



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

Trabajo Fin de Grado

Grado en Química

**ALILSILANOS EN SÍNTESIS ORGÁNICA:
SÍNTESIS DE OXEPANOS**

Autor: Samuel Barrena Redondo

Tutor/es: Alfonso González y Asunción Barbero

ÍNDICE

1. Resumen.....	1
2. Antecedentes.....	2
2.1.Síntesis de alenos	2
2.2.Aplicaciones sintéticas de alilsilanos en la construcción de carbociclos.....	3
2.3.Aplicaciones de alilsilanos en la construcción de heterociclos.....	7
3. Plan de Trabajo.....	16
4. Resultados	19
4.1.Obtención del hidroxialilsilano	19
4.2.Ciclación de alilsilalcoholes a oxepanos.....	21
5. Experimental	29
5.1.Preparación de oxoalilsilanos.....	29
5.2.Reacción de reducción de oxoalilsilanos.....	31
5.3.Reacción de ciclación intramolecular catalizada por TMSOTf.....	31
6. Conclusiones.....	32
7. Bibliografía.....	33
8. Caracterización Espectroscópica.....	35
9. Espectros de RMN.....	50

1.RESUMEN

El tema desarrollado en esta memoria es parte de un exhaustivo estudio sobre los procesos de sililcupración de alenos, que se ha venido desarrollando en nuestro grupo de investigación desde hace tiempo.

El descubrimiento de que especies silil-cobre eran capaces de adicionarse selectivamente a enlaces múltiples no activados (alenos) nos ha permitido desarrollar nuevos métodos de síntesis de alilsilanos, diversamente funcionalizados, de elevado interés sintético.

En el presente *Trabajo Fin de Grado* nos hemos centrado en la química de alilsilanos para la obtención de sistemas cíclicos oxigenados de siete eslabones (oxepanos). Para ello, la primera etapa que se planteó fue la síntesis de 4-(fenildimetilsilil)metil-4-penten-1-oles, cuya reacción con aldehídos, según un proceso de Prins, ha permitido obtener oxepanos con excelentes rendimientos químicos y elevada diastereoselectividad.

Eligiendo y modificando adecuadamente los sustituyentes en cada etapa, se ha obtenido valiosa información sobre el alcance químico y la estereoquímica del proceso de ciclación.

Abstract

The present project is part of a comprehensive study of the sililcupration of allenes processes, which has been developed in our research group.

The discovery that copper silyl species were able to add selectively to unactivated multiple bonds (allenes) allowed us to develop new methods of synthesis of allylsilanes, diversely functionalized, of great synthetic interest.

In this Final Project we focused on the synthetic applications of allylsilanes to obtain seven-membered oxygenated ring systems (oxepanes). For this purpose, the first stage was the synthesis of 4-(phenyldimethylsilyl)methyl-4-penten-1-ols, whose reaction with aldehydes, according to a Prins process, provided oxepanes with excellent chemical yield and high diastereoselectivity.

Choosing and suitably modifying the substituents in each stage, it has been possible to obtain valuable information about the chemical scope and stereochemistry of the cyclization process.

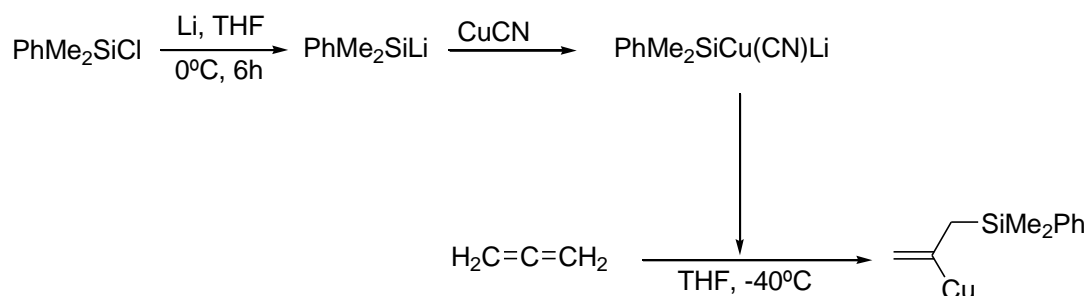
2. ANTECEDENTES

La revisión recogida en este apartado reúne los principales resultados en nuestro grupo y en otros equipos de investigación sobre los que se ha fundamentado el presente trabajo. En particular, la química de alilsilanos en sus diversas vertientes y aplicaciones en la construcción de carbociclos y heterociclos.

2.1. SILILCUPRACIÓN DE ALENOS

La sililcupración de alenos fue descrita por primera vez por Fleming y Pulido¹ en 1986 y desde entonces han sido numerosos los trabajos aparecidos sobre este tema.^{12,2}

Los silil-cupratos de orden bajo **PhMe₂SiCu(CN)Li** (preparados por adición de un equivalente de silillitio a un equivalente de sal cuprosa) se adicionan regioespecíficamente a aleno para dar, de forma casi cuantitativa, un alilsilano-vinilcuprato³ (esquema 1).



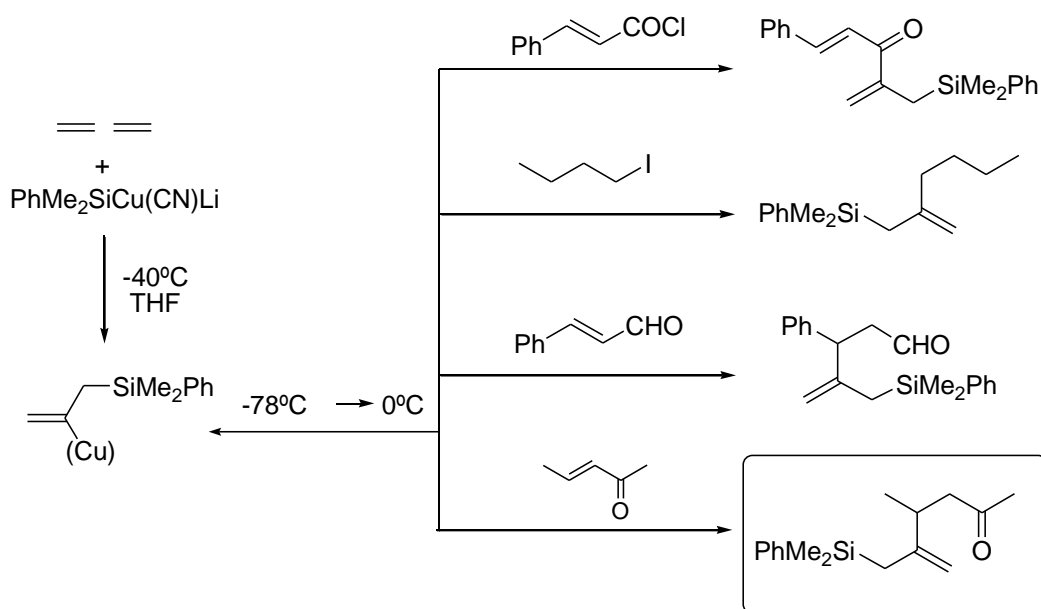
Esquema 1

¹ I. Fleming, F. J. Pulido. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1010.

² a) A. Fürstner, H. Weidmann. *J. Organomet. Chem.* **1988**, 354, 15; b) S. Ma. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2829.

³ a) A. Barbero, C. García y F. J. Pulido. *Tetrahedron.* **2000**, 56, 273; b) F. J. Blanco, P. Cuadrado, I. Fleming, A. M. González y F. J. Pulido. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8881.

El aspecto más importante es que la nueva especie alilsilanovinilcobre intermedia se muestra reactiva frente a un gran número de electrófilos, obteniéndose alilsilanos diversamente funcionalizados⁴ (esquema 2).



Esquema 2

Los alilsilanos obtenidos en estas reacciones resultan enormemente útiles como sintones intermedios en múltiples aplicaciones sintéticas. Entre ellos destacaremos los oxo-alilsilanos, los cuales son la piedra angular de este trabajo sobre la construcción de ciclos.

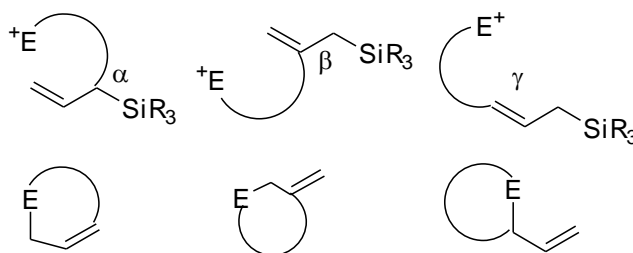
2.2. APLICACIONES SINTÉTICAS DE ALILSILANOS EN LA CONSTRUCCIÓN DE CARBOCICLOS.

La introducción de un grupo alilo por adición 1,2 o 1,4 de alilsilanos a compuestos carbonílicos α,β -insaturados (reacción de Hosomi-Sakurai)⁵ ha sido extensamente aplicada en síntesis orgánica. Además, los carbocationes β -sililados intermedios pueden evolucionar por distintas vías, lo que permite la construcción de diversos ciclos de cinco, seis o siete eslabones. En numerosos casos la reacción depende del tamaño del grupo sililo utilizado, así como del disolvente o sustrato empleado.

⁴ A. Barbero, F. J. Pulido. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 817.

⁵ A. Hosomi, H. Sakurai. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1673.

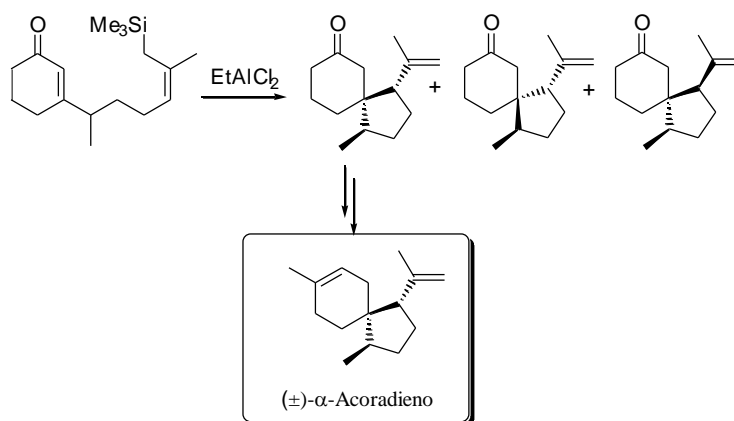
Al igual que las reacciones intermoleculares de alilsilanos, los correspondientes procesos de ciclación intramolecular conducen eficientemente a compuestos carbocíclicos del tipo: cicloalqueno, alquilidencicloalcano, y alquenilcicloalcano, dependiendo de la posición α , β o γ de la cadena funcionalizada del alilsilano de partida (esquema 3).



Esquema 3

Entre los numerosos ejemplos que emplean esta metodología, podemos citar algunos representativos sobre síntesis de productos naturales.

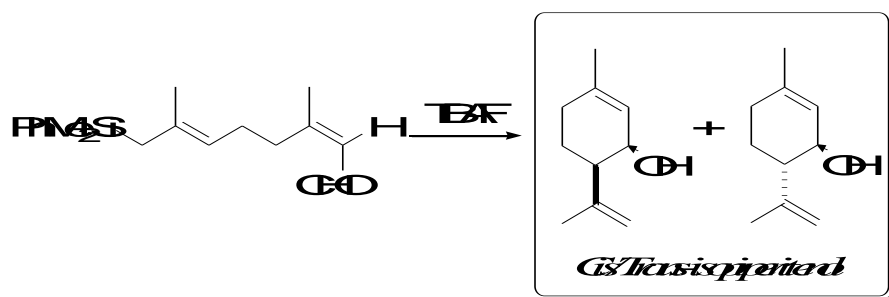
*Yamamoto y Furuta*⁶ sintetizan, mediante un proceso sencillo y en pocos pasos, el producto natural (\pm)- *α -Acoradieno*, utilizando una espiro-ciclación catalizada por ácidos de Lewis (esquema 4).



Esquema 4

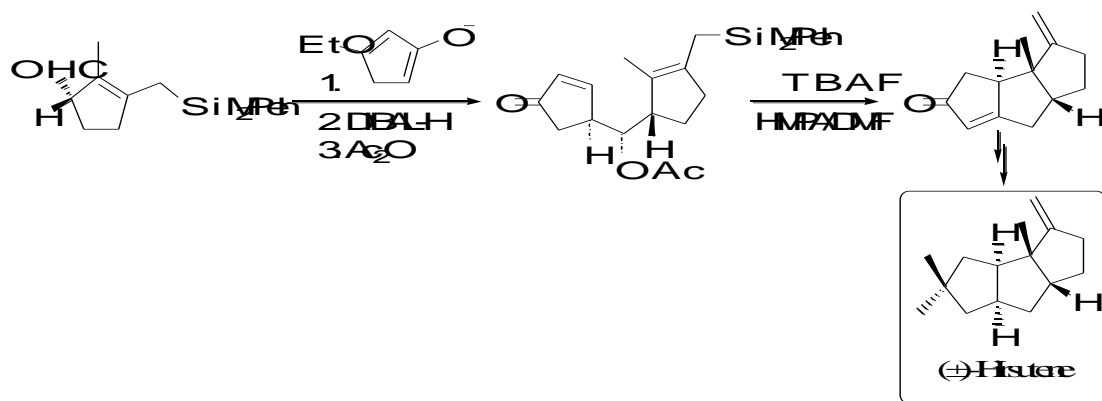
⁶ Y. Yamamoto, T. Furuta. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3971.

Nakamura *et al.*⁷ llevaron a cabo la síntesis de (\pm)-*Isopiperitenol* por reacción del alilsilano del esquema con cantidades catalíticas de TBAF (esquema 5).



Esquema 5

Por otro lado Majetich *et al.*⁸ lograron, mediante ciclación intramolecular de un alilsilano, la construcción de un sistema *cis-anti-cis* triciclopentánico, precursor del triquinano lineal (\pm)-*Hirsutene* (esquema 6).



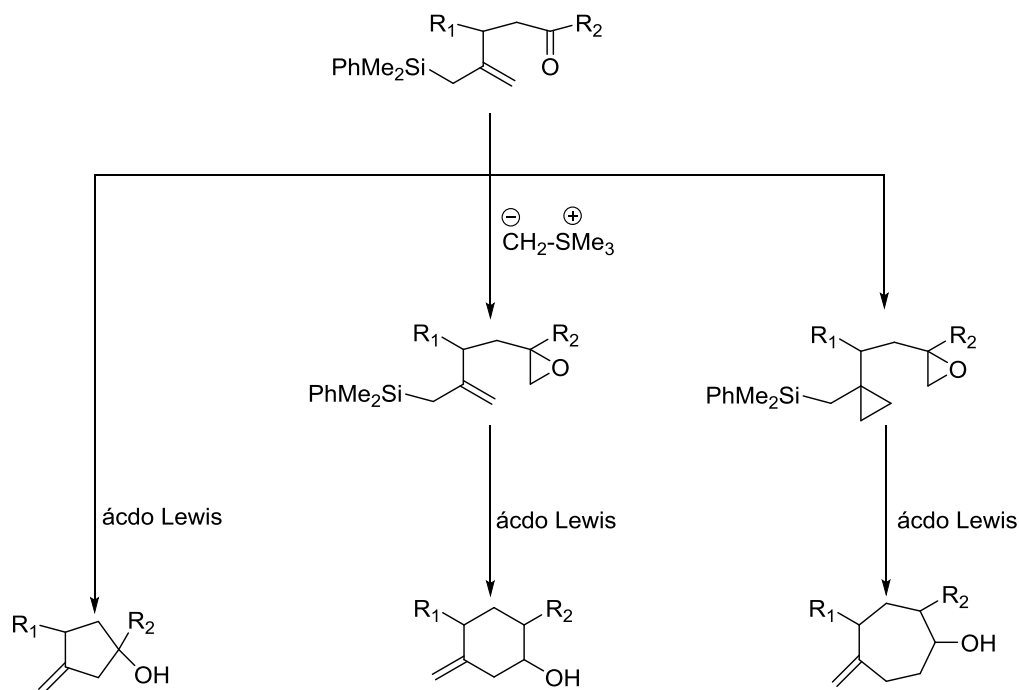
Esquema 6

Utilizando la metodología propia de nuestro grupo de investigación, se han preparado γ -oxoalilsilanos por sililcupración de aleno seguida de adición conjugada a sistemas α,β insaturados. Dichos compuestos son sistemas bifuncionales de un gran potencial sintético. La coexistencia en posición relativa γ de una función nucleofílica (alilsilano o derivado) y de una función electrofílica (carbonilo o derivado) permite

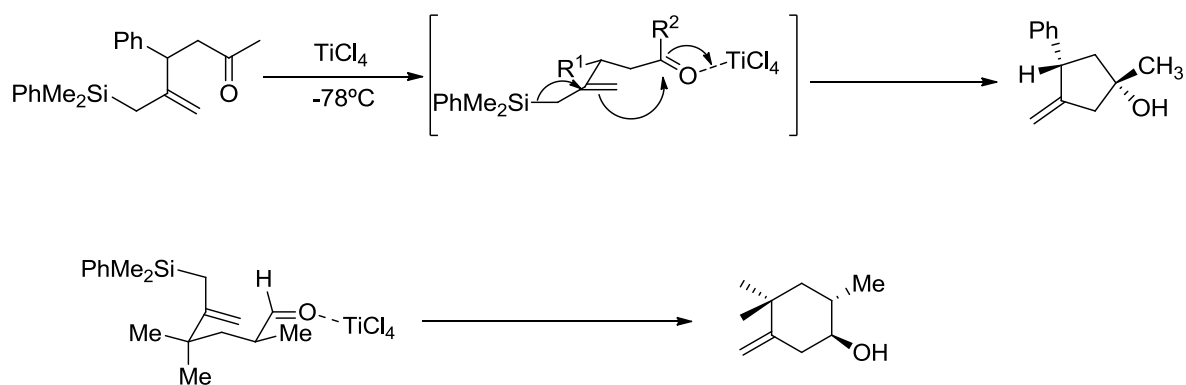
⁷H. Nakamura, T. Oya, A. Murai. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, 65, 929.

⁸G. Majetich, J. Defauw. *Tetrahedron* **1998**, 44, 3833.

diseñar reacciones intramoleculares, que conducen a la formación de ciclopentanoles,^{9,10} ciclohexanoles o cicloheptanoles (esquema 7).



En estos procesos el grupo alilsilano (o ciclopropilmetilsilano) es el responsable de la formación del doble enlace exocíclico y transcurren de forma estereoselectiva. La disposición conformacional de mínima energía que adopta el estado de transición determina la estereoquímica final de los metilenciclopentanoles, ciclohexanoles y cicloheptanoles (esquema 8).



⁹A. Barbero, C. García y F. J. Pulido. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6649.

¹⁰A. Barbero, F. J. Pulido. *Synthesis* **2004**, 779.



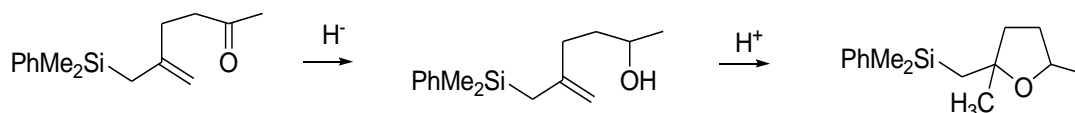
Esquema 8

La elección adecuada de la enona de partida permite obtener sistemas cíclicos fusionados o con carbono puente, y si, además, partimos de bloques quirales, las posibilidades de aplicación en síntesis asimétrica aumentan su potencial sintético. Constituyen un excelente método para la construcción de sistemas metilenciclopentanol mono- bi- y tricíclicos de estructura próxima a muchos productos naturales.

2.3. APLICACIONES SINTÉTICAS DE ALILSILANOS EN LA CONSTRUCCIÓN DE OXOCICLOS.

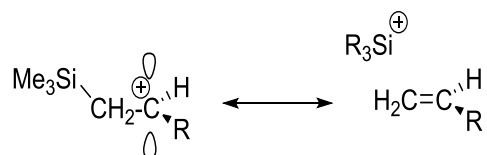
2.3.1. Síntesis de Tetrahidrofuranos

Recientemente nuestro grupo de investigación ha estudiado las reacciones de ciclación intramolecular de alilsilil alcoholes obtenidos por reducción de oxoalilsilanos. El proceso se cataliza por ácidos próticos (esquema 9).



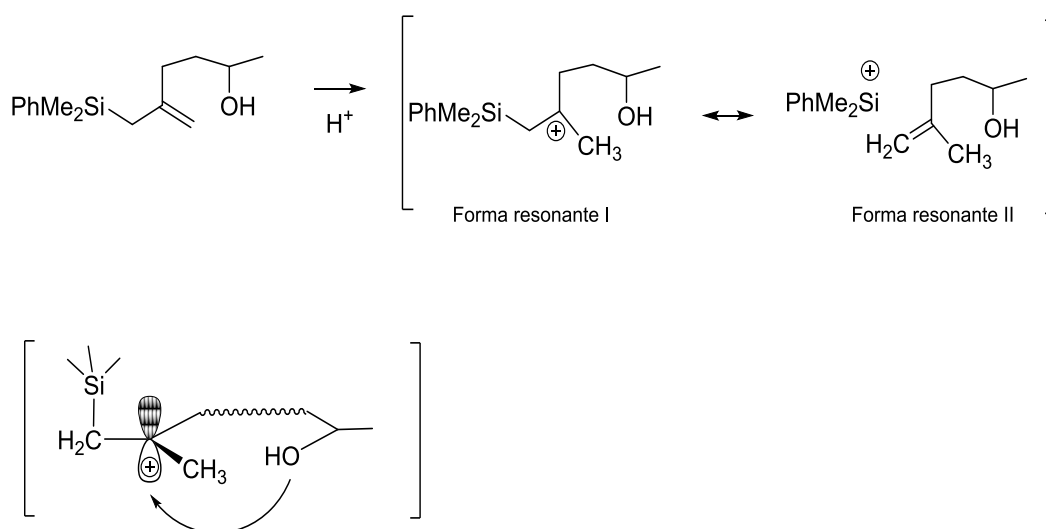
Esquema 9

Un mecanismo plausible para la ciclación implicaría la adición electrófila del protón al alilsilano, para dar un carbocatión estabilizado en β al silicio (esquema 10) que es atacado por el grupo hidroxilo.



Esquema 10

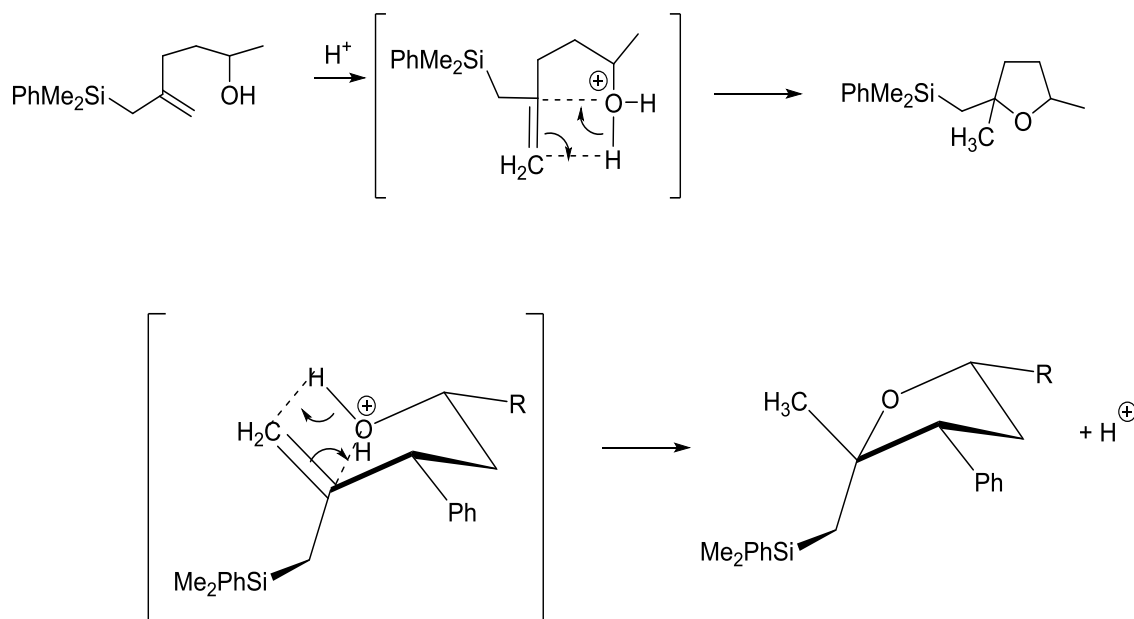
En la conformación reactiva, el enlace C-Si se orienta paralelamente al orbital p vacío del carbocatión a fin de permitir la correspondiente estabilización σ -p hiperconjugativa. El ataque nucleofílico interno se producirá por el lado opuesto al voluminoso grupo sililo (esquema 11).



Esquema 11

Hosomi y col. han descrito¹¹ que ocurre a través del catión oxonio, que posteriormente cede el protón al doble enlace. Además, la adición del grupo hidroxilo y el protón se produciría estereoselectivamente por el mismo lado del doble enlace. En definitiva, sería un proceso de *syn*-adición en el que cuasi-simultáneamente se produce la cesión del protón y la ciclación (esquema 12).

¹¹ K. Miura, S. Okajima, T. Hondo, T. Nakagawa, A. Hosomi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11348-11357

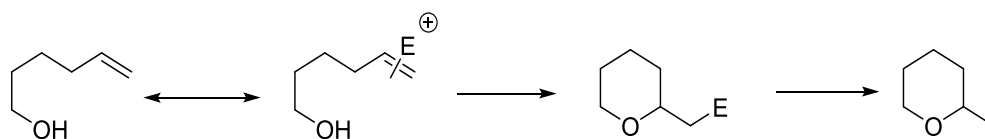


Esquema 12

La estereoquímica global es consistente con un estado de transición cuasicíclico en el que los grupos voluminosos se disponen en la conformación de mínima repulsión.

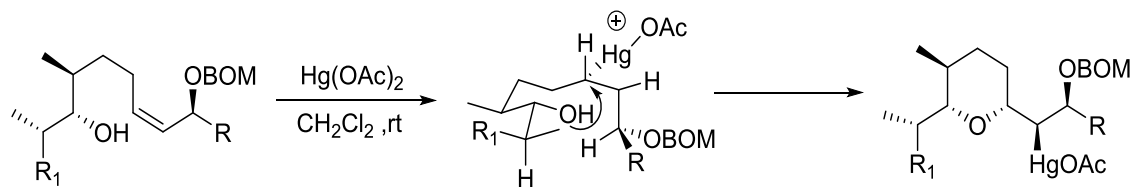
2.3.2. Síntesis de Tetrahidropiranos

Procesos comparables se pueden encontrar en la bibliografía en los que un δ -hidroxialqueno se transforma en tetrahidropirano (esquema 13).

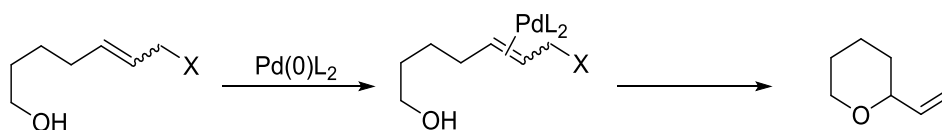


Esquema 13

El doble enlace se activa por la presencia de un electrófilo (E^+) que puede actuar en cantidades estequiométricas (esquema 14) ó catalíticas (esquema 15). En general, estos substratos se han utilizado en la síntesis de interesantes productos naturales con actividad biológica.

