

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 932 384**

21 Número de solicitud: 202130635

51 Int. Cl.:

C07C 231/10 (2006.01)

C07C 233/08 (2006.01)

C07D 303/48 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN

B2

22 Fecha de presentación:

07.07.2021

43 Fecha de publicación de la solicitud:

18.01.2023

Fecha de concesión:

05.09.2023

45 Fecha de publicación de la concesión:

12.09.2023

73 Titular/es:

**UNIVERSIDAD DE BURGOS (100.0%)
C/ Hospital del Rey s/n
09001 Burgos (Burgos) ES**

72 Inventor/es:

**SANZ DIEZ, Roberto;
FEBERERO GARCÍA, Claudia;
SUÁREZ PANTIGA, Samuel y
VIRUMBRALES ORTIZ, Cintia**

54 Título: **Procedimiento de síntesis de derivados quirales de (6-hidroxifenil)-N,N-dietil-3-hidroxiálquilamidas**

57 Resumen:

Procedimiento de síntesis de derivados quirales de (6-hidroxifenil)-N,N-dietil-3-hidroxiálquilamidas.

Procedimiento de síntesis de derivados quirales de (6-hidroxifenil)-N,N-dietil-3-hidroxiálquilamidas a partir de N,N-dietilcarbamatos de O-arilo orto-litiados por reacción con epóxidos α -litiados mediante reagrupamiento 1,4-O \rightarrow C del grupo carbamoilo.

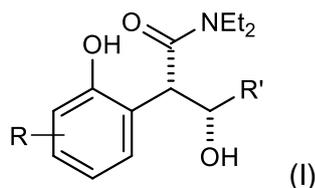
ES 2 932 384 B2

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 41 LP 24/2015.
Dentro de los seis meses siguientes a la publicación de la concesión en el Boletín Oficial de la Propiedad Industrial cualquier persona podrá oponerse a la concesión. La oposición deberá dirigirse a la OEPM en escrito motivado y previo pago de la tasa correspondiente (art. 43 LP 24/2015).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de síntesis de derivados quirales de (6-hidroxifenil)-*N,N*-dietil-3-hidroxialquilamidas

La presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis de derivados quirales de (6-hidroxifenil)-*N,N*-dietil-3-hidroxi



donde

R representa H, un grupo halógeno o un grupo metoxilo;

R' representa un grupo alquilo lineal o ramificado, sustituido o no sustituido.

desarrollándose el procedimiento esencialmente mediante reacciones de *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-arilo *orto*-litiados con epóxidos α -litiados para obtener un reagrupamiento 1,4-O \rightarrow C del grupo carbamoilo.

Los derivados quirales de (6-hidroxifenil)-*N,N*-dietil-3-hidroxi

alquilamidas de la invención son útiles como intermedios sintéticos e importantes precursores sintéticos de aminoácidos, alcaloides, carbohidratos y otros compuestos altamente versátiles, con gran aplicabilidad en la industria farmacéutica, agroquímica, química, etc.

Los epóxidos son compuestos heterocíclicos con un anillo de tres miembros que contiene un átomo de oxígeno y son ampliamente utilizados como intermedios sintéticos, de acuerdo con sus reacciones de apertura del anillo, expansión del anillo y reacciones de reagrupamiento intramolecular (T. Satoh, Chem. Rev. 1996, 96, 3303–3325; V. Capriati, S. Florio, R. Luisi, Chem. Rev. 2008, 108, 1918–1942). La apertura del anillo puede tener lugar mediante una amplia variedad de reacciones con estereo y regioselectividad muy alta o completa, generándose así productos 1,2-difuncionalizados.

En relación a la reacción de los epóxidos con compuestos organolíticos, Crandall y Lin (J.K. Crandall, L.-H. Lin, J. Am. Chem. Soc. 1967, 89, 4526–4527; J.K. Crandall, L.-H. Lin, J. Am. Chem. Soc. 1967, 89, 4527–4528) describieron la desoxigenación alquilante

de epóxidos con organolíticos para generar alquenos sustituidos. En 1996 Mioskowski (L. Dechoux, E. Doris, C. Mioskowski, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1996, 549–550) encontró que la reacción de organolíticos con epóxidos derivados de ciclopenteno y ciclohexeno, que además poseen un sustituyente metoxilo, da como resultado la
5 eliminación de metóxido y la formación de alcoholes alílicos cíclicos sustituidos. Esta reacción puede llevarse a cabo con MeLi, PhLi, así como con *n*-, *s*- o *t*-BuLi.

