



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Química

SÍNTESIS DE ALIL Y VINILSILIL ALCOHOLES PARA LA REACCIÓN DE PRINS

Autor:

David Zarzoso Velasco

Tutor/es:

Asunción Barbero Pérez

Laura Fernández Peña

ÍNDICE

| | | |
|------|--|----|
| 1. | ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS..... | 5 |
| 1.1. | QUÍMICA DE ORGANOSILANOS | 5 |
| 1.2. | SILIL ALCOHOLES..... | 6 |
| 1.3. | REACCION DE PRINS | 7 |
| 1.4. | CICLACIÓN SILIL-PRINS..... | 8 |
| 2. | OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO | 11 |
| 2.1. | OBTENCIÓN DEL ALIL(FENILDIMETIL)SILANO | 12 |
| 2.2. | SÍNTESIS DE ALILSILIL ALCOHOLES HOMOALÍLICOS | 12 |
| 2.3. | SÍNTESIS DE VINILSILIL ALCOHOLES HOMOALÍLICOS..... | 12 |
| 2.4. | REACCIÓN DE SIMMONS-SMITH SOBRE ALILSILIL Y VINILSILIL ALCOHOLES | 13 |
| 3. | DISCUSIÓN DE RESULTADOS | 14 |
| 3.1. | SÍNTESIS DEL ALILSILANO DE PARTIDA | 14 |
| 3.2. | SÍNTESIS DE ALILSILIL ALCOHOLES..... | 15 |
| 3.3. | SÍNTESIS DE VINILSILIL ALCOHOLES..... | 19 |
| 3.4. | CICLOPROPANACIÓN DE ALCOHOLES HOMOALÍLICOS | 20 |
| 4. | CONCLUSIONES..... | 24 |
| 5. | MÉTODOS EXPERIMENTALES | 25 |
| 5.1. | MÉTODOS Y TÉCNICAS GENERALES..... | 25 |
| 5.2. | SÍNTESIS DEL ALILSILANO..... | 26 |
| 5.3. | SÍNTESIS DE ALILSILIL ALCOHOLES..... | 27 |
| 5.4. | SÍNTESIS DE VINILSILIL ALCOHOLES..... | 30 |
| 5.5. | CICLOPROPANACIÓN DE ALILSILIL ALCOHOLES..... | 32 |
| 5.6. | CICLOPROPANACIÓN DE VINILSILIL ALCOHOLES..... | 34 |
| 5.7. | PROTECCIÓN DEL GRUPO HIDROXILO CON OCTADECILTRIMETOXISILANO..... | 35 |
| 6. | BIBLIOGRAFÍA | 36 |
| | ANEXO I: CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA | 38 |
| | ANEXO II: LISTADO DE ESQUEMAS Y TABLAS | 58 |
| | ANEXO III: ABREVIATURAS..... | 60 |

RESUMEN

En este Trabajo de Fin de Grado se estudian las posibilidades de síntesis de diferentes vinil- y alilsilil alcoholes y la posterior ciclopropanación del doble enlace de la molécula.

Para llevarlo a cabo se ha partido siempre del fenildimetilalilsilano **1**, previamente sintetizado, y se han utilizado diferentes aldehídos para observar la eficiencia de estas reacciones en función de la naturaleza de los aldehídos empleados y de las condiciones de reacción.

Una vez obtenidos los alcoholes se procedió a la ciclopropanación del doble enlace mediante la reacción de Simmons- Smith para observar el alcance de la misma y su posible optimización.

ABSTRACT

In this dissertation, I studied the synthetic possibilities of vinyl- and allylsilyl alcohols and the subsequent cyclopropanation of the double bond of the product.

To carry out this study, the starting point has always been the phenyldimethylallylsilane **1**, previously synthesized, and the use of different aldehydes in order to study the efficiency of these reactions depending on the aldehydes and their reaction conditions.

Once the alcohols were obtained, I proceeded to the cyclopropanation of the double bond by means of the Simmons-Smith reaction, to observe the scope of the reaction and its possible optimization.

1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

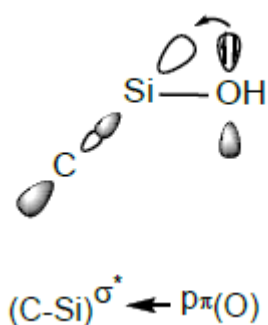
En esta parte de la memoria se va a hacer una breve revisión de los antecedentes en los que está basado este trabajo.

1.1. QUÍMICA DE ORGANOSILANOS

Los organosilanos son compuestos de interés debido a ciertas propiedades que los caracterizan y que determinan su reactividad característica.^{1,2,3,4,5}

Estas propiedades se deben a la intervención de los orbitales asociados, destacando las siguientes:

- Estabilización de carbaniones en α : Se debe a una interacción estabilizante entre el orbital p lleno del átomo contiguo al silicio y el orbital σ antienlazante del enlace carbono-silicio (Esquema 1).⁶



Esquema 1

Esto también sucede cuando la especie en α al silicio es un carbanión. La formación de estas especies está favorecida por la estabilización del carbanión contiguo al silicio (Esquema 2).



Esquema 2

¹ E. W. Colvin, *Chem. Soc. Rev.* **1978**, 7, 15-64.

² I. Fleming, *Chem. Soc. Rev.* **1981**, 10, 83-111.

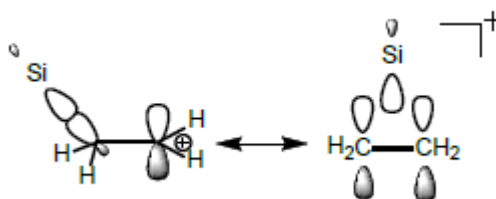
³ H. Sakurai, *Synlett*, **1989**, 1-8.

⁴ J. S. Panek, in *Comprehensive Organic Synthesis* (Ed.: Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, 579.

⁵ T. H. Chan, I. Fleming, *Synthesis*, **1979**, 761-786.

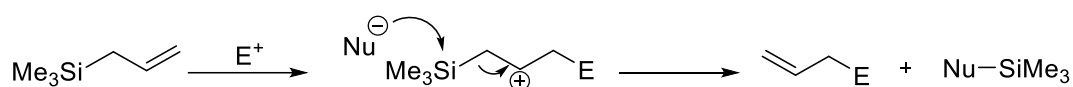
⁶ J. S. Panek *Silicon Stabilization*, *Comprehensive Organic Synthesis* B. M. Trost and I. Fleming, Pergamon, New York, **1991**, 1, 579.

- Estabilización de carbocationes en β al silicio: La cesión de densidad electrónica del enlace σ carbono-silicio al orbital p vacío del carbocatión induce la estabilización de este carbocatión por hiperconjugación (Esquema 3).



Esquema 3

Este efecto explica la regioselectividad con la que se producen las reacciones de adición electrófila a alilsilanos (Esquema 4).^{7,8}



Esquema 4

1.2. SILIL ALCOHOLES

Los alquenil-alcoholes sililados se han convertido en intermedios sintéticos muy utilizados² en la síntesis de heterociclos mediante la reacción de Prins.

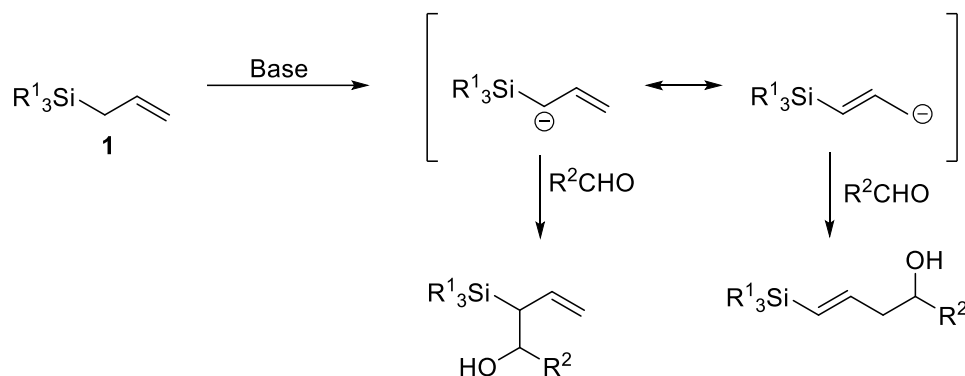
De entre los numerosos procesos descritos en la bibliografía para obtener silil alcoholes vamos a centrarnos (dada su relación con este trabajo) en la reacción de α -silil carbaniones con compuestos carbonílicos.

La reacción de α -silil carbaniones con compuestos carbonílicos es una reacción de enorme interés que permite obtener alquenil alcoholes de forma muy efectiva. Sin embargo, si el α -silil carbanión es simultáneamente un alilcarbanión, la reacción puede dar lugar a dos alquenil alcoholes

⁷ Por ejemplo: a) G. Délérís, J. Dunogués, R. Calas, *J. Organomet. Chem.*, **1975**, *93*, 43; b) R. Calas, J. Dunogués, C. Biran, F. Piscioti et B. Arreguy, *ibid.*, **1975**, *85*, 149; J. Dunogués, R. Calas et N. Ardoin, *ibid.*, **1972**, *43*, 127; J.-P. Pillot, G. Deleris, J. Dunogués et R. Calas, *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 3397; M. Laguerre, J. Dunogués et R. Calas, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 831.

⁸ T. H. Chan et I. Fleming, *Synthesis*, **1979**, 761; E. Calvin, *Silicon in Organic Synthesis, Buttetwoths Monographs in Chemistry Engineer & Buttetwoths*, London, **1981**.

regioisómeros, como consecuencia de la competencia entre la reacción del α - o del γ -silil carbanión con el correspondiente aldehído o cetona (Esquema 5).

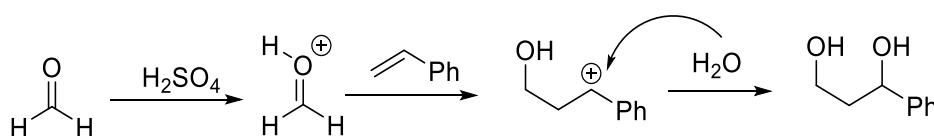


Esquema 5

La regioselectividad de la reacción de estos α -silil alilcarbaniones con diferentes electrófilos ha sido objeto de diferentes estudios.^{9,10,11} Se ha demostrado que la naturaleza de los sustituyentes en el grupo sililo influye en la reactividad del carbanión, por lo que en este trabajo fin de grado abordaremos la obtención selectiva de alil silil alcoholes o de vinil silil alcoholes partiendo de alil silanos que llevan el grupo fenildimetilsililo.

1.3. REACCION DE PRINS

La reacción de Prins consiste en la adición de un alqueno (nucleófilo) a un aldehído (electrófilo), en presencia de un catalizador ácido (Esquema 6).¹²



Esquema 6

⁹ R. Corriu, J. Massé et D.Samate, *J. Organomet. Chem.*, **1975**, 93, 71; R.J.P. Corriu, G.F. Lanneau, D. Leclercq et D. Samaté, *ibid*, **1978**, 144, 155.

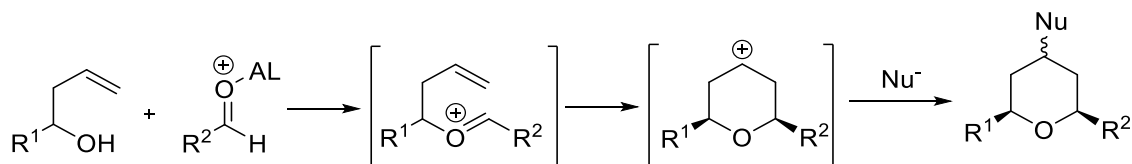
¹⁰ D. Ayalon-Chass, E. Ehlinger et P. Magnus, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1977**, 772; E. Ehlinger et P. Magnus, *ibid.*, **1979**, 421; *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 11; *J. Amer. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 5004.

¹¹ P. W. K. Lau et T.H. Chan, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 2383.

¹² H. J. Prins, *Chem. Weekbl.* **1919**, 16, 1072, 1510.

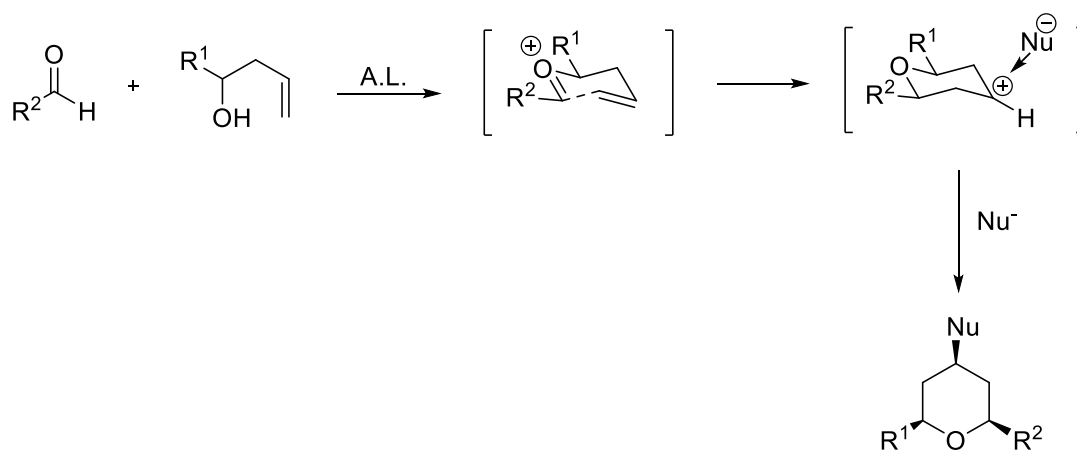
Este método permite la formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo de forma selectiva.

Esta reacción puede transcurrir de forma intramolecular, si el alcohol y el alqueno forman parte de la misma molécula. En este caso, el alcohol reacciona con el aldehído en un proceso de condensación ácido-catalizada, para dar un catión oxocarbenio intermedio, que a continuación experimenta ciclación 6-*endo*. El catión tetrahidropiraniolo así generado reacciona con un nucleófilo que se encuentra en el medio de reacción (Esquema 7).



Esquema 7

La ciclación de Prins sucede con elevada estereoselectividad, debido a que la ciclación 6-*endo* se produce preferentemente a través de un estado de transición de tipo silla, donde los sustituyentes se disponen en las posiciones *pseudo*-ecuatoriales de menor energía (Esquema 8).¹³



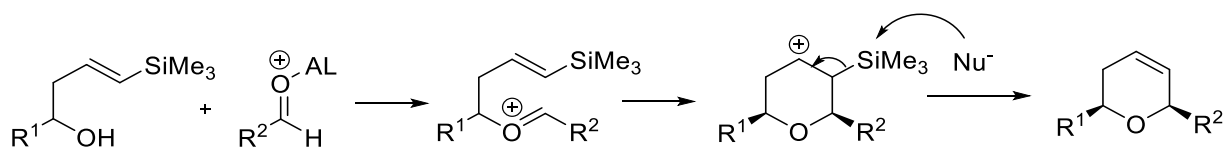
Esquema 8

1.4. CICLACIÓN SILIL-PRINS

La ciclación silil-Prins es una variante del método general en la que el alqueno utilizado en la reacción es un alquensilano.

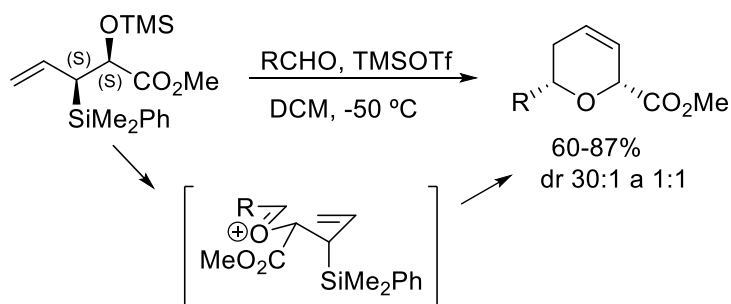
¹³ R. W. Alder, J. N. Harvey, M. T. Oakley, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4960–4961.

En este caso, el tetrahidropiranyl catión intermedio es un carbocatión estabilizado en β por el silicio, que evoluciona con pérdida del grupo sililo y formación de un doble enlace. La ciclación silil-Prins tiene ventajas interesantes respecto de la ciclación de Prins convencional como pueden ser una mayor velocidad de reacción y la generación de un grupo funcional (alqueno) que puede ser empleado para obtener otros productos más complejos (Esquema 9).



Esquema 9

El proceso más estudiado en ciclaciones silil-Prins es la síntesis de piranos. La estructura del anillo oxigenado de 6 miembros obtenido depende de la naturaleza del sililalquenol de partida. Panek¹⁴ propuso la siguiente metodología para la síntesis de dihidropiranos 2,6-disustituidos con estereoquímica definida. La formación selectiva de dihidropiranos *cis*-2,6-disustituidos se explica a través de un estado de transición de tipo silla en el que los sustituyentes se encuentran en posición *pseudo*-ecuatorial para minimizar los impedimentos estéricos (Esquema 10).

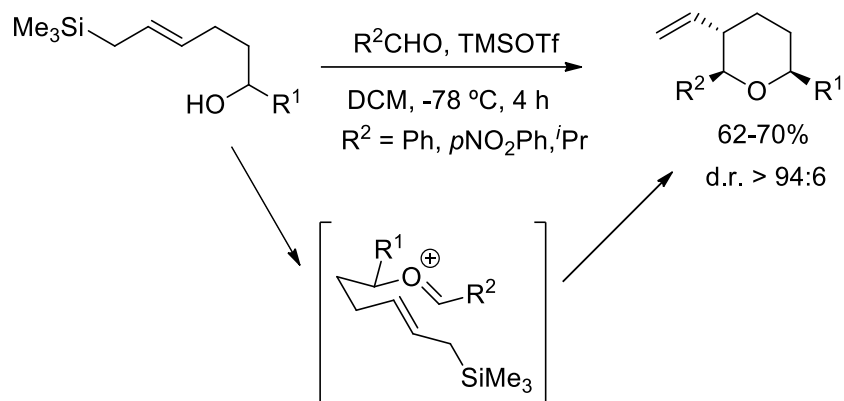


Esquema 10

También se ha estudiado la síntesis de tetrahidropiranos trisustituídos a partir de alilsilil alcoholes en los que el grupo sililo se encuentra en posición terminal.¹⁵ Se demostró, mediante cálculos DFT, que la alta estereoselectividad observada en el proceso se debe a la adopción de la conformación de mínima energía en el estado de transición (Esquema 11).

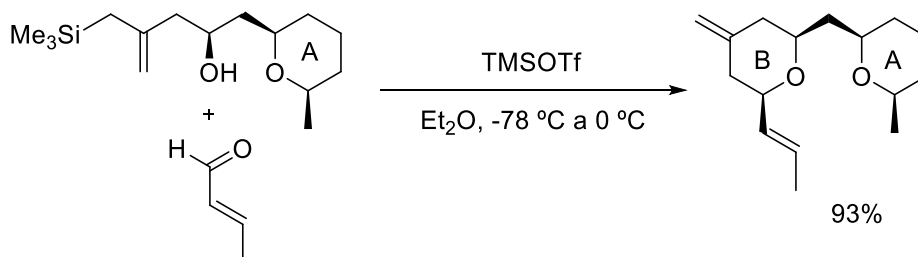
¹⁴ Q. Su. J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2425-2430.

¹⁵ J. Kjellgren, K. J. Szabó, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1123.



Esquema 11

Otros oxaciclos que se pueden obtener de esta manera son los metilen-tetrahidropiranos. Wender¹⁶ y Heck¹⁷, mediante ciclación silil-Prins, obtuvieron el anillo B de diversos análogos de briostatina (antitumorales, anti-VIH, tratamientos de Alzheimer). La reacción de un alcohol homoalílico con el aldehído correspondiente conduce al tetrahidropirano *cis*-2,6-disustituído con altos rendimientos y diastereoselectividad (Esquema 12).



Esquema 12

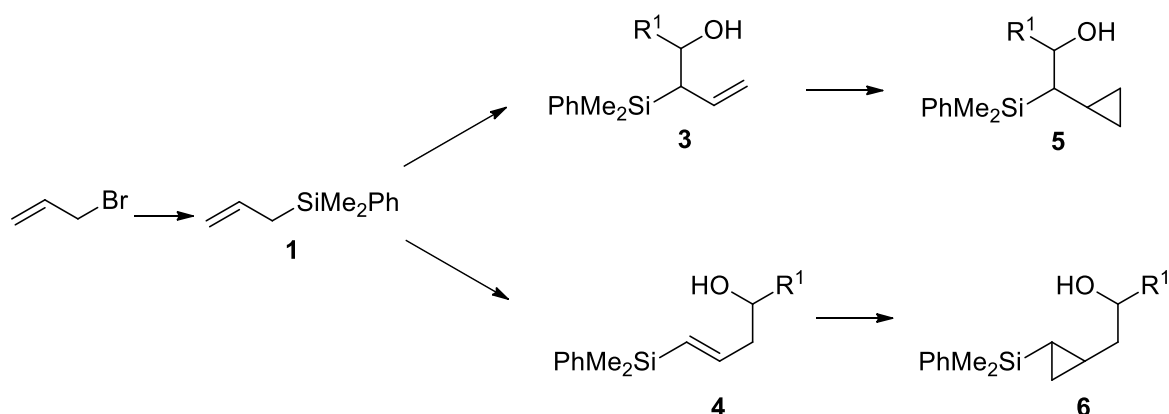
¹⁶ B. A. Loy, A. B. Lesser, D. Staveness, K. L. Billingsley, L. Cegelski, P. A. Wender, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 3678.

¹⁷ G.E. Keck, M. B. Kraft, A. P. Truong, W. Li, C. C. Sánchez, N. Kedei, N.E. Lewin, P. M. Blumberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6660.

2. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

Como hemos indicado en los antecedentes, la ciclación de silil-Prins es un proceso que permite la síntesis de heterociclos diversos de forma regio- y estereoselectiva. Para poder llevar a cabo dicha reacción es necesario, primero, optimizar la síntesis de los diferentes silil alquenos que sirven como precursores de los heterociclos. De esta forma, los sustratos deben contener en su estructura un grupo hidroxilo, un doble enlace y un grupo sililo en unas posiciones muy específicas.

Para ello y partiendo del mismo compuesto, **1**, se han desarrollado dos vías sintéticas que permiten obtener selectivamente dos alcoholes regioisómeros diferentes (Esquema 13).



Esquema 13

Como se puede observar en el esquema superior (Esquema 13) se obtienen dos alcoholes con el grupo sililo en posiciones diferentes con respecto al doble enlace, siendo uno un alilsilil alcohol, **3**, y el otro un vinilsilil alcohol, **4**. Ambos son, a su vez, homoalílicos con respecto del grupo hidroxilo.

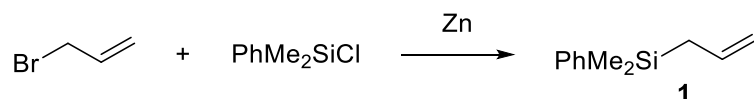
De este modo, los objetivos de este trabajo de fin de grado fueron:

1. Obtener un método sencillo que permita la síntesis en gran escala del alilsilano de partida **1**.
2. Desarrollar un método eficaz y selectivo de síntesis de los distintos alcoholes de partida, usando para ello distintos aldehídos.
3. Estudiar la ciclopropanación del doble enlace de los alcoholes **3** y **4** a partir de la reacción de Simmons-Smith.

Con los objetivos propuestos se planteó un plan de trabajo con los siguientes apartados.

2.1. OBTENCIÓN DEL ALIL(FENILDIMETIL)SILANO

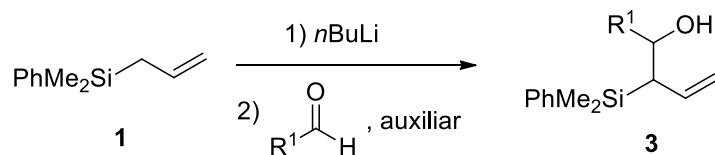
La síntesis de los alcoholes deseados parte del alil(fenildimetil)silano **1**, el cual se va a obtener mediante una reacción mediada por Zn entre bromuro de alilo y fenildimetilclorosilano (Esquema 14).