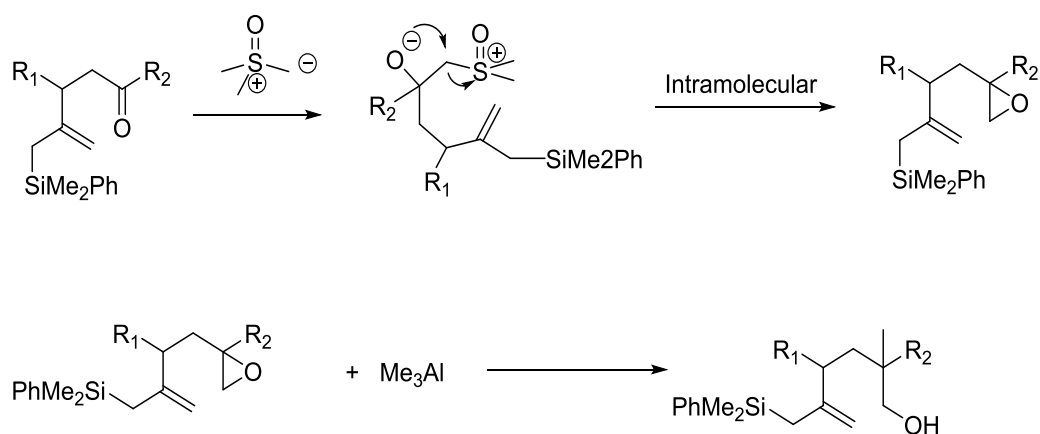


Esquema 14



Esquema 15

En nuestro campo de investigación, los δ -hidroxialquvinilsilanos se prepararon por epoxidación de los oxoalilsilanos seguido de tratamiento con un trialquilaluminio (esquema 16).

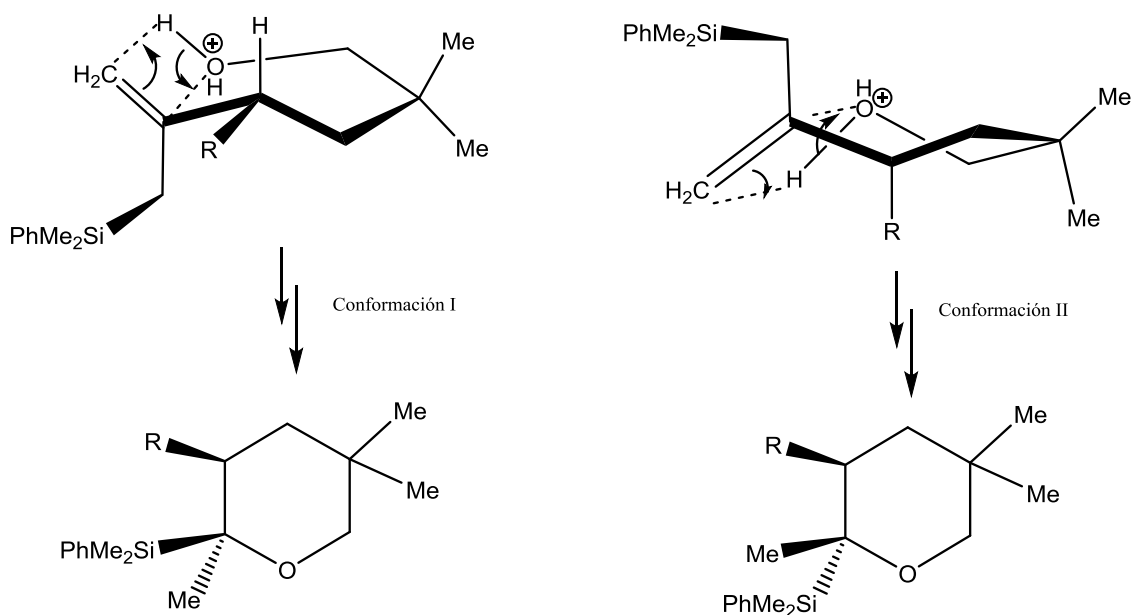


Esquema 16

Las reacciones de ciclación intramolecular catalizadas por ácidos transcurren en todos los casos con rendimientos superiores a los procesos de mercurio-ciclación.

Para los sustituyentes estudiados con posibilidad de estereoisomería, no se ha observado una elevada estereoselectividad claramente dominante en el estado cuasícíclico de transición. En la interpretación mecanística del esquema 17, vemos que si el grupo voluminoso R se coloca pseudoecuatorial (conformación I) éste interacciona fuertemente con el grupo $\text{CH}_2\text{SiMe}_2\text{Ph}$. Por otra parte, si R se coloca pseudoaxial (conformación II) las interacciones las tiene con el anillo. En definitiva, no

existe una conformación claramente dominante en el estado cuasícíclico de transición y de alguna manera se justifica la baja estereoselectividad del proceso.



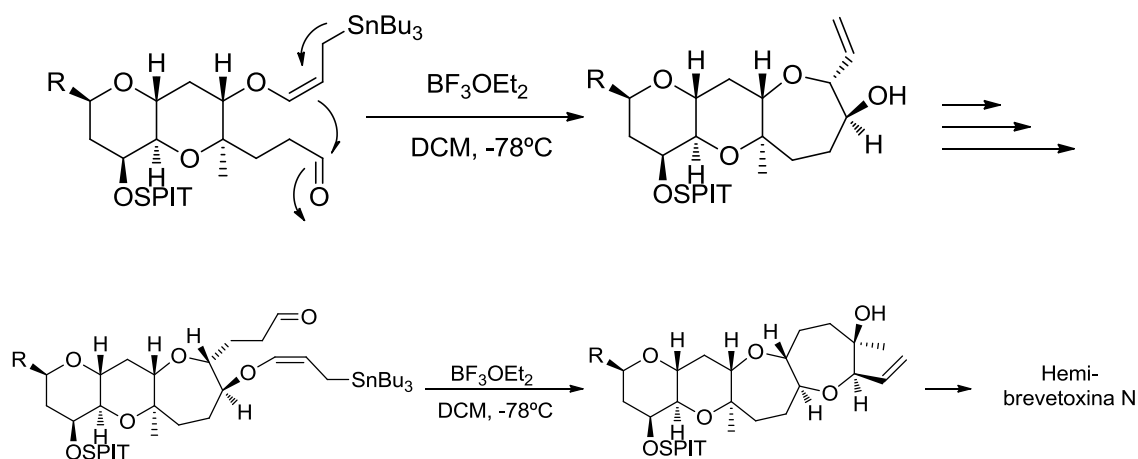
Esquema 17

2.3.3. Síntesis de Oxepanos por Ciclación Intramolecular.

Existen varias metodologías de síntesis de oxepanos basadas en la formación de enlaces carbono-carbono y carbono-oxígeno.

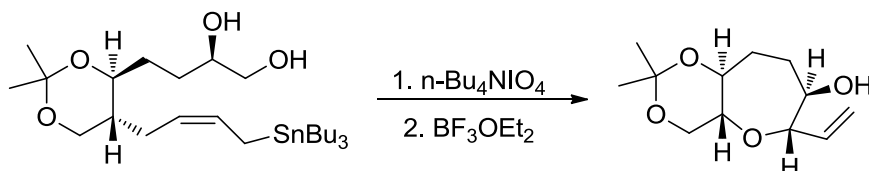
El método general de Yamamoto y col. para la síntesis de éteres cíclicos se ha aplicado a la síntesis de oxepanos en el caso de la hemibrevetoxina B¹². En esta metodología, se produce el ataque intramolecular de un alcoxililestanano sobre un aldehído, dando lugar a oxepanos con buenos rendimientos y muy buena diastereoselectividad, ya que se produce únicamente un diastereoisómero (esquema 18).

¹² a) I. Kadota, P. Jung-Youl, N. Koumura, G. Pollaud, Y. Matsukawa, Y. Yamamoto. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5777-5780. b) I. Kadota, Y. Yamamoto. *Main Group Met. Chem.* **1994**, 17, 268-289. c) Y. Yamamoto, J. Yamada, I. Kadota. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7069-7072.



Esquema 18

Martin y col.¹³ modificaron esta metodología para la síntesis de ciguatoxinas. En ella, primero generaban el aldehído mediante una fragmentación oxidativa de un 1,2-diol con Bu_4NIO_4 , que posteriormente era ciclado empleando BF_3OEt_2 como ácido de Lewis, con un mecanismo de reacción similar al mostrado en el ejemplo anterior (esquema 19).

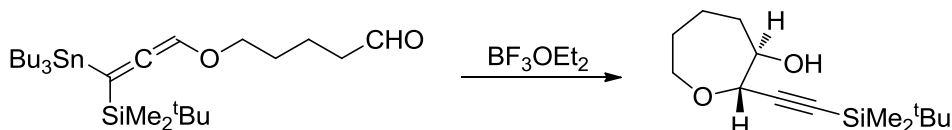


Esquema 19

Otros sustratos de partida usados para la ciclación intramolecular han sido los alenilestananos¹⁴. El tratamiento de un alenilestanano que contiene dentro de la misma molécula un grupo aldehído, con BF_3OEt_2 da lugar a un único oxepano con un rendimiento del 51% (esquema 20).

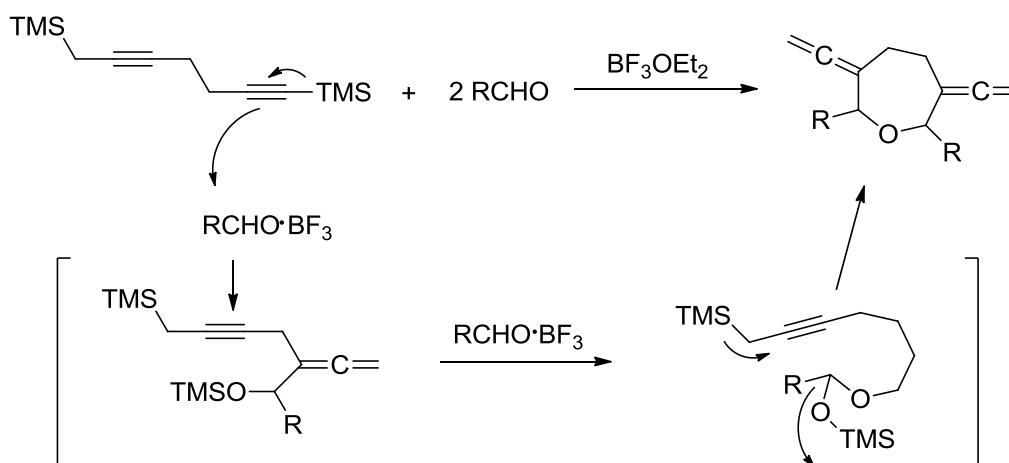
¹³ a) J. L. Ravelo, A. Regueiro, E. Rodríguez, J. Vera, J. D. Martin. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2869-2872. b) E. Álvarez, M. T. Díaz, R. Pérez, J. L. Ravelo, A. Regueiro, J. Vera, D. Zurita, J. D. Martin. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2848-2876.

¹⁴ I. Kadota, Y. Yamamoto, K. Seki. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3059-3062.



Esquema 20

Otra metodología descrita por Aubert implica la reacción de bis-propargilsilanos con aldehídos para obtener vinildenoxepanos¹⁵. En este caso, el ácido de Lewis inicia la reacción activando el grupo carbonílico, que posteriormente es atacado por el grupo propargilsilano, obteniéndose un intermedio que tras la inserción de una segunda molécula de aldehído da lugar a un acetal mixto. Finalmente este acetal es atacado intramolecularmente formándose el oxepano indicado con buen rendimiento excepto en los casos en los que el grupo R es voluminoso (esquema 21).



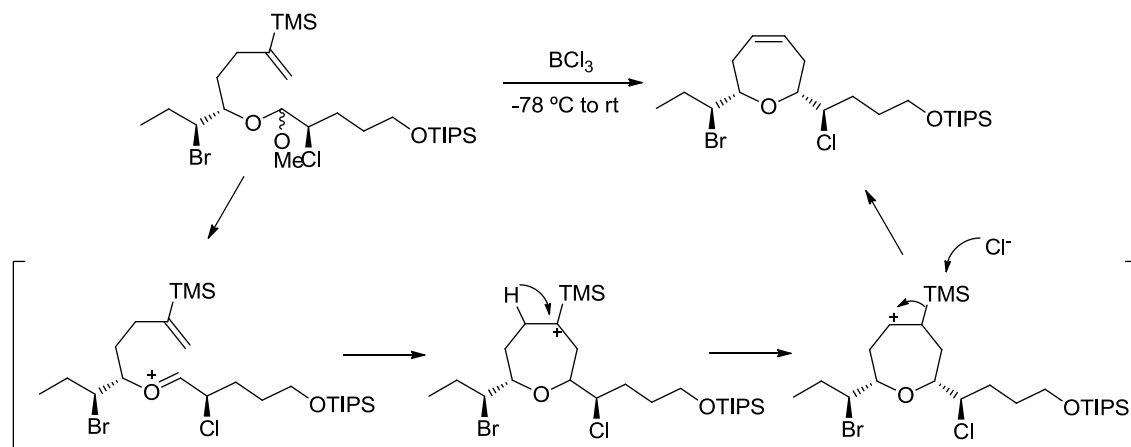
Esquema 21

También hay descritos métodos de síntesis vía ataque intramolecular de acetales. Overman y col. investigaron la ciclación de Prins de acetales mixtos para la síntesis de (+)-isolaurepinacina¹⁶. El tratamiento del acetal del esquema con BCl_3 genera un intermedio oxonio, que es atacado intramolecularmente por el grupo vinilsilano, para

¹⁵ a) P. Aubert, J. Pornet. *J. Organomet. Chem.* **1997**, 538, 211-221. b) J. Pornet, D. Damour, L. Miginiac. *Tetrahedron.* **1986**, 42, 2017-2024.

¹⁶ a) D. Berger, L. E. Overman, P. A. Renhowe. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2446-2452. b) A. Castaneda, D. J. Kucera, L. E. Overman. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5695-5707.

dar, tras la eliminación del trimetilsilano, el correspondiente oxepano final (esquema 22).



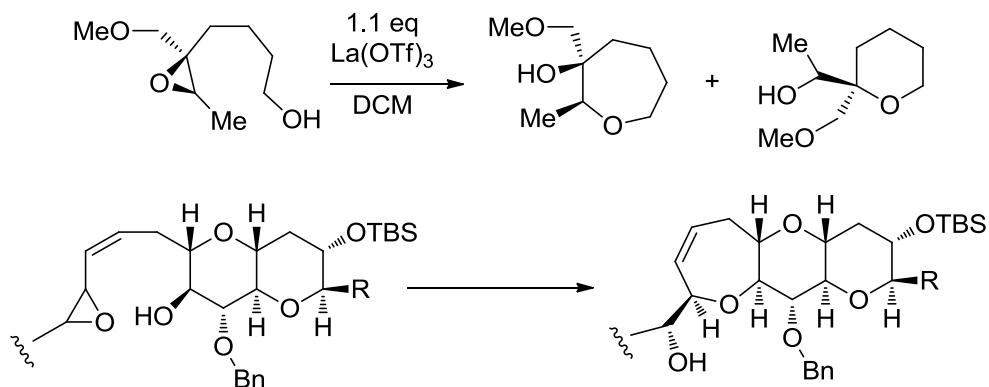
Esquema 22 (Reacción de Prins)

Otro tipo de metodología muy empleada en la síntesis de productos naturales se basa en la ciclación intramolecular de epoxi-alcoholes. La síntesis enantioselectiva del epóxido intermedio a partir de la correspondiente olefina o carbonilo aumenta las posibilidades sintéticas del proceso. De acuerdo a las reglas de Baldwin¹⁷, la reacción de ciclación hacia el producto oxepánico compite con la ciclación hacia el derivado piránico correspondiente.

Murai y col. emplearon ácidos de Lewis derivados del lantano como catalizadores en la síntesis de los anillos A, B y C de la ciguatoxina¹⁸. El empleo de estas sales de lantano en la ciclación de epóxidos (esquema 23) se produce con elevada regioselectividad (92:8 a favor del oxepano frente al pirano) y rendimientos moderados (46-74%).

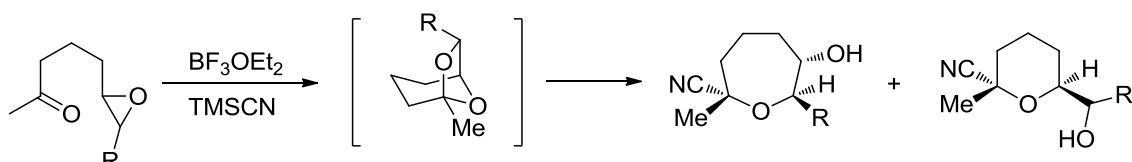
¹⁷ a) J. E. Baldwin *J. Chem. Soc.* **1976**, 734-736. b) J. E. Baldwin, M. J. Lusch. *Tetrahedron*. **1982**, 38, 2939-2947.

¹⁸ a) K. Fujiwara, H. Mishima, A. Amano, T. Tokiwano, A. Murai. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 393-396. b) T. Oka, K. Fujiwara, A. Murai. *Tetrahedron*. **1998**, 54, 21-44.



Esquema 23

También ha sido estudiada la ciclación de epoxicetonas para obtener oxepanos¹⁹. El tratamiento de los derivados de la epoxicetona, indicada en el esquema 24, con cianuro de trimetilsilano y BF_3OEt_2 introduce la formación de un intermedio acetálico bicíclico que se fragmenta para dar una mezcla de los oxepanos y piranos correspondientes con baja regioselectividad y rendimientos entre buenos y moderados (63-96%). Además se comprobó que el TMSCN es el único nucleófilo capaz de producir oxepano, obteniéndose el pirano con todos los demás nucleófilos.

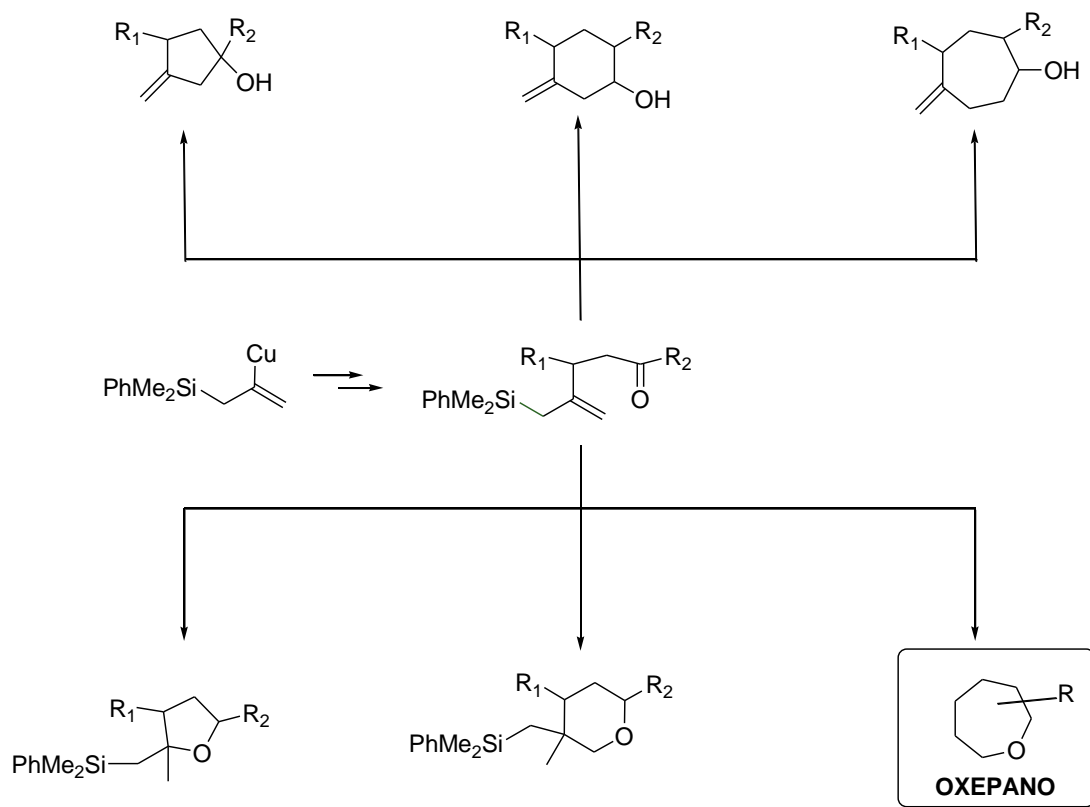


Esquema 24

¹⁹ S.C. Rychnovsky, V. H. Dahanukar. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 339-342.

3. PLAN DE TRABAJO

Durante los últimos años, nuestro grupo de investigación ha concentrado sus esfuerzos en el desarrollo de una metodología propia para la creación de carbociclos y oxaciclos de distintos tamaños. Tras los resultados obtenidos en la síntesis de carbociclos de 5, 6 y 7 eslabones y de oxaciclos de 5 y 6 eslabones, el presente trabajo intenta abordar la síntesis de oxepanos (7 eslabones) a partir del sustrato común para todos ellos (esquema 1).

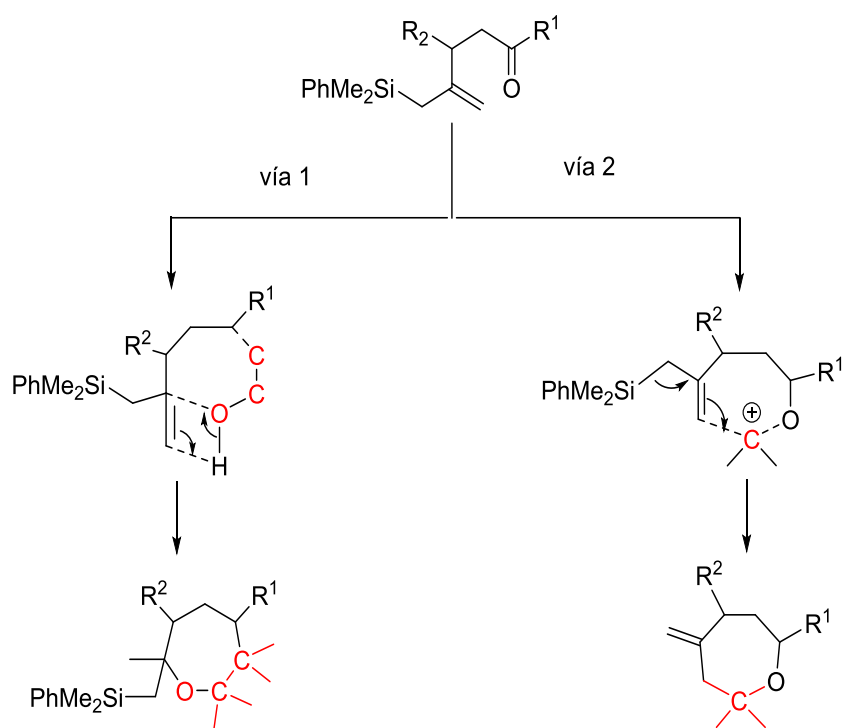


Esquema 1

Se plantean dos estrategias radicalmente distintas en la química de alilsilanos.

1. Extrapolar la metodología aplicada para la síntesis de tetrahidrofuranos y tetrahidropiranos, en la que el doble enlace aporta el electrófilo (esquema 2, intermedio I).
2. Utilizar la reactividad característica del alilsilano como nucleófilo (esquema 2, intermedio II).

A partir del oxoalilsilano, la primera vía exige incorporar tres átomos (-C-C-O-), mientras que la segunda sólo necesitaría un carbono que actuase como electrófilo.



Esquema 2

Entre estas dos opciones se eligió la **vía 2**, ya que mediante una reacción de Prins se puede ejecutar en un único paso la ampliación/ciclación y, además, el grupo de investigación tenía amplia experiencia en la utilización de alilsilanos como nucleófilos.

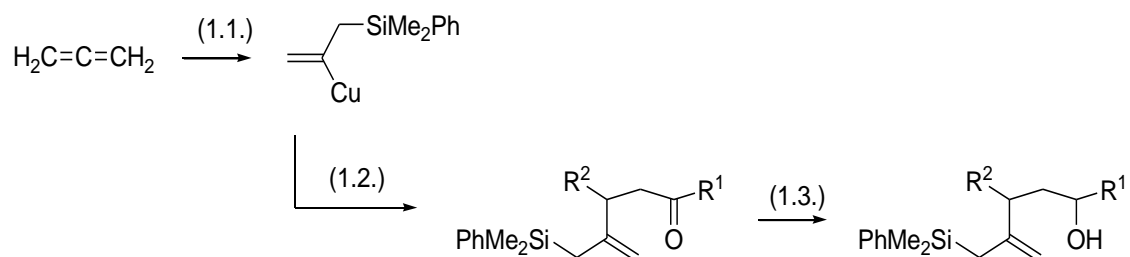
Para llevar a cabo el proyecto se plantearon las siguientes etapas:

1. Síntesis de hidroxialilsilanos

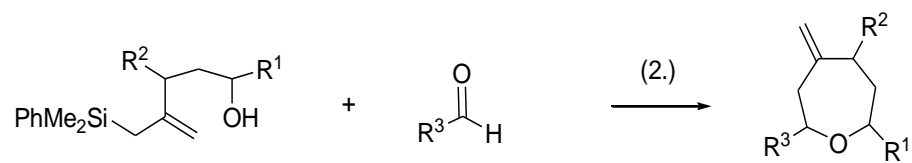
1.1. Silil cupración de alenos

1.2. Captura del cuprato intermedio con diferentes carbonilos α,β-insaturados hasta oxoalilsilanos

1.3. Reducción de oxoalilsilanos a hidroxialilsilanos



2. Síntesis de oxepanos. Reacción de Prins



Eligiendo y modificando adecuadamente los sustituyentes R¹, R² y R³ en cada etapa, se espera obtener valiosa información sobre el alcance químico y la estereoquímica del proceso de ciclación.

4. RESULTADOS

Los resultados y su discusión se exponen siguiendo los mismos criterios desarrollados en el plan de trabajo (capítulo 3).

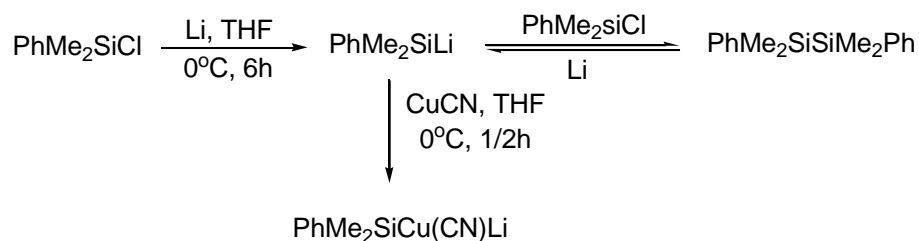
En un primer apartado se detallan todos aquellos procedimientos encaminados a la síntesis de 4-(fenildimetilsilil)metil-4-penten-1-oles (intermedios clave). Se ajustan a metodologías muy conocidas en nuestro grupo de investigación.

En el segundo y últimos apartado se aborda el aspecto más novedoso del proyecto: determinar las posibilidades de síntesis de oxepanos a partir de hidroxialilsilanos.

