del anillo.

En primer lugar se pensó en sintetizar imidazoles 2-sustituídos a partir del *N*-metilimidazol (comercialmente asequible) a través del correspondiente 2-litio derivado, utilizando litio metálico como agente de litiación y optimizando las condiciones para llevar a cabo su preparación y la posterior reacción de este intermedio con distintos electrófilos (compuestos carbonílicos e imínicos), que daría lugar a los correspondientes 2-(hidroxialquil)- y 2-(aminoalquil)imidazoles (Esquema XXX).



Esquema XXX

Como siguiente objetivo se planteó extender el estudio a la preparación de intermedios organolíticos derivados de otros imidazoles *N*-sustituídos, empleando la misma metodología que para el caso anterior. Se analizó así la influencia del grupo sobre el nitrógeno tipo pirrólico (grupos tritilo, alilo, bencilo, vinilo, *N,N*-dimetilsulfamilo, *para*-toluensulfonilo, *terc*-butoxicarbonilo, acetilo, trimetilsililo y *terc*-butildimetilsililo), la estabilidad de estos grupos protectores en las condiciones de litiación y la estabilidad de los correspondientes intermedios carbaniónicos frente a distintos electrófilos para generar los 1*H*-imidazoles 2-funcionalizados tras la hidrólisis del grupo protector (Esquema XXXI).

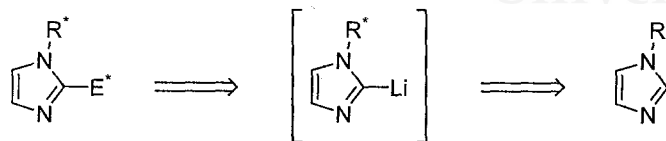


Esquema XXXI

También se consideró interesante el empleo de derivados de imidazol que contuvieran grupos con información quiral como sustratos de partida en la generación de los correspondientes intermedios organolíticos, estudiando así si estos grupos inducían enantioselectividad en el proceso de reacción con electrófilos proquirales (Esquema XXXII).

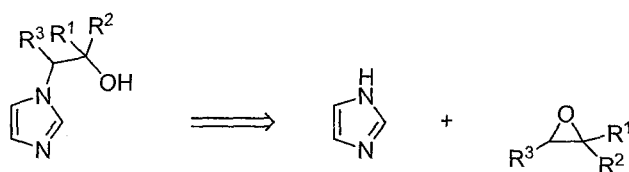


Capítulo II



Esquema XXXII

Finalmente, se planteó llevar a cabo la funcionalización del imidazol en el N-1 utilizando diferentes epóxidos como electrófilos (Esquema XXXIII).

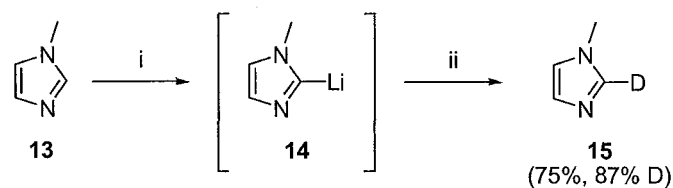


Esquema XXXIII

Discusión de resultados

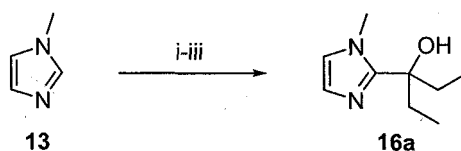
1. Litiación del *N*-metilimidazol

El tratamiento del *N*-metilimidazol (NMI, **13**) con litio en polvo en THF dio lugar al correspondiente 2-litio derivado **14** que se hizo reaccionar con óxido de deuterio, obteniéndose así el 2-deutero-*N*-metilimidazol (**15**) con un 75% de rendimiento y un 87% de incorporación de deuterio (Esquema 7).



Esquema 7. Reactivos y condiciones: (i) Li (exc.), THF, 0 a 25 °C, 45 min; (ii) D₂O.

Las condiciones de reacción para esta nueva metodología de preparación del 2-litio-*N*-metilimidazol (**14**) y posterior reacción con un electrófilo se optimizaron utilizando 3-pentanona (Esquema 8, Tabla 5). Cuando la litiación y la reacción de sustitución electrofílica se llevaron a cabo a temperatura ambiente se obtuvieron, en general, mejores resultados que a 0 °C (Tabla 5, comparar entradas 1–3 y 4–12). El uso de un aditivo, como isopreno, fue un factor determinante a la hora de mejorar el rendimiento del producto **16a**, pasando desde un 35 a un 62% a 0 °C (Tabla 5, entradas 2 y 3) y alcanzándose hasta un 96% cuando la reacción se realizó a temperatura ambiente (Tabla 5, entradas 5–8). La cantidad de isopreno se pudo reducir hasta un 20% sin observarse disminución en el rendimiento. Por otro lado, el uso de dietil éter como disolvente, en vez de THF, dio lugar a una reducción del 50% aproximadamente en el rendimiento (Tabla 5, entrada 8 y nota al pie d). El uso de otros aditivos como DTBB y naftaleno (comúnmente usados como transportadores electrónicos en reacciones de litiación) no dio lugar a una mejora en los rendimientos (Tabla 5, comparar las entradas 4, 9 y 10, nota al pie e).



Esquema 8. Reactivos y condiciones: (i) Li (exc.), aditivo, THF; (ii) Et₂CO, 45 min; (iii) H₂O.

Capítulo II

Tabla 5. Condiciones de reacción para la síntesis del compuesto 16a.^a

Entrada	mmol Li/mmol sustrato	Aditivo (% molar) ^b	T (°C)	Rto. (%) ^c
1	1.2	—	0	26
2	3	—	0	35
3	3	Isopreno (100)	0	62
4	3	—	25	86
5	3	Isopreno (100)	25	95
6	3	Isopreno (200)	25	96
7	3	Isopreno (50)	25	95
8	3	Isopreno (20)	25	95 (51) ^d
9	3	DTBB (5) ^e	25	71
10	3	Naftaleno (5) ^e	25	84
11	2	—	25	65 (63) ^f
12	2	Isopreno (20)	25	68

^a La reacción se llevó a cabo con: NMI (5 mmol), Et₂CO (5.5 mmol), THF (10 mL).

^b El aditivo se adicionó a la suspensión de litio antes de la adición del NMI. Porcentaje molar de aditivo referido al NMI.

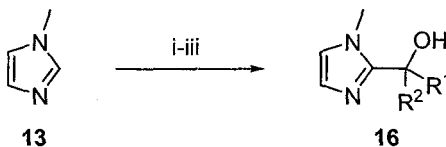
^c Rendimiento del compuesto 16a puro tras recristalización (EtOAc/*n*-pentano).

^d La reacción se llevó a cabo en Et₂O como disolvente en lugar de THF.

^e El aditivo se agitó con el litio en THF hasta la formación del dianión del areno (suspensión de color verde oscuro) antes de la adición del NMI.

^f Tiempo de reacción para el proceso de litiación: 1.5 h.

Por tanto, de los resultados arriba expuestos se concluye que las mejores condiciones para generar el intermedio organolítico implican el uso de un exceso de litio y un 20% de isopreno en THF a temperatura ambiente. Para comprobar la versatilidad de la reacción, esta se llevó a cabo utilizando diferentes compuestos carbonílicos como electrófilos (Esquema 9). Como se muestra en la Tabla 6, todos ellos dieron lugar a los correspondientes 2-(hidroxialquil)imidazoles (16a-i) con buenos rendimientos, incluyendo aldehídos y cetonas con protones en posición α (Tabla 6, entradas 1-4, 6 y 9).

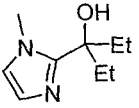
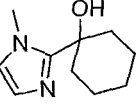
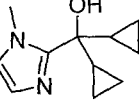
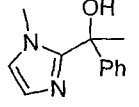
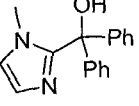
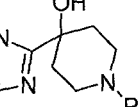
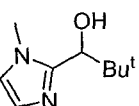
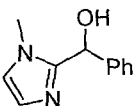
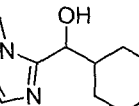


Esquema 9. Reactivos y condiciones: (i) Li (exc.), isopreno (20% molar), THF, 25 °C, 45 min; (ii) R¹R²CO, THF, 25 °C, 45 min; (iii) H₂O.



Discusión de resultados

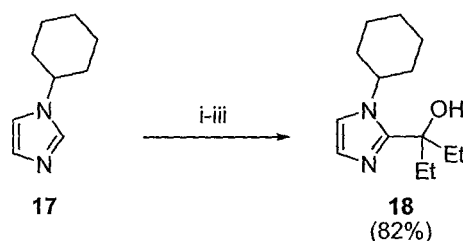
Tabla 6. Reacción del 2-litio-*N*-metilimidazol (**14**) con diferentes compuestos carbonílicos.

Entrada	Electrófilo	Producto 16 ^a		
		n.º	Estructura	Rto. (%) ^b
1	Et ₂ CO	16a		95
2	(CH ₂) ₅ CO	16b		95
3	(<i>c</i> -C ₃ H ₅) ₂ CO	16c		99
4	PhCOMe	16d		91
5	Ph ₂ CO	16e		99
6	Pr ⁿ N(CH ₂ CH ₂) ₂ CO	16f		80
7	Bu ^t CHO	16g		94
8	PhCHO	16h		77 ^c
9	CyCHO	16i		79

^a Todos los productos se obtuvieron con una pureza >95% (CG y RMN-¹H de 300 MHz).^b Rendimiento del compuesto **16** puro tras recristalización (EtOAc/*n*-pentano).^c Rendimiento del compuesto **16h** puro tras columna cromatográfica (gel de sílice, hexano/EtOAc).

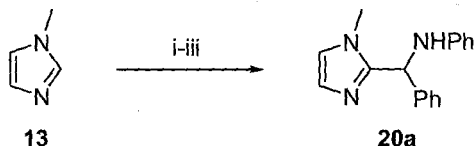
Capítulo II

Esta metodología se puede extender a otros derivados *N*-alquílicos de imidazol. Así, por ejemplo, la litiación y posterior reacción con 3-pentanona del *N*-ciclohexilimidazol (**17**)⁹⁰ dio lugar al producto **18** con un 82% de rendimiento (Esquema 10). En este caso fue necesario prolongar el tiempo de la etapa de litiación (1.5 h) ya que, empleando las condiciones anteriormente comentadas (45 min), sólo se observó un 48% del producto deseado por RMN-¹H, siendo el resto producto de partida.



Esquema 10. *Reactivos y condiciones:* (i) Li (exc.), isopreno (20% molar), THF, 25 °C, 1.5 h; (ii) Et₂CO, THF, 25 °C, 45 min; (iii) H₂O.

A la vista de los excelentes resultados obtenidos con compuestos carbonílicos, se decidió aplicar estas mismas condiciones de reacción a iminas como electrófilos. Así, la reacción con *N*-bencilidenanilina **19a** (comercialmente asequible) proporcionó el correspondiente amino derivado **20a** con un 94% de rendimiento (Esquema 11, Tabla 8, entrada 1).



Esquema 11. *Reactivos y condiciones:* (i) Li (exc.), isopreno (20% molar), THF, 25 °C, 45 min; (ii) PhCH=NPh (**19a**), THF, 25 °C, 45 min; (iii) H₂O.

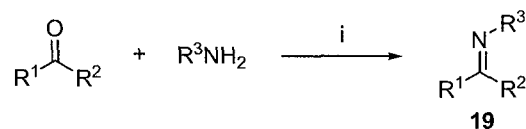
Seguidamente, se prepararon diferentes iminas por reacción de los correspondientes compuestos carbonílicos y aminas en CHCl₃ usando tamiz molecular (4Å) a temperatura ambiente,⁹¹ obteniéndose así las correspondientes *N*-ariliminas **19b-h** puras tras recristalización y con buenos rendimientos (Esquema 12, Tabla 7).

⁹⁰ El *N*-ciclohexilimidazol (**17**) se preparó por reacción de ciclohexilamina, amoníaco (ac.), glicoxal (trímero) y formaldehído (ac.) en MeOH a 75 °C durante 3 h (ver parte experimental, p. 107).

⁹¹ Kim, S. Y.; An, G.-I.; Rhee, H. *Synlett* **2003**, 112–114.



Discusión de resultados



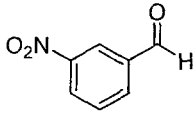
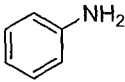
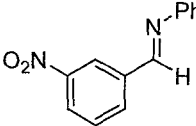
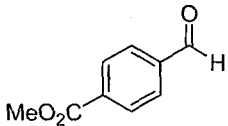
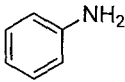
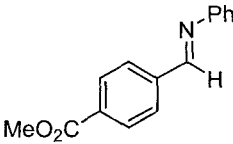
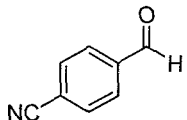
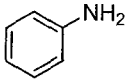
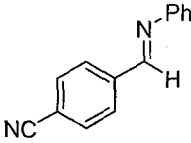
Esquema 12. Reactivos y condiciones: (i) CHCl₃, tamiz molecular (4Å), 25 °C.

Tabla 7. Preparación de las iminas **19**.

Entrada	R ¹ R ² CO	R ³ NH ₂	Producto 19 ^a		
			n.º	Estructura	Rto. (%) ^b
1			19b		79
2			19c		82
3			19d		90
4			19e		92
5			19f		87 ^c
6			19g		95

Capítulo II

Tabla 7. (Cont.)

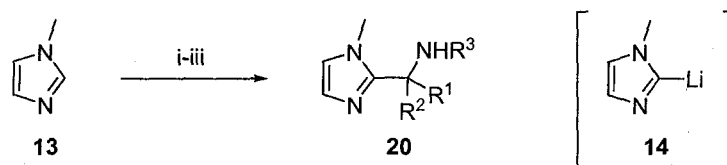
Entrada	R ¹ R ² CO	R ³ NH ₂	Producto 19 ^a		
			n.º	Estructura	Rto. (%) ^b
7			19h		89
8			19i		86
9			19j		91

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

^b Rendimiento del compuesto 19 puro tras recristalización (EtOAc/*n*-pentano).

^c Rendimiento del compuesto 19f puro tras destilación.

La preparación y posterior reacción del intermedio 2-litio-*N*-metilimidazol (14) con las aldiminas 19a-e empleando la metodología anteriormente descrita proporcionó los correspondientes amino derivados 20 con buenos rendimientos (Esquema 13, Tabla 8). Cuando se emplearon como electrófilos las nitroariliminas 19g y 19h, el producto final se detectó por CG-EM en el crudo en pequeña proporción (<25%). El empleo de otras iminas con grupos atrayentes de electrones (19i y 19j) tampoco dio lugar a los correspondientes productos 20, obteniéndose en ambos casos crudos de reacción intratables. En estas mismas condiciones, la cetimina 19f (preparada a partir de acetofenona y anilina) no reaccionó con el intermedio organolítico, observándose tras la hidrólisis los productos de partida. Tras calentar la mezcla de reacción a reflujo de THF sólo se obtuvieron trazas del producto de reacción según CG-EM (Tabla 8, entrada 6, nota al pie e).



Esquema 13. Reactivos y condiciones: (i) Li (exc.), isopreno (20% molar), THF, 25 °C, 45 min; (ii) R¹R²C=NR³ (19), THF, 25 °C, 45 min; (iii) H₂O.



Discusión de resultados

 Tabla 8. Reacción del 2-litio-*N*-metilimidazol (**14**) con diferentes iminas.^a

Entrada	Electrófilo	Producto 20 ^b		
		n.º	Estructura	Rto. (%) ^c
1	19a	20a		94
2	19b	20b		92
3	19c	20c		88
4	19d	20d		91
5	19e	20e		93 ^d
6	19f	20f		— ^e

^a La reacción se llevó a cabo con: NMI (5 mmol), Li (15 mmol), isopreno (1 mmol), THF (10 mL) y a continuación adición del electrófilo (5.5 mmol).

^b Todos los productos se obtuvieron con una pureza >95% (CG y RMN-¹H de 300 MHz).

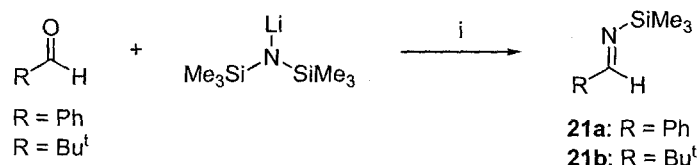
^c Rendimiento del compuesto **20** puro tras recristalización (EtOAc/*n*-pentano).

^d Rendimiento del compuesto **20e** puro tras columna cromatográfica (gel de sílice, hexano/EtOAc).

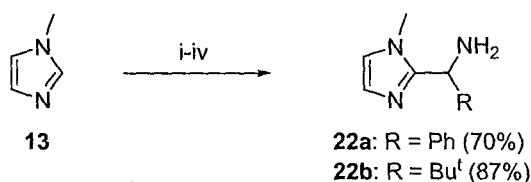
^e La reacción se llevó a cabo a reflujo de THF. El rendimiento del compuesto **20f** por CG-EM fue <7%.

Capítulo II

La reacción de las *N*-(trimetilsilil)iminas **21a** y **21b** [preparadas (Esquema 14)⁹² y utilizadas inmediatamente, sin purificación previa] con el intermedio **14** dio lugar, tras tratamiento ácido/base, a los correspondientes derivados de 2-(aminoalquil)imidazoles **22a** y **22b** con buenos rendimientos (Esquema 15).

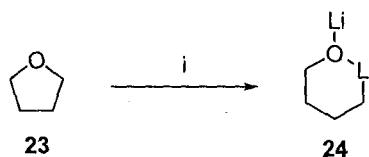


Esquema 14. Reactivos y condiciones: (i) THF, 0 °C, 30 min.



Esquema 15. Reactivos y condiciones: (i) Li (exc.), isopreno (20% molar), THF, 25 °C, 45 min; (ii) **21a** o **21b**, THF, 0 a 25 °C; (iii) HCl (3 M); (iv) NaOH (2 M).

Durante el desarrollo del presente trabajo, Désaubry y col.⁹³ publicaron la apertura reductora del THF (**23**) con litio metálico, DTBB (como transportador de electrones) y ultrasonidos, a temperatura ambiente, para obtener el correspondiente 4-litiobutóxido de litio (**24**) (Esquema 16). Este intermedio **24** era utilizado para desprotonar alil tioéteres.



Esquema 16. Reactivos y condiciones: (i) Li (exc.), DTBB (cat.), ultrasonidos, 25 °C, 1 h.

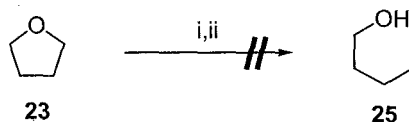
Para verificar si en nuestras condiciones de reacción se producía algo similar y el intermedio **24** era el responsable de la desprotonación del *N*-metilimidazol (**13**), se llevó a

⁹² (a) Hirao, A.; Hattori, I.; Yamaguchi, K.; Nakahama, S. *Synthesis* **1982**, 461–462. (b) Hart, D. J.; Nakai, K.; Thomas, G.; Yang, T.-K. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 289–294. (c) Cainelli, G.; Panunzio, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6879–6880. (d) Foubelo, F.; Gómez, C.; Gutiérrez, A.; Yus, M. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 1061–1064.

⁹³ Streiff, S.; Ribeiro, N.; Désaubry, L. *Chem. Commun.* **2004**, 346–347.

Discusión de resultados

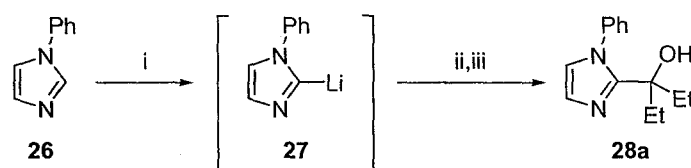
cabo una prueba donde se trató el disolvente con litio e isopreno (ambos en exceso) durante 6 h. Se analizaron por CG diferentes muestras de reacción a varios tiempos de reacción y se hidrolizaron con EtOH, no observándose en ningún caso la presencia de *n*-butanol (**25**) proveniente de la hidrólisis del 4-litiobutóxido de litio (**24**) (Esquema 17).



Esquema 17. Reactivos y condiciones: (i) Li (exc.), isopreno (exc.), 25 °C, 6 h; (ii) EtOH.

2. Litiación del *N*-fenilimidazol

Este mismo protocolo se repitió en el caso del *N*-fenilimidazol (**26**, comercialmente asequible) ya que, como se ha mencionado anteriormente, los derivados de estos compuestos tienen interesantes propiedades biológicas y farmacológicas. Sin embargo, al utilizar un 20% molar de isopreno en la etapa de litiación y tras reacción del intermedio organolítico **27** con la 3-pentanona, sólo se obtuvo un 43% de rendimiento del producto **28a** (Esquema 18, Tabla 9, entrada 1). Debido a esto, se optimizaron las condiciones de reacción variando la cantidad empleada de isopreno (Tabla 9), observándose que cuanto mayor era esta, mayor era el rendimiento, por lo que se concluyó que las mejores condiciones para llevar a cabo esta reacción implicaban el uso de un exceso de aditivo (200% molar).



Esquema 18. Reactivos y condiciones: (i) Li (exc.), isopreno, THF, 25 °C, 1 h; (ii) Et₂CO, THF, 25 °C, 45 min; (iii) H₂O.

Tabla 9. Condiciones de reacción para la síntesis del compuesto **28a**.

Entrada	Isopreno (% molar) ^a	Rto. (%) ^b
1	20	43
2	50	56
3	100	67
4	200	87

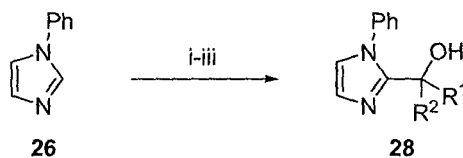
^a Porcentaje molar de isopreno referido al *N*-fenilimidazol (**26**).

^b Rendimiento del compuesto **28a** puro tras columna cromatográfica (gel de sílice, hexano/EtOAc).



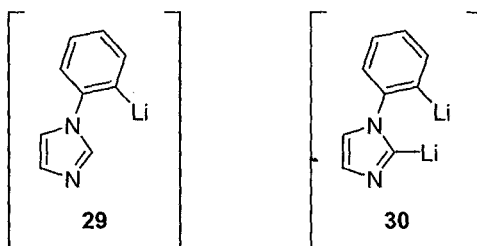
Capítulo II

Una vez optimizadas las condiciones, la reacción se llevó a cabo con diferentes electrófilos (Esquema 19, Tabla 10), obteniéndose en general buenos rendimientos de los correspondientes productos **28a–f** aislados tras columna cromatográfica.



Esquema 19. *Reactivos y condiciones:* (i) Li (exc.), isopreno (200% molar), THF, 25 °C, 1 h; (ii) Electrónimo, THF, 25 °C, 45 min; (iii) H₂O.

Una característica inherente a este sistema es la posibilidad de que se dé la *orto*-litiación en el anillo de fenilo,⁷⁰ generándose así el intermedio organolítico **29** o la especie dilitiada **30**, que podrían reaccionar con el correspondiente electrónimo. Sin embargo, en las condiciones ensayadas, no se detectó en ningún caso el producto de incorporación del electrónimo en el anillo de fenilo.



⁷⁰ Shirley, D. A.; Alley, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 4922–4927.



Discusión de resultados

Tabla 10. Reacción del 2-litio-*N*-fenilimidazol (**27**) con diferentes electrófilos.^a

Entrada	Electrófilo	Producto 28 ^b		
		n.º	Estructura	Rto. (%) ^c
1	Et ₂ CO	28a		87
2	(CH ₂) ₅ CO	28b		64
3	(<i>c</i> -C ₃ H ₅) ₂ CO	28c		89
4	Ph ₂ CO	28d		78
5	Bu ^t CHO	28e		67
6	PhCHO	28f		68
7	PhCHNPh	28g		66

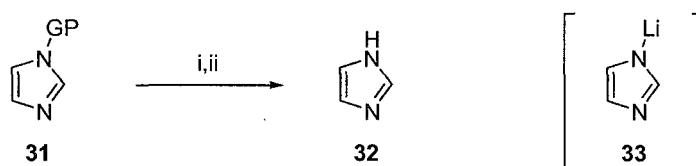
^a La reacción se llevó a cabo con: *N*-fenilimidazol (**26**, 1 mmol), Li (3 mmol), isopreno (2 mmol), THF (3 mL) y a continuación adición del electrófilo (1.1 mmol).

^b Todos los productos se obtuvieron con una pureza >95% (CG y RMN-¹H de 300 o 400 MHz).

^c Rendimiento del compuesto **28** puro tras columna cromatográfica (gel de sílice, hexano/EtOAc).

3. Desprotección de derivados del imidazol *N*-protegidos

Con objeto de obtener *1H*-imidazoles 2-funcionalizados se aplicó la metodología anteriormente descrita al *1H*-imidazol. Sin embargo, tras estudiar diferentes condiciones de reacción (temperatura, equivalentes de litio, porcentaje molar de isopreno y distintos electrófilos), se comprobó que, en ningún caso, se llevó a cabo su funcionalización. Debido a esto, se decidió emplear diferentes imidazoles *N*-protegidos **31** como productos de partida en la secuencia de litiación y posterior reacción con electrófilos anteriormente descrita. Sin embargo, tras estudiar diferentes sustratos y variar la cantidad de isopreno empleada, se observó que ninguno de ellos daba lugar al producto esperado, obteniéndose en todos los casos *1H*-imidazol (**32**) (Esquema 20), probablemente como consecuencia de la protonación del intermedio **33** presente en el medio de reacción.



Esquema 20. Reactivos y condiciones: (i) Li (exc.), isopreno, THF, 25 °C, 1 h; (ii) H₂O.

El grupo tritilo se utiliza en la protección de imidazoles y, aunque generalmente se desprotege en condiciones ácidas o por hidrogenación,⁶² se observó que las condiciones de litiación arriba descritas también podían usarse para llevar a cabo la destrilación. Así, cuando se trató *N*-tritilimidazol (**31a**) con un exceso de litio en polvo en presencia de isopreno (100% molar) a temperatura ambiente, el *1H*-imidazol (**32**) se aisló con un 95% de rendimiento (Tabla 11, entrada 3). Los siguientes estudios mostraron que en ausencia de isopreno, el litio causaba parcialmente la ruptura reductora del grupo tritilo, obteniéndose el *1H*-imidazol en un 45% de rendimiento tras 1 h de reacción (Tabla 11, entrada 1). El empleo de un 50% molar de isopreno produjo un aumento en el rendimiento de hasta un 74% (Tabla 11, entrada 2). En todos los casos se detectó trifenilmetano en la mezcla de reacción (CG-EM y RMN-¹H). Recientemente se ha publicado la efectividad del naftaleno y del DTBB como catalizadores en el proceso de litiación para destritilar de forma eficiente *N*-tritilaminas.⁹⁴ En nuestro caso, el uso de un 5% molar de DTBB junto con un exceso de litio dio lugar al *1H*-imidazol con una ligera mejora en el rendimiento (58%, Tabla 11, entrada 4, nota al pie c) respecto a la reacción sin catalizador (Tabla 11, entrada 1) o al uso de un 5% molar de isopreno (Tabla 11, entrada 4).

El grupo alilo se desprotege generalmente en *N*-alilaminas, al igual que en los correspondientes alil éteres, por tratamiento con compuestos de metales de transición.⁹⁵ En lo que se refiere al *N*-alilimidazol (**31b**), sólo se conoce su desprotección por reacción con

⁶² Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: Nueva York, 1999; pp. 615–626.

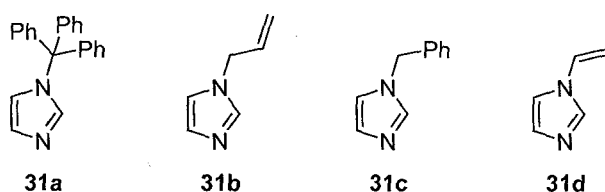
⁹⁴ Behloul, C.; Guijarro, D.; Yus, M. *Synthesis* **2004**, 1274–1280.

⁹⁵ Kocienski, P. J. *Protecting Groups*, 3rd ed.; Thieme: Stuttgart, 2004; pp. 591–595.



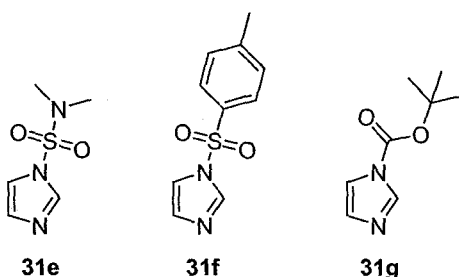
 Discusión de resultados

hidruro de diisobutilaluminio en presencia de una cantidad catalítica de $\text{Ni}(\text{dppp})\text{Cl}_2$, obteniéndose así el 1*H*-imidazol con un 81% de rendimiento.⁹⁶ En nuestras condiciones reductoras, el litio en polvo produjo la desprotección del *N*-alilimidazol (**31b**) a temperatura ambiente con un 54% de rendimiento (Tabla 11, entrada 5). Sin embargo, el empleo de isopreno dio lugar a una mejora en el rendimiento, alcanzándose hasta un 85% cuando se usó un 100% molar del mismo (Tabla 11, entradas 6 y 7).



El grupo *N*-bencilo también puede ser desprotegido en condiciones reductoras aunque, como se ha comentado en los antecedentes bibliográficos, el principal problema que presenta su utilización es la competencia existente con la α -metalación.^{68b} La reacción de *N*-bencilimidazol (**31c**) con litio en presencia de isopreno a temperatura ambiente proporcionó, tras 1 h de reacción, el correspondiente imidazol desbencilado con un 74% de rendimiento (Tabla 11, entrada 9). El empleo de litio sin catalizador dio lugar a la desprotección parcial del sustrato, disminuyendo el rendimiento (Tabla 11, entrada 8), al igual que en los casos del grupo tritilo y alilo anteriormente comentados.

El grupo vinilo se emplea en la protección de derivados de imidazol y generalmente se desprotege mediante ozonólisis o utilizando permanganato potásico.⁹⁷ Este grupo es menos sensible al proceso reductor que los anteriores ya que, al tratar el *N*-vinilimidazol (**31d**) con litio e isopreno, sólo se aisló el 43% del 1*H*-imidazol tras la reacción (Tabla 11, entrada 11). Sin embargo, se demostró que el isopreno está implicado en la catálisis del proceso, ya que la reacción llevada a cabo en ausencia del mismo sólo dio lugar a un 24% del imidazol (Tabla 11, entrada 10).



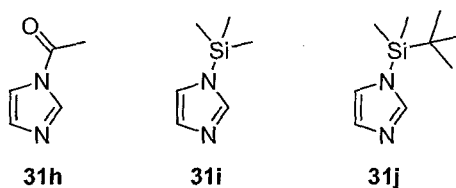
⁶⁸ (b) Iddon, B.; Ngochindo, R. I. *Heterocycles* **1994**, *38*, 2487–2568.

⁹⁶ Taniguchi, T.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4679–4682.

⁹⁷ (a) Hartley, D. J.; Iddon, B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4647–4650. (b) Seley, K. L.; Januszczuk, P.; Hagos, A.; Zhang, L. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4877–4883.

Capítulo II

Se estudió también la desprotección de otros grupos como *N*-sulfonilo, *N*-carbonilo y derivados de *N*-alquilalcoxicarbonilo. Como se ha comentado anteriormente, el grupo *N,N*-dimetilsulfamoilo se ha utilizado frecuentemente en la síntesis de derivados de imidazol y su desprotección requiere condiciones ácidas relativamente fuertes (generalmente, reflujo de HBr 30% o reflujo de HCl 2 N).^{98,99} La sulfonamida **31e** (preparada con un 93% de rendimiento a partir del 1*H*-imidazol y *N,N*-dimetilclorosulfonamida en presencia de trietilamina)^{80,99} mostró una alta estabilidad en condiciones reductoras ya que, al ser tratada con litio, prácticamente se recuperó todo el producto de partida (menos de un 5% de 1*H*-imidazol, Tabla 11, entrada 12). En presencia de un 100% molar de isopreno se obtuvo un 49% de rendimiento del producto desprotegido (Tabla 11, entrada 13). Sin embargo, la desprotección del *N*-(*para*-toluensulfonil)imidazol¹⁰⁰ (**31f**) en las mismas condiciones de reacción proporcionó un aumento de hasta un 88% de rendimiento (Tabla 11, entradas 14 y 15).



Aunque el *N*-(*tert*-butoxicarbonil)imidazol (**31g**) puede ser desprotegido en las condiciones habituales empleadas para el grupo Boc (p.e., TFA o HF), esta metodología también proporcionó buenos resultados con este sustrato, si bien en este caso se observó una mayor influencia de la cantidad de isopreno empleada (Tabla 11, entradas 16 y 17).¹⁰¹

En lo que se refiere al *N*-acetilimidazol (**31h**), este demostró ser muy lábil en estas condiciones de reacción, incluso en ausencia de isopreno (Tabla 11, entradas 18 y 19).

⁸⁰ Chadwick, D. J.; Ngochindo, R. I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 481–486.

⁹⁸ (a) Lee, Y.; Martasek, P.; Roman, L. J.; Masters, B. S. S.; Silverman, R. B. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1941–1951. (b) Govoni, M.; Bakker, R. A.; van de Wetering, I.; Smit, M. J.; Menge, W. M. B. P.; Timmerman, H.; Elz, S.; Schunack, W.; Leurs, R. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5812–5824. (c) Sahli, S.; Stump, B.; Welti, T.; Blum-Kaelin, D.; Aebi, J. D.; Oefner, C.; Böhm, H.-J.; Diederich, F. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 996–1000. (d) Sahli, S.; Stump, B.; Welti, T.; Schweizer, W. B.; Diederich, F. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 707–730. (e) Magdolen, P.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 2454–2469. (f) Feldman, K. S.; Skoumbourdis, A. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 929–931.

⁹⁹ Winter, J.; Rétey, J. *Synthesis* **1994**, 245–246.

¹⁰⁰ La sal diluida del ácido tioglicólico en DMF puede ser usada para una eficiente desprotección de grupos *N*-*para*-toluensulfonilo en una gran variedad de indoles a temperatura ambiente: Haskins, C. M.; Knight, D. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 599–601.

¹⁰¹ La desprotección de este grupo empleando gel de sílice y microondas también ha sido publicada: Siro, J. G.; Martín, J.; García-Navío, J. L.; Remuñán, M. J.; Vaquero, J. J. *Synlett* **1998**, 147–148.



Discusión de resultados

Tabla 11. Desprotección de imidazoles *N*-protegidos **31** mediante litiación catalizada por isopreno.^a

Entrada	Sustrato		Isopreno (% molar)	Rto. (%) ^b
	n.º	GP		
1	31a	Tr	0	45
2	31a	Tr	50	74
3	31a	Tr	100	95
4	31a	Tr	5	47 (58) ^c
5	31b	Alilo	0	54
6	31b	Alilo	50	67
7	31b	Alilo	100	85
8	31c	Bn	0	55
9	31c	Bn	100	74
10	31d	Vinilo	0	24
11	31d	Vinilo	100	43
12	31e	-SO ₂ NMe ₂	0	<5
13	31e	-SO ₂ NMe ₂	100	49
14	31f	Ts	0	49
15	31f	Ts	100	88
16	31g	Boc	0	22
17	31g	Boc	100	90
18	31h	Acetilo	0	74
19	31h	Acetilo	100	99
20	31i	-SiMe ₃	0	88
21	31i	-SiMe ₃	100	94
22	31j	-SiBu ^t Me ₂	0	82
23	31j	-SiBu ^t Me ₂	100	85

^a La reacción se llevó a cabo con el imidazol *N*-protegido, Li (3 mmol/mmol sustrato), THF (10 mL), 25 °C.

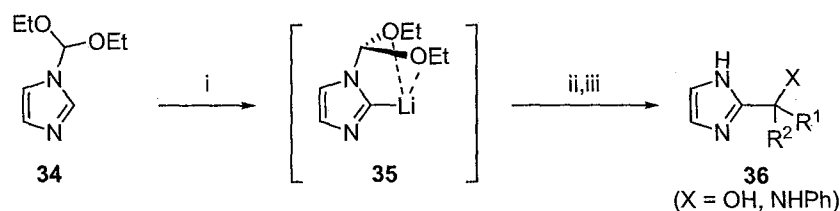
^b Rendimiento del compuesto **32** puro tras recristalización (EtOAc/*n*-pentano).

^c La reacción se llevó a cabo con *N*-tritolimidazol (2 mmol), Li (6 mmol), DTBB (5% molar), THF (20 mL), 25 °C.

Finalmente, durante estos estudios de estabilidad de diferentes grupos protectores del nitrógeno en el 1*H*-imidazol (**32**), se probaron derivados de trialquilsililo, tales como el 1-(trimetilsilil)imidazol (**31i**) y el 1-(*tert*-butildimetilsilil)imidazol (**31j**). El enlace nitrógeno-silicio se liberó fácilmente en estas condiciones de litiación, dando lugar a buenos rendimientos del 1*H*-imidazol (**32**) tanto en presencia (Tabla 11, entradas 21 y 23), como en ausencia (Tabla 11, entradas 20 y 22) de isopreno.

4. Litiación del 1-(dietoximetil)imidazol

A diferencia de los demás imidazoles *N*-protegidos, el 1-(dietoximetil)imidazol (**34**) resultó ser muy estable cuando se sometió a litiación en presencia de isopreno, incluso a temperatura ambiente (<10% de 1*H*-imidazol (**32**) detectado por RMN-¹H tras 1.5 h de reacción). Así, se pensó en aplicar la metodología de litiación anteriormente descrita al compuesto (**34**) para obtener, tras la desprotección,^{102,103,104} los correspondientes derivados de 2-(hidroxialquil)- y 2-(*N*-fenilamino)encil-1*H*-imidazol que no se pueden obtener, como ya se ha comentado, por litiación y posterior sustitución electrófila del propio 1*H*-imidazol (**32**). De este modo, el 1-(dietoximetil)imidazol **34** se trató con un exceso de litio en polvo e isopreno (100% molar), dando lugar al correspondiente intermedio organolítico **35** que, tras reacción con diferentes electrófilos e hidrólisis en medio ácido, proporcionó los 1*H*-imidazoles 2-sustituídos **36** con moderados y buenos rendimientos (Esquema 21, Tabla 12). El uso de un 50% molar de isopreno proporcionó un menor rendimiento del producto **36a** (63% en lugar del 75% obtenido con un 100% molar de isopreno) (Tabla 12, entrada 1, nota al pie d). Las cetonas dieron en general mejores resultados que los aldehídos o la aldmina probada (Tabla 12, comparar entradas 1-4 y 5-11). Los compuestos carbonílicos aromáticos reaccionaron de forma menos efectiva que los correspondientes alifáticos y, en el caso de benzaldehídos *para*-sustituídos, no se observó ninguna mejora en el rendimiento tanto si el sustituyente era un grupo dador de electrones como si se trataba de un grupo atrayente (Tabla 12, entradas 8 y 9). Empleando esta misma metodología se sintetizó el compuesto **36k** (35% *ro.*), derivado del tridecanalaldehído, que presenta propiedades citotóxicas.¹⁰⁵



Esquema 21. Reactivos y condiciones: (i) Li (exc.), isopreno (100% molar), THF, 0 °C, 1.5 h; (ii) Electrónimo, THF, 0 °C, 45 min; (iii) HCl 0.1 M.

¹⁰² Ohta, S.; Matsukawa, M.; Ohashi, N.; Nagayama, K. *Synthesis* **1990**, 78–81.

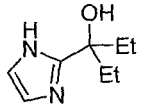
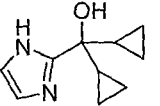
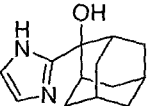
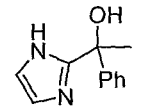
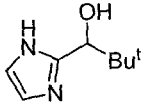
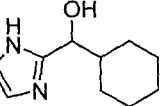
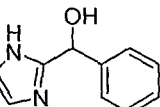
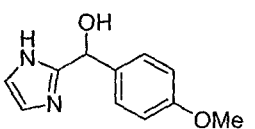
¹⁰³ Katritzky, A. R.; Slawinski, J. J.; Brunner, F.; Gorun, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 1139–1145.

¹⁰⁴ Curtius, N. J.; Brown, R. S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4038–4040.

¹⁰⁵ Uckun, F. M.; Jan, S.-T. M. U. S. Patent; 20,030,551,000; *Chem. Abstr.* **2003**, *138*, 238004.

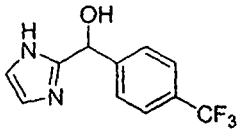
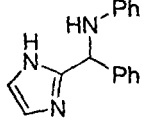
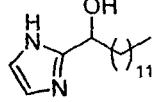
Discusión de resultados

Tabla 12. Preparación de los derivados de 1*H*-imidazol 2-funcionalizados 36.^a

Entrada	Electrófilo	Producto 36 ^b		
		n.º	Estructura	Rto. (%) ^c
1	Et ₂ CO	36a		75 (63) ^d
2	(<i>c</i> -C ₃ H ₅) ₂ CO	36b		93
3	Adamantan-2-ona	36c		91
4	PhCOMe	36d		55
5	Bu ^t CHO	36e		92
6	CyCHO	36f		51
7	PhCHO	36g		59
8	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ CHO	36h		57

Capítulo II

Tabla 12. (Cont.)

Entrada	Electrófilo	Producto 33 ^b		
		n.º	Estructura	Rto. (%) ^c
9	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄ CHO	36i		58
10	PhCHNPh	36j		48
11	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ CHO	36k		35

^a La reacción se llevó a cabo con: 1-(dióximetil)imidazol (34, 3 mmol), Li (9 mmol), isopreno (3 mmol), THF (7 mL) y a continuación adición del electrófilo (3.6 mmol).

^b Todos los productos se obtuvieron con una pureza >95% (CG y RMN-¹H de 300 o 400 MHz).

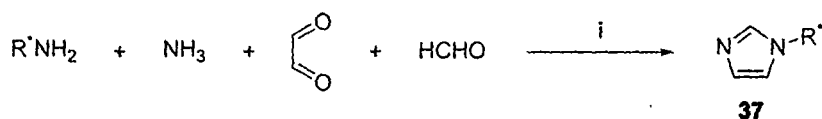
^c Rendimiento del compuesto 36 puro tras recristalización.

^d La reacción se llevó a cabo con 1.5 mmol (50% molar) de isopreno.

5. Síntesis y litiación de derivados de *N*-alquilimidazol quirales

Tras los resultados mostrados, se consideró de interés utilizar derivados de imidazol con un centro estereogénico en el C_α al nitrógeno como sustratos de la metodología anteriormente descrita para comprobar la efectividad de estos sustituyentes como inductores quirales en la etapa de sustitución electrofílica al reaccionar con electrófilos proquirales.

La preparación de estos compuestos se realizó llevando a cabo la síntesis del anillo heterocíclico por reacción de la correspondiente amina, amoníaco (ac.), glioxal y formaldehído (ac.) en MeOH a 75 °C durante 3 h, obteniéndose los productos 37 puros tras columna cromatográfica (Esquema 22, Tabla 13).



Esquema 22. Reactivos y condiciones: (i) MeOH, 75 °C, 3 h.



Discusión de resultados

 Tabla 13. Preparación de los imidazoles 37.^a

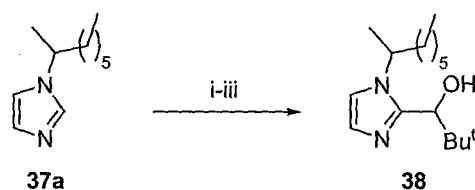
Entrada	RNH ₂	Producto 37 ^b		
		n.º	Estructura	Rto. (%) ^c
1		37a		75
2		37b		70
3		37c		44

^a La reacción se llevó a cabo con: RNH₂ (1 eq.), amoníaco (ac., 1 eq.), glioxal (ac., 1 eq.), HCHO (ac., 1 eq.).

^b Todos los productos se obtuvieron con una pureza >95% (CG y RMN-¹H de 300 o 400 MHz).

^c Rendimiento del compuesto 37 puro tras columna cromatográfica (gel de sílice, hexano/EtOAc).

Al hacer reaccionar el 1-(1-metilheptil)-1*H*-imidazol (37a) racémico en las condiciones habituales (20% molar de isopreno) y empleando pivalaldehído como electrófilo, sólo se observaron trazas del correspondiente producto 38 en el crudo de reacción junto con el producto de partida 37a. Al aumentar la cantidad de isopreno empleada se produjo una mejora en el rendimiento, hasta alcanzarse un 94% cuando se usó un exceso del mismo (200% molar). Sin embargo, la diastereoselectividad observada al emplear el compuesto 37a como producto de partida fue tan sólo de un 9% según CG-EM (Esquema 23, Tabla 14).



Esquema 23. Reactivos y condiciones: (i) Li (exc.), isopreno, THF, 25 °C, 45 min; (ii) Bu^tCHO, THF, 25 °C, 45 min; (iii) H₂O.



Capítulo II

Tabla 14. Condiciones de reacción para la litiación del compuesto **37a**.

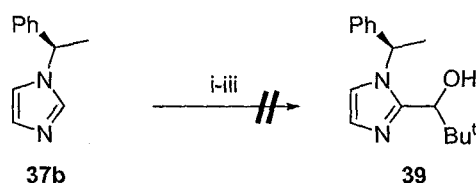
Entrada	Isopreno (% molar) ^a	Rto. (%) ^{b,c}
1	20	—
2	50	30
3	100	70
4	200	94

^a Porcentaje molar de isopreno referido al producto **37a**.

^b El producto se obtuvo con una pureza >95% (CG y RMN-¹H de 300 o 400 MHz).

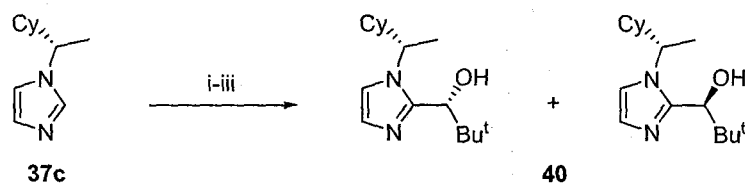
^c Rendimiento del compuesto **38** puro tras columna cromatográfica (gel de sílice, hexano/EtOAc).

Seguidamente, se utilizó el (1*R*)-1-(1*H*-1-imidazolil)-1-feniletano (**37b**) como producto de partida. En este caso, ninguna de las reacciones ensayadas (con diferentes cantidades de isopreno y en condiciones Barbier) dio lugar al correspondiente producto **39**, ya que en el crudo de reacción se detectaron diferentes compuestos, entre ellos feniletano (procedente de la ruptura en posición α al nitrógeno del anillo de imidazol, algo esperado tras los resultados obtenidos en la desprotección del *N*-bencilimidazol **31c**) y parte de sustrato que no había reaccionado (Esquema 24).



Esquema 24. Reactivos y condiciones: (i) Li (exc.), isopreno, THF, 25 °C, 45 min; (ii) Bu^tCHO, THF, 25 °C, 45 min; (iii) H₂O.

La reacción de litiación del (1*S*)-1-ciclohexil-1-(1*H*-1-imidazolil)etano (**37c**) y posterior reacción con pivalaldehído dio lugar, tras purificación por columna cromatográfica, a los diastereoisómeros **40** con buen rendimiento (90% rto. total) (Esquema 25). En este caso, el exceso diastereomérico, calculado por RMN-¹H, fue de un 26%.

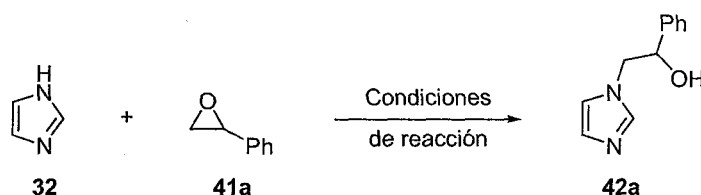


Esquema 25. Reactivos y condiciones: (i) Li (exc.), isopreno (200% molar), THF, 25 °C, 2 h; (ii) Bu^tCHO, THF, 25 °C, 45 min; (iii) H₂O.

6. Apertura regioselectiva de epóxidos con imidazoles en ausencia de disolvente

Como se ha comentado en los antecedentes bibliográficos, la funcionalización del imidazol empleando reacciones de sustitución electrofílica en el N-1 del anillo es bastante común. Dentro de los imidazoles, los 1-(2-hidroxiálquil)imidazoles y -bencimidazoles son compuestos que presentan interés desde un punto de vista medicinal debido a sus propiedades fungicidas.¹⁰⁶ En la bibliografía se recoge la preparación de este tipo de compuestos mediante reacción de apertura de epóxidos empleando imidazoles como nucleófilos, aunque se requieren condiciones extremas (medios fuertemente básicos, altas temperaturas⁶⁷ o altas presiones).¹⁰⁷ También se puede llevar a cabo esta reacción utilizando heterociclos nitrogenados y microondas,¹⁰⁸ o bien con ácidos de Lewis como catalizadores [Yb(OTf)₃] y un exceso del correspondiente epóxido (200% molar).¹⁰⁹ En lo que se refiere al uso de bencimidazol como nucleófilo en la apertura de epóxidos, sólo se ha publicado su reacción con óxido de estireno, obteniéndose un rendimiento moderado (45%) en fuertes condiciones básicas de reacción,⁶⁷ y no presentando reactividad en condiciones de alta presión.¹⁰⁷

Inicialmente, se estudió la reacción entre el 1H-imidazol (**32**) y el óxido de estireno (**41a**) (Esquema 26). Al hacer reaccionar el imidazol con litio metálico (con y sin isopreno) seguido de tratamiento con óxido de estireno no se obtuvo el producto **42a**. Tampoco el empleo de ácidos de Lewis como catalizadores dio los resultados esperados según la bibliografía, por lo que se decidió estudiar otras condiciones para llevar a cabo esta reacción (Tabla 15).



