

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID
FACULTAD DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA



“ALILSILANOS COMO INTERMEDIOS SINTÉTICOS
DE OXOCANOS DE INTERES”

Manuel Herrero Villar

Valladolid, Septiembre 2014

INDICE

1.	Introducción.....	2-3
2.	Antecedentes.....	4-18
3.	Plan de trabajo.....	19-20
4.	Discusión de resultados.....	21-29
5.	Métodos experimentales.....	30-35
6.	Caracterización espectroscópica.....	36-46
7.	Espectros de RMN	

1. INTRODUCCIÓN

Desde la década de los ochenta han aparecido diversas monografías y revisiones que recogen los aspectos más interesantes y útiles de la química de organosilícicos¹. La puesta a punto de numerosos métodos de formación de enlaces C-Si y el estudio químico-físico de la influencia electrónica del átomo de silicio sobre la estructura hidrocarbonada, han permitido comprobar la singularidad del comportamiento de los organosilícicos, despertando un extraordinario interés. La presencia de orbitales “d” vacíos en el átomo de silicio es sin duda, entre otras, la causa de los efectos electrónicos “anómalos” observados. Los compuestos nucleofílicos pueden asociarse o coordinarse a estos orbitales vacíos, afectando así de modo decisivo a la regioquímica de las reacciones en las que interviene el átomo de silicio².

Los orbitales 3d del silicio estabilizan los estados de transición al acomodar intermedios con número de coordinación 5 o 6, disminuyendo la energía total del proceso y facilitando, por tanto, los desplazamientos nucleofílicos³. Por otra parte, el hecho de que los carbaniones en posición α respecto del silicio sean fácilmente estabilizados, refleja la intervención de los orbitales 3d y su interacción con los 2p del átomo de carbono, dando lugar a orbitales π_{p-d} ⁴. Mayor influencia tiene, en la química de carbocationes, el efecto estabilizador del átomo de silicio sobre aquellos que tienen posición β respecto del silicio. Esta reactividad poco usual constituye uno de los efectos diferenciadores más notables con relación a la química clásica del carbono⁵.

¹ a) P. F. Hudrilik; “*Organosilicon Compounds in Organic Synthesis*”, *J. Organometal. Chem. Libr.*, 1, 127, Seyferth De. Amsterdam Elsevier, **1976**. b) E. W. Colvin; “*Silicon in Organic Synthesis*”, *Chem. Soc. Rev.*, **1978**, 7, 15. c) I. Fleming; “*Organic Silicon Chemistry*”, *Comprehensive Organic Chemist. Oxford Pergamon*, **1979**, 3, 539. d) L. Birkofer y D. Stuhl; “*Silylated Synthons*”, *Topics in Current Chemistry*, **1980**, 88, 33. e) E. W. J. Klele; “*Silylation in Organic Synthesis*”, *Adv. Org. Chem.*, **1972**, 8, 97. f) . W. Colvin; “*Silicon in Organic Synthesis*”, London Butterworth, **1981**. g) W. P. Weber; “*Silicon Reagents for Organic Synthesis*”, *Reactiv. And Structure concepts in Organic Chemistry*, K. Hafner De. 14, Heickberg, Springer Verlag, **1983**.

² P. F. Hudrilik; D. Peterson y R. J. Rona. *J. Org. Chem.*, **1975**, 40, 2263.

³ E. F. Perozzi J. C. Martin. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 6973.

⁴ L. F. Cason y H. G. Brooks. *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 4582.

⁵ T. G. Traytor, W. Haustein, H. J. Berwin, N. A. Clinton y R. Brown. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 5715.

Entre los compuestos organosilícicos más conocidos están aquellos que presentan enlaces Si-Metal alcalino (Si-Li, Si-Na). En muchos aspectos, los derivados triorganosililmetálicos (R_3SiM , M = metal alcalino), se comportan como sus análogos organoalcalinos: son bases muy fuertes, lo mismo que excelentes nucleófilos⁶. Frente a electrófilos, estos silaniones reaccionan fácilmente conduciendo a nuevos enlaces Si-C.

Otros compuestos de especial interés, son los organocupratos de Litio (con enlaces Si-Cu), preparados por primera vez por Duffant y col.⁷, y que pueden ser considerados formalmente como silaniones cuya reactividad, menor que la del correspondiente silillitiado, permite reacciones más selectivas. Estas especies tienen una notable importancia como intermedios en síntesis orgánica. En particular, la reactividad de los sililcupratos frente a compuestos con enlaces múltiples carbono-carbono no activados (aleno y acetilenos), está siendo estudiada desde hace años en nuestro grupo de investigación. A continuación, se describen los antecedentes más notables que de este campo se hallan descritos en la literatura.

⁶ N. S. Vyazankin y G. A. Ruzuvaev. *Organomet. React.*, **1975**, 5, 1.

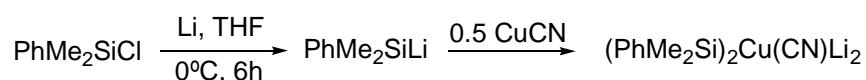
⁷ N. Duffant, J. Dunoques, C. Biran y R. Kalas. *J. Organometal. O.*, **1978**, c23, 161.

2. ANTECEDENTES

1. SILILCUPRATOS.

Uno de los procedimientos de mayor interés para introducir restos sililados en compuestos orgánicos es la utilización de **sililcupratos**.¹

Los sililcupratos se obtienen generalmente a partir del correspondiente silillitiado y una sal cuprosa, (normalmente CuI, CuBr·SMe₃ o CuCN) en tetrahidrofurano.² Uno de los sililcupratos más utilizados es el **bis(fenildimetilsilil) cuprato de litio**.^{3, 4}



Esquema 1

2. SILILCUPRACIÓN DE ALENOS.

La sililcupración de alenos fue descrita por primera vez por Fleming y Pulido⁵ en 1986 y desde entonces han sido numerosos los trabajos aparecidos sobre este tema.^{12,6}

La regioquímica del proceso depende de diversos factores como son: el tipo y grado de sustitución del aleno, la temperatura, la naturaleza del sililcuprato utilizado y en algunos casos el electrófilo empleado para la captura del intermedio de reacción.

La sililcupración del propio **aleno** con el cuprato de orden elevado **(PhMe₂Si)₂CuCNLi₂** transcurre mediante una *sin*-adición estereoespecífica de la

¹ a) I. Fleming en *Organocopper Reagents. A practical Approach*, R.J.K. Taylor, Oxford University Press, **1994**, capítulo 12. b) R. K. Dieter en *Modern Organocopper Chemistry*, N. Krause, Wiley-VCH, **2002**, capítulo 3.

² C. M. P. Kronenburg, J. T. B. H. Jastrzebski, A. L. Spek, G. V. Koten. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9688.

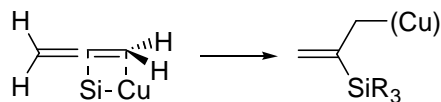
³ D. J. Ager, I. Fleming. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 177.

⁴ M. V. George, D. J. Peterson, H. Gilman. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 403.

⁵ I. Fleming, F. J. Pulido. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1010.

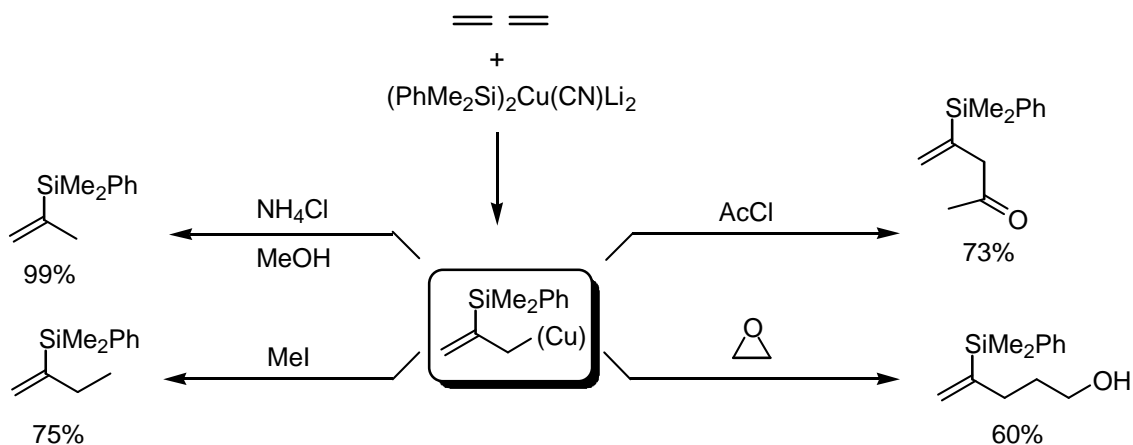
⁶ a) A. Fürstner, H. Weidmann. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *354*, 15; b) S. Ma. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2829.

especie Si-Cu a uno de los dobles enlaces del aleno, de forma que el silicio queda unido al carbono central y el cobre al carbono sp^3 del extremo.



Esquema 2

Desde un punto de vista sintético, quizás el aspecto más interesante de la reacción sea la capacidad que posee el cuprato intermedio para reaccionar con una amplia gama de electrófilos (haluros de alquilo, epóxidos, haluros de acilo, etc.) conduciendo a una gran variedad de vinilsilanos diferentemente sustituidos.⁷



Esquema 3

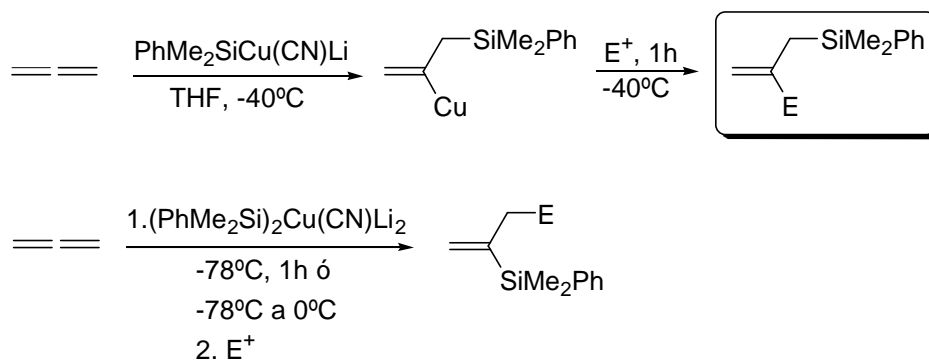
El interés de los vinilsilanos como sintones C-nucleofílicos capaces de intervenir en procesos de S_E es de sobra conocido⁸ y ha sido ampliamente explotado en Química Orgánica.

La síntesis selectiva de alilsilanos se consiguió modificando la naturaleza del cuprato utilizado. Así, cuando se utiliza el cuprato de orden bajo **PhMe₂SiCu(CN)Li** (preparado por adición de un equivalente de silillitio a un equivalente de sal cuprosa)

⁷ P. Cuadrado, I. Fleming, A. M. González, F. J. Pulido y M. Rowley. *Tetrahedron* **1989**, 45, 413.

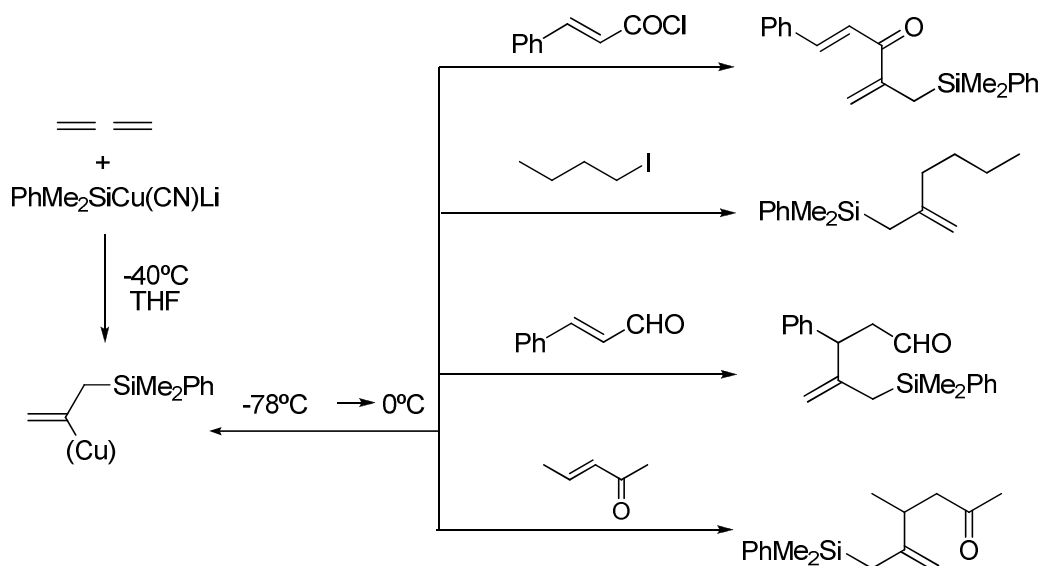
⁸ a) E. W. Colvin, "Silicon Reagents in Organic Synthesis", Academic Press, NY. **1988** y W. P. Weber, "Silicon Reagents for Organic Synthesis", Springer-Verlag, Heidelberg, **1983**; b) T.K. Sarkar, "Allylsilanes" en "Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations", Thieme, Stuttgart, **2001**.

como agente sililante, en lugar del disililcuprato utilizado anteriormente, la regioquímica de la sililcupración de aleno cambia drásticamente, conduciendo, a -40°C , al alilsilano deseado de modo prácticamente cuantitativo.⁹ La regioquímica de la adición a aleno de la especie sililcobre es pues la opuesta a la que manifiesta la especie de orden alto, como bien muestra el esquema.



Esquema 4

El aspecto más importante de la reacción es que a -40°C la especie alilsilanovinilcobre intermedia se muestra reactiva frente a un gran número de electrófilos, obteniéndose alilsilanos diversamente funcionalizados.¹⁰



Esquema 5

⁹ 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.

¹⁰ A. Barbero, F. J. Pulido. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 817.

Los alilsilanos obtenidos en estas reacciones resultan enormemente útiles, como sintones intermedios en múltiples aplicaciones sintéticas que se expondrán más adelante.

3. APLICACIONES SINTÉTICAS DE ALILSILANOS EN LA CONSTRUCCIÓN DE CICLOS.

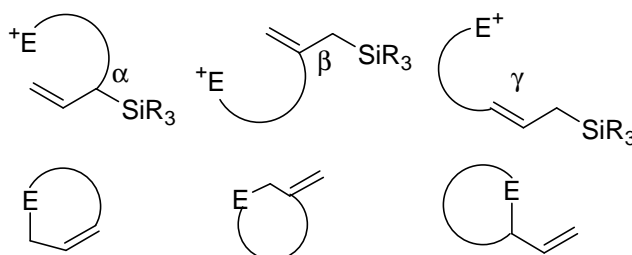
La introducción de un grupo alilo por adición 1,2 o 1,4 de alilsilanos a compuestos carbonílicos α,β -insaturados (reacción de Hosomi-Sakurai)¹¹ ha sido extensamente aplicada en síntesis orgánica. Además, los carbocationes β -sililados intermedios pueden evolucionar por distintas vías lo que permite la construcción de diversos ciclos de cuatro, cinco o seis eslabones.

En numerosos casos la reacción depende del tamaño del grupo sililo utilizado, así como del disolvente o sustrato empleado.

3.1 Reacciones de Ciclación Intramolecular asistidas por la unidad Alilsilano.

Como hemos expuesto, los alilsilanos son ampliamente utilizados en síntesis orgánica en la formación regio y estereoselectiva de enlaces C-C.

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

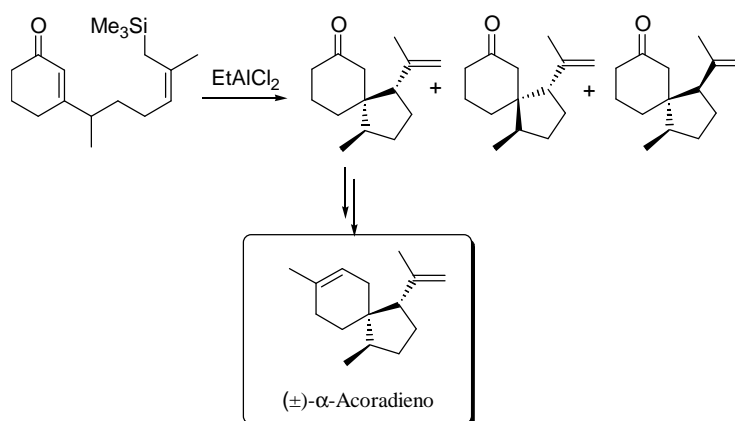


Esquema 6

A continuación, citaremos algunos ejemplos de síntesis de productos naturales, empleando esta metodología.