4.1.OBTENCIÓN DEL HIDROXIALILSILANO

4.1.1. Sililcupración de alenos

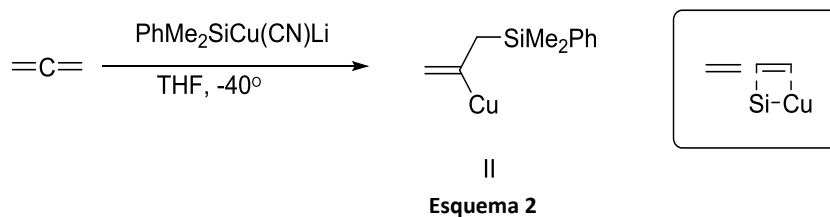
La silil cupración de alenos requiere la ejecución *in situ* de una secuencia de metalaciones, desde el fenildimetilclorosilano inicial hasta el cianosililcuprato requerido (esquema 1).



Esquema 1

El fenildimetilsilillitio se ha preparado, siguiendo el método habitual, por reacción de fenildimetilclorosilano con litio metálico. Se requiere un exceso de litio para revertir el equilibrio con el disilano formado y generar cuantitativamente el silillitio deseado. La posterior reacción equimolar de PhMe_2SiLi con cianuro cuproso genera el sililcuprato.

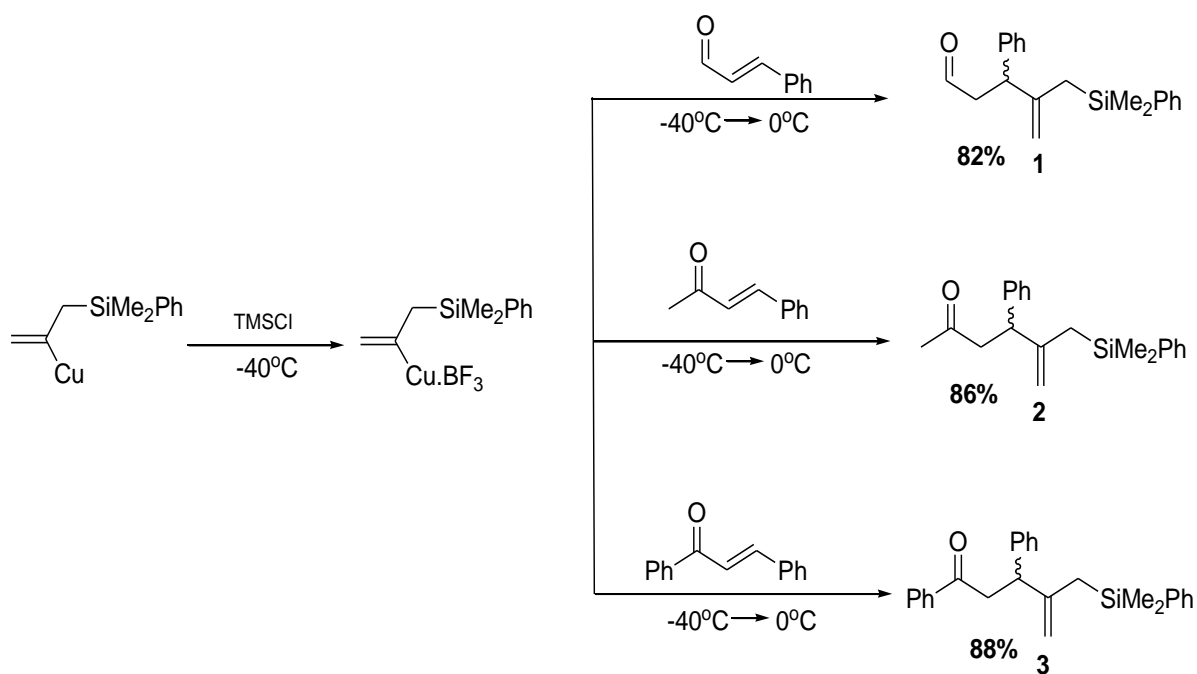
La sililcupración de aleno se ha llevado a cabo a -40°C durante una hora aproximadamente. El proceso de *sin*-adición proporciona la especie intermedia alilsilano-vinilcuprato (esquema 2).



4.1.2. Síntesis de oxoalilsilanos

El intermedio II anterior se muestra reactivo frente a la mayor parte de los electrófilos más comunes. De todos ellos, el uso de derivados carbonílicos insaturados resulta de un especial interés, debido a la utilidad de los oxoalilsilanos resultantes. La adición de la enona se efectuó a -40°C , dejando subir la temperatura hasta 0°C antes de la hidrólisis.

En las condiciones habituales descritas, el proceso transcurre en general con buenos rendimientos, proporcionando los oxoalilsilanos de adición conjugada que se muestran en el esquema 3.



4.1.3. Síntesis del alilsilialcohol

La reducción de grupos carbonilo es una reacción ampliamente conocida y con muchas variantes posibles. De entre todas las opciones, se ha escogido la reducción con hidruro de litio y aluminio por ser con la que se obtenían mayores rendimientos en experiencias anteriores. Presenta el inconveniente de no ser estereoselectiva, por lo que los diastereoisómeros **a/b** se obtienen en la misma proporción (esquema 4 y tabla 1).

Afortunadamente los diastereoisómeros pueden separarse con relativa facilidad mediante flash-cromatografía, por lo que la ausencia de estereoselectividad, en principio una limitación, ha servido para la obtención de diferentes diastereoisómeros en una misma reacción. Estos han sido extraordinariamente útiles para el estudio de la estereoquímica en la posterior etapa de ciclación.

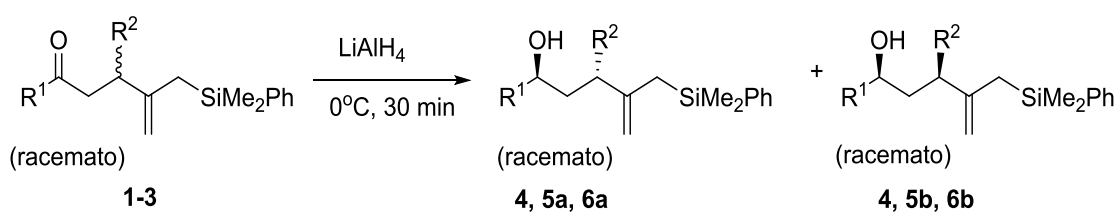


Tabla 1: Reducción de la función carbonílica a alcohol

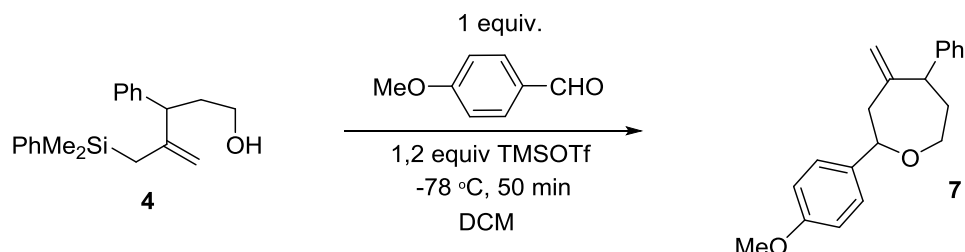
Entrada	Substrato	R ¹	R ²	Hidroxisilano	Rendimiento (%)
1	1	H	Ph	4	96
2	2	Me	Ph	5a/5b (1:1)	90
3	2	Ph	Ph	6a/6b (1:1)	92

4.2. CICLACIÓN DE ALILSILALCOHOLES A OXEPANOS

Podemos distinguir tres etapas claramente diferenciadas. La primera aborda la exploración y optimización de las condiciones de reacción. En la segunda se estudian distintos sustituyentes a fin de establecer la casuística y el alcance del método sintético. Por último se trata la estereoquímica.

4.2.1 Optimización de las condiciones de ciclación

Los estudios preliminares se realizaron con 4-(dimetilfenilsilil)metil-3-fenil-4-penten-1-ol (fácil de preparar y de baja estereoquímica potencial) y p-metoxibenzaldehído (aporta masa al producto final y potencia estados sólidos). Se comprobó que en presencia de un ácido de Lewis rápidamente reaccionaba para dar un oxepano según lo esperado (Esquema 5).



Esquema 5

Tras diferentes ensayos en los que se variaron la temperatura, tiempo, ácido de Lewis y proporción de reactivos se establecieron unas condiciones inicialmente óptimas.

1. Temperatura:

Se realizó la reacción a tres temperaturas diferentes: -78°C , -40°C y 0°C . A -78°C se alcanzó un 92 % de oxepano, que disminuyó hasta un 60% a -40°C . A 0°C el rendimiento fue muy bajo, obteniéndose una mezcla compleja de productos de degradación.

2. Tiempo:

Se estudió el rendimiento de la reacción a lo largo del tiempo por monitorización H-RMN. Los resultados indican que la reacción es bastante rápida y que entre los 5 y 15 minutos de reacción ya se ha consumido la totalidad del hidroxialilsilano de partida. No obstante, se requiere un análisis más detallado de la cinética de la reacción.

3. Proporción hidroxialilsilano/aldehído:

Se realizó la reacción con relaciones alcohol/aldehído 1:1 y superiores. Aumenta hasta alcanzar la proporción 1:1,2 y no mejorar sensiblemente a partir de ese valor.

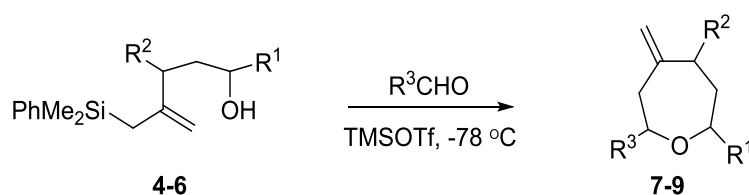
4. Ácido de Lewis empleado como catalizador:

Se han empleado cuatro catalizadores diferentes, todos ellos ácidos de Lewis: TMSOTf, TiCl_4 y AlCl_3 . Únicamente con el primero se obtuvieron los resultados deseados.

En definitiva, los mejores resultados se consiguieron a -78°C , con catálisis de TMSOTf y relación 1:1,2 de reactivos. Estas condiciones estándar (inicialmente óptimas) se aplicarán al resto de los sustratos empleados. Solo se variarán si lo requieren los futuros resultados.

4.2.2. Naturaleza de los sustituyentes. Alcance del método químico. Interpretación mecanística

La reacción de diversos alilsilil alcoholes con belzaldehído en presencia de TMSOTf condujo a los oxepanos deseados con rendimientos globales excelentes y en periodos de tiempo muy corto (5 minutos). El alcance de este proceso fue ampliado a diferentes aldehídos aromáticos. La reacción funcionó bien tanto para aldehídos ricos como pobres en electrones (esquema 6 y tabla 2).

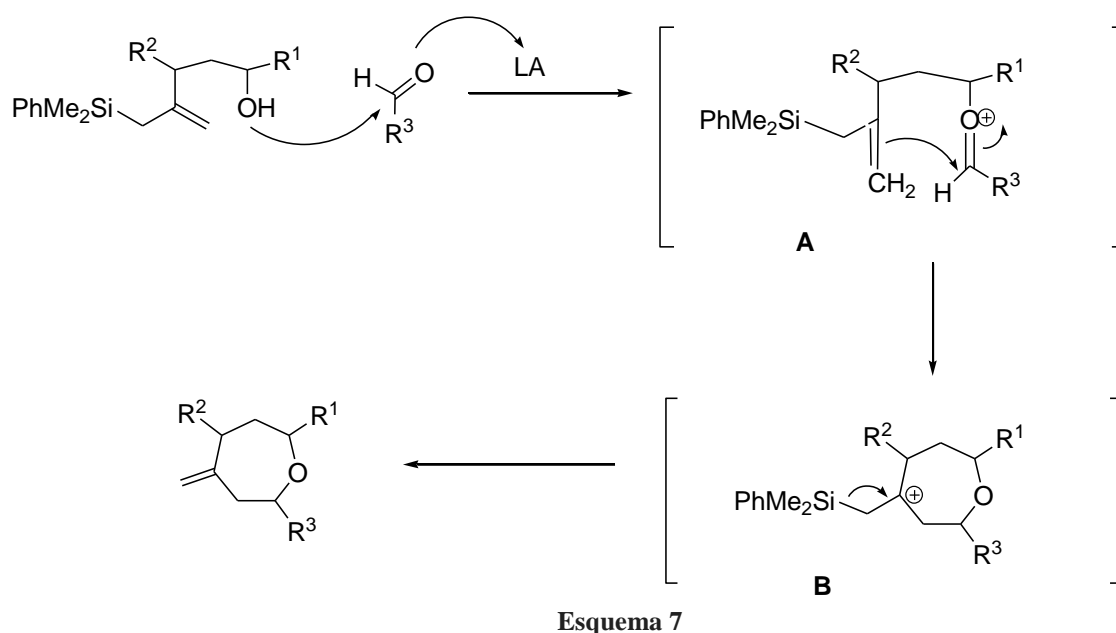


Esquema 6

Tabla 2: Ciclación de hidroxialilsilanos a oxepanos

Entrada	Substrato	R ¹	R ²	R ³	Oxepano	Rendimiento (%)
1	4	Ph	H	MeO-C ₆ H ₄	7	96
2	5	Me	Ph	C ₆ H ₅	8	90
3	5	Me	Ph	4-MeC ₆ H ₄	9	92
4	5	Me	Ph	4-ClC ₆ H ₄	10	91
5	6	Ph	Ph	C ₆ H ₅	11	89
6	6	Ph	Ph	4-MeC ₆ H ₄	12	92
7	6	Ph	Ph	4-ClC ₆ H ₄	13	91

El mecanismo de ciclación se ajusta al prototipo de Prins. Implica la formación inicial de un ión oxocarbeno (A), mediante catálisis ácida, a partir de un aldehído y un alcohol. La posterior ciclación 7-endo daría un carbocatión oxepanil (B), estabilizado por la posición β del átomo de silicio. La eliminación final del átomo de silicio conduce al oxepano con un doble enlace exocíclico. (esquema 7)



4.2.3. Estereoquímica

La estereoquímica del proceso de ciclación se ha estudiado a partir de los diastereoisómeros **4-6** puros. Sólo se incluyen los casos en los que se han aislado en cantidad suficiente para proceder experimentalmente a su ciclación.

De antemano, cada sustrato aporta uno (caso de **4** con $R^1=H$, $R^2=Ph$) o dos estereocentros de configuración definida, por lo que el oxepano resultante sólo puede presentar como máximo dos diastereoisómeros epímeros en C2. En general, la estereoselectividad de la ciclación fue muy elevada, obteniéndose en muchos casos un único diastereoisómero.

A partir de los hidroxialilalcoholes **4**, **5a** y **6a** se obtuvieron todoci-oxepanos (tabla 3 y esquema 8). La explicación resulta lógica y sencilla si consideramos que en el intermedio cuasícíclico todos los sustituyentes pueden adoptar una disposición pseudoecuatorial de mínima energía conformacional (esquema 9).

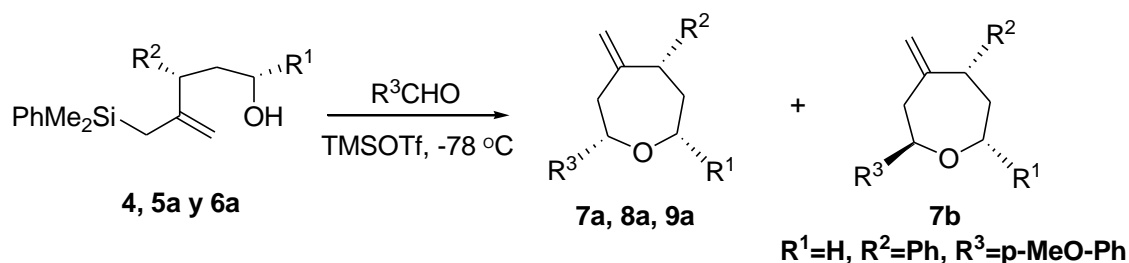
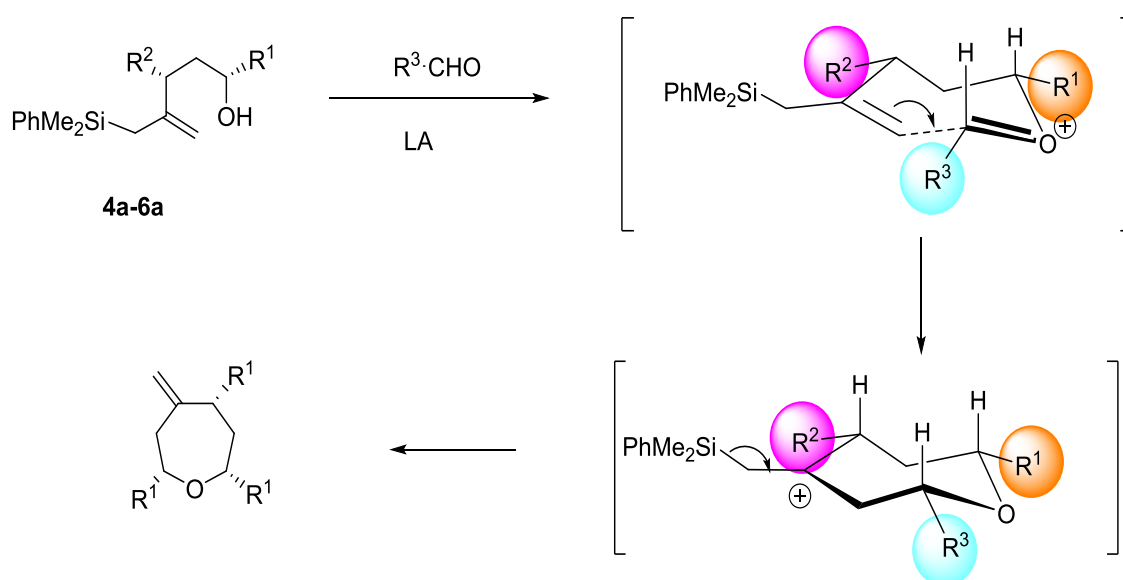


Tabla 3: Ciclación de hidroxialilsilanos de configuración definida a oxepanos. Estereoquímica

Entrada	Substrato	R ¹	R ²	R ³	Oxepano	Rendimiento (%)	d.r
1	4	Ph	H	MeO-C ₆ H ₄	7a, 7b	96	80:20
2	5a	Me	Ph	C ₆ H ₅	8a	90	>95:5
3	5a	Me	Ph	4-MeC ₆ H ₄	9a	92	>95:5
4	5a	Me	Ph	4-ClC ₆ H ₄	10a	91	>95:5
5	6a	Ph	Ph	C ₆ H ₅	11a	89	>95:5
6	6a	Ph	Ph	4-MeC ₆ H ₄	12a	92	>95:5
7	6a	Ph	Ph	4-ClC ₆ H ₄	13a	91	>95:5



Esquema 9

La diastereoselectividad también fué muy alta a partir de los hidroxialilsilanos **5b y 6b** (diastereoisómeros de los anteriores). Seguía dominando el oxepano en el que los sustituyentes R¹ y R³ eran *cis* entre sí (tabla 4 y esquema 10).

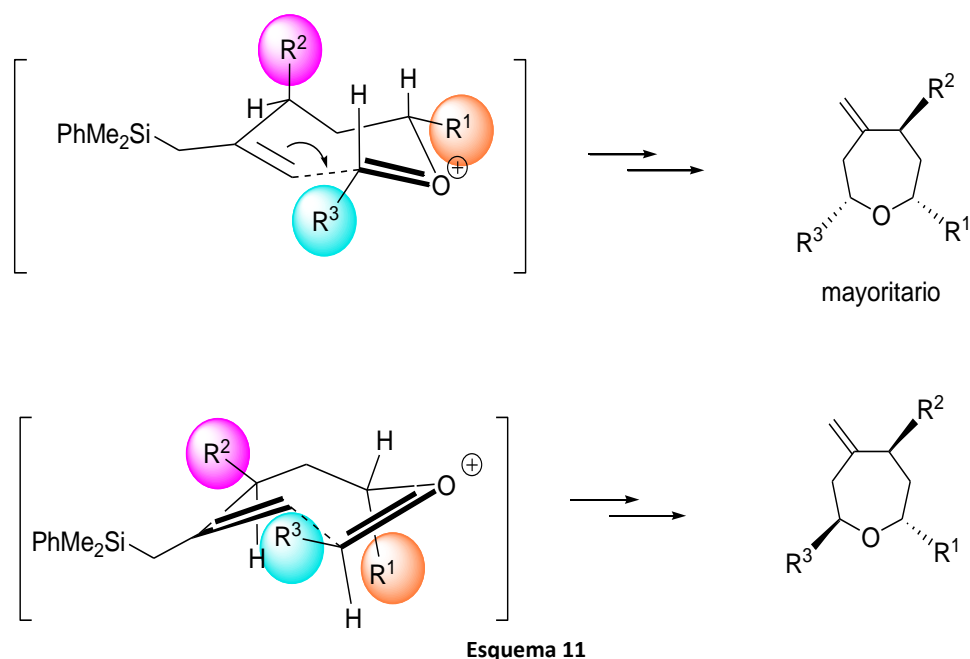


Esquema 10

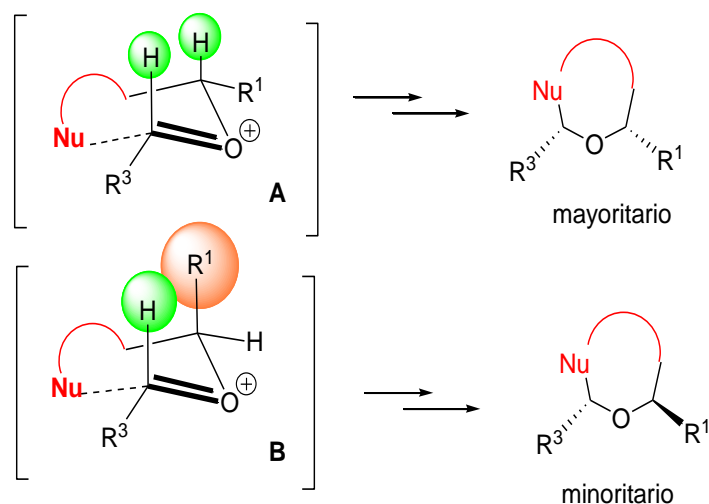
Tabla 4: Ciclación de hidroxialilsilanos de configuración definida a oxepanos. Estereoquímica

Entrada	Substrato	R ¹	R ²	R ³	Oxepano	Rendimiento (%)	d.r
1	5b	Me	Ph	C ₆ H ₅	8b	90	>95:5
2	5b	Me	Ph	4-MeC ₆ H ₄	9b	92	>95:5
3	5b	Me	Ph	4-ClC ₆ H ₄	10b	91	>95:5
4	6b	Ph	Ph	C ₆ H ₅	11b	89	>95:5
5	6b	Ph	Ph	4-MeC ₆ H ₄	12b	92	>95:5
6	6b	Ph	Ph	4-ClC ₆ H ₄	13b	91	>95:5

La interpretación no resulta tan directa y sencilla como en el caso anterior. En los estados cuasícíclicos de transición los sustituyentes R¹ y R² entran en competencia pseudo-axial/ecuatorial (esquema 11) y, contrariamente a lo previsible, no se aprecia una aproximación en la relación de diastereoisómeros cuando R¹ y R² son del mismo tamaño (Ph).



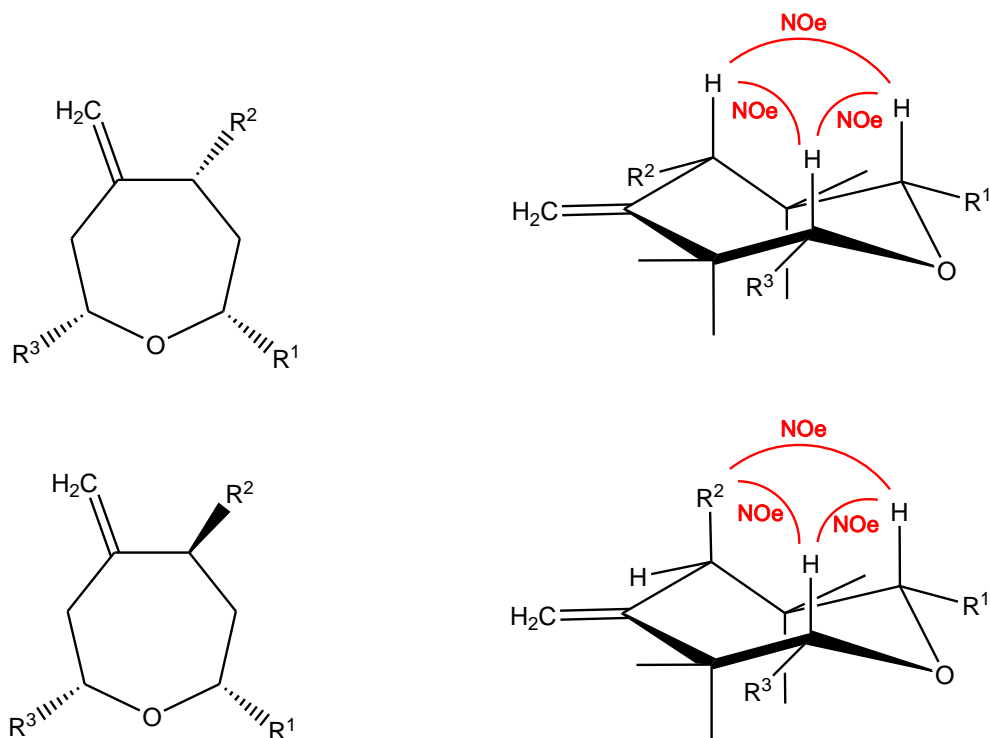
De alguna manera es como si la estereoquímica fuese independiente de R² y, fundamentalmente, solo se viese influida por el entorno del grupo oxonio en el que los enlaces son más cortos y los sustituyentes más próximos. En el ataque del nucleófilo, cuya orientación está condicionada por el cuasíciclo (esquema 12), los sustituyentes R¹ y R³ se colocarían pseudoecuatoriales (intermedio A) a fin de disminuir la repulsión estérica 1,3 diaxial (intermedio B).



Esquema 12

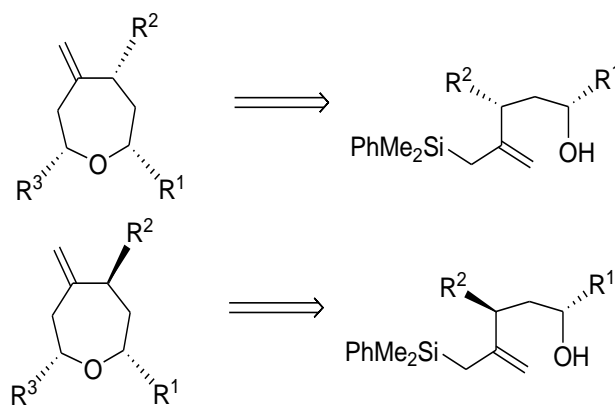
Esta interpretación es válida tanto para los resultados de la tabla 4 como los de la 3. También es concordante con la disminución de la relación diastereomérica cuando $R^1 = H$ (compárense entrada 1 con el resto), en ese caso desaparece el efecto diferencial en torno al grupo oxonio que proporcionaría tan elevada diastereoselectividad.