Esquema 14

2.2. SÍNTESIS DE ALILSILIL ALCOHOLES HOMOALÍLICOS

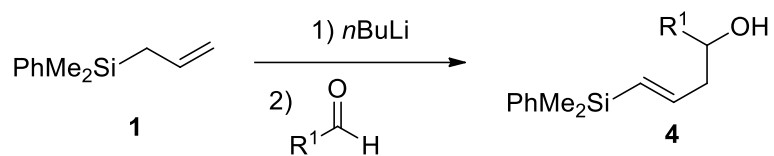
Para obtener los alilsilil alcoholes **3** es necesario deprotonar el compuesto de partida **1** en la posición α , formando así el α -silil anión correspondiente, para hacerlo después reaccionar con un aldehído. Para que la reacción tenga lugar en la posición deseada es preciso utilizar un reactivo auxiliar (Esquema 15).



Esquema 15

2.3. SÍNTESIS DE VINILSILIL ALCOHOLES HOMOALÍLICOS

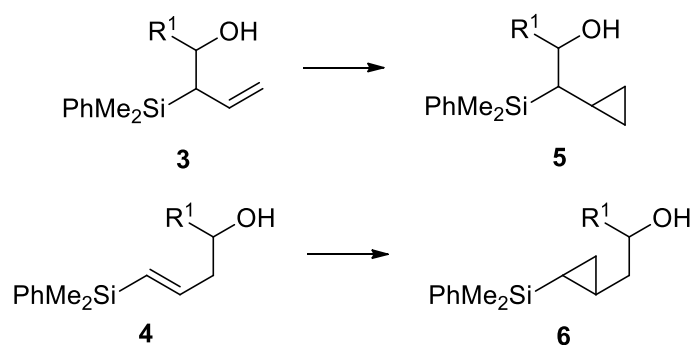
Para obtener los vinilsilil alcoholes **4** es necesario deprotonar el compuesto de partida **1** y hacerlo reaccionar con aldehídos por la posición γ . El método sintético es el mismo que para los alilsilil alcoholes **3**, pero sin la necesidad de utilizar un auxiliar que favorezca la otra regioquímica (Esquema 16).



Esquema 16

2.4. REACCIÓN DE SIMMONS-SMITH SOBRE ALILSILIL Y VINILSILIL ALCOHOLES

Para la ciclopropanación sobre los alcoholes homoalílicos **3** y **4** se usarán las condiciones de la reacción de Simmons-Smith (Esquema 17).



Esquema 17

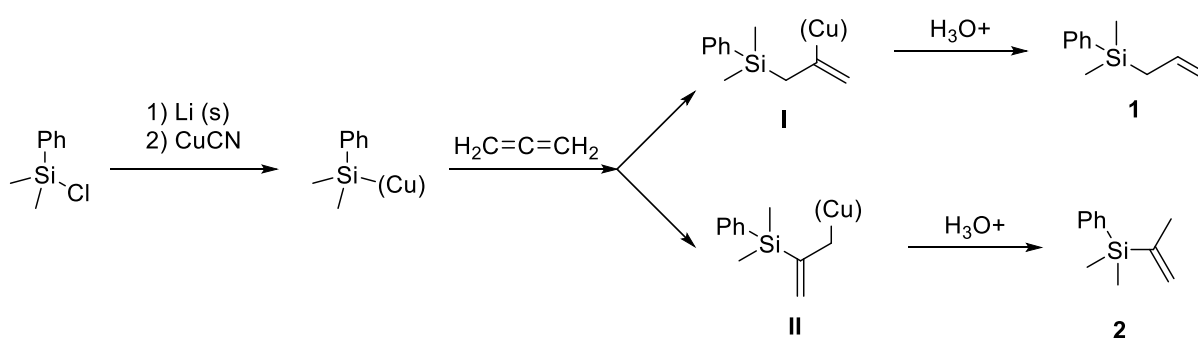
3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En este trabajo se han establecido cuatro objetivos, siendo los cuales:

- 1) Síntesis del alilsilano de partida.
- 2) Síntesis de alilsilil alcoholes.
- 3) Síntesis de vinilsilil alcoholes.
- 4) Ciclopropanación de alil y vinilsilil alcoholes.

3.1. SÍNTESIS DEL ALILSILANO DE PARTIDA

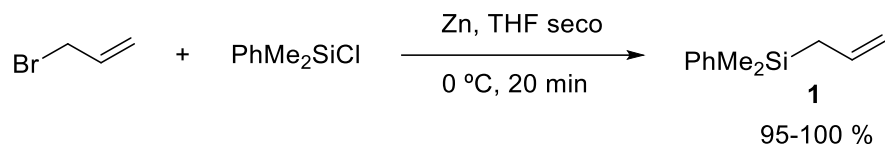
Para la obtención del alilsilano de partida, en el grupo de investigación se empleaba un método conocido y estudiado ampliamente que consistía en la sililcupración de alenos. La reacción constaba de cuatro pasos de síntesis y daba lugar a dos isómeros diferentes, **1** y **2**, no siendo, por tanto, regioselectiva (Esquema 18).



Esquema 18

Los isómeros **1** y **2** no pueden separarse en columna cromatográfica, por lo que, tras la purificación, se encontraba siempre una mezcla de isómeros en la que el alilsilano **1** era mayoritario. Aunque el vinilsilano **2** no reaccionaba en las etapas posteriores, se buscaron vías alternativas y regioselectivas para la síntesis del alilsilano **1**.

De esta forma, en el desarrollo de este trabajo se emplea un método que permite la obtención del alilsilano **1** mediante la reacción del bromuro de alilo con fenildimetilclorosilano y zinc pulverizado (Esquema 19).¹⁸



Esquema 19

Mediante esta reacción se obtiene únicamente el alilsilano **1** de una forma rápida, con un rendimiento cuantitativo y sin necesidad de purificación en columna cromatográfica, debido a la volatilidad del resto de subproductos. Además, puede ser almacenado sin necesidad de un empleo inmediato, por lo que se prepara en gran escala y previamente a la síntesis de los alcoholes derivados.

3.2. SÍNTESIS DE ALILSILIL ALCOHOLES

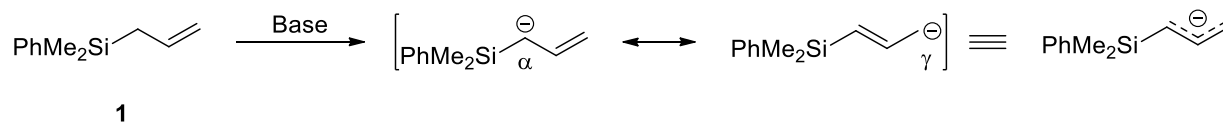
Dentro de los diversos procesos de síntesis encontrados en la bibliografía para la síntesis de alilsilil alcoholes, en este trabajo hemos optado por un método sencillo en el que partiendo de un mismo sustrato **1** se pueden obtener, en función de las condiciones empleadas, alil o vinilsilil alcoholes.

El primer paso necesario es la deprotonación del producto de partida **1** para obtener el α -sililcarbanión que va a actuar como nucleófilo y va a reaccionar con el electrófilo, en este caso, el aldehído correspondiente, para dar lugar al alcohol deseado.

Los protones en α al silicio son ácidos por dos motivos: el silicio es capaz de estabilizar carbaniones en posición α y, además, por efecto del doble enlace, la carga está deslocalizada. De esta manera, la deprotonación del alilsilano **1** se lleva a cabo con *n*-BuLi y TMEDA a 0 °C. La elección de la base, la amina y la temperatura fueron factores que se estudiaron previamente por el grupo con el fin de mejorar la eficacia de la reacción.

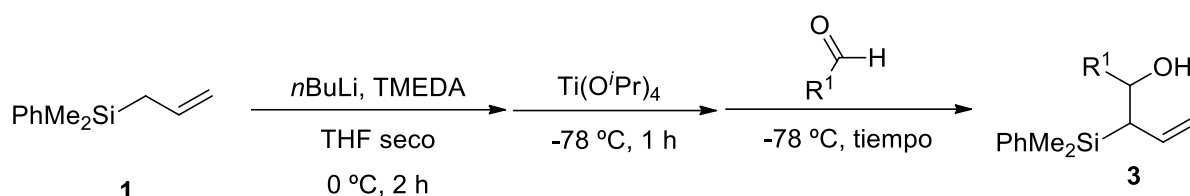
¹⁸ R. Ramesh, D. S. Reddy, *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 4093.

A pesar de ello, aparece otro problema de regioselectividad, tal y como se recoge en el esquema, pudiéndose adicionar el aldehído a través del carbono alfa (α) o el carbono gamma (γ), dando lugar a productos diferentes (Esquema 20).



Esquema 20

Para que se obtenga la formación selectiva del producto de adición en alfa, se encontró en la bibliografía que era necesario el empleo de un reactivo auxiliar como el tetraisopropóxido de titanio (Esquema 21).¹⁹



Esquema 21

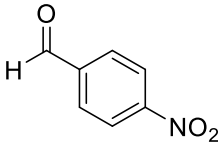
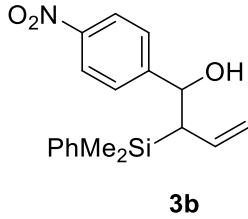
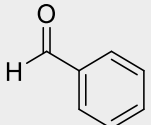
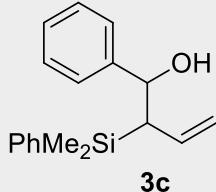
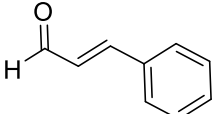
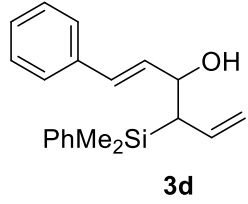
Este método ha resultado eficaz para la obtención de diferentes alilsilil alcoholes **3** de forma selectiva, tal y como se recoge en la tabla 1.

Tabla 1. Síntesis de alilsilil alcoholes **3**.

| Entrada | Aldehído | Tiempo adición aldehído | PRODUCTO | RENDIMIENTO |
|---------|------------------|-------------------------|---------------|-------------|
| 1 | (1.5 equiv.) | 40 min | 3a | 55 % |

¹⁹ L. Chabaud, Y. Landais, P. Renaud, *Org. Lett.*, **2002**, *24*, 4257-4260

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

| | | | | |
|---|---|--------|---|-------|
| 2 |  (1.2 - 0.9 equiv.) | 45 min |  3b | 30 % |
| 3 |  (1.2 - 0.9 equiv.) | 55 min |  3c | 49 % |
| 4 |  (0.9 equiv.) | 3 h |  3d | >10 % |

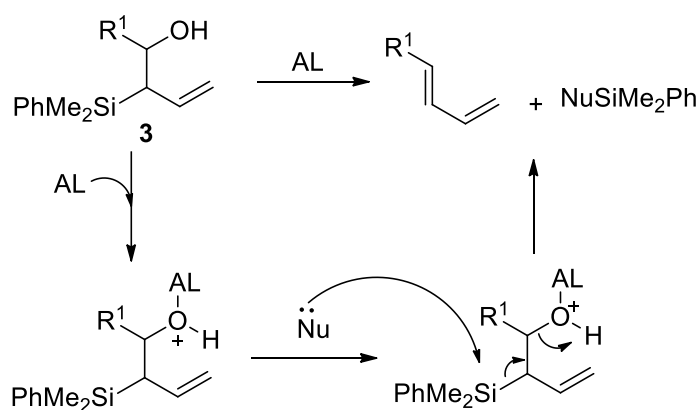
Como se ve en la tabla 1, la reacción es general, pudiendo emplearse distintos tipos de aldehídos (aldehídos alquílicos, vinílicos o arílicos). Los alcoholes deseados **3** se obtienen con rendimientos moderados, proporcionando mejores resultados los aldehídos alquílicos (entrada 1), debido a su mayor reactividad. Además, en los crudos de reacción por RMN se observó la presencia de producto de partida **1**, así como de aldehído en algunos casos. Esto parece indicar que la deprotonación es la etapa crítica de la reacción, y un aumento en el empleo de equivalentes de la base podría suponer una mejora en los rendimientos.

Cabe destacar que los alcoholes homoalílicos obtenidos se separan con facilidad mediante cromatografía en columna del producto de partida **1**, pero la separación del exceso de aldehído es más complicada en algunos casos debido a la similar polaridad de ambos compuestos.

Por otro lado, se trata de una reacción diastereoselectiva, puesto que en el espectro no se observa mezcla de diastereoisómeros, obteniéndose únicamente uno de ellos (como racemato). Sin embargo, hasta el momento no ha sido posible asignar la configuración relativa de ambos centros quirales.

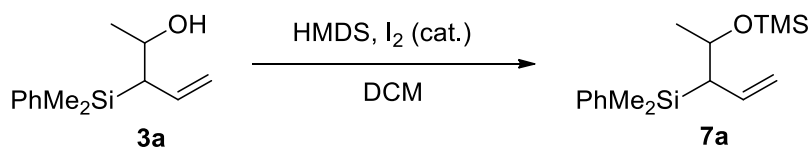
3.2.1. Preparación de éteres silícos

Los alcoholes homoalílicos sililados sintetizados son precursores de la ciclación silil-Prins. Estos alcoholes presentan en su estructura un átomo de silicio en alfa a la función hidroxilo, por lo que la eliminación de Peterson es un proceso competitivo que muchas veces prevalece frente a la ciclación de Prins. Esta reacción competitiva consiste en la reacción ácido-base del alcohol con el ácido de Lewis para dar un intermedio que evoluciona con una eliminación de tipo E2, para dar lugar a un doble enlace conjugado (Esquema 22).



Esquema 22

De forma alternativa, para estudiar el proceso de ciclación, se decidió emplear el trimetilsilil éter derivado del alcohol, con el fin de proteger el alcohol frente a la reacción de eliminación. Convertir el alcohol deseado en su derivado éter silílico **7** es una reacción sencilla, que transcurre de forma cuantitativa y sin necesidad de purificación adicional (Esquema 23).²⁰

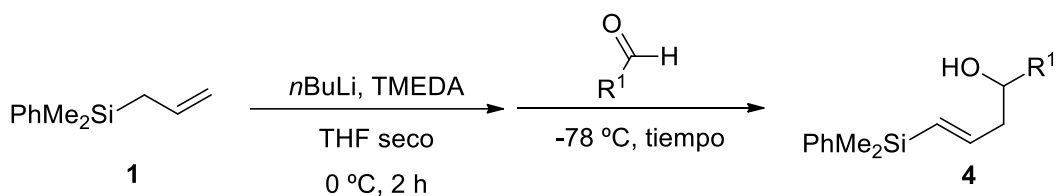


Esquema 23

²⁰ B. Karimi y B. Golshani, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 7228-7230.

3.3. SÍNTESIS DE VINILSILIL ALCOHOLES

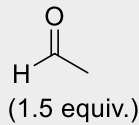
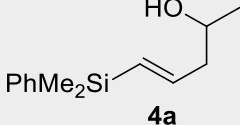
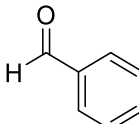
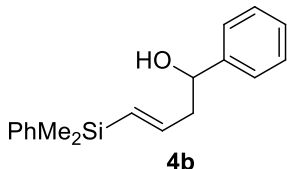
La síntesis de vinilsilil alcoholes **4** se lleva a cabo mediante la adición directa de aldehído al silil anión generado por la deprotonación del compuesto **1**. En ausencia de tetraisopropóxido de titanio, la adición gamma está favorecida sobre la adición alfa, tal y como se recoge en los resultados obtenidos (Esquema 24).

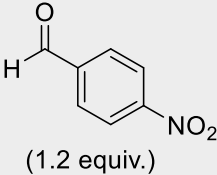
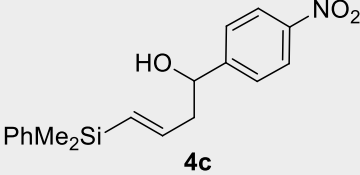


Esquema 24

Al igual que para la síntesis de alilsilil alcoholes, se han empleado aldehídos de diferente naturaleza con el fin de conocer el alcance de la reacción (Tabla 2).

Tabla 2. Síntesis de vinilsilil alcoholes **4**.

| Entrada | Aldehído | Tiempo adición aldehído | PRODUCTO | RENDIMIENTO |
|---------|---|-------------------------|---|-------------|
| 1 |  (1.5 equiv.) | 30 min |  4a | 37 % |
| 2 |  (1.2 equiv.) | 45 min |  4b | 37 % |

| | | | | |
|---|---|--------|--|------|
| 3 |  <p>(1.2 equiv.)</p> | 60 min |  <p>4c</p> | 12 % |
|---|---|--------|--|------|

Los rendimientos en la síntesis de los vinilsilil alcoholes son algo inferiores que para los alilsilil alcoholes, pues en este caso se observan crudos de reacción con aldehído, producto de partida y otros subproductos no identificados. La temperatura parece un factor crítico para evitar la formación de estos productos no deseados, pues un aumento de esta supone un empeoramiento de los crudos de reacción.

La ausencia de base suficiente o la falta de tiempo de reacción provoca que, para el caso de los aldehídos aromáticos, entradas 2 y 3, la reacción no se completa, quedando alilsilano **1** y aldehído sin reaccionar. Aunque la separación por columna cromatográfica del producto deseado **4** es posible, será fundamental continuar optimizando las condiciones de reacción para mejorar los rendimientos.

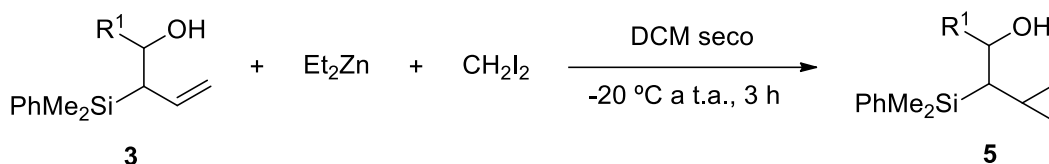
3.4. CICLOPROPANACIÓN DE ALCOHOLES HOMOALÍLICOS

La ciclopropanación de los alcoholes homoalílicos sintetizados se ha estudiado mediante la reacción de Simmons-Smith, la cual consiste en la reacción de carbenos con alquenos para dar anillos de tres átomos.

Dichos carbenos se sintetizan *in situ* mediante el empleo de diiodometano y dietilzinc. Estos reaccionan dando lugar a un carbenoide de fórmula molecular ICH_2ZnI , conocido como reactivo de Simmons-Smith, el cual se adiciona al doble enlace para formar el ciclopropano correspondiente.

3.4.1. Ciclopropanación de alilsilil alcoholes

La ciclopropanación de los alilsilil alcoholes **3** no genera nuevos centros quirales, por lo que la reacción conduce a un único producto **5** en tiempos relativamente cortos (Esquema 25).



Esquema 25

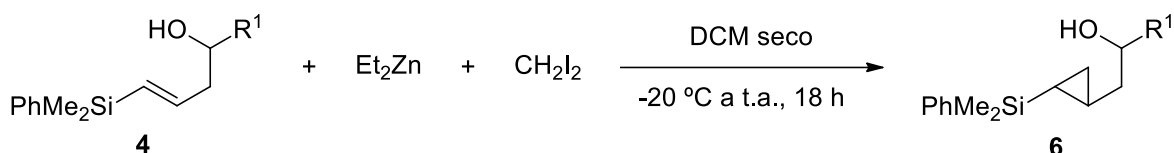
Tabla 3. Ciclopropanación de los alilsilil alcoholes **3**.

| Entrada | Alcohol 3 | Tiempo | PRODUCTO | RENDIMIENTO |
|---------|------------------|--------|---|-------------|
| 1 | 3a | 3 h | <p style="text-align: center;">5a</p> | 85 % |
| 2 | 3b | 16 h | <p style="text-align: center;">5b'</p> | 80 % |

Aunque la reacción conduce a la formación de los productos finales sin apenas impurezas, como puede observarse en la tabla superior (Tabla 3), la ciclopropanación del alilsilil alcohol **3b** no genera el producto esperado, sino un derivado que parece provenir de una reacción domino de ciclopropanación y eliminación de Peterson (entrada 2). El problema principal parece que radica en el tiempo de reacción, puesto que el análisis del espectro del crudo permite concluir que tras la ciclopropanación tiene lugar la eliminación de Peterson, favorecida por la conjugación que existe en el producto final **5b'**. Mantener la temperatura baja y reducir el tiempo de reacción podría favorecer la formación del producto deseado, puesto que, por cromatografía en placa fina, a las dos horas de reacción se podía identificar el alcohol deseado **5b**, así como el de partida, **3b**.

3.4.2. Ciclopropanación de vinilsilil alcoholes

La ciclopropanación de los vinilsilil alcoholes **4** genera dos nuevos centros quirales, lo que se traduce en la formación de mezclas de diastereoisómeros complicadas de separar en la mayoría de los casos. Por otro lado, para que la conversión del producto **4** sea completa, la reacción debe mantenerse toda la noche a temperatura ambiente, a diferencia de los alilsilil alcoholes (Esquema 26).



Esquema 26

Tabla 4. Ciclopropanación de los vinilsilil alcoholes **4**.

| Entrada | Alcohol 4 | PRODUCTO | RENDIMIENTO (d.r.) |
|---------|-----------|--|--------------------|
| 1 | 4a | <p style="text-align: center;">6a</p> | 64 % (7:3) |
| 2 | 4b | <p style="text-align: center;">6b</p> | 43 % (9:1) |

Por RMN, en el crudo de reacción, es posible calcular la proporción de estereoisómeros de la mezcla. En la región entre 0 y -0.5 ppm se identifican dos dobles tripletes de diferente intensidad correspondientes a la formación de los dos productos.

Para la ciclopropanación del alcohol **4b**, la reacción es más diastereoselectiva, formándose preferentemente el ciclopropano por una de las caras. Esto se puede justificar por el mayor

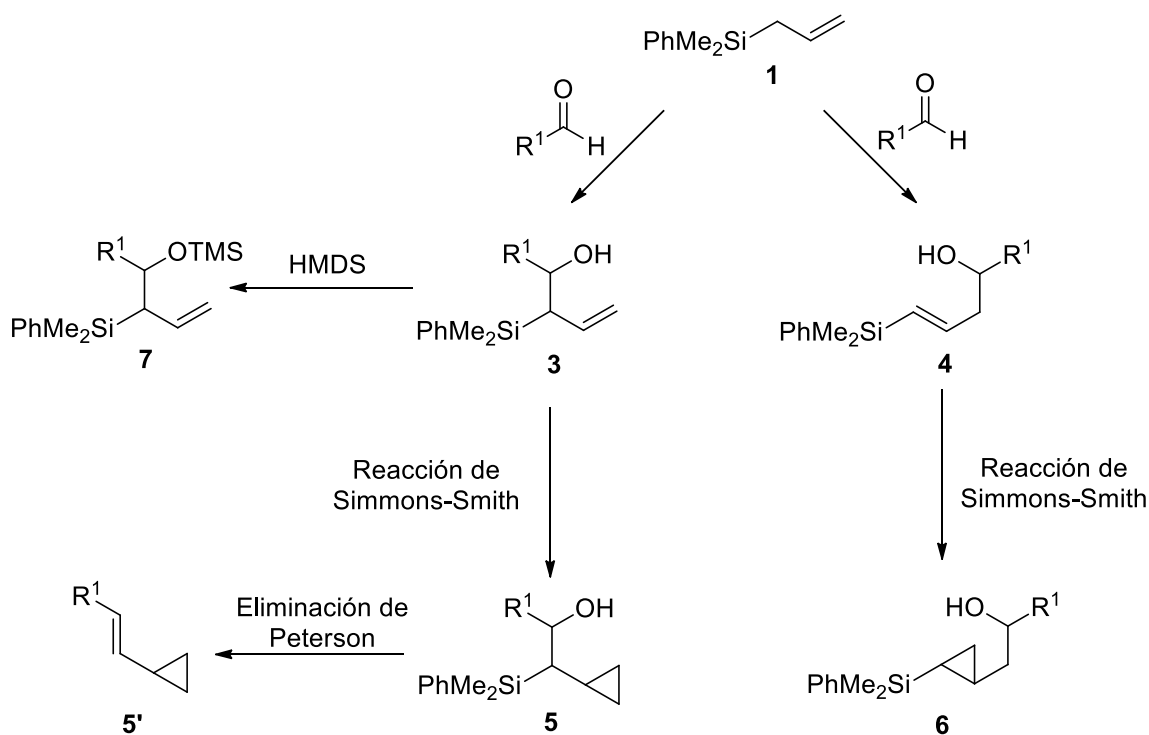
DISCUSIÓN DE RESULTADOS

impedimento estérico que ejerce el resto R¹ (fenilo). Además, es posible la separación y caracterización del diastereoisómero mayoritario para este caso.