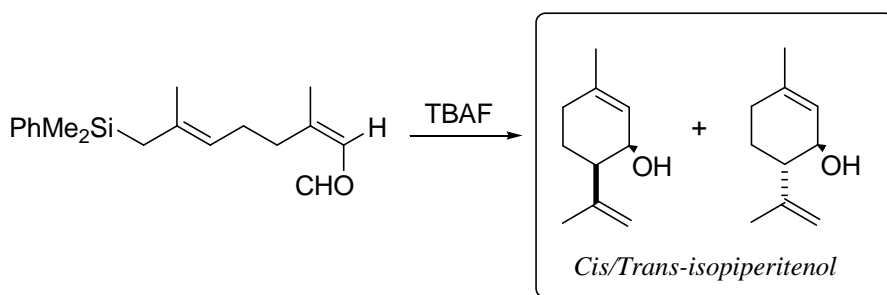
¹¹ A. Hosomi, H. Sakurai. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1673.

*Yamamoto y Furuta*¹² sintetizan, mediante un proceso sencillo y en pocos pasos, el producto natural **(±)- α -Acoradieno**, utilizando una espiro-ciclación catalizada por ácidos de Lewis.



Esquema 7

*Nakamura et al.*¹³ llevaron a cabo la síntesis de **(±)-Isopiperitenol** por reacción del alilsilano del esquema con cantidades catalíticas de TBAF.



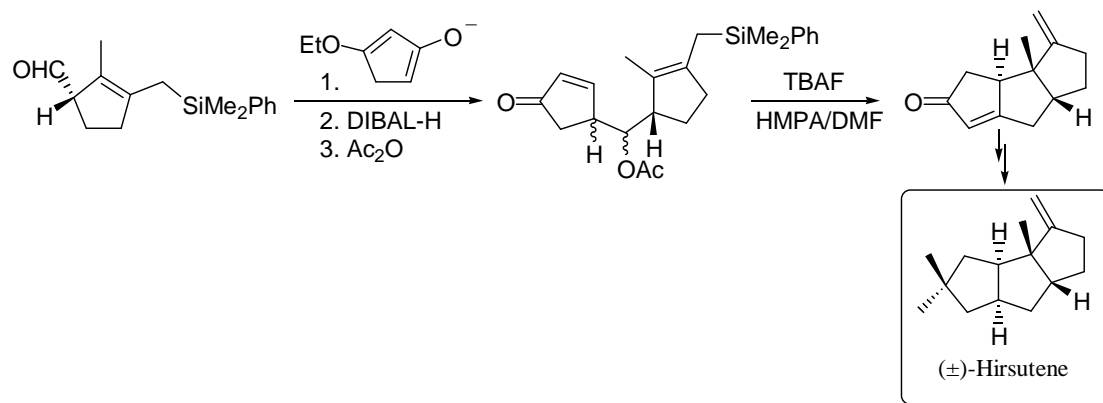
Esquema 8

Por otro lado *Majetich et al.*¹⁴ lograron, mediante ciclación intramolecular de un alilsilano, la construcción de un sistema *cis-anti-cis* triciclopentánico, precursor del triquinano lineal **(±)-Hirsutene**.

¹² Y. Yamamoto, T. Furuta. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3971.

¹³H. Nakamura, T. Oya, A. Murai. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 929.

¹⁴G. Majetich, J. Defauw. *Tetrahedron* **1998**, *44*, 3833.

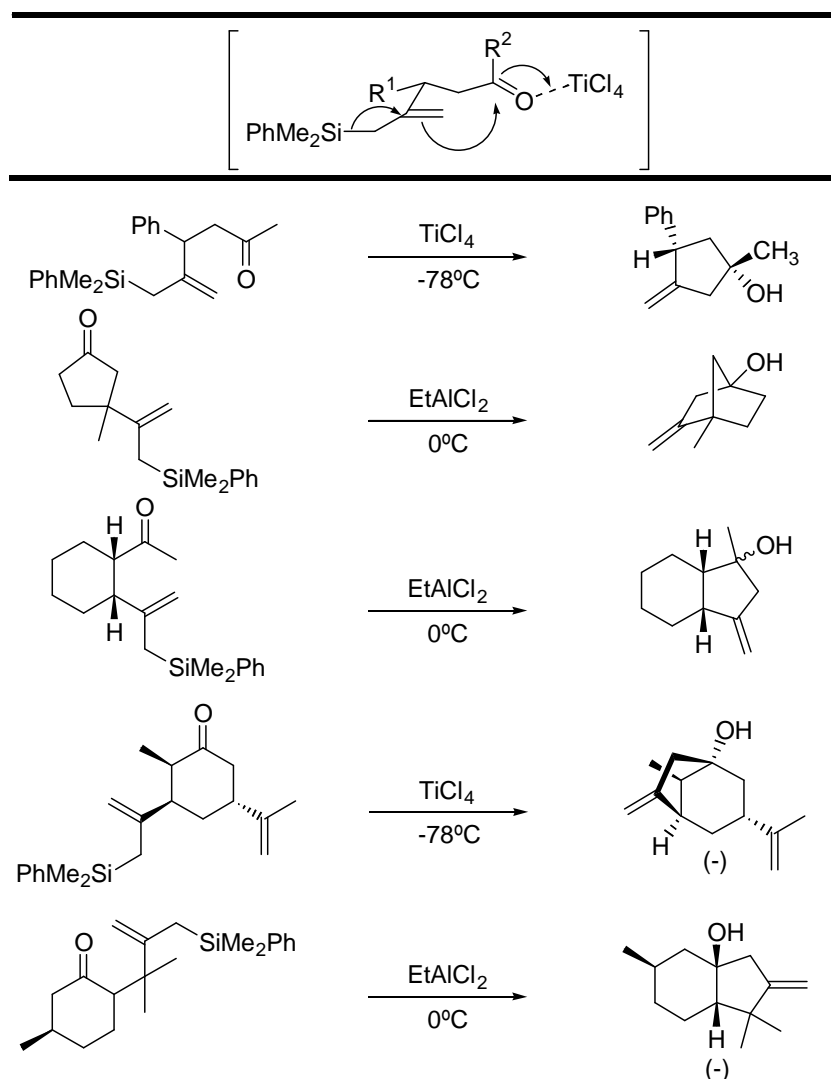


Esquema 9

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. Estos compuestos son sistemas bifuncionales de un gran potencial sintético. La coexistencia, dentro de una misma molécula, de una función alilsilano (nucleofílica) y de una función carbonílica (electrofílica) en posición relativa γ permite diseñar reacciones de sustitución electrófila intramolecular, catalizadas por ácidos de Lewis, que conducen a la formación de metilenciclopentanoles.^{16,17,15,16} El grupo alilsilano es el responsable de la formación del doble enlace exocíclico. La disposición conformacional de mínima energía que adopta el estado de transición determina la estereoquímica final de los metilenciclopentanoles.

¹⁵A. Barbero, C. García y F. J. Pulido. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6649.

¹⁶A. Barbero, F. J. Pulido. *Synthesis* **2004**, 779.



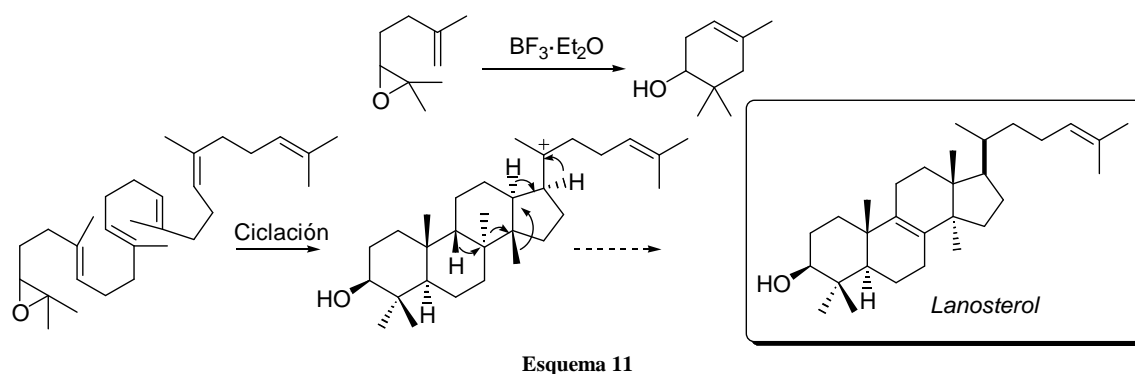
Estos procesos transcurren con una elevada estereoselectividad, y constituyen un excelente método para la construcción de sistemas metilenciclopentanol mono- bi- y tricíclicos de estructura próxima a muchos productos naturales. La elección adecuada de la enona de partida permite obtener sistemas cíclicos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

3.2 Reacciones de Ciclación Intramolecular de Epoxialilsilanos.

El grupo epóxido es un importante intermedio en síntesis orgánica, debido a su fácil preparación y a la posibilidad de sufrir ataque nucleofílico con control de la configuración de los centros quirales implicados.

El carácter electrófilo de los epóxidos se atribuye a una combinación de la naturaleza polar del enlace carbono-oxígeno y a la eliminación de la tensión angular al romperse el ciclo.

Si la misma molécula donde se encuentra el oxirano presenta también un sistema nucleofílico (alquenos, alquinos...) existe la posibilidad de un ataque interno al epóxido si se activa con un ácido de Lewis.



Este tipo de reacciones ha sido ampliamente utilizado como paso intermedio en la síntesis de esteroides.^{17, 18, 19, 20, 21}

Existen varios factores que determinan la apertura del epóxido como son: la trayectoria de ataque del nucleófilo, el grado de sustitución del epóxido, el tipo de sustituyentes y la naturaleza de los reactivos utilizados (ácidos de Lewis o próticos). La presencia de un grupo sililo cercano al grupo epóxido también tiene una gran influencia en su reactividad y apertura. Se puede afirmar que la reactividad de los epoxialilsilanos depende en gran medida de la separación entre el grupo epóxido y el sustituyente sililo y de la naturaleza de éste.²²

¹⁷a) W. S. Johnson. *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 1. b) W. S. Johnson. *Bioorganic Chemistry*. **1976**, *5*, 51.

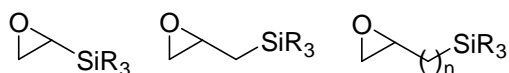
¹⁸D. J. Goldsmith, C. F. Phillips. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5862.

¹⁹a) E. E. van Tamelen, D. G. Loughhead. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *102*, 869. b) E. E. van Tamelen, D. G. Loughhead. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2061. c) G. Stork, A. W. Burgstahler. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5068.

²⁰a) E. J. Corey, W. E. Russey, P. R. Ortiz de Montellano. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4751. b) E. J. Corey, D. D. Staas. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3527.

²¹C. M. Marson. *Tetrahedron* **2000**, 8779.

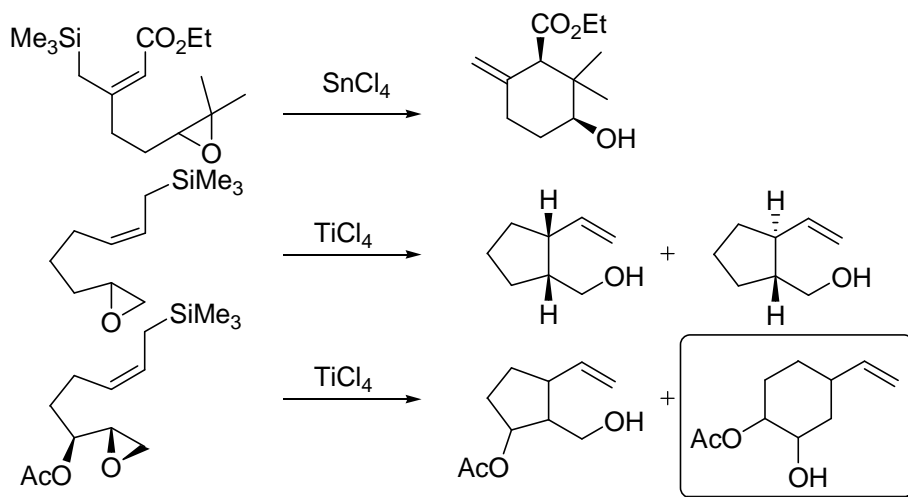
²²G. Procter, A. T. Russell, P. J. Murphy, T. S. Tan, A. N. Mather. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 3953.



Esquema 12

Así, los α,β -epoxisilanos experimentan un gran número de reacciones selectivas, incluyendo la reacción con compuestos carbonílicos y la apertura con nucleófilos. Por su parte, los β,γ -epoxisilanos encuentran su utilidad en la síntesis de alcoholes alílicos mediante procesos de eliminación. Si el grupo epóxido se encuentra a mayor distancia del sustituyente silílico puede dar origen a diversas reacciones de ciclación intramolecular y, por tanto, utilizarse en la síntesis de carbociclos y heterociclos.

Nos interesa especialmente el estudio de las reacciones de ciclación intramolecular entre alilsilanos como unidad nucleofílica y el grupo epóxido como electrófilo. Bajo catálisis ácida, la sustitución nucleófila tiene lugar en el carbono más sustituido del epóxido²³, aunque la presencia de grupos extractores de carga próximos al mismo desestabiliza el carbocatión intermedio,²⁴ favoreciendo la formación de productos de ciclación 6-endo.

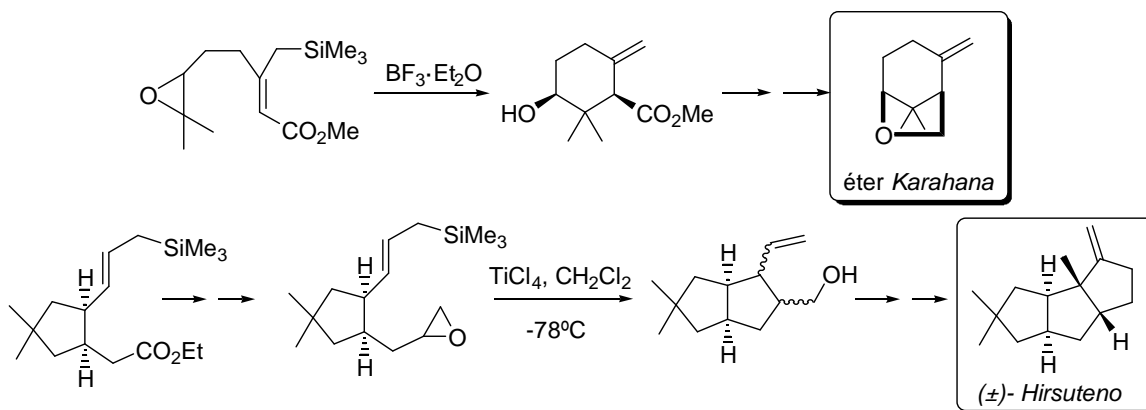


Esquema 13

²³ a) D. Wang, T.-H, Chan. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1273. b) R. J. Armstrong, L. Weiler. *Can. J. Chem.* **1996**, *64*, 584. c) T. S. Tan, A. N. Mather, G. Procter, A. H. Davison. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 585. d) L. E. Overman, P. A. Renhowe. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4138.

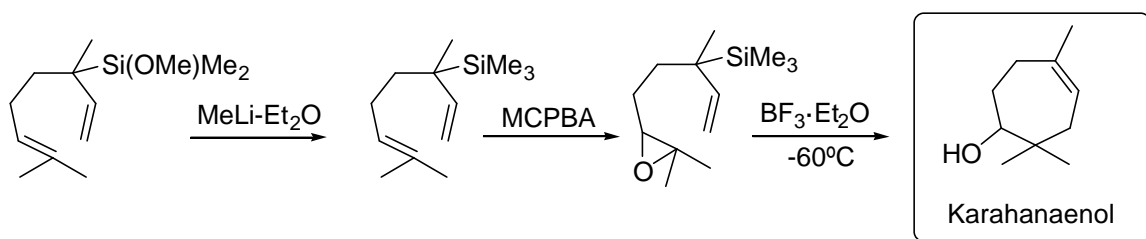
²⁴G. A. Molander, S. W. Andrews. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3114.