La configuración relativa de los oxepanos se ha establecido por experimentos de resonancia NOE. En el esquema 13 se indican algunas de las interacciones más significativas en cada uno de los isómeros.



Esquema 13

A partir de la estereoquímica establecida en cada oxepano, se ha asignado retroactivamente la correspondiente a su hidroxialilsilano precursor (esquema 14).



Esquema 14

5. EXPERIMENTAL

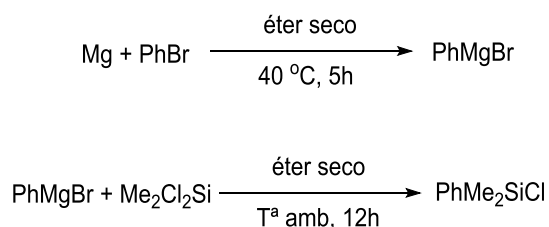
5.1. PREPARACIÓN DE OXOALILSILANOS

5.1.1. Síntesis del fenildimetilclorosilano (PhMe₂SiCl)

En un matraz de tres bocas previsto de refrigerante de bolas, agitador mecánico y embudo de adición, se depositan 18,5 g de Mg (previamente secado a vacío) que se cubren con éter seco. Sobre la mezcla se añaden unos cristales de yodo (I₂), 5 ml de bromobenceno y se espera a que la reacción se inicie (color disolución pardo lechoso). Una vez iniciado el proceso, se adiciona gota a gota bromobenceno (73,4 ml) en éter seco (4,70 ml) de forma que se siga manteniendo el reflujo.

Finalizada la adición de bromobenceno, se calienta a reflujo durante 4 horas, se introduce a continuación el matraz en un baño de hielo (durante varios minutos) manteniendo la agitación y se deja a temperatura ambiente durante 12 horas.

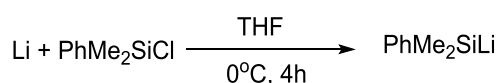
A continuación se filtran las sales de magnesio generadas durante la reacción, se lava con hexano y se concentra el filtrado en el rotavapor; se vuelve a filtrar sin lavar y éste filtrado se destila en columna con relleno recogiendo varias fracciones.



Esquema 1

5.1.2. Síntesis de fenildimetil silillitio

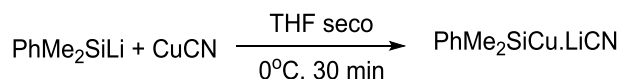
Sobre una suspensión de litio (501 mg; 12 mmoles) en THF seco (14,4 ml), que se encuentra en atmósfera de nitrógeno y a 0°C, se añade fenildimetilclorosilano (12 mmol; 2,5 ml) y se deja en agitación durante 4 horas a 0°C.



Esquema 2

5.1.3. Preparación del fenildimetilsililcobre

Sobre una suspensión de CuCN (12 mmoles, 1,07 g) en THF seco (18 ml) que se encuentra bajo atmósfera inerte y a 0°C, se gotea la disolución anteriormente preparada de PhMe₂SiLi (12 mmoles). La mezcla se agita durante 30 minutos a 0°C.



Esquema 3

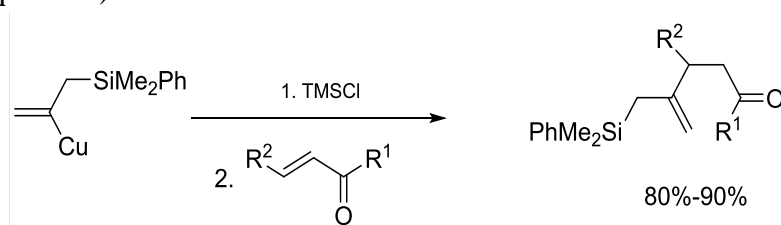
5.1.4. Sililcupración de aleno

A la disolución agitada del fenildimetilsililcobre (12 mmoles), previo enfriamiento a -40°C, se le añade lentamente el aleno gas (en ligero exceso). Se deja relacionando, con agitación y en atmósfera de nitrógeno, durante 30 minutos a -40°C obteniéndose una especie intermedia alilsilano-vinilcuprato.

5.1.5. Reacción del intermedio alilsilano-vinilcuprato con compuestos carbonílicos α,β -insaturados

Sobre la disolución que contiene dicho intermedio (a -40°C), se añade gota a gota el activante (12 mmoles de TMSCl) y se mantiene a -40°C durante 5 minutos. Seguidamente se adiciona el electrófilo, que en nuestro caso es un derivado carbonílico α,β -insaturado y se deja agitar durante 30 minutos a -40°C. Después se deja subir la temperatura hasta -15°C y se hidroliza con una solución acuosa saturada de NH₄⁺/NH₃.

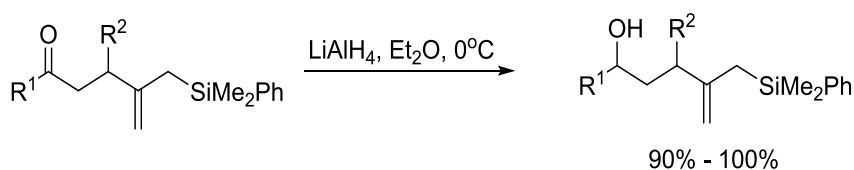
La fase orgánica se extrae con éter, se lava con una solución acuosa saturada de NH₄⁺/NH₃ y se seca con sulfato magnésico anhidro y se filtra. Tras eliminar el disolvente se purifica la masa de reacción por cromatografía en columna de sílica gel usando como eluyente hexano:acetato (20:1), aislando los productos **1-3** (esquema 4)



Esquema 4

5.2. REACCIÓN DE REDUCCIÓN DE OXOALILSILANOS

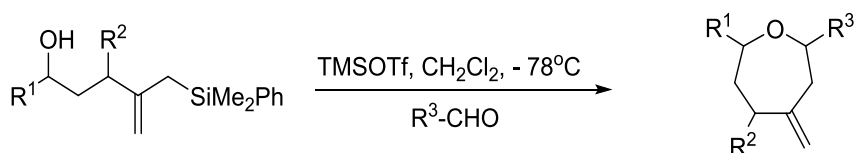
Sobre una suspensión agitada de LiAlH_4 (17 mmoles, 645 mg) en éter dietílico anhidro (40 ml), a 0°C , se añade muy lentamente otra disolución del oxoalilsilano correspondiente (10 mmoles, 5 ml de éter anhidro). Después de mantener la agitación durante una hora a esa temperatura, se añade muy lentamente y dejando salir los gases, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y después otra solución acuosa de NaOH 2M (20 ml). Se extrae con éter. La fase orgánica se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra en el rotavapor. La purificación por cromatografía en columna (mezclas de hexano:acetato de etilo 5:1) proporciona los hidroxialilsilanos **4**, **5a**, **5b**, **6a** y **6b** (ver tabla 1)



Esquema 5

5.3. REACCIÓN DE CICLACIÓN INTRAMOLECULAR CATALIZADA POR TMSOTf

Sobre una disolución agitada del hidroxialilsilano correspondiente (1 mmol) en diclorometano (13 mmol), a -78°C y en atmósfera de N_2 , se añade el aldehído correspondiente (2,2 mmoles). Tras cinco minutos, se añade lentamente TMSOTf (0,16 ml; 1,2 mmoles). Después de mantener la agitación durante 50 minutos a esta temperatura, se añade una solución acuosa de NaOH 2M (9 ml) y se extrae con éter. La fase orgánica se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra en el rotavapor. La purificación por cromatografía en columna (mezclas de hexano:acetato de etilo 2:1) proporciona los oxepanos **7** – **13** (ver tablas 2 y 3).



Esquema 6

6. CONCLUSIONES

Como resultado del trabajo de investigación presentado, es posible obtener las siguientes conclusiones:

- Los 4-(fenildimetilsilil)metil-4-penten-1-oles sintetizados se han mostrado como intermedios adecuados para la síntesis de oxepanos a través de una reacción de Prins.
- El proceso transcurre con excelentes rendimientos químicos y elevada diastereoselectividad.

7. BILIOGRAFÍA

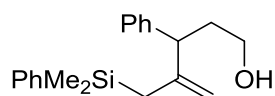
1. Fleming, F. J. Pulido. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1010.
2. A. Fürstner, H. Weidmann. *J. Organomet. Chem.* **1988**, 354, 15; b) S. Ma. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2829.
3. a) A. Barbero, C. García y F. J. Pulido. *Tetrahedron.* **2000**, 56, 273; b) F. J. Blanco, P. Cuadrado, I. Fleming, A. M. González y F. J. Pulido. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8881.
4. A. Barbero, F. J. Pulido. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 817.
5. A. Hosomi, H. Sakurai. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1673.
6. Y. Yamamoto, T. Furuta. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3971.
7. H. Nakamura, T. Oya, A. Murai. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, 65, 929.
8. G. Majetich, J. Defauw. *Tetrahedron* **1998**, 44, 3833.
9. A. Barbero, C. García y F. J. Pulido. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6649.
10. A. Barbero, F. J. Pulido. *Synthesis* **2004**, 779.
11. K. Miura, S. Okajima, T. Hondo, T. Nakagawa, A. Hosomi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11348-11357
12. a) I. Kadota, P. Jung-Youl, N. Koumura, G. Pollaud, Y. Matsukawa, Y. Yamamoto. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5777-5780. b)) I. Kadota, Y. Yamamoto. *Main Group Met. Chem.* **1994**, 17, 268-289. c) Y. Yamamoto, J. Yamada, I. Kadota. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7069-7072.
13. a) J. L. Ravelo, A. Regueiro, E. Rodriguez, J. Vera, J. D. Martin. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2869-2872. b) E. Álvarez, M. T. Diaz, R. Pérez, J. L. Ravelo, A. Regueiro, J. Vera, D. Zurita, J. D. Martin. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2848-2876.
14. I. Kadota, Y. Yamamoto, K. Seki. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3059-3062.
15. a)P. Aubert, J. Pornet. *J. Organomet. Chem.* **1997**, 538,211-221. b) J. Pornet, D. Damour, L. Miginiac. *Tetrahedon.* **1986**, 42, 2017-2024.

16. a) D. Berger, L. E. Overman, P. A. Renhowe. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2446-2452. b) A. Castaneda, D. J. Kucera, L. E. Overman. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5695-5707.

17. a) J. E. Baldwin *J. Chem. Soc.* **1976**, 734-736. b) J. E. Baldwin, M. J. Lusch. *Tetrahedron*. **1982**, 38, 2939-2947.

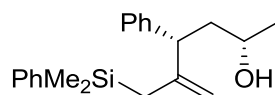
18. a) K. Fujiwara, H. Mishima, A. Amano, T. Tokiwano, A. Murai. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 393-396. b) T. Oka, K. Fujiwara, A. Murai. *Tetrahedron*. **1998**, 54, 21-44.

19. S.C. Rychnovsky, V. H. Dahanukar. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 339-342.

8. CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA**Compuesto 4:** 3-Fenil-4fenildimetilsililmetil-4-pentenol.

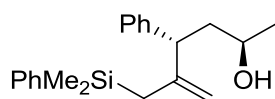
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7.61-7.58 (m, 2H), 7.46-7.44 (m, 3H), 7.36-7.26 (m, 3H), 7.17-7.15 (m, 2H), 4.96 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.49-3.34 (m, 2H), 3.05 (dd, $J = 8.8$ y 6.1 Hz, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.80 (d $J = 13.6$ Hz, 1H), 1.61 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 1.50 (s, 1H), 0.40 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Si}$), 0.36 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Si}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 148.9 (C), 143.2 (C), 139.1 (C), 133.8 (CH), 129.1 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 126.5 (CH), 107.8 (CH_2), 61.1 (CH_2), 48.7 (CH), 37.2 (CH_2), 25.7 (CH_2), -2.6 (CH_3), -3.1 (CH_3).

Compuesto 5a: (2S*, 4S*)-fenil-5-fenildimetilsililmetil-5-hexen-2-ol

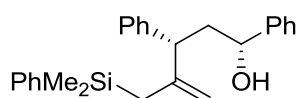
$^1\text{H-RMN}$ (acetona- d_6 , 300MHz) δ (ppm): 7.75-7.71 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 3H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 3H), 5.08 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.61-3.48 (m, 1H), 3.35 (dd, $J=10.1$ y 4.4 Hz, 1H), 1.99-1.94 (m, 3H), 1.92 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 1.76 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 1.21 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.52 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Si}$), 0.47 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Si}$)

$^{13}\text{C-RMN}$ (acetona- d_6 , 75MHz) δ (ppm): 149.8(C), 143.4(C), 139.3(C), 133.9(CH), 129.2(CH), 128.5(CH), 128.0(CH), 126.5(CH), 107.8(CH_2), 65.4(CH), 48.9(CH), 44.0(CH_2), 26.0(CH_2), 24.5(CH_3) -2.5(CH_3), -2.9(CH_3).

Compuesto 5b: (2R*, 4S*)-4-fenil-5-fenildimetilsililmetil-5-hexen-2-ol

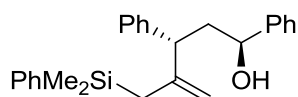
$^1\text{H-RMN}$ (acetona- d_6 , 300MHz) δ (ppm): 7.61-7.57 (m, 2H), 7.46-7.43 (m, 3H), 7.34-7.24 (m, 3H), 7.15-7.12 (m, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 3.61-3.51 (m, 1H), 2.99 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, OH), 1.86-1.81 (m, 2H), 1.76 (d, $J=14.1$ Hz, 1H), 1.58 (d, $J=14.1$ Hz, 1H), 1.32 (s, 1H), 1.07 (d, $J=6.1$ Hz, 3H), 0.38 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Si}$), 0.33 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Si}$)

$^{13}\text{C-RMN}$ (acetona- d_6 , 75MHz) δ (ppm): 148.6(C), 143.5(C), 139.1(C), 133.7(CH), 129.2(CH), 128.4(CH), 128.1(CH), 127.9(CH), 126.5(CH), 107.7(CH_2), 66.2(CH), 49.2(CH), 43.9(CH_2), 25.6(CH_2), 23.2(CH_3) -2.4(CH_3), -2.5(CH_3).

Compuesto 6a: (1R*, 3S*)-4-fenildimetilsililmetil-1,3-difenil-4-penten-1-ol

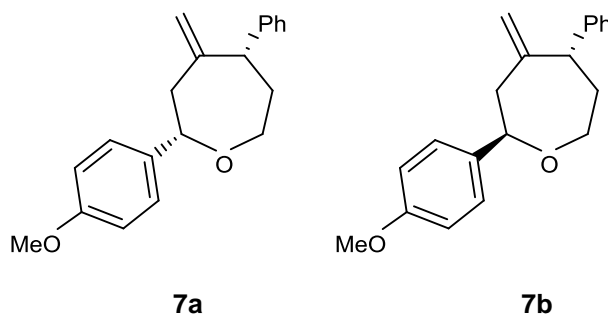
$^1\text{H-RMN}$ (acetona- d_6 , 300MHz) δ (ppm): 7.55-7.49 (m, 2H), 7.36-7.14 (m, 13H), 4.83 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.29-4.23 (m, 1H), 4.13 (d, $J=4.7$ Hz, 1H, OH), 3.62 (dd, $J=11.0$ y 3.8 Hz, 1H), 2.15 (ddd, $J=13.9$, 10.2 y 3.8 Hz, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.7 (d, $J=13.9$ Hz, 1H), 1.62 (d, $J=13.9$ Hz, 1H), 0.33 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Si}$), 0.30 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Si}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (acetona- d_6 , 75MHz) δ (ppm): 150.9(C), 147.5(C), 144.0(C), 139.7(C), 134.3(CH), 129.6(CH), 129.3(CH), 129.0(CH), 128.8(CH), 128.5(CH), 127.4(CH), 127.0(CH), 126.3(CH), 108.0(CH_2), 71.4(CH), 49.6(CH), 45.5(CH_2), 26.1(CH_2), -2.4(CH_3), -2.5(CH_3).

Compuesto 6b: (1*S**, 3*S**)-4-fenildimetilsililmetil-1,3-difenil-4-penten-1-ol

¹H-RMN(acetona-d₆, 300MHz) δ(ppm): 7.43-7.09 (m, 15H), 4.92 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.49 (td, J=6.9 y 4.2 Hz, 1H), 4.16 (d, J=4.2 Hz, 1H, OH), 3.18 (t, J=7.4 Hz, 1H), 2.27-2.10 (m, 2H), 1.69 (d, J=13.9 Hz, 1H), 1.52 (d, J=13.9 Hz, 1H), 0.18 (s, 3H, CH₃-Si), 0.15 (s, 3H, CH₃-Si)

¹³C-RMN(acetona-d₆, 75MHz) δ(ppm): 149.7(C), 146.5(C), 144.5(C), 139.6(C), 134.2(CH), 129.6(CH), 129.0(CH), 128.9(CH), 128.4(CH), 128.4(CH), 127.8(CH), 127.0(CH), 126.9(CH), 108.2(CH₂), 72.4(CH), 49.4(CH), 44.9(CH₂), 25.9(CH₂), -2.6(CH₃), -2.6(CH₃).

Compuesto 7: (2*S**,5*R**)-2-(4-metoxifenil)-4-methylene-5-feniloxepano (7a) and (2*R**,5*R**)-2-(4-metoxifenil)-4-methylene-5-feniloxepano (7b) (86:14)

El producto fue aislado como un líquido amarillento (mezcla de oxepanos, 92% rendimiento) usando flash cromatografía 10:1 hexano/EtOAc (R_f = 0.48, 15:1 hexano/EtOAc).

7a:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 – 7.13 (m, 7H), 6.84 (dd, J = 7.1 and 1.7 Hz, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.42 (dd, J = 9.8 and 1.4 Hz, 1H), 4.17 (ddd, J = 12.5, 4.8 and 2.1 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 10.9 and 7.7 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.63 (ddd, J = 12.5, 9.3 and 1.8 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 14.0 and 9.8 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 14.0 and 1.4 Hz, 1H), 2.30 – 2.18 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159.0 (C), 150.3 (C), 145.7 (C), 135.8 (C), 128.5 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 126.2 (CH), 116.4 (CH₂), 113.8 (CH), 84.4 (CH), 69.3 (CH₂), 55.3 (CH₃), 50.4 (CH), 45.6 (CH₂), 36.4 (CH₂).

IR (neat): 3080, 1632, 1611, 1585, 1493, 1245, 1093 cm⁻¹.

GS - MS m/z (%) 295 (M+H, 80), 273 (65), 247 (20), 187 (50), 169 (100), 161 (85).

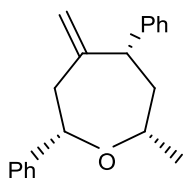
HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{20}H_{21}O$ ($[M-OH]^+$): 277.1587, found 277.158; m/z calcd for $C_{20}H_{23}O_2$ ($[M+H]^+$): 295.1693, found 295.169; m/z calcd for $C_{20}H_{22}NaO_2$ ($[M+Na]^+$): 317.1512, found 317.151.

7b:

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 – 7.13 (m, 5H), 6.89 – 6.78 (m, 2H), 4.90 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.51 – 4.48 (m, 1H), 4.09 (ddd, $J = 12.6, 6.4$ and 4.4 Hz, 1H), 3.89 – 3.82 (m, 1H), 3.80 – 3.70 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.79 – 2.62 (m, 2H), 2.29 – 2.15 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 158.9 (C), 150.5 (C), 144.1 (C), 135.8 (C), 128.4 (CH), 128.4 (CH), 127.1 (CH), 126.3 (CH), 114.6 (CH_2), 113.8 (CH), 81.6 (CH), 67.2 (CH_2), 55.3 (CH_3), 49.1 (CH), 46.8 (CH_2), 35.2 (CH_2).

Compuesto 8.a: (2*S**,4*R**,7*S**)-2-methyl-5-methylene-4,7-diphenyloxepane



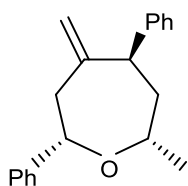
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 – 7.24 (m, 10H), 5.02 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.67 (dd, $J = 9.1$ and 3.2 Hz, 1H), 3.95 – 3.84 (m, 2H), 2.83 – 2.72 (m, 2H), 2.28 – 2.17 (m, 2H), 1.37 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 150.7 (C), 145.8 (C), 143.9 (C), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 126.3 (CH), 126.0 (CH), 115.6 (CH_2), 83.5 (CH), 76.0 (CH), 49.7 (CH), 46.3 (CH_2), 43.7 (CH_2), 23.8 (CH_3).

IR (neat): 3085, 1638, 1600, 1493, 1210, 1122 cm^{-1} .

GS - MS m/z (%) 278 (M^+ , 10), 261 (80), 247 (15), 235 (25), 219 (80), 201 (20), 183 (30), 105 (100).

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{20}H_{21}$ ($[M-OH]^+$): 261.1638, found 261.1638; m/z calcd for $C_{20}H_{23}O$ ($[M+H]^+$): 279.1743, found 279.1746; m/z calcd for $C_{20}H_{22}NaO$ ($[M+Na]^+$): 301.1563, found 301.1575.

Compuesto 8.b: (2*S**,4*S**,7*S**)-2-methyl-5-methylene-4,7-diphenyloxepane

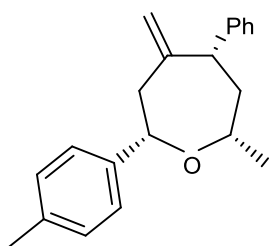
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 – 7.25 (m, 10H), 4.96 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.57 (dd, *J* = 10.0 and 3.1 Hz, 1H), 4.15 – 4.06 (m, 1H), 3.93 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J* = 14.0 and 3.1 Hz, 1H), 2.67 (dd, *J* = 14.0 and 10.0 Hz, 1H), 2.41 – 2.35 (m, 1H), 2.22 – 2.15 (m, 1H), 1.36 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 150.8 (C), 144.4 (C), 143.9 (C), 129.4 (CH), 128.4 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 126.3 (CH), 125.9 (CH), 114.4 (CH₂), 81.8 (CH), 74.4 (CH), 47.9 (CH₂), 47.5 (CH), 41.7 (CH₂), 23.3 (CH₃).

IR (neat): 3086, 1639, 1601, 1586, 1494, 1242, 1116 cm⁻¹.

GS - MS *m/z* (%) 278 (M⁺, 10), 261 (80), 247 (15), 235 (25), 219 (80), 201 (20), 183 (30), 105 (100).

HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₂₀H₂₁ ([M-OH]⁺): 261.1638, found 261.1638; *m/z* calcd for C₂₀H₂₃O ([M+H]⁺): 279.1743, found 279.1746; *m/z* calcd for C₂₀H₂₂NaO ([M+Na]⁺): 301.1563, found 301.1575.

Compuesto 9.a: (2*S**,4*R**,7*S**)-2-methyl-5-methylene-4-phenyl-7-p-tolylloxepane

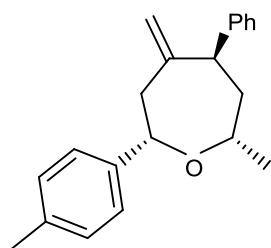
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.17 (m, 9H), 5.01 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.62 (dd, *J* = 9.5 and 1.2 Hz, 1H), 3.93 – 3.84 (m, 2H), 2.83 – 2.70 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.24 – 2.16 (m, 2H), 1.35 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 150.8 (C), 145.9 (C), 141.1 (C), 136.9 (C), 129.1 (CH), 128.5 (CH), 127.8 (CH), 127.5 (CH), 126.0 (CH), 115.6 (CH₂), 83.4 (CH), 76.0 (CH), 49.7 (CH), 46.2 (CH₂), 43.7 (CH₂), 23.9 (CH₃), 21.2 (CH₃).

IR (neat): 3071, 1637, 1600, 1493, 1255, 1119 cm⁻¹.

GS - MS *m/z* (%) 293 (M+H, 15), 275 (60), 249 (20), 233 (50), 214 (20), 201 (35), 183 (45), 105 (100).

HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₂₁H₂₃ ([M-OH]⁺): 275.1794, found 275.1793; *m/z* calcd for C₂₁H₂₅O ([M+H]⁺): 293.19, found 293.1897; *m/z* calcd for C₂₁H₂₄NaO ([M+Na]⁺): 315.1719, found 315.1714.

Compuesto 9.b: (2*S**,4*S**,7*S**)-2-methyl-5-methylene-4-phenyl-7-p-tolylloxepane

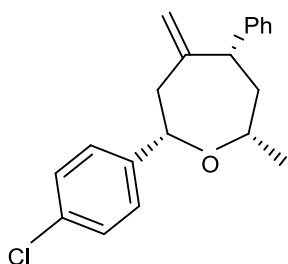
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.25 (m, 7H), 7.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.94 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.51 (dd, *J* = 10.2 and 3.3 Hz, 1H), 4.11 – 4.02 (m, 1H), 3.90 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 14.0 and 3.3 Hz, 1H), 2.66 (dd, *J* = 14.0 and 10.2 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.35 – 2.31 (m, 1H), 2.16 (ddd, *J* = 14.2, 8.2 and 5.7 Hz, 1H), 1.32 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 151.0 (C), 144.4 (C), 140.9 (C), 136.8 (C), 129.0 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 126.3 (CH), 125.9 (CH), 114.3 (CH₂), 81.9 (CH), 74.4 (CH), 48.0 (CH₂), 47.5 (CH), 41.7 (CH₂), 23.3 (CH₃), 21.2 (CH₃).

IR (neat): 3086, 1636, 1602, 1494, 1255, 1115 cm⁻¹.

GS - MS *m/z* (%) 293 (M+H, 15), 275 (60), 249 (20), 233 (50), 214 (20), 201 (35), 183 (45), 105 (100).

HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₂₁H₂₃ ([M-OH]⁺): 275.1794, found 275.1793; *m/z* calcd for C₂₁H₂₅O ([M+H]⁺): 293.19, found 293.1897; *m/z* calcd for C₂₁H₂₄NaO ([M+Na]⁺): 315.1719, found 315.1714.

Compuesto 10.a: (2*S**,5*R**,7*S**)-2-(4-chlorophenyl)-7-methyl-4-methylene-5-phenyloxepane

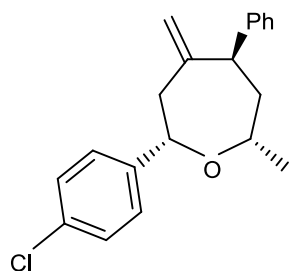
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.26 (m, 8H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.62 – 4.57 (m, 1H), 3.89 – 3.80 (m, 2H), 2.71 – 2.65 (m, 2H), 2.18 – 2.13 (m, 2H), 1.31 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 150.2 (C), 145.6 (C), 142.4 (C), 132.9 (C), 128.5 (CH), 128.5 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 126.3 (CH), 115.9 (CH₂), 82.6 (CH), 76.0 (CH), 49.7 (CH), 46.2 (CH₂), 43.6 (CH₂), 23.8 (CH₃).

IR (neat): 1638, 1612, 1589, 1493, 1290, 1119 cm⁻¹.

GS - MS *m/z* (%) 313 (M+H, 10), 295 (90), 269 (20), 253 (90), 201 (30), 183 (50), 175 (100).

HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₂₀H₂₀Cl ([M-OH]⁺): 295.1248, found 295.1248; *m/z* calcd for C₂₀H₂₂ClO ([M+H]⁺): 313.1354, found 313.1353; *m/z* calcd for C₂₀H₂₁ClNaO ([M+Na]⁺): 335.1173, found 335.1173.

Compuesto 10.b: (2*S**,5*S**,7*S**)-2-(4-chlorophenyl)-7-methyl-4-methylene-5-phenyloxepane

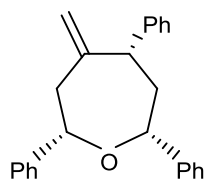
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 – 7.17 (m, 9H), 4.86 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.45 (dd, *J* = 9.8 and 3.4 Hz, 1H), 4.04 – 3.97 (m, 1H), 3.82 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.73 (dd, *J* = 14.1 and 3.4 Hz, 1H), 2.51 (dd, *J* = 14.1 and 9.8 Hz, 1H), 2.29 (ddd, *J* = 14.4, 7.2 and 3.8 Hz, 1H), 2.12 – 2.04 (m, 1H), 1.27 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 150.2 (C), 144.2 (C), 142.4 (C), 133.1 (C), 128.5 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 127.3 (CH), 114.8 (CH₂), 81.0 (CH), 74.4 (CH), 47.6 (CH₂), 47.5 (CH), 41.6 (CH₂), 23.3 (CH₃).

IR (neat): 3086, 1637, 1599, 1492, 1205, 1115 cm⁻¹.

GS - MS *m/z* (%) 313 (M+H, 10), 295 (90), 269 (20), 253 (90), 201 (30), 183 (50), 175 (100).

HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₂₀H₂₀Cl ([M-OH]⁺): 295.1248, found 295.1248; *m/z* calcd for C₂₀H₂₂ClO ([M+H]⁺): 313.1354, found 313.1353; *m/z* calcd for C₂₀H₂₁ClNaO ([M+Na]⁺): 335.1173, found 335.1173.

Compuesto 11.a: (2*S**,5*R**,7*R**)-4-methylene-2,5,7-triphenyloxepane

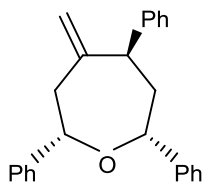
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.56 – 7.48 (m, 4H), 7.45 – 7.24 (m, 11H), 5.12 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.87 – 4.82 (m, 2H), 4.08 (dd, *J* = 10.1 and 6.8 Hz, 1H), 2.94 – 2.84 (m, 2H), 2.58 – 2.47 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 150.3 (C), 145.5 (C), 144.5 (C), 143.8 (C), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.4 (CH), 127.6 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 126.4 (CH), 125.9 (CH), 125.7 (CH), 116.1 (CH₂), 83.7 (CH), 81.7 (CH), 50.1 (CH), 46.6 (CH₂), 44.9 (CH₂).

IR (neat): 3085, 1636, 1601, 1584, 1494, 1250, 1110 cm⁻¹.

GS - MS *m/z* (%) 341 (M+H, 5), 323 (40), 263 (10), 235 (30), 219 (100), 193 (5), 157 (25).

HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₂₅H₂₃ ([M-OH]⁺): 323.1794, found 323.1803; *m/z* calcd for C₂₅H₂₀Na ([M-OH+Na]⁺): 343.1457, found 343.1458; *m/z* calcd for C₂₅H₂₄NaO ([M+Na]⁺): 363.1719, found 363.172.

Compuesto 11.b: (2*S**,5*S**,7*R**)-4-methylene-2,5,7-triphenyloxepane

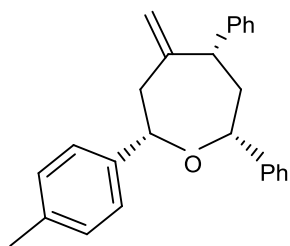
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.71 – 7.33 (m, 15H), 5.14 (s, 1H), 5.10 (dd, *J* = 9.1 and 3.9 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.84 (dd, *J* = 9.8 and 3.6 Hz, 1H), 4.11 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.08 – 3.04 (m, 1H), 2.87 (ddd, *J* = 14.1, 9.8 and 0.8 Hz, 1H), 2.75 (ddd, *J* = 14.5, 7.3 and 3.9 Hz, 1H), 2.58 (ddd, *J* = 14.5, 9.1 and 5.9 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 150.1 (C), 144.3 (C), 144.0 (C), 143.7 (C), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 126.4 (CH), 125.9 (CH), 125.7 (CH), 115.1 (CH₂), 82.3 (CH), 79.8 (CH), 48.2 (CH₂), 47.8 (CH), 42.5 (CH₂).

IR (neat): 3086, 1638, 1601, 1584, 1494, 1245, 1116 cm⁻¹.

GS - MS *m/z* (%) 341 (M+H, 5), 323 (40), 263 (10), 235 (30), 219 (100), 193 (5), 157 (25).

HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₂₅H₂₃ ([M-OH]⁺): 323.1794, found 323.1803; *m/z* calcd for C₂₅H₂₀Na ([M-OH+Na]⁺): 343.1457, found 343.1458; *m/z* calcd for C₂₅H₂₄NaO ([M+Na]⁺): 363.1719, found 363.172.

Compuesto 12.a: (2*S**,5*R**,7*R**)-4-methylene-5,7-diphenyl-2-p-tolyloxepane

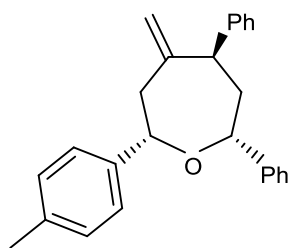
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.52 – 7.50 (m, 2H), 7.46 – 7.35 (m, 8H), 7.33 – 7.20 (m, 4H), 5.13 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.86 – 4.81 (m, 2H), 4.12 – 4.07 (m, 1H), 2.94 – 2.85 (m, 2H), 2.58 – 2.49 (m, 2H), 2.42 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 150.4 (C), 145.5 (C), 144.6 (C), 140.9 (C), 136.9 (C), 129.0 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 127.6 (CH), 127.1 (CH), 126.3 (CH), 125.9 (CH), 125.8 (CH), 116.0 (CH₂), 83.6 (CH), 81.6 (CH), 50.2 (CH), 46.5 (CH₂), 44.9 (CH₂), 21.3 (CH₃).

IR (neat): 3086, 1638, 1601, 1585, 1493, 1290, 1112 cm⁻¹.

GS - MS *m/z* (%) 355 (M+H, 10), 337 (50), 263 (15), 233 (100), 181 (15), 159 (25).

HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₂₆H₂₅ ([M-OH]⁺): 337.1951, found 337.1952; *m/z* calcd for C₂₆H₂₆NaO ([M+Na]⁺): 377.1876, found 377.1876.

Compuesto 12.b: (2*S**,5*S**,7*R**)-4-methylene-5,7-diphenyl-2-*p*-tolylloxepane

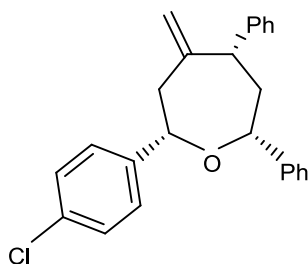
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.40 – 7.32 (m, 8H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.05 (s, 1H), 4.98 (dd, *J* = 9.1 and 3.9 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.70 (dd, *J* = 9.8 and 3.5 Hz, 1H), 4.01 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J* = 14.1 and 3.5 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J* = 14.1 and 9.8 Hz, 1H), 2.64 (ddd, *J* = 14.4, 7.5 and 3.9 Hz, 1H), 2.51 – 2.43 (m, 1H), 2.38 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 150.2 (C), 144.3 (C), 144.0 (C), 140.8 (C), 136.8 (C), 129.0 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.3 (CH), 127.0 (CH), 126.4 (CH), 125.8 (CH), 125.7 (CH), 115.0 (CH₂), 82.3 (CH), 79.8 (CH), 48.3 (CH₂), 47.8 (CH), 42.4 (CH₂), 21.3 (CH₃).

IR (neat): 3086, 1638, 1601, 1584, 1494, 1246, 1115 cm⁻¹.

GS - MS *m/z* (%) 355 (M+H, 10), 337 (50), 263 (15), 233 (100), 181 (15), 159 (25).

HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₂₆H₂₅ ([M-OH]⁺): 337.1951, found 337.1952; *m/z* calcd for C₂₆H₂₆NaO ([M+Na]⁺): 377.1876, found 377.1876.

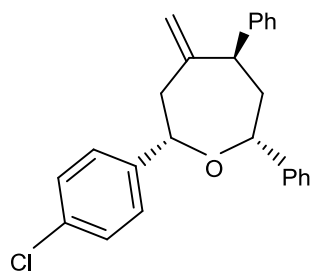
Compuesto 13.a: (2*S**,5*R**,7*R**)-2-(4-chlorophenyl)-4-methylene-5,7-diphenyloxepane

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 – 7.21 (m, 14H), 5.08 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.82 – 4.76 (m, 2H), 4.07 – 4.00 (m, 1H), 2.82 – 2.80 (m, 2H), 2.54 – 2.43 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 149.8 (C), 145.2 (C), 144.3 (C), 142.3 (C), 132.9 (C), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.5 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 126.4 (CH), 125.7 (CH), 116.4 (CH₂), 82.9 (CH), 81.7 (CH), 50.1 (CH), 46.4 (CH₂), 44.8 (CH₂).

GS - MS *m/z* (%) 375 (M+H, 5), 357 (50), 279 (15), 253 (100), 235 (35), 219 (50), 159 (30).

HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₂₅H₂₂Cl ([M-OH]⁺): 357.1405, found 357.1407; *m/z* calcd for C₂₅H₂₂ClO ([M-H]⁺): 373.1354, found 373.1357; *m/z* calcd for C₂₅H₂₃ClNaO ([M+Na]⁺): 397.133, found 397.1334.

Compuesto 13.b: (2*S**,5*S**,7*R**)-2-(4-chlorophenyl)-4-methylene-5,7-diphenyloxepane

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (dd, *J* = 8.1 and 0.9 Hz, 2H), 7.42 – 7.33 (m, 10H), 7.30 – 7.25 (m, 2H), 5.03 (s, 1H), 4.99 (dd, *J* = 9.1 and 3.8 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.72 (dd, *J* = 9.5 and 3.5 Hz, 1H), 4.00 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J* = 14.2 and 3.5 Hz, 1H), 2.74 – 2.62 (m, 2H), 2.47 (ddd, *J* = 14.5, 9.1 and 5.9 Hz, 1H).

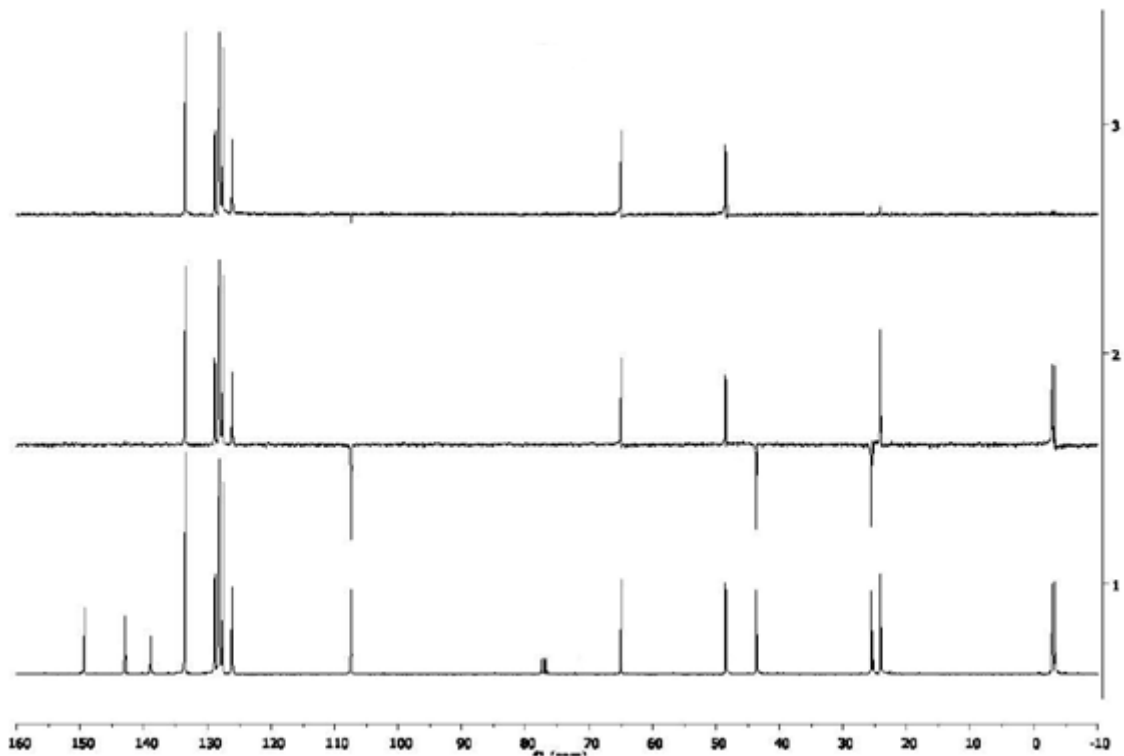
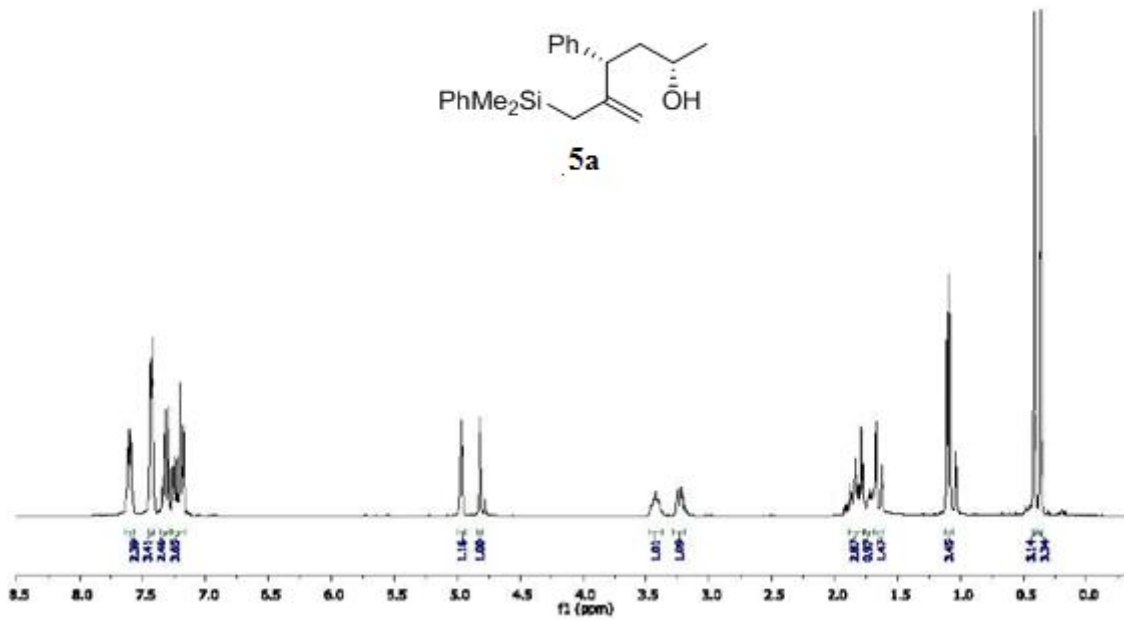
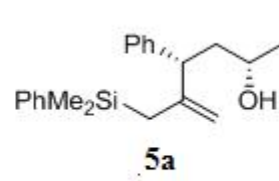
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 149.5 (C), 144.1 (C), 143.7 (C), 142.2 (C), 132.9 (C), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 126.5 (CH), 125.7 (CH), 115.5 (CH₂), 81.5 (CH), 79.8 (CH), 47.8 (CH₂), 47.8 (CH), 42.4 (CH₂).

IR (neat): 3084, 1640, 1598, 1492, 1215, 1114 cm⁻¹.

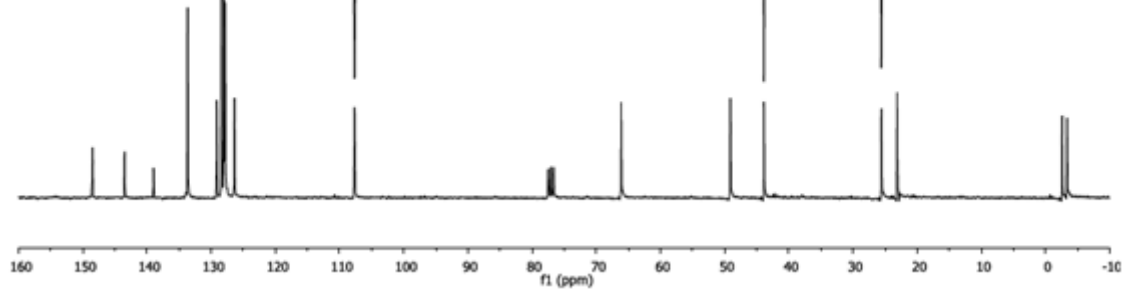
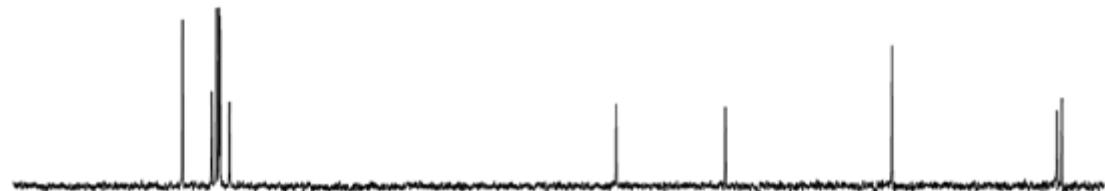
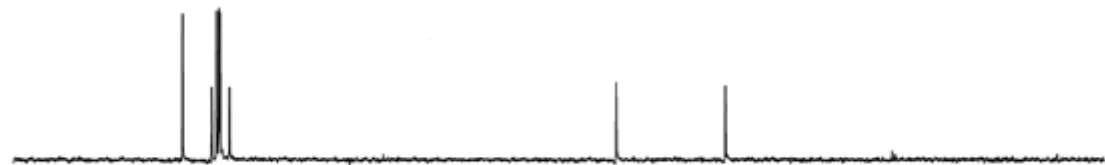
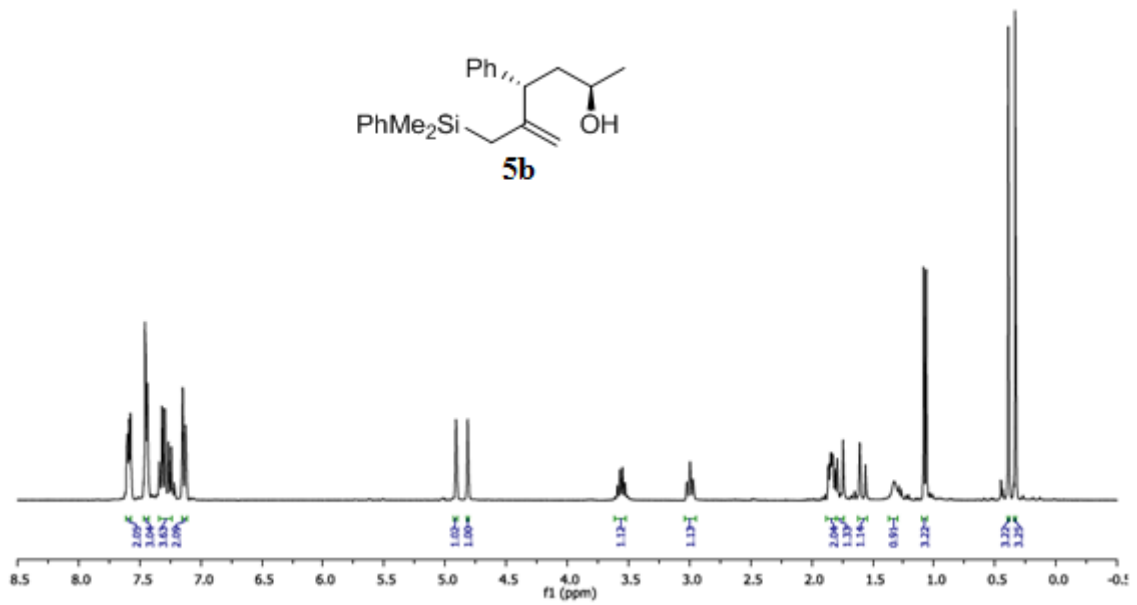
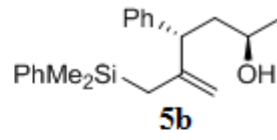
GS - MS *m/z* (%) 375 (M+H, 5), 357 (50), 279 (15), 253 (100), 235 (35), 219 (50), 159 (30).

HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₂₅H₂₂Cl ([M-OH]⁺): 357.1405, found 357.1407; *m/z* calcd for C₂₅H₂₂ClO ([M-H]⁺): 373.1354, found 373.1357; *m/z* calcd for C₂₅H₂₃ClNaO ([M+Na]⁺): 397.133, found 397.1334.

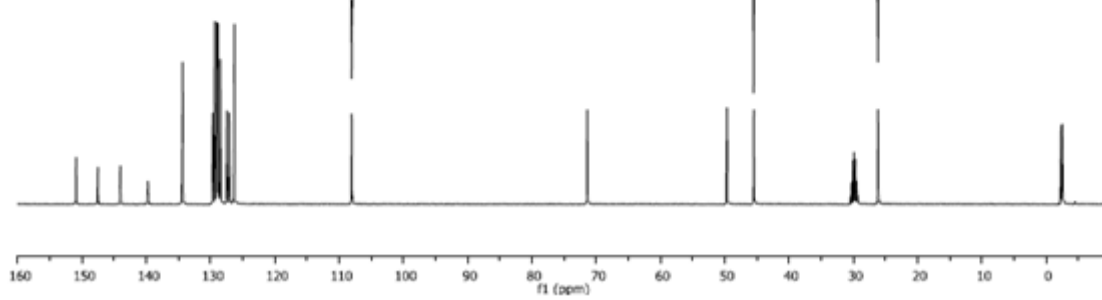
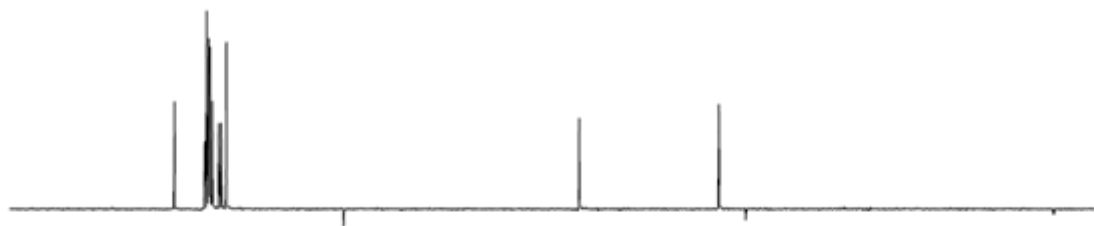
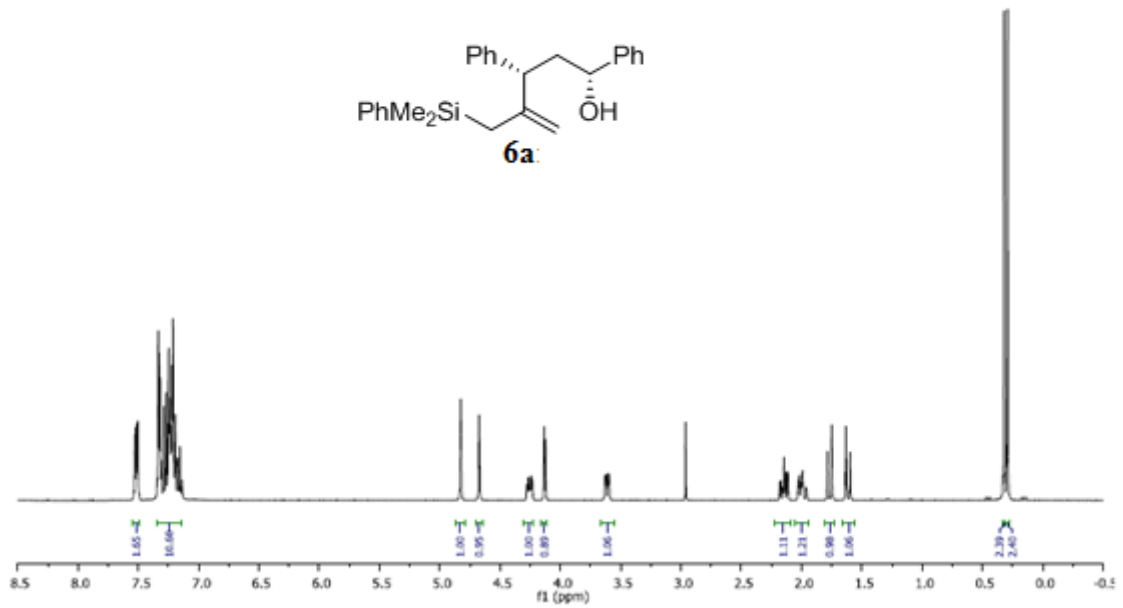
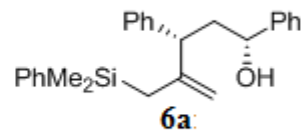
Compuesto 5a