Esquema 26

⁶⁷ Cooper, G.; Irwin, W. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 545–549.

¹⁰⁶ (a) Fringuelli, R.; Schiaffella, F.; Bistoni, F.; Pitzurra, L.; Vecchiarelli, A. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 103–108. (b) Schiaffella, F.; Guarraci, A.; Fringuelli, R.; Pitzurra, L.; Bistoni, F.; Vecchiarelli, A. *Med. Chem. Res.* **1999**, *9*, 291–305. (c) Hori, K.; Sakaguchi, A.; Kudoh, M.; Ishida, K.; Aoyama, Y.; Yoshida, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 60–64. (d) Rossello, A.; Bertini, S.; Lapucci, A.; Macchia, M.; Martinelli, A.; Rapposelli, S.; Herreros, E.; Macchia, B. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4903–4912. (e) Lennon, I. C.; Ramsden, J. A. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 110–112.

¹⁰⁷ Kotsuki, H.; Hayashida, K.; Shimanouchi, T.; Nishizawa, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 984–990.

¹⁰⁸ Glas, H.; Thiel, W. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5509–5510.

¹⁰⁹ Luo, S.; Zhang, B.; Wang, P. G.; Cheng, J.-P. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 2989–2994.

Recientemente se ha publicado la aminólisis de epóxidos por aminas alifáticas y aromáticas en agua,¹¹⁰ ya que se considera que en este medio están favorecidas las adiciones nucleofílicas a epóxidos por la formación de enlaces de hidrógeno.^{111,112} Así, la siguiente prueba consistió en llevar a cabo la reacción en agua a 60 °C, lo que dio lugar al derivado de imidazol **42a** con un rendimiento moderado (36%, Tabla 15, entrada 1). Un mayor tiempo de reacción (3 d en lugar de 12 h) proporcionó una ligera mejora en el rendimiento (42%, Tabla 15, entrada 2). En la mezcla de reacción se detectó como subproducto 1-fenil-1,2-etanodiol en pequeñas cantidades, posiblemente debido a la competencia del agua como nucleófilo. Al llevar a cabo la reacción en ausencia de disolvente, es decir, agitando el 1*H*-imidazol (**32**) y el óxido de estireno (**41a**) (proporción 1:1) a 60 °C, se obtuvo el correspondiente producto **42a** puro tras recristalización con un 76% de rendimiento (Tabla 15, entrada 3), superando así el mejor resultado previamente publicado (70% del producto **42a**) obtenido empleando fuertes condiciones básicas.⁶⁷ El uso de un exceso de epóxido o de imidazol no proporcionó un aumento en el rendimiento y, sin embargo, dificultó la purificación del compuesto **42a** (Tabla 15, entradas 4 y 5, respectivamente, y nota al pie d). Al llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente se produjo una disminución en la velocidad de reacción, de modo que hicieron falta 2 d para conseguir un rendimiento similar (Tabla 15, entrada 7), ya que tras 12 h el rendimiento disminuyó hasta un 34% (Tabla 15, comparar entradas 3 y 6). Cuando se aumentó la temperatura de reacción a 100 °C, esta se aceleró ligeramente (comparar los rendimientos tras 5 h, Tabla 15, entradas 9 y 10), aunque el rendimiento final no mejoró (Tabla 15, entrada 8). Como el crudo de reacción era una mezcla de elevada viscosidad, se pensó que un disolvente adecuado ayudaría a mejorar el rendimiento del producto final. Sin embargo, el uso de una pequeña cantidad de THF o acetona no tuvo ninguna influencia en la reacción, obteniéndose resultados comparables a los conseguidos sin disolvente (Tabla 15, comparar las entradas 3, 11 y 13). Por el contrario, una menor concentración de los reactivos en THF proporcionó el correspondiente producto **42a** en menor rendimiento (Tabla 15, entrada 12).

Una vez optimizadas las condiciones del proceso, se hicieron reaccionar diferentes epóxidos **41** con 1*H*-imidazol (**32**) (mezcla equimolecular) a 60 °C durante 12 h en ausencia de disolvente, dando lugar a los correspondientes productos **42** puros tras recristalización (o, en algunos casos, tras columna cromatográfica) (Esquema 27). Como se muestra en la Tabla 16, todos los epóxidos **41** examinados se transformaron en los correspondientes derivados de alcoholes imidazólicos **42** con buenos rendimientos de los productos aislados, siendo además posible llevar a cabo la reacción en escala de gramos.

⁶⁷ Cooper, G.; Irwin, W. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 545–549.

¹¹⁰ Azizi, N.; Saidi, M. R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3649–3651.

¹¹¹ Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021.

¹¹² (a) Fringuelli, F.; Piermatti, O.; Pizzo, F.; Vaccaro, L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6094–6096. (b) Narayan, S.; Muldoon, J.; Finn, M. G.; Fokin, V. V.; Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3275–3279.



Discusión de resultados

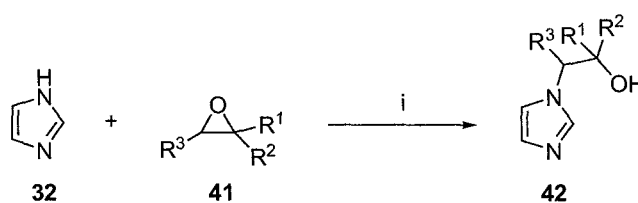
Tabla 15. Condiciones de reacción para la apertura de óxido de estireno (**41a**) con 1*H*-imidazol (**32**).^a

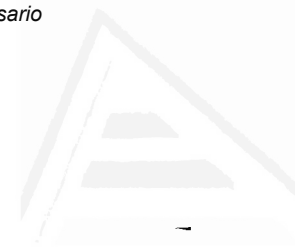
Entrada	41a (eq.)	Tiempo (h)	Disolvente ([32])	T (°C)	Rto. (%) ^b
1	1	12	H ₂ O (2.5 M)	60	36 ^c
2	1	72	H ₂ O (2.5 M)	60	42 ^c
3	1	12	—	60	76
4	1.5	12	—	60	66 ^d
5	0.67	12	—	60	63 ^d
6	1	12	—	24	34
7	1	48	—	24	68
8	1	10	—	100	70 ^d
9	1	5	—	100	54
10	1	5	—	60	45
11	1	12	THF (2.5 M)	60	70
12	1	12	THF (0.25 M)	60	47
13	1	12	Acetona (2.5 M)	Reflujo	69

^a La reacción se llevó a cabo con 5 mmol de 1*H*-imidazol (**32**).

^b Rendimiento del compuesto **42a** puro tras recristalización (acetona/hexano).

^c Se detectó 1-fenil-1,2-etanodiol en pequeñas proporciones (<15% según EM-CG y RMN-¹H).


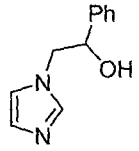

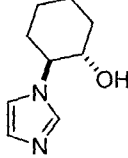

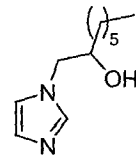
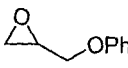
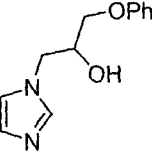
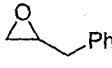
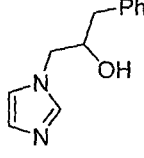

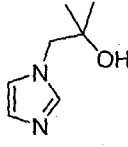
^d Rendimiento del compuesto **42a** puro tras columna cromatográfica (gel de sílice, EtOAc/MeOH).

Esquema 27. Reactivos y condiciones: (i) sin disolvente, 60 °C, 12 h.



Capítulo II

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Tabla 16. Apertura de los epóxidos **41** con 1*H*-imidazol (**32**) en ausencia de disolvente.^a

Entrada	Epóxido 41	Producto 42 ^b		
		n.º	Estructura	Rto. (%) ^c
1	 (41a)	42a		76
2	 (41b)	42b		84
3	 (41c)	42c		92
4	 (41d)	42d		82
5	 (41e)	42e		81 ^d
6 ^e	 (41f)	42f		72 ^d

^a La reacción se llevó a cabo con: 1*H*-imidazol (**32**, 20 mmol), epóxido (20 mmol).

^b Todos los productos se obtuvieron con una pureza >95% (CG y RMN-¹H de 300 o 400 MHz).

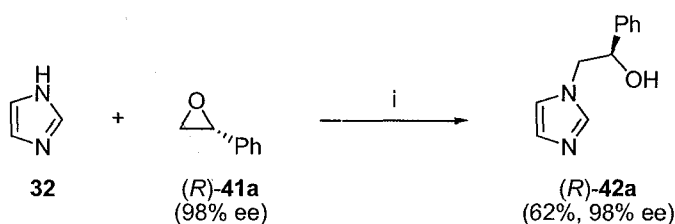
^c Rendimiento del compuesto **42** puro tras recristalización (acetona/hexano).

^d Rendimiento del compuesto **42** puro tras columna cromatográfica (gel de sílice, EtOAc/MeOH).

^e La reacción se llevó a cabo a 45 °C.

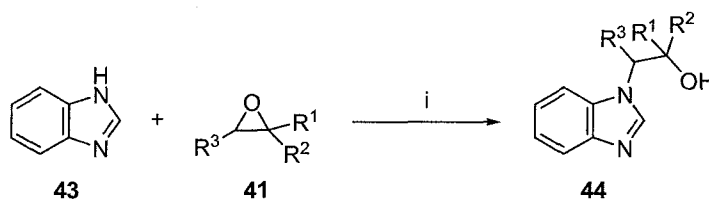
 Discusión de resultados

En todos los casos, el ataque nucleofílico se produjo en el carbono menos impedido del epóxido, lo que es consistente con un mecanismo S_N2 . Así, al llevar a cabo la reacción con el (*R*)-óxido de estireno [(*R*)-**41a**] se obtuvo el correspondiente (*R*)-2-(1-imidazolil)-1-fenil-etanol [(*R*)-**42a**] con un 62% de rendimiento y el mismo exceso enantiomérico que el epóxido de partida (98% ee, determinado por análisis HPLC utilizando una columna DAICEL CHIRACEL OD-H, Esquema 28). Como era de esperar en el caso del óxido de ciclohexeno (**41b**), el único compuesto aislado fue el correspondiente producto *trans*-**42b** (Tabla 16, entrada 2).



Esquema 28. Reactivos y condiciones: (i) Sin disolvente, 60 °C, 12 h.

Seguidamente, se estudió esta misma metodología de apertura de epóxidos utilizando como nucleófilo el 1*H*-bencimidazol (**43**), que generalmente es menos reactivo que el 1*H*-imidazol (**32**). Así, al calentar una mezcla equimolecular de 1*H*-bencimidazol (**43**) y diferentes epóxidos **41** a 60 °C durante 12 h se obtuvieron los correspondientes productos **44** (Esquema 29, Tabla 17). Estas condiciones de reacción permitieron la preparación de los derivados bencimidazólicos en escala de gramos con rendimientos entre moderados y buenos de los productos **44**, siendo estos ligeramente inferiores a los análogos derivados del imidazol. Al igual que ocurría anteriormente con el 1*H*-imidazol (**32**), el ataque nucleofílico se da regioselectivamente en el carbono menos impedido.



Esquema 29. Reactivos y condiciones: (i) Sin disolvente, 60 °C, 12 h.



Capítulo II

 Tabla 17. Apertura de los epóxidos **41** con *1H*-bencimidazol (**43**) en ausencia de disolvente.^a

Entrada	Epóxido	Producto 44 ^b		
		n.º	Estructura	Rto. (%) ^c
1	 (41a)	44a		62 ^d
2	 (41b)	44b		74
3	 (41c)	44c		86
4	 (41d)	44d		71
5	 (41e)	44e		66
6 ^c	 (41f)	44f		35 ^d

^a La reacción se llevó a cabo con: *1H*-bencimidazol (**43**, 20 mmol), epóxido (20 mmol).

^b Todos los productos se obtuvieron con una pureza >95% (CG y RMN-¹H de 300 y 400 MHz).

^c Rendimiento del compuesto **44** puro tras recristalización (acetona/hexano).

^d Rendimiento del compuesto **44** puro tras columna cromatográfica (gel de sílice, EtOAc/MeOH).

^e La reacción se llevó a cabo a 45 °C.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

CONCLUSIONES



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



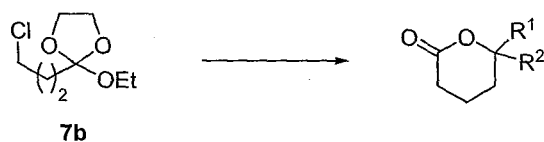
Conclusiones

En el **Capítulo I**, el empleo de sustratos con la función carboxílica protegida en forma de ortoéster ha permitido la obtención de ω -enolatos enmascarados sin ser necesaria la presencia de un grupo estabilizante en la posición que soporta la carga negativa.

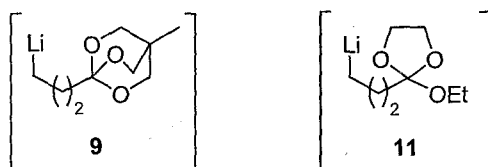
La litación del ortoéster 2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octílico (OBO) **3a**, posterior reacción del intermedio organolítico con un compuesto carbonílico y final ciclación intramolecular, condujo a la preparación de γ -lactonas con rendimientos moderados.



El ortoéster homólogo **3b** (derivado del ácido 4-clorobutírico), en las mismas condiciones de reacción, no condujo a las correspondientes δ -lactonas. Estas se pudieron preparar con rendimientos moderados utilizando el ortoéster monocíclico **7b** como producto de partida, siguiendo el mismo proceso de litación y reacción con electrófilo y, en este caso, posterior hidrólisis por pasos del ortoéster seguida de ciclación intramolecular.



Finalmente, se comprobó que, en las condiciones de reacción estudiadas, el intermedio organolítico del ortoéster OBO **9** es más estable que el correspondiente análogo monocíclico **11**, que abstrae un protón del medio de reacción con mayor facilidad. Sin embargo, la posterior transformación del ortoéster en otro derivado de ácido proporciona mejores resultados en el caso de los derivados monocíclicos.

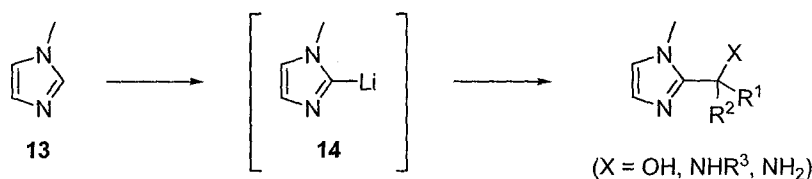


En el **Capítulo II**, se ha llevado a cabo la preparación de derivados de imidazol 2-sustituidos (empleando la metodología de litación y posterior reacción con electrófilos) y *N*-sus-

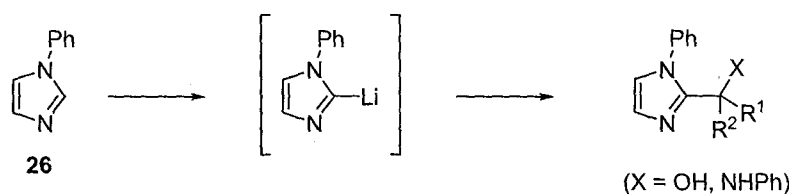
Conclusiones

tituidos (empleando el 1*H*-imidazol y 1*H*-bencimidazol como nucleófilos en la apertura de diferentes epóxidos).

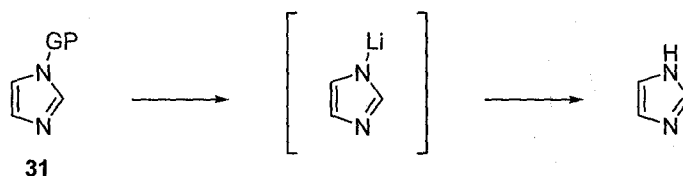
En primer lugar, se desarrolló una nueva metodología para preparar el intermedio 2-litioimidazol a partir del *N*-metilimidazol (**13**), utilizando un exceso de litio metal e isopreno (20% molar) a temperatura ambiente. Su posterior reacción con diferentes compuestos carbonílicos dio lugar a los correspondientes derivados de 2-(hidroxialquil)imidazol con excelentes rendimientos, comparables o incluso superiores a los previamente publicados utilizando reactivos de alquil-litio a baja temperatura. El empleo de *N*-ariliminas como electrófilos permitió la obtención de 2-[(*N*-arilamino)encil]imidazoles, mientras que la utilización de *N*-sililiminas proporcionó los derivados con un grupo amino primario, en ambos casos con buenos rendimientos.



Este estudio se extrapoló al *N*-fenilimidazol (**26**) como sustrato de partida, obteniéndose así los correspondientes derivados de 2-(hidroxialquil)- y 2-[(*N*-fenilamino)encil]imidazol con buenos rendimientos, aunque en este caso fue necesario utilizar un 200% molar de isopreno. En ningún caso se detectaron productos procedentes de la litiación en el sustituyente fenilo y posterior reacción con el electrófilo.



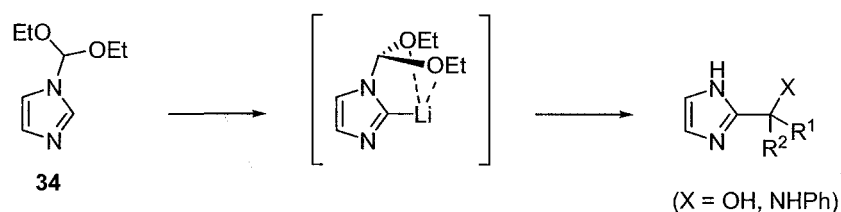
La aplicación de la anterior metodología (litio metálico en exceso e isopreno como aditivo) a los imidazoles *N*-protegidos **31** (con grupos sulfonilo, carbonilo, alcoxicarbonilo, trialquilsililo y grupos carbonados, como vinilo, tritilo, bencilo y alilo) constituyó un eficiente procedimiento para desproteger dichos derivados de imidazol en condiciones suaves de reacción, incluso en el caso del grupo *N,N*-dimetilsulfamoilo, que es estable en otras condiciones de litiación.



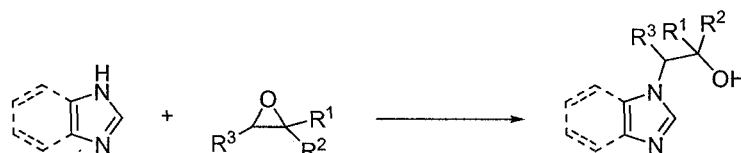


Conclusiones

Sin embargo, el tratamiento del 1-(dietoximetil)imidazol (**34**) con un exceso de litio e isopreno no dio lugar a la escisión de este grupo protector, obteniéndose el correspondiente derivado organolítico. Este intermedio reaccionó con diferentes electrófilos (compuestos carbonílicos o iminas) proporcionando, tras hidrólisis en medio ácido, los esperados derivados de 2-(hidroxialquil)-o 2-(*N*-fenilamino)encil-1*H*-imidazol con rendimientos comparables a los hallados en la bibliografía empleando otras condiciones de litiación.



El empleo de 1*H*-imidazol y 1*H*-bencimidazol como nucleófilos en la apertura de diferentes epóxidos constituye una metodología versátil y útil para la obtención de los correspondientes 1-(2-hidroxialquil)imidazoles y -bencimidazoles, que presentan un elevado interés, principalmente por su actividad antifúngica. Sus principales ventajas son su sencillez, el uso de productos asequibles, el hecho de que no se necesita ningún catalizador o disolvente para llevar a cabo la reacción y el uso de condiciones muy suaves para la obtención de producto en escala de gramos.





Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

PARTE EXPERIMENTAL



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Parte experimental

General

Todas las reacciones con derivados organometálicos y otras especies sensibles se llevaron a cabo en atmósfera inerte de argón empleando material perfectamente seco.

Las mezclas frigoríficas a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se prepararon con acetona y nitrógeno líquido.

El THF seco (99.9%, contenido de H_2O $<0.006\%$, Acros), el litio (en polvo siliconado, MEDALCHEMY, S. L.) y el resto de los disolventes y los reactivos empleados se adquirieron del mejor grado comercialmente asequible y se usaron sin tratamiento previo (Aldrich, Fluka, Acros, Merck y Lancaster).

Los puntos de fusión se obtuvieron sin corrección con un microscopio con platina calefactora Reichart Thermovar.

Los espectros de infrarrojo se registraron en un espectrofotómetro Nicolet Impact 400D-FT. Las muestras de los productos líquidos se prepararon en forma de película capilar sobre cristales de NaCl. En el caso de los productos sólidos se preparó una pastilla con la muestra al 1.0–1.5% en KBr. Los números de onda (ν) se dan en cm^{-1} .

Las rotaciones ópticas se midieron con un polarímetro Perkin-Elmer 431 con una celda de 10 cm termostatzada a $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, aproximadamente. Las concentraciones (c) se dan en g/100 mL y los valores de $[\alpha]$ se dan en $0.1\text{ grado cm}^2/\text{g}$.

Los experimentos de resonancia magnética nuclear se realizaron en los Servicios Técnicos de Investigación de la Universidad de Alicante usando un espectrómetro Bruker AC-300 y un Bruker Avance 400 (RMN- ^1H y RMN- ^{13}C). Se usó, en general, CDCl_3 como disolvente y TMS como referencia interna. Los experimentos de RMN- ^1H se realizaron a 300 y 400 MHz y los de RMN- ^{13}C a 75 y 100 MHz. Se dan los desplazamientos químicos (δ) en partes por millón referidas al TMS y las constantes de acoplamiento (J) en Hz.

Los análisis de espectrometría de masas se realizaron con un espectrómetro Shimadzu QP-5000 y otro Agilent 5973 mediante impacto electrónico a 70 eV usando He como fase móvil. Las muestras se introdujeron mediante inyección manual a través de un cromatógrafo de gases Hewlett-Packard-6890 equipado con una columna HP-5MS de 20 m de longitud, 0.25 mm de diámetro interno y 0.25 μm de espesor de película. Los iones derivados de las rupturas se dan como m/z con intensidades relativas porcentuales entre paréntesis.

Los análisis de espectrometría de masas de alta resolución (EMAR) se realizaron en los Servicios Técnicos de Investigación de la Universidad de Alicante con un equipo Finnigan MAT95 S.

Los análisis cromatográficos de gases se determinaron en un equipo Hewlett Packard HP-4890 equipado con un detector de ionización a la llama y con una columna HP-5 de 30 m de



General

longitud, 0.32 mm de diámetro interno y 0.25 μm de espesor de película. Las condiciones en que se dan los tiempos de retención (t_r , en min) fueron: N_2 como gas portador (2 mL/min), 275 $^\circ\text{C}$ en el portal de inyección y 300 $^\circ\text{C}$ en el de detección, 1 μL de volumen de muestra, 60 $^\circ\text{C}$ de temperatura inicial durante 3 min e incrementos de 15 $^\circ\text{C}/\text{min}$ hasta 270 $^\circ\text{C}$.

Los análisis en HPLC se llevaron a cabo en un equipo Shimadzu LC-10AD empleando una columna quiral Chiralcel OD-H y mezclas de *n*-hexano/isopropanol como fase móvil.

La cromatografía de capa fina se realizó en placas cromatográficas prefabricadas de poliéster empleando gel de sílice 60 F₂₅₄ (Merck).

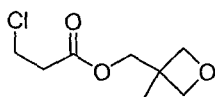
La cromatografía en columna se realizó en columnas de vidrio utilizando gel de sílice 60 (40–60 μm , Merck).



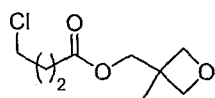
 Parte experimental

Parte experimental del Capítulo I
1. Preparación de los ésteres 2 a partir de cloruros de ácido

Sobre una disolución de 3-hidroximetil-3-metiloxetano (2 mL, 20 mmol) y piridina (1.95 mL, 24 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) a 0 °C, se añadió gota a gota el cloruro de ácido 1 (20 mmol), observándose la aparición de una suspensión coloidal blanca. Al finalizar la adición, el matraz se selló y se guardó en el congelador (-5 °C) durante 2 d. Transcurrido este tiempo, se vertió el contenido del matraz sobre hielo picado (5 g) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3×10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Los ésteres 2 se obtuvieron puros tras cromatografía en columna (sílice, hexano/EtOAc).



[2a] 3-Cloropropanoato de (3-metiloxetan-3-il)metilo: Aceite incoloro; t_f 10.13; R_f 0.30 (hexano/EtOAc 5:1); ν (líq.) 1740 (C=O), 1247, 1147 (C-O); δ_H (300 MHz, CDCl_3): 1.35 (3H, s, CH_3), 2.85 (2H, t, $J = 6.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 3.78 (2H, t, $J = 6.6$ Hz, CH_2Cl), 4.24 (2H, s, CO_2CH_2), 4.39 (2H, d, $J = 6.0$ Hz, $2\times\text{CHH}$ del anillo), 4.52 (2H, d, $J = 6.0$ Hz, $2\times\text{CHH}$ del anillo); δ_C (75 MHz, CDCl_3): 21.0 (CH_3), 37.4, 38.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 39.0 (C), 69.0 (CO_2CH_2), 79.4 (2C, $2\times\text{CH}_2$ del anillo), 170.2 (CO_2); m/z 193 ($M^+ + 1$, 0.1%), 93 (19), 91 (53), 72 (100), 65 (23), 63 (60), 55 (60), 54 (29), 43 (19), 41 (31).



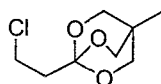
[2b] 4-Clorobutanoato de (3-metiloxetan-3-il)metilo:¹¹³ Aceite incoloro; t_f 10.78; R_f 0.32 (hexano/EtOAc 5:1); ν (líq.) 1740 (C=O), 1244, 1148 (C-O); δ_H (300 MHz, CDCl_3): 1.34 (3H, s, CH_3), 2.12 (2H, m, ClCH_2CH_2), 2.57 (2H, t, $J = 7.1$ Hz, CH_2CO_2), 3.62 (2H, t, $J = 6.2$ Hz, CH_2Cl), 4.19 (2H, s, CO_2CH_2), 4.39 (2H, d, $J = 6.0$ Hz, $2\times\text{CHH}$ del anillo), 4.51 (2H, d, $J = 6.0$ Hz, $2\times\text{CHH}$ del anillo); δ_C (75 MHz, CDCl_3): 21.0 (CH_3), 27.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 31.0 (CH_2CO_2), 38.95 (C), 43.9 (CH_2Cl), 68.7 (CO_2CH_2), 79.4 (2C, $2\times\text{CH}_2$ del anillo), 172.6 (CO_2); m/z 206 (M^+ , 0.2%), 91 (43), 72 (100), 65 (19), 63 (61), 55 (62), 54 (24), 43 (19).

¹¹³ Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Robertson, J. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 6795–6812.

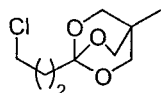
Capítulo I

2. Ciclación de los ésteres 2. Obtención de los ortoésteres 3

Sobre una disolución del éster **2** (16 mmol) en CH_2Cl_2 seco (15 mL) en atmósfera inerte a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ se adicionó $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (0.50 mL, 4 mmol). La mezcla se agitó durante 24 h a esta temperatura, tras lo que se adicionó una disolución de Et_3N (2.2 mL, 16 mmol) en Et_2O (20 mL) para detener la reacción. Se filtró el sólido que apareció y se evaporaron los disolventes a presión reducida. El crudo resultante se percoló a través de gel de sílice con CH_2Cl_2 (150 mL). El disolvente se eliminó a presión reducida para obtener los ortoésteres **3** puros, que se guardaron en atmósfera inerte hasta su utilización por ser sensibles a la humedad.



[3a] 1-(2-Cloroetil)-4-metil-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octano:¹¹⁴ Aceite incoloro; t_r 9.97; R_f 0.21 (hexano/EtOAc 5:1); ν (líq.) 1151, 1043 (C–O); δ_H (300 MHz, benceno- d_6): 0.02 (3H, s, CH_3), 2.41 (2H, m, CH_2C), 3.46 (6H, s, $3\times\text{CH}_2\text{O}$), 3.74 (2H, m, CH_2Cl); δ_C (75 MHz, benceno- d_6): 13.8 (CH_3), 29.8 (CCH_3), 39.1, (CH_2Cl), 40.8 (CH_2C), 72.4 (3C, $3\times\text{CH}_2\text{O}$), 107.9 [$\text{C}(\text{OCH}_2)_3$]; m/z 191 (M^+-1 , 0.2%), 91 (39), 72 (100), 63 (47), 55 (52), 54 (24).



[3b] 1-(3-Cloropropil)-4-metil-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octano:¹¹⁵ Aceite incoloro; t_r 10.66; R_f 0.28 (hexano/EtOAc 5:1); ν (líq.) 1150, 1040 (C–O); δ_H (300 MHz, CDCl_3): 0.80 (3H, s, CH_3), 1.81, 1.93 (2H y 2H, 2m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 3.56 (2H, t, $J = 6.6$ Hz, CH_2Cl), 3.88 (6H, s, $3\times\text{CH}_2\text{O}$); δ_C (75 MHz, CDCl_3): 14.4 (CH_3), 26.7, 30.1, 44.8 [$(\text{CH}_2)_3$], 33.7 (CCH_3), 72.5 (3C, $3\times\text{CH}_2\text{O}$), 108.6 [$\text{C}(\text{OCH}_2)_3$]; m/z 205 (M^+-1 , 0.2%), 107 (32), 105 (100), 77 (14), 72 (26), 55 (16).

3. Litiación del ortoéster 3a. Preparación de las γ -lactonas 4

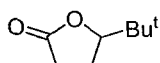
Sobre una suspensión de litio (84 mg, 12 mmol) y DTBB (53 mg, 5% molar) en THF seco (10 mL) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y en atmósfera inerte, se adicionó lentamente (aprox. 2 h) una disolución del ortoéster **3a** (2 mmol) y el electrófilo (2.2 mmol) en THF seco (3 mL). Tras 30 min de reacción, esta se hidrolizó con disolución de tampón fosfato (pH ~ 7 , 10 mL) y se dejó subir la temperatura del baño hasta temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con AcOEt (3×10 mL) y la reunión de fases orgánicas se lavó con disolución saturada de NaCl

¹¹⁴ Corey, E. J.; Shimoji, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1662–1664.

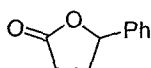
¹¹⁵ Atkins, M. P.; Golding, B. T.; Howes, D. A.; Sellars, P. J. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1980**, 207–208.

 Parte experimental

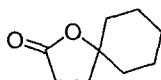
(10 mL) y con H₂O (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminaron los disolventes a presión reducida. El crudo resultante se redisolvió en THF seco (20 mL) y se agitó con una cantidad catalítica de PTSA (10 mg) a temperatura ambiente durante 12 h. Se adicionó H₂O (20 mL) y la fase acuosa se extrajo con Et₂O (4×20 mL). La fase orgánica final se lavó con NaOH (0.1 M, 10 mL) y con H₂O (10 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminaron los disolventes a presión reducida. Las γ -lactonas **4** se obtuvieron puras tras cromatografía en columna (sílice, hexano/EtOAc).



[4a] 5-*tert*-Butildihidrofuran-2(3H)-ona: Aceite amarillo; t_r 7.89; R_f 0.37 (hexano/EtOAc 9:1); ν (líq.) 1744 (C=O), 1229, 1209 (C–O); δ_H (300 MHz, CDCl₃): 0.95 [9H, s, C(CH₃)₃], 1.90–2.17, 2.44–2.56, 2.73–2.80 (2H, 1H y 1H, 3m, 2×CH₂), 4.17–4.23 (1H, m, CH); δ_C (75 MHz, CDCl₃): 26.4 [3C, C(CH₃)₃], 29.3, 34.6 (2×CH₂), 35.4 [C(CH₃)₃], 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). EMAR calculado para C₈H₁₄O₂ 142.0994, encontrado 142.0978.



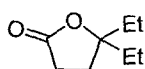
[4b] 5-Fenildihidrofuran-2(3H)-ona: Aceite amarillo; t_r 12.19; R_f 0.36 (hexano/EtOAc 9:1); ν (líq.) 3063, 3033, 1454 (C=C), 1770 (C=O), 1024 (C–O); δ_H (300 MHz, CDCl₃): 2.12–2.28, 2.62–2.68 (1H y 3H, 2m, 2×CH₂), 5.51 (1H, dd, J = 7.9, 6.1 Hz, CH), 7.31–7.42 (5H, m, ArH); δ_C (75 MHz, CDCl₃): 28.9, 30.9 (2×CH₂), 81.2 (CH), 125.2, 128.4, 128.6, 128.7, 139.3 (6C, ArC), 176.9 (CO₂); 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). EMAR calculado para C₁₀H₁₀O₂ 162.0681, encontrado 162.0672.



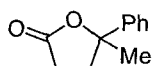
[4c] 1-Oxaespiro[4.5]decan-2-ona:¹¹⁶ Aceite amarillo; t_r 10.75; R_f 0.48 (hexano/EtOAc 9:1); ν (líq.) 1769 (C=O), 1193 (C–O); δ_H (300 MHz, CDCl₃): 1.37–1.84 (10H, m, 5×CH₂ del anillo de ciclohexilo), 2.00 (2H, t, J = 8.5 Hz, CH₂CH₂CO₂), 2.58 (2H, t, J = 8.5 Hz, CH₂CH₂CO₂); δ_C (75 MHz, CDCl₃): 22.6, 25.0, 28.6, 32.9, 37.0 (7C, 7×CH₂), 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).

¹¹⁶ Trost, B. M.; Rhee, Y. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11680–11683.

Capítulo I



[4d] 5,5-Dietildihidrofuran-2(3H)-ona:¹¹⁷ Aceite amarillo; t_r 8.74; R_f 0.39 (hexano/EtOAc 9:1); ν (líq.) 1770 (C=O), 1203, 1163 (C-O); δ_H (300 MHz, CDCl₃): 0.94 (6H, t, J = 7.3 Hz, 2×CH₃), 1.66–1.74 (4H, m, 2×CH₂CH₃), 2.01 (2H, t, J = 8.5 Hz, CH₂CH₂CO₂), 2.58 (2H, t, J = 8.5 Hz, CH₂CH₂CO₂); δ_C (75 MHz, CDCl₃): 7.8 (2C, 2×CH₃), 29.2, 29.8, 30.85 (4C, 4×CH₂), 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).



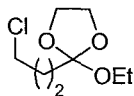
[4e] 5-Metil-5-fenildihidrofuran-2(3H)-ona: Aceite amarillo; t_r 11.95; R_f 0.35 (hexano/EtOAc 9:1); ν (líq.) 3060, 3029, 1446 (C=CH), 1770 (C=O), 1130, 1068 (C-O); δ_H (300 MHz, CDCl₃): 1.72 (3H, s, CH₃), 2.36–2.68 (4H, m, CH₂CH₂), 7.31, 7.37 (1H y 4H, 2m, ArH); δ_C (75 MHz, CDCl₃): 28.9, 36.1 (2×CH₂), 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), 51 (21), 43 (52). EMAR calculado para C₁₁H₁₂O₂ 176.0837, encontrado 176.0845.

4. Preparación de los ortoésteres 7 a partir de nitrilos

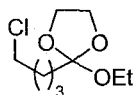
A través de una disolución del nitrilo de partida **5** (100 mmol) y etanol (7 mL, 120 mmol) en CH₂Cl₂ (150 mL) a –5 °C, se burbujeó una corriente de HCl gas [generada a partir de HCl (35%) y H₂SO₄ (98%) y secada a través de H₂SO₄ y CaCl₂] hasta su saturación. El matraz de reacción se selló y se depositó en el congelador (a –5 °C) durante 4 días. Transcurrido este tiempo, se evaporó el disolvente a presión reducida y el sólido que apareció (imidato **6**) se lavó con Et₂O (5×20 mL), se filtró a través de un embudo Büchner y se secó. Seguidamente se tomó una cantidad de dicho imidato (50 mmol) y se disolvió en hexano seco (150 mL) bajo atmósfera inerte, y sobre esta suspensión se adicionó poco a poco etilenglicol (8.5 mL, 150 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 d. Se filtró el sólido que había aparecido (cloruro de amonio) y se eliminó el disolvente a presión reducida. El aceite obtenido se destiló sobre K₂CO₃ anhidro a presión reducida (0.1 Torr), obteniéndose así el ortoéster **7** puro, que se conservó en atmósfera inerte por ser sensible a la humedad.

¹¹⁷ Machrouhi, F.; Parlea, E.; Namy, J.-L. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2431–2436.

Parte experimental



[7b] 2-(3-Cloropropil)-2-etoxi-1,3-dioxolano: Aceite incoloro; t_r 8.98; p.e. 108 °C (0.1 Torr); R_f 0.30 (hexano/EtOAc 5:1); ν (líq.) 1193 (C–O); δ_H (300 MHz, CDCl₃): 1.18 (3H, t, J = 7.0 Hz, CH₃), 1.96 (4H, m, CH₂CH₂C), 3.55 (2H, c, J = 7.0 Hz, CH₂CH₃), 3.60 (2H, m, CH₂Cl), 3.97, 4.11 (2H y 2H, 2m, OCH₂CH₂O); δ_C (75 MHz, CDCl₃): 15.2 (CH₃), 27.3, 32.7 (CH₂CH₂C), 44.9 (CH₂Cl), 57.4 (CH₂CH₃), 65.0 (2C, OCH₂CH₂O), 122.3 (C); m/z 151 (M⁺+2–OEt, 35%), 149 (M⁺–OEt, 100), 117 (31), 113 (15), 105 (41), 99 (53), 89 (59), 77 (17), 69 (26), 55 (46).



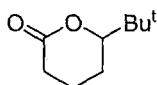
[7c] 2-(4-Clorobutil)-2-etoxi-1,3-dioxolano: Aceite incoloro; t_r 9.98; p.e. 122 °C (0.1 Torr); R_f 0.38 (hexano/EtOAc 5:1); ν (líq.) 1191 (C–O); δ_H (300 MHz, CDCl₃): 1.17 (3H, t, J = 7.0 Hz, CH₃), 1.58, 1.80 [2H y 4H, 2m, (CH₂)₃C], 3.53 (4H, m, CH₂CH₃ y CH₂Cl), 3.95, 4.09 (2H y 2H, 2m, OCH₂CH₂O); δ_C (75 MHz, CDCl₃): 15.2 (CH₃), 21.2, 32.3, 34.6 [(CH₂)₃C], 44.8 (CH₂Cl), 57.3 (CH₂CH₃), 64.9 (2C, OCH₂CH₂O), 122.4 (C); m/z 165 (M⁺+2–OEt, 19%), 163 (M⁺–OEt, 51), 117 (27), 99 (100), 89 (35), 55 (85).

5. Litiación del ortoéster 7b. Preparación de las δ -lactonas 8

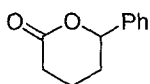
Sobre una suspensión de litio (84 mg, 12 mmol) y DTBB (53 mg, 5% molar) en THF seco (10 mL) a –78 °C y en atmósfera inerte, se adicionó lentamente (aprox. 2 h) una disolución del ortoéster **7b** (2 mmol) y el electrófilo (2.2 mmol) en THF seco (3 mL). Tras 30 min de reacción, esta se hidrolizó con disolución de tampón fosfato (pH ~ 7, 10 mL) y se dejó subir la temperatura del baño hasta temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con AcOEt (3×10 mL) y la reunión de fases orgánicas 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. El crudo se trató con una mezcla de DME/KHSO₄ (sat.) 5:1 (12 mL) a 0 °C durante 20 min. Se adicionó entonces LiOH hasta pH básico, dejándose agitar a temperatura ambiente durante 2 h más. La fase acuosa se acidificó con HCl 3M y se extrajo con Et₂O (3×15 mL). La fase orgánica final se lavó con H₂O (10 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se disolvió en benceno (10 mL) y se agitó con una cantidad catalítica de PTSA (10 mg) a reflujo durante 2 h. Se adicionó K₂CO₃ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Las δ -lactonas **8** se obtuvieron puras tras cromatografía en columna (sílice, hexano/EtOAc).



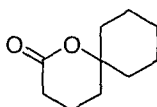
Capítulu I



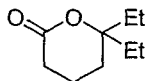
[8a] 6-*tert*-Butiltetrahidro-2H-piran-2-ona:¹¹⁸ Aceite amarillo; t_r 8.88; R_f 0.29 (hexano/EtOAc 2:1); ν (líq.) 1732 (C=O), 1242 (C-O); δ_H (300 MHz, CDCl₃): 0.97 [9H, s, C(CH₃)₃], 1.41–1.59, 1.75–1.86, 1.88–1.99, 2.31–2.47, 2.56–2.66 (1H, 1H, 2H, 1H y 1H, 5m, 3×CH₂), 3.93–3.98 (1H, dd, J = 11.8, 2.7 Hz, CH); δ_C (75 MHz, CDCl₃): 18.5, 22.4, 29.3 (3C, 3×CH₂), 25.3 [3C, C(CH₃)₃], 34.1 [C(CH₃)₃], 88.0 (CH), 172.5 (CO₂); m/z 156 (M⁺, 0.4%), 100 (51), 99 (100), 71 (51), 57 (45), 55 (29).



[8b] 6-Feniltetrahidro-2H-piran-2-ona:¹¹⁸ Aceite amarillo; t_r 12.44; R_f 0.27 (hexano/EtOAc 2:1); ν (líq.) 3064, 3034, 1456 (C=CH), 1731 (C=O), 1241 (C-O); δ_H (300 MHz, CDCl₃): 1.79–2.04, 2.12–2.21 (3H y 1H, 2m, 2×CH₂), 2.51–2.76 (2H, m, CH₂CO₂), 5.33–5.37 (1H, dd, J = 10.4, 3.4 Hz, CH), 7.36 (5H, s, ArH); δ_C (75 MHz, CDCl₃): 18.5, 29.4, 30.4 (3×CH₂), 81.6 (CH), 125.6, 128.2, 128.5, 139.6 (6C, ArC), 171.3 (CO₂); m/z 176 (M⁺, 21%), 105 (51), 104 (100), 78 (16), 77 (26), 70 (40).



[8c] 1-Oxaespiro[5.5]undecan-2-ona:¹¹⁹ Aceite amarillo; t_r 11.05; R_f 0.32 (hexano/EtOAc 2:1); ν (líq.) 1731 (C=O), 1241 (C-O); δ_H (300 MHz, CDCl₃): 1.33–1.91 (14H, m, 7×CH₂), 2.50 (2H, t, J = 6.9 Hz, CH₂CO₂); δ_C (75 MHz, CDCl₃): 15.8, 21.4, 25.1, 29.3, 32.2, 37.1 (8C, 8×CH₂), 82.9 (C), 171.2 (CO₂); m/z 168 (M⁺, 22%), 126 (17), 125 (54), 112 (54), 98 (30), 97 (79), 96 (17), 84 (37), 83 (62), 81 (47), 79 (16), 70 (28), 67 (28), 55 (100).



[8d] 6,6-Diethyltetrahidro-2H-piran-2-ona:¹¹⁹ Aceite amarillo; t_r 9.36; R_f 0.31 (hexano/EtOAc 2:1); ν (líq.) 1731 (C=O), 1252 (C-O); δ_H (300 MHz, CDCl₃): 0.91 (6H, t, J = 7.4 Hz, 2×CH₃), 1.60–1.78, 1.80–1.89 (6H y 2H, 2m, 4×CH₂), 2.48 (2H, t, J = 6.9 Hz, CH₂CO₂); δ_C (75 MHz, CDCl₃): 7.7 (2C, 2×CH₃), 16.4, 28.8, 29.5, 30.7 (5C, 5×CH₂), 86.8 (C), 171.7 (CO₂); m/z 156 (M⁺, 0.3%), 127 (100), 99 (84), 69 (19), 57 (83), 55 (37).

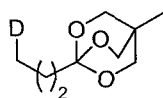
¹¹⁸ Hsu, J.-L.; Chen, C.-T.; Fang, J.-M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1989–1991.

¹¹⁹ Ramón, D. J.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3825–3831.

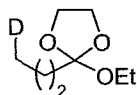
 Parte experimental

6. Litiación y deuterólisis de los ortoésteres **3b** y **7b**

Sobre una suspensión de litio (84 mg, 12 mmol) y DTBB (5% molar, 53 mg) en THF seco (10 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y en atmósfera inerte, se adicionó lentamente (aprox. 2 h) una disolución del ortoéster **3b** o **7b** (2 mmol) en THF seco (3 mL). Tras 30 min de reacción, esta se hidrolizó con D_2O (0.2 mL) y se dejó agitar mientras el baño alcanzaba temperatura ambiente. Se procedió entonces a la hidrólisis con disolución de tampón fosfato (pH ~ 7 , 10 mL) y la mezcla resultante se extrajo con AcOEt (3×10 mL). La reunión de fases orgánicas 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 los disolventes a presión reducida. Los ortoésteres **10** y **12** se obtuvieron puros tras cromatografía en columna (sílice, hexano/EtOAc).



[10] 1-(3-Deuteropropil)-4-metil-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octano: Aceite incoloro; t_r 6.28; R_f 0.30 (hexano/EtOAc 5:1); ν (líq.) 1148, 1047 (C–O); δ_H (300 MHz, CDCl_3): 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 (75 MHz, CDCl_3): 13.7 (t, $J_{\text{CD}} = 19.2$ Hz, 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 ($\text{M}^+ - 1$, 0.3%), 72 (100), 71 (21), 55 (20), 44 (73), 43 (27), 42 (21).



[12] 2-(3-Deuteropropil)-2-etoxi-1,3-dioxolano: Aceite incoloro; t_r 6.20; R_f 0.29 (hexano/EtOAc 2:1); ν (líq.) 1148, 1047 (C–O); δ_H (300 MHz, CDCl_3): 0.92 (2H, m, CH_2D), 1.18 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 1.46 (2H, m, CH_2C), 1.79 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 3.54 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, CH_2CH_3), 3.96, 4.10 (2H y 2H, 2m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); δ_C (75 MHz, CDCl_3): 13.6 (t, $J_{\text{CD}} = 19.2$ Hz, CH_2D), 15.2 (CH_3), 17.0, 37.3 (2C, CH_2CH_2), 57.3 (CH_2CH_3), 64.8 (2C, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 122.6 (C); m/z 161 (M^+ , 0.02%), 117 (42), 116 (100), 115 (63), 99 (36), 89 (73), 87 (10), 72 (34), 71 (18), 55 (43).



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Parte experimental del Capítulo II

1. Preparación del 2-deutero-*N*-metilimidazol (15)

Se añadió el *N*-metilimidazol (13) (403 μ L, 5 mmol) sobre una suspensión de litio (105 mg, 15 mmol) en THF seco (10 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 45 min (permitiendo que la reacción alcanzara temperatura ambiente). Se adicionó entonces D₂O (0.5 mL) y, posteriormente, la mezcla se hidrolizó con H₂O (5 mL) y se extrajo con Et₂O (3×15 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con MgSO₄ anhidro, se filtraron y los disolventes se evaporaron a presión reducida. El producto 15 se obtuvo con un 75% de rendimiento (87% de incorporación de deuterio).

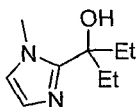


[15] 2-Deutero-*N*-metilimidazol: δ_{H} (300 MHz, CDCl₃): 3.65 (3H, s, CH₃N), 6.86, 7.01 (1H y 1H, 2s, NCHCHN); δ_{C} (75 MHz, CDCl₃): 32.7 (CH₃N), 119.6, 128.7 (NCHCHN), 137.0 (t, $J_{\text{CD}} = 31.3$ Hz, CD); m/z 84 ($M^+ + 1$, 9%), 83 (100), 82 (32), 55 (14), 54 (13).

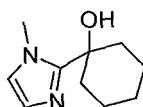
2. Procedimiento general para la síntesis de los 2-(hidroxialquil)-imidazoles 16

Se añadió el *N*-metilimidazol (13) (403 μ L, 5 mmol) sobre una suspensión verde de litio en polvo (105 mg, 15 mmol) e isopreno (101 μ L, 1 mmol) en THF seco (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 45 min y entonces se adicionó el correspondiente compuesto carbonílico (5.5 mmol). Después de 45 min la mezcla de reacción se hidrolizó con H₂O (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3×15 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con MgSO₄ anhidro, se filtraron y los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por recristalización (EtOAc/*n*-pentano) para obtener los compuestos 16 o por cromatografía en columna (sílice, hexano/EtOAc) (16h).