Las reacciones de ciclación intramolecular de epoxialilsilanos se presentan, en numerosas ocasiones, como etapa intermedia en la síntesis de productos naturales que presenten en su estructura ciclos de cinco o seis eslabones. En el siguiente esquema mostramos la síntesis del éter *Karahana*²⁵ y del (\pm)- *Hirsuteno*.²⁶



Esquema 14

Aplicando esta metodología podemos llegar también a estructuras que contienen ciclos de mayor tamaño. Así, a partir del *Geraniol* se consigue la síntesis de productos naturales, como el *Karahanaenol*.^{30a}



Esquema 15

3.3 Reacciones de Formación de Tetrahidrofuranos a Partir de Alilsilil Alcoholes.

Recientemente nuestro grupo de investigación ha estudiado las reacciones de ciclación intramolecular de alilsilil alcoholes catalizadas por distintas especies, como ácidos próticos y sales de mercurio.

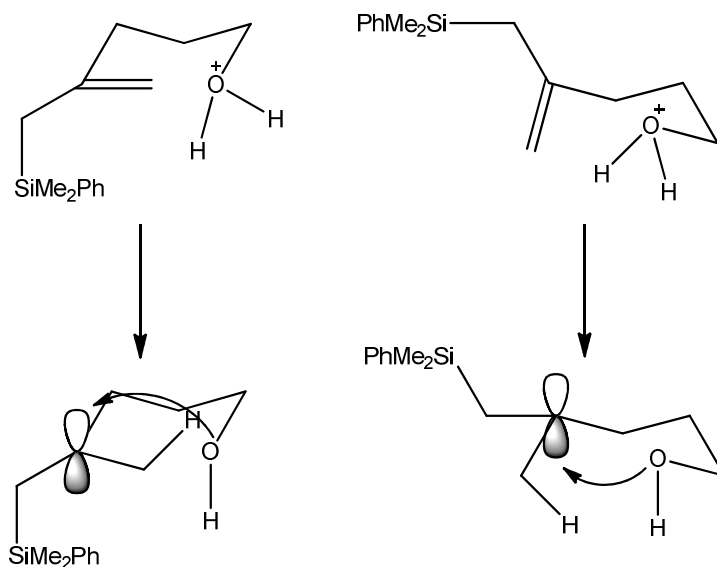
²⁵R. J. Armstrong, L. Weiler. *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 214

²⁶T. K. Sakar, S. K. Ghosh, P. S. V. Subba Rao, T. K. Satapathi. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3461

A diferencia de los resultados obtenidos por Landais y col., se ha encontrado que la estereoselectividad de la ciclación con sales de mercurio, reacción de control cinético, no se ve afectada por la naturaleza de la sal de mercurio ni por la temperatura de reacción.²⁷

En cuanto a las ciclaciones catalizadas por ácidos próticos, un mecanismo plausible para la ciclación implicaría la adición electrófila del protón al alilsilano, para dar un carbocatión estabilizado en β al silicio, que es atacado por el grupo hidroxilo. 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. Por tanto, el ataque nucleofílico interno se producirá en *anti* al voluminoso grupo sililo.

Hosomi y col. han descrito²⁸ que la etapa de deprotonación en la ciclación ácido-catalizada de alilsilil alcoholes ocurre a través de la unión del protón al grupo hidroxilo, dando lugar a un catión oxonio, que posteriormente cede el protón al doble enlace. Además, la adición del grupo hidroxilo y el protón se produce estereoselectivamente por el mismo lado del doble enlace. Según estos resultados, para las ciclaciones ácido-catalizadas de alilsilil alcoholes, nuestro grupo de investigación asumió la misma sin-adición.



Esquema 16

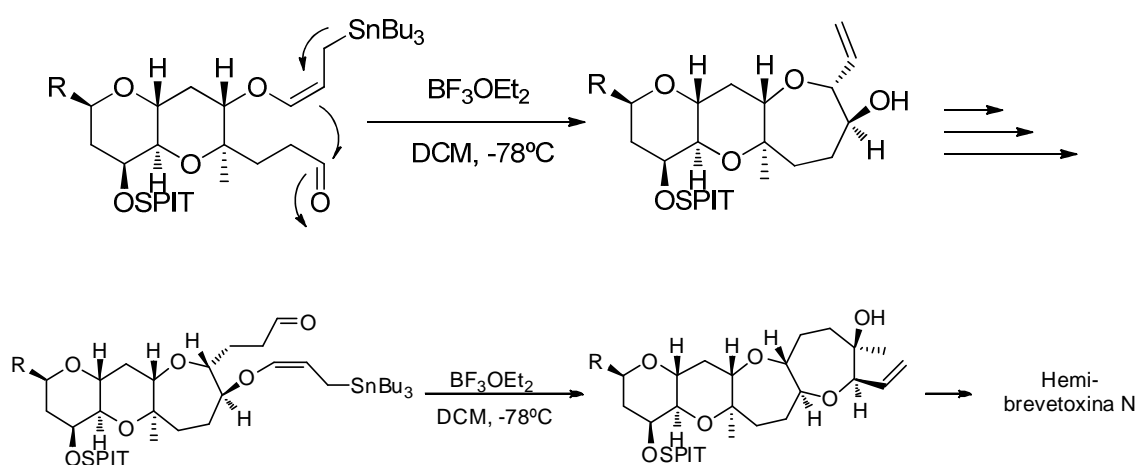
²⁷ O. Andrey, C. Glanzmann, Y. Landais, L. Parra-Rapado, *Tetrahedron* **1997**, 53, 2835-2854

²⁸ K. Miura, S. Okajima, T. Hondo, T. Nakagawa, A. Hosomi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11348-11357

3.4 Reacciones de Síntesis de Oxepanos por Ciclación Intramolecular.

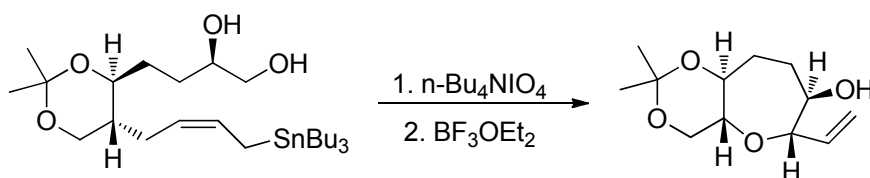
Existen varias metodologías de síntesis de oxepanos basadas en la formación de enlaces carbono-carbono y carbono-oxígeno.

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 B²⁹. 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 17

Martin y col.³⁰ 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 ciclizado empleando BF_3OEt_2 como ácido de Lewis, con un mecanismo de reacción similar al mostrado en el ejemplo anterior.

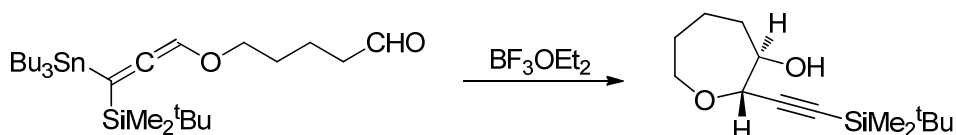


Esquema 18

²⁹ 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.

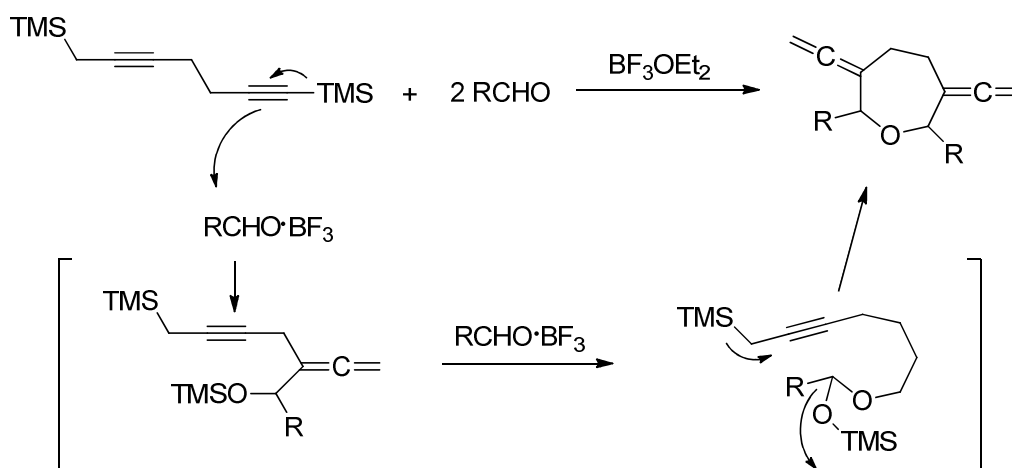
³⁰ a) J. L. Ravelo, A. Regueiro, E. Rodriguez, J. Vera, J. D. Martin. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2869-2872. b) E. Álvarez, M. T. Diaz, R. Pérez, J. L. Ravelo, A. Regueiro, J. Vera, D. Zurita, J. D. Martin. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2848-2876.

Otros sustratos de partida usados para la ciclación intramolecular han sido los alenilestananos³¹. El tratamiento de un alilestanano 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 19

Otra metodología descrita por Aubert implica la reacción de bis-propargilsilanos con aldehídos para obtener vinildenoxepanos³². 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.

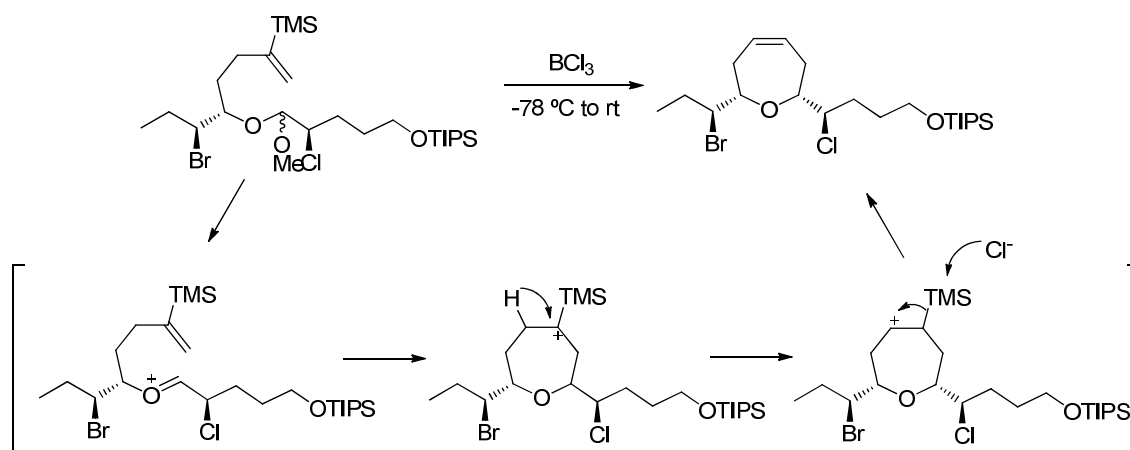


Esquema 20

³¹ I. Kadota, Y. Yamamoto, K. Seki. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3059-3062.

³² a) P. Aubert, J. Pornet. *J. Organomet. Chem.* **1997**, 538, 211-221. b) J. Pornet, D. Damour, L. Miginiac. *Tetrahedron.* **1986**, 42, 2017-2024.

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 (+)-isolaurepinacina³³. El tratamiento del acetal del esquema con BCl_3 genera un intermedio oxonio, que es atacado intramolecularmente por el grupo vinilsilano, para dar, tras la eliminación del trimetilsilano, el correspondiente oxepano final.



Esquema 21

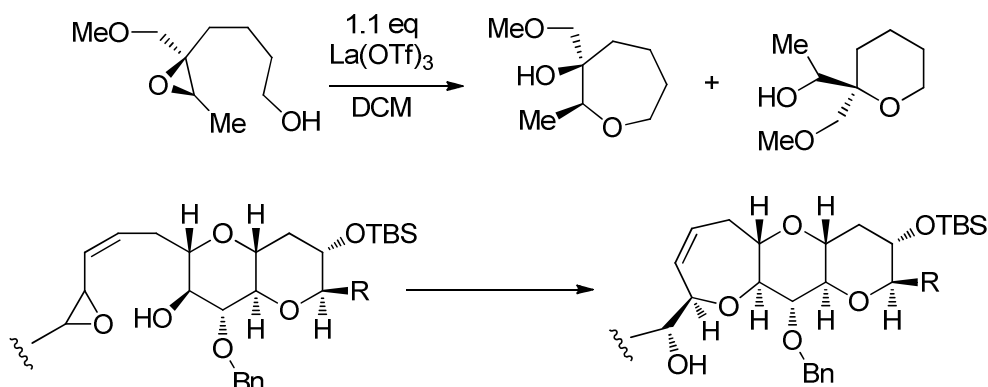
Otro tipo de metodología muy empleada en la síntesis de productos naturales se basa en la ciclación intramolecular de epoxi-alcoholes. La síntesis enantioselectiva del epóxido intermedio a partir de la correspondiente olefina o carbonilo aumenta las posibilidades sintéticas del proceso. De acuerdo a las reglas de Baldwin³⁴, 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 ciguatoxina³⁵. El empleo de estas sales de lantano en la ciclación de epóxidos se produce con elevada regioselectividad (92:8 a favor del oxepano frente al pirano) y rendimientos moderados (46-74%).

³³ 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.

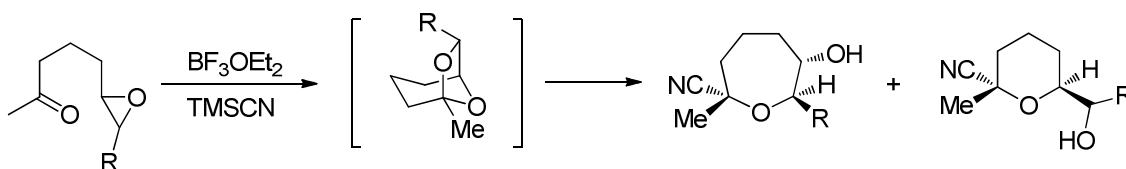
³⁴ a) J. E. Baldwin *J. Chem. Soc.* **1976**, 734-736. b) J. E. Baldwin, M. J. Lusch. *Tetrahedron.* **1982**, 38, 2939-2947.

³⁵ 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 22

También ha sido estudiada la ciclación de epoxiconas para obtener oxepanos³⁶. El tratamiento de los derivados de la epoxiconona, indicada en el Esquema 23, 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.



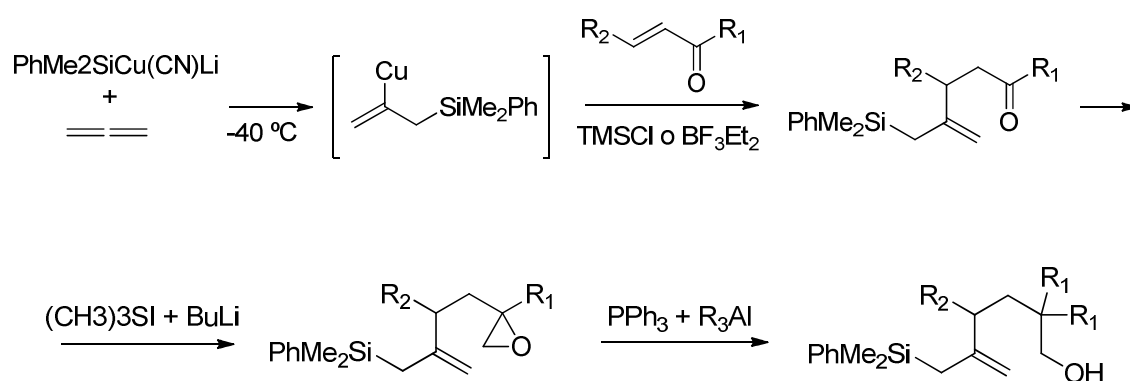
Esquema 23

³⁶ S.C. Rychnovsky, V. H. Dahanukar. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 339-342.

3. PLAN DE TRABAJO

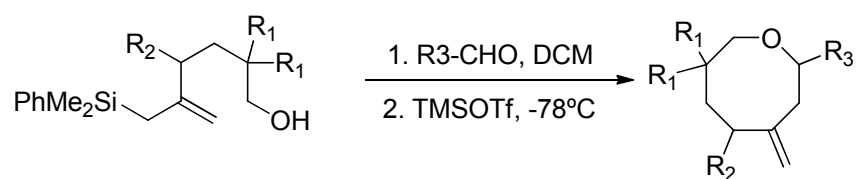
Durante los últimos años nuestro grupo de investigación ha concentrado sus esfuerzos en el desarrollo de una metodología propia para la síntesis de oxaciclos de distintos tamaños. Tras los resultados obtenidos en la síntesis de ciclos, de 5, 6 y 7 eslabones, el presente trabajo intenta aplicar esta metodología sintética para la preparación de oxocanos diversamente funcionalizados, que pueden ser precursores de varios productos naturales.