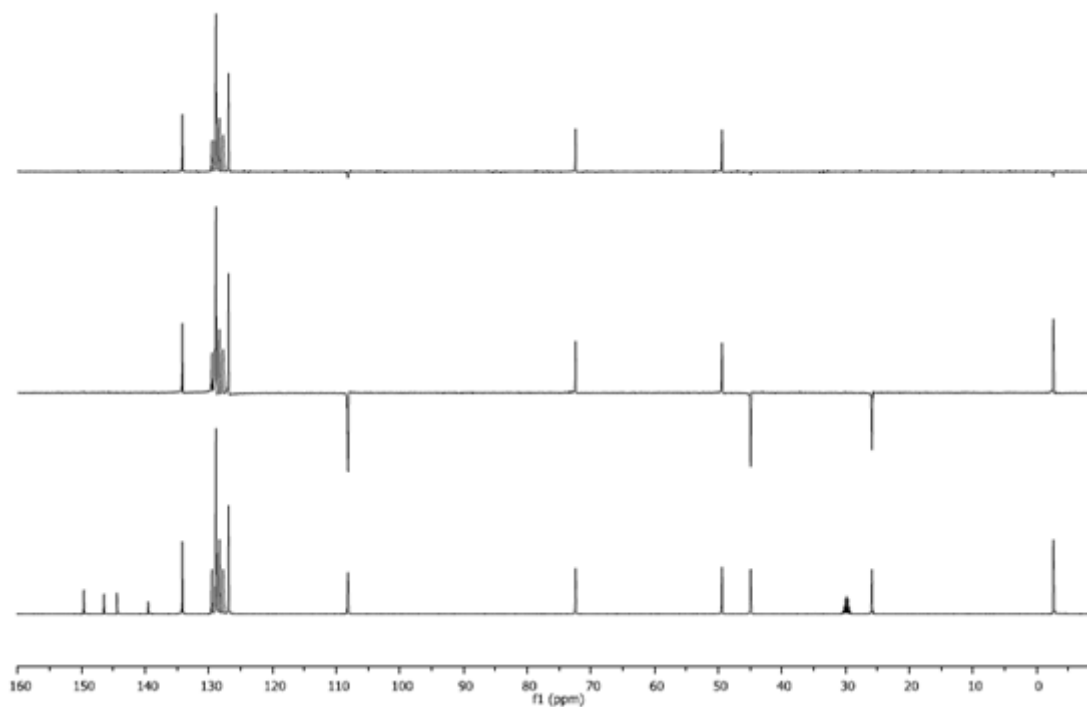
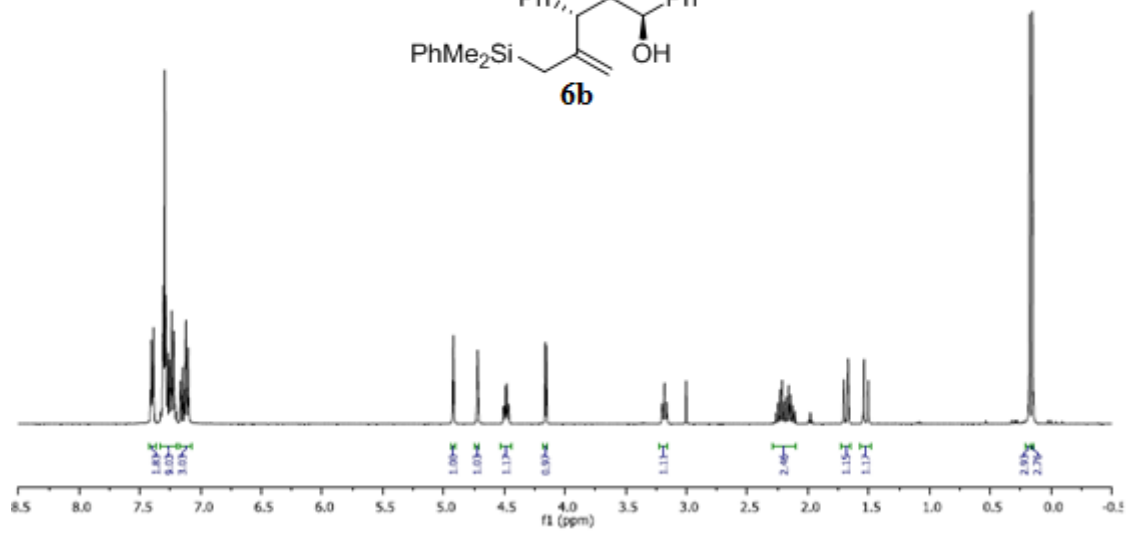
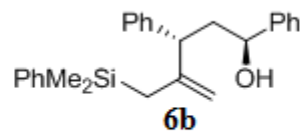
Compuesto 5b



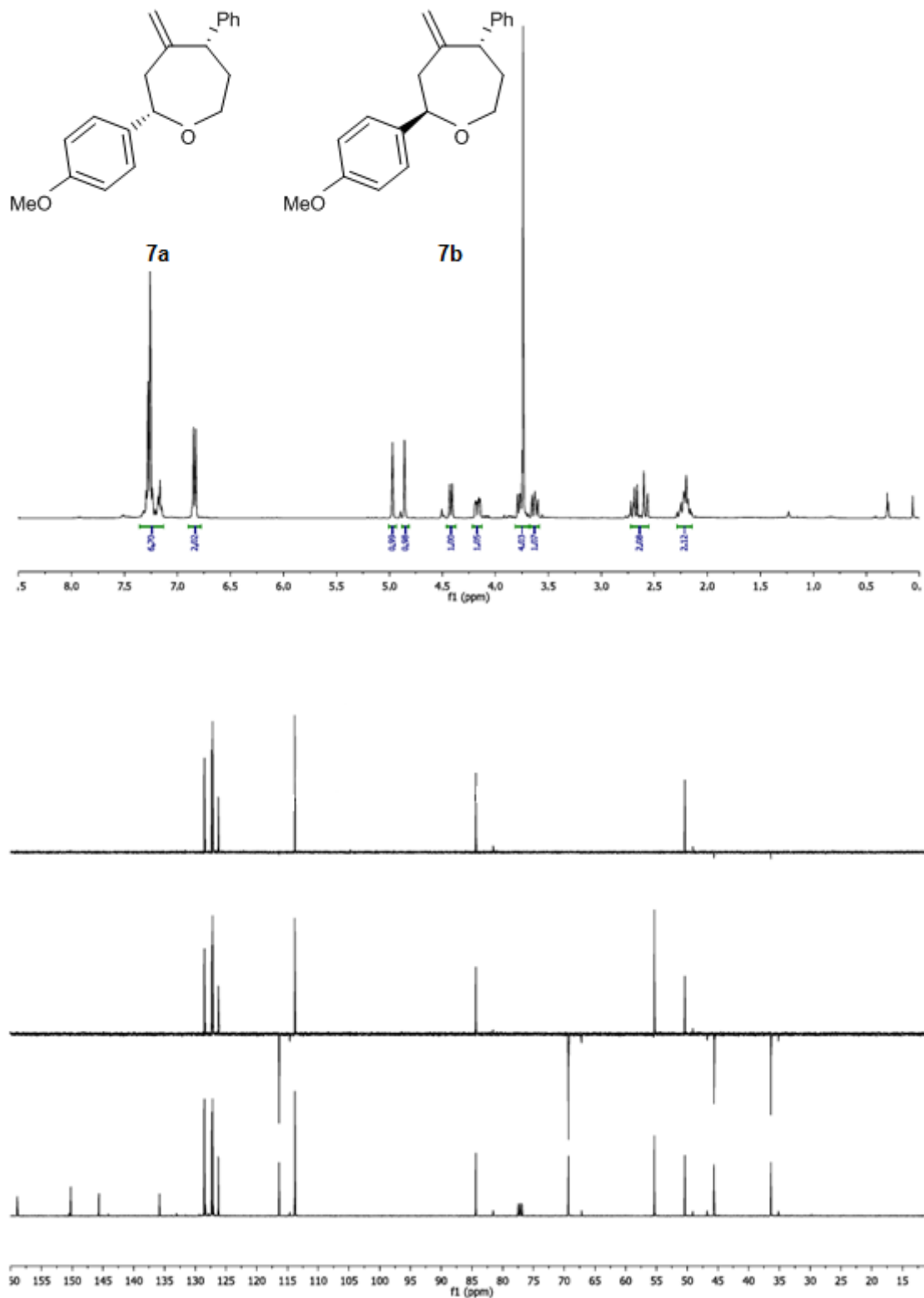
Compuesto 6a

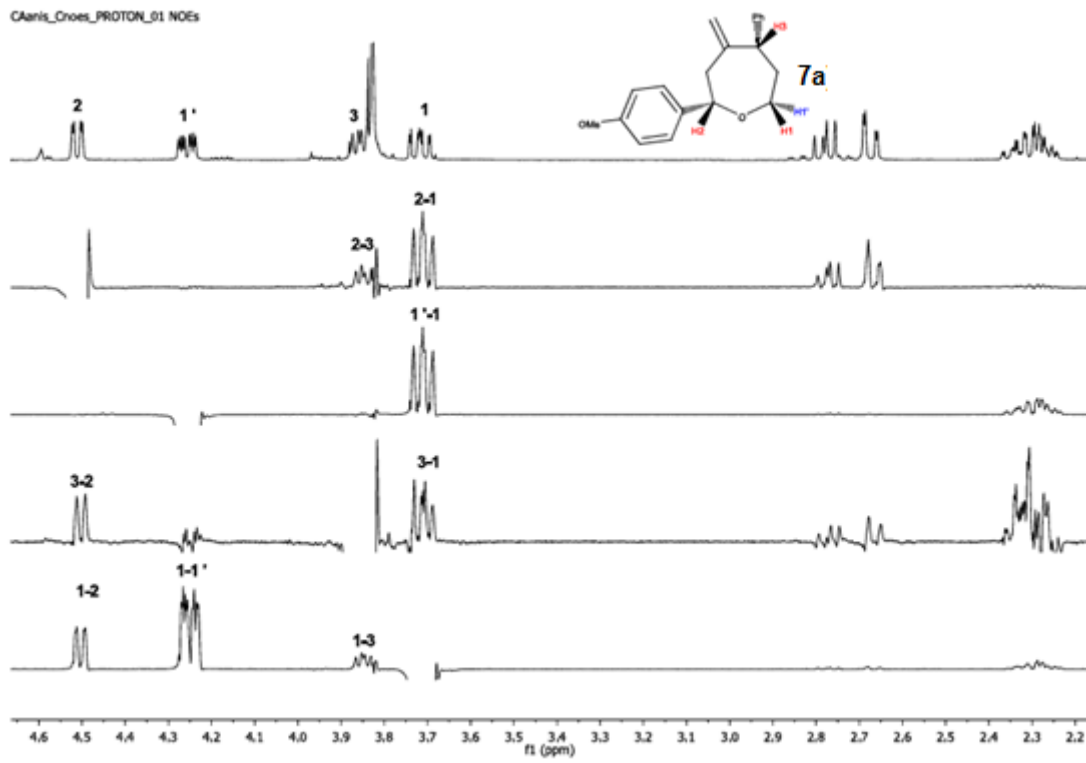


Compuesto 6b

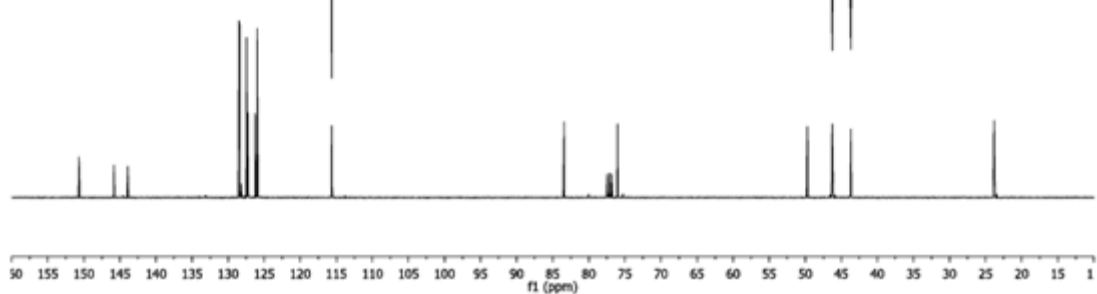
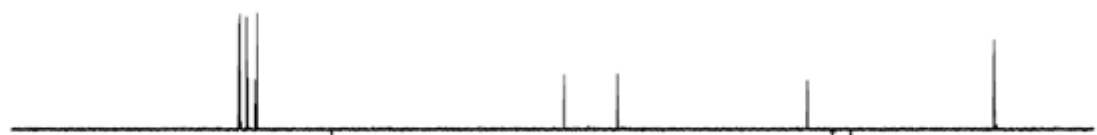
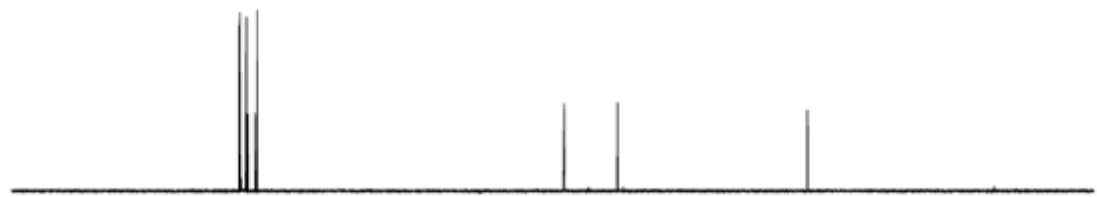
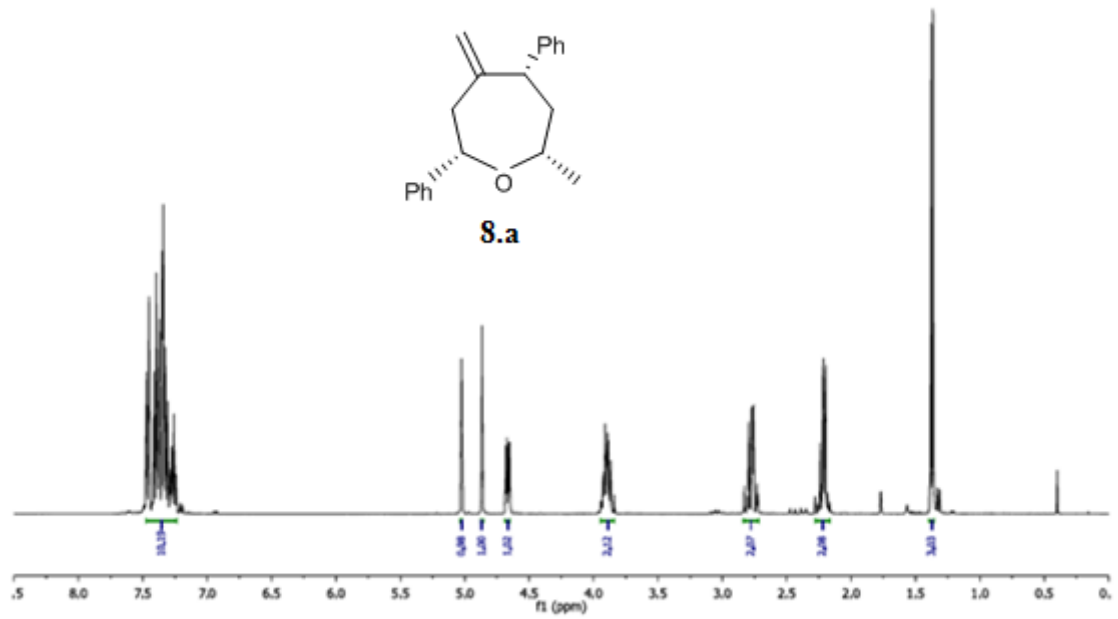
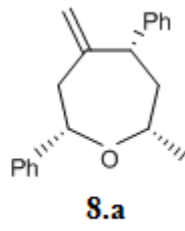


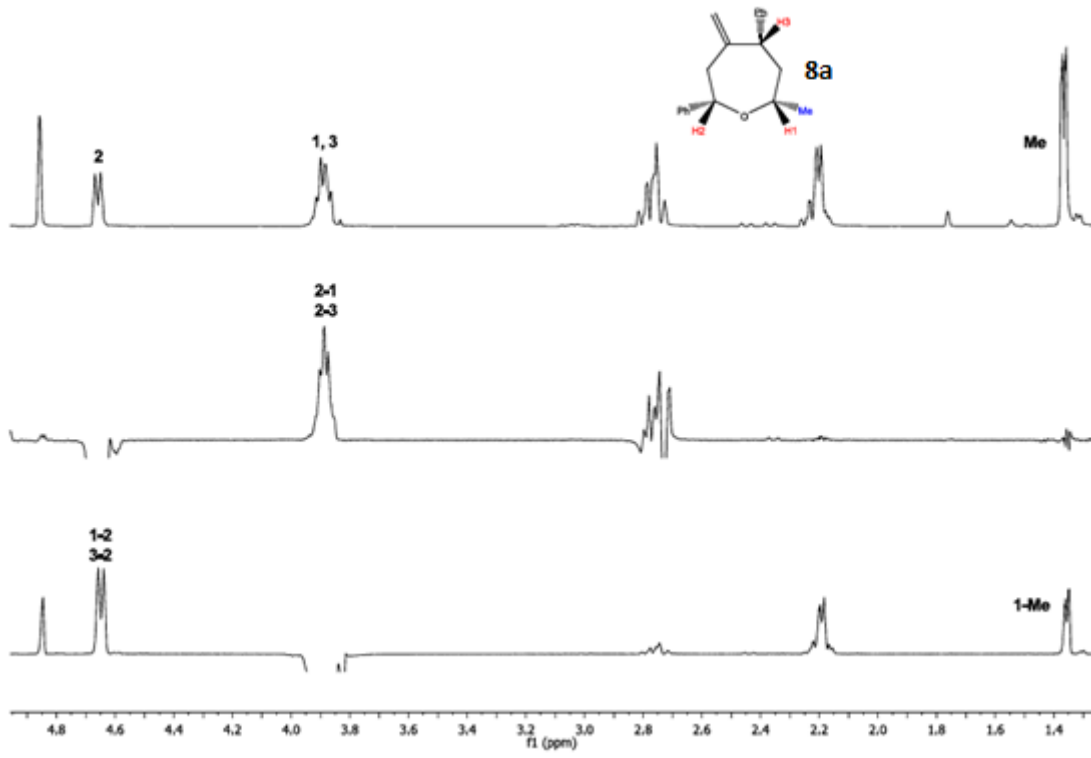
Compuesto 7a y 7b



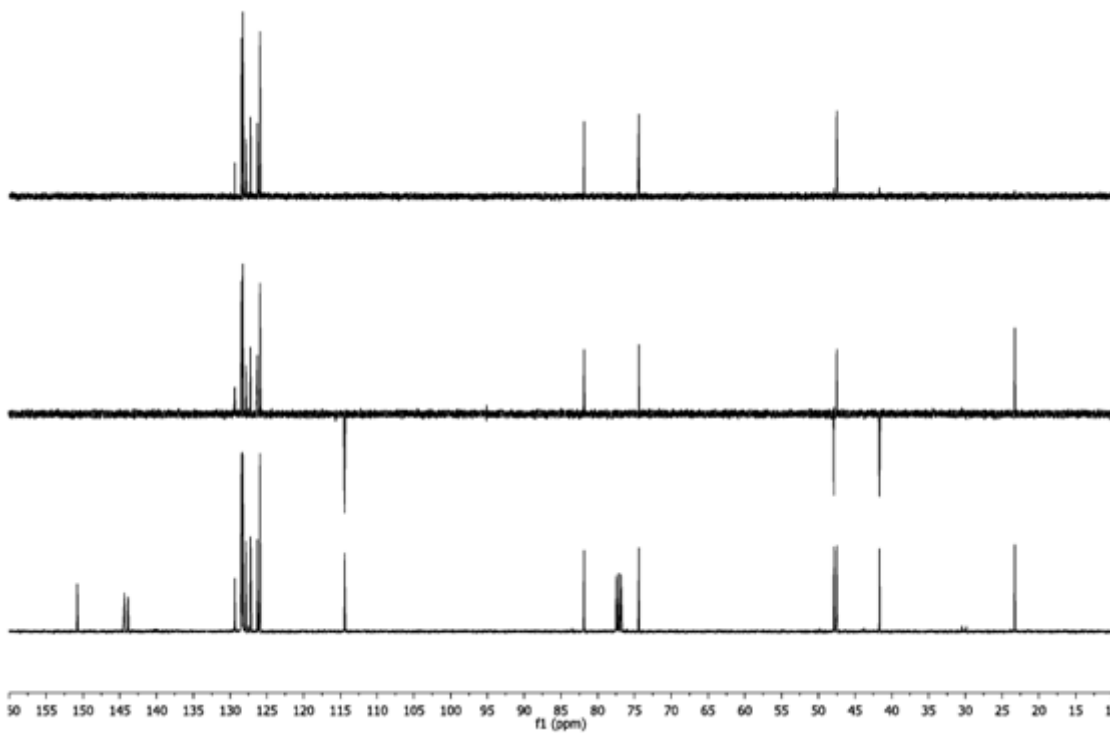
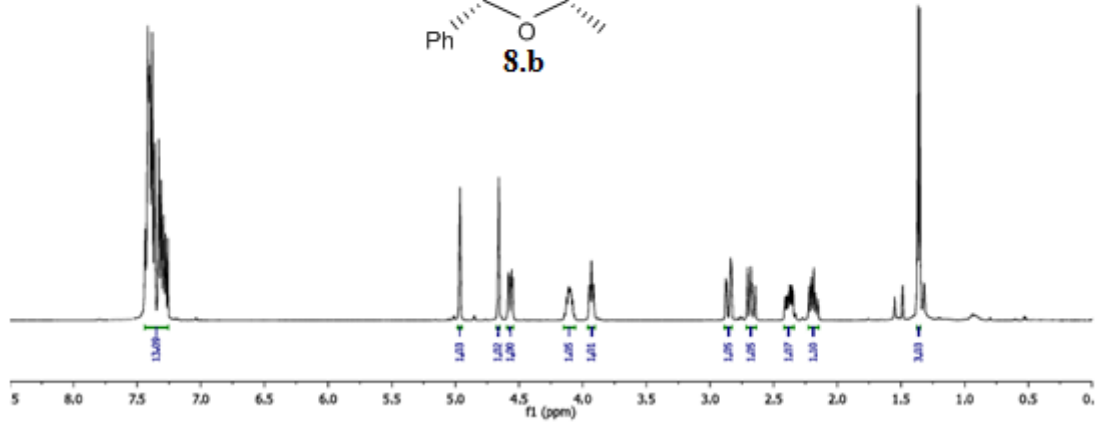
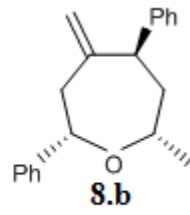