Los epóxidos también pueden sufrir α -desprotonación por tratamiento con amiduros de litio. Así, los epóxidos α -litiados resultantes (aniones oxiranilo) poseen carácter carbenoide y, por lo tanto, pueden evolucionar mediante procesos de inserción
10 intramolecular C–H. En 1994, Yamamoto describió la transposición de epóxidos terminales a aldehídos empleando LTMP (A. Yanagisawa, K. Yasue, H. Yamamoto, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1994, 2103–2104).

Hodgson et al. (D.M. Hodgson, J.F. Matthew, S.J. Stanway, J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 12250–12251) encontraron que la combinación de LTMP, para formar inicialmente
15 el epóxido litiado, con otros organolíticos proporciona una nueva metodología, relativamente general, para la síntesis de alquenos a partir de epóxidos terminales, con la limitación de que el sustituyente del epóxido ha de ser alquílico. Para el éxito de esta estrategia se tienen que dar una serie de condiciones que no son evidentes: (1) la α -litiación con LTMP del epóxido ha de ser más rápida que la apertura directa del anillo
20 y/o la α -litiación del epóxido por parte del organolítico; (2) el epóxido resultante intermedio trans- α -litiado debe ser atrapado por el organolítico en lugar de por la LTMP; y (3) el organolítico no se debe consumir en la desprotonación de la tetrametilpiperidina generada. Esta reacción también tiene lugar con reactivos de Grignard y LTMP, obteniéndose los alquenos con buenos rendimientos, así como con 1-(trimetilsilil)metil-
25 litio y LTMP, generando los correspondientes alilsilanos.

Dado que se había demostrado que la LTMP desprotonaba epóxidos terminales en posición α de forma eficiente y con una alta regio- y estereoselectividad, Hodgson (D.M. Hodgson, M.J. Fleming, S.J. Stanway, J. Org. Chem. 2007, 72, 4763–4773) también
30 estudió la reacción entre el 1-hexinil-litio y el 1,2-epoxidodecano, α -litiado con LTMP. Así, se obtuvo el enino correspondiente, aunque sin control sobre la estereoquímica.

A la vista de los antecedentes citados, se puede concluir que la reacción entre un reactivo organolítico y un epóxido terminal α -litiado conduce a la formación de nuevos compuestos de interés, por lo que el estudio de tales reacciones constituyó un objetivo

de la presente invención. Más concretamente, estudiar la reactividad que presentan los carbamatos de *O*-arilo *o*-litiados frente a epóxidos terminales α -litiados, con la idea de obtener carbamatos de *O*-2-alquenilarilo, los cuales no serían accesibles directamente mediante la reacción de los compuestos organolíticos con reactivos electrofílicos
 5 convencionales, investigándose igualmente las condiciones para la α -litiación y posterior captura del epóxido litiado compatibles con las previamente establecidas para la *orto*-litiación de los carbamatos de *O*-arilo.

La presente invención proporciona un procedimiento de síntesis de derivados quirales de (6-hidroxifenil)-*N,N*-dietil-3-hidroxiálquilamidas, de fórmula general (I),



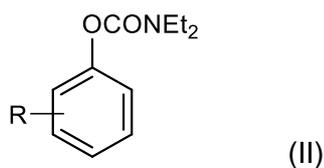
donde

R representa H, un grupo halógeno o un grupo metoxilo;

R' representa un grupo alquilo lineal o ramificado, sustituido o no sustituido.