Para la preparación de los alilsilil alcoholes, que utilizamos como sustrato, emplearemos nuestra metodología de sililcupración de aleno y captura del cuprato intermedio con diferentes carbonilos α,β -insaturados. Posteriormente se llevará a cabo la epoxidación del grupo carbonilo y la apertura del epóxido con organoaluminicos para proporcionar el alcohol menos sustituido.



Esquema 1

Para llevar a cabo las reacciones de ciclación se tuvieron en cuenta los resultados obtenidos en trabajos anteriores³⁷ para diferentes condiciones y catalizadores. Seleccionando como óptimas las que se presentan en el Esquema 2.



Esquema 2

³⁷ A. Barbero, A. Diez-Varga, F. J. Pulido. *Org. Lett.* **2013**, 15, 20, 5234-5237.

La finalidad de este trabajo es la obtención de diferentes oxocanos, en los que cambiará la sustitución del anillo como consecuencia del empleo de diferentes aldehídos y alilsil alcoholes. También se realizará un estudio sobre la estereoquímica del proceso de ciclación.

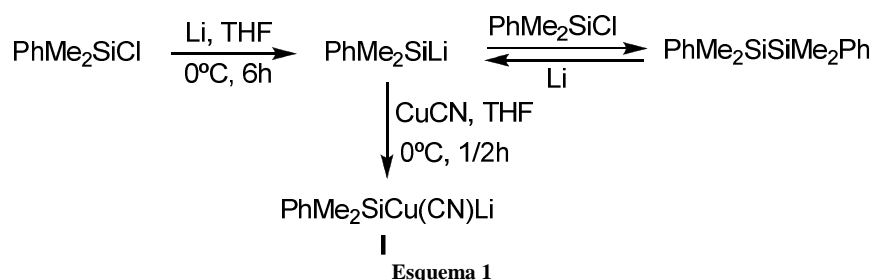
4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

De acuerdo con el plan de trabajo anteriormente expuesto, el primer objetivo del trabajo experimental fue la síntesis de los alilsilil alcoholes producidos por epoxidación y posterior reducción de los oxoalilsilanos. Los oxoalilsilanos fueron obtenidos por sililcupración de aleno, usando el cianosililcuprato de orden bajo $\text{PhMe}_2\text{SiCu}(\text{CN})\text{Li}$.

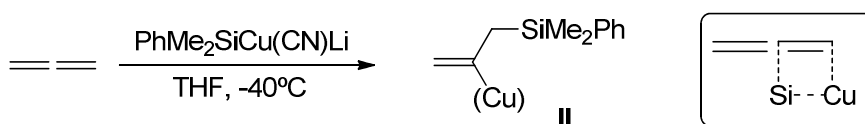
1. SÍNTESIS DE OXOALILSILANOS

Nuestro cianosililcuprato, el $\text{PhMe}_2\text{SiCu}(\text{CN})\text{Li}$, se obtiene fácilmente por reacción mol a mol del litiado correspondiente con cianuro cuproso³⁸ siguiendo el procedimiento que se describe a continuación.

El fenildimetilsilillitio se prepara siguiendo el método habitual³⁹, por reacción del fenildimetilclorosilano con litio metálico en exceso. Para que el proceso sea cuantitativo es necesario mantener la agitación de la mezcla a 0 °C durante un tiempo mínimo de seis horas, evitando así a la aparición de disilano en el medio. La posterior reacción equimolar de PhMe_2SiLi con cianuro cuproso genera el sililcuprato I, que se utiliza *in situ*.



La sililcupración de aleno se lleva a cabo a -40°C durante una hora aproximadamente. El proceso de *sin*-adición proporciona la especie intermedia alilsilano-vinilcuprato II.



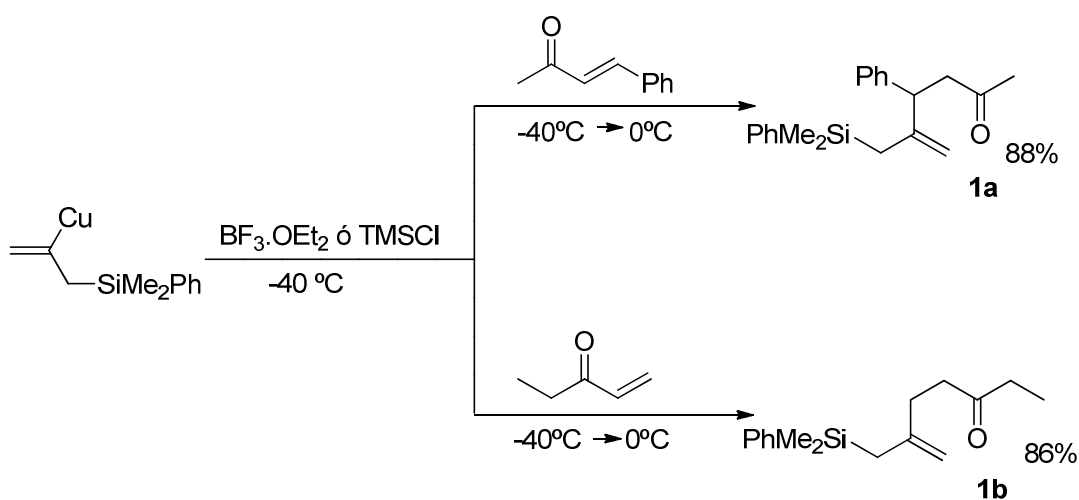
Esquema 2

³⁸ F. J. Blanco, P. Cuadrado, I. Fleming, A. M. Gonzalez y F. J. Pulido. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8881.

³⁹ I. Fleming, T. W. Newton, F. Roessler. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1981**, 2527.

El intermedio II de adición al aleno 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 efectúa 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 siguiente esquema:



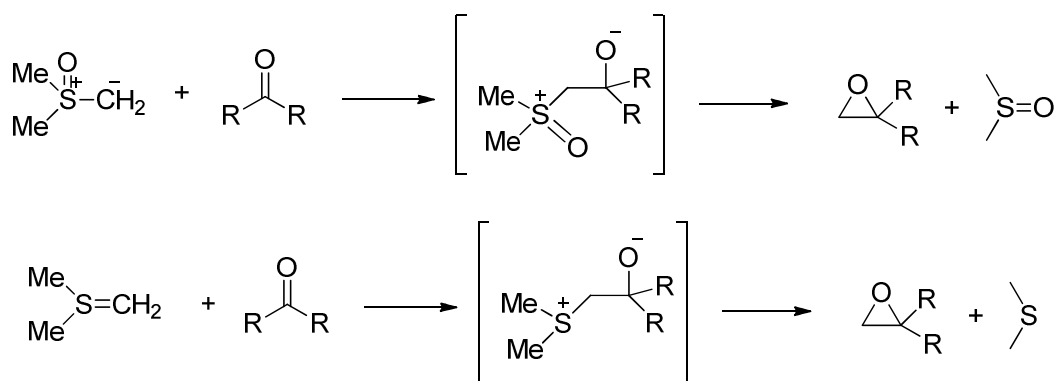
En el primer caso se empleó BF_3OEt_2 como activante de la reacción⁴⁰ mientras que en el segundo el TMSCl .

2. SÍNTESIS DE SILILALIL EPÓXIDOS

La epoxidación de grupos carbonilo es una reacción muy conocida y una revisión bibliográfica previa aportó un gran número de métodos. Uno de los reactivos más utilizados son los iluros de azufre, ya sean sulfuros o sulfóxidos⁴¹.

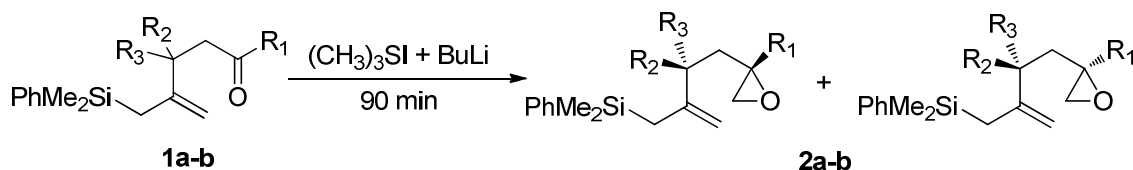
⁴⁰ Y. Yamamoto. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 25, 947.

⁴¹ a) E. J. Corey, M. Chykovsky. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 1353. b) E. J. Corey, M. Chykovsky. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1353. c) E. J. Corey, M. Chykovsky. *Tetrahedron Lett.* **1963**, 169. d) B. Trost, L. S. Melwin. *Sulfur Ylides, Emergin Synthetic Intermediates*, Academic Press. **1975**. e) J. J. Harnett, L. Alcaraz, C. Mioskowski, J. P. Martel, T. Le Gall, D. S. Shin, J. R. Falk. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2009.



Esquema 4

En el presente trabajo utilizamos la metodología de Corey y Chaykovky, con iluros de azufre, que ya había sido empleada anteriormente en el grupo de investigación con buenos resultados⁴². Además el iluro de trimetilsulfoxonio es menos reactivo con nuestros sustratos y por tanto requiere temperaturas más altas y tiempos de reacción mayores.



Esquema 5

Entrada	Sustrato				Producto	Rendimiento %
	Oxoalilsilano	R1	R2	R3		
1	1a	Me	Ph	H	2a + 2a' (50:50)	76
2	1b	Et	H	H	2b	72

En el caso del compuesto 1A se obtuvo una mezcla de diastereoisómeros que han sido separados mediante cromatografía en columna y caracterizados posteriormente por resonancia magnética nuclear.

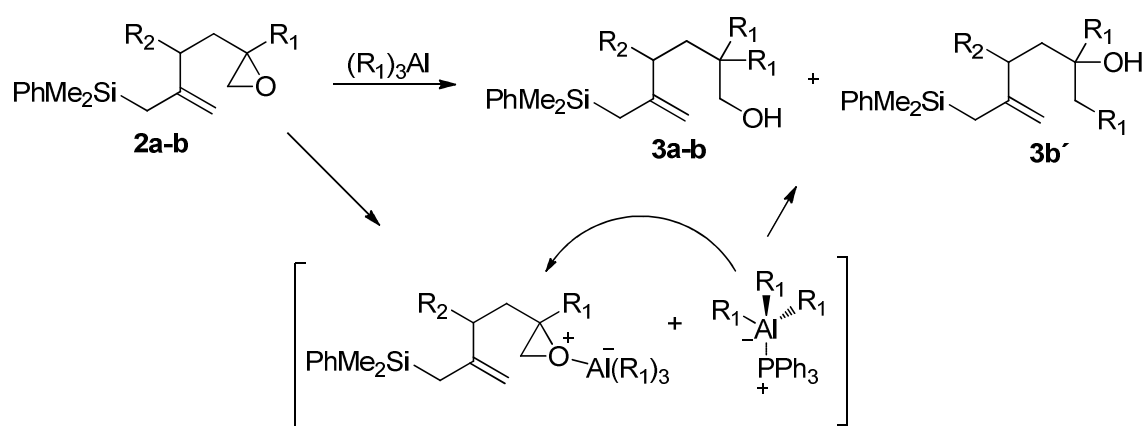
⁴² A. Barbero, P. Castreño, F. J. Pulido. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4045.

3. SÍNTESIS DE ALILSILIL ALCOHOLES

Esta etapa resultó ser una de las más decisivas en la síntesis de los compuestos deseados. Es preciso que el ataque nucleofílico tenga lugar sobre el carbono más sustituido, con el fin de obtener los alilsilil alcoholes deseados.

Los procesos de apertura de epóxidos transcurren habitualmente mediante procesos S_N2 , con ataque nucleofílico en la posición menos impedida del epóxido. Sin embargo existen algunos hidruros electrofílicos (BH_3 , AlH_3 , DIBAH, etc.) con los que se ha observado que dan lugar a mezclas donde se obtiene, mayoritariamente, el alcohol menos sustituido.

De estudios anteriores del grupo, descartamos el empleo de los sistemas BH_3CN^-/BF_3^{43} e $i-Bu_3Al^{44}$ porque conducen a mezclas equimolares de los productos de apertura. En el presente trabajo hemos recurrido a los procesos de alquilación y apertura de epóxidos con derivados de aluminio⁴⁵.



Esquema 6

Entrada	Sustrato			Producto
	Epóxido	R1	R2	
1	2a + 2a'	Me	Ph	3a
2	2b	Et	H	3b + 3b' (68:32)

⁴³ R. O. Hutchins, I. Taffer, W. Burgoyne. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 46, 5214.

⁴⁴ J. J. Eisch, Z. R. Liu, M. Singh. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1618.

⁴⁵ C. Schneider, J. Brauner. *J. Eur. Org. Chem.* **2001**, 4445-4450.

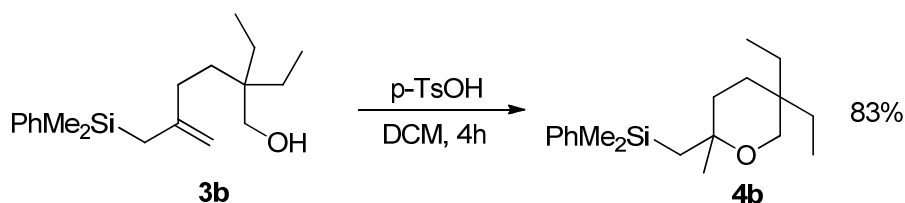
La purificación de los productos durante esta etapa no fue posible a pesar de los numerosos intentos. Tampoco pudo conseguirse la caracterización espectroscópica debido a que se produce la reacción de ciclación intramolecular en el medio en el que se realiza el experimento.

4. REACCIONES DE CICLACIÓN INTRAMOLECULAR

4.1- Síntesis de tetrahidropiranos catalizadas por ácido.

Para llevar a cabo la síntesis de tetrahidropiranos se decidió intentar extrapolar la metodología que nuestro grupo de investigación había optimizado para la síntesis de tetrahidrofuranos⁴⁶.

Los alilsilil alcoholes son susceptibles de sufrir procesos de ciclación intramolecular, ya sea en presencia de reactivos electrófilos como el $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ o en presencia de ácidos próticos como el p-TsOH.

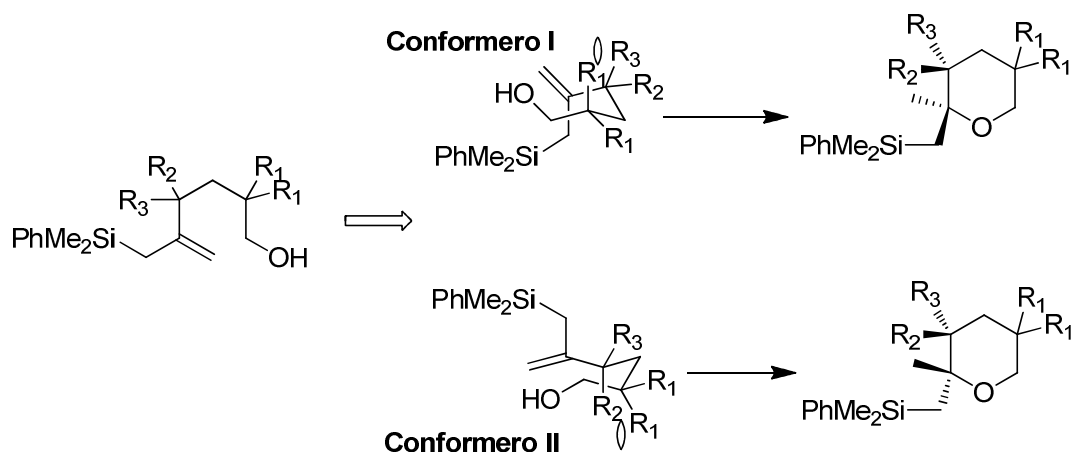


Esquema 7

En nuestro caso, debido a la sustitución del hidroxialilsilano 3b, sólo es posible obtener un único tetrahidropirano. Sin embargo, atendiendo a los resultados experimentales obtenidos por el grupo de investigación se puede concluir que las reacciones de ciclación intramolecular catalizadas por ácidos transcurren con rendimientos superiores a los procesos de mercurio-ciclación. No obstante ambos procesos carecen de estereoselectividad proporcionando mezclas equimolares de los tetrahidropiranos correspondientes.

Para proponer un mecanismo plausible se realizó un estudio de los dos posibles estados de transición.

⁴⁶ F. J. Pulido, A. Barbero, P. Val, A. Gonzalez-Ortega. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 27,5350.