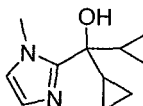
Capítulo II



[16a] 3-(1-Metil-1*H*-imidazol-2-il)pentan-3-ol: Sólido blanco; p.f. 114–116 °C; t_r 10.00; R_f 0.36 (EtOAc/MeOH 8:1); ν (KBr) 3640–3011 (OH); δ_H (300 MHz, CDCl₃): 0.78 (6H, t, J = 7.4 Hz, 2×CH₃CH₂), 1.86–1.95 (4H, m, 2×CH₂), 3.74 (3H, s, CH₃N), 3.80 (1H, s ancho, OH), 6.81, 6.89 (1H y 1H, 2s, NCHCHN); δ_C (75 MHz, CDCl₃): 7.8 (2C, 2×CH₃CH₂), 32.6 (2C, 2×CH₂), 34.5 (CH₃N), 75.6 (COH), 122.9, 125.5 (NCHCHN), 150.2 (NCN); m/z 168 (M⁺, 5%), 140 (10), 139 (100), 83 (58). EMAR calculado para C₉H₁₆N₂O 168.1263, encontrado 168.1266.



[16b] 1-(1-Metil-1*H*-imidazol-2-il)ciclohexanol:¹⁰² Sólido blanco; p.f. 165–166 °C; t_r 12.70; R_f 0.37 (EtOAc/MeOH 8:1); ν (KBr) 3720–2993 (OH); δ_H (300 MHz, CDCl₃): 1.26–1.36, 1.59–1.79, 1.92–1.95 (1H, 5H y 4H, 3m, 5×CH₂), 3.86 (3H, s, CH₃N), 3.94 (1H, s, OH), 6.79, 6.80 (1H y 1H, 2s, NCHCHN); δ_C (75 MHz, CDCl₃): 21.3, 25.2, 36.2 (5C, 5×CH₂), 34.7 (CH₃N), 70.8 (COH), 122.6, 125.0 (NCHCHN), 152.1 (NCN); m/z 181 (M⁺+1, 7%), 180 (30), 163 (52), 162 (16), 161 (11), 151 (22), 138 (29), 137 (100), 135 (10), 133 (11), 126 (11), 125 (55), 124 (11), 123 (17), 110 (22), 109 (67), 96 (60), 95 (15), 83 (40), 82 (24), 81 (22), 55 (11).

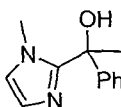


[16c] Diciclopropil(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metanol: Sólido blanco; p.f. 102–103 °C; t_r 12.42; R_f 0.43 (EtOAc/MeOH 8:1); ν (KBr) 3690–3039 (OH); δ_H (300 MHz, CDCl₃): 0.28–0.42, 0.46–0.55, 0.66–0.74, 1.25–1.34 (4H, 2H, 2H y 2H, 4m, 4×CH₂ y 2×CH del anillo de ciclopropilo), 3.85 (3H, s, CH₃N), 6.82, 6.85 (1H y 1H, 2s, NCHCHN); δ_C (75 MHz, CDCl₃): 0.01, 1.6 (4C, 4×CH₂), 18.7 (2C, 2×CH del anillo de ciclopropilo), 34.8 (CH₃N), 70.8 (COH), 123.0, 125.1 (NCHCHN), 152.4 (NCN); m/z 192 (M⁺, 8%), 177 (19), 175 (10), 163 (24), 152 (10), 151 (100), 149 (37), 136 (13), 135 (32), 123 (23), 121 (17), 109 (54), 96 (23), 95 (11), 83 (46), 82 (10), 81 (10), 69 (13). EMAR (DIP) calculado para C₁₁H₁₆N₂O 192.1263, encontrado 192.1262.

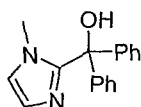
¹⁰² Ohta, S.; Matsukawa, M.; Ohashi, N.; Nagayama, K. *Synthesis* **1990**, 78–81.



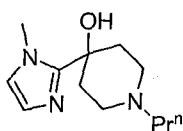
Parte experimental



[16d] 1-(1-Metil-1*H*-imidazol-2-il)-1-feniletanol.¹⁰² Sólido amarillo pálido; p.f. 164–165 °C; t_r 13.44; R_f 0.57 (EtOAc/MeOH 8:1); ν (KBr) 3635–3014 (OH); δ_H (300 MHz, CDCl₃): 1.93 (3H, s, CH₃C), 3.04 (1H, s ancho, OH), 3.29 (3H, s, CH₃N), 6.78, 6.87 (1H y 1H, 2s, NCHCHN), 7.20–7.33 (5H, m, ArH); δ_C (75 MHz, CDCl₃): 31.6, 34.1 (2×CH₃), 72.9 (COH), 122.7, 124.6, 125.3, 126.9, 128.2 (7C, ArCH y NCHCHN), 145.5 (ArC), 151.1 (NCN); m/z 203 (M⁺+1, 12%), 202 (89), 201 (45), 188 (13), 187 (100), 185 (17), 184 (13), 183 (26), 125 (35), 111 (12), 109 (41), 105 (36), 83 (27), 77 (29).



[16e] (1-Metil-1*H*-imidazol-2-il)difenilmetanol.⁷⁰ Sólido blanco; p.f. 191–192 °C; t_r 17.08; R_f 0.74 (EtOAc/MeOH 8:1); ν (KBr) 3629–2836 (OH); δ_H (300 MHz, CDCl₃): 2.87 (1H, s ancho, OH), 3.30 (3H, s, CH₃N), 6.85, 6.90 (1H y 1H, 2s, NCHCHN), 7.25–7.35 (10H, m, ArH); δ_C (75 MHz, CDCl₃): 34.8 (CH₃N), 78.3 (COH), 123.1, 125.8, 127.2, 127.5, 128.0 (12C, ArCH y NCHCHN), 144.3 (2C, ArC), 150.5 (NCN); m/z 249 (M⁺-Me, 8%), 248 (49), 247 (100), 165 (22), 157 (19). EMAR (DIP) calculado para C₁₇H₁₆N₂O 264.1263, encontrado 264.1240.

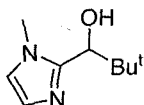


[16f] 4-(1-Metil-1*H*-imidazol-2-il)-1-propilpiperidin-4-ol: Sólido amarillo pálido; p.f. 149–151 °C; t_r 14.78; R_f 0.27 (MeOH); ν (KBr) 3640–3006 (OH); δ_H (300 MHz, CDCl₃): 0.90 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, CH₃CH₂), 1.45–1.57, 1.73–1.78, 2.03–2.12, 2.28–2.33, 2.40–2.47, 2.59–2.62 (2H, 2H, 2H, 2H, 2H y 2H, 6m, 6×CH₂), 3.85 (3H, s, CH₃N), 5.08 (1H, s ancho, OH), 6.60, 6.71 (1H y 1H, 2s, NCHCHN); δ_C (75 MHz, CDCl₃): 12.0 (CH₂CH₃), 34.6 (CH₃N), 20.1, 35.7, 49.1, 60.6 (6C, 6×CH₂), 68.6 (COH), 122.5, 125.4 (NCHCHN), 151.4 (NCN); m/z 223 (M⁺, 5%), 206 (19), 205 (100), 204 (23), 194 (26), 176 (13), 162 (11), 137 (31), 135 (12), 125 (76), 112 (13), 109 (12), 100 (31), 95 (16), 86 (11), 84 (32), 83 (36), 82 (17). EMAR calculado para C₁₂H₂₁N₃O 223.1685, encontrado 223.1668.

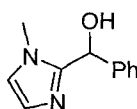
⁷⁰ Shirley, D. A.; Alley, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 4922–4927.

¹⁰² Ohta, S.; Matsukawa, M.; Ohashi, N.; Nagayama, K. *Synthesis* **1990**, 78–81.

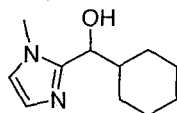
Capítulo II



[16g] 2,2-Dimetil-1-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)propan-1-ol:¹²⁰ Sólido blanco; p.f. 83–85 °C; t_r 10.69; R_f 0.37 (EtOAc/MeOH 8:1); ν (KBr) 3705–3011 (OH); δ_H (300 MHz, CDCl₃): 0.97 [9H, s, C(CH₃)₃], 3.67 (3H, s, CH₃N), 4.22 (1H, s ancho, OH), 4.39 (1H, s, CHOH), 6.77, 6.92 (1H y 1H, 2s, NCHCHN); δ_C (75 MHz, CDCl₃): 25.8 [3C, C(CH₃)₃], 33.5 (CH₃N), 37.1 [C(CH₃)₃], 74.0 (CHOH), 120.8, 126.7 (NCHCHN), 148.8 (NCN); m/z 168 (M⁺, 4%), 112 (45), 111 (100), 83 (10).



[16h] (1-Metil-1*H*-imidazol-2-il)fenilmetanol:¹²¹ Sólido ámbar; p.f. 109–110 °C; t_r 13.93; R_f 0.49 (EtOAc/MeOH 8:1); ν (KBr) 3601–2968 (OH); δ_H (300 MHz, CDCl₃): 3.33 (3H, s, CH₃N), 5.94 (1H, s, CHOH), 6.59, 6.68 (1H y 1H, 2s, NCHCHN), 7.15–7.32 (5H, m, ArH), 8.03 (1H, s ancho, OH); δ_C (75 MHz, CDCl₃): 33.0 (CH₃N), 68.4 (CHOH), 121.8, 125.5, 125.6, 126.8, 127.9 (7C, ArCH y NCHCHN), 141.0 (ArC), 149.1 (NCN); m/z 189 (M⁺+1, 13%), 188 (100), 187 (56), 171 (20), 170 (11), 169 (17), 111 (48), 109 (10), 105 (16), 97 (32), 83 (23), 82 (14), 81 (13), 79 (13), 77 (32).



[16i] Ciclohexil(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metanol:¹²² Sólido amarillo pálido; p.f. 110–111 °C; t_r 14.15; R_f 0.46 (EtOAc/MeOH 8:1); ν (KBr) 3690–2994 (OH); δ_H (300 MHz, CDCl₃): 0.86–1.29, 1.63–1.66, 1.75–1.87, 2.08–2.13 (6H, 2H, 2H y 1H, 4m, 5×CH₂ y CH del anillo de ciclohexilo), 3.68 (3H, s, CH₃N), 4.35 (1H, d, J = 8.4 Hz, CHOH), 4.85 (1H, s ancho, OH), 6.76, 6.87 (1H y 1H, 2s, NCHCHN); δ_C (75 MHz, CDCl₃): 25.7, 25.9, 26.3, 29.2, 29.3 (5×CH₂), 33.0, 43.3 (CH del anillo de ciclohexilo y CH₃N), 71.4 (CHOH), 121.0, 126.5 (NCHCHN), 149.6 (NCN); m/z 194 (M⁺, 3%), 112 (78), 111 (100), 83 (11).

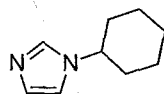
¹²⁰ (a) Ohta, S.; Yamamoto, T.; Kawasaki, I.; Yamashita, M.; Nagashima, Y.; Yoshikawa, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 821–825. (b) Kawasaki, I.; Osaki, T.; Tsunoda, K.; Watanabe, E.; Matsuyama, M.; Sanai, A.; Khadeer, A.; Yamashita, M.; Ohta, S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6639–6648.

¹²¹ Yijun, D.; Hlasta, D. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 189–192.

¹²² Ohta, S.; Hayakawa, S.; Nishimura, K.; Okamoto, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3521–3524.

3. Preparación del 1-ciclohexil-1*H*-imidazol (17)

Se preparó una disolución de ciclohexilamina (3.47 mL, 30 mmol) y amoníaco ac. 25% (2.24 mL, 30 mmol) en CH₃OH (10 mL) y, por otro lado, una disolución de glioxal (trímero dihidrato, 2.10 g, 30 mmol) y formaldehído ac. 36% (2.32 mL, 30 mmol) en CH₃OH (10 mL) y H₂O (10 mL). Las dos disoluciones se adicionaron simultánea y lentamente (30 min) sobre un matraz de fondo redondo con CH₃OH (20 mL) y previamente calentado a 50 °C. Tras finalizar la adición, se calentó hasta 75 °C, dejando agitar a esta misma temperatura durante 3 h. Tras dejar enfriar la mezcla de reacción, se adicionó Et₂O y H₂O hasta observarse separación de fases y, a continuación, la fase acuosa se extrajo con Et₂O (3×30 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminaron los disolventes a presión reducida. El *N*-ciclohexilimidazol **17** se obtuvo puro tras cromatografía en columna (sílice, EtOAc).



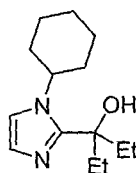
[17] 1-Ciclohexil-1*H*-imidazol:¹²³ Aceite amarillo; t_r 11.98; R_f 0.15 (EtOAc); ν (líq.) 3110 (C=CH); δ_H (300 MHz, CDCl₃): 1.20–1.31, 1.34–1.48, 1.55–1.64, 1.67–1.76, 1.87–1.91, 2.07–2.11 (1H, 2H, 2H, 1H, 2H y 2H, 5m, 5×CH₂), 3.85–3.96 (1H, m, CH del anillo de ciclohexilo), 6.95, 7.03 (1H y 1H, 2s, NCHCHN), 7.53 (1H, s, NCHN); δ_C (75 MHz, CDCl₃): 25.0, 25.1, 34.1 (5C, 5×CH₂), 56.5 (CH del anillo de ciclohexilo), 116.7, 128.5 (NCHCHN), 135.0 (NCHN); m/z 151 (M^+ +1, 12%), 150 (100), 123 (93), 122 (13), 107 (13), 95 (13), 94 (10), 83 (18), 82 (10), 81 (14), 69 (89), 68 (30), 67 (26), 55 (53), 54 (11), 53 (11).

4. Litiación del 1-ciclohexil-1*H*-imidazol (17)

Se añadió una disolución del *N*-ciclohexilimidazol (**17**) (316 mg, 2 mmol) en THF seco (2 mL) sobre una suspensión verde de litio en polvo (42 mg, 6 mmol) e isopreno (40 μ L, 0.4 mmol) en THF seco (3 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1.5 h y entonces se adicionó la 3-pentanona (235 μ L, 2.2 mmol). Después de 45 min la mezcla de reacción se hidrolizó con H₂O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3×10 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con MgSO₄ anhidro, se filtraron y los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por recristalización (EtOAc) para obtener el compuesto **18**.

¹²³ Cuevas-Yañez, E.; Serrano, J. M.; Huerta, G.; Muchowski, J. M.; Cruz-Almanza, R. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9391–9396.

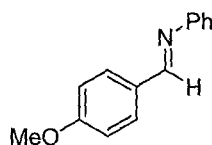
Capítulo II



[18] 3-(1-Ciclohexil-1H-imidazol-2-il)pentan-3-ol: Sólido blanco; p.f. 132–134 °C; R_f 0.24 (EtOAc); ν (KBr) 3637–3005 (OH); δ_H (300 MHz, $CDCl_3$): 0.77 (6H, t, $J = 7.3$ Hz, $2 \times CH_2CH_3$), 1.20–1.47, 1.54–1.67, 1.74–1.78, 1.83–1.97 (3H, 2H, 1H y 8H, 4m, $5 \times CH_2$ y $2 \times CH_2CH_3$), 4.17–4.27 (1H, m, CH del anillo de ciclohexilo), 6.94, 6.97 (1H y 1H, 2s, NCHCHN); δ_C (75 MHz, $CDCl_3$): 8.0 (2C, $2 \times CH_3$), 25.2, 25.9, 33.2, 34.8 (7C, $5 \times CH_2$ del anillo de ciclohexilo y $2 \times CH_2CH_3$), 56.1 (CH del anillo de ciclohexilo), 75.4 (COH), 117.7, 125.9 (NCHCHN), 149.4 (NCN); m/z (DIP) 236 (M^+ , 4%), 207 (51), 149 (11), 125 (100), 69 (18). EMAR (DIP) calculado para $C_{14}H_{24}N_2O$ 236.1889, encontrado 236.1876.

5. Procedimiento general para la síntesis de las iminas 19b–j

Sobre una disolución del compuesto carbonílico (10 mmol) en $CHCl_3$ (30 mL) a temperatura ambiente se añadieron la correspondiente amina (12 mmol) y tamiz molecular (4 Å) (3.7 g). La reacción se siguió por cromatografía de capa fina y, cuando se completó, se adicionó a la mezcla una disolución de K_2CO_3 –NaCl (3×20 mL). Se evaporó el disolvente a presión reducida y, finalmente, las iminas **19** se purificaron por recristalización (EtOAc/*n*-pentano). Las iminas **19b** y **19c** se lavaron cuidadosamente con *n*-pentano frío debido a su solubilidad. La imina **19f** se purificó por destilación.

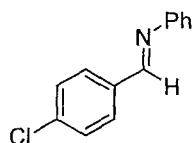


[19b] N-(4-Metoxibenciliden)anilina:¹²⁴ Sólido amarillo pálido; p.f. 55–56 °C; t_r 15.80; R_f 0.42 (hexano/EtOAc 8:1); ν (KBr) 1621 (C=N); δ_H (300 MHz, $CDCl_3$): 3.85 (3H, s, CH_3), 6.97 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, ArH), 7.18–7.22, 7.35–7.40 (3H y 2H, 2m, ArH), 7.84 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, ArH), 8.37 (1H, s, CHN); δ_C (75 MHz, $CDCl_3$): 55.4 (CH_3), 114.1, 120.8, 125.5, 129.1, 130.5 (9C, ArCH), 129.2, 152.2, 162.2 (ArC), 159.7 (CHN); m/z 212 ($M^+ + 1$, 12%), 211 (87), 210 (100), 167 (11), 77 (21).

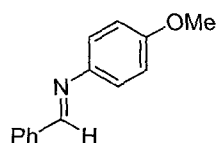
¹²⁴ Ross, N. A.; MacGregor, R. R.; Bartsch, R. A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2035–2041.



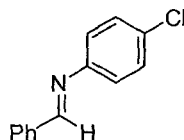
 Parte experimental



[19c] N-(4-Clorobenciliden)anilina:¹²⁴ Sólido amarillo claro; p.f. 60–61 °C; t_r 15.21; R_f 0.61 (hexano/EtOAc 8:1); ν (KBr) 1622 (C=N); δ_H (300 MHz, CDCl₃): 7.19–7.26, 7.37–7.45 (3H y 4H, 2m, ArH), 7.83 (2H, d, J = 8.3 Hz, ArH), 8.41 (1H, s, CHN); δ_C (75 MHz, CDCl₃): 120.8, 126.2, 129.0, 129.2, 129.9 (9C, ArCH), 134.7, 137.3, 151.6 (ArC), 158.8 (CHN); m/z 217 (M^+ +2, 32%), 216 (45), 215 (94), 214 (100), 104 (10), 77 (40), 51 (10).



[19d] N-Benciliden-4-metoxianilina:¹²⁴ Sólido amarillo; p.f. 70–71 °C; t_r 15.74; R_f 0.44 (hexano/EtOAc 8:1); ν (KBr) 1622 (C=N); δ_H (300 MHz, CDCl₃): 3.81 (3H, s, CH₃), 6.92, 7.23 (2H y 2H, 2d, J = 8.9, 8.9 Hz, ArH), 7.44–7.46, 7.86–7.90 (3H y 2H, 2m, ArH), 8.47 (1H, s, CHN); δ_C (75 MHz, CDCl₃): 55.4 (CH₃), 114.3, 122.2, 128.5, 128.7, 131.0 (9C, ArCH), 136.4, 144.9, 158.2 (ArC), 158.3 (CHN); m/z 212 (M^+ +1, 14%), 211 (88), 210 (14), 197 (15), 196 (100), 167 (21).

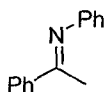


[19e] N-Benciliden-4-cloroanilina:¹²⁴ Sólido amarillo pálido; p.f. 60–61 °C; t_r 15.14; R_f 0.56 (hexano/EtOAc 8:1); ν (KBr) 1626 (C=N); δ_H (300 MHz, CDCl₃): 7.14, 7.35 (2H y 2H, 2d, J = 8.7, 8.6 Hz, ArH), 7.47–7.49, 7.87–7.90 (3H y 2H, 2m, ArH), 8.42 (1H, s, CHN); δ_C (75 MHz, CDCl₃): 122.2, 128.8, 128.9, 129.2, 131.6 (9C, ArCH), 131.4, 135.9, 150.5 (ArC), 160.7 (CHN); m/z 217 (M^+ +2, 33%), 216 (44), 215 (100), 214 (99), 138 (11), 111 (25), 75 (15).

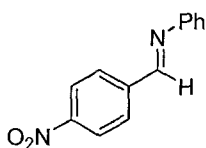
¹²⁴ Ross, N. A.; MacGregor, R. R.; Bartsch, R. A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2035–2041.



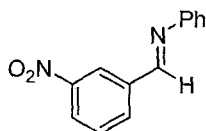
Capítulo II



[19f] N-(1-Feniletílden)anilina:¹²⁴ Aceite ámbar; t_f 14.19; R_f 0.43 (hexano/EtOAc 8:1); ν (líq.) 1638 (C=N); δ_H (300 MHz, CDCl₃): 2.16 (3H, s, CH₃), 6.77 (2H, d, J = 7.3 Hz, ArH), 7.05 (1H, t, J = 7.4 Hz, ArH), 7.31 (2H, t, J = 7.8 Hz, ArH), 7.38–7.40, 7.93–7.96 (3H y 2H, 2m, ArH); δ_C (75 MHz, CDCl₃): 17.1 (CH₃), 119.2, 123.0, 127.0, 128.2, 128.8, 130.3 (10C, ArCH), 139.3, 151.5 (ArC), 165.2 (C=N); m/z 196 (M^+ +1, 8%), 195 (50), 181 (14), 180 (100), 77 (32).



[19g] N-(4-Nitrobenciliden)anilina:¹²⁵ Sólido naranja; p.f. 79–80 °C; t_f 16.97; R_f 0.29 (hexano/EtOAc 8:1); ν (KBr) 1599 (C=N), 1518, 1344 (NO₂); δ_H (300 MHz, CDCl₃): 7.24–7.33, 7.40–7.46 (3H y 2H, 2m, ArH), 8.07, 8.32 (2H y 2H, 2d, J = 8.9, 8.9 Hz, ArH), 8.55 (1H, s, CHN); δ_C (75 MHz, CDCl₃): 120.9, 123.9, 127.0, 129.3, 129.4 (9C, ArCH), 141.5, 149.2, 150.8 (ArC), 157.3 (CHN); m/z 227 (M^+ +1, 15%), 226 (100), 225 (45), 179 (44), 152 (10), 104 (17), 77 (39), 51 (11).



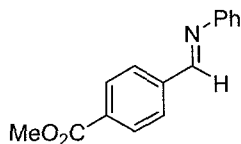
[19h] N-(3-Nitrobenciliden)anilina:¹²⁶ Sólido amarillo; p.f. 63–64 °C; t_f 16.99; R_f 0.31 (hexano/EtOAc 8:1); ν (KBr) 1613 (C=N), 1529, 1350 (NO₂); δ_H (300 MHz, CDCl₃): 7.23–7.31, 7.40–7.45 (3H y 2H, 2m, ArH), 7.65 (1H, t, J = 7.7 Hz, ArH), 8.24, 8.31 (1H y 1H, 2d, J = 7.6, 8.1 Hz, ArH), 8.53, 8.73 (1H y 1H, 2s, ArH y CHN); δ_C (75 MHz, CDCl₃): 120.9, 123.4, 125.5, 126.8, 129.3, 129.7, 134.0 (9C, ArCH), 137.8, 148.6, 150.8 (ArC), 157.1 (CHN); m/z 227 (M^+ +1, 15%), 226 (100), 225 (40), 180 (11), 179 (17), 152 (10), 104 (18), 77 (32).

¹²⁴ Ross, N. A.; MacGregor, R. R.; Bartsch, R. A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2035–2041.

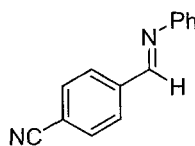
¹²⁵ Vázquez, M. A.; Landa, M.; Reyes, L.; Miranda, R.; Tamariz, J.; Delgado, F. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 2705–2718.

¹²⁶ Hartley, J. H.; Phillips, M. D.; James, T. D. *New J. Chem.* **2002**, *26*, 1228–1237.

Parte experimental



[19i] 4-[(Fenilimino)metil]benzoato de metilo:¹²⁷ Sólido blanco; p.f. 121–123 °C; t_r 16.94; R_f 0.23 (hexano/EtOAc 8:1); ν (KBr) 1618 (C=N); δ_H (300 MHz, CDCl₃): 3.94 (3H, s, CH₃), 7.22–7.28, 7.41 (3H y 2H, 2m, ArH), 7.96, 8.13 (2H y 2H, 2d, J = 8.3, 8.3 Hz, ArH), 8.59 (1H, s, CHN); δ_C (75 MHz, CDCl₃): 52.3 (CH₃), 120.9, 126.5, 128.6, 129.2, 129.9 (9C, ArCH), 132.2, 139.9, 151.4 (ArC), 159.0 (CHN), 166.5 (CO₂); m/z 241 (M^+ +2, 2%), 240 (16), 239 (100), 238 (83), 208 (11), 179 (12), 104 (16), 77 (29).



[19j] 4-[(Fenilimino)metil]benzonitrilo:¹²⁸ Sólido amarillo; p.f. 94–96 °C; t_r 16.18; R_f 0.17 (hexano/EtOAc 8:1); ν (KBr) 1621 (C=N); δ_H (300 MHz, CDCl₃): 7.23–7.31, 7.43 (3H y 2H, 2m, ArH), 7.75, 8.00 (2H y 2H, 2d, J = 8.4, 8.4 Hz, ArH), 8.59 (1H, s, CHN); δ_C (75 MHz, CDCl₃): 114.3, 118.4, 139.9, 150.9 (ArC y CN), 120.9, 126.9, 129.0, 129.2, 132.5 (9C, ArCH), 157.8 (CHN); m/z 208 (M^+ +2, 1%), 207 (15), 206 (100), 205 (90), 104 (19), 77 (39), 51 (10).

6. Procedimiento general para la síntesis de los 2-(aminoalquil)-imidazoles 20a–e

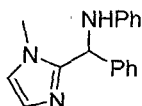
Sobre una suspensión verde de litio en polvo (105 mg, 15 mmol) e isopreno (101 μ L, 1 mmol) en THF seco (7 mL) a temperatura ambiente se añadió el *N*-metilimidazol (**13**) (403 μ L, 5 mmol). La mezcla se agitó durante 45 min y entonces se adicionó una disolución de la correspondiente imina (5.5 mmol) en THF seco (3 mL) (excepto en el caso de las iminas **19c** y **19e**, donde la disolución del organolítico resultante se filtró para eliminar el exceso de litio y se adicionó sobre la disolución de la imina). Después de 45 min de agitación a la misma temperatura, la mezcla de reacción se hidrolizó con H₂O (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3×15 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con MgSO₄ anhidro, se filtraron y los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por recristalización

¹²⁷ Yijima, C.; Tsujimoto, T.; Suda, K.; Yamauchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 2165–2170.

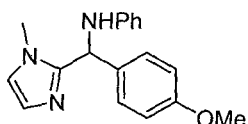
¹²⁸ (a) Neuvonen, K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2151–2160. (b) Neuvonen, H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3141–3148.

 Capítulo II

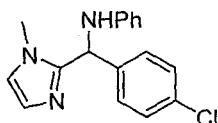
(EtOAc/*n*-pentano) para obtener los compuestos **20** o por cromatografía en columna (sílice, hexano/EtOAc) (**20e**).



[20a] *N*-[(1-Metil-1*H*-imidazol-2-il)(fenil)metil]anilina:¹²⁹ Sólido amarillo claro; p.f. 125–126 °C; t_r 18.51; R_f 0.77 (EtOAc/MeOH 8:1); ν (KBr) 3377 (NH); δ_H (300 MHz, CDCl₃): 3.54 (3H, s, CH₃N), 5.24 (1H, s ancho, NH), 5.61 (1H, s, CHNH), 6.64–6.70, 6.77, 7.00, 7.09–7.14, 7.23–7.25, 7.29–7.34, 7.39–7.42 (3H, 1H, 1H, 2H, 1H, 2H y 2H, 7m, ArH y NCHCHN); δ_C (75 MHz, CDCl₃): 32.9 (CH₃N), 55.1 (CHNH), 113.4, 117.8, 121.5, 127.2, 127.3, 127.7, 128.8, 129.1 (12C, ArCH y NCHCHN), 139.9, 146.5, 147.7 (ArC y NCN); m/z 264 (M⁺+1, 3%), 263 (16), 172 (14), 171 (100).



[20b] *N*-[(4-Metoxifenil)(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metil]anilina: Sólido amarillo claro; p.f. 151–152 °C; t_r 21.27; R_f 0.69 (EtOAc/MeOH 8:1); ν (KBr) 3397 (NH); δ_H (300 MHz, CDCl₃): 3.53, 3.74 (3H y 3H, 2s, 2×CH₃), 5.57 (1H, s, CHNH), 6.63–6.69, 6.77, 6.82–6.85, 6.99, 7.08–7.14, 7.30–7.33 (3H, 1H, 2H, 1H, 2H y 2H, 6m, ArH y NCHCHN); δ_C (75 MHz, CDCl₃): 32.9 (CH₃N), 54.5, 55.2 (CHNH y OCH₃), 113.5, 114.2, 117.7, 121.4, 127.1, 128.5, 129.1 (11C, ArCH y NCHCHN), 131.9, 146.5, 147.9, 159.0 (ArC y NCN); m/z 293 (M⁺, 9%), 202 (15), 201 (100), 186 (12), 170 (14). EMAR calculado para C₁₈H₁₉N₃O 293.1528, encontrado 293.1527.

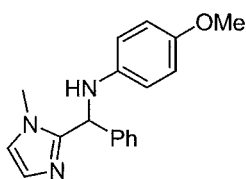


[20c] *N*-[(4-Clorofenil)(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metil]anilina: Sólido amarillo claro; p.f. 129–131 °C; t_r 20.39; R_f 0.88 (EtOAc/MeOH 8:1); ν (KBr) 3393 (NH); δ_H (300 MHz, CDCl₃): 3.57 (3H, s, CH₃N), 5.20 (1H, s ancho, NH), 5.60 (1H, s, CHNH), 6.61–6.64, 6.67–6.72, 6.80, 7.00, 7.10–7.15, 7.25–7.30, 7.34–7.37 (2H, 1H, 1H, 1H, 2H, 2H y 2H, 7m, ArH y NCHCHN); δ_C (75 MHz, CDCl₃): 32.9 (CH₃N), 54.3 (CHNH), 113.5, 118.1, 121.6, 127.4, 128.7, 129.0, 129.2, (11C, ArCH y NCHCHN), 133.5, 138.5, 146.2, 147.3 (ArC y NCN); m/z 299 (M⁺+2, 6%), 298 (4), 297 (19), 207 (33), 206 (14), 205 (100), 170 (61), 155 (14). EMAR calculado para C₁₇H₁₆ClN₃ 297.1033, encontrado 297.1064.

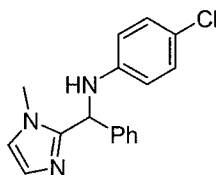
¹²⁹ Yijun, D.; Hlasta, D. J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4017–4020.



Parte experimental



[20d] 4-Metoxi-*N*-[(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)(fenil)metil]anilina: Aceite ámbar; t_r 20.93; R_f 0.76 (EtOAc/MeOH 8:1); ν (líq.) 3690–3169 (NH); δ_H (300 MHz, CDCl₃): 3.43, 3.63 (3H y 3H, 2s, 2×CH₃), 4.95 (1H, s ancho, NH), 5.53 (1H, s, CHNH), 6.58–6.61, 6.67–6.71, 6.96, 7.16–7.22, 7.25–7.30, 7.36–7.38 (2H, 3H, 1H, 1H, 2H y 2H, 6m, ArH y NCHCHN); δ_C (75 MHz, CDCl₃): 32.6 (CH₃N), 55.4, 55.9 (CHNH y OCH₃), 114.5, 114.8, 121.3, 127.0, 127.2, 127.4, 128.5 (11C, ArCH y NCHCHN), 139.9, 140.6, 147.6, 152.1 (ArC y NCN); m/z 294 (M⁺+1, 4%), 293 (20), 172 (13), 171 (100). EMAR calculado para C₁₈H₁₉N₃O 293.1528, encontrado 293.1544.



[20e] 4-Cloro-*N*-[(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)(fenil)metil]anilina: Aceite amarillo; t_r 21.13; R_f 0.82 (EtOAc/MeOH 8:1); ν (líq.) 3690–3179 (NH); δ_H (300 MHz, CDCl₃): 3.48 (3H, s, CH₃N), 5.42 (1H, s ancho, NH), 5.53 (1H, s, CHNH), 6.54–6.57, 6.75, 6.97–6.98, 7.01–7.04, 7.20–7.24, 7.27–7.32, 7.36–7.39 (2H, 1H, 1H, 2H, 1H, 2H y 2H, 7m, ArH y NCHCHN); δ_C (75 MHz, CDCl₃): 32.8 (CH₃N), 55.1 (CHNH), 114.5, 121.6, 127.1, 127.3, 127.8, 128.8, 129.0, (11C, ArCH y NCHCHN), 122.2, 139.4, 145.0, 147.2 (ArC y NCN); m/z 299 (M⁺+2, 4%), 298 (2), 297 (12), 172 (13), 171 (100). EMAR calculado para C₁₇H₁₆ClN₃ 297.1033, encontrado 297.1026.

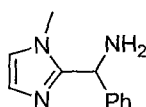
7. Procedimiento general para la síntesis de los 2-(aminoalquil)-imidazoles 22

Se añadió una disolución 1.6 M de *n*-butil-litio en hexano (1.6 mL, 2.6 mmol) sobre una disolución de hexametildisilazano de litio (530 μ L, 2.5 mmol) en THF seco (1.0 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 5 min a la misma temperatura y, entonces, se adicionó gota a gota sobre una disolución del correspondiente aldehído (2.2 mmol) en THF seco (1.0 mL) a 0 °C, continuándose con la agitación a esa temperatura durante 30 min más. La disolución de la *N*-trimetilsililimina resultante se utilizó en la síntesis de los 2-(aminoalquil)imidazoles **22a** y **22b**.

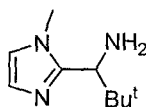
Se añadió el *N*-metilimidazol (**13**) (161 μ L, 2 mmol) sobre una suspensión verde de litio en polvo (42 mg, 6 mmol) e isopreno (40 μ L, 0.4 mmol) en THF seco (4 mL) a temperatura

Capítulo II

ambiente. La mezcla se agitó durante 45 min, tras los que se filtró el exceso de litio en atmósfera de argón. La mezcla resultante se adicionó gota a gota sobre una disolución de la correspondiente *N*-trimetilsililimina (utilizando la síntesis descrita anteriormente) en THF seco a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente, se hidrolizó con HCl 3 M (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3×20 mL). La fase acuosa se basificó con NaOH 2.5 M (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3×25 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con MgSO₄ anhidro, se filtraron y los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, EtOAc/MeOH) (**22a**) o por destilación de las impurezas (T = 50 °C, 0.1 Torr) (**22b**).



[22a] (1-Metil-1H-imidazol-2-il)(fenil)metilamina: Aceite amarillo; t_r 13.90; R_f 0.47 (EtOAc/MeOH 1:1); ν (líq.) 3710–2960 (NH₂); δ_H (300 MHz, CDCl₃): 2.61 (2H, s, NH₂), 3.38 (3H, s, CH₃N), 5.17 (1H, s, CHNH₂), 6.79, 7.00 (1H y 1H, 2s, NCHCHN), 7.22–7.35 (5H, m, ArH); δ_C (75 MHz, CDCl₃): 32.6 (CH₃N), 53.3 (CHNH₂), 121.4, 126.7, 126.8, 127.5, 128.8 (7C, ArCH y NCHCHN), 142.5, 149.5 (ArC y NCN); m/z 188 (M⁺+1, 13%), 187 (100), 186 (22), 172 (20), 170 (10), 169 (14), 110 (49), 106 (13), 83 (23), 77 (13). EMAR calculado para C₁₁H₁₃N₃ 187.1109, encontrado 187.1113.



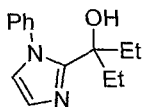
[22b] 2,2-Dimetil-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-amina: Aceite amarillo; t_r 11.18; R_f 0.56 (EtOAc/MeOH 1:1); ν (líq.) 3720–3029 (NH₂); δ_H (300 MHz, CDCl₃): 0.98 [9H, s, C(CH₃)₃], 2.03 (2H, s ancho, NH₂), 3.63 (3H, s, CH₃N), 3.68 (1H, s, CHNH₂), 6.77, 6.98 (1H y 1H, 2s, NCHCHN); δ_C (75 MHz, CDCl₃): 26.2 [3C, C(CH₃)₃], 33.0 (CH₃N), 36.5 [C(CH₃)₃], 56.0 (CHNH₂), 120.0, 126.9 (NCHCHN), 150.1 (NCN); m/z 167 (M⁺, 1%), 110 (100), 83 (13). EMAR calculado para C₉H₁₇N₃ 167.1422, encontrado 167.1424.

8. Procedimiento general para la síntesis de los 1-fenilimidazoles 2-sustituidos **28**

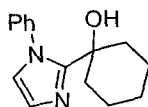
Se añadió el *N*-fenilimidazol (**26**) (130 μ L, 1 mmol) sobre una suspensión verde de litio en polvo (21 mg, 3mmol) e isopreno (202 μ L, 2 mmol) en THF seco (3 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h y entonces se adicionó el correspondiente electrófilo (1.1 mmol). Después de 45 min la mezcla de reacción se hidrolizó con H₂O (5 mL) y se extrajo con EtOAc (3×10 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con MgSO₄ anhidro, se filtraron y los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, hexano/EtOAc) para obtener los compuestos **28**.



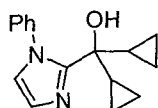
 Parte experimental



[28a] 3-(1-Fenil-1*H*-imidazol-2-il)pentan-3-ol: Sólido incoloro; p.f. 91–93 °C; t_r 13.70; R_f 0.32 (hexano/EtOAc 1:1); ν (KBr) 3638–3013 (OH); δ_H (300 MHz, $CDCl_3$): 0.75 (6H, t, $J = 7.3$ Hz, $2 \times CH_3$), 1.40–1.67 (4H, m, $2 \times CH_2$), 4.37 (1H, s ancho, OH), 6.94, 7.03 (1H y 1H, 2s, NCHCHN), 7.29–7.32, 7.43–7.50 (2H y 3H, 2m, ArH); δ_C (75 MHz, $CDCl_3$): 7.9 (2C, $2 \times CH_3$), 33.4 (2C, $2 \times CH_2$), 75.8 (COH), 124.2, 125.6, 127.2, 129.0, 129.3 (7C, ArCH y NCHCHN), 138.5 (ArC), 151.3 (NCN); m/z 230 (M^+ , 0.5%), 202 (15), 201 (100), 197 (11), 145 (52), 117 (10), 77 (10). EMAR calculado para $C_{14}H_{18}N_2O$ 230.1419, encontrado 230.1382.

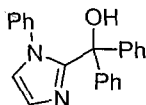


[28b] 1-(1-Fenil-1*H*-imidazol-2-il)ciclohexanol: Sólido incoloro; p.f. 114–116 °C; t_r 15.31; R_f 0.19 (hexano/EtOAc 1:1); ν (KBr) 3735–3000 (OH); δ_H (300 MHz, $CDCl_3$): 1.06–1.23, 1.43–1.88 (1H y 9H, 2m, $5 \times CH_2$), 2.66 (1H, s ancho, OH), 6.91, 7.03 (1H y 1H, 2s, NCHCHN), 7.37–7.48 (5H, m, ArH); δ_C (75 MHz, $CDCl_3$): 21.8, 25.2, 37.4 (5C, $5 \times CH_2$), 71.9 (COH), 124.0, 126.1, 127.7, 128.9, 129.0 (7C, ArCH y NCHCHN), 139.4 (ArC), 152.8 (NCN); m/z 243 ($M^+ + 1$, 4%), 242 (22), 225 (14), 224 (15), 223 (19), 213 (18), 200 (27), 199 (100), 195 (11), 187 (27), 185 (25), 172 (13), 171 (52), 158 (34), 157 (19), 145 (34), 144 (13), 117 (23), 91 (13), 90 (10), 77 (21). EMAR calculado para $C_{15}H_{18}N_2O$ 242.1419, encontrado 242.1435.

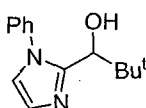


[28c] Diciclopropil(1-fenil-1*H*-imidazol-2-il)metanol: Sólido incoloro; p.f. 128–130 °C; R_f 0.44 (hexano/EtOAc 1:1); ν (KBr) 3685–3042 (OH); δ_H (400 MHz, $CDCl_3$): 0.10–0.26, 0.31–0.37, 0.50–0.56, 0.79–0.86 (4H, 2H, 2H y 2H, 4m, $4 \times CH_2$ y $2 \times CH$ del anillo de ciclopropilo), 4.09 (1H, s ancho, OH), 6.94, 6.98 (1H y 1H, 2s, NCHCHN), 7.40–7.48 (5H, m, ArH); δ_C (75 MHz, $CDCl_3$): -0.3, 1.6 (4C, $4 \times CH_2$), 19.5 (2C, $2 \times CH$ del anillo de ciclopropilo), 70.0 (COH), 124.2, 125.1, 128.1, 128.8, 129.2 (7C, ArCH y NCHCHN), 138.8 (ArC), 154.4 (NCN); m/z (DIP) 254 (M^+ , 3%), 225 (10), 218 (17), 214 (15), 213 (100), 211 (15), 197 (19), 185 (11), 171 (19), 157 (10), 145 (38), 144 (17), 117 (15), 77 (14), 70 (13), 69 (20), 57 (10), 44 (15), 41 (14). EMAR (DIP) calculado para $C_{16}H_{18}N_2O$ 254.1419, encontrado 254.1438.

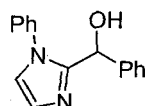
Capítulo II



[28d] Difeníl(1-feníl-1*H*-imidazol-2-il)metanol:⁷⁰ Aceite denso incoloro; R_f 0.42 (hexano/EtOAc 1:1); ν (líq.) 3625–2840 (OH); δ_H (300 MHz, $CDCl_3$): 4.24 (1H, s, OH), 6.77–6.80, 6.95–6.96, 7.05–7.22 (2H, 1H y 14H, respectivamente, 3m, NCHCHN y ArH); δ_C (75 MHz, $CDCl_3$): 79.0 (COH), 124.2, 126.4, 127.2, 127.5, 127.7, 127.9, 128.2, 128.5 (17C, ArCH y NCHCHN), 138.3, 144.6 (3C, ArC), 151.4 (NCN); m/z (DIP) 328 ($M^+ + 2$, 3%), 327 (22), 326 (100), 325 (46), 307 (11), 250 (10), 249 (56), 182 (10), 144 (11), 105 (46), 77 (37). EMAR (DIP) calculado para $C_{22}H_{18}N_2O$ 326.1419, encontrado 326.1440.



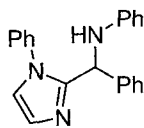
[28e] 2,2-Dimetil-1-(1-feníl-1*H*-imidazol-2-il)propan-1-ol: Sólido incoloro; p.f. 93–95 °C; t_f 14.71; R_f 0.22 (hexano/EtOAc 1:1); ν (KBr) 3700–3020 (OH); δ_H (300 MHz, $CDCl_3$): 0.83 [9H, s, $C(CH_3)_3$], 3.39 (1H, s ancho, OH), 4.37 (1H, s, CHOH), 6.99, 7.13 (1H y 1H, 2s, NCHCHN), 7.31–7.33, 7.43–7.51 (2H y 3H, 2m, ArH); δ_C (75 MHz, $CDCl_3$): 25.6 [3C, $C(CH_3)_3$], 36.9 [$C(CH_3)_3$], 72.8 (CHOH), 121.0, 126.4, 127.6, 128.5, 129.5 (7C, ArCH y NCHCHN), 137.6 (ArC), 148.9 (NCN); m/z 230 (M^+ , 3%), 174 (25), 173 (100), 145 (12). EMAR calculado para $C_{14}H_{18}N_2O$ 230.1419, encontrado 230.1401.



[28f] Fenil(1-feníl-1*H*-imidazol-2-il)metanol: Aceite amarillo; R_f 0.13 (hexano/EtOAc 1:1); ν (líq.) 3675–2968 (OH); δ_H (400 MHz, $CDCl_3$): 4.72 (1H, s ancho, OH), 5.71 (1H, s, CHOH), 7.00, 7.10–7.14, 7.19–7.21, 7.33–7.38 (1H, 5H, 3H y 3H, respectivamente, s y 3m, respectivamente, NCHCHN y ArH); δ_C (100 MHz, $CDCl_3$): 68.8 (CHOH), 121.8, 126.2, 126.9, 127.6, 127.7, 128.3, 128.6, 129.3 (12C, ArCH y NCHCHN), 137.0, 141.3 (ArC), 149.3 (NCN); m/z (DIP) 252 ($M^+ + 2$, 2%), 251 (16), 250 (100), 249 (71), 233 (18), 232 (13), 231 (24), 173 (45), 167 (35), 157 (23), 145 (20), 144 (16), 117 (30), 105 (11), 90 (11), 79 (12), 77 (42), 51 (11). EMAR (DIP) calculado para $C_{16}H_{14}N_2O$ 250.1106, encontrado 250.1142.

⁷⁰ Shirley, D. A.; Alley, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 4922–4927.

 Parte experimental



[28g] *N*-[Fenil(1-fenil-1*H*-imidazol-2-il)metil]anilina: Sólido blanco; p.f. 169–171 °C; R_f 0.35 (hexano/EtOAc 1:1); ν (KBr) 3353 (NH); δ_H (300 MHz, CDCl₃): 5.19 (1H, d ancho, $J = 7.6$ Hz, CHNH), 5.56 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, CHNH), 6.51, 6.65, 6.99, 7.07, 7.14, 7.43–7.49 (2H, 1H, 1H, 2H, 8H y 3H, 6m, NCHCHN y ArH); δ_C (100 MHz, CDCl₃): 54.2 (CHNH), 113.4, 117.7, 121.3, 126.4, 127.3, 127.5, 128.3, 128.5, 128.9, 129.0, 129.5 (17C, ArCH y NCHCHN), 137.2, 140.4, 146.3, 148.3 (ArC y NCN); m/z (DIP) 326 ($M^+ + 1$, 3%), 325 (11), 234 (18), 233 (100). EMAR (DIP) calculado para C₂₂H₁₉N₃ 325.1579, encontrado 325.1585.

9. Procedimiento general para la desprotección de los imidazoles *N*-protegidos 31

Sobre una suspensión verde de litio en polvo (42 mg, 6 mmol) e isopreno (202 μ L, 2 mmol) en THF seco (2 mL) a temperatura ambiente se añadió una disolución del correspondiente imidazol *N*-protegido (31, 2 mmol) en THF seco (2–15 mL dependiendo del sustrato). Después de 1 h la mezcla de reacción se hidrolizó con H₂O (1 mL) y se adicionó EtOAc (30 mL). La mezcla se filtró y el precipitado se lavó con EtOAc (10 mL). El filtrado y los lavados se reunieron y los disolventes se evaporaron a presión reducida. El 1*H*-imidazol (32) se purificó por recristalización (EtOAc/*n*-pentano) y, en todos los casos, se caracterizó por comparación de sus espectros de RMN-¹H y ¹³C y los descritos en la bibliografía.

9.1. Preparación de la *N,N*-dimetil-1*H*-imidazol-1-sulfonamida (31e)

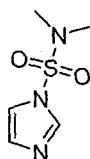
Una disolución de dimetilclorosulfonamida (1.19 mL, 11 mmol), imidazol (0.69 g, 10 mmol) y trietilamina (1.7 mL, 12 mmol) en tolueno (16 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se filtró y el precipitado se lavó con tolueno (10 mL). El filtrado y los lavados se reunieron y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se obtuvo por destilación de las impurezas (aprox. 60 °C, 0.1 Torr) con un 93% de rendimiento.^{80,99}

⁸⁰ Chadwick, D. J.; Ngochindo, R. I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 481–486.

⁹⁹ Winter, J.; Rétey, J. *Synthesis* **1994**, 245–246.



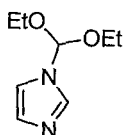
Capítulo II



[31e] *N,N*-Dimetil-1*H*-imidazol-1-sulfonamida: Sólido blanco; p.f. 41–43 °C; t_f 10.44; δ_H (400 MHz, $CDCl_3$): 2.86 (6H, s, $2 \times CH_3$), 7.15, 7.31 (1H y 1H, 2s, NCHCHN), 7.93 (1H, s, NCHN); δ_C (100 MHz, $CDCl_3$): 37.6 (2C, $2 \times CH_3$), 117.3, 130.0 (2C, NCHCHN), 136.2 (NCHN); m/z 177 ($M^+ + 2$, 2%), 176 (3), 175 (31), 108 (100), 69 (20).