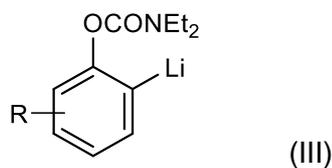
incluyendo el procedimiento las etapas de:

- 15 i. *orto*-litiación de un *N,N*-dietilcarbamato de *O*-arilo, de fórmula (II)

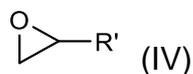


donde R es como se ha definido anteriormente

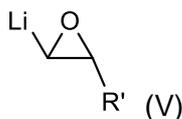
- 20 con *sec*-butil-litio (sBuLi) o diisopropilamiduro de litio (LDA), en tetrahidrofurano, a -78 °C, a presión atmosférica y en atmósfera inerte de nitrógeno gas, para obtener el correspondiente compuesto organolítico de fórmula (III)



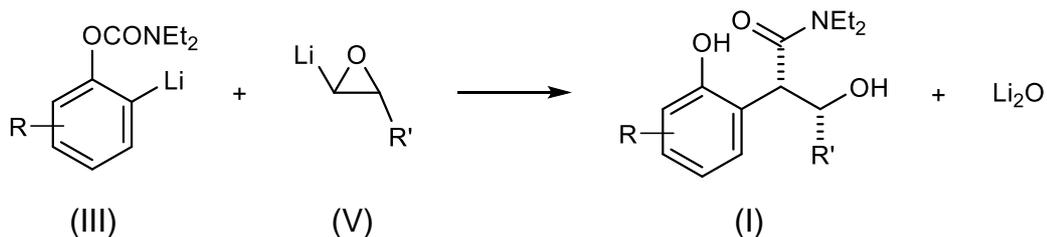
- ii. α -litiación de un epóxido de fórmula general (IV) mediante adición de tetrametilpiperidina de litio (LTMP)



- 5 donde R' es como se ha definido anteriormente para obtener el epóxido litiado de fórmula general (V)



- 10 iii. hacer reaccionar los compuestos de fórmulas (III) y (V) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas, y llevar a temperatura ambiente durante 3 horas, para obtener el compuesto de fórmula general (I) como un único diastereoisómero por reagrupamiento homólogo de Snieckus–Fries 1,4-O \rightarrow C del grupo carbamoilo:

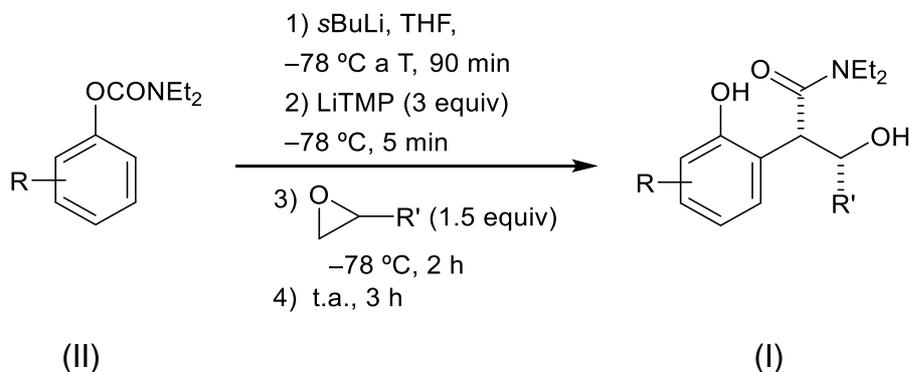


- 15 En una forma de realización preferente de la invención, en la etapa i) descrita, se emplea *sec*-butil-litio o LDA en un rango comprendido entre 1,1 y 1,3 equivalentes para la reacción de *orto*-litiación de los carbamatos de partida.

- 20 En otra forma de realización preferente de la invención, en la etapa ii) descrita, se utilizan 3 equivalentes de tetrametilpiperidina de litio por equivalente de carbamato de fórmula general (I).

- 25 Aun en otra forma de realización preferente, en la etapa iii) descrita se utilizan 1,5 equivalentes del epóxido litiado con respecto a los equivalentes del carbamato de partida.