4. CONCLUSIONES

- 1- Se ha conseguido una síntesis limpia y cuantitativa para el alilsilano de partida **1** sin necesidad de purificaciones adicionales.
- 2- Se ha logrado optimizar de forma selectiva la síntesis de alilsilil alcoholes **3** y vinilsilil alcoholes **4** desde el mismo producto de partida **1** y empleando aldehídos de diferente naturaleza.
- 3- Se han estudiado los factores críticos en la síntesis de silil alcoholes para conseguir obtener síntesis más eficientes.
- 4- Se ha conseguido mediante el empleo de la reacción de Simmons-Smith llevar a cabo la ciclopropanación en los alilsilil alcoholes **3** de forma exitosa, presentándose el problema de la eliminación de Peterson cuando se aumentan demasiado los tiempos de reacción.
- 5- Se ha logrado estudiar la diastereoselectividad de la ciclopropanación de los vinilsilil alcoholes **4** sintetizados en función del resto R^1 .

Con todo el trabajo recopilado en este informe, se puede realizar el siguiente esquema de la ruta sintética llevada a cabo (Esquema 27).



Esquema 27

5. MÉTODOS EXPERIMENTALES

5.1. MÉTODOS Y TÉCNICAS GENERALES

Los reactivos fueron obtenidos de distintas casas comerciales y se emplearon sin purificación adicional, excepto en los casos en los que se indique lo contrario.

Los disolventes, de pureza analítica, fueron adquiridos en casas comerciales y utilizados sin purificación adicional. En cuanto a los disolventes orgánicos secos, tetrahidrofurano y diclorometano se secaron mediante tamices moleculares preactivados (pellets de 3Å, 1/16 in 1-2 mm Ø).

Todos los experimentos fueron llevados a cabo en material de vidrio secado en estufa previamente, en atmósfera de nitrógeno y usando técnicas estándar con jeringas, excepto donde se indique lo contrario.

Los rendimientos presentados a lo largo del trabajo, hacen referencia a los compuestos obtenidos después de purificación y espectroscópicamente puros, menos en aquellos en los que se indica lo contrario.

5.1.1. Cromatografía en placa fina

Para esta técnica en la que se analizan muestras de producto se han usado placas de aluminio que presentan una capa de gel de sílice de 0,20mm (silica gel 60). El revelado de las mismas se hizo bajo lámpara de UV (254/354 nm) y con una disolución de anisaldehído.

5.1.2. Cromatografía flash en columna

En las etapas de separación o purificación de compuestos mediante cromatografía en columna se ha empleado gel de sílice 60 (230-400 mesh ASTM). Como eluyentes se han usado distintas mezclas de hexano y acetato de etilo en proporciones adecuadas según el caso.

5.1.3. Resonancia magnética nuclear (RMN)

Los espectros de RMN se obtuvieron con espectrómetros Varian 400MHz y 500MHz que se encuentran en el Laboratorio de Técnicas Instrumentales de la Universidad de Valladolid.

Los disolventes deuterados (CDCl_3) se adquirieron comercialmente y se almacenaron de manera adecuada.

Los desplazamientos químicos se han medido en ppm y redondeado a la centésima para el ^1H y a la décima para el ^{13}C .

Las constantes de acoplamiento spin-spin (J) en RMN de ^1H , se obtuvieron en Hz, redondeando a la décima. La multiplicidad de los picos se indica como s (singlete), d (doblete), t (tripleto), q (cuartete), m (multiplete) y br (señal ancha).

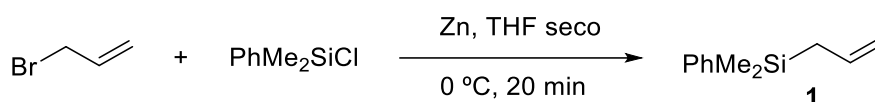
Los tipos de carbono, la asignación de su estructura y la atribución de picos se determinaron con experimentos de correlación bidimensional, HSQC y COSY.

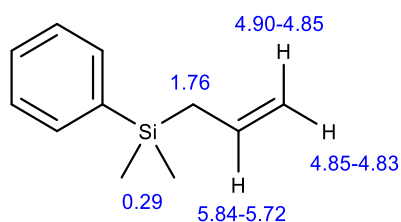
El análisis de los espectros de RMN se realizó con el software MestReNova 12.0 (www.mestrelab.com).

5.2. SÍNTESIS DEL ALILSILANO

Se añaden 2.353 g de Zn en un matraz, se hace vacío y se pone bajo atmosfera de nitrógeno. A continuación, se añaden 25 mL de THF seco y se pone en un baño de hielo a 0 °C. Se añaden 3.09 mL (36 mmol) de bromuro de alilo y a continuación, gota a gota, se añaden 3.02 mL (24 mmol) de fenildimetilclorosilano y se deja reaccionar durante 20 minutos con agitación vigorosa y constante. Se hidroliza con una disolución de cloruro amónico saturado.

Se extrae la disolución tres veces con éter dietílico, se lava la fase orgánica con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se elimina el agua residual con sulfato de magnesio anhidro. Finalmente, se filtra la fase orgánica y se elimina el disolvente mediante destilación en rotavapor. El producto obtenido no necesita purificación adicional en columna de cromatografía.



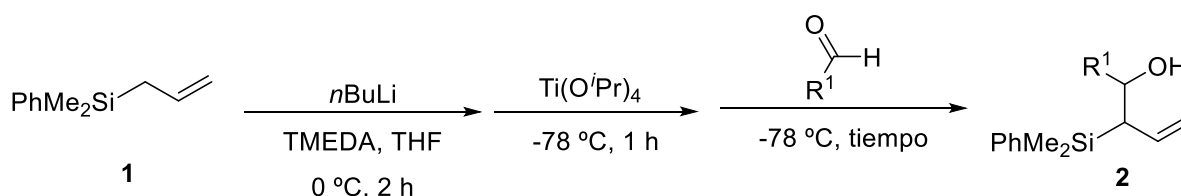
Compuesto 1: 3-(Fenildimetilsilil)prop-1-eno ²¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.55 – 7.49, (m, 2H, Ar-H), 7.37 – 7.33 (m, 3H, Ar-H), 5.84 – 5.72 (m, 1H, CH=), 4.90 – 4.85 (m, 1H, =CHH), 4.85 – 4.83 (m, 1H, =CHH), 1.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, CH₂), 0.29 (s, 6H, (CH₃)₂-Si).

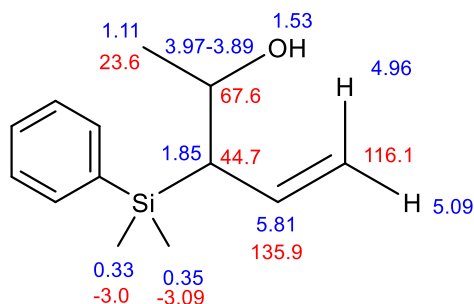
5.3. SÍNTESIS DE ALILSILIL ALCOHOLES

Se pesan 500 mg del alilsilano **1** (2.84 mmol) en un matraz al que, bajo atmósfera de nitrógeno, se añade THF seco (5 mL, 0,57 M), *n*-BuLi (4.26 mmol) y TMEDA (4.69 mmol) a 0 °C, manteniendo la agitación a dicha temperatura durante 2 horas. Transcurrido el tiempo indicado, se baja la temperatura a -78 °C y se añade tetraisopropóxido de titanio (2,84 mmol), manteniendo la agitación a esa temperatura durante 1 hora. A continuación, se añade el aldehído necesario en cada caso (2.55 mmol) y se deja reaccionar manteniendo la temperatura a -78 °C y la agitación constante.

Se hidroliza con una disolución de cloruro amónico saturada, se extrae tres veces con éter dietílico, se lava la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca con sulfato magnésico anhidro y se filtra. Posteriormente se elimina el disolvente por destilación mediante rotavapor. El producto obtenido **3** se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato 10:1), obteniéndose en todos los casos aceites amarillos.

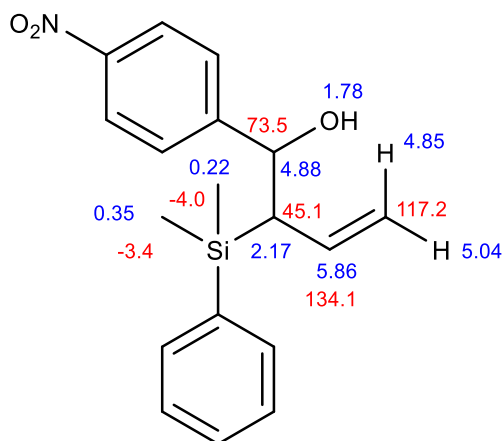


²¹ R. Ramesh, D. S. Reddy, *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 4093.

Compuesto 3a: 3-(dimetil(fenil)silil)pent-4-en-2-ol.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.56 – 7.50 (m, 2H, Ar-H), 7.40 – 7.33 (m, 3H, Ar-H), 5.81 (dt, J = 17.0, 10.4 Hz, 1H, HC=), 5.09 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H, =CHH), 4.96 (dd, J = 17.0, 2.4 Hz, 1H, =CHH), 3.97 – 3.89 (m, 1H, HC-OH), 1.85 (dd, J = 10.4, 6.2 Hz, 1H, CH), 1.53 (br s, 1H, OH), 1.11 (d, J = 6.2 Hz, 3H, CH_3), 0.35 (s, 3H, Si- CH_3), 0.33 (s, 3H, Si- CH_3).

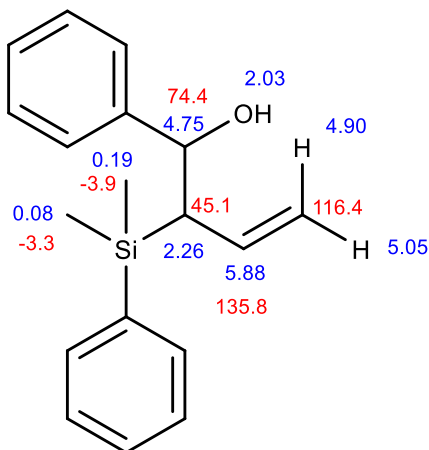
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 138.0 (C), 135.9 (=CH), 134.1 (CH), 129.2 (CH), 127.9 (CH), 116.1 (=CH₂), 67.6 (HC-OH), 44.7 (CH), 23.6 (CH_3), -3.0 (Si- CH_3), -3.8 (Si- CH_3).

Compuesto 3b: 2-(dimetil(fenil)silil)-1-(4-nitrofenil)but-3-en-1-ol

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 8.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Ar-H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Ar-H), 7.38 – 7.29 (m, 5H, Ar-H), 5.86 (dt, J = 17.1, 10.2 Hz, 1H, HC=), 5.04 (dd, J = 10.2, 1.7 Hz, 1H, =CHH), 4.88 (dd, J = 5.6, 3.0 Hz, 1H, HC-OH), 4.85 (dd, J = 17.1, 1.7 Hz, 1H, =CHH), 2.17 (dd, J = 10.2, 5.6 Hz, 1H, CH), 1.78 (br d, 1H, OH), 0.35 (s, 3H, Si- CH_3), 0.22 (s, 3H, Si- CH_3).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 151.4 (C), 147.2 (C), 136.9 (C), 134.1 (HC=), 133.2 (CH), 129.4 (CH), 128.0 (CH), 127.2 (CH), 123.5 (CH), 117.2 (=CH₂), 73.5 (HC-OH), 45.1 (CH), -3.4 (Si-CH₃), -4.0 (Si-CH₃).

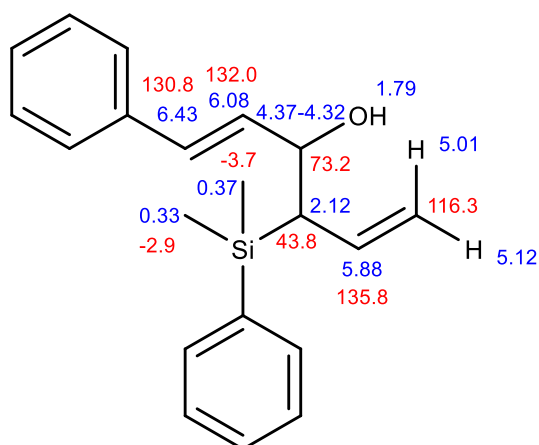
Compuesto 3c: 2-(dimetil(fenil)silil)-1-fenilbut-3-en-1-ol



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.48 – 7.42 (m, 2H, Ar-H), 7.37 – 7.31 (m, 3H, Ar-H), 7.29 – 7.25 (m, 2H, Ar-H), 7.24 – 7.20 (m, 3H, Ar-H), 5.88 (dt, $J = 17.2, 10.4$ Hz, 1H, HC=), 5.05 (dd, $J = 10.4, 1.8$ Hz, 1H, =CHH), 4.90 (dd, $J = 17.2, 1.8$ Hz, 1H, =CHH), 4.75 (dd, $J = 6.9, 2.7$ Hz, 1H, HC-OH), 2.26 (dd, $J = 10.4, 6.9$ Hz, 1H, HC), 2.03 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, OH), 0.19 (s, 3H, Si-CH₃), 0.08 (s, 3H, Si-CH₃).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 143.8 (C), 137.5 (C), 135.8 (=CH), 134.3 (CH), 129.2 (CH), 128.3 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 126.8 (CH), 116.4 (=CH₂), 74.4 (HC-OH), 45.1 (CH), -3.3 (Si-CH₃), -3.9 (Si-CH₃).

Compuesto 3d: (*E*)-4-(dimetil(fenil)silil)-1-fenilhexa-1,5-dien-3-ol



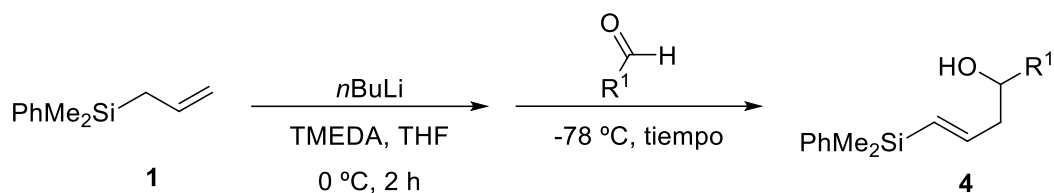
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.53 – 7.49 (m, 2H, Ar-H), 7.36 – 7.30 (m, 3H, Ar-H), 7.30 – 7.24 (m, 2H, Ar-H), 7.24 – 7.18 (m, 3H, Ar-H), 6.43 (d, J = 15.9 Hz, 1H, HC=), 6.08 (dd, J = 15.9, 7.7 Hz, 1H, =CH), 5.88 (dt, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H, HC=CH₂), 5.12 (dd, J = 10.3, 1.8 Hz, 1H, =CHH), 5.01 (dd, J = 16.9, 1.8 Hz, 1H, =CHH), 4.37 – 4.32 (m, 1H, HC-OH), 2.12 (dd, J = 10.3, 6.9 Hz, 1H, CH), 1.79 (d, J = 2.7 Hz, 1H, OH), 0.37 (s, 3H, Si-CH₃), 0.33 (s, 3H, Si-CH₃).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 137.8 (C), 136.8 (C), 135.8 (CH=CH₂), 134.3 (CH), 132.0 (=CH), 130.8 (HC=), 129.2 (CH), 128.6 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 126.7 (CH), 116.3 (=CH₂), 73.2 (HC-OH), 43.8 (CH), -2.9 (Si-CH₃), -3.7 (Si-CH₃).

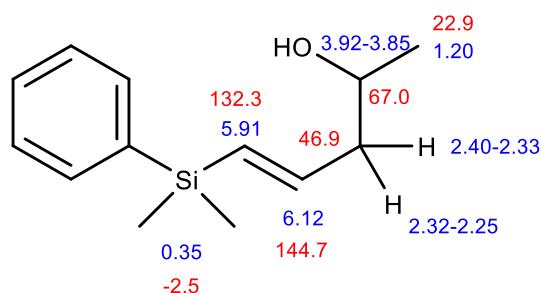
5.4. SÍNTESIS DE VINILSILIL ALCOHOLES

Se pesan 500 mg de alilsilano **1** (2.84 mmol) en un matraz al que, bajo atmósfera de nitrógeno, se añade THF seco (5 mL, 0.57 M), *n*-BuLi (4.26 mmol) y TMEDA (4.69 mmol) a 0 °C, manteniendo la agitación a dicha temperatura durante 2 horas. Se enfría la disolución y se añade el aldehído necesario en cada caso (2.55 mmol), manteniendo la agitación hasta completar la reacción a -78 °C.

Se hidroliza con una disolución de cloruro amónico saturada, se extrae tres veces con éter dietílico, se lava la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca con sulfato magnésico anhidro y se filtra. Posteriormente se elimina el disolvente por destilación mediante rotavapor. El producto obtenido **4** se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato 10:1 o hexano-acetato 8:1), obteniéndose en todos los casos aceites amarillos.



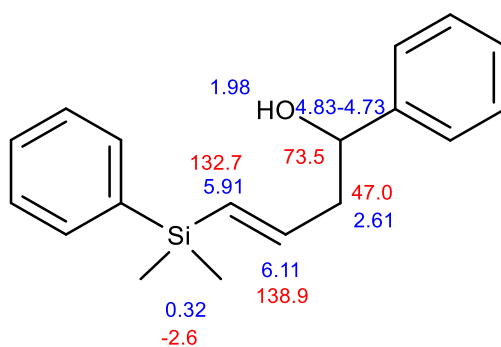
Compuesto 4a: (*E*)-5-(dimetil(fenil)silil)pent-4-en-2-ol



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.55 – 7.50 (m, 2H, Ar-*H*), 7.37 – 7.33 (m, 3H, Ar-*H*), 6.12 (dt, J = 18.6, 6.6 Hz, 1H, =*CH*), 5.91 (dt, J = 18.6, 1.2 Hz, 1H, *HC*=), 3.92 – 3.85 (m, 1H, *HC*-OH), 2.40 – 2.33 (m, 1H, *CHH*), 2.32 – 2.25 (m, 1H, *CHH*), 1.20 (d, J = 6.1 Hz, 3H, CH_3), 0.35 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-Si}$).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 144.7 (=CH), 138.9 (C), 133.9 (CH), 132.3 (HC=), 129.1 (CH), 127.9 (CH), 67.0 (HC-OH), 46.9 (CH_2), 22.9 (CH_3), -2.5 ($(\text{CH}_3)_2\text{-Si}$).

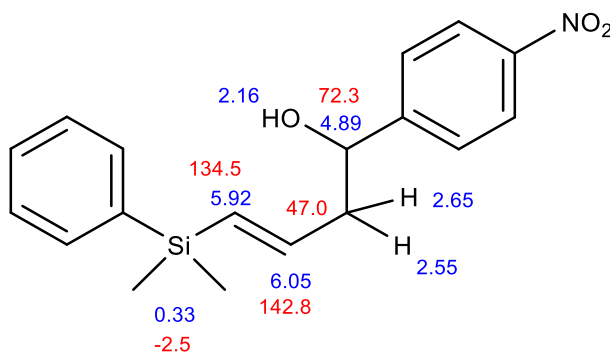
Compuesto 4b: (*E*)-4-(dimetil(fenil)silil)-1-fenilbut-3-en-1-ol



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.52 – 7.42 (m, 3H, Ar-*H*), 7.40 – 7.31 (m, 7H, Ar-*H*), 6.11 (dt, J = 18.8, 6.8 Hz, 1H, =*CH*), 5.91 (dt, J = 18.8, 1.0 Hz, 1H, *HC*=), 4.83 – 4.73 (m, 1H, *HC*-OH), 2.61 (t, J = 6.7 Hz, 2H, CH_2), 1.98 (s, 1H, OH), 0.32 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-Si}$).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 144.4 (=CH), 144.0 (C), 138.9 (C), 133.9 (CH), 132.7 (HC=), 129.1 (CH), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 126.0 (CH), 73.5 (HC-OH), 47.0 (CH_2), -2.6 ($(\text{CH}_3)_2\text{-Si}$).

Compuesto 4c: (*E*)-4-(dimetil(fenil)silil)-1-(4-nitrofenil)but-3-en-1-ol



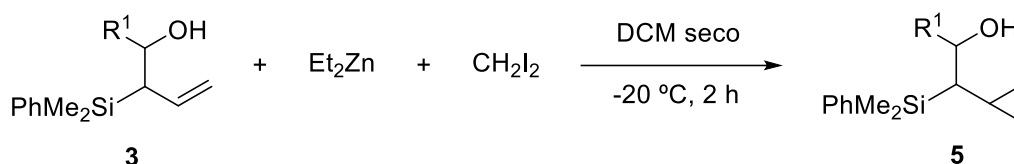
^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Ar-H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Ar-H), 7.47 – 7.44 (m, 2H, Ar-H), 7.39 – 7.31 (m, 3H, Ar-H), 6.05 (dt, J = 18.6, 7.1, 6.3 Hz, 1H, =CH), 5.92 (dt, J = 18.6, 1.0 Hz, 1H, HC=), 4.94 – 4.84 (m, 1H, HC-OH), 2.69 – 2.60 (m, 1H, CHH), 2.60 – 2.50 (m, 1H, CHH), 2.16 (br s, 1H, OH), 0.33 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-Si}$)

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 151.2 (C), 147.4 (C), 142.8 (=CH), 138.4 (C), 134.5 (HC=), 133.9 (CH), 129.3 (CH), 127.9 (CH), 126.7 (CH), 123.8 (CH), 72.3 (HC-OH), 47.0 (CH_2), -2.5 ($(\text{CH}_3)_2\text{-Si}$).

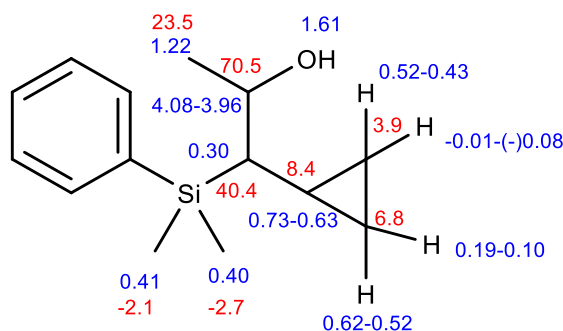
5.5. CICLOPROPANACIÓN DE ALILSILIL ALCOHOLES

Se añaden 537 mg del alilsilil alcohol (2,43 mmol) en un matraz al que, bajo atmósfera de nitrógeno, se añade DCM seco (15 mL, 0,1 M). Se coloca el matraz en un baño a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y se añade, gota a gota, 0,69 mL de diiodometano (8,53 mmol). Se deja reaccionar 10 minutos manteniendo la agitación y la temperatura. A continuación, se añaden Et_2Zn (8,53 mmol). La reacción se deja toda la noche.

Se hidroliza con una disolución saturada de cloruro amónico, se extrae tres veces con diclorometano, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de cloruro sódico, se seca con sulfato magnésico anhidro y se filtra. Posteriormente se elimina el disolvente por destilación mediante rotavapor. El producto obtenido, **4**, se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato 10:1).