9.2. Preparación del 1-(dietoximetil)-1*H*-imidazol (34)

Una disolución de 1*H*-imidazol (32, 6.87 g, 0.1 mol) y ácido *para*-toluensulfónico (0.5 g) en ortoformiato de trietilo (67 mL, 0.4 mol) se calentó a 130 °C hasta que se dejó de observar la destilación del etanol (aprox. 4h). El exceso de ortoformiato se destiló a vacío (75–79 °C, 15 Torr) y se añadió Na_2CO_3 (0.5 g) a la mezcla de reacción. El producto se purificó por destilación (85 °C, 0.1 Torr) y se obtuvo un 85% de rendimiento.^{102,103,104}



[34] 1-(Dietoximetil)-1*H*-imidazol: Aceite incoloro; t_f 9.99; δ_H (300 MHz, $CDCl_3$): 1.25 (6H, t, $J = 7.0$ Hz, $2 \times CH_3$), 3.59 (4H, c, $J = 7.0$ Hz, $2 \times CH_2$), 6.06 [1H, s, $CH(OEt)_2$], 7.07, 7.10 (2H, 2s, NCHCHN), 7.73 (1H, s, NCHN); δ_C (75 MHz, $CDCl_3$): 14.6 (2C, $2 \times CH_3$), 60.9 (2C, $2 \times CH_2$), 101.3 [$CH(OEt)_2$], 116.1, 129.3 (NCHCHN), 135.0 (NCN); m/z 170 (M^+ , 0.75%), 125 (20), 103 (100), 97 (24), 75 (41), 69 (15), 68 (22).

10. Procedimiento general para la síntesis de los 1*H*-imidazoles 2-funcionalizados 36

Sobre una suspensión verde de litio en polvo (63 mg, 9 mmol) e isopreno (303 μ L, 3 mmol) en THF seco (5 mL) a 0 °C se añadió una disolución de 1-(dietoximetil)-1*H*-imidazol (34, 0.51 g, 3 mmol) en THF seco (2 mL). La mezcla se agitó durante 90 min y entonces se adicionó el correspondiente electrófilo (3.6 mmol). Después de 45 min a la misma temperatura, la mezcla de reacción se filtró sobre HCl (0.1 M, 15 mL) a 0 °C, y la fase

¹⁰² Ohta, S.; Matsukawa, M.; Ohashi, N.; Nagayama, K. *Synthesis* **1990**, 78–81.

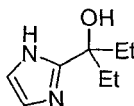
¹⁰³ Katritzky, A. R.; Slawinski, J. J.; Brunner, F.; Gorun, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 1139–1145.

¹⁰⁴ Curtius, N. J.; Brown, R. S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4038–4040.

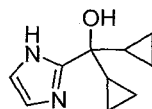


 Parte experimental

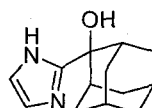
orgánica se extrajo con HCl (0.1 M, 4×15 mL). La fase acuosa resultante se neutralizó con NaHCO₃, se extrajo con EtOAc (4×20 mL) y se secó con MgSO₄ anhidro. Tras la evaporación de los disolventes a presión reducida, los correspondientes productos **36** se obtuvieron puros por recristalización.



[36a] 3-(1H-Imidazol-2-il)pentan-3-ol: Sólido blanco; p.f. 140–142 °C (EtOAc/Et₂O); ν (KBr) 3825–3104 (OH); δ_{H} (400 MHz, CD₃OD): 0.75 (6H, t, $J = 7.4$ Hz, 2×CH₃), 1.73–1.97 (4H, m, 2×CH₂), 4.95 (2H, s ancho, OH y NH), 6.93 (2H, s, NCHCHN); δ_{C} (100 MHz, CD₃OD, T = 193 K): 8.5 (2C, 2×CH₃), 35.1 (2C, 2×CH₂), 76.2 (COH), 116.2, 127.8 (NCHCHN), 153.5 (NCN); m/z (DIP) 154 (M⁺, 10%), 125 (100), 69 (81). EMAR (DIP) calculado para C₈H₁₄N₂O 154.1106, encontrado 154.1117.

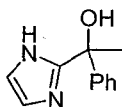


[36b] Diciclopropil(1H-imidazol-2-il)metanol: Sólido amarillo claro; p.f. 103–104 °C (EtOAc/*n*-pentano); ν (KBr) 3730–3158 (OH); δ_{H} (300 MHz, CD₃OD): 0.29–0.34, 0.38–0.45, 1.31–1.40 (2H, 6H y 2H, 3m, 4×CH₂ y 2×CH del anillo de ciclopropilo), 5.28 (2H, s ancho, OH y NH), 6.91 (2H, s, NCHCHN); δ_{C} (75 MHz, CD₃OD): 0.9, 1.6 (4C, 4×CH₂), 20.8 (2C, 2×CH del anillo de ciclopropilo), 73.2 (COH), 121.9 (2C, NCHCHN), 153.9 (NCN); m/z (DIP) 179 (M⁺+1, 3%), 178 (15), 163 (19), 161 (12), 160 (11), 159 (43), 150 (15), 149 (30), 138 (14), 137 (100), 135 (37), 122 (13), 121 (26), 119 (10), 109 (25), 107 (18), 95 (56), 82 (29), 81 (11), 69 (64), 68 (14), 42 (13), 41 (22). EMAR (DIP) calculado para C₁₀H₁₄N₂O 178.1106, encontrado 178.1099.

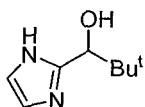


[36c] 2-(1H-Imidazol-2-il)adamantan-2-ol: Sólido blanco; p.f. 215–217 °C (EtOAc); ν (KBr) 3735–2985 (OH); δ_{H} (300 MHz, DMSO-*d*₆): 1.48–1.52, 1.58–1.64, 1.78–1.83, 2.29–2.35 (2H, 5H, 3H y 4H, 4m, 5×CH₂ y 4×CH del anillo de adamantilo), 4.88 (1H, s ancho, OH), 6.77 y 6.97 (1H y 1H, 2s, NCHCHN), 11.60 (1H, s ancho, NH); δ_{C} (75 MHz, DMSO-*d*₆): 26.6, 26.8, 35.3 (4C, 4×CH del anillo de adamantilo), 32.2, 34.3, 37.6 (5C, 5×CH₂), 71.9 (COH), 115.4, 126.1 (NCHCHN), 152.5 (NCN); m/z (DIP) 222 (M⁺+4, 2%), 221 (17), 220 (100), 219 (27), 218 (6), 202 (31), 201 (20), 200 (22), 192 (27), 191 (10), 163 (12), 160 (10), 159 (12), 149 (10), 136 (20), 126 (11), 125 (11), 124 (12), 123 (10), 100 (14), 97 (22), 96 (33), 84 (12), 83 (25), 82 (11), 71 (13), 70 (17), 69 (11). EMAR (DIP) calculado para C₁₃H₁₈N₂O 218.1419, encontrado 218.1409.

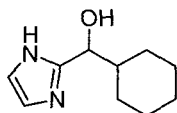
Capítulo II



[36d] 1-(1*H*-Imidazol-2-il)-1-feniletanol.¹⁰² Sólido amarillo; p.f. 168–170 °C (CHCl₃); ν (KBr) 3695–3124 (OH); δ_{H} (300 MHz, CD₃OD): 1.92 (3H, s, CH₃), 4.95 (2H, s ancho, OH y NH), 6.94 (2H, s, NCHCHN), 7.16–7.21, 7.24–7.29, 7.41–7.44 (1H, 2H y 2H, 3m, ArH); δ_{C} (75 MHz, CD₃OD): 30.0 (CH₃), 73.9 (COH), 122.3 (2C, NCHCHN), 126.2, 128.0, 129.1 (5C, ArCH), 147.9 (ArC), 154.8 (NCN); m/z (DIP) 189 (M⁺+1, 6%), 188 (45), 187 (12), 174 (11), 173 (100), 170 (12), 169 (32), 155 (11), 145 (12), 111 (13), 105 (32), 95 (36), 77 (24), 69 (16), 43 (13).



[36e] 1-(1*H*-Imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol.^{120b} Sólido blanco; p.f. 237–238 °C (EtOH); ν (KBr) 3736–3110 (OH); δ_{H} (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0.85 [9H, s, C(CH₃)₃], 4.25 (1H, s, CHOH), 5.45 (1H, s ancho, OH), 6.77, 6.94 (1H y 1H, 2s, NCHCHN), 11.64 (1H, s ancho, NH); δ_{C} (100 MHz, DMSO-*d*₆): 26.0 [3C, C(CH₃)₃], 35.5 [C(CH₃)₃], 75.1 (CHOH), 115.1, 126.5 (NCHCHN), 149.4 (NCN); m/z (DIP) 154 (M⁺, 5%), 98 (100), 97 (85), 69 (12).



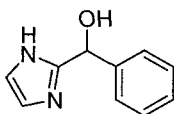
[36f] Ciclohexil(1*H*-imidazol-2-il)metanol.¹³⁰ Sólido blanco; p.f. 206–208 °C (EtOH/Et₂O); ν (KBr) 3719–3120 (OH); δ_{H} (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0.85–1.14, 1.29–1.33, 1.56–1.74 (5H, 1H y 5H, 3m, 5×CH₂ y CH del anillo de ciclohexilo), 4.30 (1H, d, $J = 6.4$ Hz, CHOH), 5.38 (1H, s ancho, OH), 6.78, 6.95 (1H y 1H, 2s, NCHCHN), 11.74 (1H, s ancho, NH); δ_{C} (100 MHz, DMSO-*d*₆): 25.8, 25.9, 26.3, 28.3, 28.9 (5×CH₂), 43.6 (CH del anillo de ciclohexilo), 71.9 (CHOH), 115.7, 126.7 (NCHCHN), 150.6 (NCN); m/z (DIP) 183 (M⁺+3, 1%), 182 (5), 181 (7), 180 (3), 100 (42), 99 (100), 98 (93), 97 (38), 70 (12), 69 (12), 55 (13), 43 (10), 41 (11).

¹⁰² Ohta, S.; Matsukawa, M.; Ohashi, N.; Nagayama, K. *Synthesis* **1990**, 78–81.

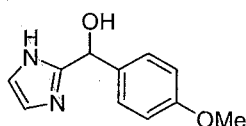
¹²⁰ (b) Kawasaki, I.; Osaki, T.; Tsunoda, K.; Watanabe, E.; Matsuyama, M.; Sanai, A.; Khadeer, A.; Yamashita, M.; Ohta, S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6639–6648.

¹³⁰ Briody, J. M.; Keenan, D.; Nicholson, G. J.; Koppenhoefer, B. *Chirality* **1993**, *5*, 229–231.

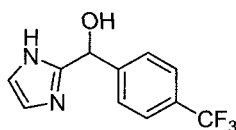
Parte experimental



[36g] 1H-Imidazol-2-il(fenil)metanol:¹⁰⁴ Sólido blanco; p.f. 192–194 °C (EtOH/Et₂O); ν (KBr) 3656–2955 (OH); δ_{H} (300 MHz, CD₃OD): 4.97 (2H, s ancho, OH y NH), 5.83 (1H, s, CHOH), 6.94 (2H, s, NCHCHN), 7.21–7.34, 7.39–7.42, (3H y 2H, 2m, ArH); δ_{C} (75 MHz, CD₃OD): 71.5 (CHOH), 122.5 (2C, NCHCHN), 127.5, 128.7, 129.4 (5C, ArCH), 143.4 (ArC), 151.6 (NCN); m/z (DIP) 177 (M⁺+3, 9%), 176 (80), 175 (100), 174 (53), 173 (11), 158 (14), 157 (29), 156 (70), 155 (35), 147 (10), 146 (13), 129 (13), 105 (19), 99 (15), 98 (26), 97 (12), 95 (10), 80 (13), 79 (13), 78 (24), 77 (35), 71 (22), 70 (36), 69 (22), 51 (15).



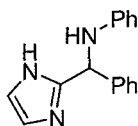
[36h] 1H-Imidazol-2-il(4-metoxifenil)metanol: Sólido blanco; p.f. 148–149 °C (CHCl₃); ν (KBr) 3720–3124 (OH); δ_{H} (300 MHz, CD₃OD): 3.75 (3H, s, CH₃), 4.83 (2H, s ancho, OH y NH), 5.78 (1H, s, CHOH), 6.86 (2H, d, J = 8.7 Hz, ArH), 6.94 (2H, s, NCHCHN), 7.29 (2H, d, J = 8.7 Hz, ArH); δ_{C} (75 MHz, CD₃OD): 55.7 (CH₃), 71.2 (CHOH), 114.8, 128.9 (4C, ArCH), 122.6 (2C, NCHCHN), 135.6, 151.9, 160.8 (ArC y NCN); m/z (DIP) 207 (M⁺+3, 4%), 206 (24), 205 (62), 204 (64), 203 (22), 189 (11), 188 (15), 187 (19), 186 (35), 176 (15), 175 (13), 173 (15), 172 (26), 171 (100), 156 (13), 155 (14), 143 (15), 135 (36), 122 (15), 121 (35), 98 (13), 97 (19), 96 (12), 95 (20), 92 (11), 89 (11), 78 (10), 77 (21), 70 (19), 69 (28), 68 (12), 63 (10). EMAR (DIP) calculado para C₁₁H₁₂N₂O₂ 204.0899, encontrado 204.0892.



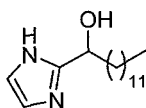
[36i] 1H-Imidazol-2-il[4-(trifluorometil)fenil]metanol: Sólido blanco; p.f. 184–186 °C (CHCl₃); ν (KBr) 3660–3119 (OH); δ_{H} (400 MHz, CD₃OD): 4.92 (2H, s ancho, OH y NH), 5.91 (1H, s, CHOH), 6.95 (2H, s, NCHCHN), 7.61 (4H, s, ArH); δ_{C} (100 MHz, CD₃OD): 70.7 (CHOH), 122.8 (2C, NCHCHN), 125.7 (c, J_{CF} = 271 Hz, CF₃), 126.3 (2C, m, ArCH), 128.1 (2C, ArCH), 130.8 (c, J_{CF} = 32.3 Hz, CCF₃), 147.9 (ArC), 150.9 (NCN); m/z (DIP) 245 (M⁺+3, 6%), 244 (56), 243 (100), 242 (68), 241 (17), 226 (10), 225 (22), 224 (61), 223 (18), 214 (10), 174 (10), 173 (22), 157 (12), 156 (16), 155 (39), 145 (29), 128 (19), 127 (19), 99 (12), 98 (22), 97 (15), 95 (12), 71 (15), 70 (34), 69 (32), 68 (12). EMAR (DIP) calculado para C₁₁H₉F₃N₂O 242.0667, encontrado 242.0659.

¹⁰⁴ Curtius, N. J.; Brown, R. S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4038–4040.

Capítulo II



[36j] *N*-[1*H*-imidazol-2-il(fenil)metil]anilina: Sólido blanco; p.f. 159–161 °C (CH₂Cl₂); ν (KBr) 3424 (NH); δ_{H} (300 MHz, CD₃OD): 5.65 (1H, s, CHNH), 6.59–6.64, 7.02–7.07, 7.22–7.40 (3H, 2H y 5H, 3m, ArH), 6.96 (2H, s, NCHCHN); δ_{C} (75 MHz, CD₃OD): 58.5 (CHNH), 114.7, 118.9, 128.4, 128.8, 129.8, 129.9 (10C, ArCH), 122.8 (2C, NCHCHN), 142.1, 148.8, 150.7 (ArC y NCN); m/z (DIP) 252 (M⁺+3, 1%), 251 (7), 250 (19), 249 (19), 158 (56), 157 (100), 156 (23), 130 (12), 95 (18), 94 (57), 93 (61), 77 (21). EMAR (DIP) calculado para C₁₆H₁₅N₃ 249.1266, encontrado 249.1262.



[36k] 1-(1*H*-imidazol-2-il)tridecan-1-ol:¹⁰⁵ Sólido amarillo claro; p.f. 92–94 °C (EtOAc); ν (KBr) 3745–2984 (OH); δ_{H} (300 MHz, CD₃OD): 0.89 (3H, t, J = 6.9 Hz, CH₃), 1.27 y 1.74–1.88 (20H y 2H, 2m, 11×CH₂), 4.70 (1H, t, J = 6.7 Hz, CHOH), 4.88 (2H, s ancho, OH y NH), 6.94 (2H, s, NCHCHN); δ_{C} (100 MHz, CD₃OD): 14.5 (CH₃), 23.7, 26.3, 30.4, 30.5, 30.6, 30.7, 30.8, 33.1, 37.9 (11C, 11×CH₂), 69.0 (CHOH), 122.2 (2C, NCHCHN), 152.4 (NCN); m/z (DIP) 269 (M⁺+3, 4%), 268 (21), 267 (20), 266 (6), 223 (12), 222 (45), 221 (19), 208 (18), 169 (10), 155 (40), 154 (35), 153 (10), 113 (36), 112 (33), 111 (11), 110 (12), 100 (79), 99 (100), 98 (83), 97 (25), 96 (28), 95 (17), 71 (12), 70 (15), 69 (12), 43 (16), 41 (15).

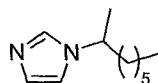
11. Síntesis de los imidazoles quirales 37

Se preparó una disolución de la correspondiente amina (10 mmol) y amoníaco ac. 25% (747 μ L, 10 mmol) en CH₃OH (4 mL) y, por otro lado, una disolución de glioxal (trímero dihidrato, 701 mg, 10 mmol) y formaldehído ac. 36% (772 μ L, 10 mmol) en CH₃OH (4 mL) y H₂O (4 mL). Las dos disoluciones se adicionaron simultánea y lentamente (30 min) sobre un matraz de fondo redondo con MeOH (7 mL) y previamente calentado a 50 °C. Tras finalizar la adición, se calentó hasta 75 °C, dejando agitar a esta misma temperatura durante 3 h. Tras dejar enfriar la mezcla de reacción, se adicionó Et₂O y H₂O hasta observarse separación de fases y, a continuación, la fase acuosa se extrajo con Et₂O (3×10 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y los disolventes se eliminaron a presión reducida. Los productos **37** se obtuvieron puros tras cromatografía en columna (sílice, hexano/EtOAc).

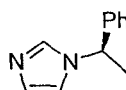
¹⁰⁵ Uckun, F. M.; Jan, S.-T. M. U. S. Patent; 20,030,551,000; *Chem. Abstr.* **2003**, *138*, 238004.



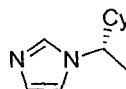
 Parte experimental



[37a] 1-(1-Metilheptil)-1H-imidazol: Aceite ámbar; t_r 12.13; R_f 0.10 (hexano/EtOAc 1:1); ν (líq.) 3105 (C=CH); δ_H (300 MHz, $CDCl_3$): 0.86 (3H, t, $J = 6.7$ Hz, CH_3CH_2), 1.12–1.24 [8H, m, $(CH_2)_4CH_3$], 1.46 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, CH_3CH), 1.68–1.75 (2H, m, CH_2CH), 4.06–4.18 (1H, m, $CHCH_3$), 6.93, 7.06 (1H y 1H, 2s, NCHCHN), 7.50 (1H, s, NCHN); δ_C (75 MHz, $CDCl_3$): 14.2, 22.4 ($2 \times CH_3$), 22.7, 26.2, 29.0, 31.8, 38.0 ($5 \times CH_2$), 53.9 ($CHCH_3$), 116.6, 129.5 (NCHCHN), 136.0 (NCHN); m/z 181 ($M^+ + 1$, 4%), 180 (27), 179 (11), 165 (39), 153 (50), 138 (13), 137 (30), 124 (11), 111 (11), 110 (23), 109 (14), 97 (15), 96 (100), 95 (69), 81 (16), 69 (63), 68 (31), 57 (13), 55 (14).

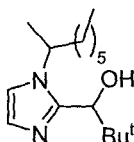


[37b] 1-[(1R)-1-feniletíl]-1H-imidazol: Aceite amarillo; t_r 12.68; $[\alpha]_D^{20} = +5.0$ (c 1.9, $CHCl_3$); R_f 0.32 (EtOAc); ν (líq.) 3109 (C=CH); δ_H (300 MHz, $CDCl_3$): 1.82 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 5.32 (1H, c, $J = 7.0$ Hz, $CHCH_3$), 6.91, 7.06 (1H y 1H, 2s, NCHCHN), 7.11–7.14, 7.27–7.35 (2H y 3H, 2m, ArH), 7.57 (1H, s, NCHN); δ_C (75 MHz, $CDCl_3$): 21.7 (CH_3), 56.2 ($CHCH_3$), 117.6, 125.7, 127.7, 128.6, 129.0, 135.7 (8C, ArCH, NCHCHN y NCHN), 141.3 (ArC); m/z 173 ($M^+ + 1$, 4%), 172 (28), 105 (100), 104 (15), 103 (12), 79 (12), 77 (16).



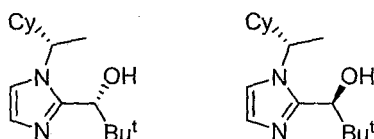
[37c] 1-[(1S)-1-Ciclohexiletíl]-1H-imidazol: Aceite amarillo claro; t_r 12.87; $[\alpha]_D^{20} = +28.5$ (c 1.6, CH_2Cl_2); R_f 0.51 (EtOAc/MeOH 9:1); ν (líq.) 3108 (C=CH); δ_H (300 MHz, $CDCl_3$): 0.75–0.90, 0.93–1.02, 1.06–1.26, 1.32–1.36 (1H, 1H, 3H y 1H, 4m, $3 \times CH_2$), 1.45 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 1.50–1.55, 1.66–1.70, 1.75–1.80 (1H, 2H y 2H, 3m, $2 \times CH_2$ y CH del anillo de ciclohexilo), 3.80–3.89 (1H, m, $CHCH_3$), 6.90, 7.05 (1H y 1H, 2s, NCHCHN), 7.46 (1H, s, NCHN); δ_C (75 MHz, $CDCl_3$): 18.7 (CH_3), 25.6, 25.7, 25.9, 29.2, 29.6 ($5 \times CH_2$), 44.2 (CH del anillo de ciclohexilo), 58.5 ($CHCH_3$), 116.9, 128.7 (NCHCHN), 136.1 (NCHN); m/z 179 ($M^+ + 1$, 5%), 178 (38), 163 (26), 152 (11), 151 (99), 136 (16), 96 (84), 95 (100), 81 (26), 69 (66), 68 (20), 67 (14), 55 (29). EMAR calculado para $C_{11}H_{18}N_2$ 178.1470, encontrado 178.1483.

12. Litiación de los imidazoles quirales 37



[38–Diastereoisómero 1] 2,2-Dimetil-1-[1-(1-metilheptil)-1H-imidazol-2-il]-propan-1-ol: Sólido incoloro; p.f. 69–71 °C; t_r 14.11; R_f 0.26 (hexano/EtOAc 1:1); ν (líq.) 3701–3005 (OH); δ_H (300 MHz, $CDCl_3$): 0.85 (3H, t, $J = 6.9$ Hz, CH_3CH_2), 0.99 [9H, s, $C(CH_3)_3$], 1.22 [8H, m, $(CH_2)_4CH_3$], 1.44 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, CH_3CH), 1.64–1.66 (2H, m, CH_2CH), 3.08 (1H, s ancho, OH), 4.17–4.29 (1H, m, CH de la cadena), 4.37 (1H, s, $CHOH$), 6.89, 7.05 (1H y 1H, 2s, NCHCHN); δ_C (75 MHz, $CDCl_3$): 14.0, 21.5 ($2 \times CH_3$), 22.5, 25.9, 28.9, 31.5, 38.8 ($5 \times CH_2$), 25.7 [3C, $C(CH_3)_3$], 36.9 [$C(CH_3)_3$], 51.8 (CH de la cadena), 73.4 ($CHOH$), 115.0, 127.7 (NCHCHN), 148.7 (NCN); m/z 267 ($M^+ + 1$, 2%), 266 (4), 210 (13), 209 (82), 179 (15), 98 (10), 97 (100). EMAR calculado para $C_{16}H_{30}N_2O$ 266.2358, encontrado 266.2338.

[38–Diastereoisómero 2] 2,2-Dimetil-1-[1-(1-metilheptil)-1H-imidazol-2-il]-propan-1-ol: Sólido incoloro; p.f. 79–81 °C; t_r 14.19; R_f 0.20 (hexano/EtOAc 1:1); ν (líq.) 3706–2999 (OH); δ_H (300 MHz, $CDCl_3$): 0.88 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, CH_3CH_2), 1.02 [9H, s, $C(CH_3)_3$], 1.27–1.35 [11H, m, $(CH_2)_4CH_3$ y CH_3CH], 1.76–1.78 (2H, m, CH_2CH), 2.90 (1H, s ancho, OH), 4.22–4.33 (1H, m, CH de la cadena), 4.38 (1H, s, $CHOH$), 6.89, 7.03 (1H y 1H, 2s, NCHCHN); δ_C (75 MHz, $CDCl_3$): 14.0, 22.8 ($2 \times CH_3$), 22.5, 26.5, 29.1, 31.5, 36.9 ($5 \times CH_2$), 25.9 [3C, $C(CH_3)_3$], 36.7 [$C(CH_3)_3$], 51.8 (CH de la cadena), 73.5 ($CHOH$), 115.1, 127.6 (NCHCHN), 148.2 (NCN); m/z 267 ($M^+ + 1$, 1%), 266 (3), 210 (10), 209 (64), 179 (15), 98 (10), 97 (100), 69 (10). EMAR calculado para $C_{16}H_{30}N_2O$ 266.2358, encontrado 266.2348.



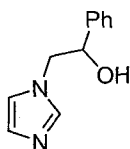
[40–Diastereoisómero 1] 1-[1-(1-Ciclohexiletíl)-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ol: Sólido incoloro; p.f. 72–74 °C; $[\alpha]_D^{20} = +3.6$ (c 2.4, CH_2Cl_2); t_r 15.33; R_f 0.35 (hexano/EtOAc 2:1); ν (KBr) 3660–3019 (OH); δ_H (400 MHz, $CDCl_3$): 0.84–0.92, 0.98, 1.07, 1.20–1.26, 1.42–1.44, 1.65, 1.76–1.80, 1.84–1.88 [1H, 10H, 3H, 1H, 4H, 2H, 1H y 1H, 8m, $5 \times CH_2$ y CH del anillo de ciclohexilo, CH_3CH y $C(CH_3)_3$], 3.42 (1H, s ancho, OH), 3.88–3.92 (1H, m, $CHCH_3$), 4.36 (1H, s, $CHOH$), 6.85, 7.03 (1H y 1H, 2s, NCHCHN); δ_C (100 MHz, $CDCl_3$): 18.8 (CH_3CH), 25.6 [3C, $C(CH_3)_3$], 25.8, 25.9, 25.9, 29.3, 30.0 ($5 \times CH_2$), 37.0 [$C(CH_3)_3$], 45.3 (CH del anillo de ciclohexilo), 56.7 ($CHCH_3$), 73.2 ($CHOH$), 115.5, 127.3 (NCHCHN), 149.1 (NCN); m/z 265 ($M^+ + 1$, 1%), 264 (4), 208 (12), 207 (76), 97 (100), 69 (20). EMAR calculado para $C_{16}H_{28}N_2O$ 264.2202, encontrado 264.2210.

 Parte experimental

[40–Diastereoisómero 2] 1-[1-(1-Ciclohexiletil)-1*H*-imidazol-2-il]-2,2-dimetilpropan-1-ol: Sólido incoloro; p.f. 30–35 °C; $[\alpha]_D^{20} = +10.5$ (*c* 2.9, CH₂Cl₂); t_r 15.44; R_f 0.29 (hexano/EtOAc 2:1); ν (KBr) 3800–3024 (OH); δ_H (400 MHz, CDCl₃): 0.82–0.91, 1.07, 1.14, 1.26, 1.33–1.34, 1.46–1.49, 1.68, 1.81–1.84, 1.91–1.94 [1H, 10H, 2H, 1H, 3H, 1H, 3H, 1H y 1H, 9m, 5×CH₂ y CH del anillo de ciclohexilo, CH₃CH y C(CH₃)₃], 2.58 (1H, s ancho, OH), 4.00–4.07 (1H, m, CHCH₃), 4.37 (1H, s, CHOH), 6.87, 7.02 (1H y 1H, 2s, NCHCHN); δ_C (100 MHz, CDCl₃): 20.7 (CH₃CH), 26.0, 26.1, 26.1, 30.0, 30.4 (5×CH₂), 26.2 [3C, C(CH₃)₃], 36.5 [C(CH₃)₃], 43.7 (CH del anillo de ciclohexilo), 56.9 (CHCH₃), 73.6 (CHOH), 115.7, 127.5 (NCHCHN), 148.4 (NCN); m/z 264 (M⁺, 4%), 208 (12), 207 (69), 99 (10), 97 (100), 69 (24), 55 (10). EMAR calculado para C₁₆H₂₈N₂O 264.2202, encontrado 264.2192.

13. Procedimiento general para la apertura de epóxidos con imidazol

Se mezcló 1*H*-imidazol (32) (1.38 g, 20 mmol) y el correspondiente epóxido (20 mmol) en un matraz de fondo redondo y se agitó a 60 °C (45 °C para el epóxido 41f) durante 12 h. La mezcla resultante se purificó por recristalización (acetona/hexano) y/o por cromatografía en columna (sílice, EtOAc/MeOH), obteniéndose los productos 42.

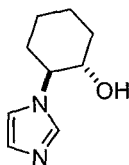


[42a] 2-(1*H*-Imidazol-1-il)-1-feniletanol:¹⁰⁷ Sólido blanco; p.f. 146–147 °C; t_r 13.78; ν (KBr) 3689–2955 (OH); δ_H (400 MHz, CDCl₃): 3.47 (1H, s, OH), 4.11 (2H, m, CH₂), 4.88 (1H, m, CHOH), 6.89, 6.92 (1H y 1H, 2s, NCHCHN), 7.27–7.38 (6H, m, ArH y NCHN); δ_C (100 MHz, CDCl₃): 54.4 (CH₂), 73.0 (CHOH), 119.9, 125.7, 127.9, 128.0, 128.5 (7C, ArCH y NCHCHN), 137.4 (NCHN), 140.9 (ArC); m/z 189 (M⁺+1, 2%), 188 (15), 107 (24), 82 (100), 81 (45), 79 (39), 77 (28).

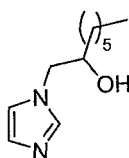
¹⁰⁷ Kotsuki, H.; Hayashida, K.; Shimanouchi, T.; Nishizawa, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 984–990.



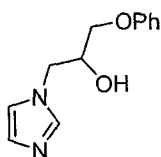
Capítol II



[42b] trans-2-(1H-Imidazol-1-il)ciclohexanol:¹⁰⁷ Sólido blanco; p.f. 132–133 °C; t_r 12.26; ν (KBr) 3702–2975 (OH); δ_H (300 MHz, CD₃OD): 1.41, 1.82, 2.01–2.09 (3H, 3H y 2H, 3m, 4×CH₂), 3.63, 3.78 (1H y 1H, 2m, 2×CH del anillo de ciclohexilo), 6.95, 7.18 (1H y 1H, 2s, NCHCHN), 7.67 (1H, s, NCHN); δ_C (75 MHz, CD₃OD): 25.4, 26.2, 33.7, 35.9 (4×CH₂), 64.6 (CHN del anillo de ciclohexilo), 73.9 (CHOH), 118.8, 128.6 (NCHCHN), 137.9 (NCHN); m/z 167 (M⁺+1, 14%), 166 (100), 139 (15), 137 (10), 109 (16), 107 (12), 98 (14), 96 (11), 95 (60), 83 (11), 82 (49), 81 (30), 79 (10), 70 (11), 69 (68), 68 (41), 67 (12), 55 (12), 53 (11).



[42c] 1-(1H-Imidazol-1-il)octan-2-ol: Aceite denso amarillo claro (a temperatura ambiente); t_r 13.21; ν (líq.) 3770–3005 (OH); δ_H (400 MHz, CDCl₃): 0.88 (3H, m, CH₃), 1.23–1.39, 1.40–1.52 (7H y 3H, 2m, 5×CH₂), 3.80 (2H, m, CH₂N), 3.93 (1H, m, CHOH), 5.46 (1H, s ancho, OH), 6.85, 6.90 (1H y 1H, 2s, NCHCHN), 7.34 (1H, s, NCHN); δ_C (100 MHz, CDCl₃): 14.1 (CH₃), 22.6, 25.7, 29.3, 31.8, 34.6 (5×CH₂), 53.7 (CH₂N), 70.5 (CHOH), 119.8, 128.3 (NCHCHN), 137.5 (NCHN); m/z 197 (M⁺+1, 3%), 196 (16), 169 (11), 82 (100), 81 (47), 69 (19), 55 (24). EMAR calculado para C₁₁H₂₀N₂O 196.1576, encontrado 196.1565.

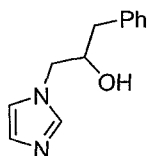


[42d] 1-(1H-Imidazol-1-il)-3-fenoxipropan-2-ol:¹⁰⁹ Aceite denso incoloro; t_r 15.16; ν (líq.) 3716–2988 (OH); δ_H (400 MHz, CDCl₃): 3.80, 3.97, 4.05, 4.18–4.21 (1H, 1H, 1H y 2H, 3dd, $J = 9.3$, 6.8 Hz, $J = 9.3$, 4.6 Hz, $J = 14.8$, 7.7 Hz y 1m, respectivamente, 2×CH₂ y CHOH), 6.85–6.97, 7.26 (5H y 2H, 2m, ArH y NCHCHN), 7.39 (1H, s, NCHN); δ_C (100 MHz, CDCl₃): 50.5 (CH₂N), 68.5 (CHOH), 68.6 (OCH₂), 114.5, 120.2, 121.3, 128.1, 129.6 (7C, ArCH y NCHCHN), 137.7 (NCHN), 158.2 (ArC); m/z 219 (M⁺+1, 15%), 218 (100), 125 (15), 107 (20), 94 (26), 82 (96), 81 (62), 77 (28), 55 (10), 54 (14). EMAR calculado para C₁₂H₁₄N₂O₂ 218.1055, encontrado 218.1073.

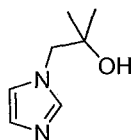
¹⁰⁹ Luo, S.; Zhang, B.; Wang, P. G.; Cheng, J.-P. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 2989–2994.



 Parte experimental



[42e] 1-(1*H*-Imidazol-1-il)-3-fenilpropan-2-ol: Aceite incoloro; t_r 14.49; ν (líq.) 3745–2973 (OH); δ_H (300 MHz, CDCl₃): 2.70 (1H, dd, $J = 13.7, 5.9$ Hz, CHHPh), 2.80 (1H, dd, $J = 13.7, 7.3$ Hz, CHHPh), 3.77 (1H, dd, $J = 14.0, 7.9$ Hz, CHHN), 3.92 (1H, dd, $J = 14.0, 2.8$ Hz, CHHN), 4.02 (1H, m, CHOH), 5.24 (1H, s ancho, OH), 6.77, 6.85 (1H y 1H, 2s, NCHCHN), 7.18–7.32 (6H, m, ArH y NCHN); δ_C (75 MHz, CDCl₃): 41.2 (CH₂), 52.5 (CH₂N), 71.3 (CHOH), 119.7, 126.5 (NCHCHN), 128.1, 128.5, 129.3 (5C, ArCH), 137.3 (NCHN), 137.6 (ArC); m/z 203 (M⁺+1, 8%), 202 (49), 184 (23), 121 (14), 117 (30), 103 (31), 92 (12), 91 (62), 83 (13), 82 (100), 81 (52), 77 (12), 65 (16), 55 (12), 54 (11). EMAR calculado para C₁₂H₁₄N₂O 202.1106, encontrado 202.1110.



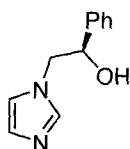
[42f] 1-(1*H*-Imidazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol: Aceite denso ámbar; t_r 9.15; ν (líq.) 3722–3015 (OH); δ_H (400 MHz, CDCl₃): 1.63 (6H, s, 2×CH₃), 4.14 (1H, s ancho, OH), 4.26 (2H, s, CH₂), 7.33 (2H, s, NCHCHN), 7.85 (1H, s, NCHN); δ_C (100 MHz, CDCl₃): 27.2 (2C, 2×CH₃), 58.2 (CH₂), 69.8 (COH), 120.8, 128.1 (NCHCHN), 138.2 (NCHN); m/z 141 (M⁺+1, 3%), 140 (36), 125 (13), 82 (100), 81 (72), 59 (58), 55 (12), 54 (14). EMAR calculado para C₇H₁₂N₂O 140.0950, encontrado 140.0947.

14. Preparación del (*R*)-2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanol [(*R*)-42a]

Se mezcló 1*H*-imidazol (**32**) (138 mg, 2 mmol) y óxido de (*R*)-estireno (236 μ L, 2 mmol) en un matraz de fondo redondo y se agitó a 60 °C durante 12 h. La mezcla resultante se purificó por recristalización (acetona/hexano) y el producto se obtuvo con un 62% de rendimiento.



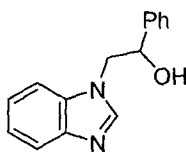
Capítulo II



[(R)-42a] (R)-2-(1H-Imidazol-1-il)-1-feniletanol:¹³¹ Sólido blanco; $[\alpha]_D^{20} = -45.7$ (*c* 1.0, EtOH, 98% ee por HPLC) [lit. $[\alpha]_D^{25} = -47.6$ (*c* 1.0, EtOH)]; δ_H (400 MHz, CDCl₃): 3.25 (1H, s, OH), 4.10 (2H, m, CH₂), 4.88 (1H, m, CHOH), 6.89, 6.92 (1H y 1H, 2s, NCHCHN), 7.27–7.37 (6H, m, ArH y NCHN); δ_C (100 MHz, CDCl₃): 54.5 (CH₂), 73.1 (CHOH), 120.0, 125.7, 128.0, 128.1, 128.5 (7C, ArCH y NCHCHN), 137.5 (NCHN), 140.9 (ArC). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC quiral: Daicel Chiralcel OD-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol (90/10), 1 mL/min, $t_r = 40.15$ min.

15. Procedimiento general para la apertura de epóxidos con bencimidazol

Se mezcló 1H-bencimidazol (**43**) (2.40 g, 20 mmol) y el correspondiente epóxido (20 mmol) en un matraz de fondo redondo y se agitó a 60 °C (45 °C para el epóxido **41f**) durante 12 h. La mezcla resultante se purificó por recristalización (acetona/hexano) y/o por cromatografía en columna (sílice, EtOAc/MeOH), obteniéndose los productos **44**.



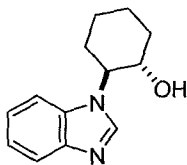
[44a] 2-(1H-Bencimidazol-1-il)-1-feniletanol:⁶⁷ Sólido ámbar; p.f. 88–89 °C; t_r 16.72; ν (KBr) 3725–2963 (OH); δ_H (400 MHz, CDCl₃): 4.19 (1H, dd, $J = 14.4, 8.3$ Hz, CHH), 4.26 (1H, dd, $J = 14.4, 3.5$ Hz, CHH), 5.04 (1H, dd, $J = 8.3, 3.5$ Hz, CHOH), 5.80 (1H, s ancho, OH), 7.07–7.42, 7.56 (9H y 1H, m y s, respectivamente, ArH y NCHN); δ_C (100 MHz, CDCl₃): 53.1 (CH₂), 72.0 (CHOH), 109.7, 119.7, 122.2, 123.0, 126.0, 128.3, 128.8 (9C, ArCH), 133.6, 141.4, 142.8 (ArC), 143.7 (NCHN); m/z 239 ($M^+ + 1$, 5%), 238 (29), 132 (100), 131 (74), 107 (16), 104 (11), 79 (19), 77 (30).

⁶⁷ Cooper, G.; Irwin, W. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 545–549.

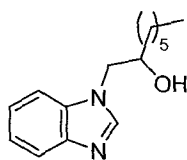
¹³¹ Kotsuki, H.; Wakao, M.; Hayakawa, H.; Shimanouchi, T.; Shiro, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8915–8920.



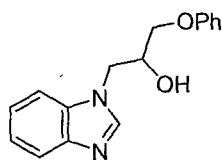
 Parte experimental



[44b] trans-2-(1H-Bencimidazol-1-il)ciclohexanol: Sólido amarillo claro; p.f. 164–165 °C; t_r 15.55; ν (KBr) 3702–2982 (OH); δ_H (300 MHz, $CDCl_3$): 1.41–1.63, 1.73–1.93, 2.01–2.06, 2.24–2.28 (3H, 3H, 1H y 1H, 4m, $4\times CH_2$), 3.92–4.05 (2H, m, CHN del anillo de ciclohexilo y $CHOH$), 7.08–7.13, 7.19–7.24, 7.42–7.46 (1H, 1H y 3H, 3m, ArH y NCHN); δ_C (75 MHz, $CDCl_3$): 24.5, 25.3, 31.9, 34.4 ($4\times CH_2$), 62.5 (CHN del anillo de ciclohexilo), 72.2 (CHOH), 110.6, 119.4, 122.1, 122.6 (ArCH), 133.8, 142.8 (ArC), 140.7 (NCHN); m/z 218 (M^++2 , 1%), 217 (15), 216 (100), 187 (14), 159 (32), 157 (32), 145 (49), 131 (23), 119 (28), 118 (45). EMAR calculado para $C_{13}H_{16}N_2O$ 216.1263, encontrado 216.1264.



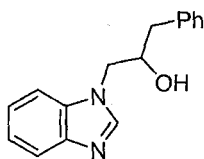
[44c] 1-(1H-Bencimidazol-1-il)octan-2-ol: Sólido amarillo claro; p.f. 61–62 °C; t_r 16.22; ν (KBr) 3725–3009 (OH); δ_H (300 MHz, $CDCl_3$): 0.90 (3H, m, CH_3), 1.32–1.59 (10H, m, $5\times CH_2$), 3.93–4.00, 4.17 (2H y 1H, 2m, CH_2N y $CHOH$), 4.97 (1H, s ancho, OH), 7.06, 7.17 (1H y 1H, 2m, ArH), 7.31, 7.39 (1H y 1H, 2d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.64 (1H, s, NCHN); δ_C (75 MHz, $CDCl_3$): 14.0 (CH_3), 22.6, 25.7, 29.2, 31.7, 34.7 ($5\times CH_2$), 51.6 (CH_2N), 69.6 (CHOH), 109.6, 119.5, 122.0, 122.7 (ArCH), 133.6, 142.8 (ArC), 143.5 (NCHN); m/z 247 (M^++1 , 6%), 246 (31), 133 (11), 132 (100), 131 (77), 119 (17), 104 (13), 77 (12). EMAR calculado para $C_{15}H_{22}N_2O$ 246.1732, encontrado 246.1721.



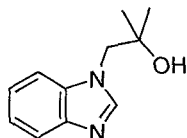
[44d] 1-(1H-Bencimidazol-1-il)-3-fenoxipropan-2-ol: Sólido blanco; p.f. 148–149 °C; t_r 18.10; ν (KBr) 3700–2984 (OH); δ_H (300 MHz, CD_3OD): 3.92, 3.99, 4.27–4.35, 4.42, 4.55 (1H, 1H, 1H, 1H y 1H, 2dd, $J = 9.7$, 5.6 Hz, $J = 9.8$, 5.0 Hz, 1m y 2dd, $J = 14.4$, 7.2 Hz, $J = 14.4$, 3.8 Hz, respectivamente, $2\times CH_2$ y $CHOH$), 6.93–6.97, 7.23–7.31, 7.56–7.70 (3H, 4H y 2H, 3m, ArH), 7.57 (1H, s, NCHN); δ_C (75 MHz, CD_3OD): 48.8 (CH_2N), 69.4 (CHOH), 70.3 (CH_2O), 111.7, 115.6, 120.1, 122.2, 123.4, 124.2, 130.6 (9C, ArCH), 135.4, 143.9, 160.0 (ArC), 145.7 (NCHN); m/z 271 (M^++3 , 1%), 270 (11), 269 (46), 268 (75), 133 (21), 132 (69), 130 (100), 104 (14), 77 (29). EMAR calculado para $C_{16}H_{16}N_2O_2$ 268.1212, encontrado 268.1237.



 Capítulo II



[44e] 1-(1H-Benzimidazol-1-il)-3-fenilpropan-2-ol: Sólido blanco; p.f. 126–127 °C; t_r 17.48; ν (KBr) 3689–2975 (OH); δ_H (300 MHz, $CDCl_3$): 2.84, 2.92 (1H y 1H, 2dd, $J = 13.9$, 6.2 Hz, $J = 13.7$, 7.5 Hz, CH_2Ph), 3.99, 4.13–4.23 (1H y 2H, respectivamente, dd, $J = 14.2$, 8.6 Hz, y 1m, respectivamente, CH_2N y $CHOH$), 7.06–7.37 (9H, m, ArH), 7.59 (1H, s, NCHN); δ_C (75 MHz, $CDCl_3$): 41.5 (CH_2), 50.6 (CH_2N), 70.6 (CHOH), 109.6, 119.6, 122.0, 122.7, 126.8, 128.7, 129.3 (9C, ArCH), 133.6, 137.5, 142.8 (ArC), 143.5 (NCHN); m/z 254 ($M^+ + 2$, 2%), 253 (16), 252 (86), 133 (14), 132 (100), 131 (97), 121 (13), 104 (17), 103 (16), 91 (24), 77 (21). EMAR calculado para $C_{16}H_{16}N_2O$ 252.1263, encontrado 252.1278.



[44f] 1-(1H-Benzimidazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol: Sólido amarillo claro ; p.f. 144–145 °C; t_r 12.97; ν (KBr) 3725–2999 (OH); δ_H (400 MHz, $CDCl_3$): 1.30 (6H, s, $2 \times CH_3$), 4.12 (2H, s, CH_2), 7.21–7.30, 7.44, 7.74 (2H, 1H y 1H, 3m, ArH), 7.94 (1H, s, NCHN); δ_C (75 MHz, $CDCl_3$): 27.5 (2C, $2 \times CH_3$), 55.4 (CH_2), 70.9 (COH), 110.3, 119.7, 121.9, 122.9 (ArCH), 134.6, 142.7 (ArC), 144.2 (NCHN); m/z 191 ($M^+ + 1$, 7%), 190 (45), 132 (87), 131 (100), 104 (14), 77 (16), 59 (30). EMAR calculado para $C_{11}H_{14}N_2O$ 190.1106, encontrado 190.1111.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

ANEXO



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Lista de abreviaciones



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Lista de abreviaciones

ABO	2,7,8-trioxa-biciclo[3.2.1]octílico
ac.	Acuoso
Cap.	Capítulo
CG	Cromatografía de gases
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DME	1,2-Dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMOBO	3,3-dimetil-2,6,7-trioxa-biciclo[2.2.2]octílico
DMSO	Dimetilsulfóxido
DTBB	4,4'- <i>Di-terc</i> -butilbifenilo
eq.	Equivalente
EM	Espectrometría de masas
EMAR	Espectrometría de masas de alta resolución
Hal	Halógeno
LDA	Diisopropilamidiuro de litio
NMI	<i>N</i> -Metilimidazol
NMP	<i>N</i> -Metilpirrolidinona
OBO	2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octílico
p.	Página
p.e.	Por ejemplo
py	Piridina
PTSA	Ácido <i>para</i> -toluensulfónico
RMN	Resonancia magnética nuclear
rto.	Rendimiento
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetrametiletilendiamina
TMS	Tetrametilsilano
Vol.	Volumen



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Publicación 1



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Masked ω -Lithio Ester Enolates: Synthetic Applications §

Miguel Yus,* Rosario Torregrosa and Isidro M. Pastor

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias and Instituto de Síntesis Orgánica (ISO),
Universidad de Alicante, Apdo. 99, 03080 Alicante, Spain. Fax: (+34) 965 903549.

§ *Dedicated to Professor Ramón Mestres on the occasion of his 65th birthday.*

* Author to whom correspondence should be addressed; e-mail: yus@ua.es.

Received: 25 February 2004 / Accepted: 15 March 2004 / Published: 30 April 2004

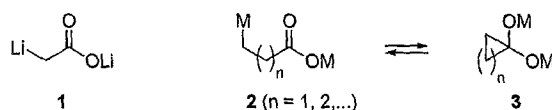
Abstract: The protocol of lithiation by means of lithium and a catalytic (5% molar) amount of DTBB (4,4'-di-*tert*-butylbiphenyl), applied to ω -chloro ortho ester **6** under Barbier-type conditions gives, after final acid-catalyzed methanolysis, the corresponding functionalized esters **8** or **9** (for chlorotrimethylsilane as electrophile) or, after ortho ester deprotection and acid catalyzed treatment, the δ -lactones **11**. The procedure is also practical for bicyclic ortho esters **14**: the β -chloro OBO ester derivative generates the γ -lactones **15** and the γ -chloro OBO ester gives corresponding esters **8**.

Keywords: Chlorine-lithium exchange; functionalized ester; arene-catalyzed lithiation.

Introduction

Among organometallic reagents, organolithium compounds are the most reactive ones due to the high ionic nature of the carbon-lithium bond [1]. Functionalized organolithium compounds are very useful in synthetic organic chemistry in order to transfer their functionality to electrophiles in a single synthetic step, thus organolithium derivatives bearing a carboxylic moiety would transfer a carboxylic group to an electrophilic reagent. The corresponding α -derivatives (carboxylate enolate, **1**) [2] have been prepared by double deprotonation [2,3] using lithium dialkylamides [4] as bases (e.g. LDA). Recently, Parra *et al.* [5] have reported the generation of this intermediate (and the subsequent reaction

with carbonyl reagents) by using a sub-stoichiometric amount of an amine (Et_2NH or AZA: 1,3,3-trimethyl-6-azabicyclo-[3.2.1]-octane) and *n*-butyllithium to regenerate the amide. Our laboratory has approached the preparation of this organolithium reagent starting from α -chloroacetic acid by chlorine-lithium exchange using an excess of lithium in the presence of catalytic amount of DTBB (4,4'-di-*tert*-butylbiphenyl, 5% molar) [6].