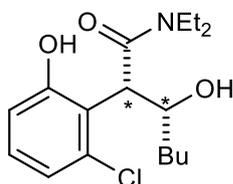
Las reacciones que tienen lugar en el procedimiento de la invención pueden resumirse con el siguiente esquema, en caso de uso de *s*BuLi:



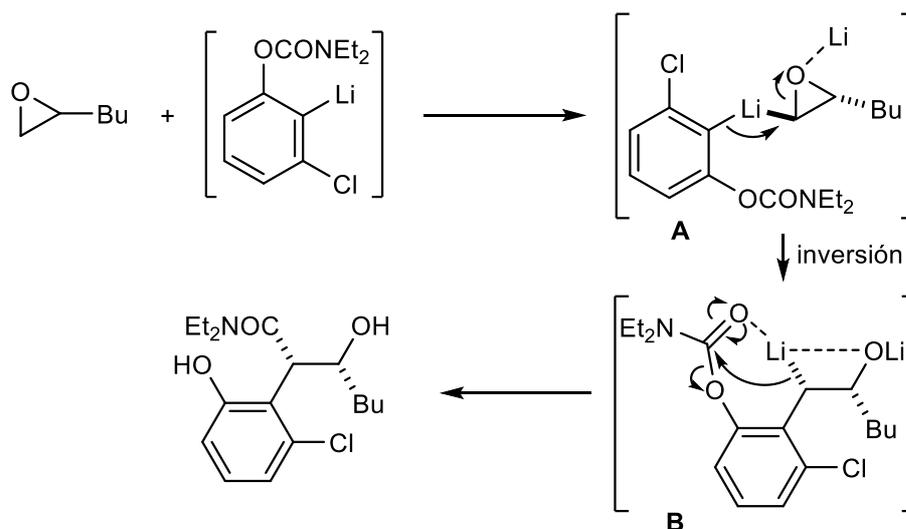
5

El procedimiento de la invención permite obtener los derivados de (6-hidroxifenil)-*N,N*-dietil-3-hidroxi-*l*-alquilamidas como un único diastereoisómero. También se aplica el procedimiento de la invención con epóxidos quirales para obtener los productos finales de forma enantioespecífica.

- 10 En un ejemplo de realización preferente de la invención, R es Cl y R' es un grupo *n*-butilo, obteniéndose el compuesto particular de fórmula general (I) siguiente:



- Para este ejemplo particular, los presentes inventores plantean el siguiente mecanismo de reacción en base a la estereoquímica del producto de fórmula (I) donde R es Cl: en la etapa ii), la adición del carbamato *o*-litiado al epóxido α -litiado se produciría en disposición *anti*, formándose la especie intermedia (A). La posterior migración del resto carbamato, con inversión de la estereoquímica genera un intermedio organolítico estereodefinido (B). A partir de ésta, un reagrupamiento 1,4-O→C del grupo carbamoilo permitiría, tras la hidrólisis, la obtención del derivado de 3-hidroxiheptanamida de 2-hidroxifenilo como producto final:
- 15
- 20



La estructura de este compuesto ha sido conformada mediante análisis de difracción de Rayos-X de monocristal, resultando ser la estereoquímica relativa ($2S^*, 3R^*$). Aquí, y en referencia al mecanismo de reacción anterior, la migración 1,4-O \rightarrow C se produce con retención de la configuración del carbono que soporta el átomo de litio.

Así, el proceso global implica una funcionalización regio- y diastereo-seleciva de la posición 2 del carbamato de partida mediante una reacción secuencial de adición de un epóxido α -litiado / reagrupamiento homólogo de Snieckus-Fries.

Ejemplos

10 1. Alcance de la reacción de carbamatos *ortho*-litiados frente a epóxidos α -litiados

Con el objetivo de comprobar el alcance del procedimiento de la invención para la síntesis de derivados de (6-hidroxifenil)-*N,N*-dietil-3-hidroxiálquilamidas, se realizaron ensayos en los que se varió tanto la sustitución del anillo del carbamato de partida como el resto del epóxido terminal. Asimismo, los epóxidos empleados fueron tanto racémicos como enantioméricamente puros.