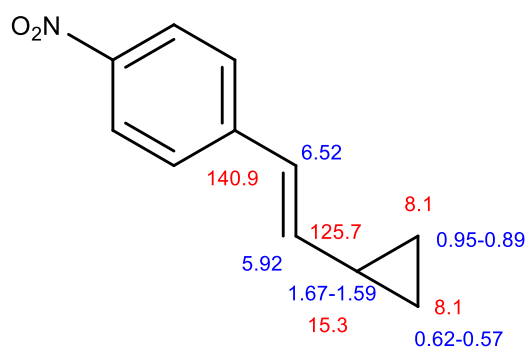
Compuesto 5a: 1-ciclopropil-1-(dimetil(fenil)silil)propan-2-ol



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.59 – 7.53 (m, 2H, Ar-H), 7.37 – 7.31 (m, 3H, Ar-H), 4.08 – 3.96 (m, 1H, HC-OH), 1.61 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, OH), 1.22 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3), 0.73 – 0.63 (m, 1H, CH), 0.62 – 0.52 (m, 1H, CHH), 0.52 – 0.43 (m, 1H, HHC), 0.41 (s, 3H, Si- CH_3), 0.40 (s, 3H, Si- CH_3), 0.30 (dd, $J = 11.6, 5.2$ Hz, 1H, Si-CH), 0.19 – 0.10 (m, 1H, CHH), -0.01 – (-)0.08 (m, 1H, HHC).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 139.5 (C), 134.1 (CH), 129.0 (CH), 127.9 (CH), 70.5 (HC-OH), 40.4 (Si-CH), 23.5 (CH_3), 8.4 (CH), 6.8 (CH_2), 3.9 (CH_2), -2.1 (Si- CH_3), -2.7 (Si- CH_3).

Compuesto 5b': (*E*)-1-(2-ciclopropilvinil)-4-nitrobencono



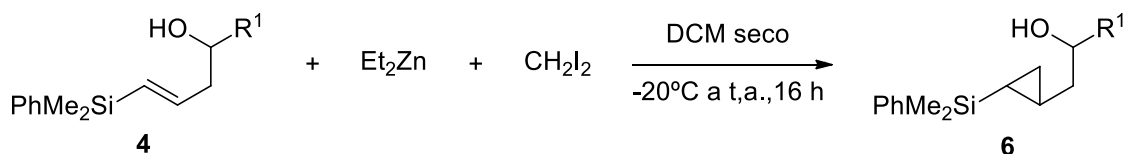
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ar-H), 7.39 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ar-H), 6.52 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, HC=), 5.92 (dd, $J = 15.5, 9.0$, 1H, =CH), 1.67 – 1.59 (m, 1H, CH), 0.95 – 0.89 (m, 2H, CH_2), 0.62 – 0.57 (m, 2H, CH_2).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 145.9 (C), 144.5 (C), 140.9 (HC=), 125.9 (CH), 125.7 (=CH), 124.2 (CH), 15.3 (CH), 8.1 (CH_2).

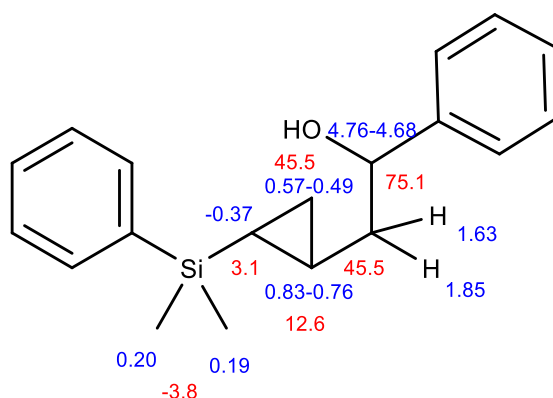
5.6. CICLOPROPANACIÓN DE VINILSILIL ALCOHOLES

Se añaden 537 mg del vinilsilil alcohol (2.43 mmol) en un matraz al que, bajo atmósfera de nitrógeno, se añade DCM seco (15 mL, 0.1 M). Se coloca el matraz en un baño a -78 °C y se añade, gota a gota, 0.69 mL de diiodometano (8.53 mmol). Se deja reaccionar 10 minutos manteniendo la agitación y la temperatura. A continuación, se añaden Et_2Zn (8.53 mmol). La reacción se deja toda la noche.

Se hidroliza con una disolución saturada de cloruro amónico, se extrae tres veces con diclorometano, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de cloruro sódico, se seca con sulfato magnésico anhidro y se filtra. Posteriormente se elimina el disolvente por destilación mediante rotavapor. El producto obtenido, **5**, se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato 10:1).



Compuesto 6b: 2-(2-(dimetil(fenil)silil)ciclopropil)-1-feniletan-1-ol



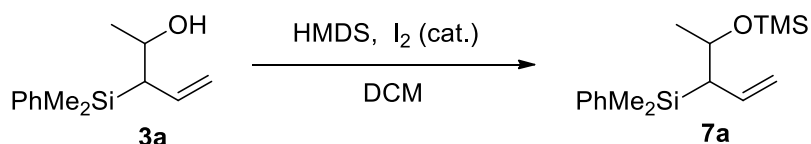
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.59 – 7.53 (m, 2H, Ar-H), 7.39 – 7.35 (m, 3H, Ar-H), 7.35 – 7.31 (m, 4H, Ar-H), 7.29 – 7.25 (m, 1H, Ar-H), 4.76 – 4.68 (m, 1H, HC-OH), 1.97 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, OH), 1.85 (ddd, $J = 14.1, 8.2, 6.5$ Hz, 1H, CHH), 1.63 (ddd, $J = 14.1, 7.0, 4.6$ Hz, 1H, CHH), 0.83 – 0.76 (m, 1H, CH), 0.57 – 0.49 (m, 1H, CH_2), 0.20 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Si}$), 0.19 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Si}$), -0.37 (dt, $J = 9.7, 6.7$ Hz, 1H, HC-Si).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 144.8 (C), 139.3 (C), 133.8 (CH), 129.1 (CH), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.5 (CH), 125.9 (CH), 75.1 (HC-OH), 45.5 (CH_2), 12.6 (CH), 9.4 (CH_2), 3.1 (Si-CH), -3.8 (Si-(CH_3)₂).

5.7. PROTECCIÓN DEL GRUPO HIDROXILO CON OCTADECILTRIMETOXISILANO

Se añaden 554 mg de alilsilil alcohol (2.51 mmoles) en un matraz al que, bajo atmósfera de nitrógeno, se añade DCM seco (4.2 mL, 0,5 M). A continuación, se añaden 0.421 mL (2.01 mmoles) de HMDS y 5 mg (0.04 mmoles) de I_2 previamente disueltos en una pequeña porción de DCM seco. Se deja reaccionar 10 minutos. A continuación, se añade una disolución de tiosulfato sódico en exceso y se deja reaccionar durante media hora.

Se extrae tres veces con diclorometano, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de cloruro sódico, se seca la fase orgánica con sulfato de magnesio y se filtra. Posteriormente se elimina el disolvente con rotavapor.



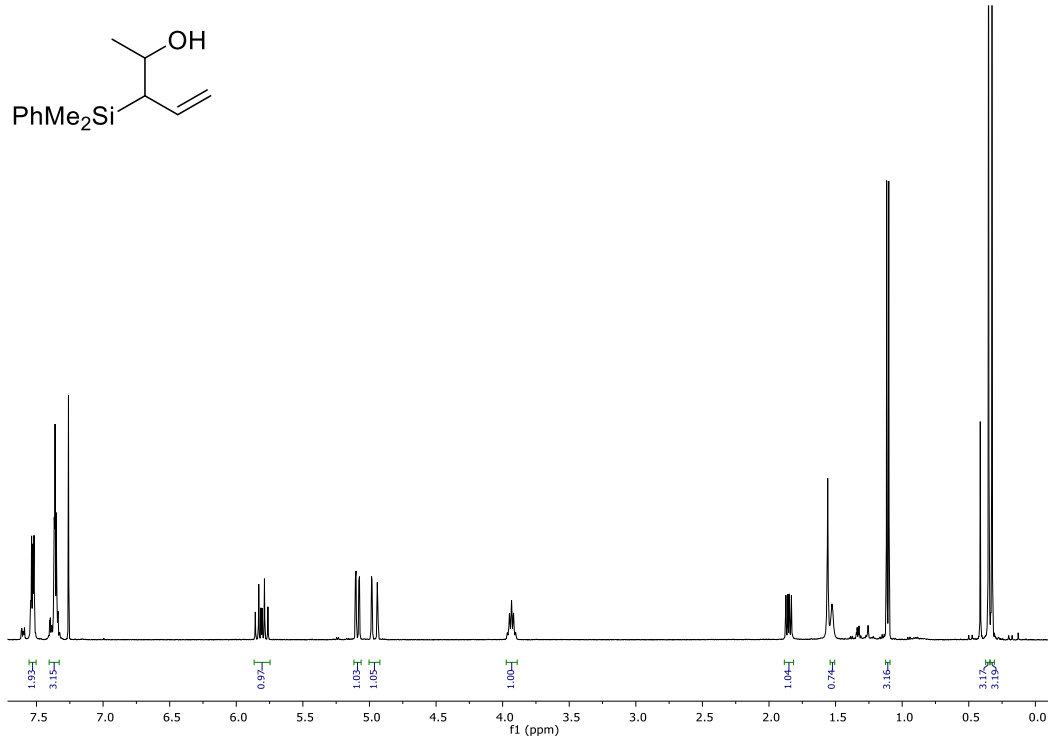
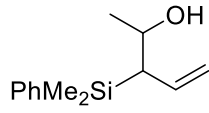
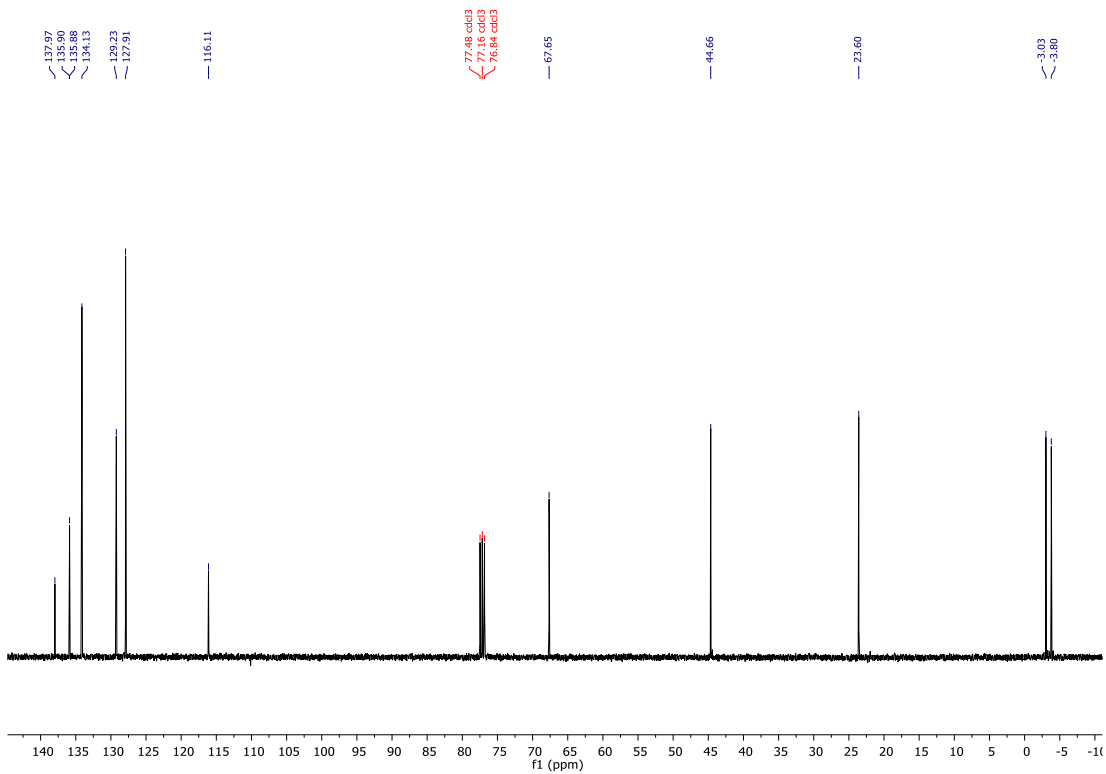
6. BIBLIOGRAFÍA

- 1) E. W. Colvin, *Chem. Soc. Rev.* **1978**, 7, 15-64.
- 2) I. Fleming, *Chem. Soc. Rev.* **1981**, 10, 83-111.
- 3) H. Sakurai, *Synlett*, **1989**, 1-8.
- 4) J. S. Panek, in *Comprehensive Organic Synthesis* (Ed.: Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, 579.
- 5) T. H. Chan, I. Fleming, *Synthesis*, **1979**, 761-786.
- 6) J. S. Panek *Silicon Stabilization*, *Comprehensive Organic Synthesis* B. M. Trost and I. Fleming, Pergamon, New York, **1991**, 1, 579.
- 7) Por ejemplo: a) G. Délérís, J. Dunogués, R. Calas, *J. Organomet. Chem.*, **1975**, 93, 43; b) R. Calas, J. Dunogués, C. Biran, F. Piscioti et B. Arreguy, *ibid.*, **1975**, 85, 149; J. Dunogués, R. Calas et N. Ardoin, *ibid.*, **1972**, 43, 127; J. P. Pillot, G. Deleris, J. Dunogués et R. Calas, *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 3397; M. Laguerre, J. Dunogués et R. Calas, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 831.
- 8) T. H. Chan et I. Fleming, *Synthesis*, **1979**, 761; E. Calvin, *Silicon in Organic Synthesis*, *Butteworths Monographs in Chemistry Engineer & Butteworths*, London, **1981**.
- 9) R. Corriu, J. Massé et D. Samate, *J. Organomet. Chem.*, **1975**, 93, 71; R.J.P. Corriu, G. F. Lanneau, D. Leclercq et D. Samaté, *ibid.*, **1978**, 144, 155.
- 10) D. Ayalon-Chass, E. Ehlinger et P. Magnus, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1977**, 772; E. Ehlinger et P. Magnus, *ibid.*, **1979**, 421; *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 11; *J. Amer. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 5004.
- 11) P. W. K. Lau et T. H. Chan, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 2383.
- 12) H. J. Prins, *Chem. Weekbl.* **1919**, 16, 1072, 1510.
- 13) R. W. Alder, J. N. Harvey, M. T. Oakley, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4960-4961.
- 14) Q. Su. J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 2425-2430.
- 15) J. Kjellgren, K. J. Szabó, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1123.
- 16) B. A. Loy, A. B. Lesser, D. Staveness, K. L. Billingsley, L. Cegelski, P. A. Wender, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 3678.
- 17) G. E. Keck, M. B. Kraft, A. P. Truong, W. Li, C. C. Sánchez, N. Keddi, N.E. Lewin, P. M. Blumberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6660.
- 18) R. Ramesh, D. S. Reddy, *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, 12, 4093.
- 19) L. Chabaud, Y. Landais, P. Renaud, *Org. Lett.*, **2002**, 24, 4257-4260.

- 20) B. Karimi y B. Golshani, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 7228-7230
- 21) R. Ramesh, D. S. Reddy, *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 4093.

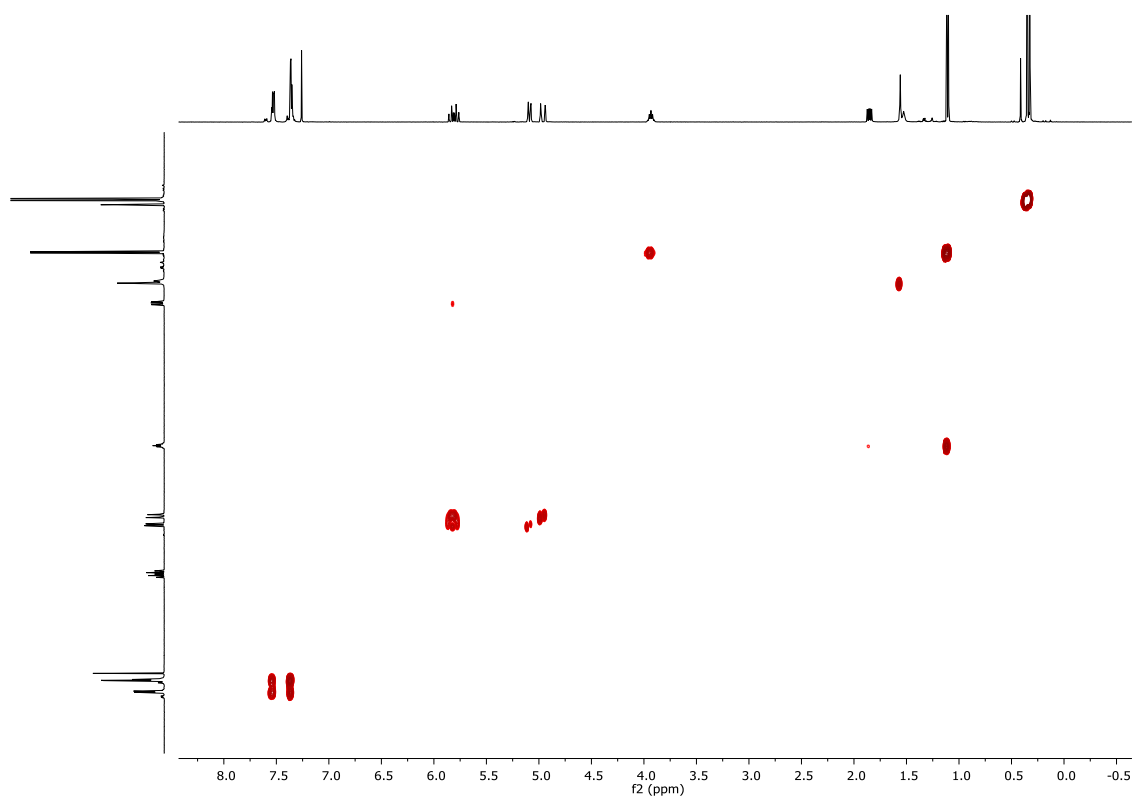
ANEXO I: CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA

Compuesto 3a:

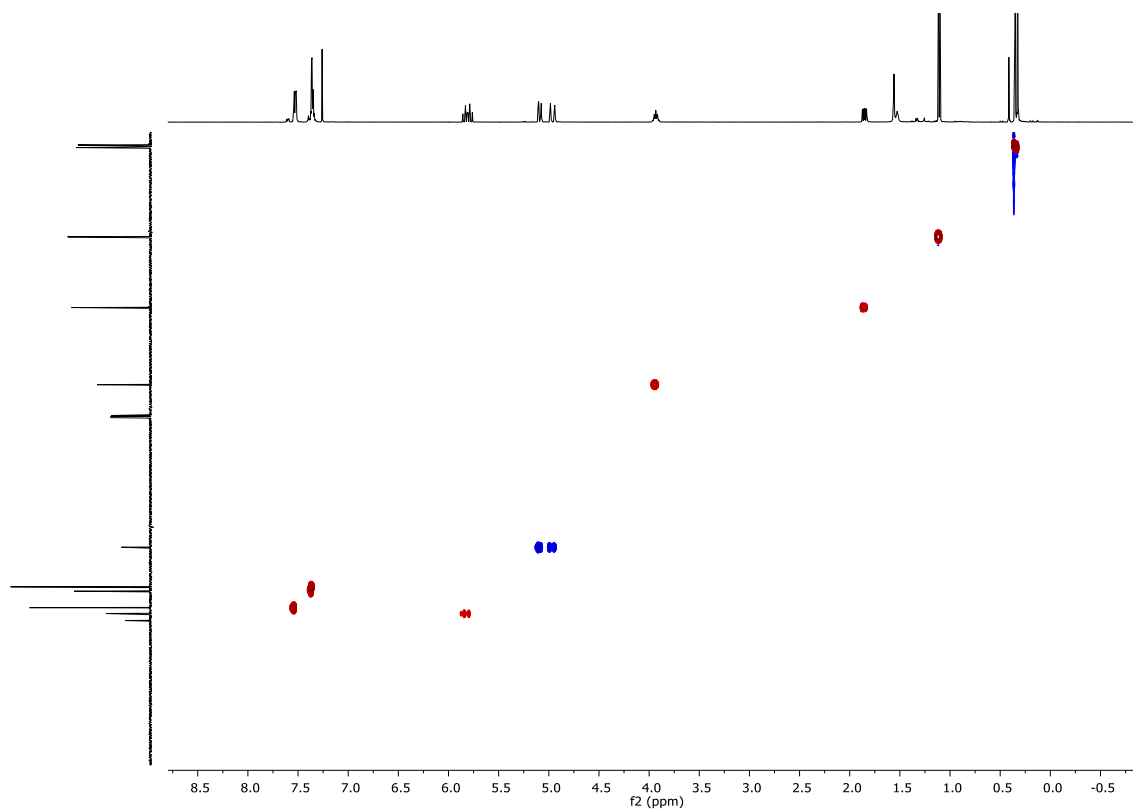
 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)

ANEXO I: CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA

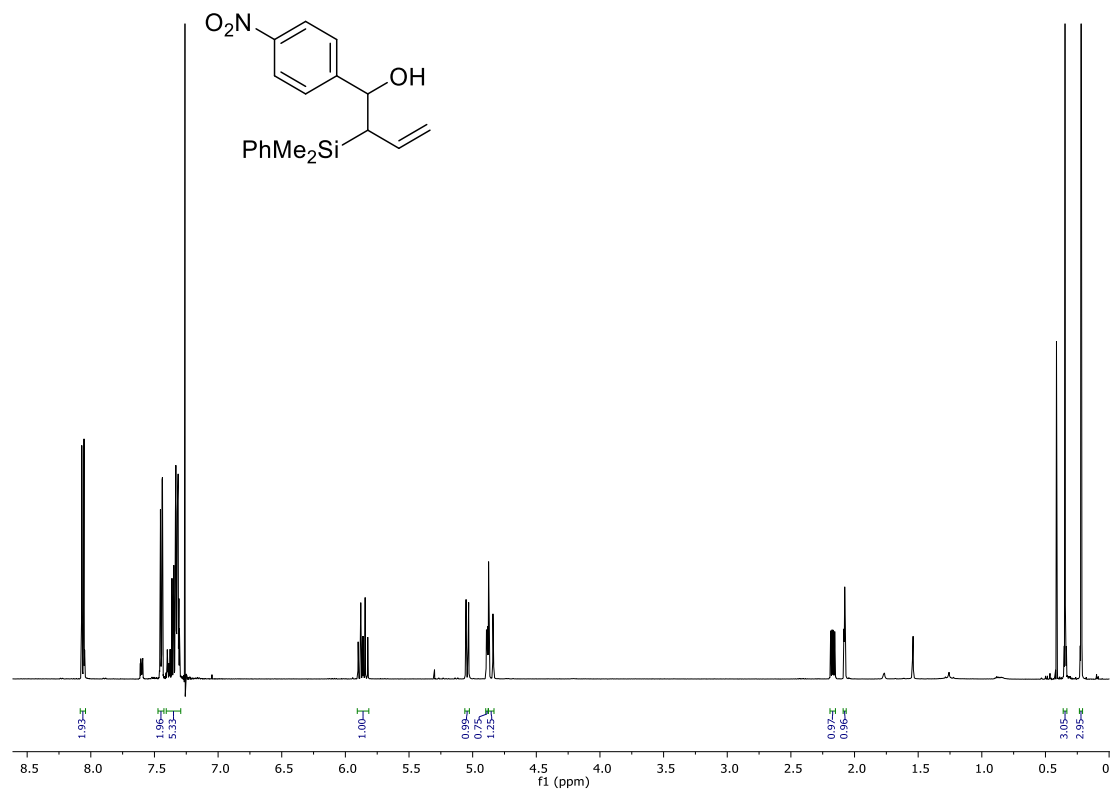
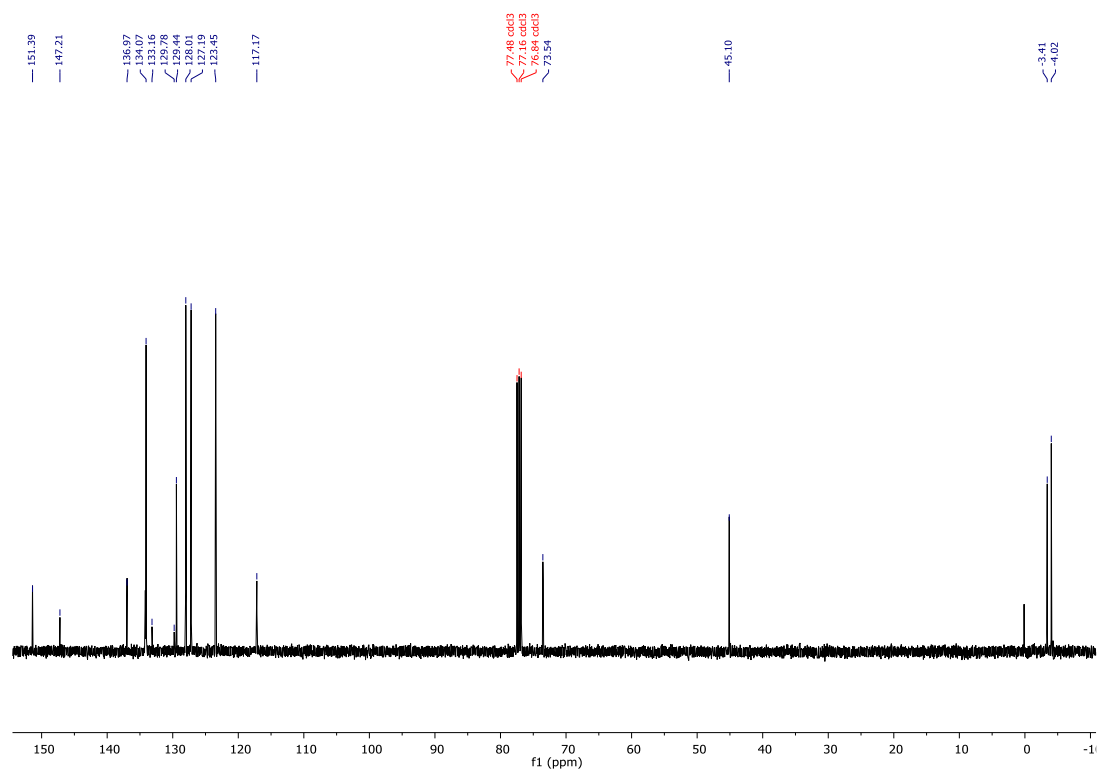
COSY