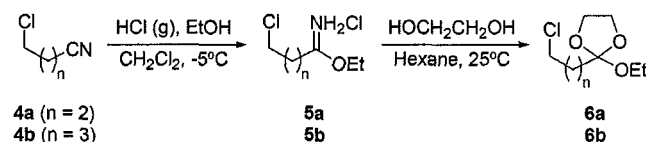


In general homoenolates (i.e. β -enolates, **2** with $n = 1$), bishomoenolates (i.e. γ -enolates, **2** with $n = 2$) and higher-order enolates (δ -, ϵ -, ...) **2** are far more unstable because they can undergo cyclization to generate intermediates **3**. Carboxylate homoenolates can be prepared by deprotonation only when a stabilizing group is present at the β -position [7]. Another procedure to prepare these organolithium intermediates is via halogen-lithium exchange, either bromo-lithium [8] or chloro-lithium, the later being performed in our group using the same methodology as for the corresponding α -enolate (arene-catalyzed lithiation) [6]. To the best of our knowledge, there are few examples in the literature starting from the corresponding carboxylic acids, in all cases, being prepared by deprotonation with strong bases, at a carbon which bears a stabilizing group [9].

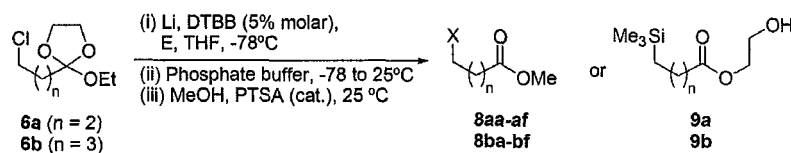
Our laboratory has been studying, during more than a decade, the preparation of functionalized organolithium intermediates [10] starting from different substrates (chlorinated, non-halogenated, or heterocyclic precursors [11]) by using an arene-catalytic lithiation under very mild reaction conditions [12-14]. Employing this methodology organolithium compounds bearing a masked carbonyl function (masked lithium ω -enolates) have been prepared [12,15]. We report herein the preparation of masked β -, γ -, and δ -lithium ester enolates starting from the corresponding ω -chloro ortho esters, by a chlorine-lithium exchange using the arene-catalyze lithiation process, and their reaction with electrophilic compounds [16].

Results and Discussion

Monocyclic ortho esters **6** (2-ethoxy-1,3-dioxolane derivatives) were easily prepared from the corresponding nitriles by the Pinner synthesis [17]. The reaction of 4-chlorobutyronitrile (**4a**) or 5-chlorovaleronitrile (**4b**) with ethanol in the presence of hydrogen chloride at -5°C gave the corresponding imidates **5**, which by treatment with ethylene glycol in hexane yielded the corresponding ω -chloro ortho esters **6** (Scheme 1).

Scheme 1. Preparation of ω -chloro ortho esters **6**

The chlorine-lithium exchange from chlorinated ortho esters **6**, using an excess of lithium powder (5 eq) and a catalytic amount of 4,4'-di-*tert*-butylbiphenyl (DTBB, 5% molar), to generate the organolithium intermediates **7** and their subsequent reaction with different electrophiles [E = Bu^tCHO, PhCHO, (CH₂)₅CO, Et₂CO, PhCOMe, PhCH=NPh, MeSiCl] had to be carried out under Barbier-type conditions (lithiation in the presence of the electrophile [18]) in THF at -78°C in order to avoid decomposition of intermediate **7** under the tested reaction conditions. After hydrolysis with phosphate buffer and final treatment in dry methanol and a catalytic amount of *p*-toluensulfonic acid (PTSA), the corresponding functionalized methyl esters **8** were obtained (Scheme 2, Table 1) in all the cases, except when chlorotrimethylsilane was used as electrophile. In those cases, ω -trimethylsilyl hydroxyethyl alkanooates **9a** and **9b** (Table 1, entries 7 and 14) were the isolated products, their formation being explained by considering the anchimeric assistance of the silicon present in the structure during the hydrolysis step (see intermediate **10**).

Scheme 2. Preparation of compounds **8** and **9** from chloro ortho esters **6**

Performing the reaction with the ortho ester **6a** and benzaldehyde as electrophile at higher temperature (0°C) or under Grignard-type conditions (a two-step process), lower yields were obtained (Table 1, entry 2, footnotes c and d, respectively).

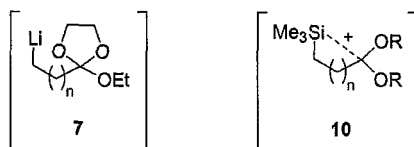


Table 1. Preparation of compounds **8** and **9** from chloro ortho esters **6**

Entry	Starting material	Electrophile (E)	Product 8 or 9 ^a			
			No.	n	X	Yield (%) ^b
1	6a	Bu ^t CHO	8aa	2	Bu ^t CHOH	58
2	6a	PhCHO	8ab	2	PhCHOH	63 (54) ^c (47) ^d
3	6a	(CH ₂) ₅ CO	8ac	2	(CH ₂) ₅ COH	59
4	6a	Et ₂ CO	8ad	2	Et ₂ COH	51
5	6a	PhCOMe	8ae	2	PhC(OH)Me	52
6	6a	PhCH=NPh	8af	2	PhCHNHPH	57
7	6a	Me ₃ SiCl	9a ^e	2	Me ₃ Si	40
8	6b	Bu ^t CHO	8ba	3	Bu ^t CHOH	62
9	6b	PhCHO	8bb	3	PhCHOH	66
10	6b	(CH ₂) ₅ CO	8bc	3	(CH ₂) ₅ COH	56
11	6b	Et ₂ CO	8bd	3	Et ₂ COH	52
12	6b	PhCOMe	8be	3	PhC(OH)Me	49
13	6b	PhCH=NPh	8bf	3	PhCHNHPH	54
14	6b	Me ₃ SiCl	9b ^e	3	Me ₃ Si	47

^a All compounds **8** and **9** were $\geq 95\%$ pure (GLC and/or 300 MHz ¹H-NMR); ^b Isolated yield after column chromatography (silica gel, hexane/ethyl acetate) based on the starting chloro ortho ester **6**; ^c Yield corresponding to the reaction at 0°C. ^d Yield corresponding to the Grignard-type reaction; ^e The corresponding 2-hydroxyethyl ester was isolated; see Scheme 2.

In the literature there are some examples for the synthesis of δ -lactones from the corresponding δ -hydroxy esters by treatment with catalytic amounts of an organic acid [e.g. camphorsulphonic acid, trifluoroacetic acid (TFA), etc.] in an inert solvent [19]. Thus, we decided to prepare the corresponding δ -lactones directly from the lithiation resulting mixture by acid catalyzed rearrangement. For the substrates **8ab**, **8ac** and **8ad** we tested different organic and inorganic acids (i.e. catalytic amounts of PTSA, TFA, HCl or H₂SO₄) in different solvents (i.e. CH₂Cl₂, benzene, toluene, THF) and at different temperatures (from room temperature to reflux). None of the different experiments gave the expected lactones **11b-d** in more than 10% yield, a wide range of decomposition byproducts being obtained in the reaction mixtures.

We therefore prepared the δ -lactones **11a-d** following the standard procedure for hydrolysis of the ortho ester protecting group [20] to generate the corresponding δ -hydroxy acid and converting this to the final δ -lactone. Hence, the ortho ester **6a** was lithiated as described above and, after hydrolysis, the reaction mixture was treated successively with KHSO₄ in a mixture of dimethoxyethane/water (5:1) at 0°C and lithium hydroxide (basic pH) in the same solvent mixture at room temperature. Refluxing the

mixture obtained in benzene in the presence of a catalytic amount of PTSA resulted in formation of the corresponding δ -lactones **11a-d** with modest overall yields (Scheme 3, Table 2).

Scheme 3. Preparation of δ -lactones **11** from ortho ester **6a**

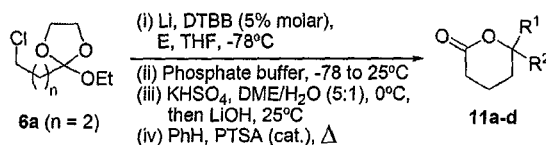


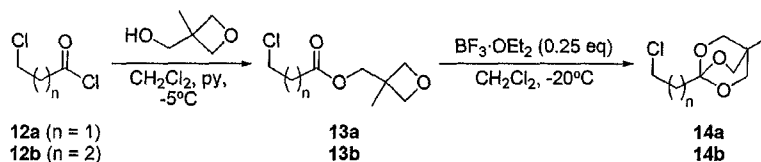
Table 2. Preparation of δ -lactones **11** from ortho ester **6a**

Entry	Carbonyl compound (E)	Product 11 ^a			
		No.	R ¹	R ²	Yield (%) ^b
1	Bu ^t CHO	11a	Bu ^t	H	47
2	PhCHO	11b	Ph	H	33
3	(CH ₂) ₅ CO	11c	(CH ₂) ₅		37
4	Et ₂ CO	11d	Et	Et	35

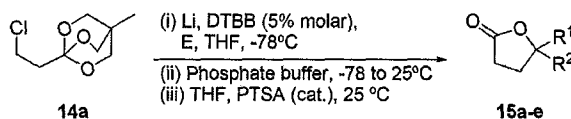
^a All the lactones **11** were $\geq 95\%$ pure (GLC and/or 300 MHz ¹H-NMR); ^b Isolated yield after chromatography (silica gel, hexane/ethyl acetate) based on the starting chloro ortho ester **6a**.

In order to generate the masked corresponding homoenolates (**7**, $n = 1$) we planned to use the same strategy starting from the corresponding β -chloro ortho ester, nevertheless, we could not obtain it in pure form. By employing the synthetic methodology described by Pinner and starting from 3-chloronitrile we obtained an inseparable mixture of the desired ortho ester and the corresponding dehydrochlorinated ortho ester (ca. 1:1 mixture). For this reason, we prepared the β -chloro bicyclic ortho ester **14a** (OBO ester: 2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octane ester [17a, 20]). The ortho ester **14a** was prepared according to the synthetic path outlined in Scheme 4, starting from the commercially available 3-chloropropionyl chloride (**12a**), which was coupled with 3-hydroxymethyl-3-methyloxetane in the presence of pyridine to yield the ester **13a** (80%). Treatment of this oxetane ester with boron trifluoride etherate gave the isomeric bridged ortho ester **14a** in 63% yield. The corresponding γ -chloro OBO ester (**14b**) was also prepared following the same synthetic pathway, starting in this case from 4-chlorobutanoyl chloride (**12b**), which subsequently was coupled to generate the corresponding ester **13b** (92% isolated yield) and finally rearranged to the ortho ester **14b** (65% isolated yield from the ester **13b**).

Scheme 4. Preparation of ortho esters 14



Performing the lithiation reaction with the OBO ester **14a** by means of the protocol used above for compounds **6** [using different carbonyl compounds as electrophiles: i.e. Bu^tCHO, PhCHO, (CH₂)₅CO, Et₂CO, PhCOMe], after hydrolysis and final treatment with a catalytic amount of PTSA in THF the corresponding lactones **15** were the only isolated products (Scheme 5, Table 3). If the final treatment with a catalytic amount of PTSA was carried out in dry methanol a mixture of the corresponding methyl esters and the corresponding γ -butyrolactones were obtained.

Scheme 5. Preparation of γ -lactones 15 from ortho ester 14aTable 3. Preparation of γ -lactones 15 from ortho ester 14a

Entry	Carbonyl compound (E)	Product 15 ^a			
		No.	R ¹	R ²	Yield (%) ^b
1	Bu ^t CHO	15a	Bu ^t	H	45
2	PhCHO	15b	Ph	H	43
3	(CH ₂) ₅ CO	15c	(CH ₂) ₅		39
4	Et ₂ CO	15d	Et	Et	38
5	PhCOMe	15e	Ph	Me	37

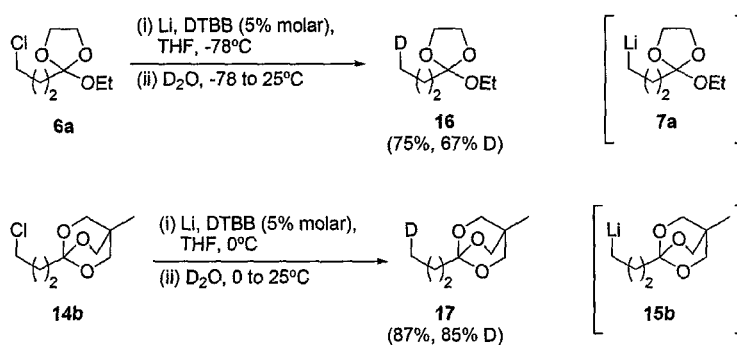
^a All the γ -lactones **15** were $\geq 96\%$ pure (GLC and/or 300 MHz ¹H-NMR); ^b Isolated yield after chromatography (silica gel, hexane/ethyl acetate) based on the starting chloro ortho ester **14a**.

When the corresponding γ -chloro OBO ester **14b** was lithiated using Bu^tCHO, PhCHO, PhCOMe as electrophiles and treated afterwards under the conditions depicted in Scheme 2, but at 0°C, the corresponding methyl esters **8aa** (38% yield), **8ab** (41% yield) and **8ac** (37% yield) were isolated, respectively. For this type of ortho ester the lithiation process gave lower yield when the reaction was performed at lower temperature (-78°C). For instance, the ester **8ab** was obtained in 30% yield, after

final methanolysis, performing the lithiation at -78°C . For the reaction carried out via a two-step process (Grignard conditions), and using benzaldehyde as electrophile, a similar yield of the corresponding ester **8ab** was obtained (39%).

With the intention of studying the stability of the organolithium intermediates involved in these reactions we decided to carry out deuterolysis experiments with ortho esters **6a** and **14b**. After generating the corresponding organolithium intermediate through the DTBB-catalyzed methodology at -78°C (for intermediate **7a**) or 0°C (for intermediate **15b**), the final hydrolysis was carried out with deuterium oxide, yielding the corresponding ortho esters **16** and **17** with the yields and deuterium incorporation shown in Scheme 6.

Scheme 6. Deuterolysis of lithiated intermediates **7a** and **15b**



These observations indicate that ω -lithium OBO ester **15b** is more stable under the reaction conditions assayed than the corresponding monocyclic **7a**, which abstracts a proton from the reaction media more easily. These results are in agreement with the fact that monocyclic ortho esters gave better results under Barbier-type conditions whereas for OBO esters, regardless the conditions (Barbier-type or Grignard-type), gave the final product with almost the same yield.

Conclusions

We have demonstrated that the DTBB-catalyzed lithiation methodology can be applied to generate synthons of β -, γ -, and δ -lithio carboxylic acids by using an ortho ester protective group to mask the carboxylic moiety. These intermediates react with different electrophilic compounds (mainly carbonyl compounds) to generate remote functionalized carboxylic acid derivatives (i.e. hydroxy esters and/or lactones). Regarding to the stability we have verified that ω -lithium OBO ester intermediates are more stable than the corresponding monocyclic ortho-esters ones. Albeit in general, better yields of the final

products have been obtained starting from 2-ethoxy-1,3-dioxolanes performing the reaction under Barbier-type conditions.

Acknowledgements

This work was generously supported by the Dirección General de Enseñanza Superior (DGES) of the Spanish Ministerio de Ciencia y Tecnología (MCyT, grant no. BQU2001-0538) and the Generalitat Valenciana (GV, grant no. GRUPOS 03/135). R. T. thanks the GV for a scholarship.

Experimental

General

All lithiation reactions were carried out under argon atmosphere in oven-dried glassware. All commercially available reagents (Acros, Aldrich, Fluka) were used without further purification, except in the case of electrophiles, which were used freshly distilled. Commercially available anhydrous THF (99.9%, water content $\leq 0.006\%$, Acros) was used as solvent in all the lithiation reactions. IR spectra (thin film) were measured with a Nicolet Impact 400 D-FT Spectrometer. NMR spectra were recorded with a Bruker AC-300 using CDCl_3 as solvent (unless another solvent is indicated) and TMS as internal standard; chemical shifts are given in ppm and coupling constants (J) are given in Hz. LRMS were measured with Shimadzu GC/HS QP-5000 and Hewlett-Packard EM/CG-5973A spectrometers, and HRMS were measured with Finnigan MAT95 S spectrometer, fragment ions in m/z with relative intensities (%) in parentheses. The purity of volatile products and the chromatographic analyses (GLC) were determined with a flame ionization detector and a 30 m capillary column (0.32 mm diam.; 0.25 μm film thickness), using nitrogen (2 mL/min) as carrier gas, $T_{\text{injector}} = 275^\circ\text{C}$, $T_{\text{detector}} = 300^\circ\text{C}$, $T_{\text{column}} = 60^\circ\text{C}$ (3 min) and 60 to 270°C ($15^\circ\text{C}/\text{min}$), $P = 40$ KPa. Thin layer chromatography (TLC) was carried out on Merck plastic sheets coated with silica gel 60 F₂₅₄. Lithium powder was prepared from commercially available lithium granules (99%, high sodium content, Aldrich) as previously reported by us [21].

Preparation of ortho esters 6.

Hydrogen chloride was bubbled through a cooled (-5°C) solution of the starting nitrile **4** (0.1 mol) and ethanol (0.12 mol, 7 mL) in CH_2Cl_2 (150 mL) until the solution was saturated. The resulting solution was then allowed to stand at 0°C for 4 days. The reaction mixture was concentrated to 2/3 of the original volume under vacuum and the precipitated imidate salt **5** was filtered, washed with several portions of diethyl ether (5 x 20 mL) and dried. Imidic ester hydrochlorides can be kept for several weeks if carefully protected from atmospheric moisture. To a solution of part of the corresponding imidate (50 mmol) in dry hexane (150 mL) was added ethylene glycol (150 mmol, 8.5 mL), and the

Molecules **2004**, *9*

reaction was allowed to stir for 2 days. The resulting solid (ammonium chloride) was filtered out and the solvent was concentrated under vacuum. The ortho ester **6** was pure obtained as an oil by fractional distillation from anhydrous K_2CO_3 .

2-(3-Chloropropyl)-2-ethoxy-1,3-dioxolane (6a): b.p.: 108°C (0.1 mmHg); 1H -NMR δ : 1.18 (3H, t, $J = 7.0$, CH_3), 1.96 (4H, m, CCH_2CH_2), 3.55 (2H, q, $J = 7.0$, CH_2CH_3), 3.60 (2H, m, CH_2Cl), 3.97, 4.11 (2H and 2H, 2m, OCH_2CH_2O); ^{13}C -NMR δ : 15.2 (CH_3), 27.3, 32.7 (CCH_2CH_2), 44.9 (CH_2Cl), 57.4 (CH_2CH_3), 64.95 (2C, OCH_2CH_2O), 122.3 (C); IR cm^{-1} : 1193 (C-O); GC-MS (m/z): 151 ($M^+ + 2-OEt$, 32%), 149 ($M^+ - OEt$, 94), 117 (29), 105 (44), 99 (24), 77 (27), 69 (30), 55 (45), 45 (57), 43 (27), 42 (34), 41 (100).

2-(3-Chlorobutyl)-2-ethoxy-1,3-dioxolane (6b): b.p.: 122°C (0.1 mmHg); 1H -NMR δ : 1.17 (3H, t, $J = 7.0$, CH_3), 1.58, 1.80 [2H and 4H, 2m, $C(CH_2)_3$], 3.53 (4H, m, CH_2CH_3 and CH_2Cl), 3.95, 4.09 (2H and 2H, 2m, OCH_2CH_2O); ^{13}C -NMR δ : 15.2 (CH_3), 21.2, 32.3, 34.6 [$C(CH_2)_3$], 44.8 (CH_2Cl), 57.3 (CH_2CH_3), 64.9 (2C, OCH_2CH_2O), 122.4 (C); IR cm^{-1} : 1191 (C-O); GC-MS (m/z): 165 ($M^+ + 2-OEt$, 17%), 163 ($M^+ - OEt$, 52), 117 (27), 99 (42), 91 (16), 89 (57), 55 (100), 45 (43), 43 (19), 42 (20), 41 (22).

DTBB-catalyzed lithiation of ortho esters 6: Preparation of esters 8 and 9.

A solution of the ortho ester **6** (2 mmol) and the electrophile (2.2 mmol) in THF (3 mL) was slowly added (ca. over 2 h) to a stirred green suspension of lithium powder (17.1 mmol, 120 mg) and DTBB (0.2 mmol, 53.2 mg) in THF (10 mL) at $-78^\circ C$ under an argon atmosphere. The reaction mixture was stirred for 30 additional minutes at the same temperature and then quenched with phosphate buffer (10 mL). The reaction mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL), the organic phase was washed with brine (10 mL) and water (10 mL) and was dried over anhydrous sodium sulphate. The solvent was concentrated under vacuum (15 Torr) and the resulting crude was solved in dry methanol (20 mL), a catalytic amount of *p*-toluenesulphonic acid (10 mg) was added and the reaction was stirred at room temperature for 12 h. The reaction was hydrolyzed by adding water (20 mL) and then extracted with diethyl ether (4x20 mL). The organic phase was washed with NaOH (0.1 M, 10 mL) and water (10 mL), dried over anhydrous magnesium sulphate and concentrated under vacuum (15 Torr). Compounds **8** and **9** were isolated after column chromatography (silica gel, hexane/ethyl acetate mixtures).

Methyl 5-hydroxy-6,6-dimethylheptanoate (8aa): 1H -NMR δ : 0.97 [9H, s, $C(CH_3)_3$], 1.43-1.59, 1.75-1.95 (2H and 2H, 2m, $CHCH_2CH_2$), 1.96 (1H, br s, OH), 2.37 (1H, m, $CHHCO_2$), 2.43 (1H, m, $CHHCO_2$), 3.47 (3H, s, OCH_3), 3.95 (1H, dd, $J = 11.9$, 2.7, HOCH); ^{13}C -NMR δ : 18.5, 22.5, 34.15 (3 x CH_2), 25.4 [3C, $C(CH_3)_3$], 33.8 (C), 51.4 (OCH_3), 79.3 (CH), 174.3 (CO_2); IR cm^{-1} : 3590-3201

(OH), 1737 (C=O), 1240 (C-O); GC-MS (m/z): 170 (M^+ -H₂O, 0.2%), 131 (26), 99 (100), 74 (25), 71 (40), 57 (32), 55 (27), 43 (41), 41 (37).

Methyl 5-hydroxy-5-phenylpentanoate (8ab) [22]: ¹H-NMR δ : 1.57-1.83 (4H, m, CHCH₂CH₂), 2.31 (2H, def t, J = 6.4, CH₂CO₂), 2.37 (1H, br s, OH), 3.62 (3H, s, CH₃), 4.63 (1H, m, CH), 7.31 (5H, m, ArH); ¹³C-NMR δ : 21.1, 33.6, 38.3 (3 x CH₂), 51.3 (CH₃), 73.8 (CH), 125.7, 127.3, 128.3, 144.6 (6C, ArC), 173.9 (CO₂); IR cm⁻¹: 3619-3173 (OH), 3086, 3061, 3028, 1434 (C=CH), 1722 (C=O), 1025 (C-O); GC-MS (m/z): 208 (M^+ , 10%), 117 (20), 107 (99), 105 (16), 102 (22), 91 (17), 79 (76), 77 (47), 59 (100), 51 (19), 43 (33), 42 (25).

Methyl 4-(1-hydroxycyclohexyl)butanoate (8ac): ¹H-NMR δ : 1.37-1.61, 1.66-1.79 (11H and 4H, 2m, 7 x CH₂ and OH), 2.33 (2H, t, J = 7.3, CH₂CO₂), 3.67 (3H, s, OCH₃); ¹³C-NMR δ : 18.45, 22.1, 25.7, 34.3, 37.3, 41.5 (8C, 8 x CH₂), 51.4 (CH₃), 71.1 (C), 174.1 (CO₂); IR cm⁻¹: 3644-3254 (OH), 1730 (C=O), 1240 (C-O); GC-MS (m/z): 200 (M^+ , 0.2%), 125 (46), 112 (33), 99 (100), 98 (34), 97 (47), 84 (17), 83 (27), 81 (72), 79 (20), 74 (35), 67 (19), 59 (18), 55 (94), 43 (55), 42 (30), 41 (58); HRMS (CI) for C₁₁H₂₀O₃ (M^+): Calcd 200.1412; Found 200.1406.

Methyl 5-ethyl-5-hydroxyheptanoate (8ad) [23]: ¹H-NMR δ : 0.88 (6H, t, J = 7.3, 2xCH₂CH₃), 1.47 (4H, q, J = 7.3, 2 x CH₂CH₃), 1.53 (1H, br s, OH), 1.60-1.74 (4H, m, CCH₂CH₂), 2.33 (2H, t, J = 7.3, CH₂CO₂), 3.67 (3H, s, OCH₃); ¹³C-NMR δ : 7.6 (2C, 2 x CH₂CH₃), 18.9, 30.85, 34.3, 37.4 (5C, 5 x CH₂), 51.4 (OCH₃), 74.3 (C), 174.1 (CO₂); IR cm⁻¹: 3624-3254 (OH), 1737 (C=O), 1172 (C-O); GC-MS (m/z): 187 (M^+ -1, 0.2%), 127 (100), 99 (59), 87 (79), 74 (37), 69 (19), 57 (91), 55 (53), 45 (57), 43 (46), 41 (39).

Methyl 5-hydroxy-5-phenylhexanoate (8ae) [24]: ¹H-NMR δ : 1.56 (3H, s, CCH₃), 1.42-1.71, 1.79-1.88 (2H and 2H, 2m, CCH₂CH₂), 1.90 (1H, br s, OH), 2.26 (2H, t, J = 7.3, CH₂CO₂), 3.63 (3H, s, OCH₃), 7.23, 7.33, 7.43 (1H, 2H and 2H, 3m, ArH); ¹³C-NMR δ : 19.5, 34.0, 43.3 (3 x CH₂), 30.3 (CCH₃), 51.5 (OCH₃), 74.4 (C), 124.7, 126.6, 128.2, 147.6 (6C, ArC), 174.0 (CO₂); IR cm⁻¹: 3600-3154 (OH), 3052, 3046, 1446 (C=CH), 1739 (C=O), 1025 (C-O); GC-MS (m/z): 207 (M^+ -Me, 0.8%), 121 (43), 43 (100).

Methyl 5-anilino-5-phenylpentanoate (8af): ¹H-NMR δ : 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, def t, J = 7.4, ArH), 7.07, 7.19-7.27, 7.32 (2H, 2H and 3H, 3m, ArH); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 21.7, 33.6, 38.1, (3 x CH₂), 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); IR cm⁻¹: 3651-3100 (NH), 3018, 1433 (C=CH), 1728 (C=O); GC-MS (m/z): 283 (M^+ , 4%), 183 (14), 182 (100), 117 (20), 104 (19), 93 (12), 91 (23), 77 (38), 55 (16), 51 (15); HRMS (CI) for C₁₈H₂₁NO₂ (M^+): Calcd 283.1572; Found 283.1536.

2-Hydroxyethyl 4-trimethylsilylbutanoate (9a): $^1\text{H-NMR}$ δ : -0.02 [9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 0.50 (2H, m, CH_2Si), 1.63 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), 2.15 (1H, br s; OH), 2.36 (2H, t, $J = 7.3$, CH_2CO_2), 3.80, 4.19 (2H and 2H, 2m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : -1.8 [3C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 16.4 (CH_2Si), 19.7 (CH_2), 37.7 (CH_2CO_2), 61.2, 65.8 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 174.1 (CO_2); IR cm^{-1} : 3600-3190 (OH), 1737 (C=O), 1118, 1025 (C-O); GC-MS (m/z): 189 ($\text{M}^+ - \text{Me}$, 3%), 145 (20), 117 (36), 75 (100), 73 (98), 45 (54), 44 (29), 43 (86), 42 (31).

Methyl 6-hydroxy-7,7-dimethyloctanoate (8ba): $^1\text{H-NMR}$ δ : 0.89 [3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.21-1.43, 1.47-1.75 [2H and 4H, 2m, $\text{CH}(\text{CH}_2)_3$], 1.69 (1H, br s, 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); $^{13}\text{C-NMR}$ δ : 25.6 [3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 24.9, 26.55, 31.0, 34.0 [$(\text{CH}_2)_4$], 34.9 (C), 51.4 (OCH_3), 79.6 (CH), 174.2 (CO_2); IR cm^{-1} : 3614-3214 (OH), 1739 (C=O), 1090 (C-O); GC-MS (m/z): 184 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 0.4%), 145 (32), 113 (100), 95 (19), 87 (49), 85 (22), 67 (59), 57 (51), 55 (28), 43 (41), 41 (56).

Methyl 6-hydroxy-6-phenylhexanoate (8bb): $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.26-1.53, 1.61-1.88 [2H and 4H, 2m, $(\text{CH}_2)_3$], 1.57 (1H, br s, OH), 2.30 (2H, t, $J = 7.3$, CH_2CO_2), 3.65 (3H, s, CH_3), 4.67 (1H, dd, $J = 7.6$, 5.8, CH), 7.33 (5H, m, ArH); $^{13}\text{C-NMR}$ δ : 24.7, 25.3, 33.9, 38.55 (4 x CH_2), 51.4 (CH_3), 74.2 (CH), 125.8, 127.5, 128.4, 144.7 (6C, ArC), 174.1 (CO_2); IR cm^{-1} : 3637-3207 (OH), 3093, 3060, 3026, 1454, 1441 (C=CH), 1737 (C=O), 1179 (C-O); GC-MS (m/z): 222 (M^+ , 9%), 130 (39), 129 (16), 116 (31), 91 (28), 87 (100), 79 (59), 77 (38), 55 (25); HRMS (CI) for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (M^+): Calcd 222.1256; Found 222.1264.

Methyl 5-(1-hydroxycyclohexyl)pentanoate (8bc) [25]: $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.35-1.68 (17H, m, $8 \times \text{CH}_2$ and OH), 2.33 (2H, t, $J = 7.3$, CH_2CO_2), 3.67 (3H, s, OCH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ δ : 22.1, 22.3, 25.4, 25.7, 33.9, 37.3, 41.8 (9C, 9 x CH_2), 51.3 (CH_3), 71.1 (C), 174.1 (CO_2); IR cm^{-1} : 3617-3193 (OH), 1740 (C=O), 1106, 1023 (C-O); GC-MS (m/z): 196 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 2%), 111 (16), 99 (93), 98 (39), 97 (22), 93 (19), 87 (39), 81 (67), 79 (17), 67 (27), 59 (21), 57 (18), 55 (100), 43 (67), 42 (23), 41 (81).

Methyl 6-ethyl-6-hydroxyoctanoate (8bd) [23]: $^1\text{H-NMR}$ δ : 0.85 (6H, t, $J = 7.6$, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.25-1.49 (9H, m, 2 x CH_2CH_3 , $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ and OH), 1.64 (2H, m, CCH_2), 2.33 (2H, t, $J = 7.3$, CH_2CO_2), 3.67 (3H, s, OCH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ δ : 7.7 (2C, 2 x CH_2CH_3), 22.9, 25.5, 30.9, 34.0, 37.8 (6C, 6 x CH_2), 51.4 (OCH_3), 74.4 (C), 174.1 (CO_2); IR cm^{-1} : 3629-3213 (OH), 1736 (C=O), 1169 (C-O); GC-MS (m/z): 184 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 2%), 141 (34), 123 (22), 95 (90), 87 (100), 69 (21), 57 (80), 55 (46), 45 (46), 43 (35), 41 (39).

Methyl 6-hydroxy-6-phenylheptanoate (8be): $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.12-1.36, 1.57 (2H and 2H, 2m, CH_2CH_2), 1.54 (3H, s, CCH_3), 1.80 (2H, m, CCH_2), 1.91 (1H, br s, 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 and 2H, 3m, ArH); $^{13}\text{C-NMR}$ δ : 23.5, 25.1, 33.9, 43.7 (4 x CH_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); IR cm^{-1} : 3624-

Molecules 2004, 9

341

3228 (OH), 3073, 3026, 1448 (C=CH), 1741 (C=O), 1172 (C-O); GC-MS (m/z): 218 ($M^+ - H_2O$, 10%), 144 (31), 129 (52), 121 (81), 118 (32), 105 (19), 91 (28), 77 (19), 44 (23), 43 (100), 40 (33); HRMS (CI) for $C_{14}H_{20}O_3$ (M^+): Calcd 236.1412; Found 236.1402.

Methyl 6-anilino-6-phenylhexanoate (8bf): 1H -NMR δ : 1.24-1.53, 1.66, 1.83 [3H, 2H and 2H, 3m, $CH(CH_2)_3$ and NH], 2.30 (2H, t, $J = 7.3$, CH_2CO_2), 3.66 (3H, s, CH_3), 4.31 (1H, t, $J = 6.7$, CH), 6.55 (2H, d, $J = 7.9$, 2 x NArH), 6.65 (1H, t, $J = 7.3$, NArH), 7.08, 7.25, 7.33 (2H, 1H and 4H, 3m, 2 x NArH and ArH); ^{13}C -NMR δ : 24.7, 25.8, 33.8, 38.3 (4 x CH_2), 51.5 (CH_3), 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 (CO_2); IR cm^{-1} : 3400 (NH), 3052, 3024, 1452, 1434 (C=CH), 1736 (C=O), 1154 (C-O); GC-MS (m/z): 297 (M^+ , 4%), 182 (100), 104 (18), 91 (21), 77 (25); HRMS (CI) for $C_{19}H_{23}NO_2$ (M^+): Calcd 297.1729; Found 297.1732.

2-Hydroxyethyl 5-trimethylsilylpentanoate (9b): 1H -NMR δ : -0.02 (9H, s, 3x CH_3), 0.50 (2H, m, CH_2Si), 1.31, 1.69 (2H and 2H, 2m, $CH_2CH_2CH_2Si$), 2.36 (2H, t, $J = 7.5$, CH_2CO_2), 3.85, 4.22 (2H and 2H, 2m, OCH_2CH_2O); ^{13}C -NMR δ : -1.76 (3C, 3 x CH_3), 16.3, 23.5, 28.6, 33.9 [(CH_2) $_4$], 61.2, 65.8 (OCH_2CH_2O), 174.2 (CO_2); IR (thin film) cm^{-1} : 3671-3154 (OH), 1739 (C=O), 1248, 1189 (C-O); GC-MS (m/z): 203 ($M^+ - Me$, 4%), 99 (25), 75 (89), 73 (100), 57 (18), 56 (17), 55 (50), 45 (49), 44 (16), 43 (27).

Preparation of δ -lactones 11.

A solution of the ortho ester **6a** (2 mmol) and the electrophile (2.2 mmol) in THF (3 mL) was slowly added (ca. over 2 h) to a stirred green suspension of lithium powder (17.1 mmol, 120 mg) and DTBB (0.2 mmol, 53.2 mg) in THF (10 mL) at $-78^\circ C$ under an argon atmosphere. The reaction was stirred for an additional 30 minutes at the same temperature and then quenched with phosphate buffer (10 mL). The reaction mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL), the organic phase was washed with brine (10 mL) and water (10 mL) and was dried over anhydrous sodium sulphate. The solvent was concentrated under vacuum (15 Torr) and the resulting crude was treated with a 5:1 mixture of dimethoxyethane/ $KHSO_4$ (sat. sol.) (12 mL) at $0^\circ C$ for 20 min. After this, lithium hydroxide was added to a basic pH and the reaction was stirred for 2 hours at room temperature. The aqueous phase was treated with HCl (3M) to an acidic pH, then it was extracted with diethyl ether (3 x 15 mL) and the resulting organic phase was washed with water (10 mL), dried over anhydrous magnesium sulphate and concentrated under vacuum (15 Torr). The resulting crude was dissolved in benzene (10 mL), a catalytic amount of *p*-toluenesulphonic acid (10 mg) was added and the reaction mixture was refluxed with stirring for 2 hours. Anhydrous potassium carbonate (15 mg) was added to the solution, then it was filtered out and the solvent was concentrated under vacuum (15 Torr). Lactones **11** were isolated after column chromatography (neutral silica gel, hexane/ethyl acetate mixtures).

6-(*tert*-Butyl)tetrahydro-2H-2-pyranone (**11a**) [26]: $^1\text{H-NMR}$ δ : 0.97 (9H, s, 3xCH₃), 1.41-1.59, 1.75-1.86, 1.88-1.99, 2.31-2.47, 2.56-2.66 (1H, 1H, 2H, 1H and 1H, 5m, 3 x CH₂), 3.93-3.98 (1H, dd, J = 11.8, 2.7, CH); $^{13}\text{C-NMR}$ δ : 18.5, 22.4, 29.3 (3C, 3 x CH₂), 25.3 (3C, 3 x CH₃), 34.1 (C), 88.0 (CH), 172.5 (CO₂); IR (thin film) cm^{-1} : 1732 (C=O), 1242 (C-O); GC-MS (m/z): 156 (M⁺, 0.4%), 100 (51), 99 (100), 71 (51), 57 (45), 55 (29).

6-Phenyltetrahydro-2H-2-pyranone (**11b**) [26]: $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.79-2.04, 2.12-2.21 (3H and 1H, 2m, 2 x CH₂), 2.51-2.76 (2H, m, CH₂CO), 5.33-5.37 (1H, dd, J = 10.4, 3.4, CH), 7.36 (5H, s, ArH); $^{13}\text{C-NMR}$ δ : 18.5, 29.4, 30.4 (3 x CH₂), 81.6 (CH), 125.6, 128.2, 128.5, 139.6 (6C, ArC), 171.3 (CO₂); IR cm^{-1} : 3064, 3034, 1456 (C=CH), 1731 (C=O), 1241 (C-O); GC-MS (m/z): 176 (M⁺, 21%), 105 (51), 104 (100), 78 (16), 77 (26), 70 (40), 51 (16).

1-Oxaspiro[5.5]undecan-2-one (**11c**) [15d]: $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.33-1.91 (14 H, m, 7 x ring CH₂), 2.50 (2H, def t, J = 6.9, CH₂CO); $^{13}\text{C-NMR}$ δ : 15.8, 21.4, 25.1, 29.3, 32.2, 37.1 (8C, 8x ring CH₂), 82.9 (C), 171.2 (CO₂); IR cm^{-1} : 1731 (C=O), 1241 (C-O); GC-MS (m/z): 168 (M⁺, 22%), 126 (17), 125 (54), 112 (54), 98 (30), 97 (79), 96 (17), 84 (37), 83 (62), 81 (47), 79 (16), 70 (28), 67 (28), 55 (100).

6,6-Diethyltetrahydro-2H-2-pyranone (**11d**) [15d]: $^1\text{H-NMR}$ δ : 0.91 (6H, t, J = 7.4, 2 x CH₃), 1.60-1.78, 1.80-1.89 (6H and 2H, 2m, 4xCH₂), 2.48 (t, J = 6.9, CH₂CO); $^{13}\text{C-NMR}$ δ : 7.7 (2C, 2 x CH₃), 16.4, 28.8, 29.5, 30.7 (5C, 5xCH₂), 86.8 (C), 171.7 (CO₂); IR cm^{-1} : 1731 (C=O), 1252 (C-O); GC-MS (m/z): 156 (M⁺, 0.3%), 127 (100), 99 (84), 69 (19), 57 (83), 55 (37).

Preparation of ortho esters **14**: Preparation of esters **13**.

To an ice-cooled solution of 3-hydroxymethyl-3-methyloxetane (20 mmol, 2 mL) and pyridine (24 mmol, 1.95 mL) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added the acid chloride **12** (20 mmol). After the addition the reaction was allowed to stand at 0°C for 2 days. The reaction mixture was dropped over crushed ice (5 g) and then extracted with CH₂Cl₂ (3x10 mL). The organic phase was dried over anhydrous sodium sulphate and concentrated under vacuum (15 Torr). The esters **13** were obtained pure after column chromatography (neutral silica gel, hexane/ethyl acetate mixtures).

3-Methyl-3-oxetanylmethyl 3-chloropropanoate (**13a**): $^1\text{H-NMR}$ δ : 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, 2 x ring CHH), 4.52 (2H, d, J = 6.0, 2x ring CHH); $^{13}\text{C-NMR}$ δ : 21.0 (CH₃), 37.4, 38.9 (CH₂CH₂Cl), 39.0 (C), 69.0 (CO₂CH₂), 79.4 (2C, 2 x ring CH₂), 170.2 (CO₂); IR cm^{-1} : 1740 (C=O), 1247, 1147 (C-O); GC-MS (m/z): 193 (M⁺+1, 0.1%), 93 (19), 91 (53), 72 (100), 65 (23), 63 (60), 55 (60), 54 (29), 43 (19), 41 (31).

3-Methyl-3-oxetanylmethyl 4-chlorobutanoate (13b) [27]: $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.34 (3H, s, CH_3), 2.12 (2H, m, ClCH_2CH_2), 2.57 (2H, t, $J = 7.1$, CH_2CO_2), 3.62 (2H, t, $J = 6.2$, ClCH_2), 4.19 (2H, s, OCH_2C), 4.39 (2H, d, $J = 6.0$, 2 x ring CHH), 4.51 (2H, d, $J = 6.0$, 2 x ring CHH); $^{13}\text{C-NMR}$ δ : 21.0 (CH_3), 27.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 31.0 (CH_2CO_2), 38.95 (CCH_3), 43.9 (CH_2Cl), 68.7 (CO_2CH_2), 79.4 (2C, 2 x ring CH_2), 172.6 (CO_2); IR cm^{-1} : 1740 (C=O), 1244, 1148 (C-O); GC-MS (m/z): 206 (M^+ , 0.2%), 91 (43), 72 (100), 65 (19), 63 (61), 55 (62), 54 (24), 43 (19).

Rearrangement of esters 13: Preparation of ortho esters 14.

$\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (4 mmol, 0.5 mL) was added to a cooled (-20°C) solution of the corresponding ester **13** (16 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL) under an argon atmosphere. The reaction was stirred for 24 h at the same temperature and a solution of Et_3N (16 mmol, 2.2 mL) in diethyl ether (20 mL) was then added to quench the reaction. The reaction mixture was filtered and the solvent was concentrated under vacuum (15 Torr). The resulting crude was filtered through a pad of neutral silica gel eluting with CH_2Cl_2 (150 mL), the solvent was concentrated under vacuum (15 Torr) to give the corresponding pure ortho ester **14**.

1-(2-Chloroethyl)-4-methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octane (14a) [28]: $^1\text{H-NMR}$ (benzene- d_6) δ : 0.02 (3H, s, CH_3), 2.41 (2H, m, CCH_2), 3.46 (6H, s, 3 x CH_2O), 3.74 (2H, m, CH_2Cl); $^{13}\text{C-NMR}$ (benzene- d_6) δ : 13.8 (CH_3), 29.8 (CCH_3), 39.1, (CH_2Cl), 40.8 (CH_2C), 72.4 (3C, 3 x CH_2O), 107.9 [$\text{C}(\text{OCH}_2)_2$]; IR cm^{-1} : 1151, 1043 (C-O); GC-MS (m/z): 191 (M^+-H , 0.2%), 91 (39), 72 (100), 63 (47), 55 (52), 54 (24).

1-(3-Chloropropyl)-4-methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octane (14b) [29]: $^1\text{H-NMR}$ δ : 0.80 (3H, s, CH_3), 1.81, 1.93 (2H and 2H, 2m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 3.56 (2H, t, $J = 6.6$, CH_2Cl), 3.88 (6H, s, 3 x CH_2O); $^{13}\text{C-NMR}$ δ : 14.4 (CH_3), 26.7, 30.1, 44.8 [(CH_2) $_3$], 33.7 (CCH_3), 72.5 (3C, 3 x CH_2O), 108.6 [$\text{C}(\text{OCH}_2)_2$]; IR cm^{-1} : 1150, 1040 (C-O); GC-MS (m/z): 206 (M^+ , 0.1%), 176 (26), 107 (65), 105 (100), 79 (16), 77 (41), 72 (57), 55 (44), 54 (27), 43 (32), 41 (88).

DTBB-catalyzed lithiation of ortho esters 14: Preparation of γ -lactones 15.

A solution of the ortho ester **14a** (2 mmol) and the electrophile (2.2 mmol) in THF (3 mL) was slowly added to a stirred green suspension of lithium powder (17.1 mmol, 120 mg) and DTBB (0.2 mmol, 53.2 mg) in THF (10 mL) at -78°C (ca. for 2 h) under an argon atmosphere. The reaction mixture was stirred for 30 additional minutes at the same temperature and then quenched with phosphate buffer (10 mL). The reaction mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL), the organic phase was washed with brine (10 mL) and water (10 mL) and dried over anhydrous sodium sulphate. The solvent was concentrated under vacuum (15 Torr) and the resulting crude product was dissolved in dry THF (20 mL), a catalytic amount of *p*-toluenesulphonic acid (10 mg) was added and

the reaction was stirred at room temperature for 12 h. The reaction was hydrolyzed by adding water (20 mL) and then extracted with diethyl ether (4 x 20 mL). The organic phase was washed with NaOH (0.1 M, 10 mL) and water (10 mL), dried over anhydrous magnesium sulphate and concentrated under vacuum (15 Torr). Compounds **15** were isolated after column chromatography (silica gel, hexane/ethyl acetate mixtures).

5-(tert-Butyl)tetrahydro-2-furanone (15a): $^1\text{H-NMR}$ δ : 0.95 (9H, s, 3 x CH₃), 1.90-2.17, 2.44-2.56, 2.73-2.80 (2H, 1H and 1H, 3m, 2 x CH₂), 4.17-4.23 (1H, m, CH); $^{13}\text{C-NMR}$ δ : 26.4 (3C, 3 x CH₃), 29.3, 34.6 (2xCH₂), 35.4 (C), 86.9 (CH), 177.4 (CO₂).; IR cm⁻¹: 1744 (C=O), 1229, 1209 (C-O); GC-MS (m/z): 142 (M⁺, 1.2%), 87 (27), 86 (24), 85 (83), 57 (100), 56 (18), 55 (24), 44 (24), 43 (60), 41 (58); HRMS (CI) for C₈H₁₄O₂ (M⁺): Calcd 142.0994; Found 142.0978.

5-Phenyltetrahydro-2-furanone (15b): $^1\text{H-NMR}$ δ : 2.12-2.28, 2.62-2.68 (1H and 3H, 2m, 2 x CH₂), 5.51 (1H, dd, J = 7.9, 6.1, CH), 7.31-7.42 (5H, m, ArH); $^{13}\text{C-NMR}$ δ : 28.9, 30.9 (2 x CH₂), 81.2 (CH), 125.2, 128.4, 128.6, 128.7, 139.3 (6C, ArC), 176.9 (CO₂); IR cm⁻¹: 3063, 3033, 1454 (C=CH), 1770 (C=O), 1024 (C-O); GC-MS (m/z): 162 (M⁺, 64%), 117 (34), 107 (72), 105 (52), 91 (17), 79 (20), 78 (20), 77 (40), 56 (100), 51 (43), 50 (20); HRMS (CI) for C₁₀H₁₀O₂ (M⁺): Calcd 162.0681; Found 162.0672.

1-Oxaspiro[4.5]decan-2-one (15c) [30]: $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.37-1.84 (10H, m, 5 x ring CH₂), 2.00 (2H, def t, J = 8.5, CCH₂CH₂CO), 2.58 (2H, def t, J = 8.5, CCH₂CH₂CO); $^{13}\text{C-NMR}$ δ : 22.6, 25.0, 28.6, 32.9, 37.0 (7C, 7 x CH₂), 86.4 (C), 176.8 (CO₂); IR cm⁻¹: 1769 (C=O), 1193 (C-O); GC-MS (m/z): 154 (M⁺, 18%), 112 (22), 111 (100), 98 (32), 83 (17), 67 (16), 56 (20), 55 (39), 42 (19), 41 (36).

5,5-Diethyltetrahydro-2-furanone (15d) [31]: $^1\text{H-NMR}$ δ : 0.94 (6H, t, J = 7.3, 2xCH₃), 1.66-1.74 (4H, m, 2 x CH₂CH₃), 2.01 (2H, def t, J = 8.5, CH₂CH₂CO), 2.58 (2H, def t, J = 8.5, CH₂CH₂CO); $^{13}\text{C-NMR}$ δ : 7.8 (2C, 2 x CH₃), 29.2, 29.8, 30.85 (4C, 4 x CH₂), 89.6 (C), 177.0 (CO₂); IR cm⁻¹: 1770 (C=O), 1203, 1163 (C-O); GC-MS (m/z): 143 (M⁺+1, 0.4%), 113 (100), 95 (21), 87 (27), 85 (16), 69 (16), 57 (60), 56 (23), 55 (21), 41 (34).