Reacción de los carbamatos o-litiados frente al 1,2-epoxihexano α -litiado

Se llevó a cabo la reacción de *o*-litiación sobre una serie de carbamatos con distintos modelos de sustitución en el anillo aromático, bajo las condiciones indicadas anteriormente. A continuación, se adicionaron 3 equiv. de LTMP a -78°C seguidos de 1,5 equiv de 1,2-epoxihexano, manteniendo la mezcla a dicha temperatura durante 2 horas. Finalmente, la reacción se dejó evolucionar hasta t.a. durante 3 horas y los

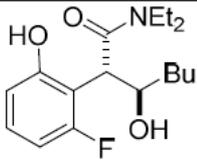
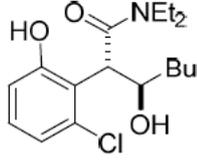
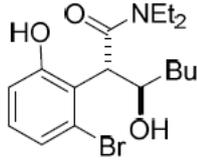
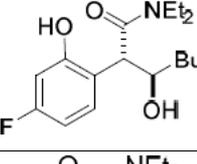
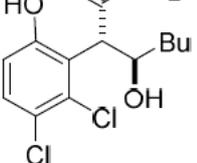
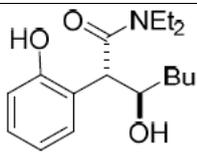
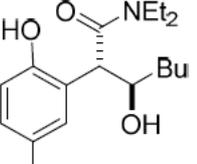
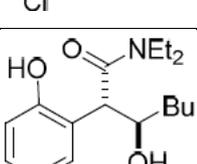
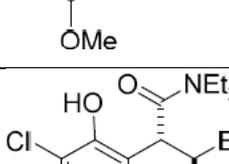
productos finales se purificaron por cromatografía en columna. En todos los casos se obtuvieron los derivados de (6-hidroxifenil)-*N,N*-dietil-3-hidroxiopropanamidas resultantes de la migración del resto carbamoilo sobre el epóxido adicionado en posición C-2 del anillo aromático. La purificación de los compuestos resultó compleja experimentalmente y los rendimientos obtenidos fueron entre moderados y buenos, tal como se muestra en la siguiente tabla 1. Además, hay que resaltar que en todos los casos los correspondientes productos se obtuvieron como un único diastereoisómero.

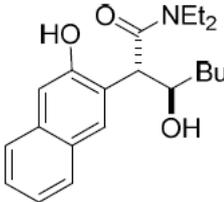
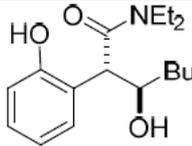
Todos los carbamatos ensayados, independientemente de la sustitución que presenten en el anillo aromático, resultaron ser compatibles con las condiciones empleadas. Así, la reacción fue exitosa tanto con el carbamato de *O*-fenilo no sustituido, como con aquellos carbamatos monosustituídos, ya fuera con halógenos en posición C-2, C-3 o C-4, así como con el carbamato 4-metoxifuncionalizado. El proceso también fue efectivo con carbamatos dihalogenados. En los casos particulares en los que la *o*-litiación no se llevó a cabo con *s*BuLi, sino que se empleó LDA para evitar el intercambio Br–Li, el rendimiento fue del 55 y del 28%, respectivamente, debido probablemente a intercambios competitivos Br–Li que han podido producirse con el epóxido α -litiado. Empleando un carbamato derivado de *O*-naftilo se obtuvo el producto correspondiente también con buen rendimiento. También se ensayó la reacción realizando un intercambio Br–Li con *n*BuLi en el carbamato de partida en lugar de una *o*-litiación, que condujo a la formación del producto con un rendimiento significativamente menor, del 33%, comparado con el obtenido al partir del carbamato de *O*-fenilo y preparar el organolítico intermedio por *o*-litiación. Estos resultados parecen apuntar a que la presencia de una base distinta al *s*BuLi y la LTMP en el medio de reacción puede afectar negativamente al delicado balance de reactividad que se produce al enfrentar los intermedios organolíticos y un epóxido α -litiado.

Tabla 1

R	T (°C)	Producto	Rendimiento (%) ^a

ES 2 932 384 B2

3-F	-65 °C		68
3-Cl	-65 °C		80
3-Br ^b	-78 °C		55
2-Br-5-F ^c	-65 °C		28
3,4-Cl ₂	-65 °C		56
H ^d	-65 °C		54
4-Cl	-70 °C		69
4-MeO	-70 °C		70
2-Cl	-70 °C		58

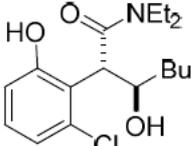
-3,4-(CH) ₄ ^e	-70 °C		74
2-Br ^c	-78 °C		33
^a Rendimientos aislados de los productos tras cromatografía de columna en sílica gel referidos a los carbamatos de partida; ^b Condiciones de litiación: LDA 30 minutos a -78 °C; ^c Intercambio Br-Li con <i>n</i> BuLi a -78 °C, 30 min; ^d Condiciones de litiación: -78 °C, 30 min; ^e Condiciones de litiación: LTMP 30 minutos a -78 °C.			