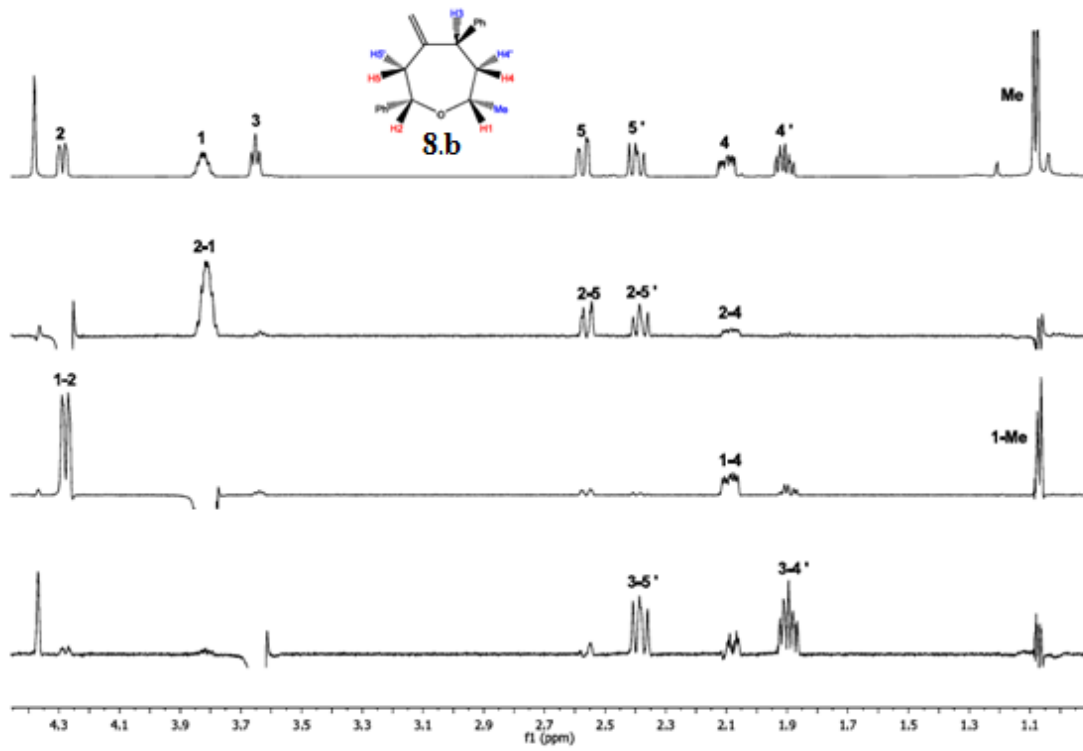
Compuesto 8a



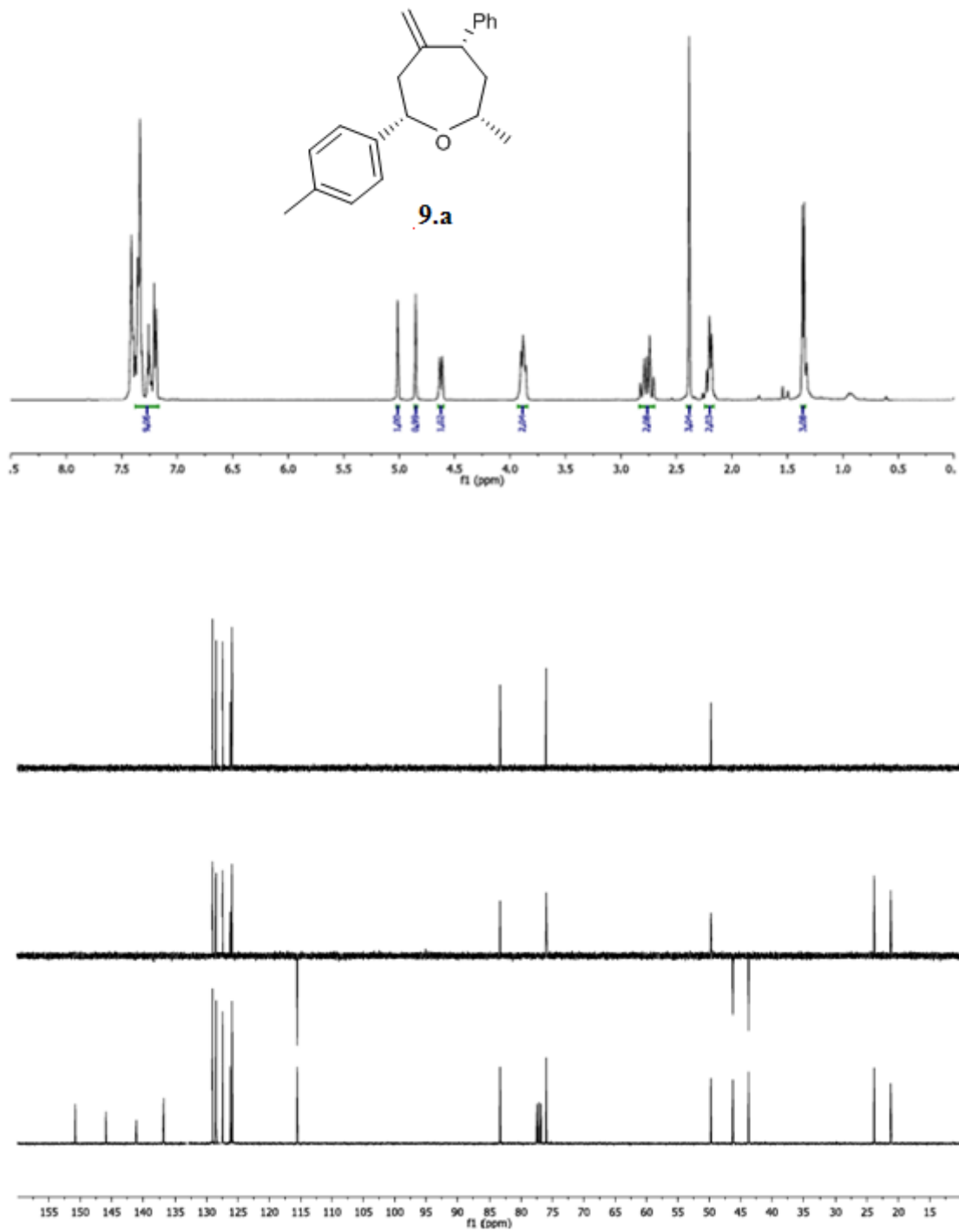


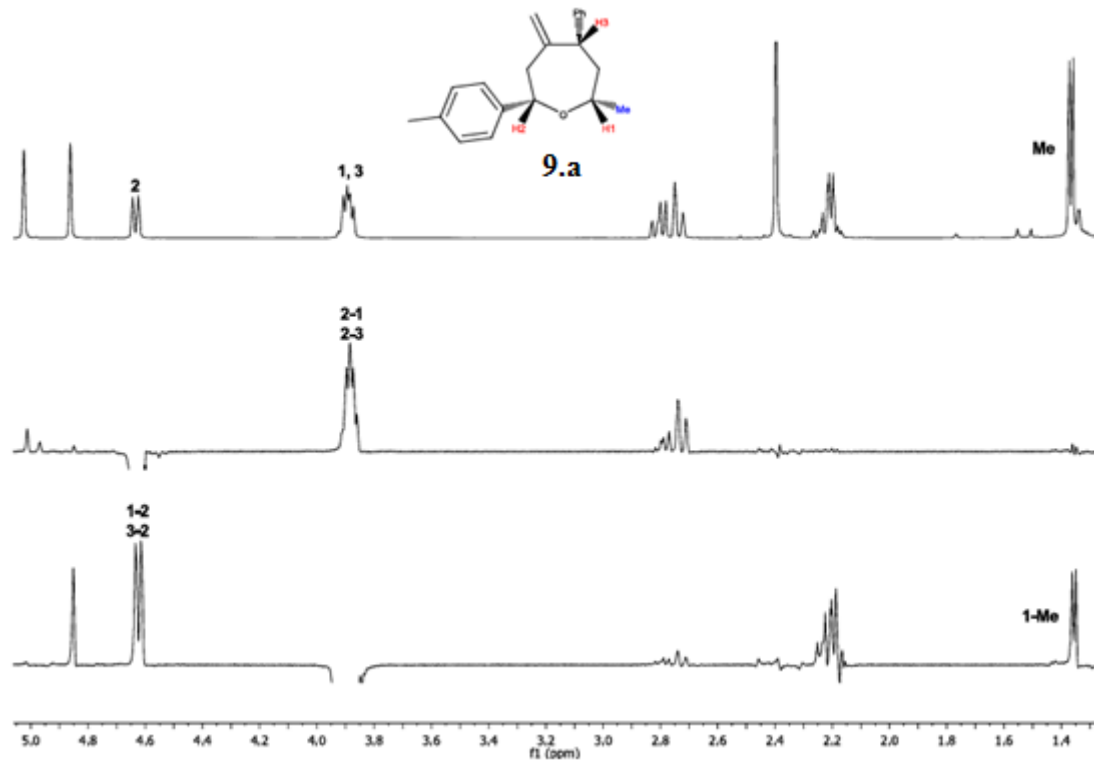
Compuesto 8b



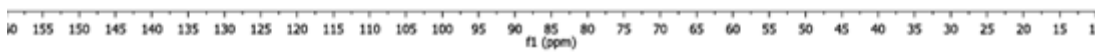
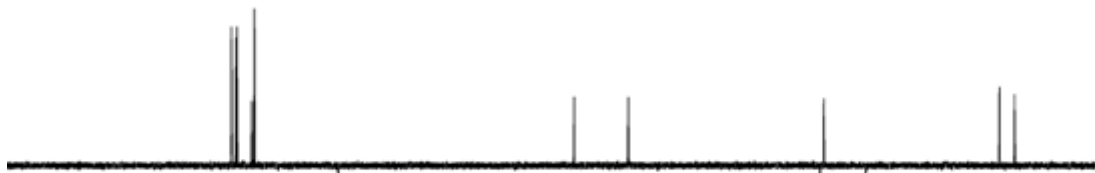
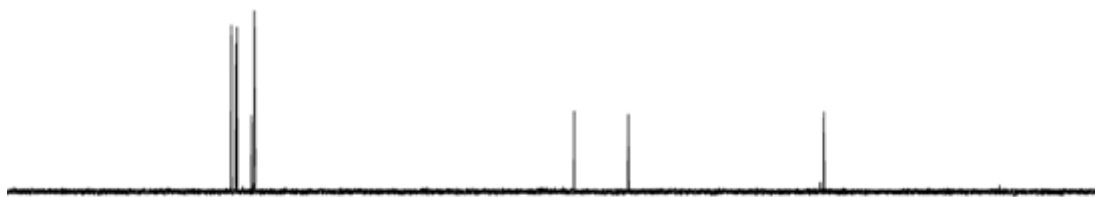
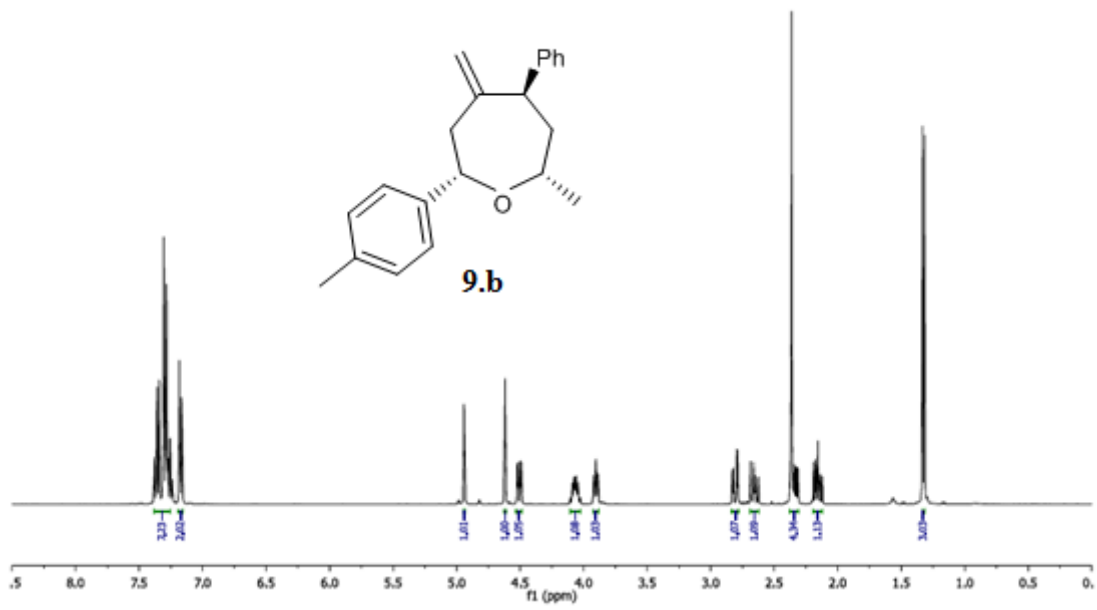
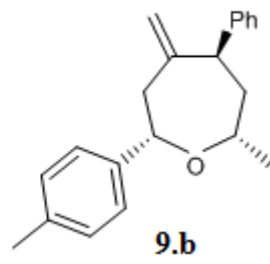


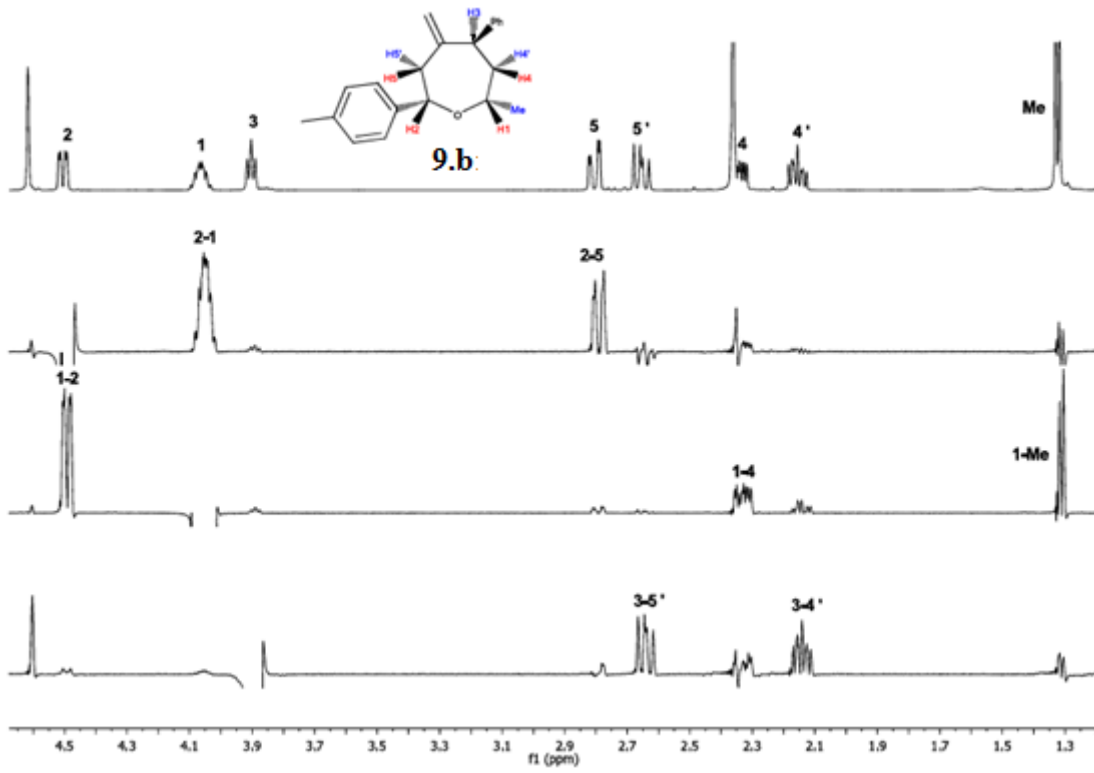
Compuesto 9a



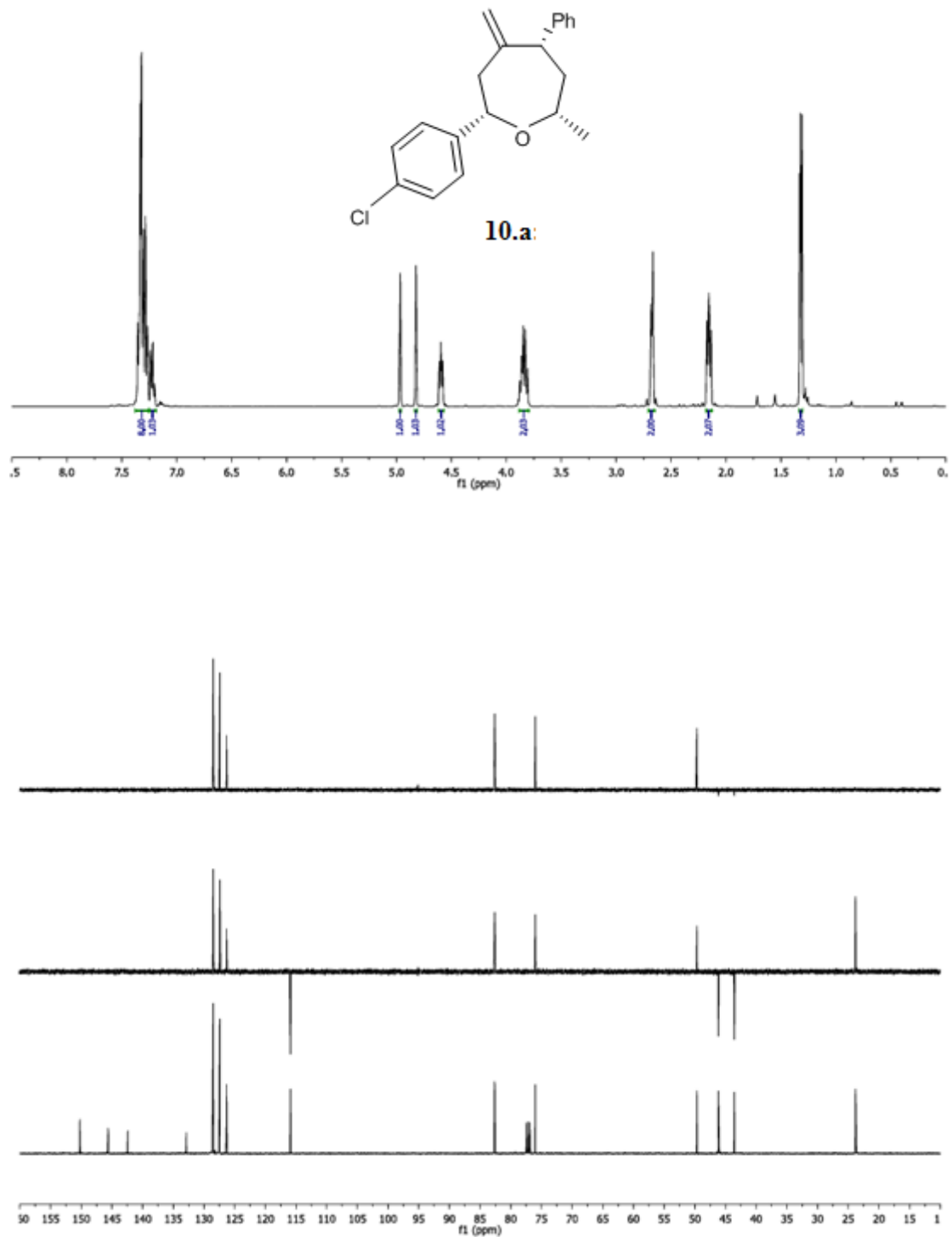


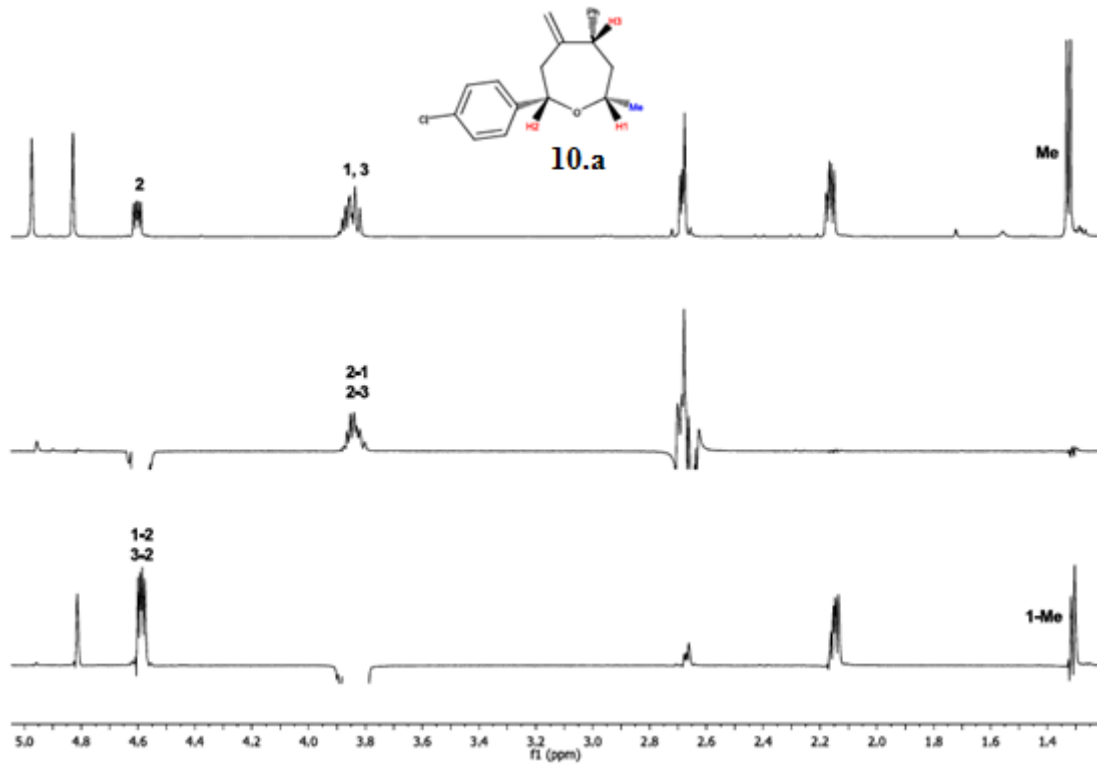
Compuesto 9b



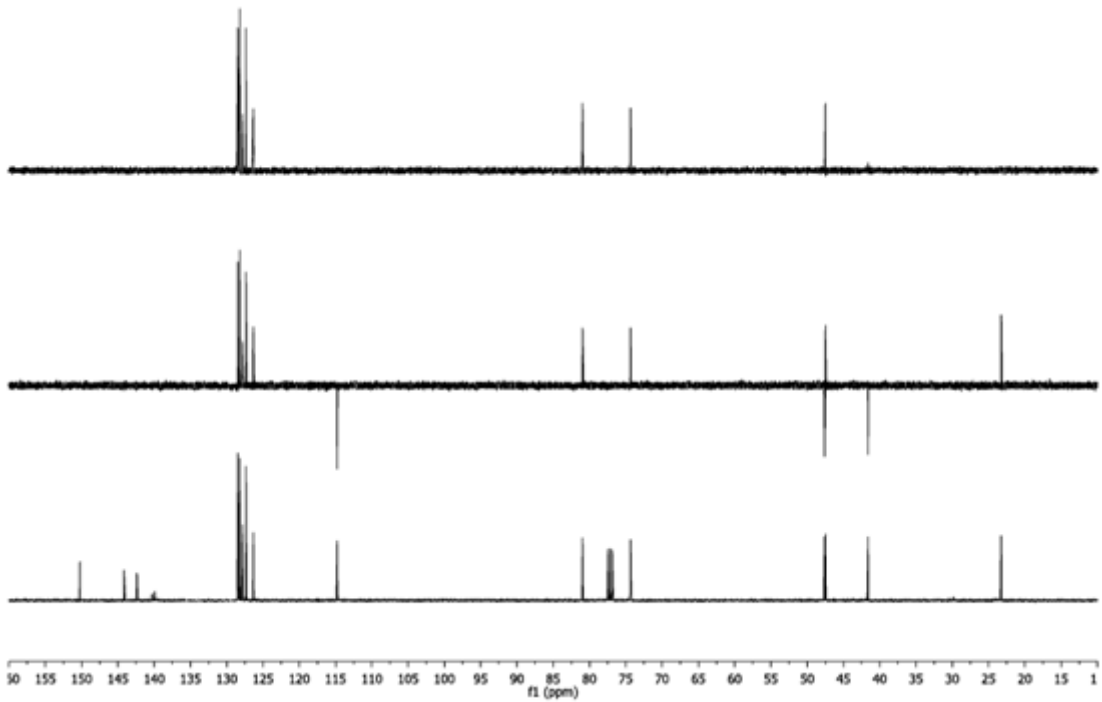
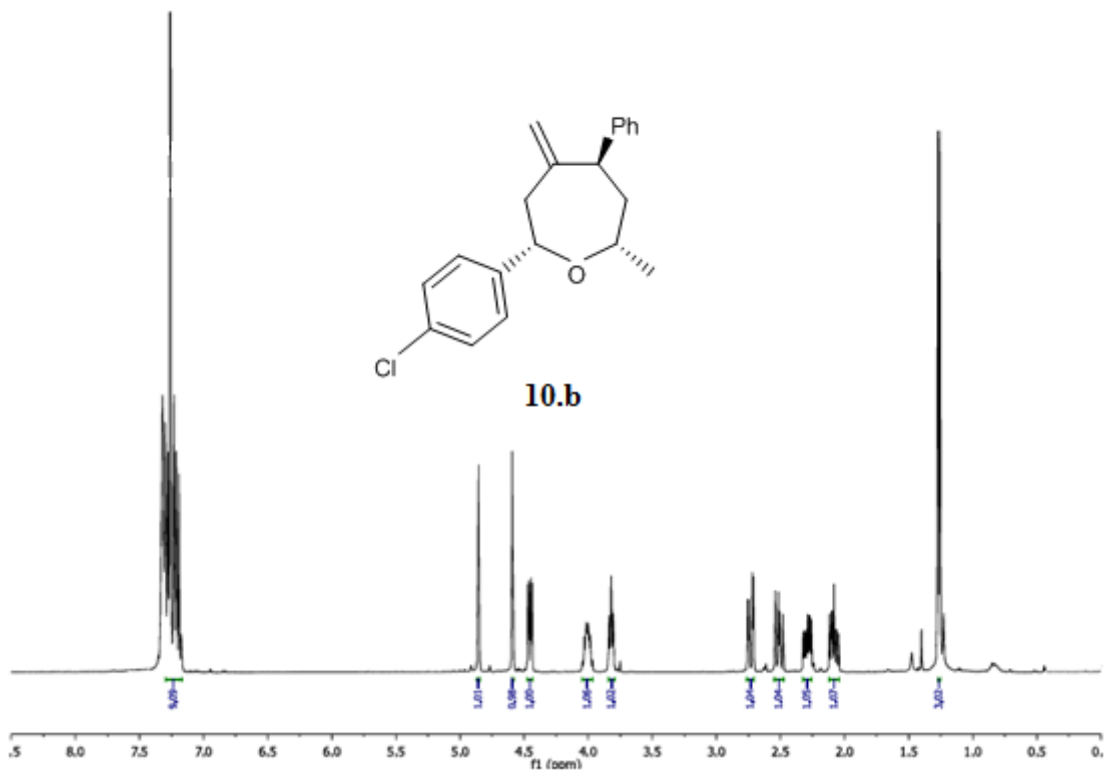