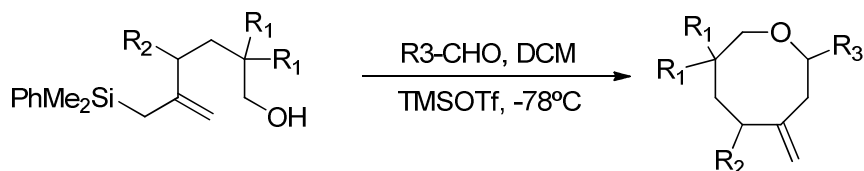
Esquema 8

En ambos casos existen interacciones desestabilizadoras de tipo 1,3-pseudoaxial, y a juzgar por los resultados experimentales la diferencia energética entre los dos conformeros no debe ser muy grande, por lo que la reacción conduce a mezclas equimolares de ambos tetrahidropiranos.

4.2- Síntesis de oxocanos catalizada por TMSOTf.

Como ya se ha explicado en el plan de trabajo Una parte importante de este trabajo tiene como fin la obtención de diferentes oxocanos por ciclación de Prins, partiendo de alilsilil alcoholes.

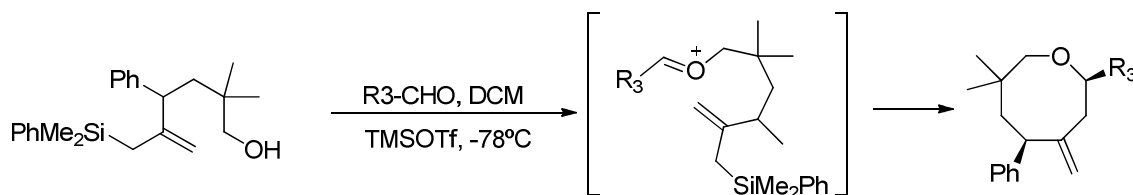
Para llevar a cabo las reacciones de ciclación intramolecular se tuvieron en cuenta los resultados obtenidos anteriormente por el grupo de investigación y se seleccionaron como condiciones óptimas las que se representan en el Esquema 9.



Esquema 9

4.2.1- Ciclación del alilsilil alcohol 3a.

La reacción de ciclación entre el alilsilil alcohol y el aldehído transcurre en dos etapas. Primero se forma un intermedio oxónio, entre el grupo hidroxilo y aldehído. Posteriormente, este grupo es atacado intramolecularmente por el grupo alilsilano obteniéndose una estructura cíclica con pérdida del grupo sililo.



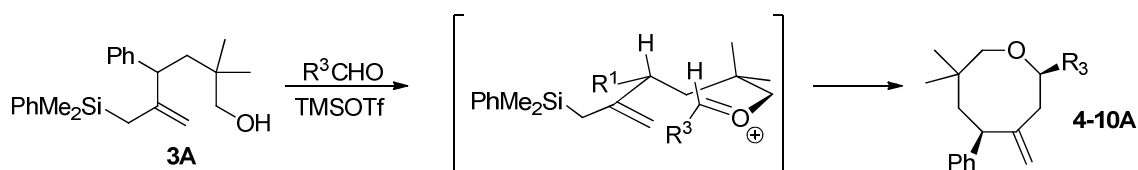
Esquema 10

Los resultados experimentales obtenidos al enfrentar el alilsilil alcohol 3A frente a distintos aldehídos se representan en la siguiente tabla.

Entrada	Alcohol	Aldehído	Producto	Rendimiento
1	3A	Benzaldehído	4a	91
2	3A	p-Tolualdehído	5a	88
3	3A	Anisaldehído	6a	90
4	3A	p-Clorobenzaldehído	7a	89
5	3A	Acroleína	8a	81
6	3A	Crotonaldehído	9a	88
7	3A	Cinamaldehído	10a	86

Como se observa en la tabla, la reacción es general y de alto rendimiento tanto para aldehídos arílicos (con grupos electrodonadores o electroattractores) como para aldehídos vinílicos.

La estereoselectividad de la ciclación es muy elevada, obteniéndose en todos los casos un único diastereoisómero. La obtención de los 2,5-cis oxocanos se puede racionalizar aludiendo al trabajo teórico de Alder⁴⁷. En este trabajo se sugiere que las ciclaciones de Prins de iones oxacarbenio transcurren a través de un estado de transición tipo silla en el que los sustituyentes adoptan una conformación preferida, pseudo-ecuatorial, para minimizar las interacciones estéricas.

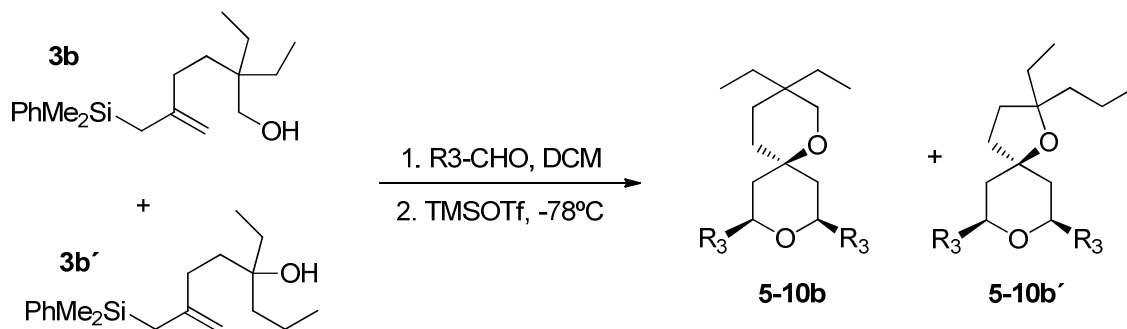


Esquema 11

⁴⁷ R. W. Alder, J. N. Hauvey, M. T. Oakley. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4960.

4.2.2- Ciclación del alilsilil alcohol 3b.

Con objeto de estudiar el efecto de la sustitución en el resultado del proceso realizamos el mismo experimento sobre el alilsilil alcohol 3b, pero a diferencia del caso anterior la reacción no conduce a oxocanos, ciclación de Prins directa, sino a dioxaspirodecenos y dioxaspirodecanos (como subproducto debido al alilsilil alcohol 3b').



Esquema 12

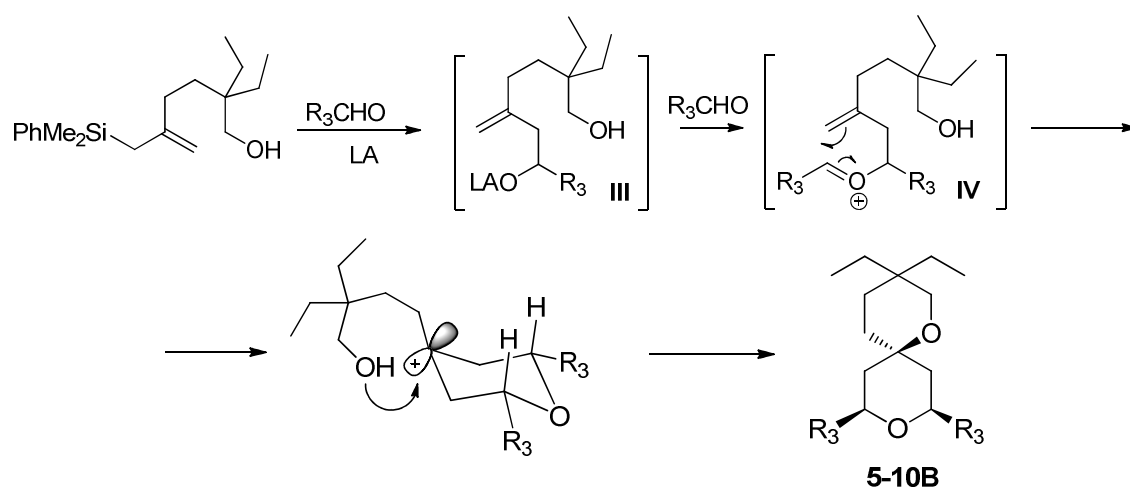
En la siguiente tabla se representan los compuestos obtenidos, tras purificación, al enfrentar los alcoholes 3b y 3b' frente a distintos aldehídos.

Entrada	Alcohol	Aldehído	Producto	Rendimiento
1	3b + 3b'	Benzaldehído	5b + 5b'	69
2	3b + 3b'	p-Tolualdehído	6b + 6b'	68
3	3b + 3b'	Anisaldehído	7b + 7b'	65
5	3b + 3b'	p-Clorobenzaldehído	8b + 8b'	67
6	3b + 3b'	Crotonaldehído	9b + 9b'	66
7	3b + 3b'	Cinamaldehído	10b + 10b'	67

La reacción tiene unos rendimientos aceptables tanto para aldehídos arílicos como para aldehídos vinílicos. La obtención de los dioxaspirodecanos 5-10b' es consecuencia de la utilización de la mezcla que contiene los regioisómeros 3b y 3b'.

Por otra parte la estereoselectividad de la reacción es muy elevada, pudiéndose detectar un único diastereoisómero en la masa de reacción.

La propuesta mecanística para la formación de dioxaspiroundecanos implica la reacción catalizada por ácido de Sakurai entre el alilsilil alcohol y el aldehído para proporcionar un alcoxi-alquenal (**III**), que reacciona con otra molécula de aldehído para formar un oxocarbenio (**IV**). La ciclación de Prins proporciona un carbocatión piranilo que es atrapado intramolecularmente por el grupo hidroxilo vecino. La elevada estereoselectividad del proceso es consecuencia de la preferencia de los grupos R_3 por adoptar una disposición cuasiecuatorial, de mínima energía, en el estado de transición.



Esquema 13

Como conclusión, la reacción de alilsilil alcoholes con aldehídos, en presencia de TMSOTf , conduce a dos tipos de productos distintos (oxocanos o dioxaspiroundecanos) en función de la sustitución del alilsilano de partida. Así, los alilsilil alcoholes que poseen sustituyentes en posición alílica conducen selectivamente a oxocanos, a través de un proceso de ciclación de Prins directa. Sin embargo, los alilsilil alcoholes sin sustituyentes alílicos dan lugar a dioxaspiroundecanos, obtenidos por un proceso tándem en dos etapas (reacción de Sakurai entre el grupo alilsilano y el aldehído, seguida de ciclación de Prins intramolecular del alquenal intermedio obtenido). En este momento se están llevando a cabo estudios teóricos que nos permitan determinar cuál es la razón de esta diferencia de reactividad de un mismo sustrato en función de los sustituyentes que posea.

5. MÉTODOS EXPERIMENTALES

1-TECNICAS INSTRUMENTALES

Los **espectros de RMN** se han realizado en los espectrofotómetros Varian MR 400 MHz sonda One MR y Varian DD2 500 MHz sonda fría.

Los **espectros de Masas** han sido realizados utilizando en un sistema UPLC-MS (MS: Bruker Maxis de impacto) por ionización por electrospray (ESI positivo y negativo).

2-TECNICAS CROMATOGRÁFICAS

Cromatografía Flash

Se ha utilizado sílica gel 60 (Merk, 230-240 mesh ASTM) en columna de vidrio. Los eluyentes empleados fueron mezclas de hexano y acetato de etilo en las proporciones adecuadas a cada compuesto.

Cromatografía en capa fina

Se ha llevado a cabo sobre placas de aluminio con una espesor de 0.25 mm de gel de sílice 60 (230-240 mesh ASTM). El revelado de las placas se realizó mediante una lámpara UV 254/360 nm, o con los agentes habituales: yodo, permanganato potásico, anisaldehído o ácido fosfomolíbico.

3-DISOLVENTES

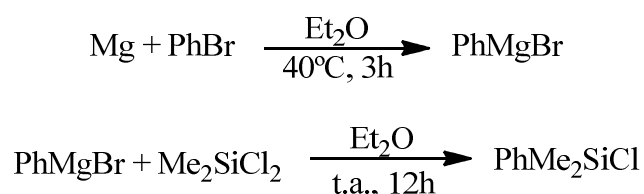
Los disolventes fueron adquiridos puros de Sigma-Aldrich, Across o Fischer y se usaron si purificación adicional. Los disolventes orgánicos secos utilizados (tetrahidrofurano, éter dietílico y diclorometano) se secaron mediante el empleo de tamices moleculares.

3-PREPARACIÓN DE CLORO(FENIL)DIMETILSILANO

En un matraz de tres bocas equipado con agitador mecánico, refrigerante de bolas y embudo de adicción, se deposita el Mg (18.5 g) previamente secado y se cubre con éter seco (100 ml). Sobre la mezcla agitada se añade un cristal de yodo y 3 ml de bromobenceno para que la reacción se inicie (paso de transparente a lechoso). Una vez que el proceso se ha iniciado se añade el resto del bromobenceno (73.4 ml) en éter seco (400 ml) a 0°C. Finalizada la adicción se calienta a reflujo durante tres horas.

A continuación se introduce el matraz en un baño de hielo y se añade rápidamente una disolución de Me₂Cl₂Si (102 ml) en Et₂O (200 ml). La mezcla se agita vigorosamente durante 10 minutos y se deja a temperatura ambiente durante 12 horas.

Transcurrido este tiempo se filtran las sales de magnesio que se han ido formando durante el transcurso de la reacción, se lava con hexano seco y se concentra el filtrado en el rotavapor. Posteriormente se destila en columna de relleno recogiendo fracciones que posteriormente se identificarán mediante RMN. El rendimiento total del proceso es del 75-80%.



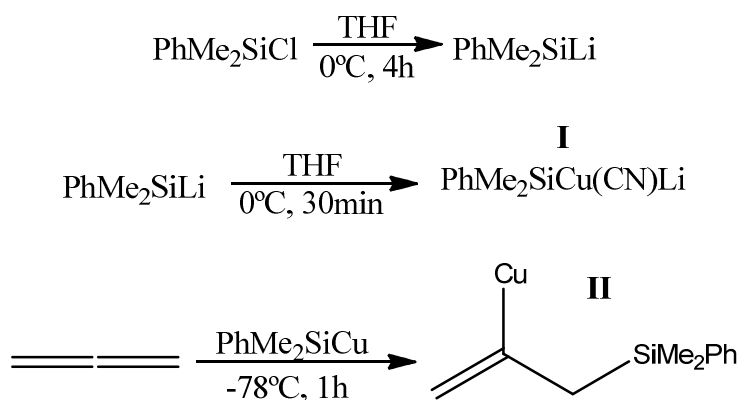
Esquema 1

3- SILILCUPRACIÓN DE ALENO Y REACCIÓN CON ELECTRÓFILOS

3.1- Sililcupración de aleno con PhMe₂SiCu(CN)Li.

Sobre una suspensión de litio (1.70 g, 240 mmol) en THF seco (50 ml), que se encuentra bajo atmósfera de nitrógeno, se añade cloro(fenil)dimetilsilano (10 ml, 60mmol) y se agita a 0°C durante 4 horas.

La solución de fenildimetilsilillitio se añade con jeringa sobre una suspensión agitada de cianuro cuproso (5.4 g, 60 mmol) en THF (50 ml) a 0°C. La disolución de color pardo oscuro, se mantiene agitando durante 30 minutos obteniéndose el intermedio I. A continuación el intermedio I se lleva a -78°C y se añade aleno en exceso mediante un globo. La mezcla se agita durante una hora a esta temperatura para obtenerse el intermedio II.



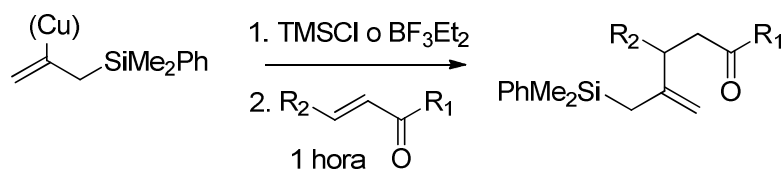
Esquema 2

3.2- Reacción del intermedio II con electrófilos.

Procedimiento1. Sobre la disolución agitada de II, a -78°C y en atmósfera de nitrógeno, se añade TMSCl (7.8 ml, 60 mmol) y 5 minutos después una disolución de electrófilo (72 mmol) manteniendo la disolución resultante durante una hora. Transcurrido este tiempo se deja subir la temperatura hasta los 0°C y se hidroliza con una disolución acuosa de NH₄Cl/NH₄OH.

Procedimiento2. Sobre la disolución agitada de II, a -78°C y en atmósfera de nitrógeno, se añade BF₃OEt₂ (7.5 ml, 60 mmol) y 5 minutos después una disolución de electrófilo (72 mmol) manteniendo la disolución resultante durante una hora. Transcurrido este tiempo se deja subir la temperatura hasta los 0°C y se hidroliza con una disolución acuosa de NH₄Cl/NH₄OH.