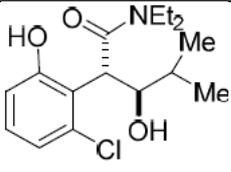
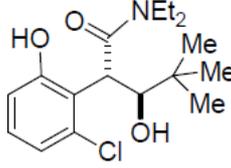
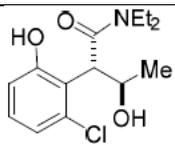
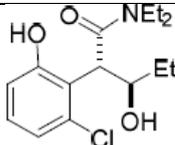
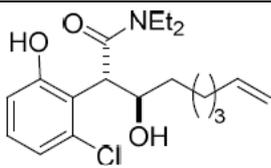
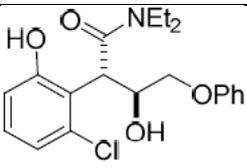
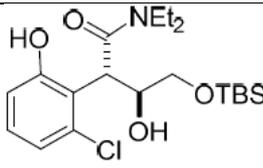
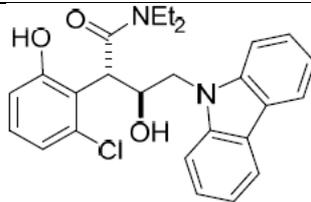
Reacción del carbamato de O-3-cloro-2-litiofenilo 2b con epóxidos α-litiados

Una vez establecido que los carbamatos *o*-litiados 2 experimentan un reagrupamiento 1,4-O→C del grupo carbamoilo en su tratamiento con epóxidos α-litiados, se evaluó el alcance del proceso respecto a la naturaleza del sustituyente en los epóxidos terminales empleados. Como carbamato modelo se eligió *N,N*-dietilcarbamato de *O*-3-clorofenilo que, tras su *orto*-litiación y adición de LTMP, se enfrentó a un abanico de epóxidos racémicos (véase la tabla 2). Se ensayaron epóxidos alquílicos y funcionalizados, tales como 2-fenoximetiloxirano, *t*-butildimetil(oxiranil-2-metoxi)silano (-CH₂OTBS) o 9-(oxiranil-2-metil)-9Hcarbazol. En todos los casos ensayados la reacción procedió de forma eficiente, obteniéndose los productos con rendimientos entre moderados y buenos. De nuevo todos los compuestos se obtuvieron de forma totalmente diastereoselectiva.

15

Tabla 2

R	Producto	Rendimiento (%)
<i>n</i> -Butilo		80

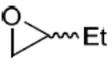
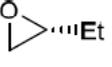
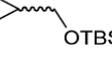
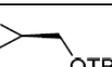
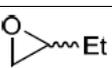
Isopropilo		71
t-Butilo		76
Metilo		60
Etilo		56
$-(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CH}_2$		63
$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{fenilo}$		43
$-\text{CH}_2\text{OTBS}$		35
$-\text{CH}_2-$ $-(9\text{H-carbazol})$		29

Síntesis enantioselectiva de los compuestos

Se planteó la síntesis de estos derivados enantioméricamente enriquecidos empleando para ello epóxidos quirales enantioméricamente puros como sustratos de partida. En la 5 Tabla 3 se muestran los resultados obtenidos, siendo la configuración de los productos

sintetizados a partir de los epóxidos quirales (2*S*,3*R*) o (2*S*,3*S*), en función de la configuración del enantiómero empleado.