5-Methyl-5-phenyltetrahydro-2-furanone (15e): $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.72 (3H, s, CH₃), 2.36-2.68 (4H, m, CH₂CH₂), 7.31, 7.37 (1H and 4H, 2m, ArH); $^{13}\text{C-NMR}$ δ : 28.9, 36.1 (2 x CH₂), 29.4 (CH₃), 86.9 (C), 124.05, 127.6, 128.6, 144.3 (6C, ArC), 176.4 (CO₂).; IR cm⁻¹: 3060, 3029, 1446 (C=CH), 1770 (C=O), 1130, 1068 (C-O); GC-MS (m/z): 176 (M⁺, 9%), 161 (100), 121 (35), 105 (44), 77 (29), 51 (21), 43 (52); HRMS (CI) for C₁₁H₁₂O₂ (M⁺): Calcd 176.0837; Found 176.0845.

Preparation of esters 8aa, 8ab and 8ae.

The same procedure as described above was used, but starting with ortho ester **14b** and carrying out the lithiation at 0°C instead of -78°C. The final step was performed in methanol. Compounds **8aa**, **8ab** and **8ae** were isolated after column chromatography (silica gel, hexane/ethyl acetate mixtures).

*DTBB-catalyzed lithiation of ortho esters 6a and 14b.**Deuterolysis of lithiated intermediates. Preparation of compounds 16 and 17.*

The ortho ester **6a** or **14b** (2 mmol) was slowly added to a stirred green suspension of lithium powder (17.1 mmol, 120 mg) and DTBB (0.2 mmol, 53.2 mg) in THF (10 mL) at -78°C (for **6a**) or at 0°C (for **14b**) under an argon atmosphere. The reaction mixture was stirred for 30 additional minutes at the same temperature and then quenched with D₂O (0.2 mL) and the reaction mixture was allowed to warm up until room temperature. Phosphate buffer (10 mL) was added and the resulting mixture was extracted with diethyl ether (3 x 10 mL), the organic phase was washed with brine (10 mL) and water (10 mL) and dried over anhydrous magnesium sulphate. The solvent was removed under vacuum (15 Torr). Compounds **16** and **17** were isolated after column chromatography (neutral silica gel, hexane/ethyl acetate mixtures).

2-(3-Deuteropropyl)-2-ethoxy-1,3-dioxolane (16): ¹H-NMR δ: 0.92 (2H, m, CH₂D), 1.18 (3H, t, *J* = 7.02, CH₃), 1.46 (2H, m, CCH₂), 1.79 (2H, m, CCH₂CH₂), 3.54 (2H, q, *J* = 7.1, CH₂CH₃), 3.96, 4.10 (2H and 2H, 2m, OCH₂CH₂O); ¹³C-NMR δ: 13.6 (t, *J* = 19.2, CH₂D), 15.2 (CH₃), 17.0, 37.3 (2C, CH₂CH₂), 57.3 (CH₂CH₃), 64.8 (2C, OCH₂CH₂O), 122.6 (C); IR cm⁻¹: 1148, 1047 (C-O); GC-MS (*m/z*): 161 (M⁺, 0.02%), 117 (42), 116 (100), 115 (63), 99 (36), 89 (73), 87 (10), 72 (34), 71 (18), 55 (43).

1-(4-Deuteropropyl)-4-methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octane (17): ¹H-NMR δ: 0.79 (3H, s, CH₃), 0.90 (2H, m, CH₂D), 1.45, 1.65 (2H and 2H, 2m, CH₂CH₂), 3.89 (6H, s, 3 x CH₂O); ¹³C-NMR δ: 13.7 (t, *J* = 19.2, CH₂D), 14.5 (CH₃), 16.5, 38.7 (CH₂CH₂), 30.2 (CCH₃), 72.5 (3C, 3xCH₂O), 109.0 [C(OCH₂)₃]; IR cm⁻¹: 1148, 1047 (C-O); GC-MS (*m/z*): 172 (M⁺-H, 0.3%), 72 (100), 71 (21), 55 (20), 44 (73), 43 (27), 42 (21).

References and Notes

1. (a) Negishi, E. *Organometallics in Organic Chemistry*; Wiley: New York, 1980; (b) Boudier, A.; Bromm, L. O.; Lotz, M.; Knochel, P. New applications of polyfunctional organometallic compounds in organic synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4414-4435.

2. Review: Petraguani, N.; Yonashiro, M. The reactions of dianions of carboxylic acids and ester enolates. *Synthesis* **1982**, 521-578.
3. Review: Gil, S.; Parra, M. Dienediolates of carboxylic acids in synthesis. Recent advances. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 283-302.
4. Mekelburger, H. B.; Wilcos, C. S. *Formation of enolates*: In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 2, pp 99-131.
5. Parra, M.; Sotoca, E.; Gil, S. A convenient generation of acetic acid dianion. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1386-1388.
6. Pastor, I. M.; Yus, M. Lithium α -lithioacetate and β -lithiopropionate: useful intermediates in organic synthesis. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5335-5339.
7. (a) Kuwajima, I.; Nakamura, E. *Metal homoenolates*: In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 2, pp 441-454; (b) Ahlbrecht, H.; Beyer, U. Stereoselective of chiral homoenolate equivalents. *Synthesis* **1999**, 365-390; (c) Beak, P.; Gallagher, D. J.; Park, J. S.; Thayumanavan, S. Regioselective, diastereoselective, and enantioselective lithiation-substitution sequences: reactions pathways and synthetic applications. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 552-560.
8. Caine, D.; Frobese, A. S. A synthesis of γ -lactones by reaction of lithium β -lithiopropionate with aldehydes and ketones. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 883-886.
9. Usually a sulfur-containing moiety, see: (a) Thompson, C. M.; Green, D. L. C. Recent advances in dianion chemistry. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4223-4285; (b) Thompson, C. M.; Frick, J. A. 4-(Phenylsulfonyl)butanoic acid. Preparation, dianion generation, and application to four-carbon chain extension. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 890-896. (c) Green, D. L. C.; Kiddle, J. J.; Thompson, C. M. Stereochemistry of remote dianion addition to imines. application to the synthesis of (1*S*, 8*aS*)-1-hydroxyindolizidine. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2865-2874; (d) Thompson, C. M. "Remote" dianion-I. Utility of 4-phenylsulfonylbutanoic acid in the mild conversion of aldehydes and ketones to lactones. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4243-4246.
10. For reviews see: (a) Nájera, C.; Yus, M. Functionalized organolithium compounds in synthetic organic chemistry. *Trends Org. Chem.* **1991**, *2*, 155-181; (b) Nájera, C.; Yus, M. Recent developments in the chemistry of functionalized organolithium compounds. *Recent Res. Devel. Org. Chem.* **1997**, *1*, 67-96; (c) Nájera, C.; Yus, M. Functionalized organolithium compounds: New synthetic adventures. *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 867-926; (d) Nájera, C.; Sansano, J. M.; Yus, M. Recent synthetic uses of functionalised aromatic and heteroaromatic organolithium reagents prepared by non-deprotonating methods. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9255-9303; (e) Chinchilla, R.; Nájera, C.; Yus, M. Metallated heterocycles and their applications in synthetic organic chemistry. *Chem. Rev.* **2004**, in press (cr020101a).
11. (a) Yus, M.; Foubelo, F. Reductive opening of saturated oxa-, aza- and thia-cycles by means of an arene-promoted lithiation: synthetic applications. *Rev. Heteroatom Chem.* **1997**, *17*, 73-107; (b) Yus, M.; Foubelo, F. Reductive opening of heterocycles with lithium metal as a source of

- functionalised organolithium compounds: synthetic applications. *Targets in Heterocyclic Systems*; The Royal Society of Chemistry: Cambridge, U.K., 2002; Vol. 6, pp. 136-171.
- Reviews on arene-catalyzed lithiation: (a) Yus, M. Arene-catalyzed lithiation reactions. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, *25*, 155-161; (b) Ramón, D. J.; Yus, M. New methodologies based on arene-catalyzed lithiation reactions and their application to synthetic organic chemistry. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 225-237; (c) Yus, M. From arene-catalyzed lithiation to other synthetic adventures. *Synlett* **2001**, 1197-1205; (d) Yus, M. *Arene-catalyzed lithiation*: In *The Chemistry of Organolithium Compounds*; Rapoport, Z., Marek, I., Eds.; Wiley: Chichester, 2003; chapter 11.
 - For polymer supported arene-catalyzed version of this methodology, see: (a) Gómez, C.; Ruiz, S.; Yus, M. Polymer supported arene-catalyzed lithiation reactions. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7017-7026; (b) Yus, M.; Gómez, C.; Candela, P. Polyphenylene as an electron transfer catalyst in lithiation processes. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6207-6210; (c) Arnauld, T.; Barrett, A. G. M.; Hopkins, B. T. ROMPgel-supported biphenyl and naphthalene: reagents for lithiation reactions with minimal purification. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1081-1083.
 - For mechanistic studies, see: (a) Herrera, R. P.; Guijarro, A.; Yus, M. Primary alkyl fluorides as regioselective alkylating reagents of lithium arene Dianions. Easy prediction of regioselectivity by MO calculations on the dianion. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1313-1316; (b) Herrera, R. P.; Guijarro, A.; Yus, M. On the dichotomy of the SN2/ET reaction pathways: an apparent SN2 reactivity in the reaction of naphthalene dianion with alkyl fluorides. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1309-1312; (c) Yus, M.; Herrera, R. P.; Guijarro, A. On the mechanism of arene-catalyzed lithiation: the role of arene dianions-naphthalene radical anion versus naphthalene dianion. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2574-2584.
 - (a) Gil, J. F.; Ramón, D. J.; Yus, M. Intramolecular 1,6-hydride transfer in acyclic 1,6-diols: a mechanistic study. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7307-7314; (b) Gil, J. F.; Ramón, D. J.; Yus, M. New masked δ -lithio carbonyl compounds: preparation and synthetic applications. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4923-4938; (c) Ramón, D. J.; Yus, M. One-step synthesis of substituted 6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octanes: easy preparation of racemic rontalin, brevicomins, and related systems. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 750-751; (d) Ramón, D. J.; Yus, M. Masked lithium bishomoenolates: useful intermediates in organic synthesis. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3825-3831.
 - Preliminary communication: Pastor, I. M.; Yus, M. Masked β -, γ - and δ -lithium ester enolates: useful reagents in organic synthesis. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1029-1032.
 - (a) For a review, see: DeWolfe, R. H. Synthesis of carboxylic and carbonic ortho esters. *Synthesis* **1974**, 153-172; (b) See also: Casy, G.; Patterson, J. W.; Taylor, R. J. K. Methyl 7-hydroxyhept-5-ynoate. *Org. Synth.* **1988**, *67*, 193-201.
 - (a) Blomberg, C. *The Barbier Reaction and Related One-Step Processes*; Springer-Verlag: Berlin, 1993; (b) Alonso, F.; Yus, M. Recent developments in Barbier-type reactions. *Recent Res. Dev. Org. Chem.* **1997**, *1*, 397-436.
 - See, for example: (a) Ramachandran, P. V.; Pitre, S.; Brown, H. C. Selective reduction 59. Effective intramolecular asymmetric reductions of α -, β -, and γ -keto acids with diisopinone-

- campheylborane and intermolecular asymmetric reductions of the corresponding esters with β -chlorodiisopinocampheylborane. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5315-5319; (b) Downham, R.; Edwards, P. J.; Entwistle, D. A.; Hughes, A. B.; Kim, K. S.; Ley, S. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2403-2440.
20. Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: New York, 1999; pp 437-441.
 21. Yus, M.; Martínez, P.; Guijarro, D. DTBB-catalysed dilithiation of styrene and its methyl-derivatives: introduction of two electrophilic reagents. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10119-10124.
 22. Borer, B. C.; Taylor, R. J. K. Trimethyl 4-lithioorthobutanoate: preparation and synthetic applications. *Synlett*, **1990**, 601-602.
 23. Zahorszhy, U. I. Bifunctional even-electron. III. Fragmentation behavior of aliphatic hydroxonium ions containing an additional carbomethoxy group. *Org. Mass Spectrom.* **1988**, *23*, 63-69.
 24. Babcock, B. W.; Dimmel, D. R.; Graves, D. P., Jr.; Mckelvey, R. D. Light-induced free-radical reactions of 2-methoxy-6-methyltetrahydropyran: irreversible ring opening and multisite hydrogen abstraction. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 736-742.
 25. Henri, C.; Plenat, F.; Reliaud, C. Acid-catalyzed oxidation of spirocyclohexanones using hydrogen peroxide. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, 1566-1571.
 26. Hsu, J. -L.; Chen, C. -T.; Fang, J. -M. Cooperative catalysis of samarium diiodide and mercaptan in a stereoselective one-pot transformation of 5-oxopentanal into δ -lactones. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1989-1991.
 27. Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Robertson, J. Carboxylic ring expansion reactions via radical chain processes. Part II. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 6795-6812.
 28. Corey, E. J.; Shimoji, K. Total synthesis of the major human urinary metabolite of prostaglandin D₂, a key diagnostic indicator. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1662-1664.
 29. Atkins, M. P.; Golding, B. T.; Howes, D. A.; Sellars, P. J. Masking the carboxy group as a 2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octane: application to the synthesis of alkylcobaloximes containing ester and carboxy groups. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 207-208.
 30. Trost, B. M.; Rhee, Y. H. Ruthenium-catalyzed cycloisomerization-oxidation of homopropargyl alcohols. A new access to γ -butyrolactones. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11680-11683.
 31. Machrouhi, F.; Parlea, E.; Namy, J. -L. Barbier-type reactions of cyclic acid anhydrides and keto acids mediated by an SmI₂/(NiI₂-catalytic) system. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2431-2436.

Sample Availability: Not available.

© 2004 by MDPI (<http://www.mdpi.org>). Reproduction is permitted for noncommercial purposes.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Publicación 2



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

Tetrahedron 61 (2005) 11148–11155

Tetrahedron

Isoprene-catalyzed lithiation of imidazole: synthesis of 2-(hydroxyalkyl)- and 2-(aminoalkyl)imidazoles

Rosario Torregrosa, Isidro M. Pastor and Miguel Yus*

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias and Instituto de Síntesis Orgánica (ISO), Universidad de Alicante, Apdo. 99, 03080 Alicante, Spain

Received 22 July 2005; revised 6 September 2005; accepted 8 September 2005

Available online 29 September 2005

Abstract—2-Lithioimidazole was prepared by means of a new protocol, which consists of a slight excess of lithium metal in the presence of a substoichiometric amount of isoprene (20 mol%) in THF at room temperature. By reacting this organolithium with carbonyl electrophiles 2-(hydroxyalkyl)imidazoles **3** were obtained, in good yields. As a result of the reaction of the mentioned lithium intermediate with imines **4**, the corresponding 2-(aminoalkyl)imidazoles **5** were isolated in excellent yields.
© 2005 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Among heterocycles, azoles are important compounds not only because of their abundance in nature but also for their widespread presence in compounds with pharmacological and biological properties.¹ The preparation of 2-substituted 1,3-azoles from different acyclic precursors² or by transformation of 1,3-azole systems,³ is a broad field of interest both for synthetic organic and medicinal chemists.

During the last three decades, lithium and other metalated imidazole derivatives (generally prepared starting from the corresponding lithium precursors) have been very useful intermediates for the introduction of substituents in the heterocyclic system.² These compounds have extensive application in organic synthesis.⁴ Lithiation reactions and halogen–lithium exchanges have been studied using alkylolithium reagents or lithium amides as lithiating agents.^{2,5} In order to prepare these intermediates, reaction conditions usually involving low temperature in an ethereal solvent. An extensive variety of electrophiles have been reacted with these carbanionic compounds allowing the introduction of different substituents at the two position (such as alkyl,⁶ alkenyl,⁷ hydroxyalkyl,^{5,8} halogen,⁹ acyl,¹⁰ carboxyl,¹¹ silyl,¹² sulfanyl¹³ or azido¹⁴). However, the use of imine compounds as electrophiles has not been investigated. Zifcšak and Hlasta have very recently reported the use of *N*-protected-imines (mainly as sulfonyl

derivatives) as electrophiles for functionalizing imidazole via imidazolium ylides (a non-organometallic compound) as intermediates.¹⁵

One effective methodology to activate lithium involves using an arene in substoichiometric amount as electron carrier.¹⁶ Lithium metal is a lithiation agent that has been widely used especially for the halogen–lithium exchange, albeit usually it must be activated to permit the preparation of different organolithium intermediates under mild conditions. Different functionalized organolithium reagents¹⁷ have been prepared starting from different substrates (i.e., halogenated or non-halogenated compounds,¹⁸ as well as heterocyclic precursors¹⁹). In this paper, we describe a new protocol to prepare 2-lithio-imidazole intermediates by using lithium metal and a catalytic amount of isoprene under very mild conditions and their reaction with carbonyl and imine electrophiles in order to produce 2-(hydroxyalkyl)- and 2-(aminoalkyl)imidazole derivatives.

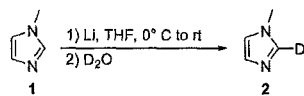
2. Results and discussion

In the course of our recent investigations on dianions²⁰ derived from carboxylic acids and derivatives,²¹ we worked with different bases and found that lithium metal is able to generate 2-lithio-*N*-methylimidazole and used in some cases as a deprotonating agent. Thus, when treating *N*-methylimidazole (NMI, **1**) with lithium powder in THF, the corresponding 2-lithio derivative is generated and can be trapped by deuterium giving the 2-deutero-*N*-methylimidazole (**2**, 75% yield, 87% deuterium incorporation, Scheme 1).

Keywords: Imidazole; Isoprene-catalyzed lithiation; Carbonyl compounds; Imines; Deprotonation.

* Corresponding author. Tel.: +34 965 903548; fax: +34 965 903549; e-mail: yus@ua.es

0040-4020/\$ - see front matter © 2005 Elsevier Ltd. All rights reserved.
doi:10.1016/j.tet.2005.09.024



Scheme 1.

The reaction conditions for this new procedure to prepare 2-lithio-*N*-methylimidazole and the subsequent reaction with an electrophile was investigated using 3-pentanone (Table 1). When the lithiation and S_E reaction were performed at room temperature, better results were in general obtained than at 0 °C (Table 1, compare entries 1–3 and 4–12). The use of an additive, such as isoprene, was a determining factor to improve the yield of the final product, from 35 to 62% at 0 °C (Table 1, entries 2 and 3) and getting up to 96% of product **3a** when performing the reaction at room temperature (Table 1, entries 5–8). The amount of isoprene could be reduced to 20% without reducing the yield. On the other hand, using diethyl ether as solvent instead of tetrahydrofuran, the yield of the product **3a** was reduced to the half (Table 1, entry 8 and footnote e).

Concerning the role of isoprene in the reaction, it can act both as electron carrier agent²² and as a hydrogen acceptor.²³ The use of other electron carriers (i.e., 4,4'-*di-tert*-butyl-biphenyl, naphthalene) did not improve the obtained results (Table 1, entries 9 and 10, and footnote d).

From the above results we concluded that the best conditions to generate the lithium imidazole intermediate are slight excess of lithium together with 20% of isoprene in THF at room temperature. In order to look into the scope of the reaction we submitted different carbonyl compounds to the above described protocol. As shown in Table 2, all the examined electrophiles gave the corresponding 2-(hydroxy-alkyl)imidazoles (**3a–i**) with good isolated yields, including

aldehydes and ketones with α -protons (Table 2, entries 1–4, 6 and 9). The present procedure allowed the isolation of the final products **3** with comparable or better yields than those already described in the literature.^{1,2,5}

The excellent results achieved with carbonyl electrophiles suggested to us the idea of using imines in this reaction. Thus, by employing the synthetic procedure described previously, *N*-benzylideneaniline (**4a**) gave the corresponding amino derivative **5a** in 94% yield (Scheme 2, Table 3, entry 1). Reactions with different aryl aldimines **4b–g** gave the corresponding amine derivatives in good yield (Table 3, entries 2–7), except when nitroaryl imines were used, for which the final product was detected in the crude product in poor yield (Table 3, entries 4 and 5). Ketimine **4h** prepared from acetophenone and aniline did not react with the 2-lithio intermediate. Heating up the reaction gave only traces of product in the reaction mixture (Table 3, entry 8).



- 4a:** R¹ = Ph; R² = H; R³ = Ph
4b: R¹ = 4-MeOC₆H₄; R² = H; R³ = Ph
4c: R¹ = 4-ClC₆H₄; R² = H; R³ = Ph
4d: R¹ = 4-O₂NC₆H₄; R² = H; R³ = Ph
4e: R¹ = 3-O₂NC₆H₄; R² = H; R³ = Ph
4f: R¹ = Ph; R² = H; R³ = 4-MeOC₆H₄
4g: R¹ = Ph; R² = H; R³ = 4-ClC₆H₄
4h: R¹ = Ph; R² = Me; R³ = Ph
4i: R¹ = Ph; R² = H; R³ = SiMe₃
4j: R¹ = Bu; R² = H; R³ = SiMe₃

Starting imines **4** were prepared according to the literature procedure²⁴ from the corresponding carbonyl compound

Table 1. Reaction conditions for generating 2-lithio-*N*-methylimidazole^a

Entry	mmol Li/mmol substrate	Additive (equiv) ^b	T (°C)	Yield (%) ^c
1	1.2	—	0	26
2	3	—	0	35
3	3	Isoprene (1)	0	62
4	3	—	25	86
5	3	Isoprene (1)	25	95
6	3	Isoprene (2)	25	96
7	3	Isoprene (0.5)	25	95
8	3	Isoprene (0.2)	25	95
9	3	DTBB (0.05) ^d	25	51 ^e
10	3	Naphthalene (0.05) ^d	25	71
11	2	—	25	84
				65
				63 ^f
12	2	Isoprene (0.2)	25	68

^a Reaction carried out using: NMI (5 mmol), Et₂CO (5.5 mmol), THF (10 mL).

^b Additive added to the lithium suspension prior the addition of NMI. Equivalents of additive referred to the NMI.

^c Isolated yield of pure product. Purification was done by recrystallization.

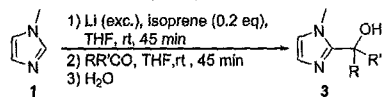
^d Stirred with lithium in THF until formation of the arene dianion (dark-green solution) before adding the NMI.

^e Reaction carried out in Et₂O as solvent instead of THF.

^f Reaction time for lithiation step: 90 min.

11150

R. Torregrosa et al. / Tetrahedron 61 (2005) 11148–11155

Table 2. Reaction of 2-lithio-*N*-methylimidazole with different carbonyl compounds^a

Entry	Electrophile	Product	
		No.	Yield (%) ^b
1		3a	95
2		3b	95
3		3c	>99
4		3d	91
5		3e	99
6		3f	80
7		3g	94
8		3h	77 ^c
9		3i	79

^a Reactions performed with NMI (5 mmol), Li (15 mmol), isoprene (1 mmol), THF (10 mL) and then added electrophile (5.5 mmol).^b Isolated yield of pure product. Purification was done by recrystallization.^c Purification by column chromatography (pH=6.7–7.3 silica gel, mixtures of hexane and ethyl acetate).

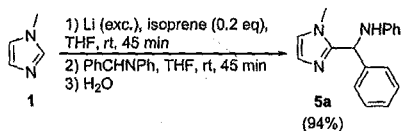
and amine in chloroform in the presence of molecular sieves.

The use of *N*-silylated imines in the reaction shown in Table 3 would allow the preparation of the corresponding primary amine derivatives. Thus, *N*-silylimines **4i** and **4j** (prepared from the corresponding aldehydes and lithium hexamethyldisilazane)²⁵ were reacted in situ to yield in

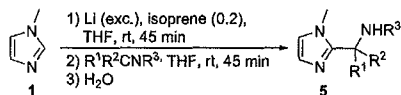
good yields after acid/base work-up the corresponding products **5i** and **5j** (Scheme 3).

3. Conclusions

In this paper, we have developed a new protocol to prepare 2-lithioimidazole using a slightly excess of lithium metal in the presence of a substoichiometric amount of isoprene (20 mol%) at room temperature. The reaction of this intermediate with different carbonyl compounds gave the corresponding 2-(hydroxyalkyl)imidazole derivatives with excellent yields, that were comparable or better than those reported in the literature. The reaction of the organolithium intermediate with imine electrophiles allowed the isolation of new interesting 2-[(*N*-arylamino)benzyl]imidazoles in good yields. Primary amino functionalized imidazoles were obtained by using *N*-silylimines.



Scheme 2.

Table 3. Reaction of 2-lithio-*N*-methylimidazole with different imines^a

Entry	Electrophile	Product	
		No.	Yield (%) ^b
1	4a	5a	94
2	4b	5b	92
3	4c	5c	88
4	4d	5d	24 ^c
5	4e	5e	25 ^c
6	4f	5f	91
7	4g	5g	93 ^d
8	4h	5h	— ^e

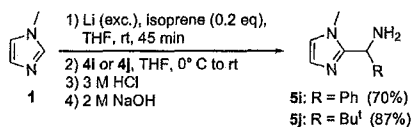
^a Reactions performed with NMI (5 mmol), Li (15 mmol), isoprene (1 mmol), THF (10 mL) and then added electrophile (5.5 mmol).

^b Isolated yield of pure product 5. Purification was done by recrystallization.

^c Yield based on GLC, the product 5 was not isolated.

^d Purification by column chromatography (pH=6.7–7.3 silica gel, mixtures of hexane and ethyl acetate).

^e Reaction carried out at reflux on THF. Less than 3% of compound 5h observed by GLC.



Scheme 3.

4. Experimental

4.1. General

All lithiation reactions were carried out under argon atmosphere in oven-dried glassware. All commercially available reagents (Acros, Aldrich, Fluka) were used

without further purification, except in the case of liquid electrophiles, which were used freshly distilled. Commercially available anhydrous THF (99.9%, water content $\leq 0.006\%$, Acros) was used as solvent in all the lithiation reactions. Melting points were obtained with a Reichert Thermovar apparatus. IR spectra were measured with a Nicolet Impact 400 D-FT spectrometer. NMR spectra were recorded on a Bruker AC-300 (300 MHz for ¹H NMR and 75 MHz for ¹³C NMR) using CDCl₃ as solvent and TMS as internal standard; chemical shifts are given in δ (ppm) and coupling constants (*J*) in Hz. Mass spectra (EI) were obtained at 70 eV on an Agilent 5973 spectrometer, fragment ions in *m/z* with relative intensities (%) in parenthesis and high resolution mass spectra (HRMS) analyses were carried out on a Finnigan MAT95S

spectrometer, when indicated the samples were inserted in the modality of direct insertion probed (DIP). The purity of volatile and the chromatographic analyses (GLC) were determined with an Agilent 6890N instrument equipped with a flame ionization detector and a 30 m capillary column (0.25 mm diameter, 0.25 μ m film thickness), using nitrogen (2 mL/min) as carrier gas, $T_{injector}$ = 275 °C, T_{column} = 60 °C (3 min) and 60–270 °C (15 °C/min); retention times (t_r) are given in minutes under these conditions. Column chromatography was performed using silica gel of 40 μ m (J. T. Baker, pH = 6.7–7.3 of 10% aqueous suspension). Thin-layer chromatography was carried out on TLC plastic sheets with silica gel 60 F₂₅₄ (Merck). Lithium powder was commercially available (MEDAL-CHEMY S. L.).

4.2. Procedure for deuteration of 2-lithio-*N*-Methylimidazole

4.2.1. Preparation of 2-deuterio-*N*-Methylimidazole (2). *N*-Methylimidazole (403 μ L, 5 mmol) was added to a suspension of lithium powder (105 mg, 15 mmol) in THF (10 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 45 min allowing the reaction to reach room temperature and then deuterium oxide (0.5 mL) was added. Water (15 mL) was added to the reaction mixture and then extracted with diethyl ether (3 \times 15 mL). The organic phase was dried over anhydrous magnesium sulfate and after removal of the solvent under reduced pressure (15 Torr), the desired product **2** was obtained in 75% yield (87% deuterium incorporation): δ_H 3.65 (3H, s, CH₃), 6.86, 7.01 (1H and 1H, 2s, CHCH); δ_C 32.7 (CH₃), 119.6, 128.7 (CHCH), 137.0 (t, J = 31.3 Hz, CD); m/z 84 (M^+ + 1, 9%), 83 (100), 82 (32), 55 (14), 54 (13).

4.3. General procedure for the preparation of 2-(hydroxylalkyl)imidazoles **3**

N-Methylimidazole (403 μ L, 5 mmol) was added to a suspension of lithium powder (105 mg, 15 mmol) and isoprene (101 μ L, 1 mmol) in THF (10 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 45 min and then the corresponding carbonyl compound (5.5 mmol) was added, continuing the stirring during 45 min at the same temperature. The reaction mixture was hydrolyzed with water (15 mL), extracted with ethyl acetate (3 \times 15 mL), and the organic phase was dried over anhydrous magnesium sulfate. After removing the solvent under reduced pressure (15 Torr), the resulting crude was purified by recrystallization from mixtures of ethyl acetate and *n*-pentane) to yield compounds **3**. Compound **3h** was purified by column chromatography (pH = 6.7–7.3 silica gel, mixtures of hexane and EtOAc).

4.3.1. 3-(1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)pentan-3-ol (3a). Yield 95%; white solid; t_r 10.00; R_f 0.36 (EtOAc/MeOH 8:1); mp 114–116 °C; ν (KBr) 3640–3011 cm^{-1} (OH); δ_H 0.78 (6H, t, J = 7.4 Hz, 2 \times CH₂CH₃), 1.86–1.95 (4H, m, 2 \times CH₂), 3.74 (3H, s, NCH₃), 3.80 (1H, br s, OH), 6.81, 6.89 (1H and 1H, 2s, CHCH); δ_C 7.8 (2C, 2 \times CH₂CH₃), 32.6 (2C, 2 \times CH₂), 34.5 (NCH₃), 75.6 (COH), 122.9, 125.5 (CHCH), 150.2 (NCN); m/z 168 (M^+ , 5%), 140 (10), 139

(100), 83 (58). HRMS calcd for C₉H₁₆N₂O 168.1263, found 168.1266.

4.3.2. 1-(1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-cyclohexanol (3b).⁸ Yield 95%; white solid; t_r 12.70; R_f 0.37 (EtOAc/MeOH 8:1); mp 165–166 °C; ν (KBr) 3720–2993 cm^{-1} (OH); δ_H 1.26–1.36, 1.59–1.79, 1.92–1.95 (1H, 5H and 4H, 3m, 5 \times CH₂), 3.86 (3H, s, CH₃), 3.94 (1H, s, OH), 6.79, 6.80 (1H and 1H, 2s, CHCH); δ_C 21.3, 25.2, 36.2 (5C, 5 \times CH₂), 34.7 (CH₃), 70.8 (COH), 122.6, 125.0 (CHCH), 152.1 (NCN); m/z 181 (M^+ + 1, 7%), 180 (30%), 163 (52), 162 (16), 161 (11), 151 (22), 138 (29), 137 (100), 135 (10), 133 (11), 126 (11), 125 (55), 124 (11), 123 (17), 110 (22), 109 (67), 96 (60), 95 (15), 83 (40), 82 (24), 81 (22), 55 (11).

4.3.3. Dicyclopropyl(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-methanol (3c). Yield 99.5%; white solid; t_r 12.42; R_f 0.43 (EtOAc/MeOH 8:1); mp 102–103 °C; ν (KBr) 3690–3039 cm^{-1} (OH); δ_H 0.28–0.42, 0.46–0.55, 0.66–0.74, 1.25–1.34 (4H, 2H, 2H and 2H, 4m, 4 \times CH₂ and 2 \times CH ring), 3.85 (3H, s, CH₃), 6.82, 6.85 (1H and 1H, 2s, NCHCHN); δ_C 0.01, 1.6 (4C, 4 \times CH₂), 18.7 (2C, 2 \times CH ring), 34.8 (CH₃), 70.8 (COH), 123.0, 125.1 (NCHCHN), 152.4 (NCN); m/z 192 (M^+ , 8%), 177 (19), 175 (10), 163 (24), 152 (10), 151 (100), 149 (37), 136 (13), 135 (32), 123 (23), 121 (17), 109 (54), 96 (23), 95 (11), 83 (46), 82 (10), 81 (10), 69 (13). HRMS (DIP) calcd for C₁₇H₁₆N₂O 192.1263, found 192.1262.

4.3.4. 1-(1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-phenylethanol (3d).⁸ Yield 91%; pale yellow solid; t_r 13.44; R_f 0.57 (EtOAc/MeOH 8:1); mp 164–165 °C; ν (KBr) 3635–3014 cm^{-1} (OH); δ_H 1.93 (3H, s, CCH₃), 3.04 (1H, br s, OH), 3.29 (3H, s, NCH₃), 6.78, 6.87 (1H and 1H, 2s, NCHCHN), 7.20–7.33 (5H, m, ArH); δ_C 31.6, 34.1 (2 \times CH₃), 72.9 (COH), 122.7, 124.6, 125.3, 126.9, 128.2 (7C, ArCH and NCHCHN), 145.5 (ArC), 151.1 (NCN); m/z 203 (M^+ + 1, 12%), 202 (89), 201 (45), 188 (13), 187 (100), 185 (17), 184 (13), 183 (26), 125 (35), 111 (12), 109 (41), 105 (36), 83 (27), 77 (29).

4.3.5. (1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)diphenylmethanol (3e).²⁶ Yield 99%; white solid; t_r 17.08; R_f 0.74 (EtOAc/MeOH 8:1); mp 191–192 °C; ν (KBr) 3629–2836 cm^{-1} (OH); δ_H 2.87 (1H, br s, OH), 3.30 (3H, s, CH₃), 6.85, 6.90 (1H and 1H, 2s, NCHCHN), 7.25–7.35 (10H, m, ArH); δ_C 34.8 (CH₃), 78.3 (COH), 123.1, 125.8, 127.2, 127.5, 128.0 (12C, ArCH and NCHCHN), 144.3 (2C, ArC), 150.5 (NCN); m/z 249 (M^+ – Me, 8%), 248 (49), 247 (100), 165 (22), 157 (19). HRMS (DIP) calcd for C₁₇H₁₆N₂O 264.1263, found 264.1240.

4.3.6. 4-(1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-propylpiperidin-4-ol (3f). Yield 80%; pale yellow solid; t_r 14.78; R_f 0.27 (MeOH); mp 149–151 °C; ν (KBr) 3640–3006 cm^{-1} (OH); δ_H 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz, CH₂CH₃), 1.45–1.57, 1.73–1.78, 2.03–2.12, 2.28–2.33, 2.40–2.47, 2.59–2.62 (2H, 2H, 2H, 2H, 2H and 2H, 6m, 6 \times CH₂), 3.85 (3H, s, NCH₃), 5.08 (1H, br s, OH), 6.60, 6.71 (1H and 1H, 2s, CHCH); δ_C 12.0 (CH₂CH₃), 34.6 (NCH₃), 20.1, 35.7, 49.1, 60.6 (6C, 6 \times CH₂), 68.6 (COH), 122.5, 125.4 (CHCH), 151.4 (NCN); m/z 223 (M^+ , 5%), 206 (19), 205 (100), 204 (23), 194 (26), 176 (13), 162 (11), 137 (31), 135 (12), 125 (76), 112 (13), 109

(12), 100 (31), 95 (16), 86 (11), 84 (32), 83 (36), 82 (17). HRMS calcd for $C_{12}H_{21}N_3O$ 223.1685, found 223.1668.

4.3.7. 2,2-Dimethyl-1-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-ol (3g).²⁷ Yield 94%; white solid; t_r 10.69; R_f 0.37 (EtOAc/MeOH 8:1); mp 83–85 °C; ν (KBr) 3705–3011 cm^{-1} (OH); δ_H 0.97 [9H, s, C(CH₃)₃], 3.67 (3H, s, NCH₃), 4.22 (1H, br s, OH), 4.39 (1H, s, CHOH), 6.77, 6.92 (1H and 1H, 2s, NCHCHN); δ_C 25.8 [3C, C(CH₃)₃], 33.5 (NCH₃), 37.1 [C(CH₃)₃], 74.0 (CHOH), 120.8, 126.7 (CHCH), 148.8 (NCN); m/z 168 (M^+ , 4%), 112 (45), 111 (100), 83 (10).

4.3.8. (1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)-phenylmethanol (3h).²⁸ Yield 77%; amber solid; t_r 13.93; R_f 0.49 (EtOAc/MeOH 8:1); mp 109–110 °C; ν (KBr) 3601–2968 cm^{-1} (OH); δ_H 3.33 (3H, s, CH₃), 5.94 (1H, s, CHOH), 6.59, 6.68 (1H and 1H, 2s, NCHCHN), 7.15–7.32 (5H, m, ArH), 8.03 (1H, br s, OH); δ_C 33.0 (CH₃), 68.4 (CHOH), 121.8, 125.5, 125.6, 126.8, 127.9 (7C, ArCH and NCHCHN), 141.0 (ArC), 149.1 (NCN); m/z 189 (M^+ + 1, 13%), 188 (100), 187 (56), 171 (20), 170 (11), 169 (17), 111 (48), 109 (10), 105 (16), 97 (32), 83 (23), 82 (14), 81 (13), 79 (13), 77 (32).

4.3.9. Cyclohexyl(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methanol (3i).²⁹ Yield 79%; pale yellow solid; t_r 14.15; R_f 0.46 (EtOAc/MeOH 8:1); mp 110–111 °C; ν (KBr) 3690–2994 cm^{-1} (OH); δ_H 0.86–1.29, 1.63–1.66, 1.75–1.87, 2.08–2.13 (6H, 2H, 2H and 1H, 4m, 5×CH₂ and CH ring), 3.68 (3H, s, CH₃), 4.35 (1H, d, $J=8.4$ Hz, CHOH), 4.85 (1H, br s, OH), 6.76, 6.87 (1H and 1H, 2s, CHCH); δ_C 25.7, 25.9, 26.3, 29.2, 29.3 (5×CH₂), 33.0, 43.3 (CH ring and CH₃), 71.4 (CHOH), 121.0, 126.5 (CHCH), 149.6 (NCN); m/z 194 (M^+ , 3%), 112 (78), 111 (100), 83 (11).

4.4. General procedure for the preparation of imines 4b–h

To a solution of a carbonyl compound (10 mmol) in chloroform (30 mL) was added an amine (12 mmol) and molecular sieve (3.7 g) at room temperature. After being stirred for a certain period of time (TLC), the crude was rinsed with K_2CO_3 -brine solution (3×20 mL) and the crude product was concentrated under reduced pressure (15 Torr). Imines 4 were purified by recrystallization from mixtures of ethyl acetate and *n*-pentane. Imines 4b and 4c were washed very carefully with cold *n*-pentane due to their solubility. The imine 4h was purified by distillation.

4.4.1. N-(4-Methoxybenzylidene)aniline (4b).³⁰ Yield 79%; pale yellow solid; t_r 15.80; R_f 0.42 (hexane/EtOAc 8:1); mp 55–56 °C; ν (KBr) 1621 cm^{-1} (C=N); δ_H 3.85 (3H, s, CH₃), 6.96–6.98, 7.18–7.22, 7.35–7.40, 7.83–7.86 (2H, 3H, 2H and 2H, 4m, 9×ArH), 8.37 (1H, s, CHN); δ_C 55.4 (CH₃), 114.1, 120.8, 125.5, 129.1, 130.5 (9C, ArCH), 129.2, 152.2, 162.2 (ArC), 159.7 (CHN); m/z 212 (M^+ + 1, 12%), 211 (87), 210 (100), 167 (11), 77 (21).

4.4.2. N-(4-Chlorobenzylidene)aniline (4c).³⁰ Yield 82%; pale yellow solid; t_r 15.21; R_f 0.61 (hexane/EtOAc 8:1); mp 60–61 °C; ν (KBr) 1622 cm^{-1} (C=N); δ_H 7.19–7.26, 7.37–7.45, 7.82–7.85 (3H, 4H and 2H, 3m, 9×ArH), 8.41 (1H, s, CHN); δ_C 120.8, 126.2, 129.0, 129.2, 129.9 (9C, ArCH),

134.7, 137.3, 151.6 (ArC), 158.8 (CHN); m/z 217 (M^+ + 2, 32%), 216 (45), 215 (94), 214 (100), 104 (10), 77 (40), 51 (10).

4.4.3. N-(4-Nitrobenzylidene)aniline (4d).³¹ Yield 95%; orange solid; t_r 16.97; R_f 0.29 (hexane/EtOAc 8:1); mp 79–80 °C; ν (KBr) 1599 (C=N), 1518, 1344 cm^{-1} (C-NO₂); δ_H 7.24–7.33, 7.40–7.46, 8.05–8.09, 8.29–8.34 (3H, 2H, 2H and 2H, 4m, 9×ArH), 8.55 (1H, s, CHN); δ_C 120.9, 123.9, 127.0, 129.3, 129.4 (9C, ArCH), 141.5, 149.2, 150.8 (ArC), 157.3 (CHN); m/z 227 (M^+ + 1, 15%), 226 (100), 225 (45), 179 (44), 152 (10), 104 (17), 77 (39), 51 (11).

4.4.4. N-(3-Nitrobenzylidene)aniline (4e).³² Yield 89%; yellow solid; t_r 16.99; R_f 0.31 (hexane/EtOAc 8:1); mp 63–64 °C; ν (KBr) 1613 (C=N), 1529, 1350 cm^{-1} (C-NO₂); δ_H 7.23–7.31, 7.40–7.45, 7.62–7.68, 8.23–8.33 (3H, 2H, 1H and 2H, 4m, 8×ArH), 8.53, 8.73 (1H and 1H, 2s, ArH and CHN); δ_C 120.9, 123.4, 125.5, 126.8, 129.3, 129.7, 134.0 (9C, ArCH), 137.8, 148.6, 150.8 (ArC), 157.1 (CHN); m/z 227 (M^+ + 1, 15%), 226 (100), 225 (40), 180 (11), 179 (17), 152 (10), 104 (18), 77 (32).

4.4.5. N-Benzylidene-4-methoxyaniline (4f).³⁰ Yield 90%; yellow solid; t_r 15.74; R_f 0.44 (hexane/EtOAc 8:1); mp 70–71 °C; ν (KBr) 1622 cm^{-1} (C=N); δ_H 3.81 (3H, s, CH₃), 6.90–6.94, 7.22–7.25, 7.44–7.46, 7.86–7.90 (2H, 2H, 3H and 2H, 4m, 9×ArH), 8.47 (1H, s, CHN); δ_C 55.4 (CH₃), 114.3, 122.2, 128.5, 128.7, 131.0 (9C, ArCH), 136.4, 144.9, 158.2 (ArC), 158.3 (CHN); m/z 212 (M^+ + 1, 14%), 211 (88), 210 (14), 197 (15), 196 (100), 167 (21).

4.4.6. N-Benzylidene-4-chloroaniline (4g).³⁰ Yield 92%; pale yellow solid; t_r 15.14; R_f 0.56 (hexane/EtOAc 8:1); mp 60–61 °C; ν (KBr) 1626 cm^{-1} (C=N); δ_H 7.13–7.16, 7.33–7.36, 7.47–7.49, 7.87–7.90 (2H, 2H, 3H and 2H, 4m, 9×ArH), 8.42 (1H, s, CHN); δ_C 122.2, 128.8, 128.9, 129.2, 131.6 (9C, ArCH), 131.4, 135.9, 150.5 (ArC), 160.7 (CHN); m/z 217 (M^+ + 2, 33%), 216 (44), 215 (100), 214 (99), 138 (11), 111 (25), 75 (15).

4.4.7. N-(1-Phenylethylidene)aniline (4h).³⁰ Yield 87%; amber oil; t_r 14.19; R_f 0.43 (hexane/EtOAc 8:1); ν (film) 1638 cm^{-1} (C=N); δ_H 2.16 (3H, s, CH₃), 6.76–6.79, 7.02–7.07, 7.28–7.33, 7.38–7.40, 7.93–7.96 (2H, 1H, 2H, 3H and 2H, 5m, 10×ArH); δ_C 17.1 (CH₃), 119.2, 123.0, 127.0, 128.2, 128.8, 130.3 (10C, ArCH), 139.3, 151.5 (ArC), 165.2 (C=N); m/z 196 (M^+ + 1, 8%), 195 (50), 181 (14), 180 (100), 77 (32).

4.5. General procedure for the preparation of 2-(aminoalkyl)imidazoles 5a–g

N-Methylimidazole (403 μ L, 5 mmol) was added to a suspension of lithium powder (105 mg, 15 mmol) and isoprene (101 μ L, 1 mmol) in THF (7 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 45 min and then a solution of the corresponding imine compound (5.5 mmol) in THF (3 mL) was added (except for imines 5c and 5g where the resulting solution of the organolithium was filtered to remove the lithium excess and then added to a solution of the imine), continuing the stirring during 45 min at the same temperature. The reaction mixture was

11154

R. Torregrosa et al. / Tetrahedron 61 (2005) 11148–11155

hydrolyzed with water (15 mL), extracted with ethyl acetate (3 × 15 mL), and the organic phase was dried over anhydrous magnesium sulfate. After removing the solvent under reduced pressure (15 Torr), the resulting crude was purified by recrystallization (from mixtures of ethyl acetate and *n*-pentane) to yield compounds **5**. Compound **5g** was purified by column chromatography (pH=6.7–7.3 silica gel, mixtures of hexane and EtOAc).

4.5.1. [(1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-phenylmethyl]-phenylamine (5a). Yield 94%; pale yellow solid; t_r 18.51; R_f 0.77 (EtOAc/MeOH 8:1); mp 125–126 °C; ν (KBr) 3377 cm^{-1} (NH); δ_H 3.54 (3H, s, CH₃), 5.24 (1H, br s, NH), 5.61 (1H, s, CHNH), 6.64–6.70, 6.77, 7.00, 7.09–7.14, 7.23–7.25, 7.29–7.34, 7.39–7.42 (3H, 1H, 1H, 2H, 1H, 2H and 2H, 7m, 10 × ArH and NCHCHN); δ_C 32.9 (CH₃), 55.1 (CHNH), 113.4, 117.8, 121.5, 127.2, 127.3, 127.7, 128.8, 129.1 (12C, ArCH and NCHCHN), 139.9, 146.5, 147.7 (ArC and NCN); m/z 264 ($M^+ + 1$, 3%), 263 (16), 172 (14), 171 (100).

4.5.2. *N*-[(4-Methoxyphenyl)(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)methyl]aniline (5b). Yield 92%; pale yellow solid; t_r 21.27; R_f 0.69 (EtOAc/MeOH 8:1); mp 151–152 °C; ν (KBr) 3397 cm^{-1} (NH); δ_H 3.53, 3.74 (3H and 3H, 2s, 2 × CH₃), 5.57 (1H, s, CHNH), 6.63–6.69, 6.77, 6.82–6.85, 6.99, 7.08–7.14, 7.30–7.33 (3H, 1H, 2H, 1H, 2H and 2H, 6m, 9 × ArH and NCHCHN); δ_C 32.9 (NCH₃), 54.5, 55.2 (CHNH and OCH₃), 113.5, 114.2, 117.7, 121.4, 127.1, 128.5, 129.1 (11C, ArCH and NCHCHN), 131.9, 146.5, 147.9, 159.0 (ArC and NCN); m/z 293 ($M^+ + 9\%$), 202 (15), 201 (100), 186 (12), 170 (14). HRMS calcd for C₁₈H₁₉N₃O 293.1528, found 293.1527.

4.5.3. *N*-[(4-Chlorophenyl)(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)methyl]aniline (5c). Yield 88%; beige solid; t_r 20.39; R_f 0.88 (EtOAc/MeOH 8:1); ν (KBr) 3393 cm^{-1} (NH); δ_H 3.57 (3H, s, CH₃), 5.20 (1H, br s, NH), 5.60 (1H, s, CHNH), 6.61–6.64, 6.67–6.72, 6.80, 7.00, 7.10–7.15, 7.25–7.30, 7.34–7.37 (2H, 1H, 1H, 1H, 2H, 2H and 2H, 7m, 9 × ArH and NCHCHN); δ_C 32.9 (CH₃), 54.3 (CHNH), 113.5, 118.1, 121.6, 127.4, 128.7, 129.0, 129.2, (11C, ArCH and NCHCHN), 133.5, 138.5, 146.2, 147.3 (ArC and NCN); m/z 299 ($M^+ + 2$, 6%), 298 (4), 297 (19), 207 (33), 206 (14), 205 (100), 170 (61), 155 (14). HRMS calcd for C₁₇H₁₆ClN₃ 297.1033, found 297.1064.

4.5.4. 4-Methoxy-*N*-[(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)(phenyl)methyl]aniline (5f). Yield 91%; amber oil; t_r 20.93; R_f 0.76 (EtOAc/MeOH 8:1); ν (film) 3690–3169 cm^{-1} (NH); δ_H 3.43, 3.63 (3H and 3H, 2s, 2 × CH₃), 4.95 (1H, br s, NH), 5.53 (1H, s, CHNH), 6.58–6.61, 6.67–6.71, 6.96, 7.16–7.22, 7.25–7.30, 7.36–7.38 (2H, 3H, 1H, 1H, 2H and 2H, 6m, 9 × ArH and NCHCHN); δ_C 32.6 (NCH₃), 55.4, 55.9 (CHNH and OCH₃), 114.5, 114.8, 121.3, 127.0, 127.2, 127.4, 128.5 (11C, ArCH and NCHCHN), 139.9, 140.6, 147.6, 152.1 (ArC and NCN); m/z 294 ($M^+ + 1$, 4%), 293 (20), 172 (13), 171 (100). HRMS calcd for C₁₈H₁₉N₃O 293.1528, found 293.1544.