En ambos casos el crudo obtenido se extrae con Et₂O, se seca con MgSO₄ anhidro y se concentra con el rotavapor. La separación cromatográfica (mezcla de hexano-acetato 20:1) proporciona los oxoalilsilanos 1a y 1b.

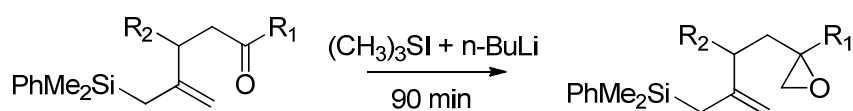


Esquema 3

4- REACCIÓN DE EPOXIDACIÓN DE OXOALILSILANOS (MÉTODO DE COREY)

Sobre una suspensión que contiene yoduro de trimetilsulfonio (208 mg, 1 mmol) en THF seco (2.5 ml), bajo atmósfera de N_2 y a $0^\circ C$, se añade gota a gota n-butillitio (55 ml, 0.9 mmol) y se mantiene la agitación durante 5 minutos. A continuación se adiciona gota a gota una disolución en THF (0.5 ml) de los compuestos 1A y 1B, se deja agitando 30 minutos a $0^\circ C$ y posteriormente una hora a temperatura ambiente. Pasado este tiempo se hidroliza con una disolución saturada de NaCl (10 ml).

La masa de reacción resultante se extrae con Et_2O , se seca con $MgSO_4$ anhidro y se concentra con el rotavapor. La separación cromatográfica (mezcla de hexano-acetato 20:1) proporciona los alilsilil epóxidos 2a, 2a' y 2b.

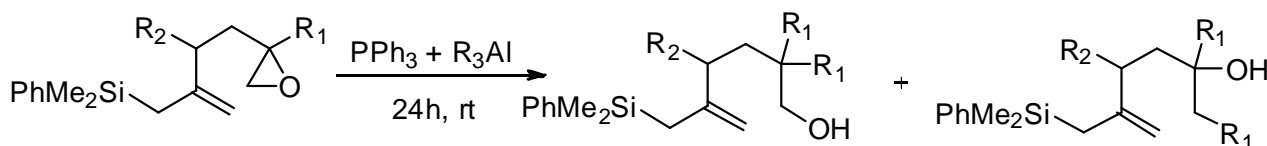


Esquema 4

5- OBTENCIÓN DE ALILSILIL ALCOHOLES, APERTURA DE LOS EPÓXIALILSILANOS MEDIANTE EL EMPLEO DE ALQUILALUMINIO.

Sobre una disolución de hexano seco (10 ml) que contiene los alilsilil epóxidos (1 mmol) bajo atmósfera de N_2 se adiciona trifenilfosfina (0.05 mmol) y posteriormente el alquilaluminio correspondiente (1 mmol). La mezcla se deja agitando durante 24 horas a temperatura ambiente.

La mezcla obtenida se extrae con Et₂O, se seca con MgSO₄ anhidro y se concentra con el rotavapor para obtener los compuestos 3A, 3B y 3B´.



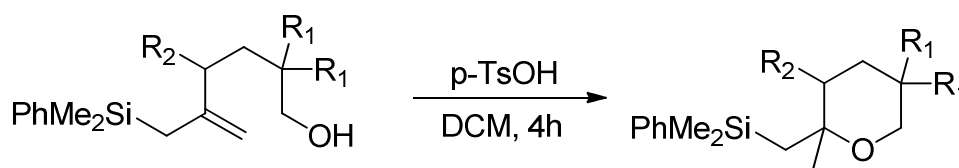
Esquema 5

5- REACCIONES DE CICLACIÓN INTRAMOLECULAR

5.1- Síntesis de tetrahidropiranos catalizadas por ácido.

Sobre una disolución agitada de los alilsilil alcoholes (1 mmol) en 5 ml de DMC a 0°C y en atmósfera de N₂, se añade 20% de p-TsOH disuelto en DCM. La mezcla se agita durante 4 horas y se sigue la evolución de la reacción mediante cromatografía en capa fina, pudiendo ser necesaria la adición de pequeñas cantidades de p-TsOH. Una vez concluida la reacción se hidroliza con una disolución saturada de NaHCO₃.

El crudo resultante se extrae con Et₂O, se seca la fase orgánica con MgSO₄ anhidro y se concentra con el rotavapor. La separación cromatográfica (mezcla de hexano-acetato 20:1) proporciona el tetrahidropirano 4b.

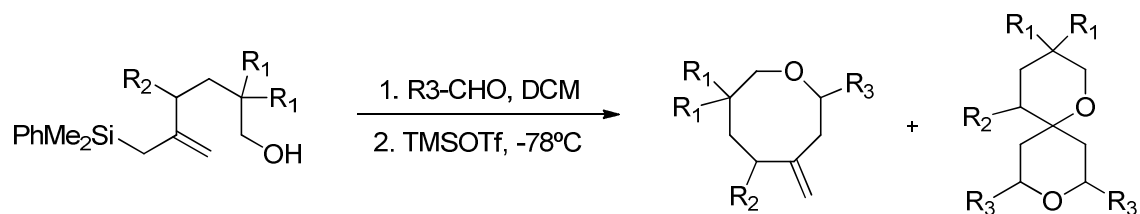


Esquema 6

5.2- Reacciones catalizadas por TMSOTf.

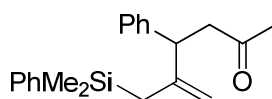
Sobre una disolución agitada de los alilsilil alcoholes (1 mmol) en DMC (13 ml) a -78°C y en atmósfera de N₂, se añade el aldehído correspondiente (2.2 mmol). Tras cinco minutos, se añade lentamente el TMSOTf (1.2 mmol, 0.16ml) manteniendo la

agitación durante una hora y se hidroliza la reacción con una solución acuosa de NaOH 2M (9 ml) y se extrae con Et₂O. La fase orgánica se seca con MgSO₄ anhidro y se concentra con el rotavapor. La purificación por cromatografía en columna se realizó con diferentes mezclas de hexano-acetato para proporcionar los compuestos 5-10b y 5-10b'.



Esquema 7

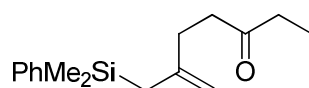
6. CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA

Compuesto 1a:4-fenil-5((dimetil(fenil)silil)metil)-hex-5-en-2-ona

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 7.53-7.06 (m, 10H), 4.74 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.56 (t, *J*= 7.4 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J*= 16.3 y 7.4 Hz, 1H), 2.67 (dd, *J*= 16.3 y 7.4 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.71 (d, *J*= 14.1 Hz, 1H), 1.53 (d, *J*= 14.1Hz, 1H), 0.35 (s, 3H, CH₃-Si), 0.28 (s, 3H, CH₃-Si).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 207.0 (C), 148.3 (C), 142.7 (C), 139.1 (C), 133.8 (2CH), 129.1 (CH), 128.5 (2CH), 128.1 (2 CH), 127.8 (2 CH), 126.7 (CH), 107.9 (CH₂), 47.7 (CH), 30.4 (CH₃), 25.9 (CH₂), -2.6 (CH₃), -2.8 (2CH₃).

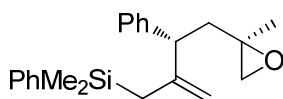
HRMS (ESI+) m/z: medido ([M+Na]⁺) 345.1649, calculado ([M+Na]⁺) 345.1645

Compuesto 1b: 6-((dimetil(fenil)silil)metil)-hept-6-en-2-ona

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.56-7.36 (m, 5H), 4.57 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 2.48 (t, *J*= 7.6 Hz, 2H), 2.37 (q, *J*= 7.2 Hz, 2H), 2.15 (t, *J*= 7.6 Hz, 2H), 1.79 (s, 2H), 1.04 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H), 0.33 (s, 3H, CH₃-Si), 0.29 (s, 3H, CH₃-Si).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 210.8 (C), 145.8 (C), 138.8 (C), 133.6 (2 CH), 129.0 (CH), 127.8 (2 CH), 127.7 (CH), 127.7 (CH), 107.8 (CH₂), 40.6 (CH₂), 35.8 (CH₂), 32.0 (CH₂), 26.36 (CH₂), 7.8 (CH₃), -2.9 (2CH₃).

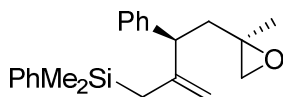
HRMS (ESI+) m/z: medido ([M+Na]⁺) 283.1486, calculado ([M+Na]⁺) 283.1489

Compuesto 2a: 4-fenil-5((dimetil(fenil)silil)metil)-2-metil-1,2-epoxi-5-hexeno

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.59-7.01 (m, 10H), 4.86 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 2.91 (dd, *J*= 11.7 y 3.6 Hz, 1H), 2.25 (ddd, *J*= 11.7, 3.6 y 1.5 Hz, 1H), 2.12 (dd, *J*= 4.7 y 1.5 Hz, 1H), 1.81 (d, *J*= 4.7 Hz, 1H), 1.73 (d, *J*= 13.9 Hz, 1H), 1.55 (d, *J*= 13.9 Hz, 1H), 1.54 (t, *J*= 12 Hz, 1H), 1.05 (s, 3H), 0.38 (s, 3H, CH₃-Si), 0.32 (s, 3H, CH₃-Si).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 149.1 (C), 142.9 (C), 139.0 (C), 133.8 (2CH), 129.2 (CH), 128.3 (2CH), 128.2 (2CH), 128.0 (2CH), 126.6 (CH), 107.5 (CH₂), 56.0 (C), 54.6 (CH₂), 48.8 (CH), 42.3 (CH₂), 26.1 (CH₂), 20.9 (CH₃), -2.4 (CH₃), -3.3 (CH₃).

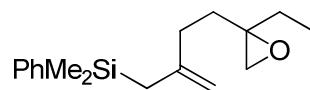
HRMS (ESI+) *m/z*: medido ([M+Na]⁺) 359.1802, calculado ([M+Na]⁺) 359,1801

Compuesto 2a': 4-fenil-5((dimetil(fenil)silil)metil)-2-metil-1,2-epoxi-5-hexeno

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.55-7.08 (m, 10H), 4.83 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.02 (dd, *J*= 9.4 y 5.4 Hz, 1H), 2.39 (s, 2H), 2.06 (dd, *J*= 14.1 y 9.4 Hz, 1H), 1.94 (dd, *J*= 14.1 y 5.4 Hz, 1H), 1.71 (d, *J*= 13.9 Hz, 1H), 1.57 (d, *J*= 13.9 Hz, 1H), 1.96 (s, 3H), 0.30 (s, 3H, CH₃-Si), 0.28 (s, 3H, CH₃-Si).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 149.2 (C), 143.2 (C), 139.1 (C), 133.8 (2CH), 129.2 (CH), 128.4 (2CH), 128.3 (2CH), 127.9 (2CH), 126.6 (CH), 108.0 (CH₂), 56.4 (C), 53.4 (CH₂), 49.4 (CH), 41.1 (CH₂), 25.2 (CH₂), 21.8 (CH₃), -2.5 (CH₃), -3.1 (CH₃).

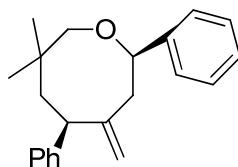
HRMS (ESI+) *m/z* medido ([M+Na]⁺) 359.1802, calculado ([M+Na]⁺) 359,1801

Compuesto 2b: 2-etil-5-((dimetil(fenil)silil)metil)-1,2-epoxi-5-hexeno

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.57-7.37 (m, 5H), 4.64 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 2.55 (d, $J= 4.7$ Hz, 1H), 2.48 (d, $J= 4.7$ Hz, 1H), 1.89 (t, $J= 8.1$ Hz, 2H), 1.79 (s, 2H), 1.78-1.50 (m, 4H), 0.90 (t, $J= 7.5$ Hz, 3H), 0.35 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-Si}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 146.5 (C), 139.0 (C), 133.6 (2CH), 129.1 (CH), 127.8 (2CH), 107.8 (CH_2), 60.0 (C), 52.1 (CH_2), 33.2 (CH_2), 32.3 (CH_2), 27.0 (CH_2), 26.3 (CH_2), 8.9 (CH_3), -2.8 (2 CH_3).

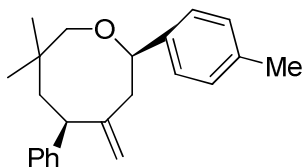
HRMS (ESI+) m/z: medido ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 297.1643, calculado ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 297.1645

Compuesto 4a: (2R*, 5S*)-5-fenil-7,7-dimetil-4-metilen-2-feniloxocano

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.47 (dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 2H), 7.39 – 7.29 (m, 8H), 5.28 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.62 (dd, *J* = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 3.91 – 3.82 (m, 2H), 3.60 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.70 – 2.53 (m, 2H), 2.46 – 2.41 (m, 1H), 1.51 (dd, *J* = 14.2, 2.1 Hz, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.00 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 151.3 (C), 145.8 (C), 143.8 (C), 128.4 (4CH), 127.4 (CH), 127.0 (2CH), 126.1 (CH), 125.9 (2CH), 114.9 (CH₂), 86.6 (CH), 77.5 (CH₂), 48.4 (CH), 42.2 (CH₂), 39.5 (CH₂), 35.5 (C), 30.3 (CH₃), 22.0 (CH₃).

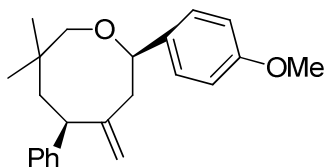
HRMS (ESI+) *m/z*: medido ([M+Na]⁺) 329.1883, calculado ([M+Na]⁺) 329.1876

Compuesto 5a: (2R*, 5S*)-5-fenil-7,7-dimetil-4-metilen-2-(p-tolil)oxocano

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.35 – 7.27 (m, 5H), 7.23 – 7.15 (m, 4H), 5.24 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.56 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.89 – 3.75 (m, 2H), 3.55 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.63 (t, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.58 – 2.51 (m, 1H), 2.39 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.47 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 1.12 (s, 3H), 0.96 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 151.3 (C), 145.9 (C), 140.8 (C), 136.9 (C), 129.0 (2CH), 128.4 (2CH), 127.0 (2CH), 126.1 (CH), 125.8 (2CH), 114.8 (CH₂), 86.5 (CH), 77.5 (CH₂), 48.5 (CH), 42.2 (CH₂), 39.6 (CH₂), 35.5 (C), 30.3 (CH₃), 22.0 (CH₃), 21.2 (CH₃).

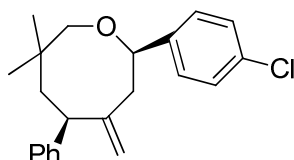
HRMS (ESI+) *m/z*: medido ([M+Na]⁺) 343.2038, calculado ([M+Na]⁺) 343.2032

Compuesto 6a: (2R*, 5S*)-5-fenil-7,7-dimetil-4-metilen-2-(p-metoxi)feniloxocano

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.43 – 7.31 (m, 7H), 6.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.29 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.60 (dd, *J* = 10.7, 2.1 Hz, 1H), 3.92 – 3.84 (m, 5H), 3.61 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.71 – 2.56 (m, 2H), 2.43 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.53 (dd, *J* = 14.1, 2.0 Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.01 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 158.9 (C), 151.3 (C), 145.8 (C), 136.1 (C), 128.4 (2CH), 127.0 (4CH), 126.1 (CH), 114.7 (CH₂), 113.8 (2CH), 86.2 (CH), 77.5 (CH₂), 55.3 (CH₃), 48.4 (CH), 42.1 (CH₂), 39.5 (CH₂), 35.5 (C), 30.3 (CH₃), 22.0 (CH₃).

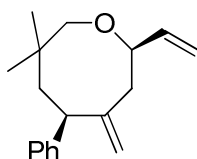
HRMS (ESI+) *m/z*: medido ([M+Na]⁺) 359.1990, calculado ([M+Na]⁺) 359.1982

Compuesto 7a: (2R*, 5S*)-5-fenil-7,7-dimetil-4-metilen-2-(p-cloro)feniloxocano

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.36 – 7.27 (m, 8H), 7.20 – 7.14 (m, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.55 (dd, *J* = 10.6, 2.4 Hz, 1H), 3.86 – 3.77 (m, 2H), 3.54 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.57 (t, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.50 – 2.42 (m, 1H), 2.36 (dd, *J* = 13.5, 2.3 Hz, 1H), 1.47 (dd, *J* = 14.2, 1.9 Hz, 1H), 1.11 (s, 3H), 0.95 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 151.0 (C), 145.6 (C), 142.3 (C), 133.0 (C), 128.5 (2CH), 128.4 (2CH), 127.3 (2CH), 127.0 (2CH), 126.2 (CH), 115.1 (CH₂), 85.8 (CH), 77.6 (CH₂), 48.4 (CH), 42.1 (CH₂), 39.5 (CH₂), 35.5 (C), 30.3 (CH₃), 22.0 (CH₃).