Tabla 3

R	T (°C)	Epóxido	Producto	Rdto (%)	e.e. (%)
3-F	-65 °C		(2 <i>S</i> [*] ,3 <i>R</i> [*])-N,N-dietil-2-(2-fluor-6-hidroxifenil)-3-hidroxipentanamida	68	-
3-F	-65 °C		(2 <i>S</i> [*] ,3 <i>R</i>)-N,N-dietil-2-(2-fluor-6-hidroxifenil)-3-hidroxipentanamida	40	> 95
3-Cl	-65 °C		(2 <i>S</i> [*] ,3 <i>R</i> [*])-2-(2-cloro-6-hidroxifenil)-N,N-dietil-3-hidroxipentanamida	60	-
3-Cl	-65 °C		(2 <i>S</i> [*] ,3 <i>R</i>)-2-(2-cloro-6-hidroxifenil)-N,N-dietil-3-hidroxipentanamida	43	> 95
3-Cl	-65 °C		(2 <i>S</i> [*] ,3 <i>S</i> [*])-4((-terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(2-cloro-6-hidroxifenil)-N,N-dietil-3-hidroxiбутанамид	35	-
3-Cl	-65 °C		(2 <i>S</i> [*] ,3 <i>S</i>)-4((-terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(2-cloro-6-hidroxifenil)-N,N-dietil-3-hidroxiбутанамид	50	> 95
3-F-4-Cl	-65 °C		(2 <i>S</i> [*] ,3 <i>R</i> [*])-2-(3-cloro-2-fluor-6-hidroxifenil)-N,N-dietil-3-hidroxipentanamida	41	-
3-F-4-Cl	-65 °C		(2 <i>S</i> [*] ,3 <i>R</i>)-2-(3-cloro-2-fluor-6-hidroxifenil)-N,N-dietil-3-hidroxipentanamida	43	> 95
4-Cl	-70 °C		(2 <i>S</i> [*] ,3 <i>R</i> [*])-2-(5-cloro-2-hidroxifenil)-N,N-dietil-3-hidroxipentanamida	44	-

4-Cl	-70 °C		(2S*,3R)-2-(5-cloro-2-hidroxifenil)-N,N-dietil-3-hidroxi-2-(2-hidroxifenil)heptanamida	46	> 95
------	--------	---	--	----	------

En todas las pruebas los compuestos se obtuvieron con un rendimiento entre moderado y bueno, así como de forma totalmente diastereoselectiva. Los excesos enantioméricos fueron determinados por análisis de HPLC empleando una columna de relleno quiral, siendo mayores del 95% en todos aquellos productos preparados a partir del correspondiente epóxido quiral. Los resultados obtenidos demuestran que el centro estereogénico del epóxido de partida se mantiene inalterado en el transcurso de la reacción, avalando así la propuesta mecanística. Además, la obtención de una selección de los productos de forma diastereo y enantioselectiva, a partir de productos de partida tan sencillos como *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-arilo y epóxidos comerciales supone una metodología sintética novedosa e interesante para la preparación de fenoles altamente funcionalizados en posición *orto*-.

2. Síntesis de (2S*,3R*)-N,N-dietil-3-hidroxi-2-(2-hidroxi-5-metoxifeni)heptanamida

A una mezcla de 223 mg de *N,N*-dietilcarbamato de *O*-4-metoxifenilo (1 equivalente) en THF (2 ml) a -78 °C, bajo atmósfera inerte de nitrógeno gas se le adicionó sec-butil-litio (0,93 ml; 1,3 equivalentes; disolución 1,4 M en ciclohexeno). La mezcla se agitó a -70 °C durante 90 minutos. Luego, se adicionó una disolución previamente preparada de 2,2,6,6-tetrametilpiperiduro de litio y a los 5 minutos se añadieron 150 mg de 1,2-epoxihexano (1,5 equivalentes), manteniendo la mezcla con agitación y a -70 °C durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminaron los disolventes a presión reducida. El residuo de reacción se purificó por columna cromatográfica, obteniendo el compuesto (2S*,3R*)-*N,N*-dietil-3-hidroxi-2-(2-hidroxi-5-metoxifeni)heptanamida (227 mg, rendimiento 70%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,59 (s, 1H), 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,48–4,41 (m, 1H), 3,81 (d, J = 9,0 Hz, 1H),

3,74 (s, 3H), 3,44–3,37 (m, 4H), 3,18 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 1,46–1,42 (m, 1H), 1,33–1,10 (m, 11H), 0,81 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75,4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 174,3 (C), 153,0 (C), 150,1 (C), 122,8 (C), 118,6 (CH), 116,8 (CH), 113,9 (CH), 71,6 (CH), 55,8 (CH_3), 54,4 (CH), 42,9 (CH_2), 41,5 (CH_2), 34,2 (CH_2), 27,8 (CH_2), 22,6 (CH_2), 14,5 (CH_3), 14,1 (CH_3), 12,9 (CH_3).