HSQC



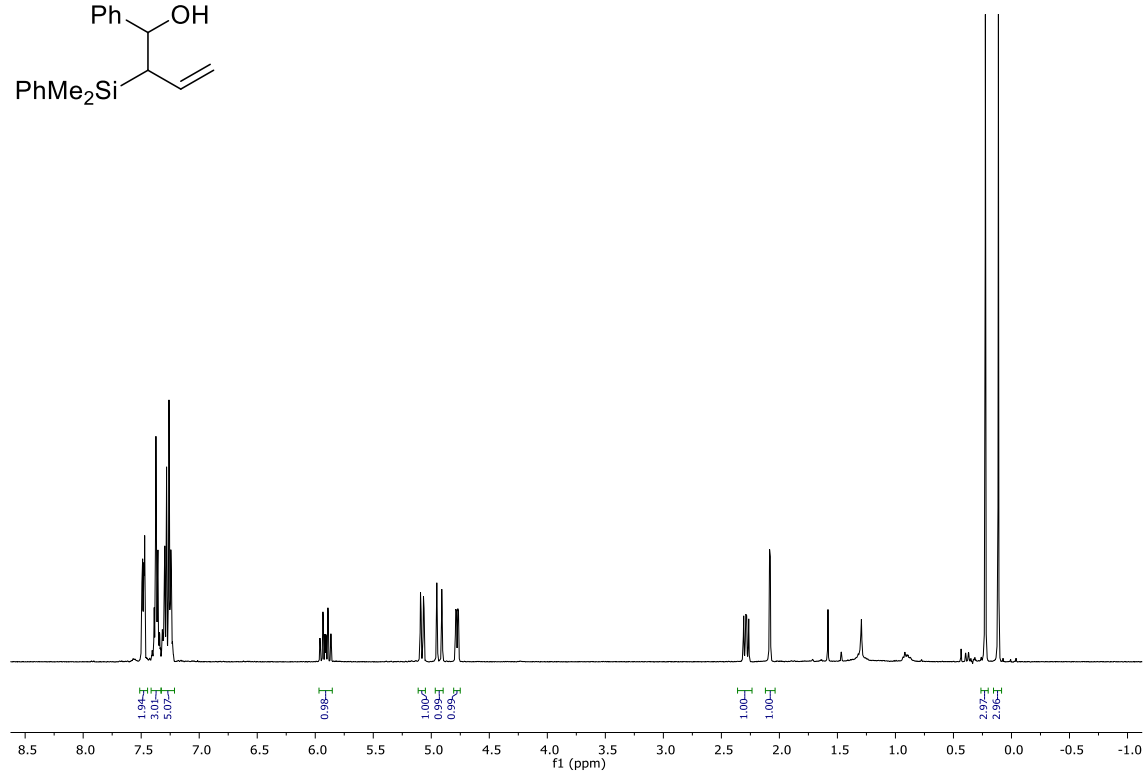
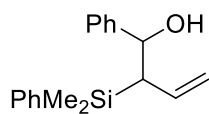
Compuesto 3b:

 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)

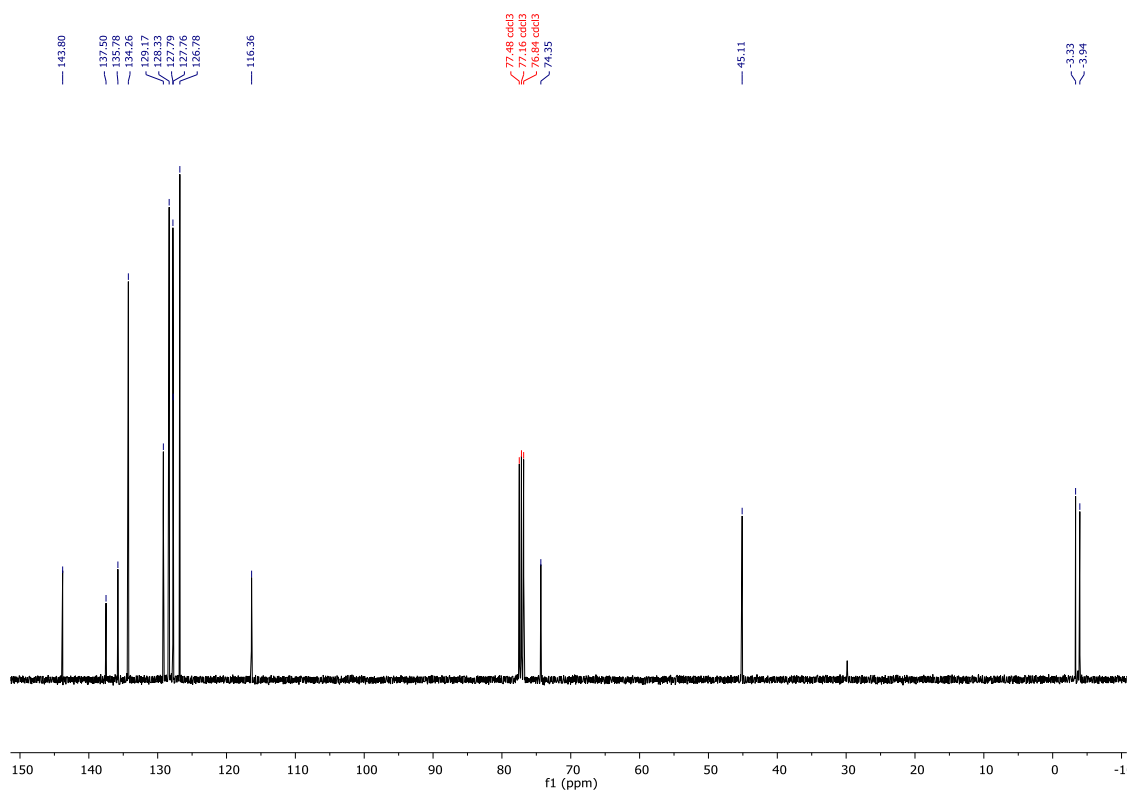
ANEXO I: CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA

Compuesto 3c:

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)

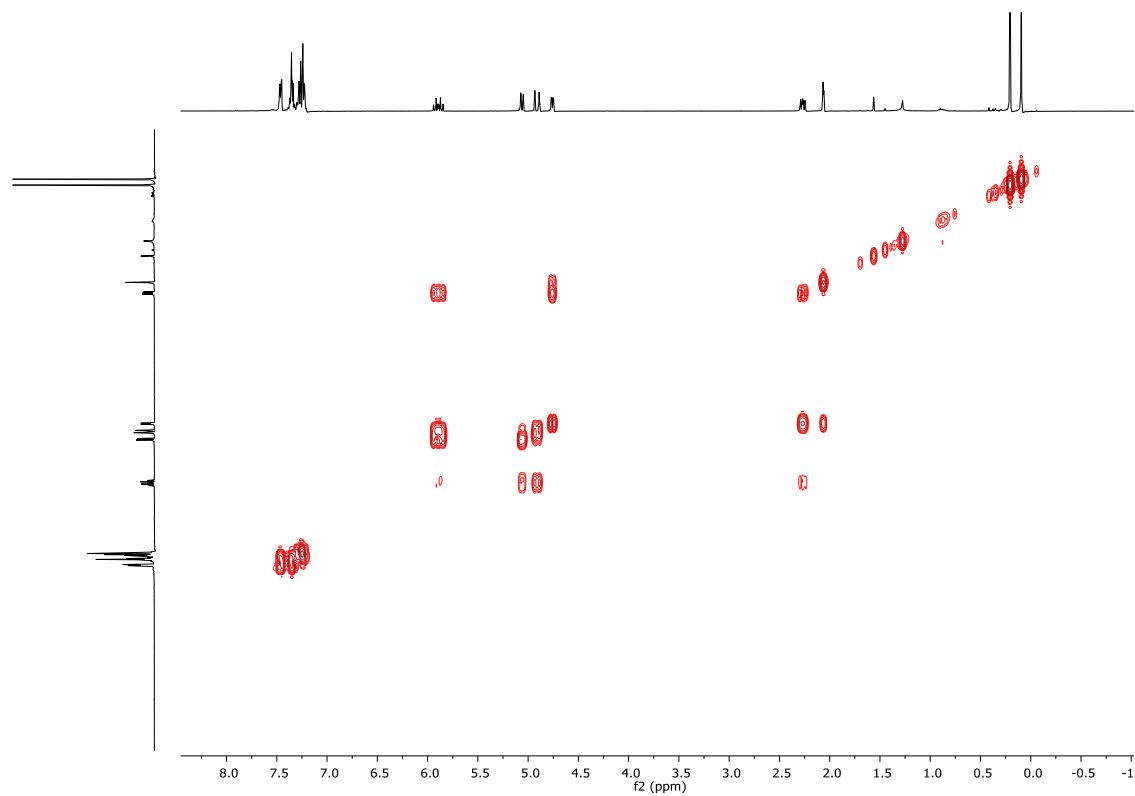


^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)

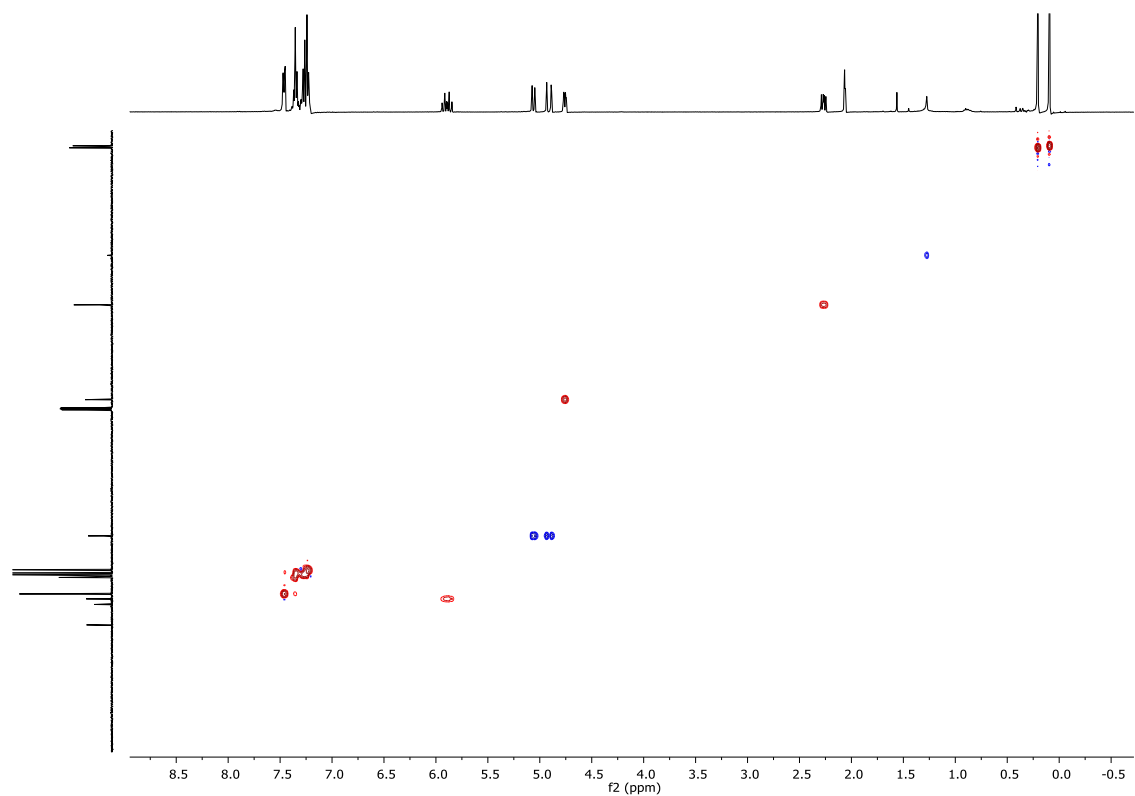


ANEXO I: CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA

COSY



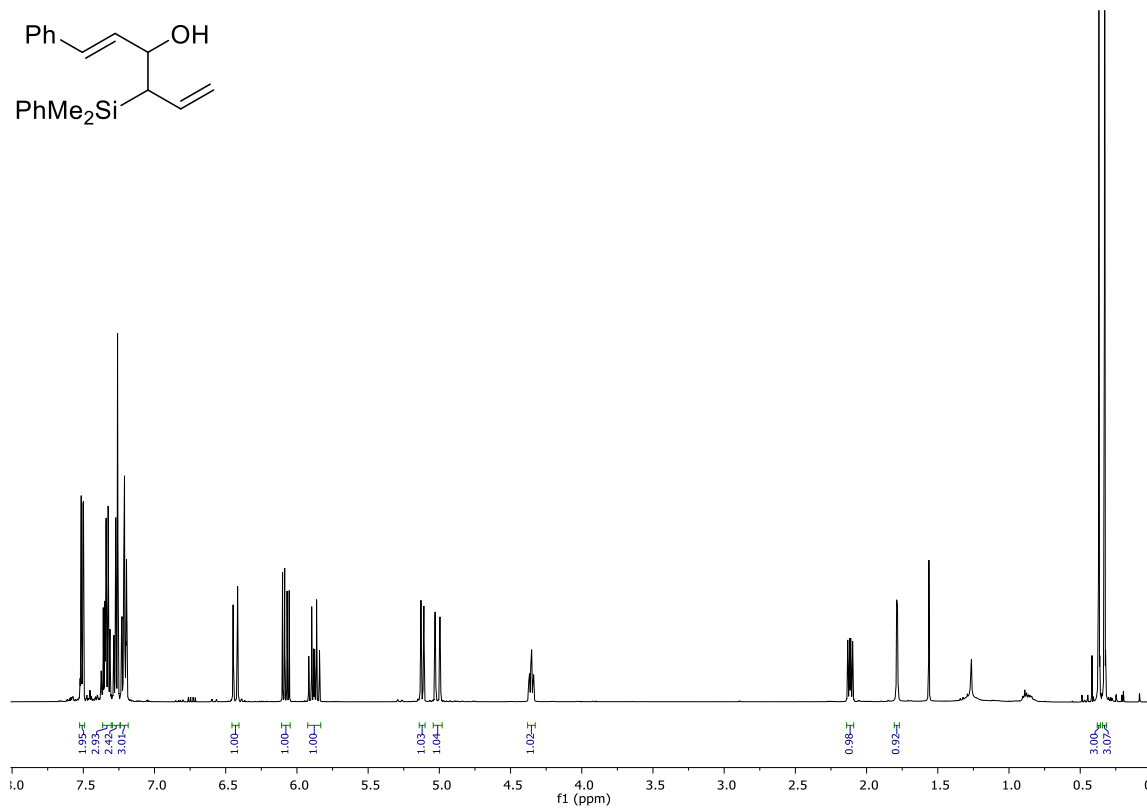
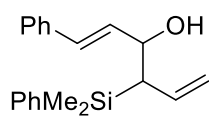
HSQC



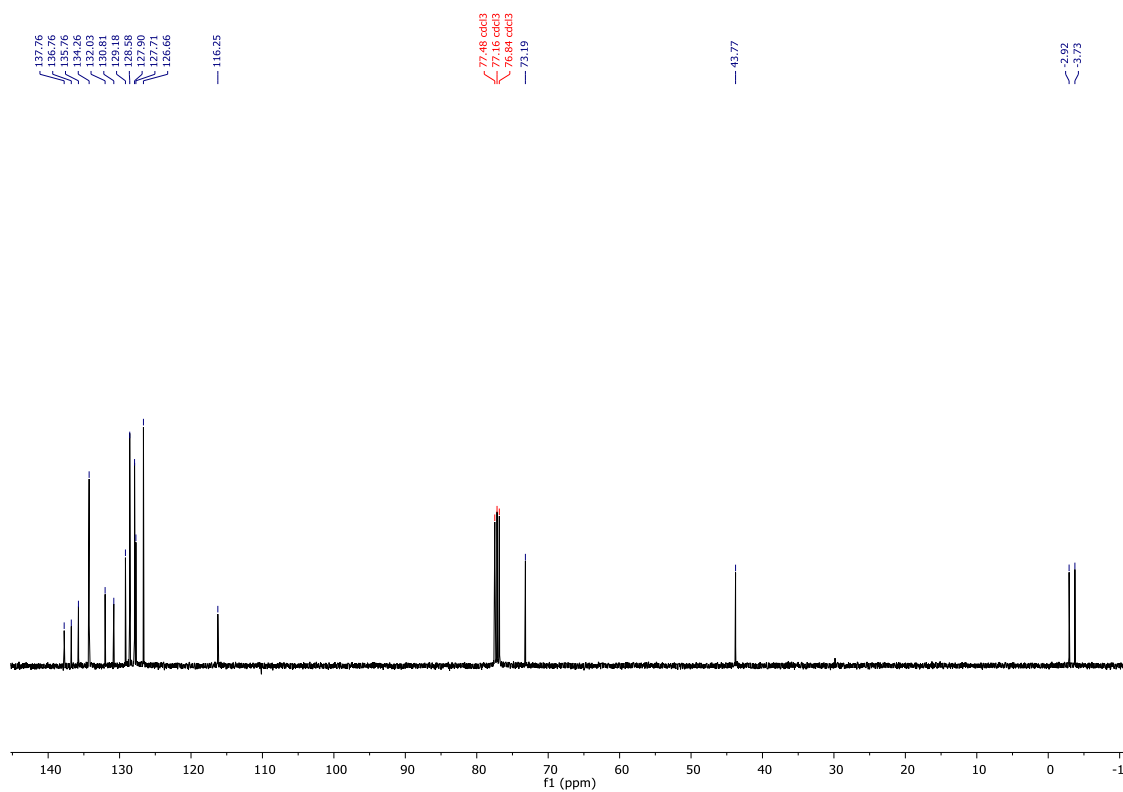
ANEXO I: CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA

Compuesto 3d:

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)

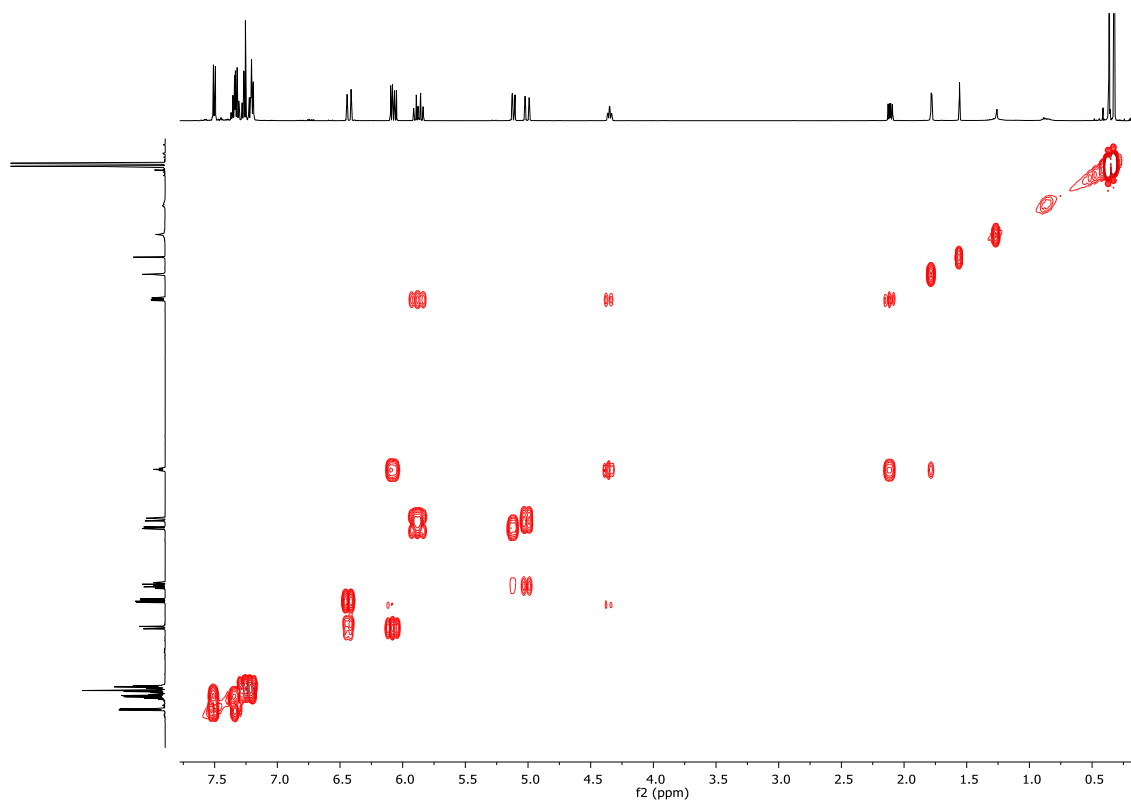


^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)