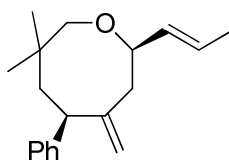
HRMS (ESI+) *m/z*: medido (M⁺) 340.1591, calculado (M⁺) 340.1588

Compuesto 8a: (2R*, 5S*)-5-fenil-7,7-dimetil-4-metilen-2-viniloxocano

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.36 – 7.17 (m, 5H), 5.93 (ddd, *J* = 17.3, 10.6, 5.6 Hz, 1H), 5.30 (dt, *J* = 17.3, 1.5 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.14 – 5.09 (m, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.07 – 3.99 (m, 1H), 3.75 (dd, *J* = 13.1, 2.7 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 11.9, 0.9 Hz, 1H), 2.48 (t, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.32 – 2.24 (m, 2H), 1.39 (dd, *J* = 14.1, 1.9 Hz, 1H), 1.05 (s, 3H), 0.91 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 151.2 (C), 145.8 (C), 139.7 (CH), 128.4 (2CH), 127.1 (2CH), 126.1 (CH), 114.6 (CH₂), 114.6 (CH₂), 85.0 (CH), 77.4, 77.3 (CH₂), 48.4 (CH), 39.3 (CH₂), 39.1 (CH₂), 35.4 (C), 30.3 (CH₃), 22.0 (CH₃).

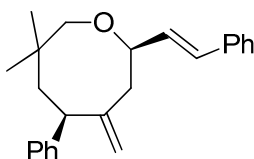
HRMS (ESI+) *m/z*: medido ([M+Na]⁺) 279.1710, calculado ([M+Na]⁺) 279.1719

Compuesto 9a: (2R*, 5S*)-5-fenil-7,7-dimetil-4-metilen-2-(propenil)oxocano

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.35 – 7.26 (m, 5H), 5.75 (dq, *J* = 15.4, 6.4 Hz, 1H), 5.59 (ddd, *J* = 15.4, 6.3, 1.1 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.02 – 3.96 (m, 1H), 3.77 – 3.67 (m, 2H), 3.46 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.49 (t, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.32-2.22 (m, 2H), 1.72 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.39 (dd, *J* = 14.1, 2.1 Hz, 1H), 1.05 (s, 3H), 0.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 151.4 (C), 145.9 (C), 132.8 (CH), 128.4 (2CH), 127.1 (2CH), 126.4 (CH), 126.1 (CH), 114.5 (CH₂), 85.1 (CH), 77.4, 77.3 (CH₂), 48.5 (CH), 39.7 (CH₂), 39.2 (CH₂), 35.4 (C), 30.3 (CH₃), 22.0 (CH₃), 17.9 (CH₃).

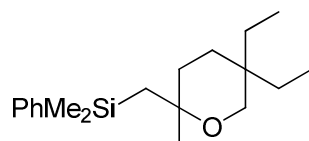
HRMS (ESI+) *m/z*: medido ([M+Na]⁺) 293.1871, calculado ([M+Na]⁺) 293.1876

Compuesto 10a: (2R*, 5S*)-5-fenil-7,7-dimetil-4-metilen-2-estiriloxocano

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.41 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.31 (q, *J* = 6.9 Hz, 6H), 7.22 (ddd, *J* = 12.3, 9.1, 4.7 Hz, 2H), 6.67 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J* = 16.0, 5.8 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.26 – 4.20 (m, 1H), 3.81 – 3.74 (m, 2H), 3.53 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.54 (t, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.38 (dt, *J* = 13.2, 12.1 Hz, 2H), 1.43 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.10 (s, 3H), 0.95 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 151.2 (C), 145.8 (C), 137.0 (C), 131.1 (CH), 129.8 (CH), 128.5 (2CH), 128.4 (2CH), 127.5 (CH), 127.1 (2CH), 126.5 (2CH), 126.2 (CH), 114.7 (CH₂), 84.8 (CH), 77.4 (CH₂), 48.5 (CH), 39.8 (CH₂), 39.2 (CH₂), 35.4 (C), 30.4 (CH₃), 22.0 (CH₃).

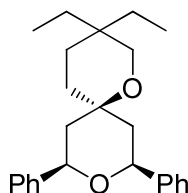
HRMS (ESI+) *m/z*: medido ([M+Na]⁺) 355.2039, calculado ([M+Na]⁺) 355.2032

Compuesto 4b: 5,5-dietil-2-fenildimetilsililmetil-2-metil-pirano

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.54 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 3.26 (s, 2H), 1.35 – 1.24 (m, 10H), 1.16 (s, 3H), 0.74 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H), 0.33 (s, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 140.5 (C), 133.7 (2CH), 128.8 (CH), 127.8 (2CH), 73.9 (C), 68.72 (CH₂), 34.1 (C), 33.7 (CH₂), 29.8 (CH₂), 28.9 (CH₂), 27.1 (CH₃), 25.9 (CH₂), 25.7 (CH₂), 7.3 (CH₃), 7.3 (CH₃), -0.7 (CH₃), -0.8 (CH₃).

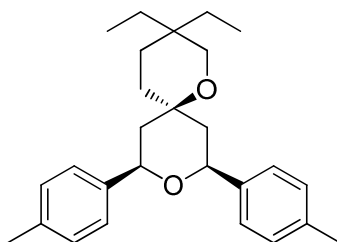
HRMS (ESI+) m/z: medido ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 327.2117, calculado ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 327.2115

Compuesto 5b: 9,9-dietil-2,4-difenil-3,7-dioxaspiro-[5,5]-undecano

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.43 – 7.36 (m, 10H), 4.60 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.23 – 2.15 (m, 2H), 1.95 – 1.90 (m, 2H), 1.74 – 1.67 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.37 – 1.30 (m, 4H), 0.77 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 142.9 (2C), 128.8 (4CH), 127.9 (2CH), 126.5 (4CH), 77.2 (2CH), 72.3 (C), 68.4 (CH₂), 47.6 (CH₂), 44.2 (2CH₂), 42.0 (C), 28.8 (CH₂), 26.1 (2CH₂), 7.6 (2CH₃).

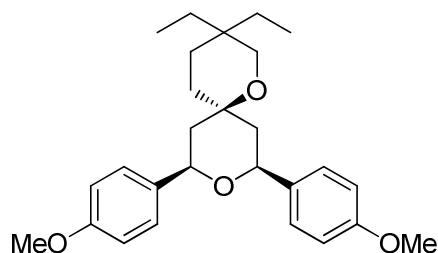
HRMS (ESI+) m/z: medido ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 387.2292, calculado ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 387.2295

Compuesto 6b: 9,9-dietil-2,4-di(p-tolil)-3,7-dioxaspiro-[5,5]-undecano

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.31 (m, 4H), 7.15 (m, 4H), 4.55 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.22 – 2.19 (m, 2H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.71-1.68 (m, 2H), 1.57-1.51 (m, 2H), 1.36 – 1.31 (m, 4H), 0.79 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 139.7 (2C), 137.1 (2C), 129.0 (4CH), 126.1 (4CH), 76.7 (2CH), 72.0 (C), 68.0 (CH_2), 43.8 (2 CH_2), 34.6 (C), 28.4 (CH_2), 27.3 (CH_2), 25.8 (2 CH_2), 21.2 (2 CH_3), 7.3 (2 CH_3).

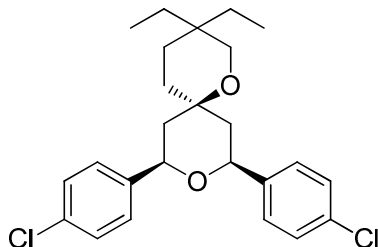
HRMS (ESI+) m/z: medido ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 415.2698, calculado ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 415.2708

Compuesto 7b: 9,9-dietil-2,4-di(p-metoxi)fenil-3,7-dioxaspiro-[5,5]-undecano

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.34 (m, 4H), 6.87 (m, 4H), 4.53 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.36 (s, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.94 – 1.83 (m, 2H), 1.73 – 1.67 (m, 2H), 1.54 – 1.46 (m, 2H), 1.41 – 1.30 (m, 4H), 0.79 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 159.1 (2C), 134.8 (2C), 127.6 (4CH), 113.8 (4CH), 78.1 (2CH), 72.1 (C), 68.0 (CH_2), 55.4 (2 CH_3), 43.7 (2 CH_2), 34.6 (C), 28.4 (CH_2), 27.3 (CH_2), 25.8 (2 CH_2), 7.3 (2 CH_3).

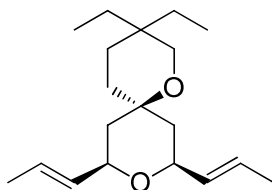
HRMS (ESI+) m/z: medido ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 447.2502, calculado ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 447.2506

Compuesto 8b:9,9-dietil-2,4-di-(p-cloro)fenil-3,7-dioxaspiro-[5,5]-undecano

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.35 – 7.30 (m, 8H), 4.56 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.36 (s, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.56 – 1.48 (m, 2H), 1.35 – 1.32 (m, 4H), 0.79 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 140.8 (2C), 133.4 (2C), 128.6 (4CH), 127.5 (4CH), 76.2 (2CH), 71.7 (C), 68.1 (CH_2), 43.7 (2 CH_2), 31.6 (C), 28.4 (CH_2), 27.3 (CH_2), 25.8 (2 CH_2), 7.3 (2 CH_3).

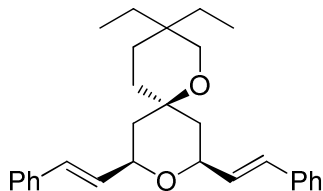
HRMS (ESI+) m/z: medido (M^+) 432.1610, calculado (M^+) 432.1617

Compuesto 9b:9,9-dietil-2,4-dipropenil-3,7-dioxaspiro-[5,5]-undecano

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 5.73 – 5.67 (m, 2H), 5.50 (dq, $J = 15.3, 6.7$ Hz, 2H), 3.84 (dd, $J = 15.3, 7.0$ Hz, 2H), 3.35 (s, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.68 – 1.66 (m, 8H), 1.42 (m, 2H), 1.34 – 1.26 (m, 6H), 0.77 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 132.3 (2CH), 128.0 (2CH), 75.2 (2CH), 71.8 (C), 68.3 (CH_2), 41.8 (2 CH_2), 34.9 (C), 28.7 (CH_2), 27.6 (CH_2), 26.1 (2 CH_2), 18.2 (2 CH_3), 7.6 (2 CH_3).

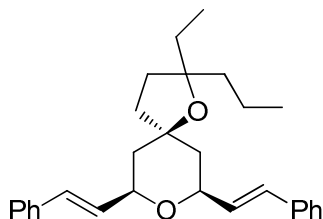
HRMS (ESI+) m/z: medido ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 315.2292, calculado ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 315.2295

Compuesto 10b:2,4-diestiril-9,9-dietil-3,7-dioxaspiro-[5,5]-undecano

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.39 – 7.25 (m, 10H), 6.64 (d, $J = 16.0$ Hz, 2H), 6.26 (dd, $J = 16.0$, 6.2 Hz, 2H), 4.17 (dd, $J = 11.7$, 6.2 Hz, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.81 – 1.76 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.51 – 1.48 (m, 2H), 1.38 – 1.31 (m, 4H), 0.80 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 136.9 (2C), 130.9 (2CH), 129.9 (2CH), 128.6 (4CH), 127.7 (2CH), 126.6 (4CH), 75.0 (2CH), 71.5 (C), 68.1 (CH_2), 41.7 (2 CH_2), 34.6 (C), 28.4 (CH_2), 27.4 (CH_2), 25.8 (2 CH_2), 7.3 (2 CH_3).

HRMS (ESI+) m/z: medido ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 439.2610, calculado ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 439.2608

Compuesto 7B':2,4-diestiril-8-etil-8-propil-3,7-dioxaspiro-[4,5]-decano

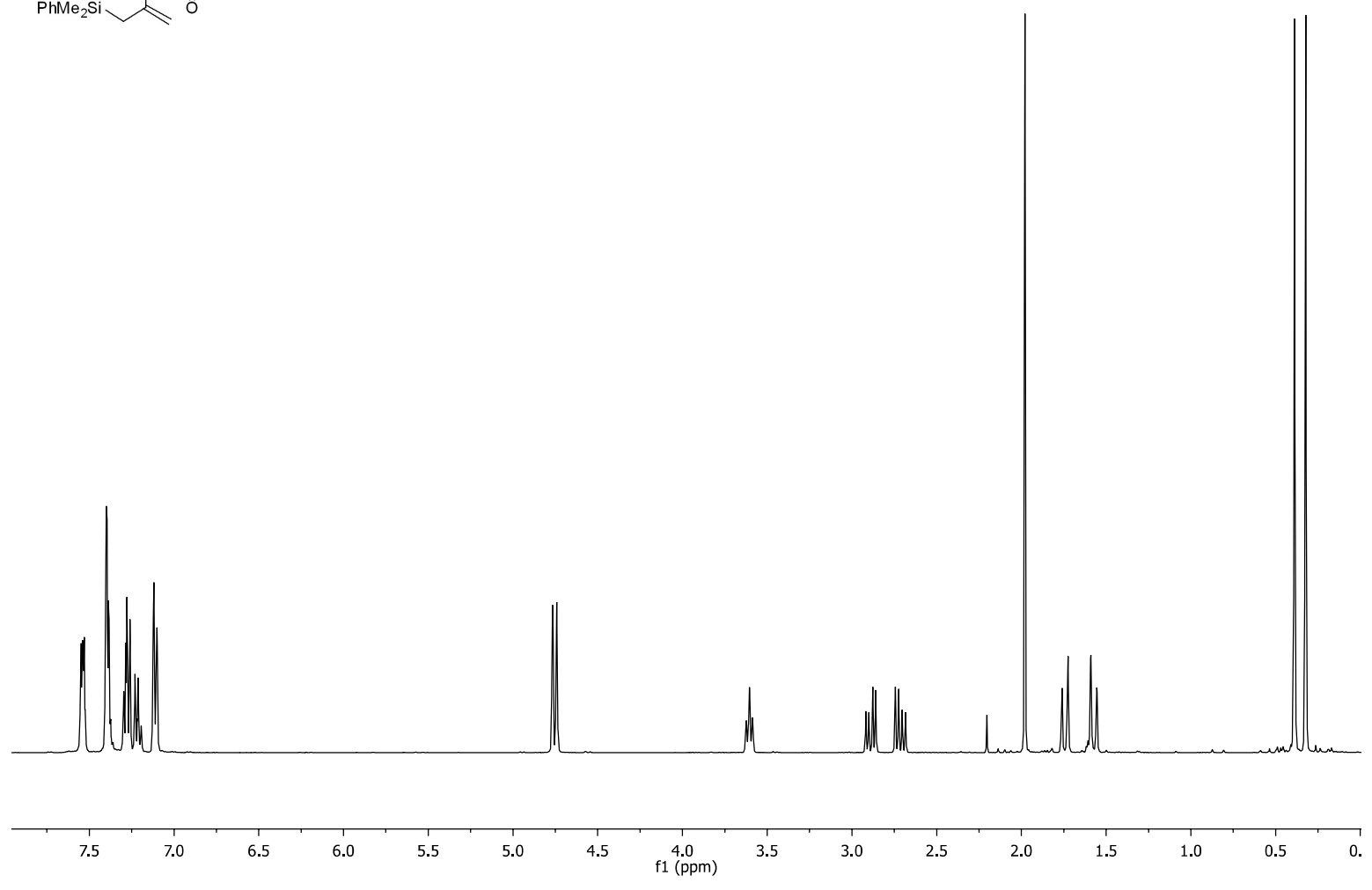
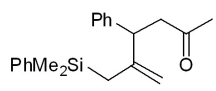
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.39 – 7.24 (m, 10H), 6.64 (d, $J = 16.0$ Hz, 2H), 6.26 (dd, $J = 16.0$, 6.3 Hz, 2H), 4.11 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.75 (m, 4H), 1.53 – 1.35 (m, 6H), 0.90 (m, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 136.9 (2C), 130.9 (2CH), 129.9 (2CH), 128.6 (4CH), 127.7 (2CH), 126.6 (4CH), 85.4 (C), 81.2 (C), 76.6 (2CH), 45.1 (2 CH_2), 41.8 (CH_2), 34.7 (CH_2), 34.4 (CH_2), 32.3 (CH_2), 17.7 (CH_2), 14.9 (CH_3), 8.9 (CH_3).