ESI-HRMS calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 324,2169; encontrado: 324,2181

3. Síntesis de (2*S**,3*S*)-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-(2-cloro-6-hidroxifenil)-*N,N*-diethyl-3-hidroxiбутанамид

A una mezcla de *N,N*-dietilcarbamato de *O*-3-clorofenilo (227 mg, 1 equivalente) en THF (2 ml) a -78 °C, bajo atmósfera inerte de nitrógeno gas, se le adicionó *sec*-butil-litio (0,78 ml; 1,1 equivalentes; disolución 1,4 M en ciclohexeno). La mezcla se agitó a -65 °C durante 90 minutos. Luego, se adicionó una disolución previamente preparada de 2,2,6,6-tetrametilpiperiduro de litio y a los 5 minutos se añadió (*R*)-*tert*-butildimetilsilil glicidil éter (468 mg, 1,5 equivalentes), manteniendo la mezcla con agitación y a -65 °C durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se eliminaron los disolventes a presión reducida. El residuo de reacción se purificó por columna cromatográfica obteniéndose el compuesto (2*S**,3*S*)-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-(2-cloro-6-hidroxifenil)-*N,N*-diethyl-3-hidroxiбутанамид (219 mg, rendimiento 50%).

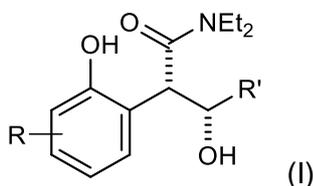
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 12,0 (s, 1H), 7,09 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,93–6,84 (m, 2H), 4,85 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 4,67 (ddd, $J = 13,0, 9,9, 4,1$ Hz, 1H), 3,79–3,68 (m, 1H), 3,54–3,43 (m, 4H), 3,33 (dd, $J = 10,3, 4,1$ Hz, 1H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,19 t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,89 (s, 1H), 0,03 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 174,1 (C), 159,4 (C), 134,7 (C), 129,8 (CH), 121,1 (CH), 119,3 (C), 118,3 (CH), 70,7 (CH), 64,1 (CH_2), 46,4 (CH), 43,6 (CH_2), 42,0 (CH_2), 26,0 (3 x CH_3), 18,3 (CH), 14,5 (CH_3), 12,9 (CH_3), -5,36 (CH_3), -5,43 (CH_3).

ESI-HRMS calcd. para $C_{20}H_{34}ClNaO_4Si$ (M+Na)⁺: 438,1838; encontrado: 438,1855.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de síntesis de derivados quirales de (6-hidroxifenil)-*N,N*-dietil-3-hidroxi-*α*-alquilamidas, de fórmula general (I),



5 donde

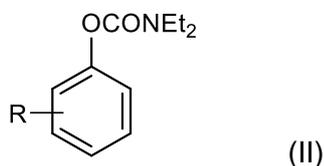
R representa H, un grupo halógeno o un grupo metoxilo;

R' representa un grupo alquilo lineal o ramificado, sustituido o no sustituido.

a partir de *N,N*-dietilcarbamatos de *O*-arilo orto-litiados por reacción con epóxidos α -litiados y reagrupamiento 1,4-O \rightarrow C del grupo carbamoilo.

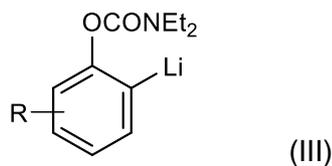
10 2. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 1, que incluye las etapas de:

i. *ortho*-litiación de un *N,N*-dietilcarbamato de *O*-arilo, de fórmula (II)



donde R es como se ha definido anteriormente

15 con *sec*-butil-litio (sBuLi) o diisopropilamiduro de litio (LDA), en tetrahidrofurano, a -78 °C, a presión atmosférica y en atmósfera inerte de nitrógeno gas, para obtener el correspondiente compuesto organolítico de fórmula (III)



ii. α -litiación de un epóxido de fórmula general (IV) mediante adición de tetrametilpiperidina de litio (LTMP)

20