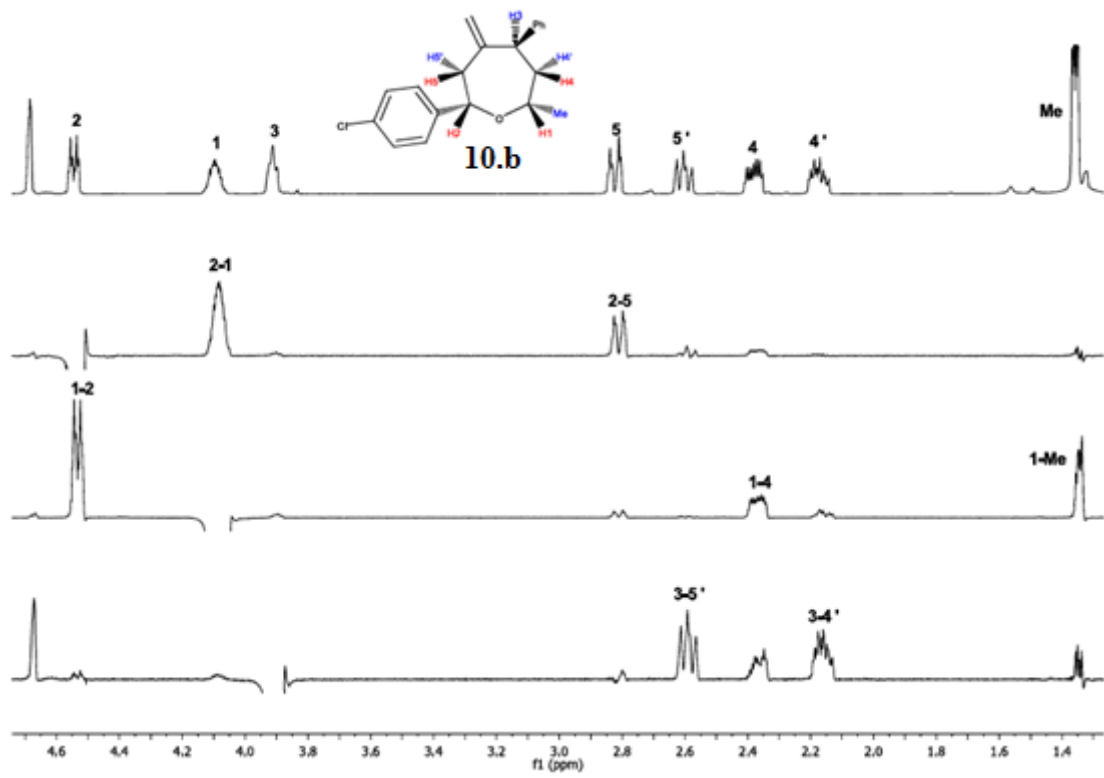
Compuesto 10a

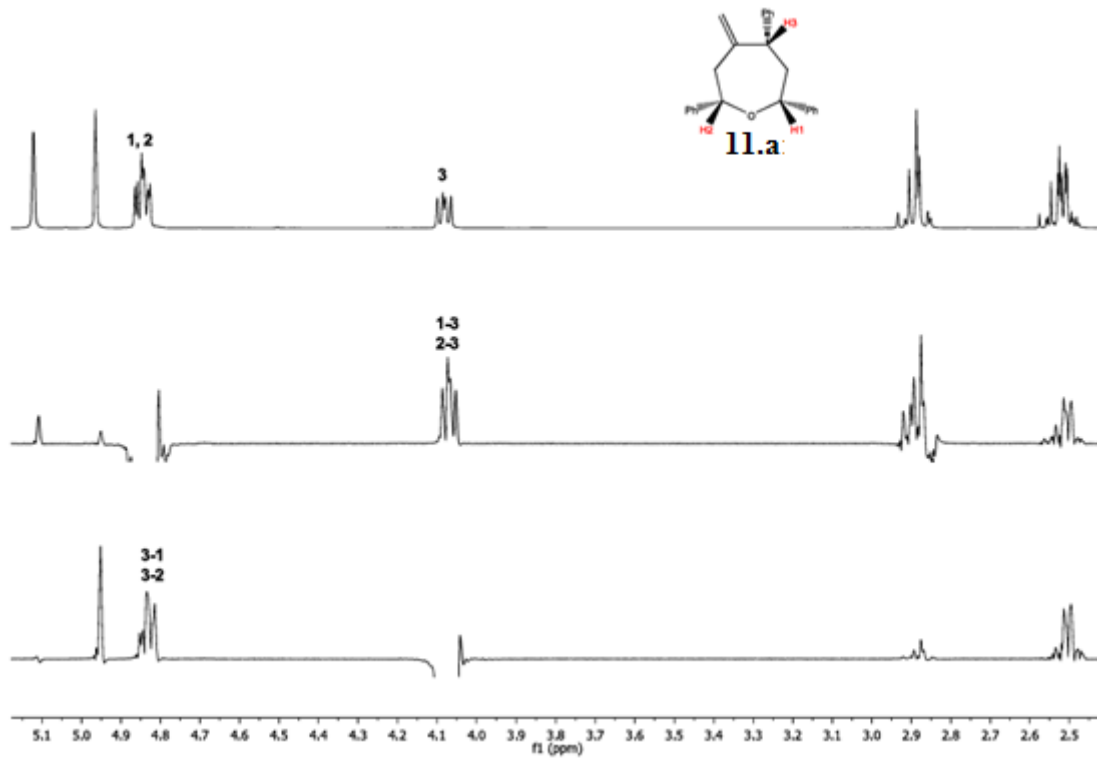




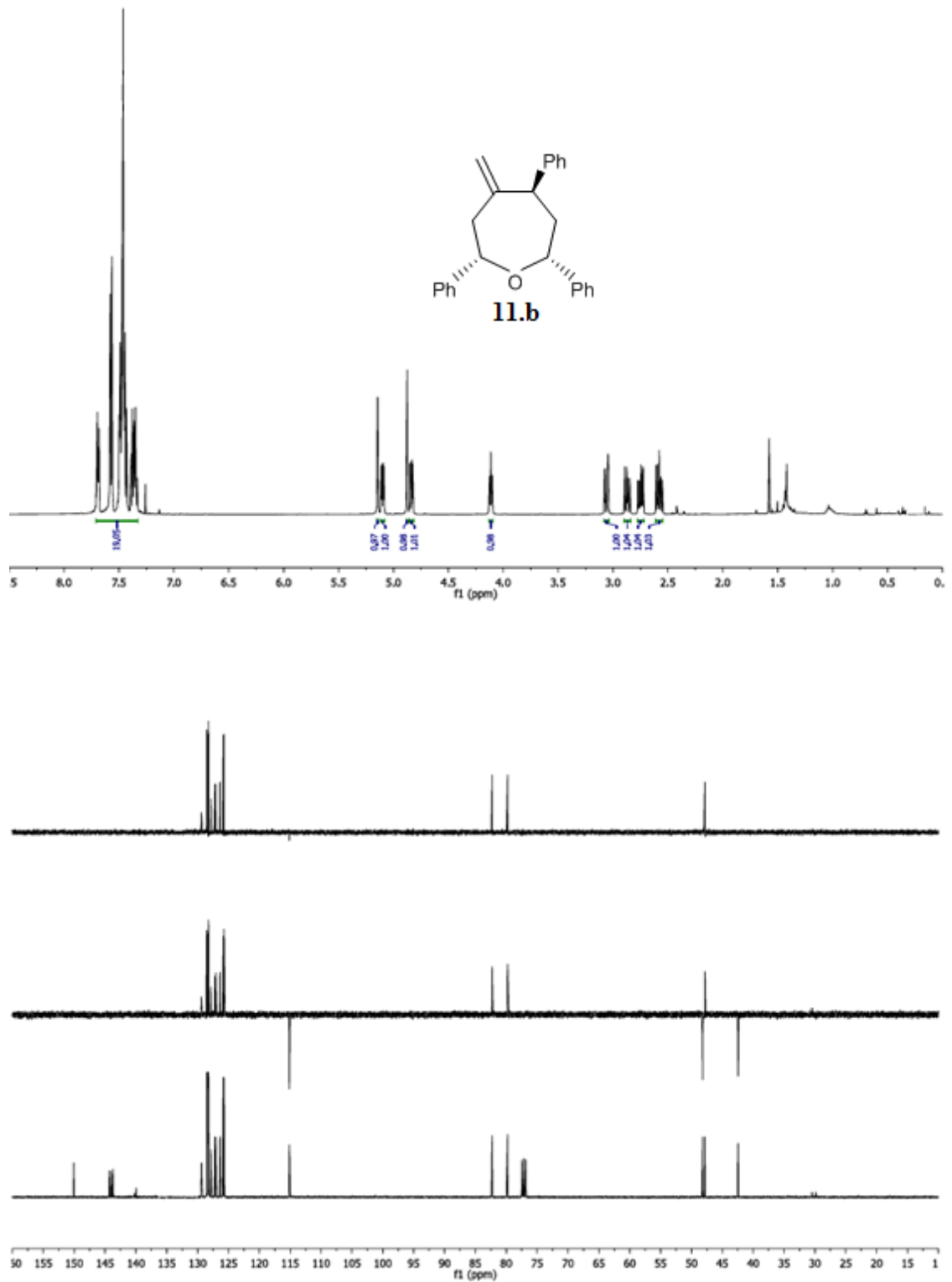
Compuesto 10b

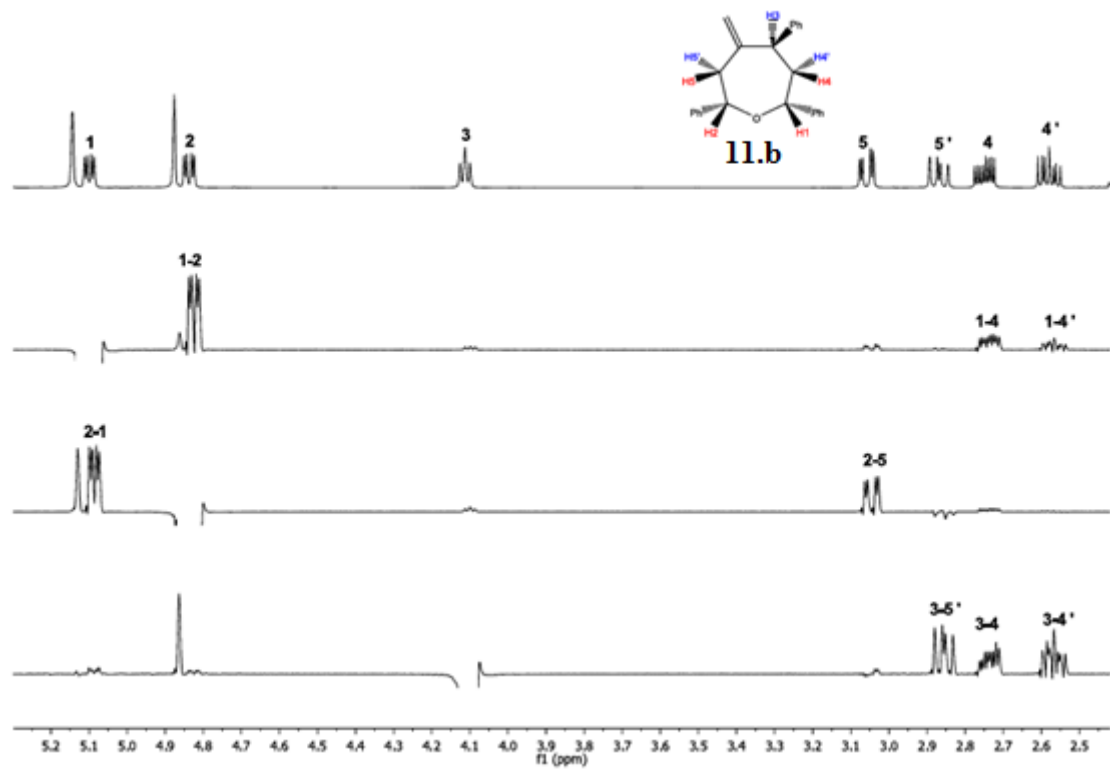




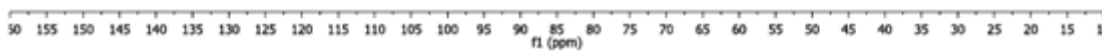
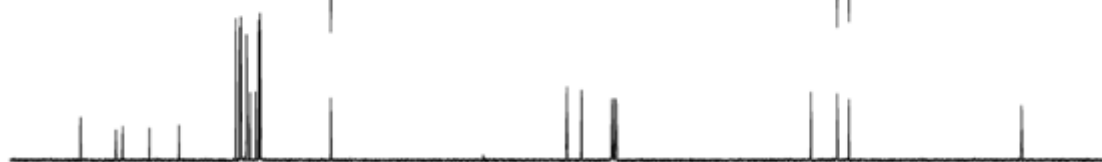
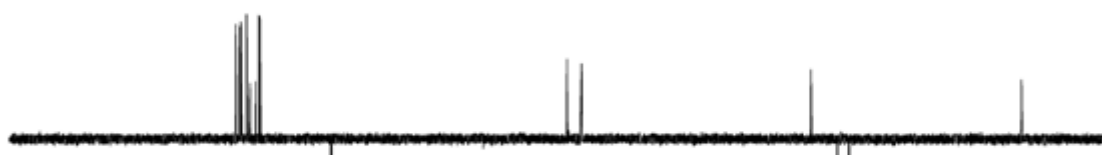
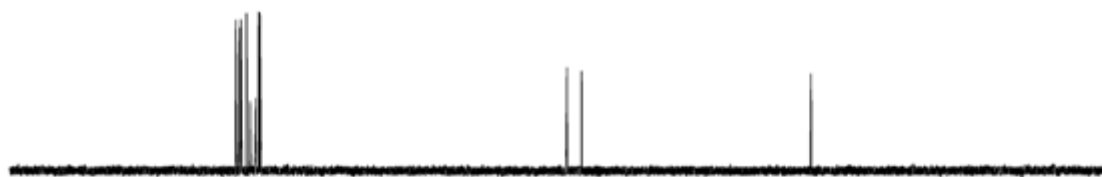
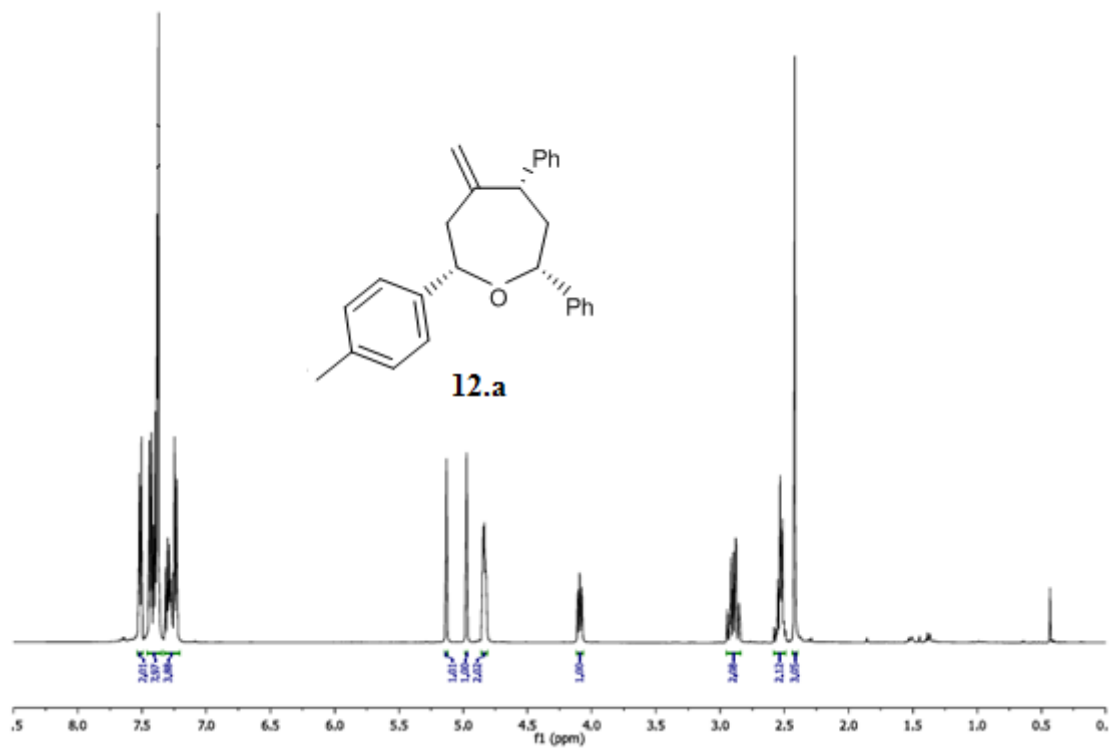


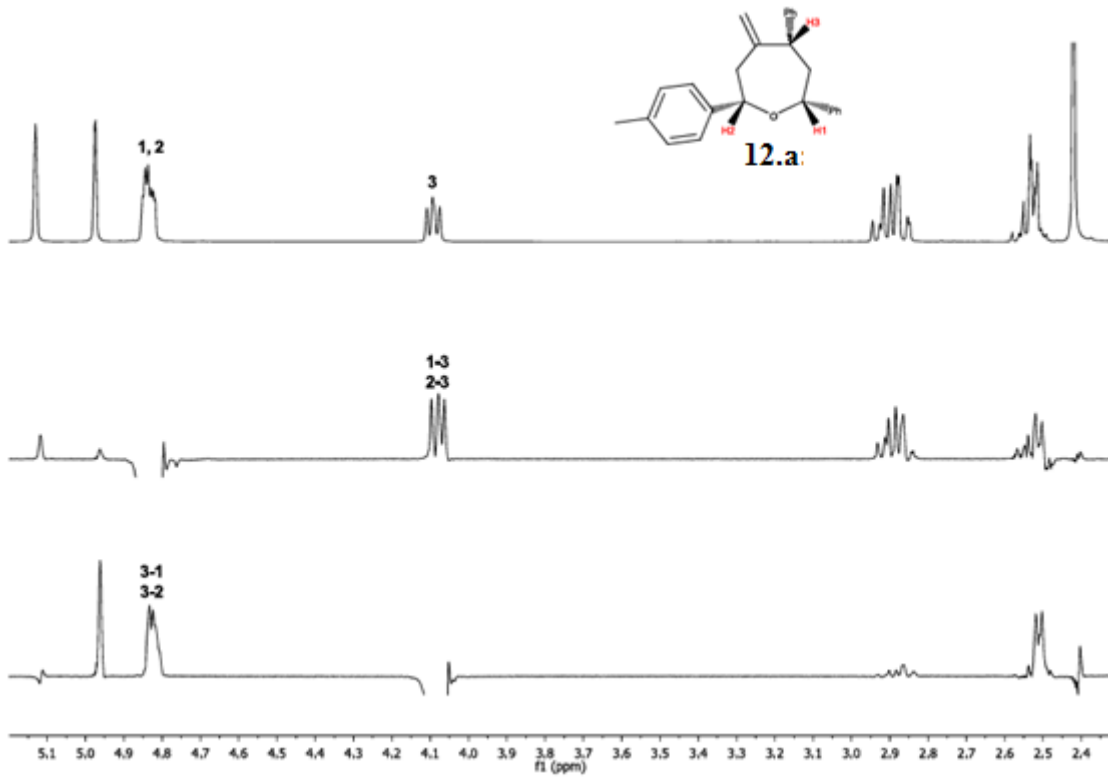
Compuesto 11b



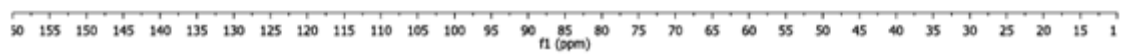
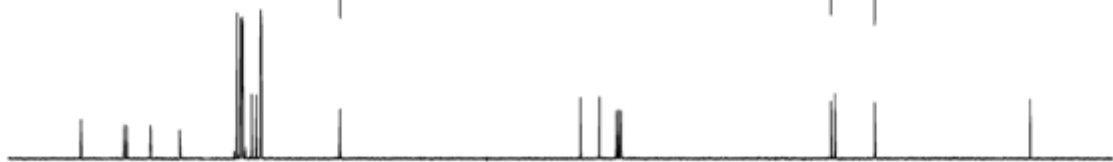
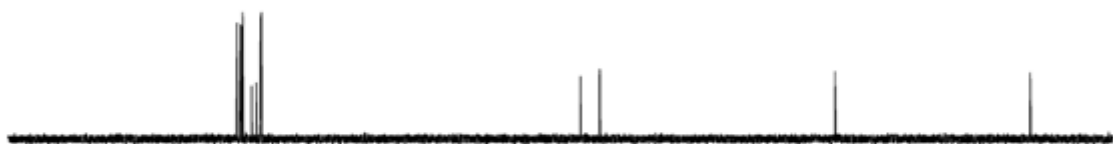
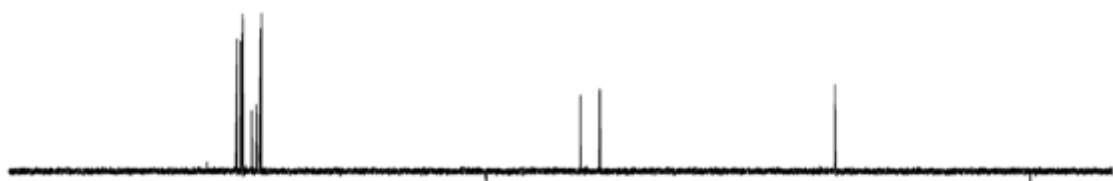
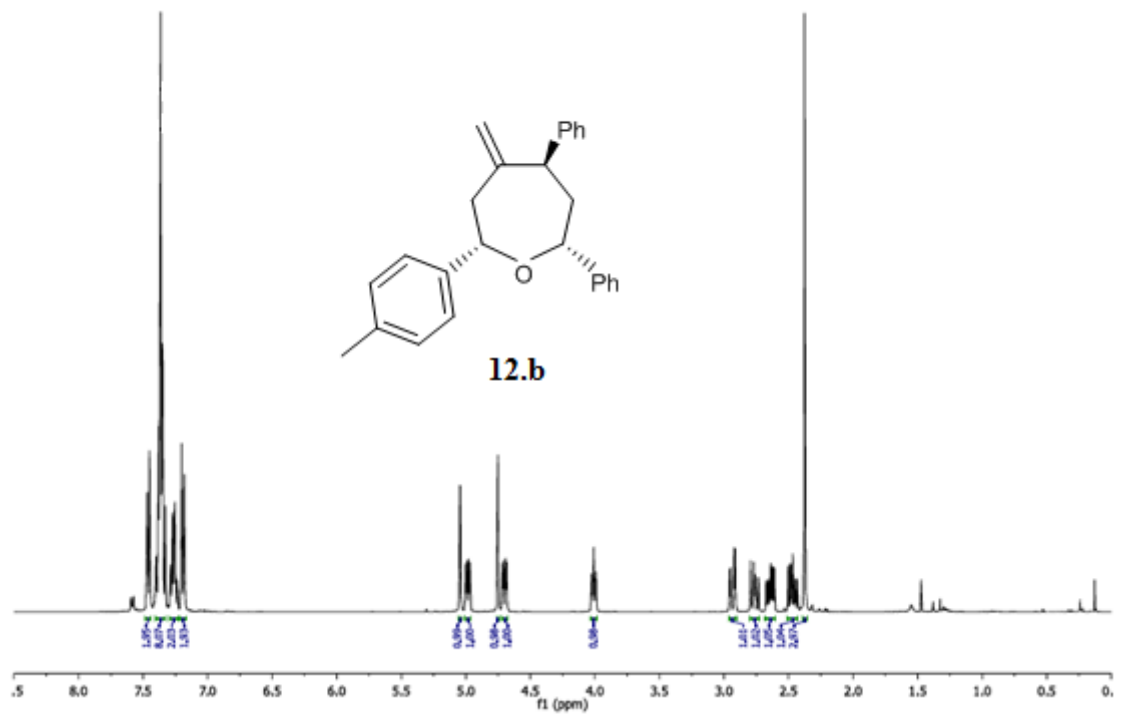


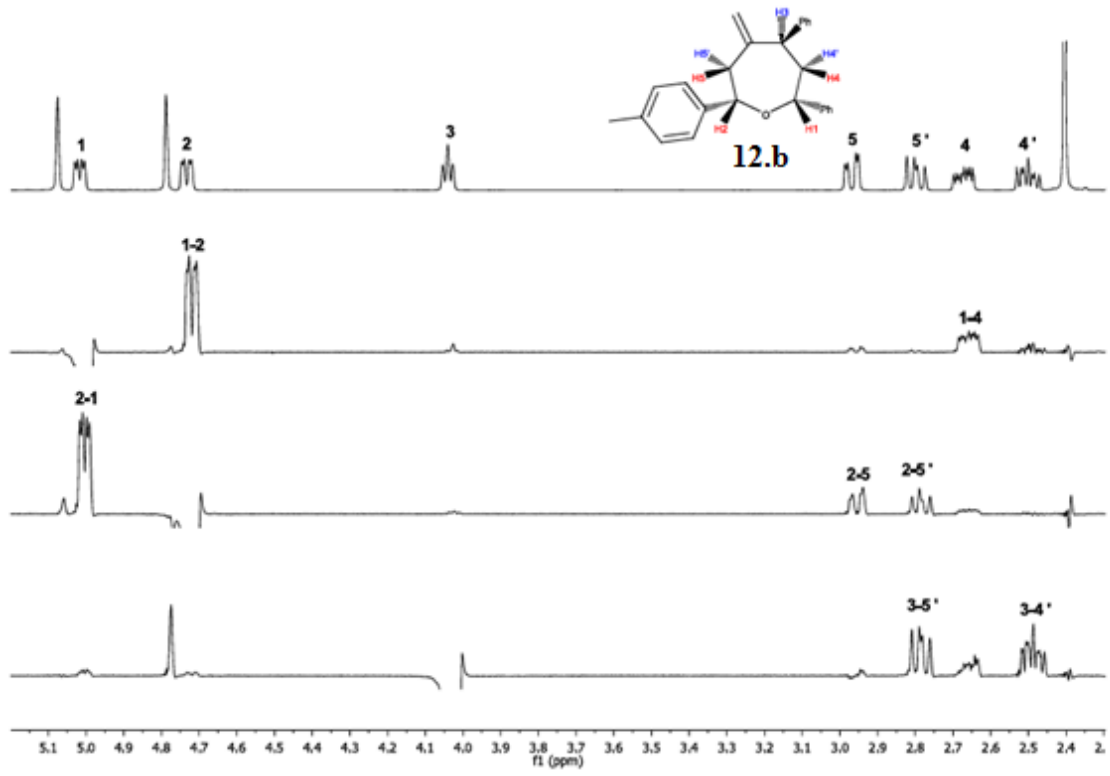
Compuesto 12a



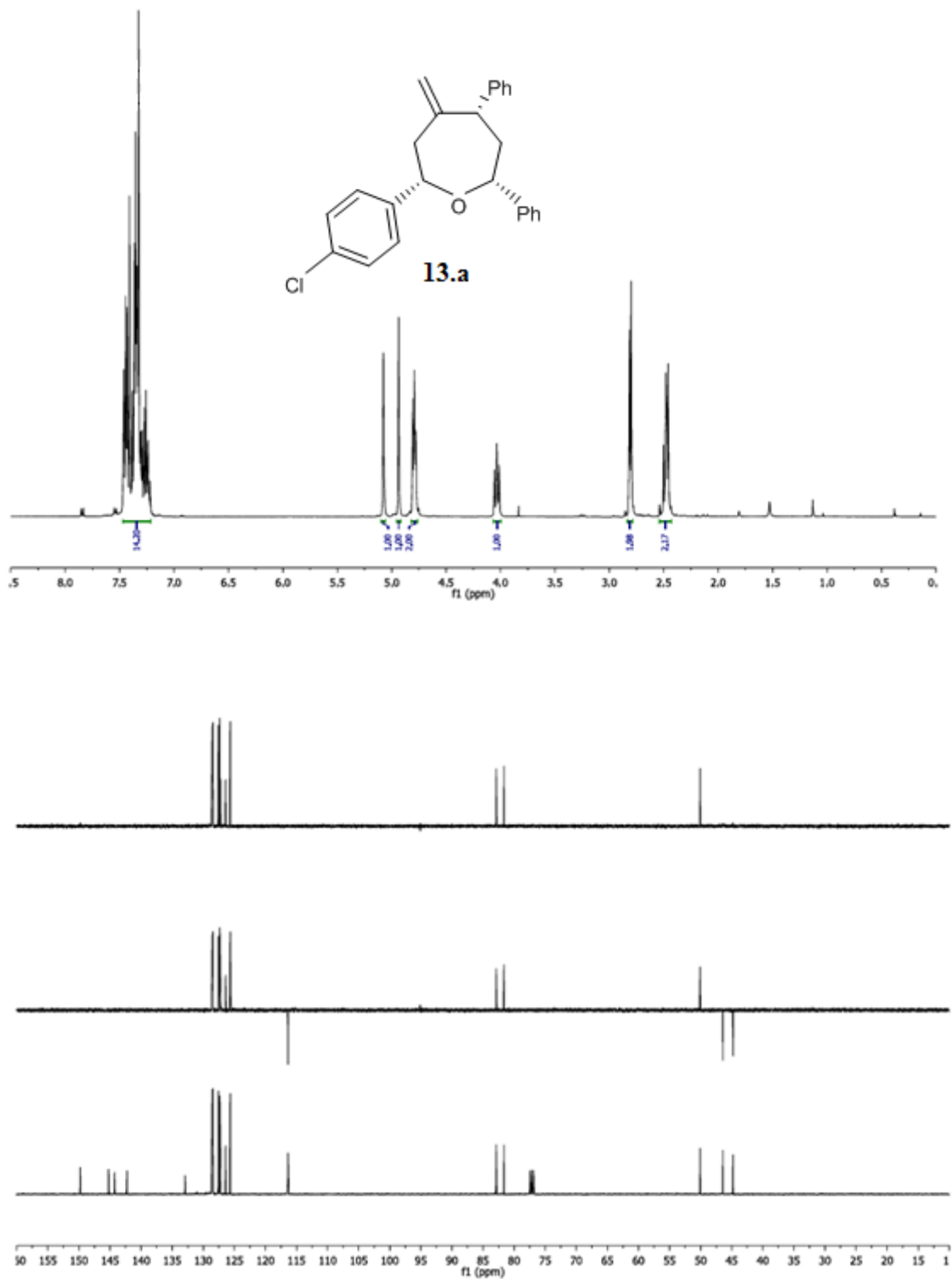


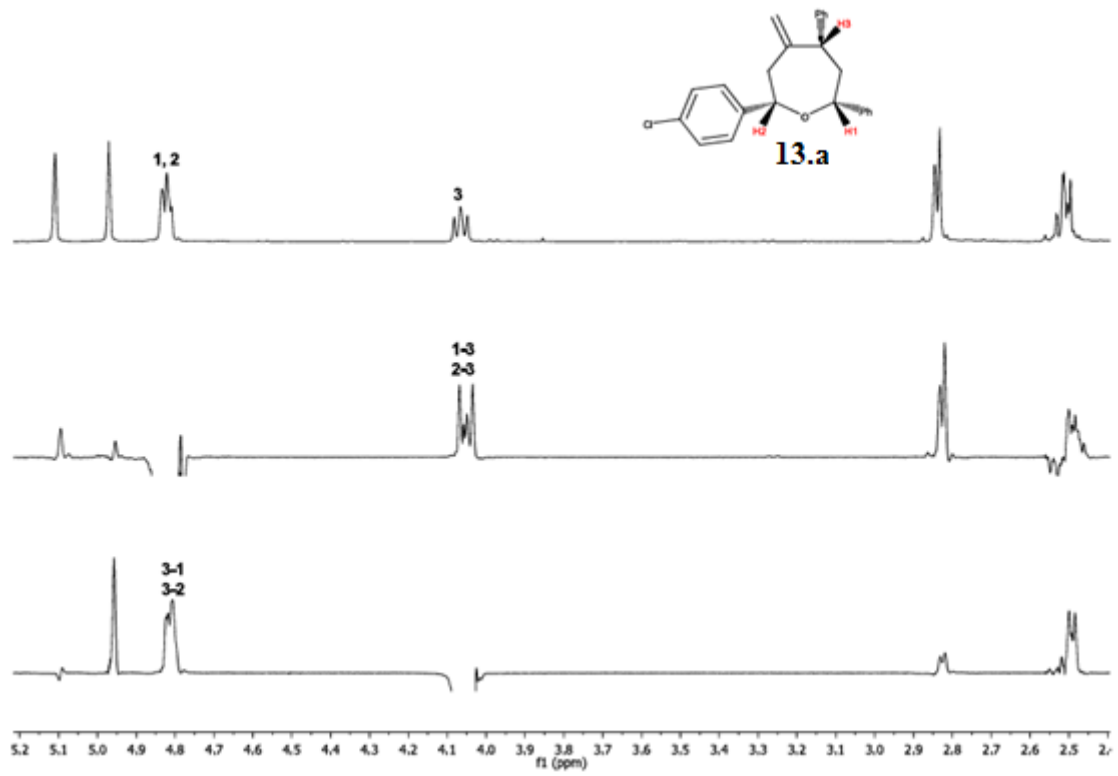
Compuesto 12b





Compuesto 13a





Compuesto 13b