4.5.5. 4-Chloro-*N*-[(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)(phenyl)methyl]aniline (5g). Yield 93%; yellow oil; t_r 21.13; R_f 0.82 (EtOAc/MeOH 8:1); ν (film) 3690–3179 cm^{-1} (NH);

δ_H 3.48 (3H, s, CH₃), 5.42 (1H, br s, NH), 5.53 (1H, s, CHNH), 6.54–6.57, 6.75, 6.97–6.98, 7.01–7.04, 7.20–7.24, 7.27–7.32, 7.36–7.39 (2H, 1H, 1H, 2H, 1H, 2H and 2H, 7m, 9 × ArH and NCHCHN); δ_C 32.8 (CH₃), 55.1 (CHNH), 114.5, 121.6, 127.1, 127.3, 127.8, 128.8, 129.0, (11C, ArCH and NCHCHN), 122.2, 139.4, 145.0, 147.2 (ArC and NCN); m/z 299 ($M^+ + 2$, 4%), 298 (2), 297 (12), 172 (13), 171 (100). HRMS calcd for C₁₇H₁₆ClN₃ 297.1033, found 297.1026.

4.6. General procedure for the preparation of 2-(aminoalkyl)imidazoles **5i** and **5j**

To a solution of hexamethyldisilazane (530 μL , 2.5 mmol) in THF (1.0 mL) was added a 1.6 M solution of *n*-butyllithium in hexane (1.6 mL, 2.6 mmol) at 0 °C and the mixture was stirred for 5 min at the same temperature, and after that, it was added drop-wise to a solution of the corresponding aldehyde (2.2 mmol) in THF (1.0 mL) at 0 °C. Stirring was continued at the same temperature for 30 min. The resulting *N*-trimethylsilylimine solution was used in the synthesis of 2-(aminoalkyl)imidazoles **5i** and **5j** when reacting with the corresponding organolithium derived from *N*-methylimidazole.

N-Methylimidazole (161 μL , 2 mmol) was added to a suspension of lithium powder (42 mg, 6 mmol) and isoprene (40 μL , 0.4 mmol) in THF (4 mL) at room temperature. The resulting mixture was stirred for 45 min at the same temperature. The excess of lithium was filtered off under argon atmosphere and the resulting mixture was added drop-wise to a cooled (0 °C) THF solution of the corresponding *N*-(trimethylsilyl)imine prepared as indicated above. The reaction mixture was allowed to reach room temperature, hydrolyzed with 3 M hydrochloric acid (15 mL) and extracted with ethyl acetate (3 × 20 mL). The aqueous layer was then basified with 2.5 M sodium hydroxide (25 mL) and extracted with ethyl acetate (3 × 25 mL). The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated (15 Torr). The resulting residue was purified by column chromatography (pH=6.7–7.3 silica gel, mixtures of ethyl acetate and methanol) to yield the compound **5i** or by distillation of the impurities ($T=50$ °C, 0.1 Torr) to obtain the product **5j**.

4.6.1. (1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)(phenyl)methanamine (5i). Yield 70%; yellow oil; t_r 13.90; R_f 0.47 (EtOAc/MeOH 1:1); ν (film) 3710–2960 cm^{-1} (NH₂); δ_H 2.61 (2H, s, NH₂), 3.38 (3H, s, CH₃), 5.17 (1H, s, CHNH₂), 6.79, 7.00 (1H and 1H, 2s, NCHCHN), 7.22–7.35 (5H, m, ArH); δ_C 32.6 (CH₃), 53.3 (CHNH₂), 121.4, 126.7, 126.8, 127.5, 128.8 (7C, ArCH and NCHCHN), 142.5, 149.5 (ArC and NCN); m/z 188 ($M^+ + 1$, 13%), 187 (100), 186 (22), 172 (20), 170 (10), 169 (14), 110 (49), 106 (13), 83 (23), 77 (13). HRMS calcd for C₁₁H₁₃N₃ 187.1109, found 187.1113.

4.6.2. 2,2-Dimethyl-1-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)propan-1-amine (5j). Yield 87%; yellow oil; t_r 11.18; R_f 0.56 (EtOAc/MeOH 1:1); ν (film) 3720–3029 cm^{-1} (NH₂); δ_H 0.98 [9H, s, C(CH₃)₃], 2.03 (2H, br s, NH₂), 3.63 (3H, s, NCH₃), 3.68 (1H, s, CHNH₂), 6.77, 6.98 (1H and 1H, 2s, CHCH); δ_C 26.2 [3C, C(CH₃)₃], 33.0 (NCH₃), 36.5 [C(CH₃)₃], 56.0 (CHNH₂), 120.0, 126.9 (CHCH), 150.1

(NCN); m/z 167 (M^+ , 1%), 110 (100), 83 (13). HRMS calcd for $C_9H_{17}N_3$ 167.1422, found 167.1424.

Acknowledgements

This work was generously supported by the Dirección General de Enseñanza Superior (DGES) of the Spanish Ministerio de Ciencia y Tecnología (MCyT, grant no. CTQ2004-01261) and the Generalitat Valenciana (GV, grant no. GRUPOS 03/135). R. T. thanks the GV for a scholarship.

References and notes

- Grimmet, M. R. In Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., Eds.; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Pergamon: Oxford, 1996; Vol. 3, pp 77–220.
- Grimmet, M. R. *Sci. Synth.* **2002**, *12*, 325–528.
- Zificsak, C. A.; Hlasta, D. J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8991–9016.
- For reviews see, for instance: (a) Lipshutz, B. H. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 795–820. (b) Chinchilla, R.; Nájera, C.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2667–2722.
- (a) Iddon, B. *Heterocycles* **1985**, *23*, 417–443. (b) Iddon, B.; Ngochindo, R. I. *Heterocycles* **1994**, *38*, 2487–2568.
- Katritzky, A. R.; Rewcastle, G. W.; Fan, W. Q. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5685–5689.
- Cliff, M. D.; Pyne, S. G. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13703–13712.
- Ohta, S.; Matsukawa, M.; Ohashi, N.; Nagayama, K. *Synthesis* **1990**, 78–81.
- Mani, N. S.; Jablonowski, J. A.; Jones, T. K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8115–8117.
- Shapiro, G.; Gomez-Lor, B. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5524–5526.
- Winter, J.; Retey, J. *Synthesis* **1994**, 245–246.
- (a) Ngochindo, R. I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1645–1648. (b) Goff, D. A.; Koolpe, G. A.; Kelson, A. B.; Vu, H. M.; Taylor, D. L.; Bedford, C. D.; Harris, R. N., III; Mussalam, H. A.; Koplavitz, I. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1363–1368.
- (a) Katritzky, A. R.; Slawinski, J. J.; Brunner, F.; Gorun, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 1139–1145. (b) Moreno-Mañas, M.; Bassa, J.; Llado, N.; Pleixats, R. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 673–678.
- (a) Hassner, A.; Munger, P.; Belinka, B. A., Jr. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 699–702. (b) Jin, Z. *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 584–605.
- Zificsak, C. A.; Hlasta, D. J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4789–4792.
- For reviews, see: (a) Yus, M. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, *25*, 155–161. (b) Ramón, D. J.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 225–237. (c) Yus, M. *Synlett* **2001**, 1197–1205. (d) Yus, M.; Ramón, D. J. *Lat. J. Chem.* **2002**, 79–92. (e) Ramón, D. J.; Yus, M. *Rev. Cubana Quim.* **2002**, *14*, 75–115. (f) Yus, M. In Rappoport, Z., Mareck, I., Eds.; *The Chemistry of Organolithium Compounds*; Wiley: Chichester, 2004; Vol. 1, Chapter 11, pp 647–747.
- For reviews, see: (a) Nájera, C.; Yus, M. *Trends Org. Chem.* **1991**, *2*, 155–181. (b) Nájera, C.; Yus, M. *Org. Prep. Proced. Int.* **1995**, *27*, 383–457. (c) Nájera, C.; Yus, M. *Recent Res. Dev. Org. Chem.* **1997**, *1*, 67–96. (d) Yus, M.; Foubelo, F. *Rev. Heteroat. Chem.* **1997**, *17*, 73–107. (e) Nájera, C.; Yus, M. *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 867–926. (f) Nájera, C.; Sansano, J. M.; Yus, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9255–9303. (g) Ref. 4b. (h) Chinchilla, R.; Nájera, C.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3139–3176. (i) See also the special issue of Tetrahedron Symposium-in-Print dedicated to 'Functionalised Organolithium Compounds'; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3125–3450 (Guest editors: Nájera, C.; Yus, M.). (j) Yus, M.; Foubelo, F. In *Functionalised Organometallics*; Knochel, P., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005.
- For a review on the generation of organolithium compounds starting from non-halogenated precursors, see: Guijarro, D.; Yus, M. *Recent Res. Dev. Org. Chem.* **1998**, *2*, 713–744.
- For reviews, see: (a) Ref. 17d. (b) Yus, M.; Foubelo, F. In Attanasi, O. A., Spinelli, D., Eds.; *Targets in Heterocyclic Systems*; Italian Society of Chemistry: Rome, 2002; Vol. 6, pp 136–171. (c) Yus, M. *Pure Appl. Chem.* **2003**, *75*, 1453–1475.
- For reviews, see: (a) Foubelo, F.; Yus, M. *Trends Org. Chem.* **1998**, *7*, 1–26. (b) Foubelo, F.; Yus, M. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 459–490.
- (a) Pastor, I. M.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5335–5339. (b) Pastor, I. M.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1029–1032. (c) Yus, M.; Torregrosa, R.; Pastor, I. M. *Molecules* **2004**, *9*, 330–348.
- See, for instance: De Nicola, A.; Einhorn, J.; Lucke, J.-L. *J. Chem. Res. (S)* **1991**, 278.
- Lischka, U.; Hauk, D.; Rittmeyer, P.; Wietelmann, U. German Patent 19849197, 2000; *Chem. Abstr.* **2000**, *132*, 137554.
- Kim, S. Y.; An, G.-I.; Rhee, H. *Synlett* **2003**, 112–114.
- (a) Hirao, A.; Hattori, I.; Yamaguchi, K.; Nakahama, S. *Synthesis* **1982**, 461–462. (b) Hart, D. J.; Nakai, K.; Thomas, G.; Yang, T.-K. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 289–294. (c) Cainelli, G.; Panunzio, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6879–6880. (d) Foubelo, F.; Gómez, C.; Gutiérrez, A.; Yus, M. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 1061–1064.
- Shirley, D. A.; Alley, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 4922–4927.
- (a) Kawasaki, I.; Osaki, T.; Tsunoda, K.; Watanabe, E.; Matsuyama, M.; Sanai, A.; Khadeer, A.; Yamashita, M.; Ohta, S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6639–6648. (b) Ohta, S.; Yamamoto, T.; Kawasaki, I.; Yamashita, M.; Nagashima, Y.; Yoshikawa, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 821–825.
- Yijun, D.; Hlasta, D. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 189–192.
- Ohta, S.; Hayakawa, S.; Nishimura, K.; Okamoto, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3251–3254.
- Ross, N. A.; MacGregor, R. R.; Bartsch, R. A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2035–2041.
- Vazquez, M. A.; Landa, M.; Reyes, L.; Miranda, R.; Tamariz, J.; Delgado, F. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 2705–2718.
- Hartley, J. H.; Phillips, M. D.; James, T. D. *New J. Chem.* **2002**, *26*, 1228–1237.
- Yijun, D.; Hlasta, D. J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4017–4020.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Publicación 3



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Isoprene-promoted lithiation of 1-phenylimidazole

Rosario Torregrosa, Isidro M. Pastor and Miguel Yus*

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias and Instituto de Síntesis Orgánica

(ISO), Universidad de Alicante, Apartado 99, E-03080 Alicante, Spain

This paper is dedicated to Professor Guy Quéguiner on occasion of his 70th anniversary

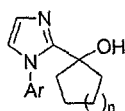
Abstract

The reaction of 1-phenylimidazole (**1**) with an excess of lithium powder (1:3 molar ratio) and isoprene (1:2 molar ratio) in THF at room temperature leads to a solution of the corresponding 2-lithio-1-phenylimidazol intermediate (**2**), which by treatment with different carbonyl compounds [*t*-BuCHO, PhCHO, Et₂CO, (CH₂)₅CO, (*c*-C₃H₅)₂CO, Ph₂CO] or benzylideneaniline and final hydrolysis with water yields the expected 2-functionalised 1-phenylimidazoles **3**, without observing any products resulting from a possible *ortho*-lithiation at the aromatic ring.

Keywords: isoprene-promoted lithiation, 2-substituted 1-phenylimidazoles, electrophilic substitution, deprotonation, 1-phenylimidazole

Introduction

In a recent paper¹ Erker *et al.* described that 2-hydroxyalkyl-1-arylimidazoles of the type **I** are inhibitors of both cyclooxygenase-1 (COX-1) and cyclooxygenase-2 (COX-2) involved in cancer and pain development,² their activity being determined by the nature of the aryl substituent. On the other hand, porphyrins containing 2-imidazolylcarbinol moieties have been described³ to be tripodal ligands as copper atom (Cu_B) site mimics of cytochrome *c* oxidase (CcO), a terminal enzyme of the respiratory chains of mitochondria and aerobic bacteria.⁴



I (n = 1-3)



The normal way to prepare compounds of type **I** is the deprotonation of the *N*-substituted imidazoles at the most acidic 2-position using a strong base such as *n*-butyllithium in an ethereal solvent followed by condensation of the corresponding lithium intermediate with a carbonyl compound.⁵ However, this old procedure works with variable yields depending on the structure of the electrophile,⁵ and when carbonyl compounds are used yields are moderate (< 40%).¹ One problem associate to the lithiation of the starting 1-substituted imidazoles has to do with the presence of an aryl group as substituent: In this case a competing lithiation at the *ortho* position of the aryl ring⁶ can also take place, especially when an excess of the lithiating agent is used.⁵

In the last few years we have been studying the arene-promoted lithiation of different substrates using a catalytic amount of the electron transfer agent.⁷ This methodology allowed us to prepare very reactive functionalized organolithium intermediates⁸ (mainly by chlorine-lithium exchange⁹ but also by using non-halogenated materials¹⁰ or by reductive ring opening of different heterocycles¹¹), polyolithiated synthons¹² or to activate other transition metals¹³ generating the corresponding nanoparticles.¹⁴ Recently, we have also found that not only arenes can be used as electron carriers, but also dienes such as isoprene are effective agents in order to facilitate the transfer of one electron from the metal to the substrate.¹⁵ In this paper we describe the application of this last methodology (an isoprene-promoted lithiation) to the regioselective lithiation of 1-phenylimidazole at the 2-position and subsequent reaction with carbonyl compounds or their imine derivatives, avoiding so the possible *ortho*-lithiation at the phenyl ring.

Results and Discussion

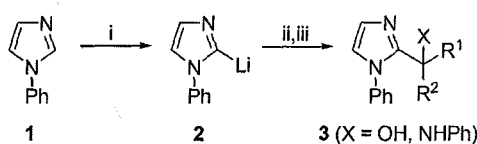
The reaction of commercially available 1-phenylimidazole (**1**) with an excess of lithium powder (1: 3 molar ratio) and isoprene (1: 2 molar ratio) in THF at room temperature led after one hour to a solution of the corresponding 2-lithio-1-phenylimidazole (**2**), which was then treated with 3-pentanone (1: 1.1 molar ratio) to yield, after hydrolysis with water, the expected 1-phenyl-2-substituted imidazole **3c** with 87% isolated yield (Scheme 1 and Table 1, entry 4). The above-described conditions were the optimal ones, since the use of less amount of isoprene resulted in lower yields (Table 1).

Table 1. Influence of the amount of isoprene in the preparation of compound **3c**

Entry	Isoprene (eq.) ^a	Yield. (%) ^b
1	0.2	43
2	0.5	56
3	1	67
4	2	87

^a Isoprene/1-phenylimidazole molar ratio. ^b Isolated yield of pure compound **3c** (>95% by GLC and/or 300 MHz ¹H NMR) after column chromatography (silica gel, hexane/ethyl acetate).

Once the best conditions were stated, the reaction with other electrophiles was studied [*t*-BuCHO, PhCHO, (CH₂)₅CO, (*c*-C₃H₅)₂CO, Ph₂CO or PhN=CHPh; 1:1.1 molar ratio], so the expected compounds **3** were isolated following the same protocol (Scheme 1 and Table 2). In no case products resulting from an *ortho*-lithiation at the phenyl ring were detected. As Table 2 shows, the reaction worked well for aldehydes and ketones (R¹R²CO; Table 2, entries 1-6), as well as for one imine, benzylideneaniline (Table 2, entry 7).



Scheme 1. (i) Li (1:3 molar ratio), isoprene (1:2 molar ratio), THF, rt, 1h; (ii) Electrophile (1:1.1 molar ratio) [*t*-BuCHO, PhCHO, Et₂CO, (CH₂)₅CO, (*c*-C₃H₅)₂CO, Ph₂CO or PhN=CHPh]; (iii) H₂O.

As a conclusion, we have described here a new lithiation methodology that permits the generation of 2-lithio-1-phenylimidazole without any contamination of the possible 1-(1-imidazolyl)-2-lithiobenzene, resulting from an *ortho*-lithiation at the phenyl group. The reaction of this intermediate with different carbonyl compounds or benzylideneaniline affords 2-functionalised 1-phenylimidazoles, compounds which shown interesting biological activities.

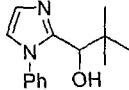
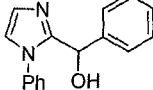
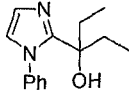
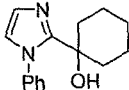
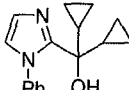
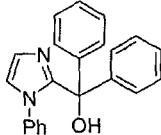
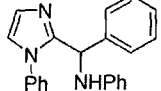
Experimental Section

General Procedures. All lithiation reactions were carried out under argon atmosphere in oven-dried glassware. All commercially available reagents (Acros, Aldrich, Fluka) were used without further purification, except in the case of liquid electrophiles, which were used freshly distilled. Commercially available anhydrous THF (99.9%, water content $\leq 0.006\%$, Fluka) was used as solvent in all the lithiation reactions. Melting points were obtained with a MPA100 Optimelt SRS apparatus. IR spectra were measured with a Nicolet Impact 400 D-FT Spectrometer. NMR spectra were recorded on a Bruker Avance 300 and Bruker Avance 400 (300 and 400 MHz for ¹H NMR, and 75 and 100 MHz for ¹³C NMR) using, except otherwise stated, CDCl₃ as solvent and TMS as internal standard; chemical shifts are given in δ (ppm) and coupling constants (*J*) in Hz. Mass spectra (EI) were obtained at 70 eV on an Agilent 5973 spectrometer, fragment ions in *m/z* with relative intensities (%) in parenthesis and High Resolution Mass Spectra (HRMS) analyses were carried out on a Finnigan MAT95S spectrometer, when indicated the samples were inserted in the modality of Direct Insertion Probed (DIP). The purity of volatile and the chromatographic analyses (GLC) were determined with an Agilent 6890N instrument equipped with a flame ionisation detector and a 30 m capillary column (0.25 mm diameter, 0.25 μ m film thickness), using nitrogen (2 ml/min) as carrier gas, $T_{\text{injector}} = 275$ °C, $T_{\text{column}} = 60$ °C (3 min) and 60-270 °C (15 °C/min); retention times (*t_r*) are given in minutes under these conditions. Thin layer chromatography was carried out on TLC plastic sheets with silica gel 60 F₂₅₄ (Merck). Lithium powder was commercially available (Medalchemistry S. L.).



Publicación 3

Table 2. Preparation of compounds **3**

Entry	Electrophile	Product 3 ^a		
		No.	Structure	Yield (%) ^b
1	<i>t</i> -BuCHO	3a		67
2	PhCHO	3b		68
3	Et ₂ CO	3c		87
4	(CH ₂) ₅ CO	3d		64
5	(<i>c</i> -C ₃ H ₅) ₂ CO	3e		89
6	Ph ₂ CO	3f		78
7	PhCHNPh	3g		66

^a All product **3** were >95% pure (GLC and/or 300 MHz ¹H NMR). ^b Isolated yield after column chromatography (silica gel, hexane/ethyl acetate) based on the starting material **1**.

Preparation of compounds 3. General procedure

To a green suspension of lithium powder (21 mg, 3 mmol) and isoprene (200 μL, 2 mmol) in THF (3 mL) was added dropwise 1-phenylimidazole (**1**, 130 μL, 1 mmol) at room temperature. After 1 h stirring the corresponding electrophile (1.1 mmol) was added and the resulting mixture

was stirred for 45 additional min. The mixture was hydrolysed with water (5 mL) and extracted with ethyl acetate (3×10 mL). The organic layers were dried over MgSO₄ and evaporated under vacuum to give a residue, which was purified by column chromatography and/or recrystallisation to yield the title compounds **3**. Yields are included in Table 2; physical, analytical and spectroscopic data follow.

2,2-Dimethyl-1-(1-phenyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-ol (3a): Colourless solid; mp 93–95 °C; *t_r* 14.71; *R_f* 0.22 (hexane/EtOAc 1:1); ν (KBr) 3700–3020 cm⁻¹ (OH); δ_{H} (300 MHz, CDCl₃): 0.83 [9H, s, C(CH₃)₃], 3.39 (1H, br s, OH), 4.37 (1H, s, CHOH), 6.99, 7.13 (1H and 1H, 2s, NCHCHN), 7.31–7.33, 7.43–7.51 (2H and 3H, 2m, ArH); δ_{C} (75 MHz, CDCl₃): 25.6 [3C, C(CH₃)₃], 36.9 [C(CH₃)₃], 72.8 (CHOH), 121.0, 126.4, 127.6, 128.5, 129.5 (7C, ArCH and NCHCHN), 137.6 (ArC), 148.9 (NCN); *m/z* 230 (M⁺, 3%), 174 (25), 173 (100), 145 (12); HRMS: M⁺, found 230.1401, C₁₄H₁₈N₂O requires 230.1401.

Phenyl(1-phenyl-1H-imidazol-2-yl)methanol (3b): Yellow oil; *R_f* 0.13 (hexane/EtOAc 1:1); ν (film) 3675–2968 cm⁻¹ (OH); δ_{H} (400 MHz, CDCl₃): 4.72 (1H, br s, OH), 5.71 (1H, s, CHOH), 7.00, 7.10–7.14, 7.19–7.21, 7.33–7.38 (1H, 5H, 3H and 3H, respectively, s and 3m, respectively, NCHCHN and ArH); δ_{C} (100 MHz, CDCl₃): 68.8 (CHOH), 121.8, 126.2, 126.9, 127.6, 127.7, 128.3, 128.6, 129.3 (12C, ArCH and NCHCHN), 137.0, 141.3 (ArC), 149.3 (NCN); *m/z* (DIP) 252 (M⁺+2, 2%), 251 (16), 250 (100), 249 (71), 233 (18), 232 (13), 231 (24), 173 (45), 167 (35), 157 (23), 145 (20), 144 (16), 117 (30), 105 (11), 90 (11), 79 (12), 77 (42), 51 (11); HRMS (DIP): M⁺, found 250.1142, C₁₆H₁₄N₂O requires 250.1106.

3-(1-Phenyl-1H-imidazol-2-yl)pentan-3-ol (3c): Colourless solid; mp 91–93 °C; *t_r* 13.70; *R_f* 0.32 (hexane/EtOAc 1:1); ν (KBr) 3638–3013 cm⁻¹ (OH); δ_{H} (300 MHz, CDCl₃): 0.75 (6H, t, *J* = 7.3 Hz, 2×CH₃), 1.40–1.67 (4H, m, 2×CH₂), 4.37 (1H, br s, OH), 6.94, 7.03 (1H and 1H, 2s, NCHCHN), 7.29–7.32, 7.43–7.50 (2H and 3H, 2m, ArH); δ_{C} (75 MHz, CDCl₃): 7.9 (2C, 2×CH₃), 33.4 (2C, 2×CH₂), 75.8 (COH), 124.2, 125.6, 127.2, 129.0, 129.3 (7C, ArCH and NCHCHN), 138.5 (ArC), 151.3 (NCN); *m/z* 230 (M⁺, 0.5%), 202 (15), 201 (100), 197 (11), 145 (52), 117 (10), 77 (10); HRMS: M⁺, found 230.1382, C₁₄H₁₈N₂O requires 230.1419.

1-(1-Phenyl-1H-imidazol-2-yl)cyclohexanol (3d): Colourless solid; mp 114–116 °C; *t_r* 15.31; *R_f* 0.19 (hexane/EtOAc 1:1); ν (KBr) 3735–3000 cm⁻¹ (OH); δ_{H} (300 MHz, CDCl₃): 1.06–1.23, 1.43–1.88 (1H and 9H, 2m, 5×CH₂), 2.66 (1H, br s, OH), 6.91, 7.03 (1H and 1H, 2s, NCHCHN), 7.37–7.48 (5H, m, ArH); δ_{C} (75 MHz, CDCl₃): 21.8, 25.2, 37.4 (5C, 5×CH₂), 71.9 (COH), 124.0, 126.1, 127.7, 128.9, 129.0 (7C, ArCH and NCHCHN), 139.4 (ArC), 152.8 (NCN); *m/z* 243 (M⁺+1, 4%), 242 (22), 225 (14), 224 (15), 223 (19), 213 (18), 200 (27), 199 (100), 195 (11), 187 (27), 185 (25), 172 (13), 171 (52), 158 (34), 157 (19), 145 (34), 144 (13), 117 (23), 91 (13), 90 (10), 77 (21); HRMS: M⁺, found 242.1435, C₁₅H₁₈N₂O requires 242.1419.

Dicyclopropyl(1-phenyl-1H-imidazol-2-yl)methanol (3e): Colourless solid; mp 128–130 °C; *R_f* 0.44 (hexane/EtOAc 1:1); ν (KBr) 3685–3042 cm⁻¹ (OH); δ_{H} (400 MHz, CDCl₃): 0.10–0.26, 0.31–0.37, 0.50–0.56, 0.79–0.86 (4H, 2H, 2H and 2H, 4m, 4×CH₂ and 2×CH cyclopropyl ring), 4.09 (1H, br s, OH), 6.94, 6.98 (1H and 1H, 2s, NCHCHN), 7.40–7.48 (5H, m, ArH); δ_{C} (75 MHz, CDCl₃): -0.3, 1.6 (4C, 4×CH₂), 19.5 (2C, 2×CH cyclopropyl ring), 70.0 (COH), 124.2, 125.1, 128.1, 128.8, 129.2 (7C, ArCH and NCHCHN), 138.8 (ArC), 154.4 (NCN); *m/z* (DIP) 254 (M⁺, 3%), 225 (10), 218 (17), 214 (15), 213 (100), 211 (15), 197 (19), 185 (11), 171 (19), 157 (10), 145 (38), 144 (17), 117 (15), 77 (14), 70 (13), 69 (20), 57 (10), 44 (15), 41 (14); HRMS (DIP): M⁺, found 254.1438, C₁₆H₁₈N₂O requires 254.1419.

Diphenyl(1-phenyl-1*H*-imidazol-2-yl)methanol: Colourless oil; R_f 0.42 (hexane/EtOAc 1:1); ν (film) 3625–2840 cm^{-1} (OH); δ_H (300 MHz, CDCl_3): 4.24 (1H, s, OH), 6.77–6.80, 6.95–6.96, 7.05–7.22 (2H, 1H and 14H, respectively, 3m, NCHCHN and ArH); δ_C (75 MHz, CDCl_3): 79.0 (COH), 124.2, 126.4, 127.2, 127.5, 127.7, 127.9, 128.2, 128.5 (17C, ArCH and NCHCHN), 138.3, 144.6 (3C, ArC), 151.4 (NCN); m/z (DIP) 328 ($M^+ + 2$, 3%), 327 (22), 326 (100), 325 (46), 307 (11), 250 (10), 249 (56), 182 (10), 144 (11), 105 (46), 77 (37); HRMS (DIP): M^+ , found 326.1440, $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ requires 326.1419.

***N*-[Phenyl(1-phenyl-1*H*-imidazol-2-yl)methyl]aniline:** White solid; mp 169–171 °C; R_f 0.35 (hexane/EtOAc 1:1); ν (KBr) 3353 cm^{-1} (NH); δ_H (300 MHz, CDCl_3): 5.19 (1H, br d, $J = 7.6$ Hz, CHNH), 5.56 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, CHNH), 6.51, 6.65, 6.99, 7.07, 7.14, 7.43–7.49 (2H, 1H, 1H, 2H, 8H and 3H, 6m, NCHCHN and ArH); δ_C (100 MHz, CDCl_3): 54.2 (CHNH), 113.4, 117.7, 121.3, 126.4, 127.3, 127.5, 128.3, 128.5, 128.9, 129.0, 129.5 (17C, ArCH and NCHCHN), 137.2, 140.4, 146.3, 148.3 (ArC and NCN); m/z (DIP) 326 ($M^+ + 1$, 3%), 325 (11), 234 (18), 233 (100). HRMS (DIP): M^+ , found 325.1585, $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3$ requires 325.1579.

Acknowledgements

This work was generously supported by the Spanish Ministerio de Educación y Ciencia (MEC; grant no. CTQ2004-01261) and the Generalitat Valenciana (GV; grants no. GRUPOS05/052 and GRUPOS05/058). R. T. thanks the GV for a predoctoral fellowship. We also thank Medalchemy S.L. and Chemetall GmbH for gifts of chemicals, especially lithium powder.

References and Footnotes

1. Handler, N.; Jaeger, W.; Kuen-Krismer, B.; Erker, T. S. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **2005**, *338*, 602-604; *Chem. Abstr.* **2006**, *114*, 142016.
2. See, for example: (a) Teng, X. W.; Abu-Mellal, A. K. M.; Davies, N. M. *J. Pharm. Sci.* **2003**, *6*, 205-210. (b) Bottone, F. G.; Martinez, J. M.; Alsto-Mills, B.; Eling, T. E. *Carcinogenesis* **2004**, *25*, 349-357. (c) Rotonda, S.; Krauze-Brzosco, K.; Manarini, S.; Evangelista, V.; Cerletti, C. *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, *488*, 79-83. (d) Kitamura, T.; Itoh, M.; Noda, T.; Matsuura, M.; Wakabayashi, K. *Int. J. Cancer* **2004**, *109*, 576-580.
3. Collman, J. P.; Zhong, M.; Costanzo, S.; Zhang, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8252-8256.
4. Ferguson-Miller, S.; Babcock, G. T. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2889-2907.
5. Shirley, D. A.; Alley, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 4922-4927.
6. For pivotal accounts on *ortho*-lithiations, see: (a) Maggi, R.; Schlosser, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5430-5434. (b) Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879-933. (c) Gschwend, H. W.; Rodriguez, H. R. *Org. React.* **1979**, *26*, 1-360. For a recent review on the 'Complex-Induced Complexity Effect' (CIPE), see: Whisleer, M. C.; MacNeil, S.; Snieckus, V.; Beak, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206-2225.

7. For reviews, see: (a) Yus, M. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, *25*, 155-161. (b) Ramón, D. J.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 225-237. (c) Yus, M. *Synlett* **2001**, 1197-1205. (d) Yus, M.; Ramón, D. J. *Lat. J. Chem.* **2002**, 79-92. (e) Ramón, D. J.; Yus, M. *Rev. Cubana Quim.* **2002**, *14*, 75-115. (f) Yus, M. In *The Chemistry of Organolithium Compounds*; Rappoport, Z.; Marek, I., Eds.; J. Wiley & Sons: Chichester, 2004; Vol. 1, Part 2, Chapter 11. For mechanistic studies, see: (g) Yus, M.; Herrera, R. P.; Guijarro, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3455-3458. (h) Yus, M.; Herrera, R. P.; Guijarro, A. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2574-2584. (i) Yus, M.; Herrera, R. P.; Guijarro, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1309-1312. (j) Yus, M.; Herrera, R. P.; Guijarro, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1313-1316. (k) Yus, M.; Herrera, R. P.; Guijarro, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5025-5027. For a polymer supported arene-catalysed version of this reaction, see: (l) Gómez, C.; Ruiz, S.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1397-1400. (m) Gómez, C.; Ruiz, S.; Yus, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7017-7026. (n) Yus, M.; Candela, P.; Gómez, C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6207-6210. (o) Alonso, F.; Gómez, C.; Candela, P.; Yus, M. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 275-279. (p) Candela, P.; Gómez, C.; Yus, M. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, *40*, 795-801.
8. For reviews, see: (a) Nájera, C.; Yus, M. *Trends Org. Chem.* **1991**, *2*, 155-181. (b) Nájera, C.; Yus, M. *Org. Prep. Proc. Int.* **1995**, *27*, 383-457. (c) Nájera, C.; Yus, M. *Recent Res. Devel. Org. Chem.* **1997**, *1*, 67-96. (d) Nájera, C.; Yus, M. *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 867-926. (e) Nájera, C.; Sansano, J. M.; Yus, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9255-9303. (f) Chinchilla, R.; Nájera, C.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2667-2722. (g) See also the special issue of *Tetrahedron Symposium in Print* dedicated to 'Functionalised Organolithium Compounds', *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3125-3450 (Guest editors: Nájera, C.; Yus, M.).
9. For a review on metal-promoted hydrodehalogenations, see: Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4009-4091.
10. For a review, see: Guijarro, D.; Yus, M. *Recent Res. Dev. Org. Chem.* **1998**, *2*, 713-744.
11. For reviews, see: (a) Yus, M.; Foubelo, F. *Rev. Heteroatom Chem.* **1997**, *17*, 73-107. (b) Yus, M.; Foubelo, F. *Targets in Heterocyclic Systems*, Attanasi, O. A.; Spinelli, D., Eds.; Italian Society of Chemistry: Rome, 2002; Vol. 6, pp 136-171. (c) Yus, M. *Pure Appl. Chem.* **2003**, *75*, 1453-1475.
12. For reviews, see: (a) Foubelo, F.; Yus, M. *Trends Org. Chem.* **1998**, *7*, 1-26. (b) Alonso, F.; Meléndez, J.; Yus, M. *Russ. Chem. Bull.* **2003**, *52*, 2628-2635. (c) Foubelo, F.; Yus, M. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 459-490.
13. For reviews, see: (a) Guijarro, A.; Gómez, C.; Yus, M. *Trends Org. Chem.* **2001**, *8*, 65-91. (b) Alonso, F.; Radivoy, G.; Yus, M. *Russ. Chem. Bull.* **2003**, *52*, 2563-2576. (c) Alonso, F.; Yus, M. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 284-293.
14. See, for instance: (a) Alonso, A.; Calvino, J. J.; Osante, I.; Yus, M. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 1262-1263. (b) Alonso, F.; Calvino, J. J.; Osante, I.; Yus, M. *J. Exp. Nanosci.* **2006**, *1*, 419-433.
15. See, for instance: (a) Torregrosa, R.; Pastor, I. M.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11148-11155. (b) Torregrosa, R.; Pastor, I. M.; Yus, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 947-952.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Publicación 4



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Isoprene-catalysed lithiation: deprotection and functionalisation of imidazole derivatives

Rosario Torregrosa, Isidro M. Pastor and Miguel Yus*

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias and Instituto de Síntesis Orgánica (ISO),
Universidad de Alicante, Apdo. 99, 03080 Alicante, Spain

Received 3 October 2006; revised 6 November 2006; accepted 10 November 2006

Available online 28 November 2006

Dedicated in the memory of Professor G. Ourisson

Abstract—The isoprene-catalysed lithiation of different 1-substituted imidazoles (**1**) (such as trityl, allyl, benzyl, vinyl, *N,N*-dimethylsulfamoyl, *para*-toluenesulfonyl, *tert*-butoxycarbonyl, acetyl, trimethylsilyl, *tert*-butyldimethylsilyl derivatives) leads to the cleavage of the protecting group producing 1*H*-imidazole. The use of 1-(diethoxymethyl)imidazole (**3**) in the same lithiation reaction allows the preparation of the corresponding 2-lithio intermediate, which by reacting with different electrophiles leads to 2-functionalised imidazoles **4**. © 2006 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

The synthesis of products containing heterocycles is a broad field of interest, especially in the case of azoles, which are amply present in compounds with pharmacological and biological properties.¹ Ring-closure reactions of acyclic precursors and substituent modifications of heterocyclic compounds are the two main routes for the general preparation of heterocyclic derivatives. Metallated imidazole intermediates (mainly prepared from the corresponding lithium precursors) have been widely used in the preparation of heterocyclic derivatives,² these compounds have broad application in synthetic organic chemistry.^{3,4} Alkyl lithium reagents and lithium amides have been reported as reagents for these lithiation processes (hydrogen–lithium and halogen–lithium exchanges), and reaction conditions usually involve low temperature in an ethereal solvent.^{2,5,6}

Lithium metal is commonly used as a lithiation agent, albeit it needs activation due to its low reactivity under some reaction conditions. This activation can be done by compounds acting as electron carriers, so the use of an arene in substoichiometric amount has shown to be a very efficient protocol for this procedure.⁷ By means of this procedure different functionalised organolithium reagents have been prepared starting from a variety of substrates such as halogenated^{4,8} or non-halogenated⁹ compounds, as well as heterocyclic precursors.¹⁰ The arene-catalysed lithiation methodology has also proved to be useful for the removal of some commonly employed protective groups: allylic and benzylic alcohols

and *N*-substituted-sulfonamides and -carboxamides were cleaved under very mild conditions¹¹ and, more recently, deprotection of trityl ethers,¹² tritylamines,¹³ silyl,¹⁴ allyloxy-carbonyl,¹⁵ benzyloxycarbonyl,¹⁵ pivaloyl¹⁶ and benzoyl¹⁶ alcohols, amines and thiols has also been reported.

On the other hand, lithium metal has also been described to be useful in the preparation of lithium imidazole intermediates, so we have recently developed a new protocol to prepare 2-lithioimidazole using lithium powder in the presence of a substoichiometric amount of isoprene.¹⁷ By reacting this organolithium with carbonyl and imine electrophiles the corresponding 2-(hydroxyalkyl)- and 2-(aminoalkyl)-1-methylimidazole derivatives were obtained. However, this methodology did not allow the direct lithiation of imidazole because after the *N*-deprotonation a second lithiation did not occur. In this article, we report the application of this lithiation methodology to both the removal of the protective group in several *N*-protected imidazoles and for the preparation of 2-functionalised-1*H*-imidazoles.

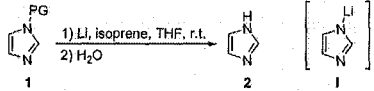
2. Results and discussion

During the course of our studies on the preparation of imidazole derivatives using an isoprene-catalysed lithiation process we decided to examine different *N*-protected imidazoles with this protocol. The trityl group has been used to protect simple imidazoles and although it is usually cleaved under acidic conditions or by hydrogenation,¹⁸ we observed that lithiation conditions can be also used for the same detriylation. Thus, when *N*-tritylimidazole (**1a**) was treated with an excess of lithium powder in the presence of 1 equiv of isoprene (100 mol %) at room temperature imidazole (**2**) was

Keywords: Lithium; Isoprene-catalysed lithiation; Imidazole; Deprotection.

* Corresponding author. Fax: +34 965 903549; e-mail: yus@ua.es

0040-4020/\$ - see front matter © 2006 Elsevier Ltd. All rights reserved.
doi:10.1016/j.tet.2006.11.032

Table 1. Deprotection of *N*-protected-imidazoles via isoprene-catalysed lithiation process^a


Entry	Substrate		Isoprene (%)	Yield (%) ^b
	No.	PG		
1	1a	Tr	0	45
2	1a	Tr	50	74
3	1a	Tr	100	95
4	1a	Tr	5 (DTBB 5 mol %)	47 (58) ^c
5	1b	Allyl	0	54
6	1b	Allyl	50	67
7	1b	Allyl	100	85
8	1c	Bn	0	55
9	1c	Bn	100	74
10	1d	Vinyl	0	24
11	1d	Vinyl	100	43
12	1e	-SO ₂ NMe ₂	0	<5
13	1e	-SO ₂ NMe ₂	100	49
14	1f	Ts	0	49
15	1f	Ts	100	88
16	1g	Boc	0	22
17	1g	Boc	100	90
18	1h	Acetyl	0	74
19	1h	Acetyl	100	99
20	1i	-SiMe ₃	0	88
21	1i	-SiMe ₃	100	94
22	1j	-SiBu ^t Me ₂	0	82
23	1j	-SiBu ^t Me ₂	100	85

^a Reaction carried out with protected imidazole, lithium (3 mmol/mmol of substrate), THF (10 mL), 23 °C.^b Isolated yield of pure product 2. Purification was done by recrystallisation.^c Reaction carried out with 1-tritylimidazole (2 mmol), lithium (6 mmol), DTBB (5 mol %), THF (20 mL), 23 °C.

isolated with 95% yield (Table 1, entry 3), the intermediate **I** probably being involved in the process. Further studies showed that in the absence of isoprene, lithium partially caused the reductive cleavage of the trityl group producing imidazole in 45% yield after 1 h reaction (Table 1, entry 1), and using half an equivalent of isoprene the yield was risen up to 74% (Table 1, entry 2). In all cases, the corresponding triphenylmethane was detected in the reaction mixture (GC and ¹H NMR). Naphthalene and 4,4'-di-*tert*-butylbiphenyl (DTBB) have been reported to catalyse a lithiation process to efficiently detritylate *N*-tritylamines,¹³ thus the use of 5 mol % of DTBB together with an excess of lithium gave imidazole with a slightly better yield (58%, Table 1, entry 4 and footnote c) compared with the reaction without catalyst (45%, Table 1, entry 1) or the use of 5 mol % of isoprene (47%, Table 1, entry 4).

In general, the allyl moiety is usually cleaved in *N*-allylamines, like the corresponding allyl ethers, by treatment with transition metal reagents.¹⁹ Regarding *N*-allylated imidazole (**1b**), it has only been reported to undergo deallylation by treatment with diisobutylaluminium hydride in the presence of a catalytic amount of Ni(dppp)Cl₂ producing imidazole with 81% yield.²⁰ Under our reductive conditions, lithium powder was able to deprotect *N*-allylimidazole (**1b**) at room temperature with 54% yield (Table 1, entry 5), albeit the use of isoprene improved the process up to 85% yield when using 1 equiv of the diene (Table 1, entries 6 and 7).

It is also known that *N*-benzyl protective groups may be removed by reductive conditions, the major drawback when using this protective group being the competitive α -metallation.⁶ The 1-benzyl-2-imidazolyl anion appears to be thermodynamically preferred to the *N*-C α anion but it is not clear which of the two possible anions is kinetically favoured.²¹ The reaction of 1-benzylimidazole (**1c**) with lithium in the presence of 1 equiv of isoprene at room temperature gave after 1 h the corresponding debenzylated imidazole with 74% yield (Table 1, entry 9). The only use of lithium (without catalyst) caused around half of the cleavage of the benzyl group (Table 1, entry 8), as previously commented for trityl and allyl groups.

Our study continued with 1-vinylimidazole (**1d**). The vinyl group has been used to protect imidazole derivatives and it is usually cleaved by ozonolysis or by using potassium permanganate.²² The vinyl group showed to be less susceptible to the reductive process, so when the compound **1d** was subjected to the isoprene-catalysed lithiation protocol only 43% of the imidazole was isolated after the reaction (Table 1, entry 11). Anyway, the isoprene improved the cleavage process, since the absence of isoprene yielded only 24% of product **2** (Table 1, entry 10).

Next we decided to investigate the deprotection of other groups at the nitrogen, such as *N*-sulfonyl, *N*-carbonyl and *N*-alkyloxycarbonyl derivatives. The *N,N*-dimethylsulfonyl group has been commonly used during the synthesis of imidazole-containing compounds with potential biological and pharmaceutical activity and the removal of the sulfonyl group requires relatively vigorous acidic conditions (generally, refluxing 30% HBr or refluxing 2 N HCl).^{23,24} The sulfonamide **1e** (prepared in 93% yield from imidazole and *N,N*-dimethylchlorosulfonamide in the presence of triethylamine) showed higher stability under reductive conditions, thus almost all the starting material was recovered when compound **1e** was treated with lithium (less than 5% deprotection, Table 1, entry 12). In the presence of 1 equiv of isoprene 49% of the imidazole was isolated (Table 1, entry 13). In contrast, the deprotection of *N*-(*para*-toluenesulfonyl)-imidazole²⁵ (**1f**) under the same reaction conditions proceeded smoothly to give up to 88% yield (Table 1, entries 14 and 15). Similar results were obtained when 1-(*tert*-butoxycarbonyl)imidazole (**1g**) was subjected to the commented protocol, although higher influence of the amount of isoprene was observed (Table 1, entries 16 and 17).²⁶ Finally, *N*-acetylimidazole (**1h**) proved to be very labile under the assayed reductive conditions, even in the absence of isoprene (Table 1, entries 18 and 19).

During the studies of stabilities of different nitrogen protective groups in the imidazole, we tested trialkylsilyl derivatives, such as 1-(trimethylsilyl)imidazole (**1i**) and 1-(*tert*-butyldimethylsilyl)imidazole (**1j**) and, as expected, the nitrogen-silicon bond was cleaved in high yield under lithiation with (94 and 85%, respectively, using 100% isoprene, Table 1, entries 21 and 23) or without (88 and 82%, respectively, Table 1, entries 20 and 22) isoprene catalysis.

On the other hand, 1-(diethoxymethyl)imidazole (**3**) showed to be very stable when it was treated with lithium powder and isoprene, even at room temperature (<10% imidazole

2 detected by ^1H NMR). Thus, our next consideration was to try our lithiation methodology with compound 3 in order to obtain, after deprotection,^{27–29} 2-functionalised-1*H*-imidazole derivatives, which are not available by direct lithiation– S_{E} reaction from imidazole itself (see above). Compound 3 was treated first with an excess of lithium powder in the presence of isoprene (100 mol %) and then with different electrophiles giving after quenching in acidic aqueous medium the corresponding 2-substituted-1*H*-imidazoles 4 with moderate to high yields (Table 2) via the chelated

intermediate II, which is stabilised by CIPE (Complex Induced Proximity Effect).³⁰ The use of half an equivalent of isoprene gave lower yield of the final product, thus 3-(1*H*-2-imidazolyl)-3-pentanol (4a) was obtained with 63% yield instead of 75% (Table 2, entry 1, footnote c). Ketones gave in general better results than aldehydes or an aldimine (Table 2, compare entries 1–4 with 5–10). Aromatic carbonylic compounds reacted less effectively than the aliphatic ones and in the case of substituted benzaldehyde no improvement in the yield was observed using either electron-donating or electron-withdrawing substituents (Table 2, entries 8 and 9).

Table 2. Preparation of 2-functionalised-1*H*-imidazole derivatives^a

Entry	Electrophile	Product		
		No.	Structure	Yield (%) ^b
1		4a		75 (63) ^c
2		4b		93
3		4c		91
4		4d		55
5		4e		92
6		4f		51
7		4g		59
8		4h		57
9		4i		58
10		4j		48

^a Reaction carried out with 1-(diethoxymethyl)imidazole (3, 3 mmol), lithium (9 mmol), isoprene (3 mmol), THF (7 mL), 0 °C, and then added the electrophile (3.6 mmol).

^b Isolated yield of pure product. Purification was done by recrystallisation.

^c Reaction carried out using only 1.5 mmol (50 mol %) of isoprene.

3. Conclusions

In conclusion, we have reported here an efficient procedure to remove several protective groups from the imidazolic nitrogen under mild reaction conditions. The lithium/isoprene methodology is applicable to successfully cleave sulfonyl, carbonyl, alkoxy-carbonyl, trialkylsilyl and carbon substituents (such as vinyl, trityl, benzyl and allyl). The treatment of 1-(diethoxymethyl)imidazole with a slight excess of lithium metal in the presence of isoprene gave no scission of this group and produced the corresponding organolithium. This intermediate was reacted with different electrophiles (carbonyl compounds or imines)³¹ producing, after acidic hydrolysis, the corresponding 2-(hydroxyalkyl)- or 2-(*N*-phenylamino)benzyl)-1*H*-imidazole derivatives with moderate to excellent yields.

4. Experimental

4.1. General

All lithiation reactions were carried out under argon atmosphere in oven-dried glassware. All commercially available reagents (Acros, Aldrich, Fluka) were used without further purification, except in the case of liquid electrophiles, which were used freshly distilled. Commercially available anhydrous THF (99.9%, water content $\leq 0.006\%$, Fluka) was used as the solvent in all the lithiation reactions. Melting points were obtained with an MPA100 Optimelt SRS apparatus. IR spectra were measured with a Nicolet Impact 400 D-FT Spectrometer. NMR spectra were recorded on a Bruker Avance 300 and Bruker Avance 400 (300 and 400 MHz for ^1H NMR, and 75 and 100 MHz for ^{13}C NMR) using, except otherwise stated, CDCl_3 as solvent and TMS as internal standard; chemical shifts are given in δ (ppm) and coupling constants (*J*) in Hz. Mass spectra (EI) were obtained at 70 eV on an Agilent 5973 spectrometer, fragment ions in *m/z* with relative intensities (%) in parenthesis and High Resolution Mass Spectra (HRMS) analyses were carried out on a Finnigan MAT95S spectrometer, when indicated the samples were inserted in the modality of Direct Insertion Probe (DIP). The purity of volatile compounds and the chromatographic analyses (GLC) were determined with an Agilent 6890N instrument equipped with a flame ionisation detector and a 30 m capillary column (0.25 mm diameter, 0.25 μm film thickness), using nitrogen (2 ml/min) as carrier gas, $T_{\text{injector}}=275\text{ }^\circ\text{C}$, $T_{\text{column}}=60\text{ }^\circ\text{C}$ (3 min) and $60\text{--}270\text{ }^\circ\text{C}$ ($15\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$); retention times (t_{R}) are given in minutes under these conditions. Thin layer chromatography was carried out

on TLC plastic sheets with silica gel 60 F₂₅₄ (Merck). Lithium powder was commercially available (MEDALCHEMY S.L.).