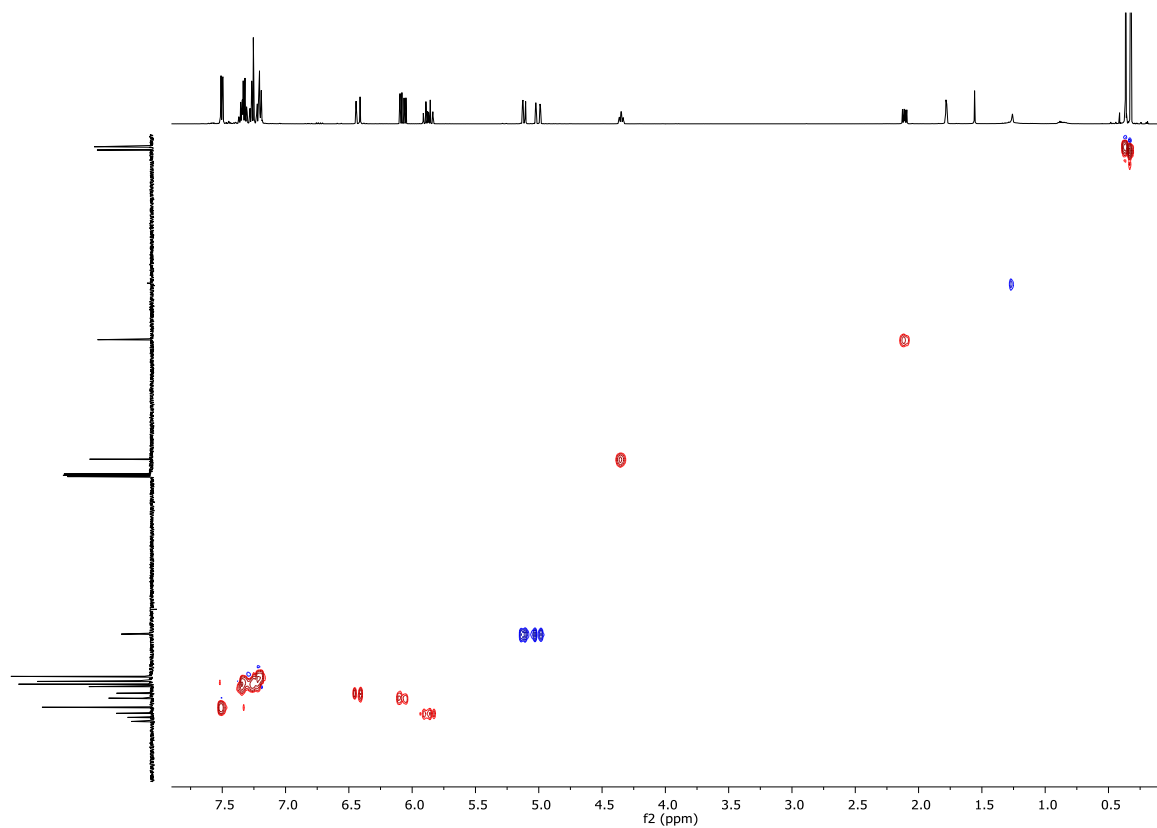


ANEXO I: CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA

COSY



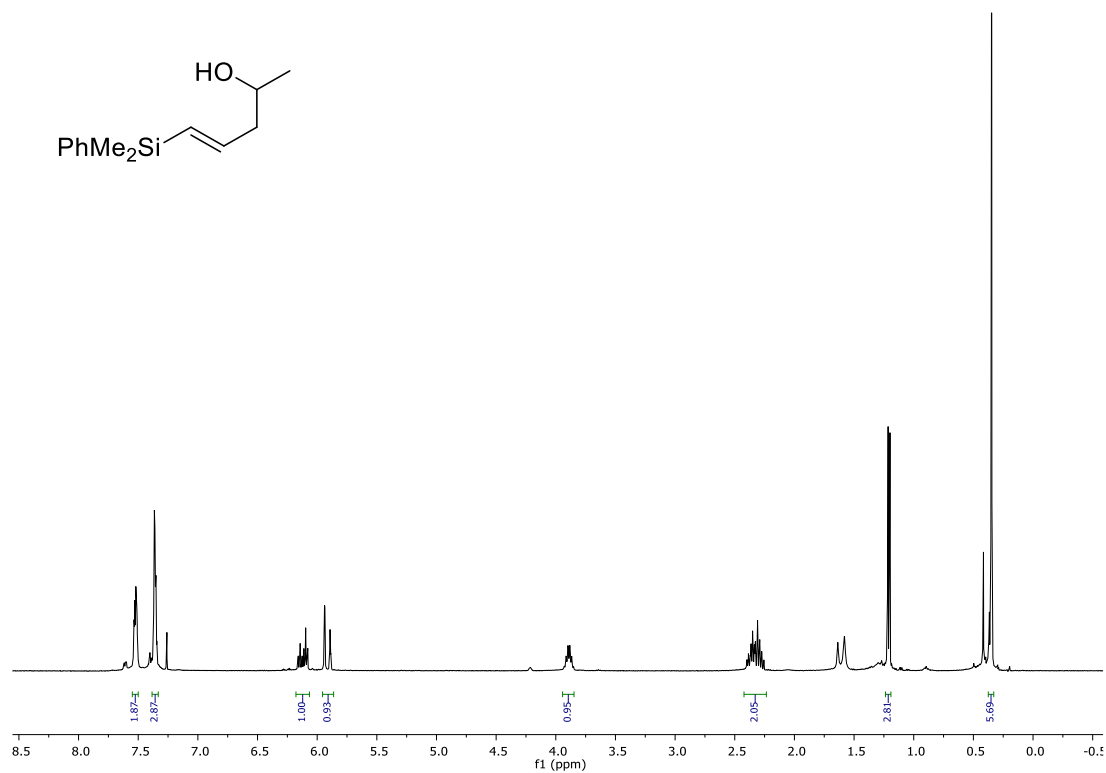
HSQC



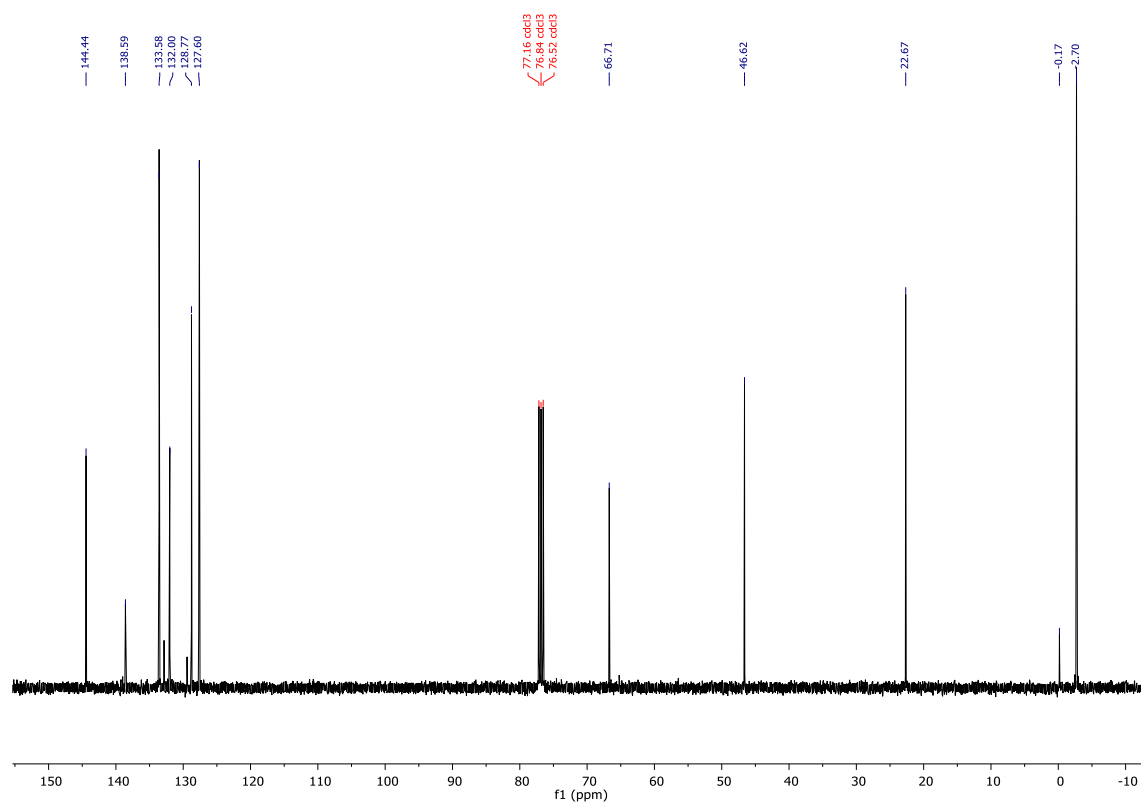
ANEXO I: CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA

Compuesto 4a:

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)

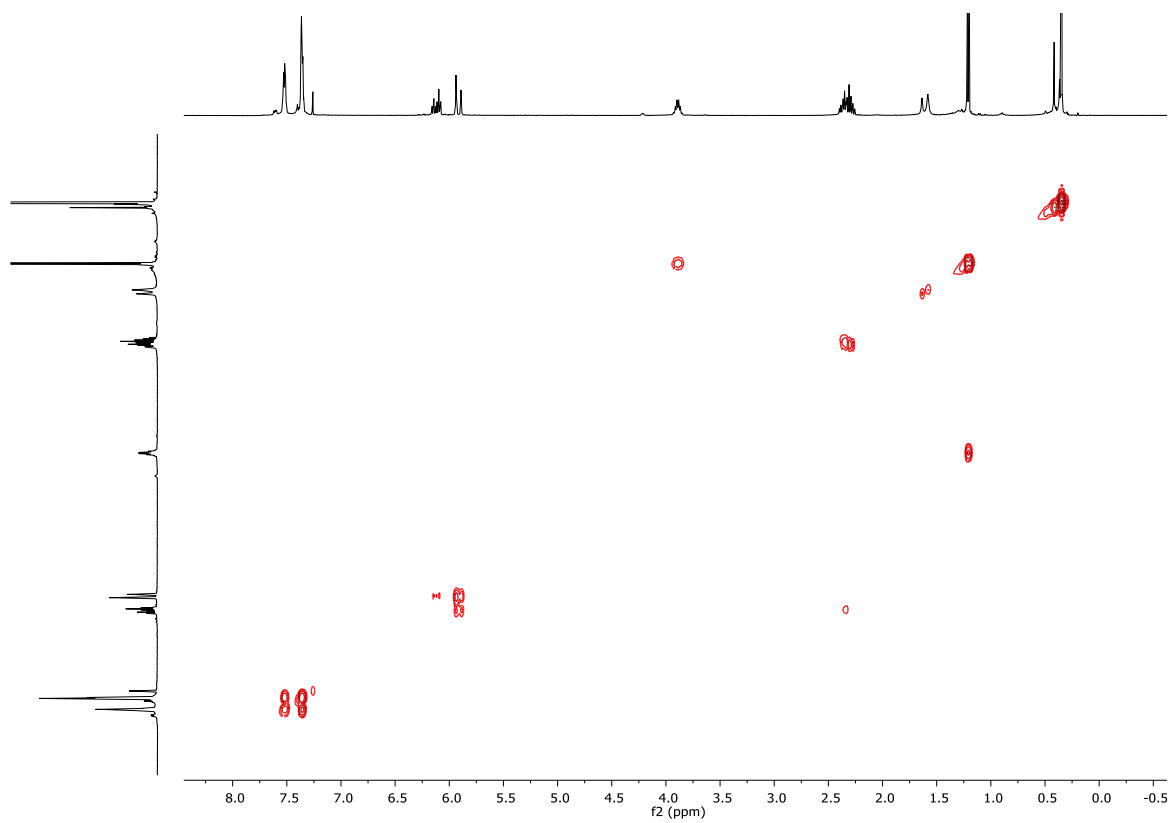


^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)

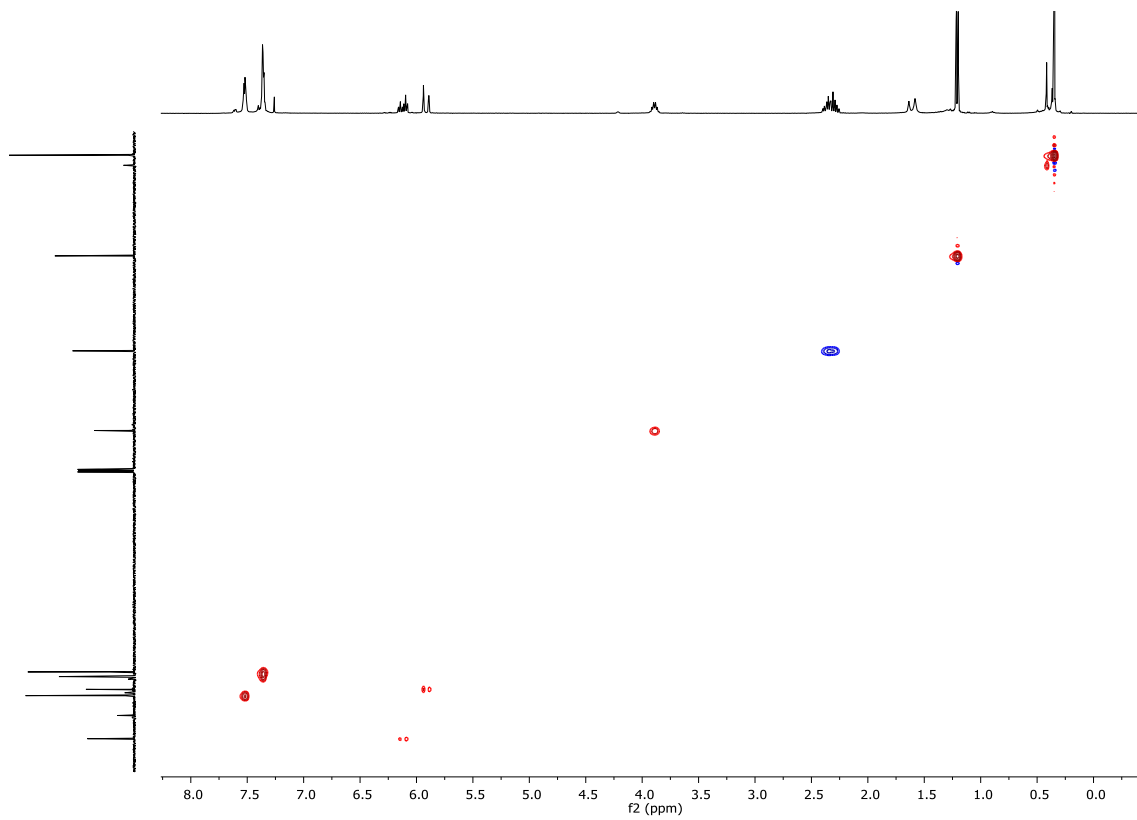


ANEXO I: CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA

COSY



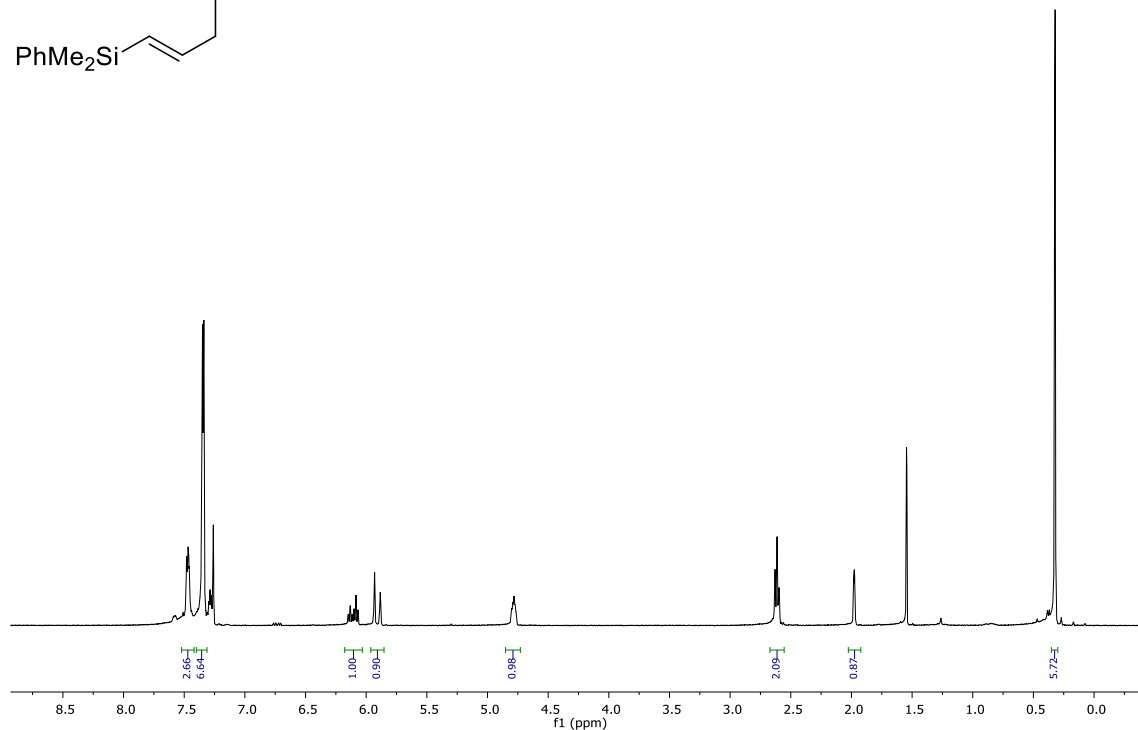
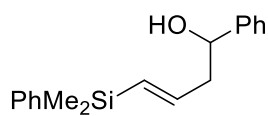
HSQC



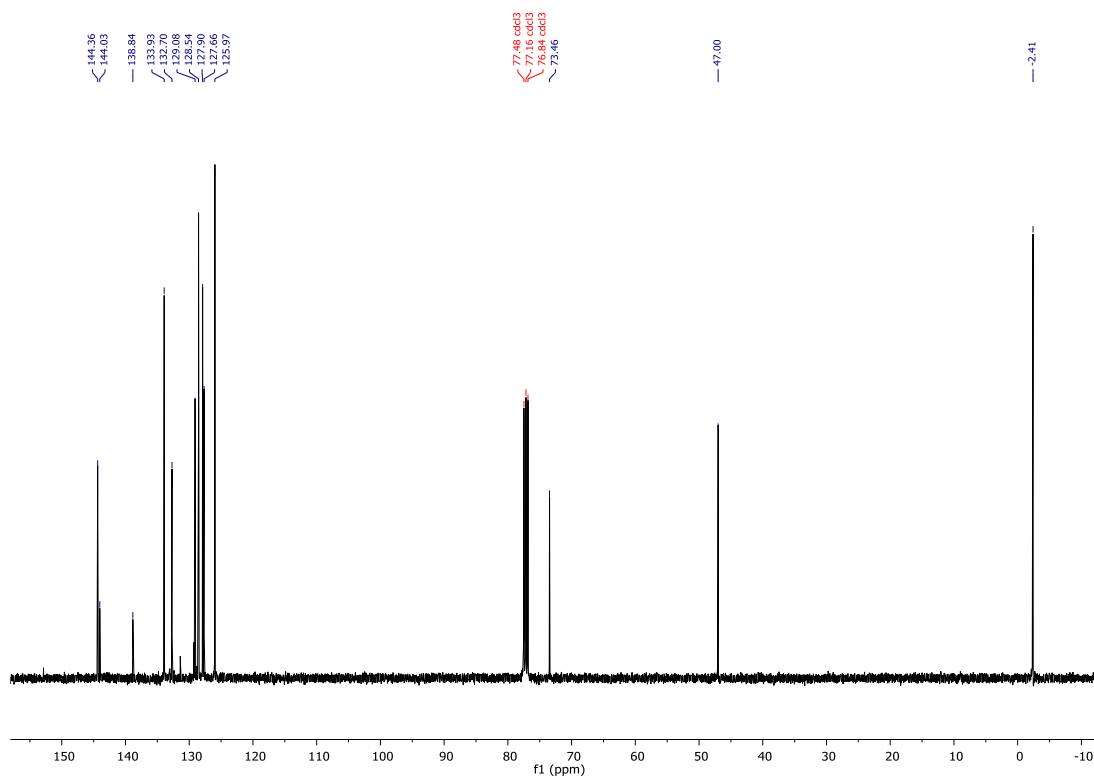
ANEXO I: CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA

Compuesto 4b:

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)

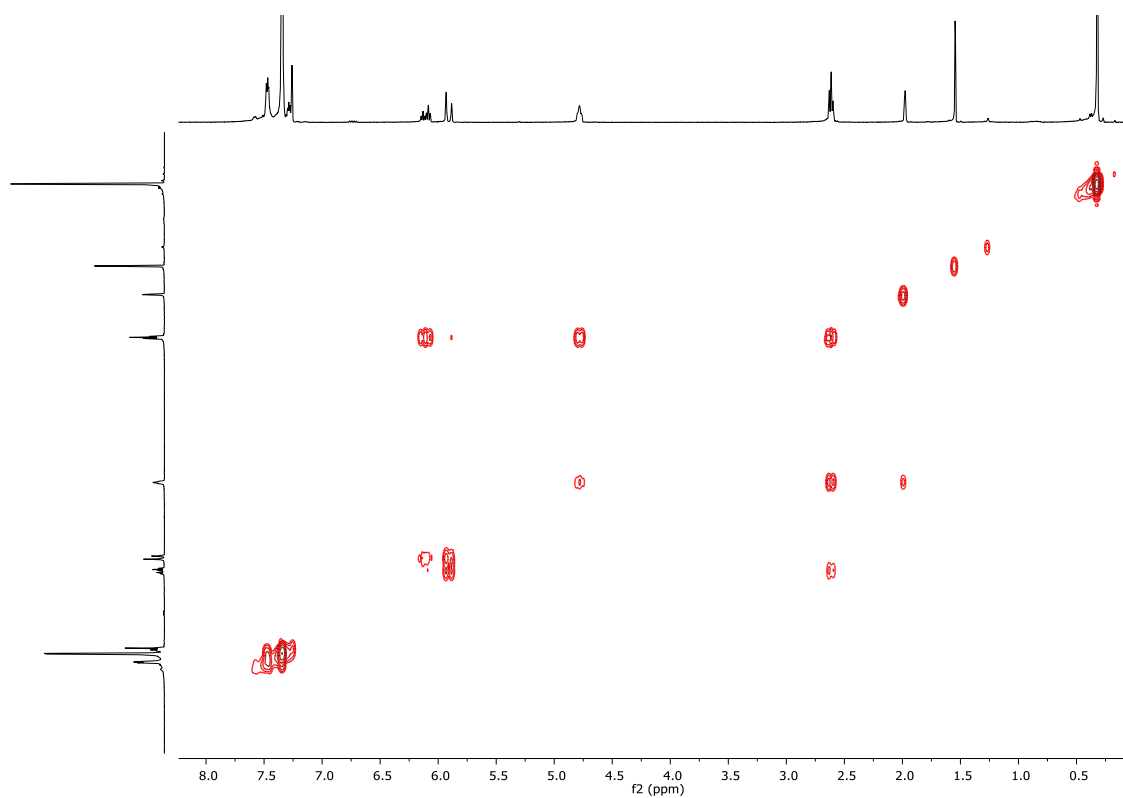


^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)

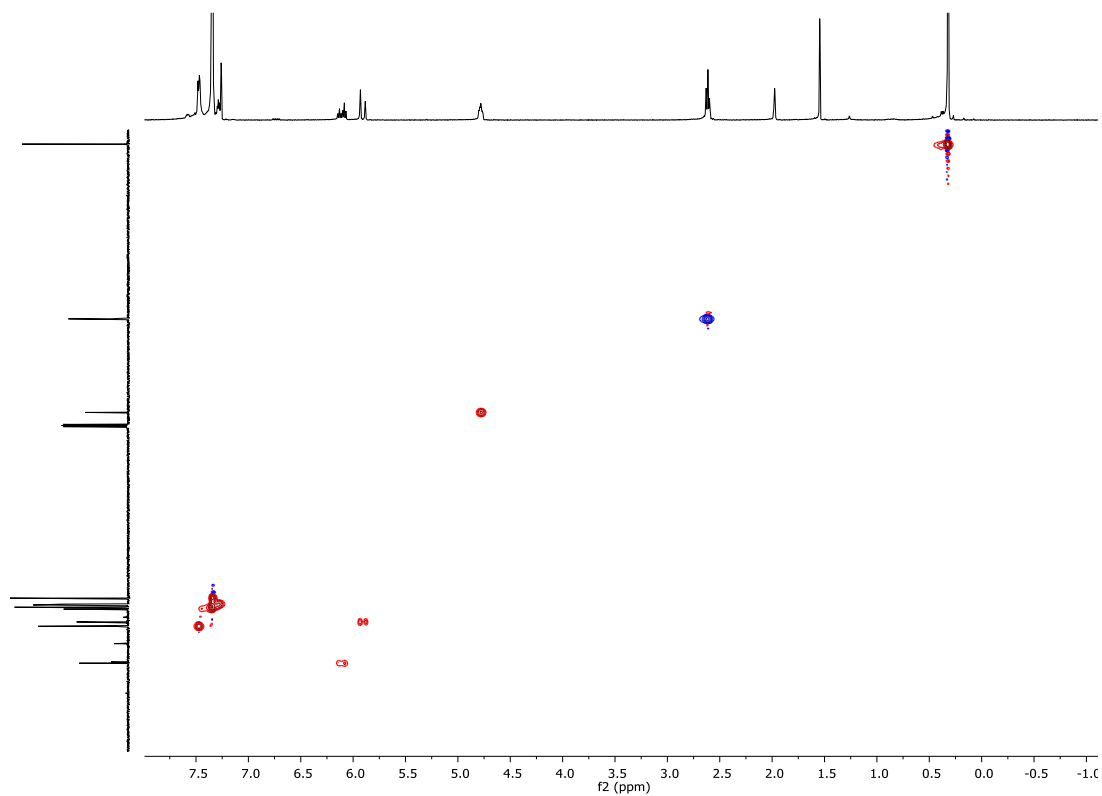


ANEXO I: CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA

COSY



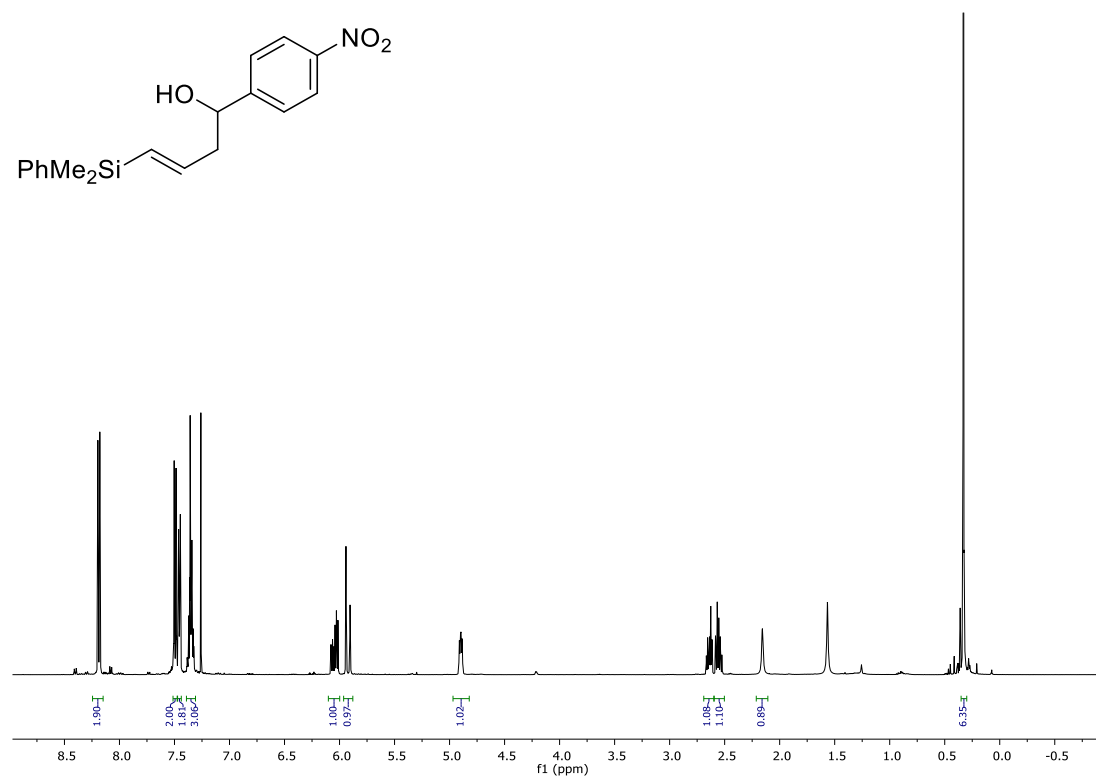
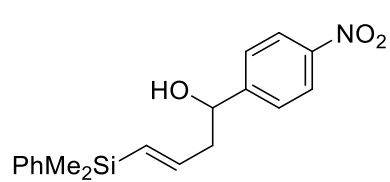
HSQC