4.2. General procedure for the deprotection of 1-protected imidazoles

A solution of the corresponding 1-protected imidazole (**1**, 2 mmol) in THF (2–15 mL depending on the substrate) was added to a suspension of lithium powder (42 mg, 6 mmol) and isoprene (0.202 mL, 2 mmol) in THF (2 mL) at room temperature for 1 h. The reaction mixture was quenched with water (1 mL), and then ethyl acetate was also added (30 mL). The mixture was filtered and the precipitate washed with ethyl acetate (10 mL). The filtrate and the washings were combined and the solvent was evaporated under vacuum (15 Torr). The imidazole (**2**) was purified by recrystallisation (mixtures of ethyl acetate and *n*-pentane). In all cases, compound **2** was characterised by comparison of its ¹H NMR and ¹³C NMR with those of the literature.³²

4.3. *N,N*-Dimethyl-1*H*-imidazole-1-sulfonamide (**1e**)²⁴

A solution of dimethylchlorosulfonamide (1.19 mL, 11 mmol), imidazole (0.69 g, 10 mmol) and triethylamine (1.7 mL, 12 mmol) in toluene (16 mL) was stirred at room temperature for 16 h. The resulting mixture was filtered and the precipitate washed with toluene (10 mL). The filtrate and the washings were combined and the solvent was evaporated under vacuum (15 Torr). The product was obtained by distillation of the impurities (ca. 60 °C, 0.1 Torr). Obtained 1.61 g (93% yield); white solid (formed on standing); *t*_R 10.44; mp 41–43 °C; δ_H (400 MHz, CDCl₃): 2.86 (6H, s, 2×CH₃), 7.15, 7.31 (1H and 1H, 2s, NCHCHN), 7.93 (1H, s, NCHN); δ_C (100 MHz, CDCl₃): 37.6 (2C, CH₃), 117.3, 130.0 (2C, NCHCHN), 136.2 (NCHN); *m/z* 177 (M⁺+2, 2%), 176 (3), 175 (31), 108 (100), 69 (20).

4.4. 1-(Diethoxymethyl)-1*H*-imidazole (**3**)^{27–29}

A solution of imidazole (6.87 g, 0.1 mol) and *para*-toluenesulfonic acid (0.5 g) in triethyl orthoformate (67 mL, 0.4 mol) was heated at 130 °C until no more ethanol was distilled (ca. 4 h). The excess of orthoformate was distilled under vacuum (75–79 °C, 15 Torr) and Na₂CO₃ (0.5 g) was added to the reaction mixture. The product was obtained pure by distillation (85 °C, 0.1 Torr). Obtained 14.50 g (85% yield). Colourless oil; *t*_R 9.99; δ_H (300 MHz, CDCl₃): 1.25 (6H, t, *J*=7.0 Hz, 2×CH₃), 3.59 (4H, q, *J*=7.0 Hz, 2×CH₂), 6.06 (1H, s, CH(OEt)₂), 7.07, 7.10 (2H, 2s, CHCH), 7.73 (1H, s, NCHN); δ_C (75 MHz, CDCl₃): 14.6 (2C, 2×CH₃), 60.9 (2C, 2×CH₂), 101.3 (CH(OEt)₂), 116.1, 129.3 (CHCH), 135.0 (NCN); *m/z* 170 (M⁺, 0.75%), 125 (20), 103 (100), 97 (24), 75 (41), 69 (15), 68 (22).

4.5. General procedure for the preparation of 2-functionalised-1*H*-imidazoles (**4**)

A solution of 1-(diethoxymethyl)-1*H*-imidazole (**3**, 0.51 g, 3 mmol) in THF (2 mL) was added to a suspension of lithium powder (63 mg, 9 mmol) and isoprene (0.303 mL, 3 mmol) in THF (5 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 90 min and then the corresponding electrophile

(3.6 mmol) was added, continuing the stirring for 45 min at the same temperature. The resulting solution was filtered over HCl (0.1 M, 15 mL) at 0 °C, and the organic layer was extracted with HCl (0.1 M, 4×15 mL). The resulting aqueous phase was neutralised with NaHCO₃, then extracted with ethyl acetate (4×20 mL) and finally dried over anhydrous magnesium sulfate. After removing the solvent under reduced pressure (15 Torr), the corresponding products **4** were obtained by recrystallisation.

4.5.1. 3-(1*H*-2-Imidazolyl)-3-pentanol (4a**).** Obtained 0.34 g (75% yield) [recrystallisation (ethyl acetate/diethyl ether)]; white solid; mp 140–142 °C; ν (KBr) 3825–3104 cm⁻¹ (OH); δ_H (400 MHz, CD₃OD): 0.75 (6H, t, *J*=7.4 Hz, 2×CH₃), 1.73–1.97 (4H, m, 2×CH₂), 4.95 (2H, br s, OH and NH), 6.93 (2H, s, CHCH); δ_C (100 MHz, CD₃OD, *T*=193 K): 8.5 (2C, 2×CH₃), 35.1 (2C, 2×CH₂), 76.2 (COH), 116.2, 127.8 (CHCH), 153.5 (NCN); *m/z* (DIP) 154 (M⁺, 10%), 125 (100), 69 (81). HRMS (DIP) calcd for C₈H₁₄N₂O 154.1106, found 154.1117.

4.5.2. Dicyclopropyl(1*H*-2-imidazolyl)methanol (4b**).** Obtained 0.50 g (93% yield) [recrystallisation (ethyl acetate/diethyl ether)]; pale yellow solid; mp 103–104 °C; ν (KBr) 3730–3158 cm⁻¹ (OH); δ_H (300 MHz, CD₃OD): 0.29–0.34, 0.38–0.45, 1.31–1.40 (2H, 6H and 2H, respectively, 3m, 4×CH₂ and 2×CH ring), 5.28 (2H, br s, OH and NH), 6.91 (2H, s, NCHCHN); δ_C (75 MHz, CD₃OD): 0.9, 1.6 (4C, 4×CH₂), 20.8 (2C, 2×CH ring), 73.2 (COH), 121.9 (2C, NCHCHN), 153.9 (NCN); *m/z* (DIP) 179 (M⁺+1, 3%), 178 (15), 163 (19), 161 (12), 160 (11), 159 (43), 150 (15), 149 (30), 138 (14), 137 (100), 135 (37), 122 (13), 121 (26), 119 (10), 109 (25), 107 (18), 95 (56), 82 (29), 81 (11), 69 (64), 68 (14), 42 (13), 41 (22). HRMS (DIP) calcd for C₁₀H₁₄N₂O 178.1106, found 178.1099.

4.5.3. 2-(1*H*-2-Imidazolyl)-2-adamantanol (4c**).** Obtained 0.59 g (91% yield) (product obtained after washing with ethyl acetate); white solid; mp 215–217 °C; ν (KBr) 3735–2985 cm⁻¹ (OH); δ_H (300 MHz, DMSO-*d*₆): 1.48–1.52, 1.58–1.64, 1.78–1.83, 2.29–2.35 (2H, 5H, 3H and 4H, respectively, 4m, 5×CH₂ and 4×CH ring), 4.88 (1H, br s, OH), 6.77 and 6.97 (1H and 1H, 2s, NCHCHN), 11.60 (1H, br s, NH); δ_C (75 MHz, DMSO-*d*₆): 26.6, 26.8, 35.3 (4C, 4×CH ring), 32.2, 34.3, 37.6 (5C, 5×CH₂), 71.9 (COH), 115.4, 126.1 (NCHCHN), 152.5 (NCN); *m/z* (DIP) 222 (M⁺+4, 2%), 221 (17), 220 (100), 219 (27), 218 (6), 202 (31), 201 (20), 200 (22), 192 (27), 191 (10), 163 (12), 160 (10), 159 (12), 149 (10), 136 (20), 126 (11), 125 (11), 124 (12), 123 (10), 100 (14), 97 (22), 96 (33), 84 (12), 83 (25), 82 (11), 71 (13), 70 (17), 69 (11). HRMS (DIP) calcd for C₁₃H₁₈N₂O 218.1419, found 218.1409.

4.5.4. 1-(1*H*-2-Imidazolyl)-1-phenylethanol (4d**).**²⁷ Obtained 0.31 g (55% yield) [recrystallisation (2-propanol)]; yellow solid; mp 168–170 °C; ν (KBr) 3695–3124 cm⁻¹ (OH); δ_H (300 MHz, CD₃OD): 1.92 (3H, s, CH₃), 4.95 (2H, br s, OH and NH), 6.94 (2H, s, NCHCHN), 7.16–7.21, 7.24–7.29, 7.41–7.44 (1H, 2H and 2H, respectively, 3m, ArH); δ_C (75 MHz, CD₃OD): 30.0 (CH₃), 73.9 (COH), 122.3 (2C, NCHCHN), 126.2, 128.0, 129.1 (5C, 5×ArCH), 147.9 (ArC), 154.8 (NCN); *m/z* (DIP) 189 (M⁺+1, 6%), 188 (45), 187 (12), 174 (11), 173 (100), 170

(12), 169 (32), 155 (11), 145 (12), 111 (13), 105 (32), 95 (36), 77 (24), 69 (16), 43 (13).

4.5.5. 1-(1H-2-Imidazolyl)-2,2-dimethyl-1-propanol (4e).³³ Obtained 0.42 g (92% yield) [recrystallisation (ethanol)]; white solid; mp 237–238 °C; ν (KBr) 3736–3110 cm^{-1} (OH); δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6): 0.85 (9H, s, 3 \times CH₃), 4.25 (1H, s, CHOH), 5.45 (1H, br s, OH), 6.77, 6.94 (1H and 1H, 2s, CHCH), 11.64 (1H, br s, NH); δ_{C} (100 MHz, DMSO- d_6): 26.0 (3C, 3 \times CH₃), 35.5 [C(CH₃)₃], 75.1 (CHOH), 115.1, 126.5 (CHCH), 149.4 (NCN); m/z (DIP) 154 (M⁺, 5%), 98 (100), 97 (85), 69 (12).

4.5.6. Cyclohexyl(1H-2-Imidazolyl)methanol (4f).³⁴ Obtained 0.27 g (51% yield) [recrystallisation (ethanol/diethyl ether)]; white solid; mp 206–208 °C; ν (KBr) 3719–3120 cm^{-1} (OH); δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6): 0.85–1.14, 1.29–1.33, 1.56–1.74 (5H, 1H and 5H, respectively, 3m, 5 \times CH₂ and CH ring), 4.30 (1H, d, $J=6.4$ Hz, CHOH), 5.38 (1H, br s, OH), 6.78, 6.95 (1H and 1H, 2s, CHCH), 11.74 (1H, br s, NH); δ_{C} (100 MHz, DMSO- d_6): 25.8, 25.9, 26.3, 28.3, 28.9 (5 \times CH₂), 43.6 (CH ring), 71.9 (CHOH), 115.7, 126.7 (CHCH), 150.6 (NCN); m/z (DIP) 183 (M⁺+3, 1%), 182 (5), 181 (7), 180 (3), 100 (42), 99 (100), 98 (93), 97 (38), 70 (12), 69 (12), 55 (13), 43 (10), 41 (11).

4.5.7. 1H-2-Imidazolyl(phenyl)methanol (4g).²⁹ Obtained 0.31 g (59% yield) [recrystallisation (ethanol/diethyl ether)]; white solid; mp 192–194 °C; ν (KBr) 3656–2955 cm^{-1} (OH); δ_{H} (300 MHz, CD₃OD): 4.97 (2H, br s, OH and NH), 5.83 (1H, s, CHOH), 6.94 (2H, s, NCHCHN), 7.21–7.34, 7.39–7.42, (3H and 2H, respectively, 2m, ArH); δ_{C} (75 MHz, CD₃OD): 71.5 (CHOH), 122.5 (2C, NCHCHN), 127.5, 128.7, 129.4 (5C, 5 \times ArCH), 143.4 (ArC), 151.6 (NCN); m/z (DIP) 177 (M⁺+3, 9%), 176 (80), 175 (100), 174 (53), 173 (11), 158 (14), 157 (29), 156 (70), 155 (35), 147 (10), 146 (13), 129 (13), 105 (19), 99 (15), 98 (26), 97 (12), 95 (10), 80 (13), 79 (13), 78 (24), 77 (35), 71 (22), 70 (36), 69 (22), 51 (15).

4.5.8. 1H-2-Imidazolyl(4-methoxyphenyl)methanol (4h). Obtained 0.35 g (57% yield) [recrystallisation (ethanol/chloroform)]; white solid; mp 148–149 °C; ν (KBr) 3720–3124 cm^{-1} (OH); δ_{H} (300 MHz, CD₃OD): 3.75 (3H, s, CH₃), 4.83 (2H, br s, OH and NH), 5.78 (1H, s, CHOH), 6.86 (2H, d, $J=8.7$ Hz, ArH), 6.94 (2H, s, NCHCHN), 7.29 (2H, d, $J=8.7$ Hz, ArH); δ_{C} (75 MHz, CD₃OD): 55.7 (CH₃), 71.2 (CHOH), 114.8, 128.9 (4C, 4 \times ArCH), 122.6 (2C, NCHCHN), 135.6, 151.9, 160.8 (2 \times ArC and NCN); m/z (DIP) 207 (M⁺+3, 4%), 206 (24), 205 (62), 204 (64), 203 (22), 189 (11), 188 (15), 187 (19), 186 (35), 176 (15), 175 (13), 173 (15), 172 (26), 171 (100), 156 (13), 155 (14), 143 (15), 135 (36), 122 (15), 121 (35), 98 (13), 97 (19), 96 (12), 95 (20), 92 (11), 89 (11), 78 (10), 77 (21), 70 (19), 69 (28), 68 (12), 63 (10). HRMS (DIP) calcd for C₁₁H₁₂N₂O₂ 204.0899, found 204.0892.

4.5.9. 1H-2-Imidazolyl[4-(trifluoromethyl)phenyl]methanol (4i). Obtained 0.42 g (58% yield) [recrystallisation (ethanol/chloroform)]; white solid; mp 184–186 °C; ν (KBr) 3660–3119 cm^{-1} (OH); δ_{H} (400 MHz, CD₃OD): 4.92 (2H, br s, OH and NH), 5.91 (1H, s, CHOH), 6.95

(2H, s, NCHCHN), 7.61 (4H, s, ArH); δ_{C} (100 MHz, CD₃OD): 70.7 (CHOH), 122.8 (2C, NCHCHN), 125.7 (q, $J=271.3$ Hz, CF₃), 126.3 (2C, m, 2 \times ArCH), 128.1 (2C, 2 \times ArCH), 130.8 (q, $J=32.3$ Hz, CCF₃), 147.9 (ArC), 150.9 (NCN); m/z (DIP) 245 (M⁺+3, 6%), 244 (56), 243 (100), 242 (68), 241 (17), 226 (10), 225 (22), 224 (61), 223 (18), 214 (10), 174 (10), 173 (22), 157 (12), 156 (16), 155 (39), 145 (29), 128 (19), 127 (19), 99 (12), 98 (22), 97 (15), 95 (12), 71 (15), 70 (34), 69 (32), 68 (12). HRMS (DIP) calcd for C₁₁H₉F₃N₂O 242.0667, found 242.0659.

4.5.10. N-[1H-2-Imidazolyl(phenyl)methyl]aniline (4j). Obtained 0.36 g (48% yield) [recrystallisation (dichloromethane)]; white solid; mp 159–161 °C; ν (KBr) 3424 cm^{-1} (NH); δ_{H} (300 MHz, CD₃OD): 5.65 (1H, s, C/HNH), 6.59–6.64, 7.02–7.07, 7.22–7.40 (3H, 2H and 5H, respectively, 3m, 10 \times ArH), 6.96 (2H, s, NCHCHN); δ_{C} (75 MHz, CD₃OD): 58.5 (CHNH), 114.7, 118.9, 128.4, 128.8, 129.8, 129.9 (10C, 10 \times ArCH), 122.8 (2C, NCHCHN), 142.1, 148.8, 150.7 (2 \times ArC and NCN); m/z (DIP) 252 (M⁺+3, 1%), 251 (7), 250 (19), 249 (19), 158 (56), 157 (100), 156 (23), 130 (12), 95 (18), 94 (57), 93 (61), 77 (21). HRMS (DIP) calcd for C₁₆H₁₅N₃ 249.1266, found 249.1262.

Acknowledgements

This work was generously supported by the Spanish Ministerio de Educación y Ciencia (grant no. CTQ2004-01261) and the Generalitat Valenciana (GV; grant no. GRU-POS03/135 and GV05/52). R.T. thanks the GV for a fellowship. We also thank MEDALCHEM S.L. for a gift of chemicals, especially lithium powder.

References and notes

- (a) Grimmett, M. R. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., Eds.; Pergamon: Oxford, 1996; pp 77–220; (b) Grimmett, M. R. *Imidazole and Benzimidazole Synthesis*; Academic: London, 1997; (c) Zifcsak, C. A.; Hlasta, D. J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8991–9016.
- Grimmett, M. R. *Sci. Synth.* **2002**, *12*, 325–528.
- Lipshutz, B. H. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 795–820.
- Chinchilla, R.; Nájera, C.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2667–2722.
- Iddon, B. *Heterocycles* **1985**, *23*, 417–443.
- Iddon, B.; Ngochindo, R. I. *Heterocycles* **1994**, *38*, 2487–2568.
- (a) Yus, M. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, *25*, 155–161; (b) Ramón, D. J.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 225–237; (c) Yus, M. *Synlett* **2001**, 1197–1205; (d) Yus, M.; Ramón, D. J. *Lat. J. Chem.* **2002**, 79–92; (e) Yus, M. *The Chemistry of Organolithium Compounds*; Rappoport, Z., Mareck, L., Eds.; Wiley: Chichester, UK, 2004; Chapter 11.
- (a) Nájera, C.; Yus, M. *Trends Org. Chem.* **1991**, *2*, 155–181; (b) Nájera, C.; Yus, M. *Org. Prep. Proced. Int.* **1995**, *27*, 383–456; (c) Nájera, C.; Yus, M. *Recent Res. Dev. Org. Chem.* **1997**, *1*, 67–96; (d) Nájera, C.; Sansano, J. M.; Yus, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9255–9303; (e) Nájera, C.; Yus, M. *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 867–926; (f) Chinchilla, R.; Nájera, C.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3139–3176.
- Guijarro, D.; Yus, M. *Recent Res. Dev. Org. Chem.* **1998**, *2*, 713–744.

10. (a) Yus, M.; Foubelo, F. *Rev. Heteroatom. Chem.* **1997**, *17*, 73–107; (b) Yus, M.; Foubelo, F. *Targets Heterocycl. Syst.* **2002**, *6*, 136–171; (c) Yus, M. *Pure Appl. Chem.* **2003**, *75*, 1453–1475.
11. (a) Alonso, D. A.; Andersson, P. G. J. *Org. Chem.* **1998**, *63*, 9455–9461; (b) Alonso, E.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14355–14368.
12. Yus, M.; Behloul, C.; Guijarro, D. *Synthesis* **2003**, 2179–2184.
13. Behloul, C.; Guijarro, D.; Yus, M. *Synthesis* **2004**, 1274–1280.
14. Behloul, C.; Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6908–6915.
15. Behloul, C.; Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9319–9324.
16. Behloul, C.; Guijarro, D.; Yus, M. *Synthesis* **2006**, 309–314.
17. The use of other electron carriers, such as 4,4'-di-*tert*-butylbiphenyl or naphthalene gave no improvement, compared to the non-catalysed reaction. For a comparative study, see: Torregrosa, R.; Pastor, I. M.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11148–11155.
18. Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed.; Wiley: New York, NY, 1999.
19. Kocienski, P. J. *Protecting Groups*, 3rd ed.; Thieme: Stuttgart, 2004.
20. Taniguchi, T.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4679–4682.
21. Moreno-Mañas, M.; Bassa, J.; Llado, N.; Pleixats, R. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 673–678.
22. (a) Hartley, D. J.; Iddon, B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4647–4650; (b) Seley, K. L.; Januszczak, P.; Hagos, A.; Zhang, L. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4877–4883.
23. (a) Sahli, S.; Stump, B.; Welti, T.; Schweizer, W. B.; Diederich, F. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 707–730; (b) Magdolen, P.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 2454–2469; (c) Feldman, K. S.; Skoumbourdis, A. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 929–931; (d) Sahli, S.; Stump, B.; Welti, T.; Blum-Kaelin, D.; Aebi, J. D.; Oefner, C.; Böhm, H.-J.; Diederich, F. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 996–1000; (e) Govoni, M.; Bakker, R. A.; van de Wetering, I.; Smit, M. J.; Menge, W. M. B. P.; Timmerman, H.; Elz, S.; Schunack, W.; Leurs, R. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5812–5824; (f) Lee, Y.; Martasek, P.; Roman, L. J.; Masters, B. S. S.; Silverman, R. B. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1941–1951.
24. (a) Winter, J.; Rétey, J. *Synthesis* **1994**, 245–246; (b) Chadwick, D. J.; Ngochindo, R. I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 481–486.
25. The dilithium salt of thioglycolic acid in DMF can be used for the very efficient and convenient removal of *N*-*para*-toluene-sulfonyl groups from a range of indoles at room temperature: Haskins, C. M.; Knight, D. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 599–601.
26. The protection of *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)imidazole can be removed under usual conditions for cleaving the Boc group (i.e., TFA and HF). Cleavage of this group on silica gel under microwave irradiation has also been reported: Siro, J. G.; Martín, J.; García-Navío, J. L.; Remuñán, M. J.; Vaquero, J. J. *Synlett* **1998**, 147–148.
27. Ohta, S.; Matsukawa, M.; Ohashi, N.; Nagayama, K. *Synthesis* **1990**, 78–81.
28. Katritzky, A. R.; Slawinski, J. J.; Brunner, F.; Gorun, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 1139–1145.
29. Curtius, N. J.; Brown, R. S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4038–4040.
30. For a recent review, see: Whisler, M. C.; MacNeil, S.; Snieckus, V.; Beak, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206–2225.
31. 2-(1-Hydroxyalkyl)imidazoles are important pharmacologically active compounds. See, for instance: Uckun, F. M.; Jan, S.-T. M. U.S. Patent 20,030,551,000; *Chem. Abstr.* **2003**, *138*, 222337.
32. *The Aldrich Library of ¹³C and ¹H NMR Spectra*; Pouchert, C. J., Behnke, J., Eds.; Aldrich Chemical: Milwaukee, WI, 1993; Vol. 3, p 75.
33. Kawasaki, I.; Osaki, T.; Tsunoda, K.; Watanabe, E.; Matsuyama, M.; Sanai, A.; Khadeer, A.; Yamashita, M.; Ohta, S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6639–6648.
34. Briody, J. M.; Keenan, D.; Nicholson, G. J.; Koppenhoefer, B. *Chirality* **1993**, *5*, 229–231.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Publicación 5



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Available online at www.sciencedirect.com

Tetrahedron 63 (2007) 469–473

Tetrahedron

Solvent-free direct regioselective ring opening of epoxides with imidazoles

Rosario Torregrosa, Isidro M. Pastor and Miguel Yus*

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias and Instituto de Síntesis Orgánica (ISO),
Universidad de Alicante, Apdo. 99, 03080 Alicante, Spain

Received 27 July 2006; accepted 19 October 2006
Available online 3 November 2006

This paper is dedicated to Professor Dieter Enders on the occasion of his 60th birthday

Abstract—The reaction of different epoxides with commercially available imidazole at 60 °C leads to the formation of the corresponding 1-(β-hydroxyalkyl)imidazoles in a regioselective manner. When the reaction is applied to a chiral epoxide [(*R*)-styrene oxide], the expected chiral alcohol is isolated with the same enantiomeric excess. The use of benzimidazole as the heterocyclic component in the same process also allows the simple preparation of the corresponding 1-(β-hydroxyalkyl)benzimidazoles.
© 2006 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Among heterocycles, 1,3-azoles are important compounds due to their extensive presence in naturally occurring products as well as many pharmacological and biological molecules.¹ The synthesis of this family of heterocyclic derivatives, mainly achieved either by ring closure reactions from different acyclic precursors or by substituent modification of heterocyclic systems, constitutes a wide field of interest in synthetic organic and medicinal research.² On the other hand, epoxides (straightforwardly prepared from the corresponding alkenes by an oxidation process³) can be considered as ‘spring-loaded’ rings for nucleophilic opening,⁴ being versatile starting materials in organic synthesis;⁵ the epoxide ring opening reaction is generally carried out under acidic or basic catalysis.⁶ One especial case of 1,3-azoles are the corresponding 1-(2-hydroxyalkyl)imidazole and -benzimidazole derivatives, which have been considered to be of interest from a medicinal point of view due to their antifungal properties.⁷ These products could be prepared by an epoxide ring opening reaction with imidazole nucleophiles, albeit harsh conditions (such as strong base/high temperature⁸ or high pressure⁹) are required. Microwave-assisted ring opening of epoxides with nitrogen heterocycles¹⁰ and Lewis acid [Yb(OTf)₃]-catalyzed ring opening reaction in the presence of an excess of epoxide (200 mol %)¹¹ have also been reported, these methodologies showing in our hands reproducibility problems. In addition, to the best of our knowledge, the use of benzimidazole as nucleophile in

the ring opening of epoxides has only been reported using styrene oxide to give a moderate yield (45%) under strong basic conditions,⁸ showing no reaction under high pressure conditions.⁹ During our studies on the preparation of 2-(hydroxyalkyl)imidazoles by means of an isoprene-promoted lithiation of *N*-methylimidazole followed by reaction with carbonyl compounds,¹² we became interested in the synthesis of 1-(alkoxyalkyl) substituted imidazoles for the above commented reasons.¹ Herein, we describe the preparation of imidazolyl and benzimidazolyl alcohols by an epoxide ring opening with the free heterocycles under solvent-free conditions.

2. Results and discussion

Initially, we studied the reaction between imidazole (**1**) and styrene oxide (**2a**), the best result previously reported (70% of the product **3a**) being obtained using strong basic conditions.⁸ The study for setting up the best reaction conditions is summarized in Table 1. According to some authors,^{4,13} water is a unique environment for nucleophilic additions to epoxides favoring the demanding range of hydrogen-bonding situations, so recently Azizi and Saidi reported the aminolysis of epoxides by aliphatic and aromatic amines in water.¹⁴ Therefore, our first trial was to carry out the reaction in water at 60 °C, which produced the imidazole derivative **3a** with a modest yield (36%, Table 1, entry 1), a longer reaction time (three days) giving a slight yield improvement (42%, Table 1, entry 2). 1-Phenyl-1,2-ethanediol was detected in small amounts as by-product in the reaction mixtures, possibly due to the competition of water as nucleophile. Then, we tried a solvent-free reaction: stirring the

Keywords: Epoxides; Ring opening; Imidazole; Benzimidazole; Nucleophilic attack.

* Corresponding author. Fax: +34 965 903549; e-mail: yus@ua.es

0040-4020/\$ - see front matter © 2006 Elsevier Ltd. All rights reserved.
doi:10.1016/j.tet.2006.10.055

470

R. Torgrosa et al. / Tetrahedron 63 (2007) 469–473

Table 1. Reaction conditions for styrene oxide (**2a**) ring opening with imidazole (**1**;^a)

Entry	Equiv. of epoxide	Time (h)	Solvent (1M)	T (°C)	Yield (%) ^b
1	1	12	H ₂ O (2.5 M)	60	36 ^c
2	1	72	H ₂ O (2.5 M)	60	42 ^c
3	1	12	Neat	60	76
4	1.5	12	Neat	60	66 ^d
5	0.67	12	Neat	60	63 ^d
6	1	12	Neat	24	34
7	1	48	Neat	24	68
8	1	10	Neat	100	70 ^d
9	1	5	Neat	100	54
10	1	5	Neat	60	45
11	1	12	THF (2.5 M)	60	70
12	1	12	THF (0.25 M)	60	47
13	1	12	Acetone (2.5 M)	reflux	69

^a Reaction carried out using 5 mmol of imidazole.^b Isolated yield of pure product after recrystallization.^c 1-Phenyl-1,2-ethanediol was detected in small amounts (<15%).^d The compound **3a** was purified by column chromatography (silica gel, mixtures of ethyl acetate and methanol).

imidazole (**1**) and the epoxide **2a** (1:1 ratio) in the absence of any solvent at 60 °C produced the corresponding compound **3a** in 76% yield (Table 1, entry 3), which was directly recrystallized from the reaction mixture. The use of an excess either of the epoxide or imidazole did not give better results, in both cases the purification of compound **3a** being more difficult (Table 1, entries 4 and 5, respectively, and footnote d). Changing the temperature to room temperature slowed the reaction down, so a reaction time of two days was needed in order to achieve a similar yield (Table 1, entry 7), lower yield (34%) of the imidazole derivative being obtained after 12 h (Table 1, compare entries 3 and 6). Carrying out the process at higher temperature (100 °C) gave a slightly faster reaction (compare the yields after 5 h, Table 1, entries 9 and 10), albeit no higher yield was obtained when the reaction was completed (Table 1, entry 8). The reaction mixture became a dense slurry at the end, thus we thought that a dispersion medium might help to improve the yield of the final product. However, the use of a small amount of a solvent such as THF or acetone was shown to have no influence on the outcome of the reaction, producing the resultant compound **3a** with a yield comparable to that of the solvent-free reaction (Table 1, compare entries 3, 11, and 13). Nevertheless, lower concentration of the reagents gave the corresponding product **3a** with lower yield (Table 1, entry 12).

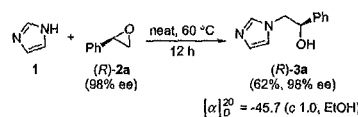
Once we knew the optimal reaction conditions, we considered different epoxides so, unless otherwise stated, an equimolar mixture of imidazole (**1**) and an epoxide **2** was heated at 60 °C for 12 h in the absence of any solvent, and the corresponding product was isolated by recrystallization (or in some cases by column chromatography, see Section 4). As presented in Table 2, all the examined substrates **2** were transformed into the corresponding imidazolyl alcohol derivatives **3** with good isolated yields, being possible to carry out the reaction in gram scale (20 mmol; see Table 2 and Section 4). In all cases, the nucleophile attack occurred

Table 2. Ring opening of epoxides **2** with imidazole (**1**) under solvent-free conditions^a

Entry	Epoxide	Product		Yield (%) ^b
		No.	Structure	
1		3a		76
2		3b		84
3		3c		92
4		3d		82
5		3e		81 ^c
6 ^d		3f		72 ^c

^a Reaction performed by mixing imidazole (**1**; 20 mmol) and the epoxide **2** (20 mmol) and heating at 60 °C for 12 h.^b Isolated yield of pure product after recrystallization.^c Purification was done by column chromatography (silica gel, mixtures of ethyl acetate and methanol).^d Reaction was carried out at 45 °C.

only at the less hindered carbon atom of the epoxide, which is consistent with an S_N2 mechanism. Consequently, performing the reaction with (*R*)-styrene oxide produced the corresponding (*R*)-2-(1-imidazolyl)-1-phenylethanol [(*R*)-**3a**] in 62% yield and the same enantiomeric excess as the starting epoxide (98% ee, determined by HPLC analysis using DAICEL CHIRALCEL OD-H column, Scheme 1). As expected, for cyclohexene oxide (**2b**), the corresponding *trans*-product **3b** was the only reaction product isolated (Table 2, entry 2).

**Scheme 1.** Ring opening of (*R*)-styrene oxide [(*R*)-**2a**] with imidazole (**1**) under solvent-free conditions.

In the second part of this work we studied the ring opening using benzimidazole, which normally reacts less effectively than imidazole. Therefore, heating an equimolar mixture of benzimidazole (**4**) and different epoxides (**2**) at 60 °C produced after 12 h the corresponding alcohol derivatives **5** (Table 3). These reaction conditions allowed to prepare the corresponding benzimidazole derivatives in gram scale

Table 3. Ring opening of epoxides **2** with benzimidazole (**4**) under solvent-free conditions^a

Entry	Epoxide	Product		
		No.	Structure	Yield (%) ^b
1	Ph (2a)	5a		62 ^c
2	 (2b)	5b		74
3	 (2c)	5c		86
4	PhO (2d)	5d		71
5	Ph (2e)	5e		66
6 ^d	 (2f)	5f		35 ^e

^a Reaction performed by mixing benzimidazole (**4**; 20 mmol) and the epoxide **2** (20 mmol) and heating at 60 °C for 12 h.

^b Isolated yield of pure product after recrystallization.

^c Purification was done by column chromatography (silica gel, mixtures of ethyl acetate and methanol).

^d Reaction was carried out at 45 °C.

^e Low yield due to the volatility of the starting epoxide.

with moderate to good isolated yields (Table 3), being a little bit lower than for the corresponding imidazole derivatives. As it happened above, the heterocyclic ring opened the epoxides by a regioselective nucleophilic attack to the less hindered carbon atom.

3. Conclusions

The chemistry described here is a versatile and useful methodology, whose principal characteristics are (a) the use of easily available materials, (b) no need of any catalyst or solvent for the reaction, and (c) very mild reaction conditions and remarkable simplicity in the manipulation of the reaction and work-up, allowing to carry out the reaction in gram scale.

4. Experimental

4.1. General

All commercially available reagents (Acros, Aldrich, Fluka) were used without further purification. Melting points were obtained with an MPA100 Optimet SRS apparatus. IR

spectra were measured with a Nicolet Impact 400 D-FT spectrometer. NMR spectra were recorded on a Bruker Avance 300 and Bruker Avance 400 (300 and 400 MHz for ¹H NMR, and 75 and 100 MHz for ¹³C NMR) using, except otherwise stated, CDCl₃ as solvent and TMS as internal standard; chemical shifts are given in (δ) parts per million and coupling constants (*J*) in hertz. Mass spectra (EI) were obtained at 70 eV on an Agilent 5973 spectrometer, fragment ions in *m/z* with relative intensities (%) in parenthesis and high resolution mass spectra (HRMS) analyses were carried out on a Finnigan MAT95S spectrometer, when indicated the samples were inserted in a modality of direct insertion probe (DIP). The chromatographic analyses (GLC) were performed with an Agilent 6890N instrument equipped with a flame ionization detector and a 30 m capillary column (0.25 mm diameter, 0.25 μm film thickness), using nitrogen (2 mL/min) as carrier gas, *T*_{injector}=275 °C, *T*_{column}=60 °C (3 min) and 60–270 °C (15 °C/min); retention times (*t*_R) are given in minutes under these conditions. Column chromatography was performed using silica gel of 40 μm (J. T. Baker, pH=6.7–7.3 of 10% aqueous suspension). Thin-layer chromatography was carried out on TLC plastic sheets with silica gel 60 F₂₅₄ (Merck). HPLC analyses were performed on a Shimadzu LC-10AD equipped with the chiral column Chiralcel OD-H, using mixtures of *n*-hexane/isopropyl alcohol as mobile phase. Optical rotations were measured on a Perkin Elmer 341 polarimeter.

4.2. General procedure for the ring opening of epoxides with imidazole

A mixture of imidazole (20 mmol, 1.38 g) and epoxide (20 mmol) was placed in a round bottom flask and stirred at 60 °C (except for the epoxide **2f**: carried out at 45 °C) for 12 h. The resulting mixture was purified by recrystallization (normally using acetone/hexane or dichloromethane/hexane) and/or by column chromatography (silica gel, mixtures of ethyl acetate and methanol from 20:1 to 30:1) to yield the corresponding imidazolyl alcohols **3**. Yields are included in Table 2, physical, spectroscopic, and analytical data, as well as literature references for known compounds, follow.

4.2.1. 2-(1H-Imidazol-1-yl)-1-phenylethanol (3a).⁹ White solid; mp 146–147 °C (acetone/hexane); *t*_R 13.78; *ν* (KBr) 3689–2955 cm⁻¹ (OH); *δ*_H (400 MHz, CDCl₃): 3.47 (1H, s, OH), 4.11 (2H, m, CH₂), 4.88 (1H, m, CHOH), 6.89, 6.92 (1H and 1H, 2s, NCHCHN), 7.27–7.38 (6H, m, ArH and NCHN); *δ*_C (100 MHz, CDCl₃): 54.4 (CH₂), 73.0 (CHOH), 119.9, 125.7, 127.9, 128.0, 128.5 (7C, ArCH and NCHCHN), 137.4 (NCHN), 140.9 (ArC); *m/z* 189 (M⁺+1, 2%), 188 (15), 107 (24), 82 (100), 81 (45), 79 (39), 77 (28).

4.2.2. trans-2-(1H-Imidazol-1-yl)cyclohexanol (3b).⁹ White solid; mp 132–133 °C (acetone/hexane); *t*_R 12.26; *ν* (KBr) 3702–2975 cm⁻¹ (OH); *δ*_H (300 MHz, CD₃OD): 1.41, 1.82, 2.01–2.09 (3H, 3H, and 2H, respectively, 3m, 4×CH₂), 3.63, 3.78 (1H and 1H, 2m, 2×CH cyclohexane ring), 6.95, 7.18 (1H and 1H, 2s, NCHCHN), 7.67 (1H, s, NCHN); *δ*_C (75 MHz, CD₃OD): 25.4, 26.2, 33.7, 35.9 (4×CH₂), 64.6 (CHN cyclohexane ring), 73.9 (CHOH), 118.8, 128.6 (NCHCHN), 137.9 (NCHN); *m/z* 167 (M⁺+1,

14%), 166 (100), 139 (15), 137 (10), 109 (16), 107 (12), 98 (14), 96 (11), 95 (60), 83 (11), 82 (49), 81 (30), 79 (10), 70 (11), 69 (68), 68 (41), 67 (12), 55 (12), 53 (11).

4.2.3. 1-(1*H*-Imidazol-1-yl)-2-octanol (3c). Dense pale yellow oil; t_R 13.21; ν (film) 3770–3005 cm^{-1} (OH); δ_H (400 MHz, CDCl_3): 0.88 (3H, m, CH_3), 1.23–1.39, 1.40–1.52 (7H and 3H, respectively, 2m, $5\times\text{CH}_2$), 3.80 (2H, m, NCH_2), 3.93 (1H, m, CHOH), 5.46 (1H, br s, OH), 6.85, 6.90 (1H and 1H, 2s, NCHCHN), 7.34 (1H, s, NCHN); δ_C (100 MHz, CDCl_3): 14.1 (CH_3), 22.6, 25.7, 29.3, 31.8, 34.6 ($5\times\text{CH}_2$), 53.7 (NCH_2), 70.5 (CHOH), 119.8, 128.3 (NCHCHN), 137.5 (NCHN); m/z 197 ($M^+ + 1$, 3%), 196 (16), 169 (11), 82 (100), 81 (47), 69 (19), 55 (24). HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ 196.1576, found 196.1565.

4.2.4. 1-(1*H*-Imidazol-1-yl)-3-phenoxy-2-propanol (3d).¹¹ Dense colorless oil; t_R 15.16; ν (film) 3716–2988 cm^{-1} (OH); δ_H (400 MHz, CDCl_3): 3.80, 3.97, 4.05, 4.18–4.21 (1H, 1H, 1H, and 2H, respectively, 3dd, $J=9.3$, 6.8 Hz, $J=9.3$, 4.6 Hz, $J=14.8$, 7.7 Hz and 1m, respectively, $2\times\text{CH}_2$ and CHOH), 6.85–6.97, 7.26 (5H and 2H, respectively, 2m, ArH and NCHCHN), 7.39 (1H, s, NCHN); δ_C (100 MHz, CDCl_3): 50.5 (NCH_2), 68.5 (CHOH), 68.6 (OCH_2), 114.5, 120.2, 121.3, 128.1, 129.6 (7C, ArCH and NCHCHN), 137.7 (NCHN), 158.2 (ArC); m/z 219 ($M^+ + 1$, 15%), 218 (100), 125 (15), 107 (20), 94 (26), 82 (96), 81 (62), 77 (28), 55 (10), 54 (14). HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ 218.1055, found 218.1073.

4.2.5. 1-(1*H*-Imidazol-1-yl)-3-phenyl-2-propanol (3e). Colorless oil; t_R 14.49; ν (film) 3745–2973 cm^{-1} (OH); δ_H (300 MHz, CDCl_3): 2.70 (1H, dd, $J=13.7$, 5.9 Hz, CHHPh), 2.80 (1H, dd, $J=13.7$, 7.3 Hz, CHHPh), 3.77 (1H, dd, $J=14.0$, 7.9 Hz, NCHH), 3.92 (1H, dd, $J=14.0$, 2.8 Hz, NCHH), 4.02 (1H, m, CHOH), 5.24 (1H, br s, OH), 6.77, 6.85 (1H and 1H, 2s, NCHCHN), 7.18–7.32 (6H, m, ArH and NCHN); δ_C (75 MHz, CDCl_3): 41.2 (CH_2Ph), 52.5 (NCH_2), 71.3 (CHOH), 119.7, 126.5 (NCHCHN), 128.1, 128.5, 129.3 (5C, ArCH), 137.3 (NCHN), 137.6 (ArC); m/z 203 ($M^+ + 1$, 8%), 202 (49), 184 (23), 121 (14), 117 (30), 103 (31), 92 (12), 91 (62), 83 (13), 82 (100), 81 (52), 77 (12), 65 (16), 55 (12), 54 (11). HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ 202.1106, found 202.1110.

4.2.6. 1-(1*H*-Imidazol-1-yl)-2-methyl-2-propanol (3f). Dense amber oil; t_R 9.15; ν (film) 3722–3015 cm^{-1} (OH); δ_H (400 MHz, CDCl_3): 1.63 (6H, s, $2\times\text{CH}_3$), 4.14 (1H, br s, OH), 4.26 (2H, s, CH_2), 7.33 (2H, s, CHCH), 7.85 (1H, s, NCHN); δ_C (100 MHz, CDCl_3): 27.2 (2C, $2\times\text{CH}_3$), 58.2 (CH_2), 69.8 (COH), 120.8, 128.1 (CHCH), 138.2 (NCHN); m/z 141 ($M^+ + 1$, 3%), 140 (36), 125 (13), 82 (100), 81 (72), 59 (58), 55 (12), 54 (14). HRMS calcd for $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ 140.0950, found 140.0947.

4.3. (*R*)-2-(1*H*-Imidazol-1-yl)-1-phenylethanol [(*R*)-3a]¹⁵

A mixture of imidazole (2 mmol, 0.138 g) and (*R*)-styrene oxide (2 mmol, 0.236 mL) was placed in a round bottom flask and stirred at 60 °C for 12 h. The resulting mixture was purified by recrystallization (acetone/hexane) giving 0.233 g (62% yield) of a white solid; $[\alpha]_D^{25}$ –45.7 (*c* 1.0,

EtOH, 98% ee from HPLC) [lit.¹⁵ $[\alpha]_D^{25}$ –47.6 (*c* 1.0, *EtOH*)]; δ_H (400 MHz, CDCl_3): 3.25 (1H, s, OH), 4.10 (2H, m, CH_2), 4.88 (1H, m, CHOH), 6.89, 6.92 (1H and 1H, 2s, NCHCHN), 7.27–7.37 (6H, m, ArH and NCHN); δ_C (100 MHz, CDCl_3): 54.5 (CH_2), 73.1 (CHOH), 120.0, 125.7, 128.0, 128.1, 128.5 (7C, ArCH and NCHCHN), 137.5 (NCHN), 140.9 (ArC). The enantiomeric excess was determined by chiral HPLC: Daicel Chiralcel OD-H, $\lambda=210$ nm, *n*-hexane/2-propanol (90/10), 1 mL/min, $t_R=40.15$ min.

4.4. General procedure for the ring opening of epoxides with benzimidazole

A mixture of benzimidazole (20 mmol, 2.40 g) and epoxide (20 mmol) was placed in a round bottom flask and stirred at 60 °C (except for the epoxide **2f**: carried out at 45 °C) for 12 h. The resulting mixture was purified by recrystallization (normally using acetone/hexane) and/or by column chromatography (silica gel, mixtures of ethyl acetate and methanol from 20:1 to 30:1) to yield the corresponding products **5**. Yields are included in Table 3, physical, spectroscopic, and analytical data, as well as literature references for known compounds, follow.

4.4.1. 2-(1*H*-Benzimidazol-1-yl)-1-phenylethanol (5a).⁸ Amber solid; mp 88–89 °C (acetone/hexane); t_R 16.72; ν (KBr) 3725–2963 cm^{-1} (OH); δ_H (400 MHz, CDCl_3): 4.19 (1H, dd, $J=14.4$, 8.3 Hz, CHH), 4.26 (1H, dd, $J=14.4$, 3.5 Hz, CHH), 5.04 (1H, dd, $J=8.3$, 3.5 Hz, CHOH), 5.80 (1H, br s, OH), 7.07–7.42, 7.56 (9H and 1H, respectively, m and s, respectively, ArH and NCHN); δ_C (100 MHz, CDCl_3): 53.1 (CH_2), 72.0 (CHOH), 109.7, 119.7, 122.2, 123.0, 126.0, 128.3, 128.8 (9C, ArCH), 133.6, 141.4, 142.8 (ArC), 143.7 (NCHN); m/z 239 ($M^+ + 1$, 5%), 238 (29), 132 (100), 131 (74), 107 (16), 104 (11), 79 (19), 77 (30).

4.4.2. trans-2-(1*H*-Benzimidazol-1-yl)cyclohexanol (5b). Beige solid; mp 164–165 °C (acetone/hexane); t_R 15.55; ν (KBr) 3702–2982 cm^{-1} (OH); δ_H (300 MHz, CDCl_3): 1.41–1.63, 1.73–1.93, 2.01–2.06, 2.24–2.28 (3H, 3H, 1H, and 1H, 4m, $4\times\text{CH}_2$), 3.92–4.05 (2H, m, $2\times\text{CH}$ ring), 7.08–7.13, 7.19–7.24, 7.42–7.46 (1H, 1H, and 3H, 3m, ArH and NCHN); δ_C (300 MHz, CDCl_3): 24.5, 25.3, 31.9, 34.4 ($4\times\text{CH}_2$), 62.5 (CHN ring), 72.2 (CHOH), 110.6, 119.4, 122.1, 122.6 (ArCH), 133.8, 142.8 (ArC), 140.7 (NCHN); m/z 218 ($M^+ + 2$, 1%), 217 (15), 216 (100), 187 (14), 159 (32), 157 (32), 145 (49), 132 (60), 131 (23), 119 (28), 118 (45). HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ 216.1263, found 216.1264.

4.4.3. 1-(1*H*-Benzimidazol-1-yl)-2-octanol (5c). Beige solid; mp 61–62 °C (ether); t_R 16.22; ν (KBr) 3725–3009 cm^{-1} (OH); δ_H (300 MHz, CDCl_3): 0.90 (3H, m, CH_3), 1.32–1.59 (10H, m, $5\times\text{CH}_2$), 3.93–4.00, 4.17 (2H and 1H, respectively, 2m, NCH_2 and CHOH), 4.97 (1H, br s, OH), 7.06, 7.17 (1H and 1H, 2m, ArH), 7.31, 7.39 (1H and 1H, 2d, $J=8.1$ Hz, ArH), 7.64 (1H, s, NCHN); δ_C (75 MHz, CDCl_3): 14.0 (CH_3), 22.6, 25.7, 29.2, 31.7, 34.7 ($5\times\text{CH}_2$), 51.6 (NCH_2), 69.6 (CHOH), 109.6, 119.5, 122.0, 122.7 (ArCH), 133.6, 142.8 (ArC), 143.5 (NCHN); m/z 247 ($M^+ + 1$, 6%), 246 (31), 133 (11), 132 (100), 131 (77), 119 (17), 104 (13), 77 (12). HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ 246.1732, found 246.1721.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Biografia



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Biografía

Nací en Alicante el 22 de diciembre de 1979.

Realicé los estudios de EGB en el C.P. "L'Horta" y los de BUP en el I.B. "San Vicente", ambos en San Vicente del Raspeig (Alicante).

Entre los cursos 1997/98 y 2002/03 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.

En enero de 2003 me incorporé al Departamento de Química Orgánica de la misma Universidad donde realicé mi Tesis de Licenciatura que defendí en junio de 2004, por la que obtuve la calificación de sobresaliente y recibí el premio "San Alberto Magno" otorgado por la sección local de la Real Sociedad Española de Química. Al mismo tiempo obtuve el Diploma de Estudios Avanzados con 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 2002/03 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, Cultura y Deporte). Desde mayo a julio de 2003 disfruté de una Beca Predoctoral concedida por la Universidad de Alicante y desde julio de ese mismo año hasta la actualidad disfruto de una Beca Predoctoral de Formación de Personal Investigador concedida por la Generalitat Valenciana.