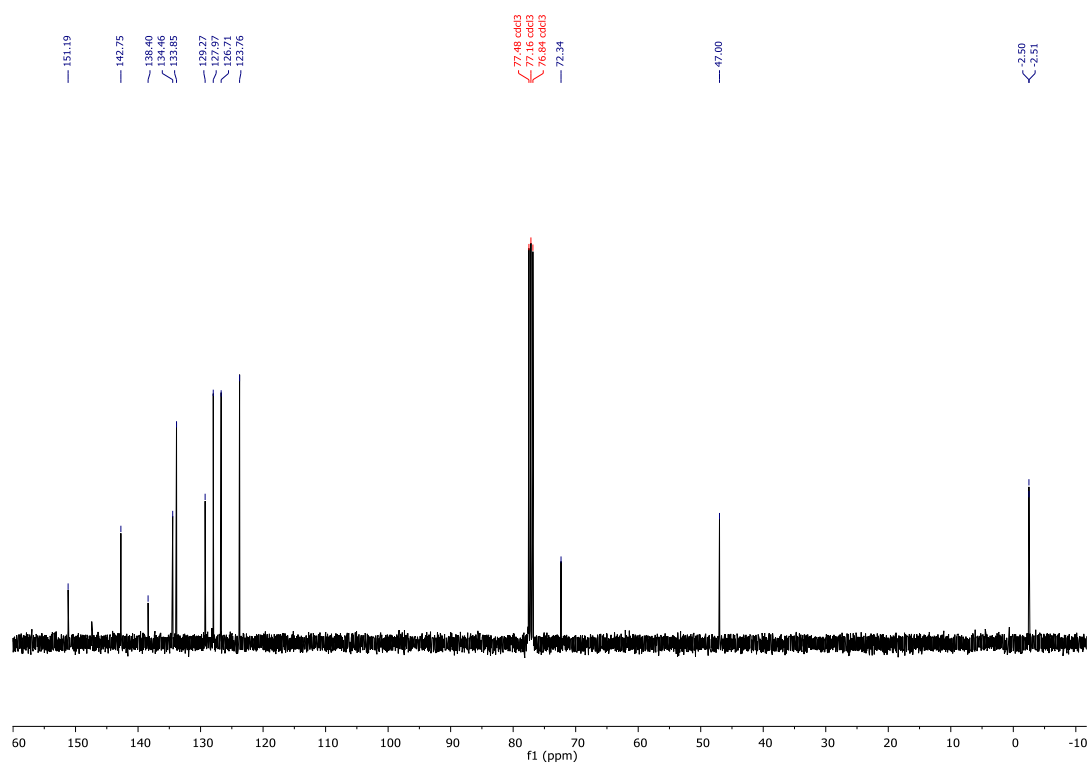
ANEXO I: CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA

Compuesto 4c:

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)

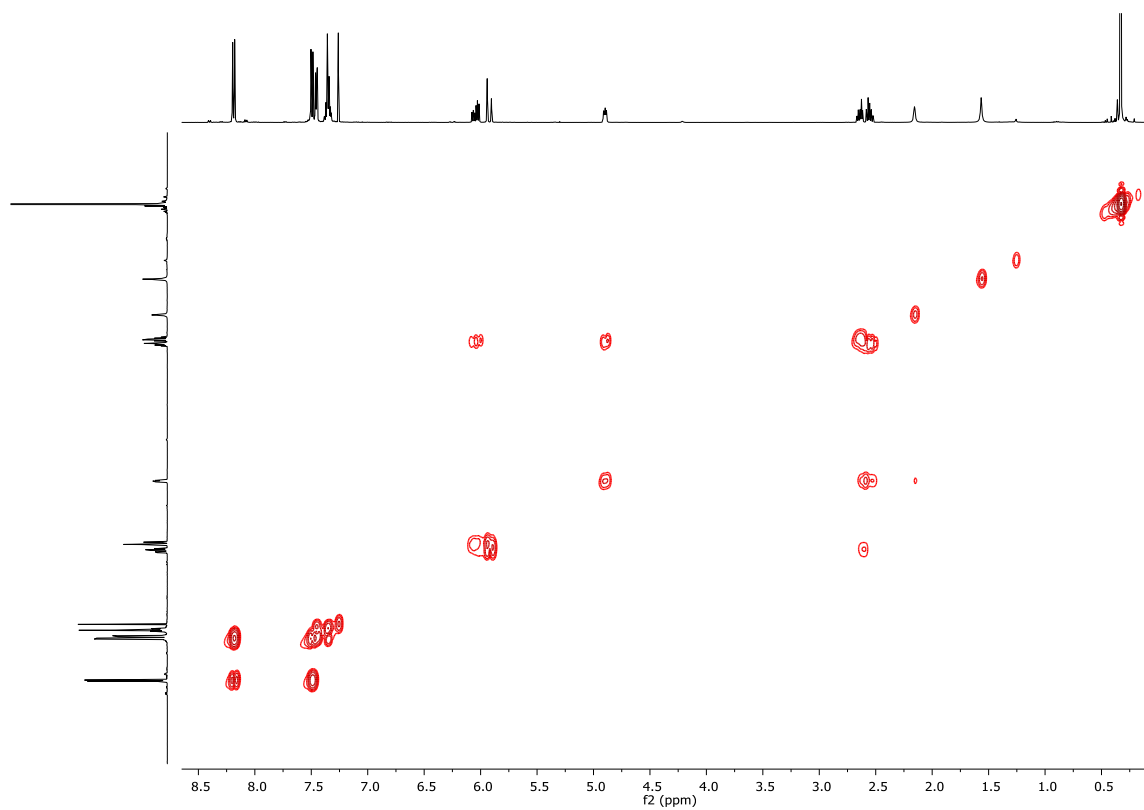


^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)

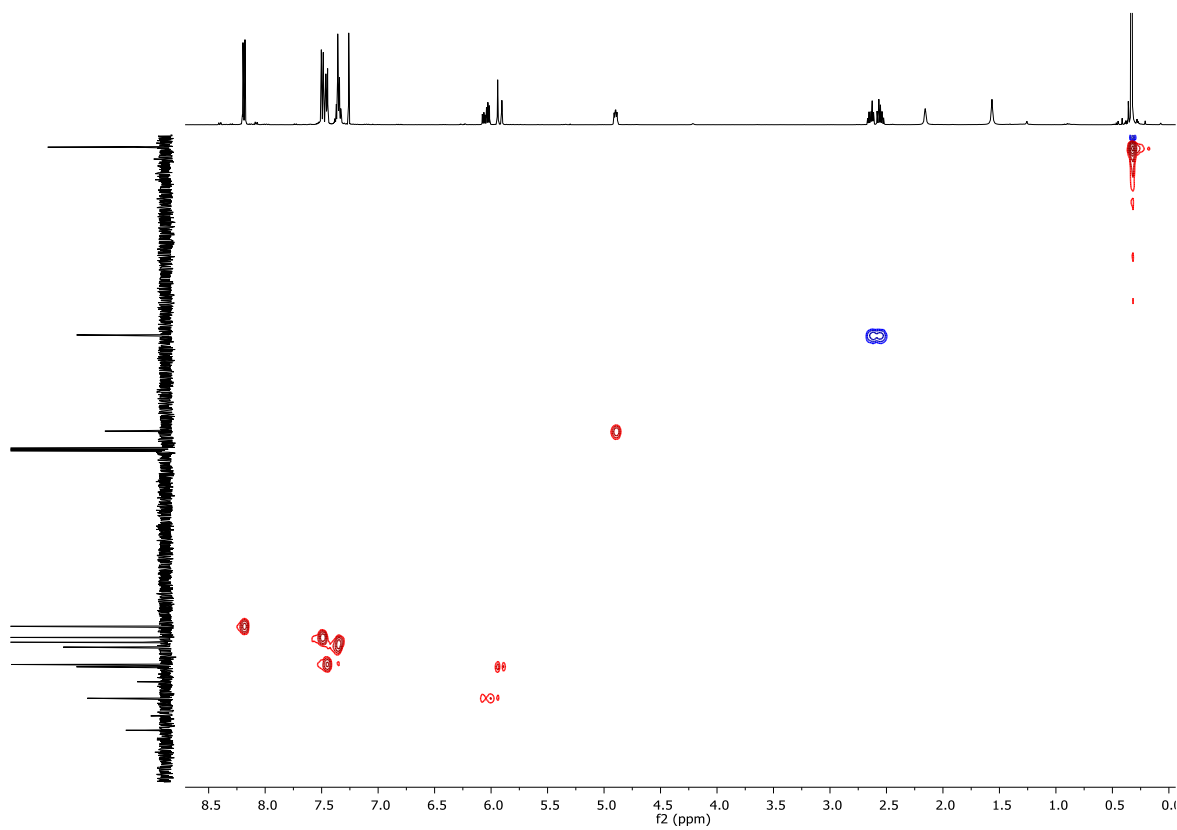


ANEXO I: CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA

COSY



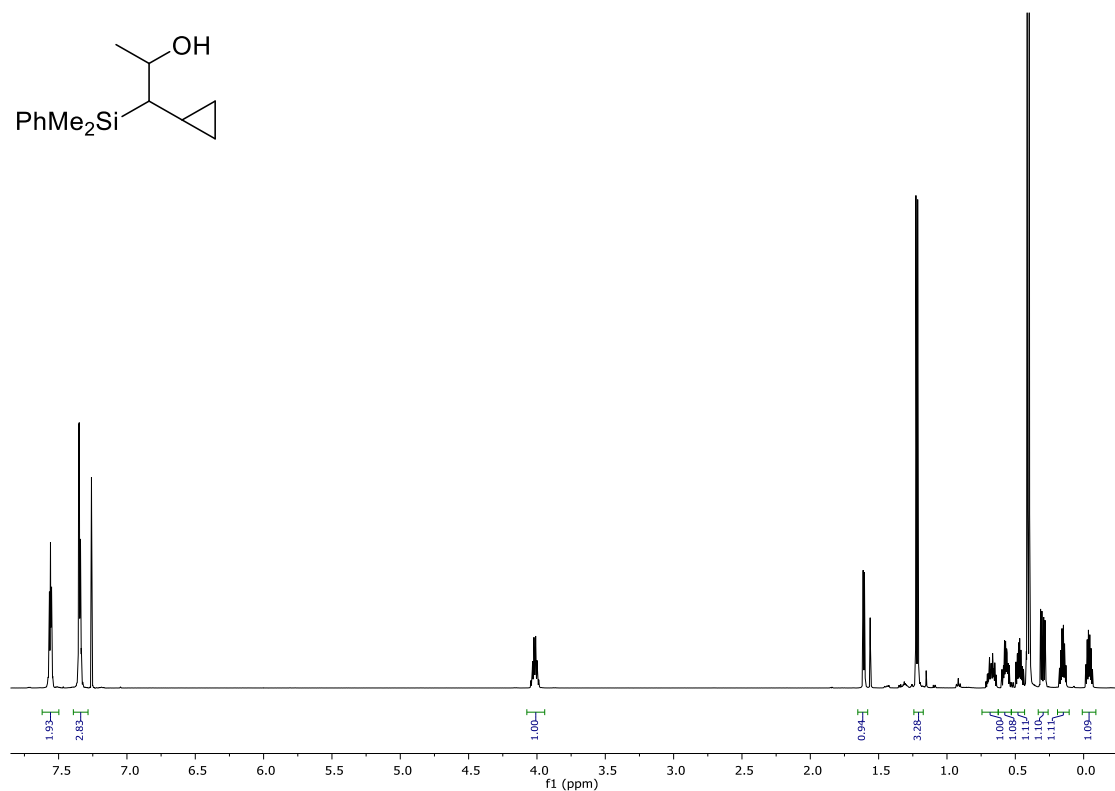
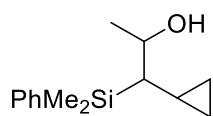
HSQC



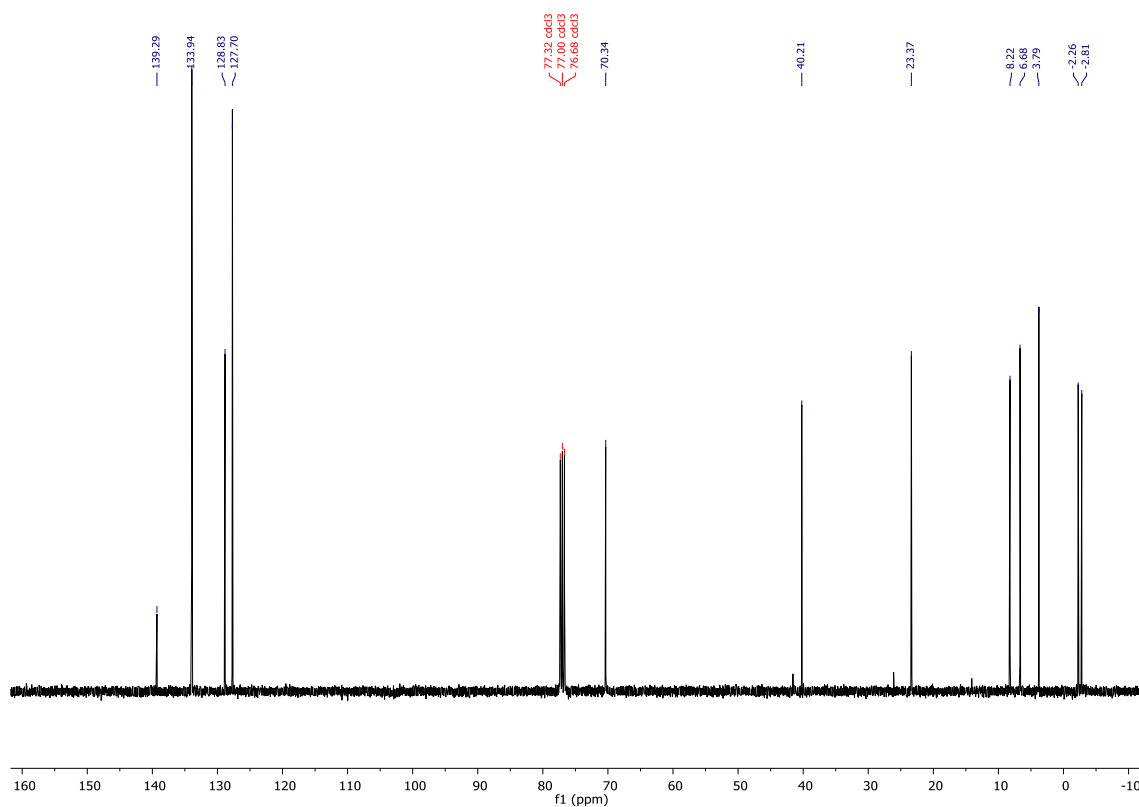
ANEXO I: CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA

Compuesto 5a:

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)

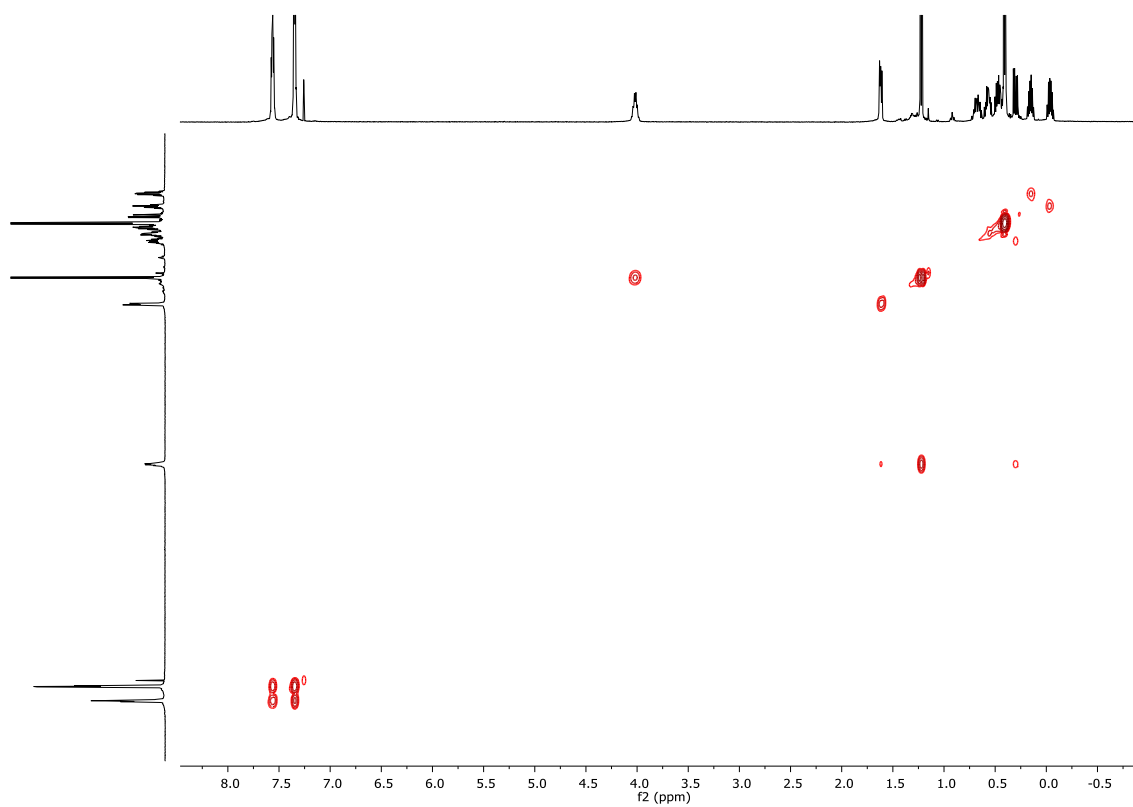


^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)

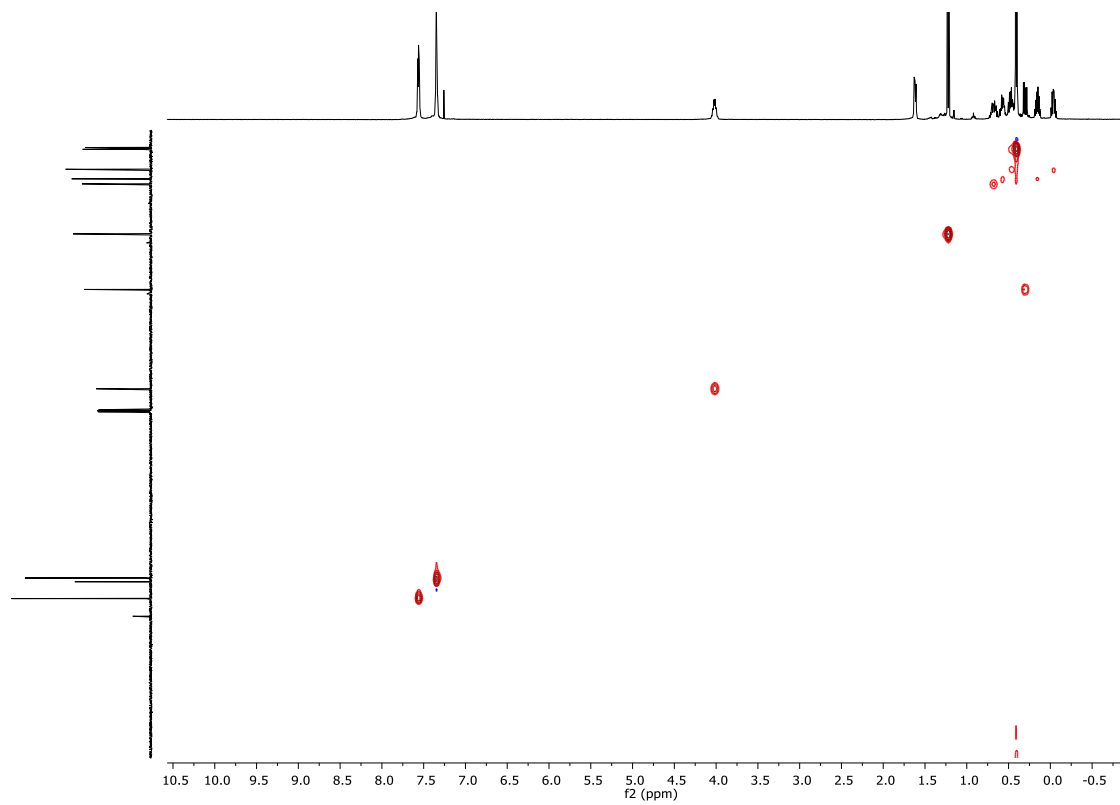


ANEXO I: CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA

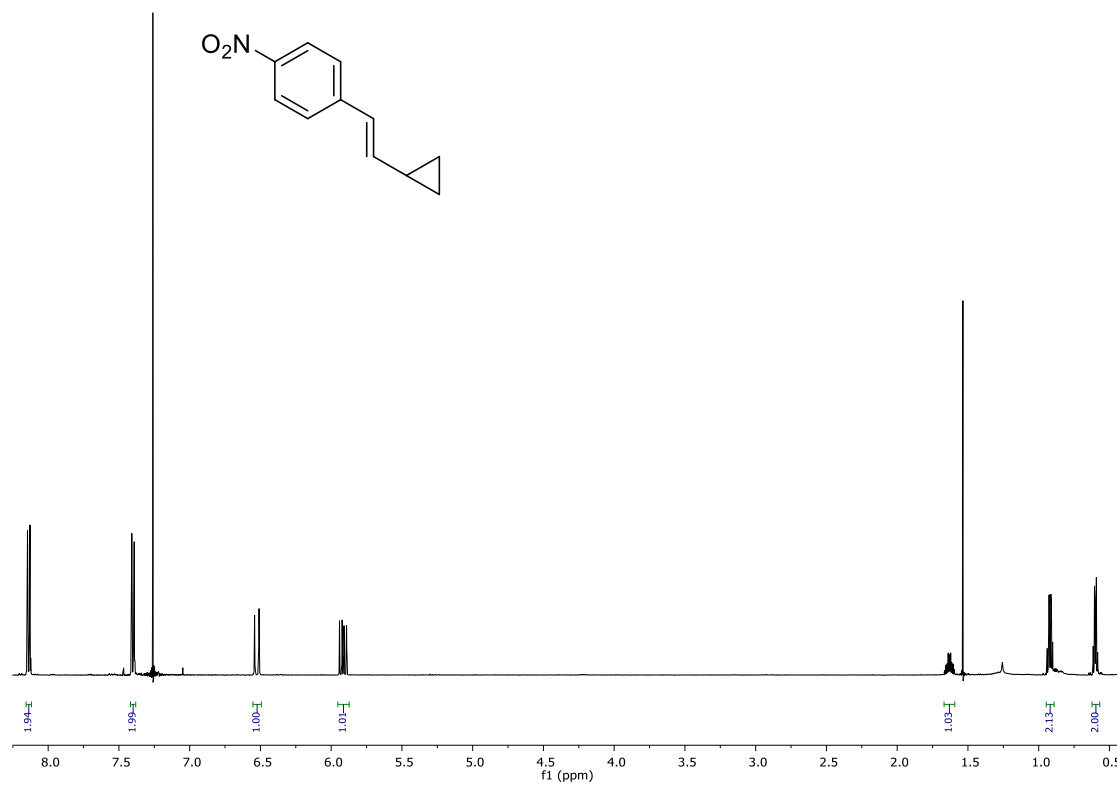
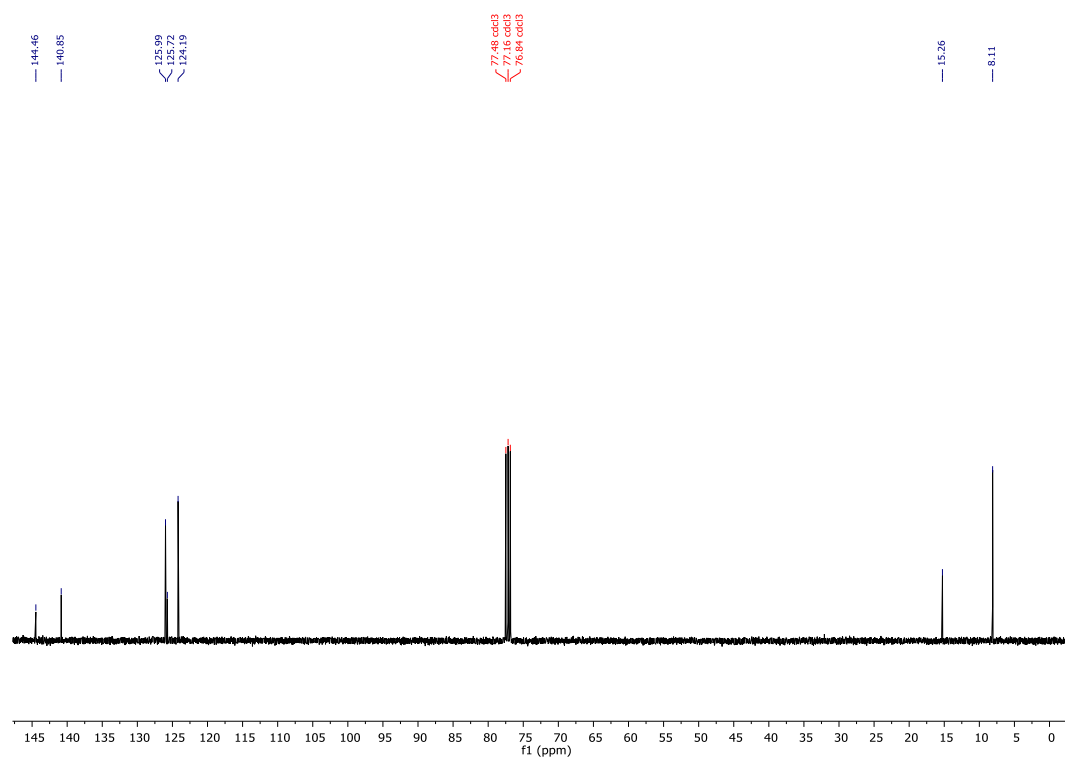
COSY



HSQC

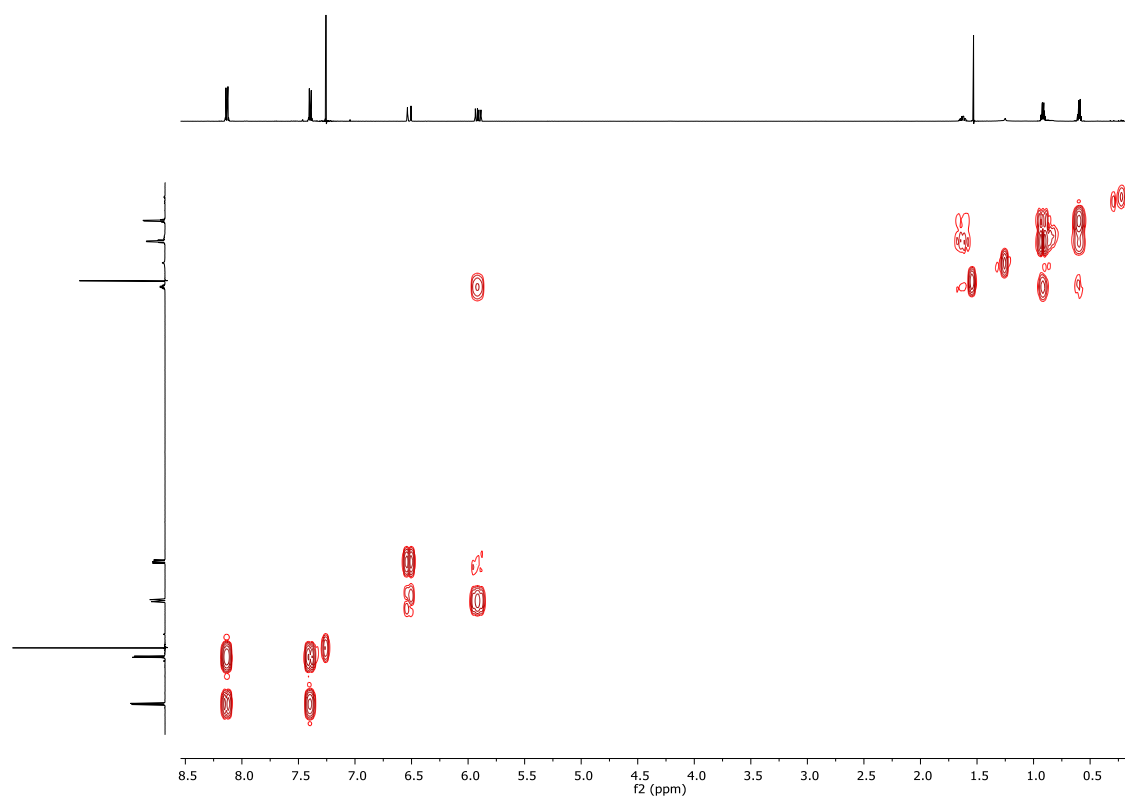


Compuesto 5b':

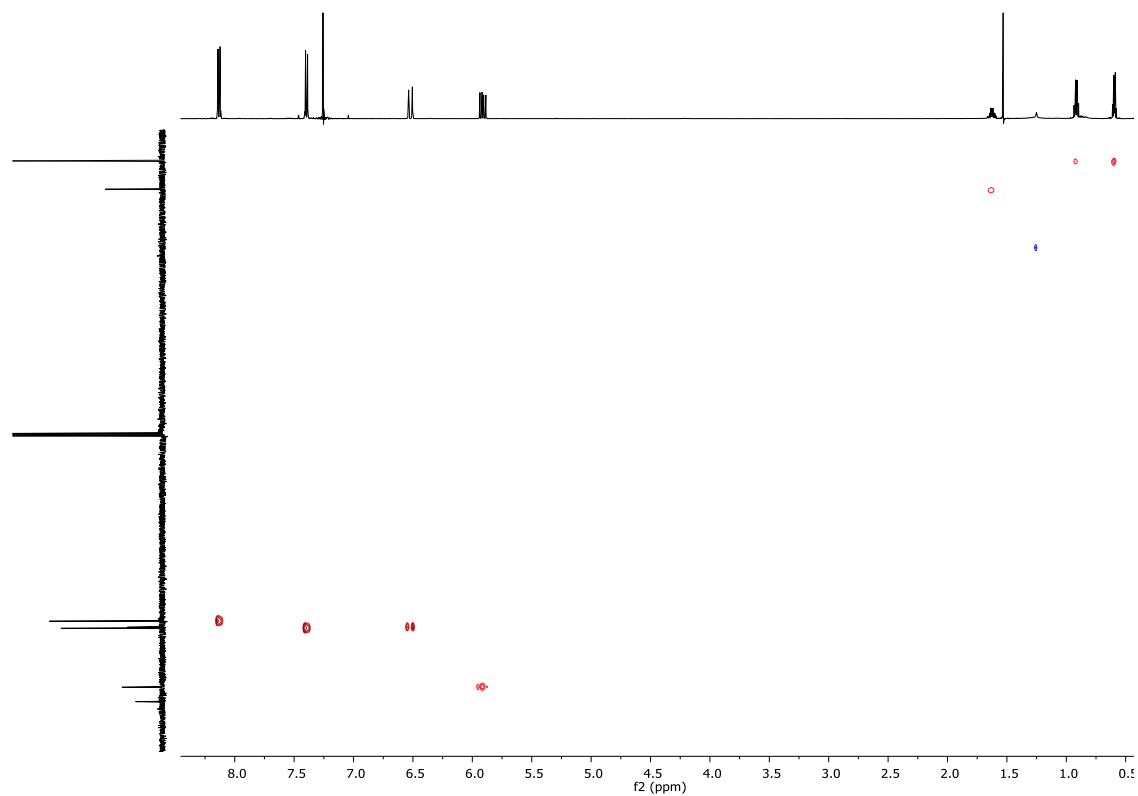
 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)

ANEXO I: CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA

COSY



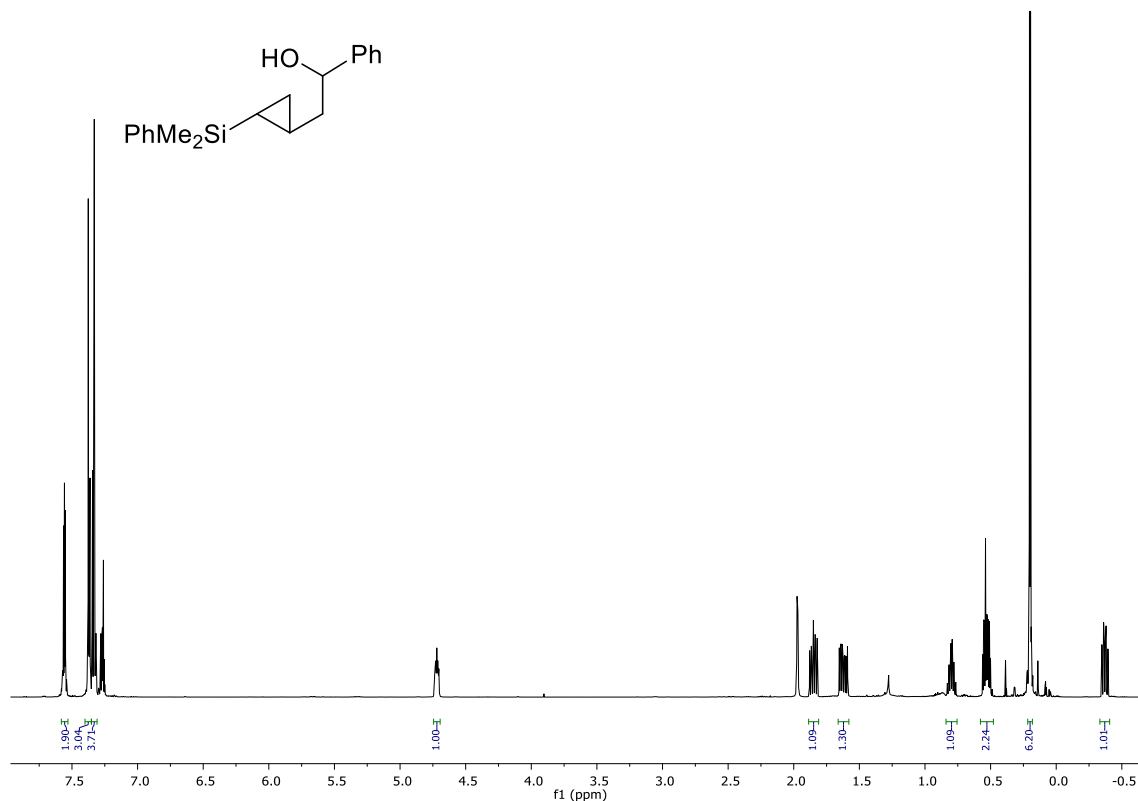
HSQC



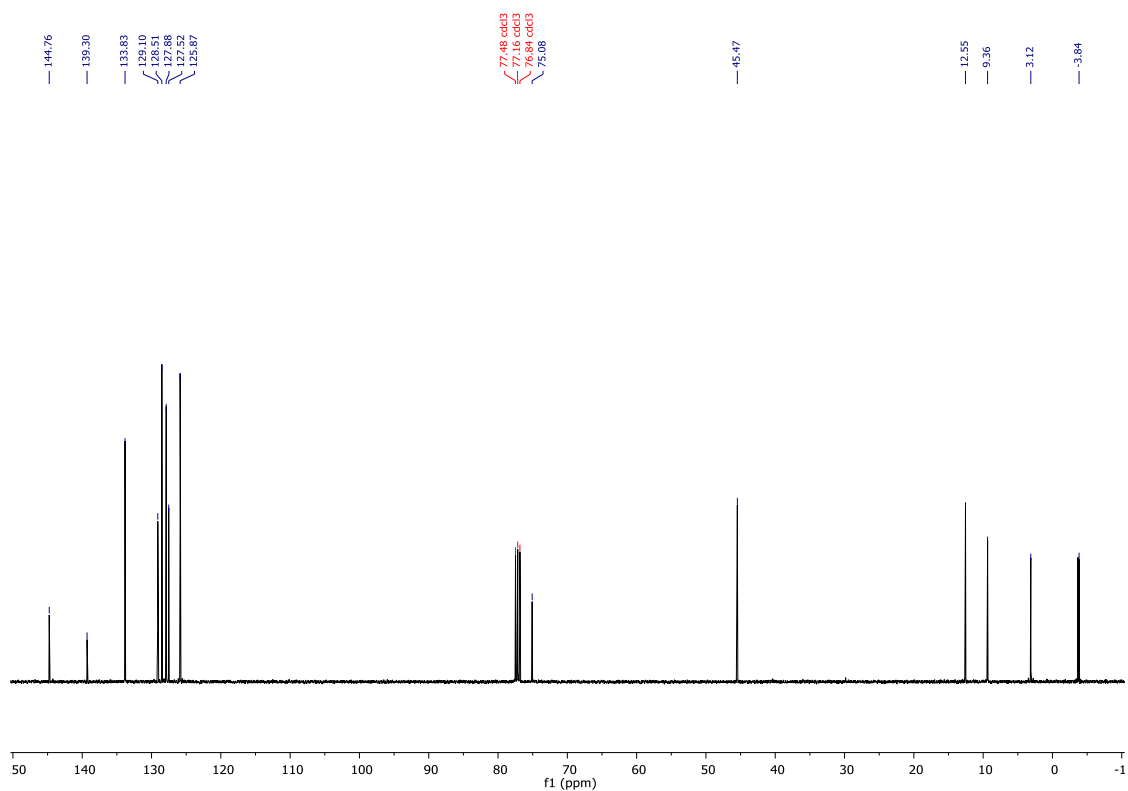
ANEXO I: CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA

Compuesto 6b:

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)

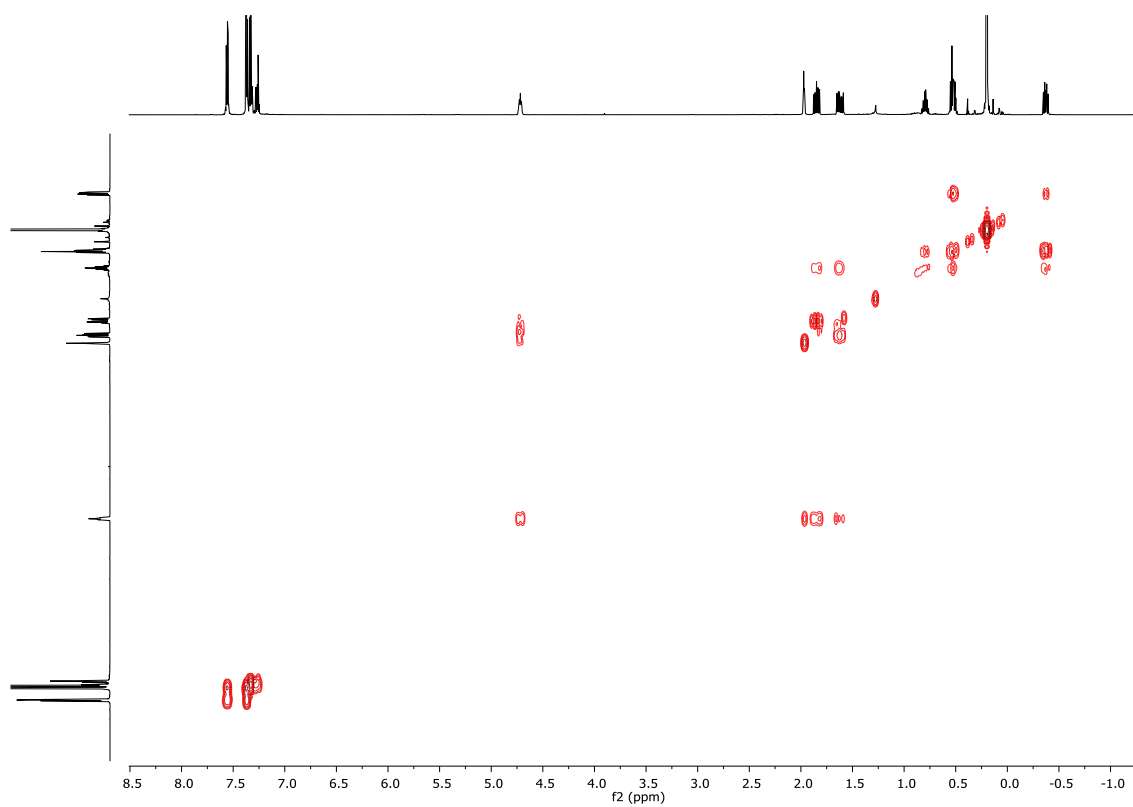


$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3)

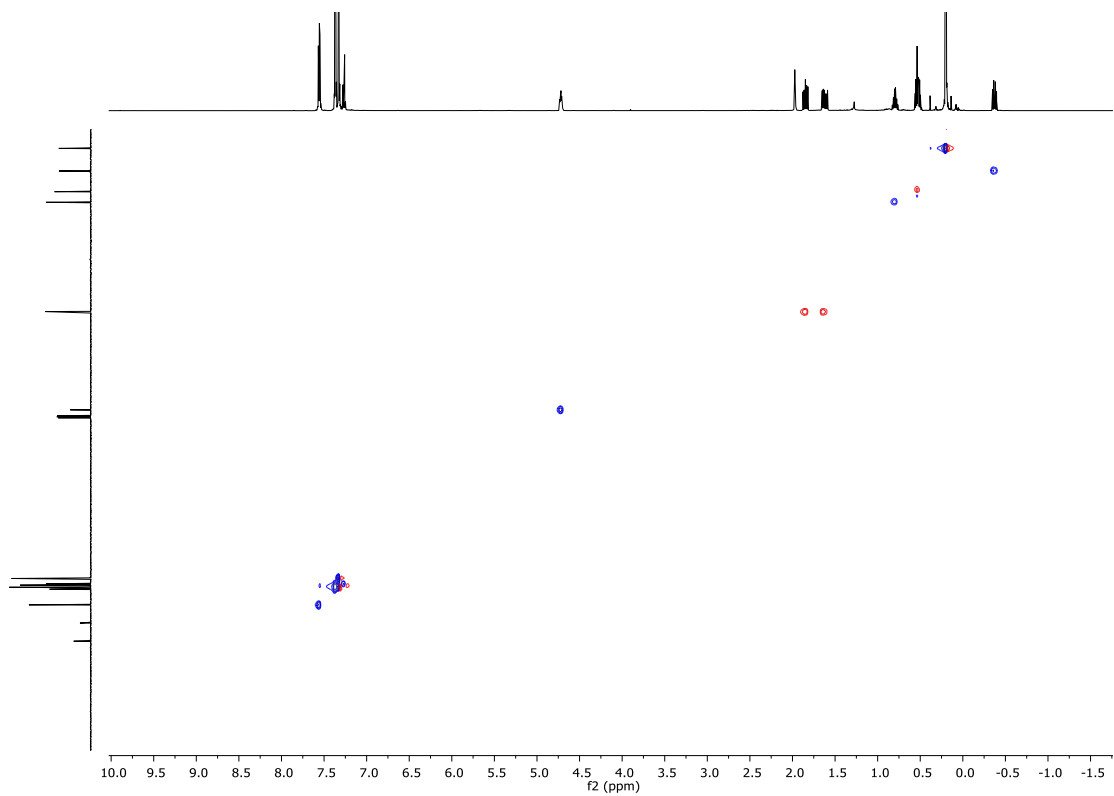


ANEXO I: CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA

COSY



HSQC



ANEXO II: LISTADO DE ESQUEMAS Y TABLAS

| | |
|-----------------|----|
| Esquema 1..... | 5 |
| Esquema 2..... | 5 |
| Esquema 3..... | 6 |
| Esquema 4..... | 6 |
| Esquema 5..... | 7 |
| Esquema 6..... | 7 |
| Esquema 7..... | 8 |
| Esquema 8..... | 8 |
| Esquema 9..... | 9 |
| Esquema 10..... | 9 |
| Esquema 11..... | 10 |
| Esquema 12..... | 10 |
| Esquema 13..... | 11 |
| Esquema 14..... | 12 |
| Esquema 15..... | 12 |
| Esquema 16..... | 13 |
| Esquema 17..... | 13 |
| Esquema 18..... | 14 |
| Esquema 19..... | 15 |
| Esquema 20..... | 16 |
| Esquema 21..... | 16 |
| Esquema 22..... | 18 |
| Esquema 23..... | 18 |
| Esquema 25..... | 19 |
| Esquema 26..... | 21 |
| Esquema 27..... | 22 |

ANEXO II: LISTADO DE ESQUEMAS Y TABLAS

| | |
|--|----|
| Esquema 28 | 24 |
| Tabla 1. Síntesis de alilsilil alcoholes 3 | 16 |
| Tabla 2. Síntesis de vinilsilil alcoholes 4 | 19 |
| Tabla 3. Ciclopropanación de los alilsilil alcoholes 3 | 21 |
| Tabla 4. Ciclopropanación de los vinilsilil alcoholes 4 | 22 |

ANEXO III: ABREVIATURAS

| | |
|--------|---|
| AL | Ácido de Lewis |
| Ar | Aromático |
| Cat. | Catalizador |
| COSY | Espectroscopia de correlación homonuclear |
| DCM | Diclorometano |
| Equiv. | Equivalentes |
| HMDS | Bis(trimetilsilil)amina |
| HSQC | Espectroscopia de correlación heteronuclear a un enlace |
| RMN | Resonancia magnética nuclear |
| t.a. | Temperatura ambiente |
| THF | Tetrahidrofurano |
| TMEDA | Tetrametilendiamina |
| TMSOTf | Trimetilsilil trifluorometanosulfonato |