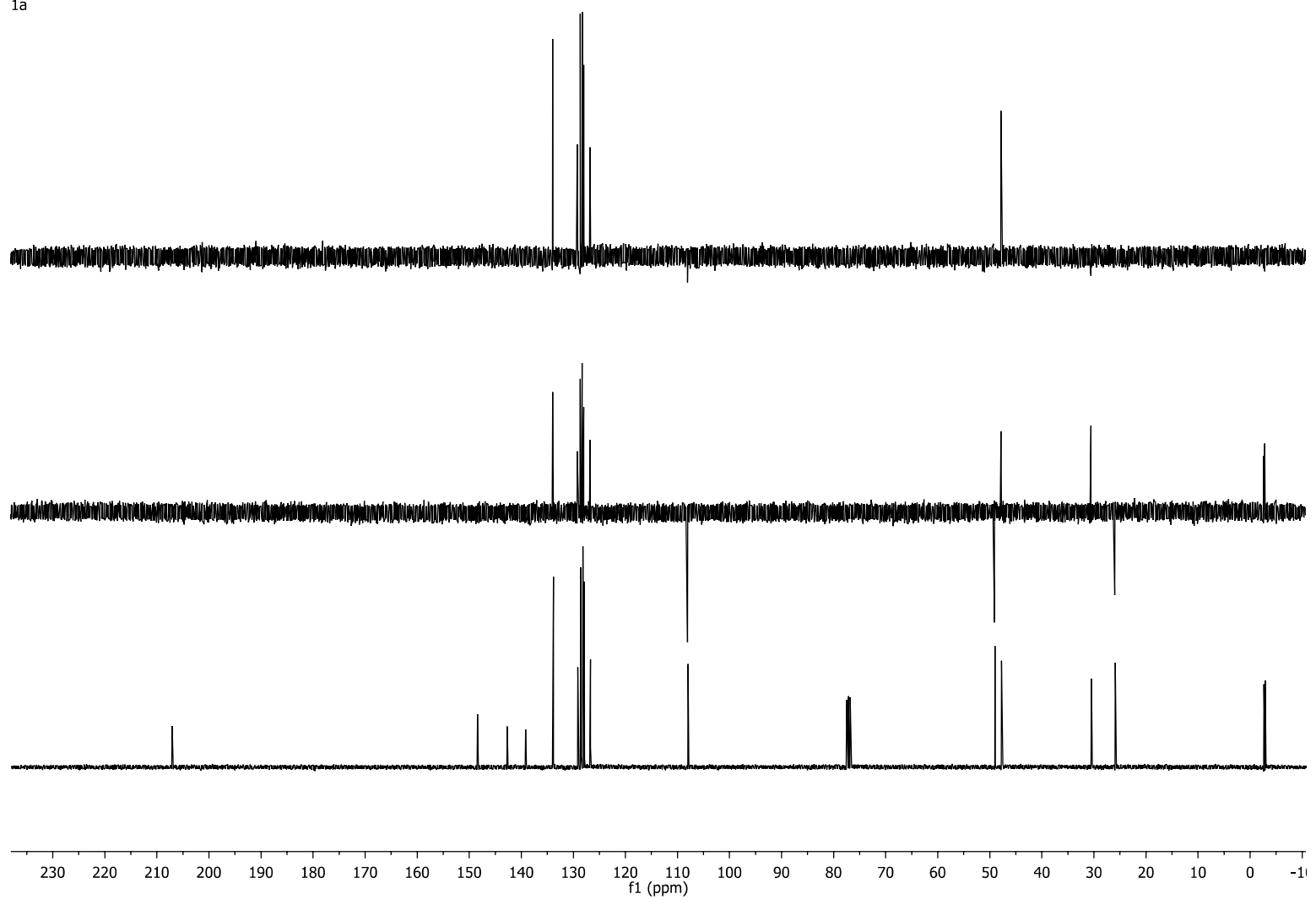
HRMS (ESI+) m/z: medido ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 439.2606, calculado ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 439.2608

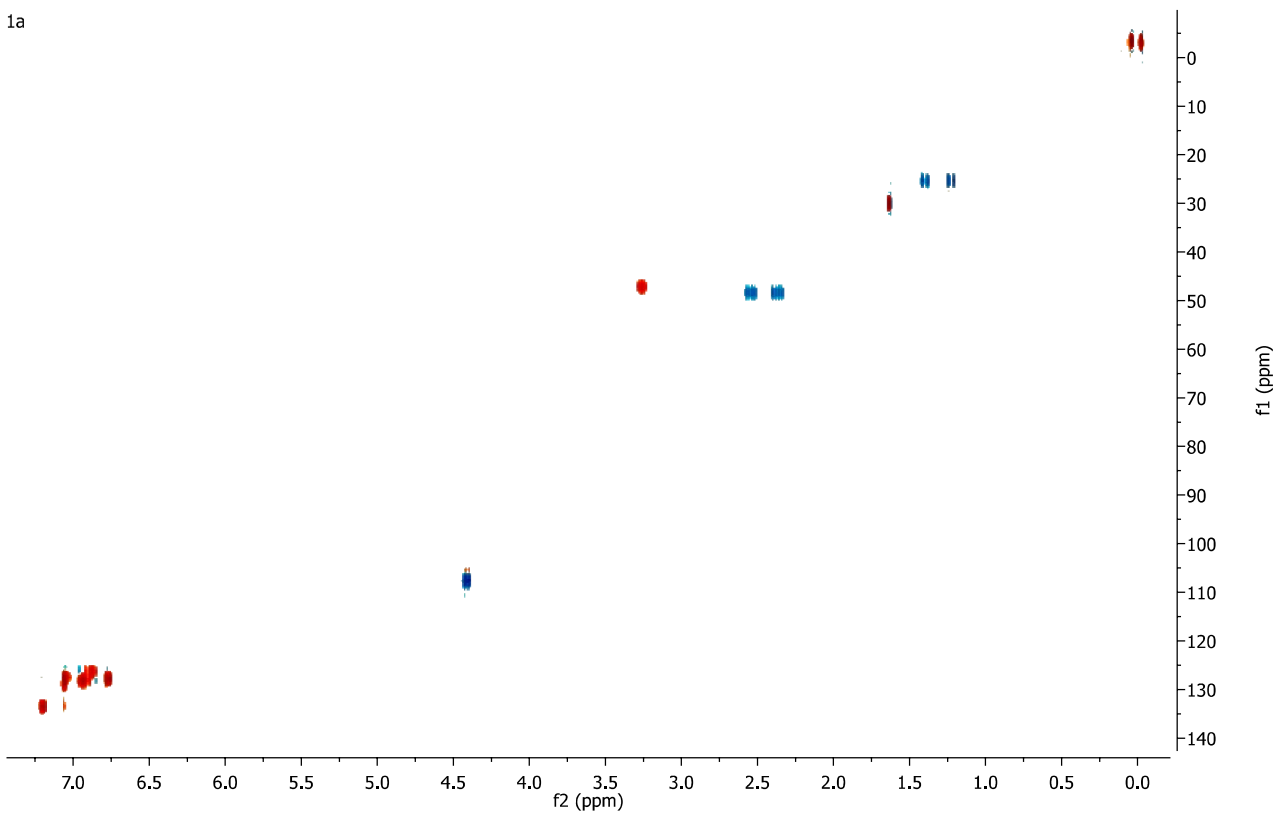
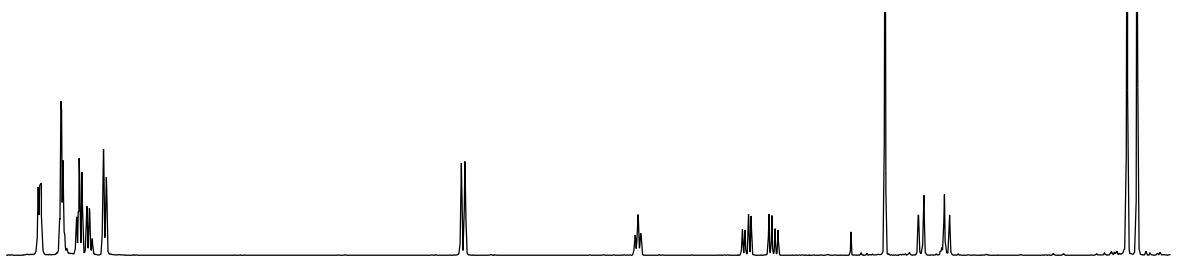
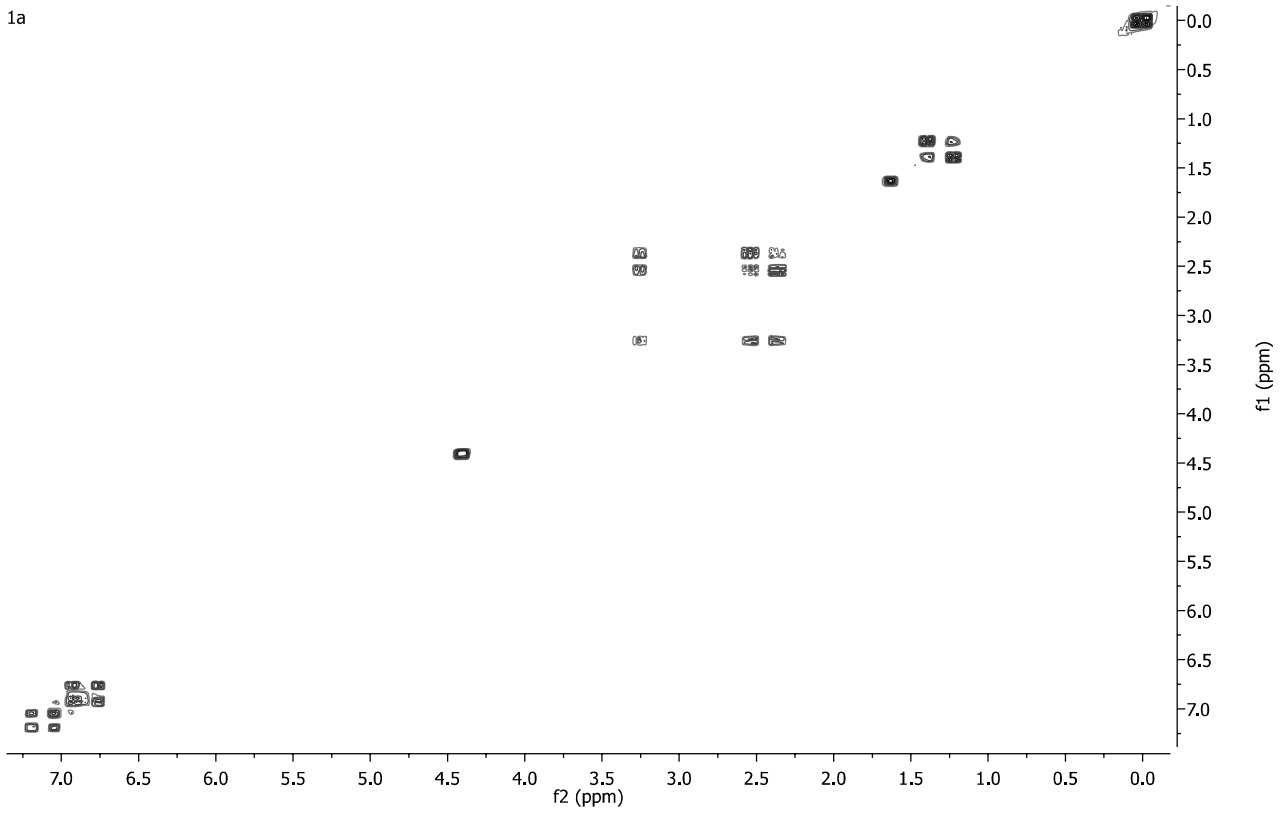
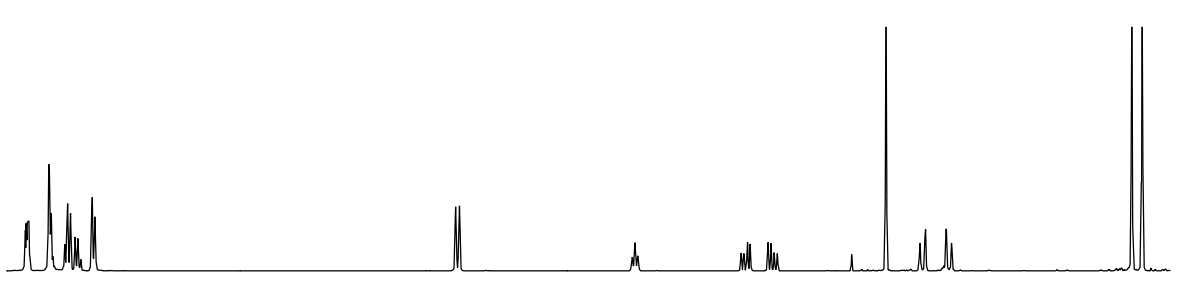
7. ESPECTROS RMN

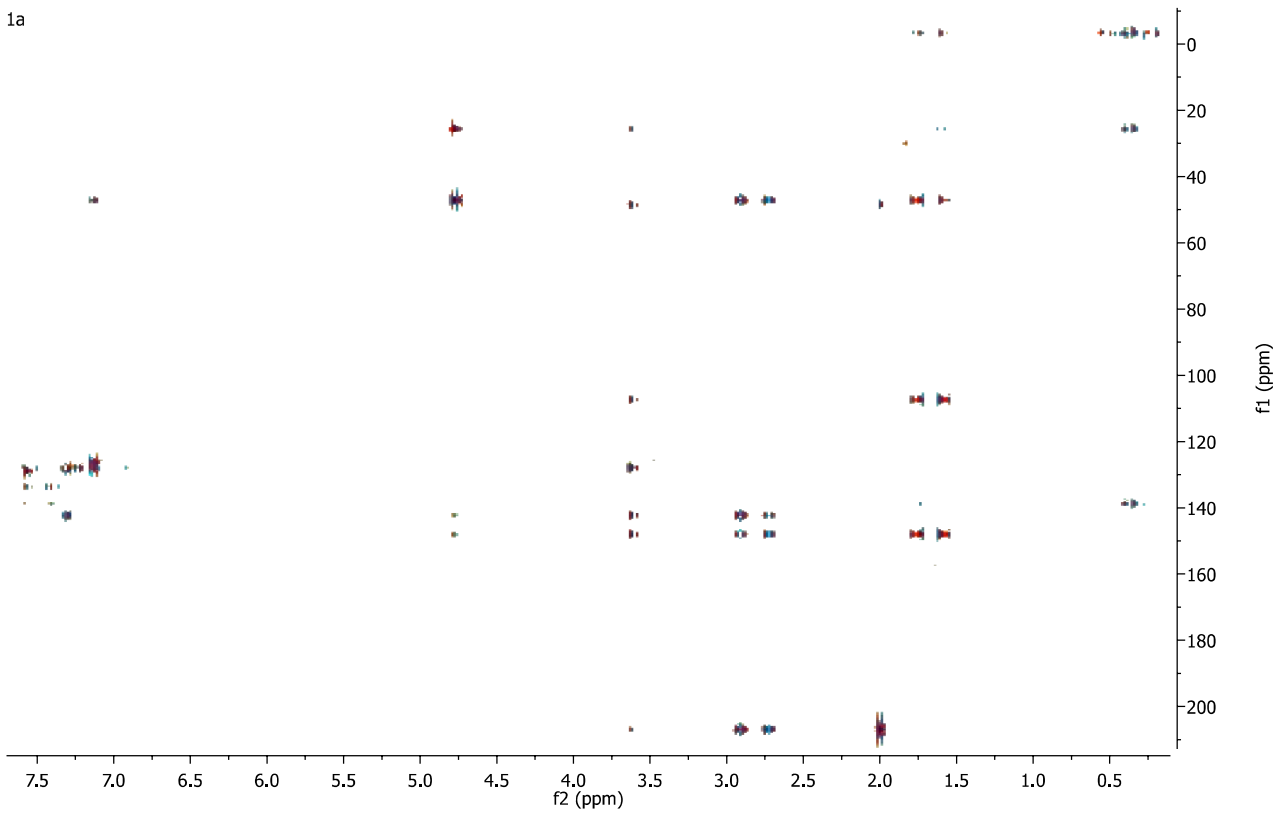
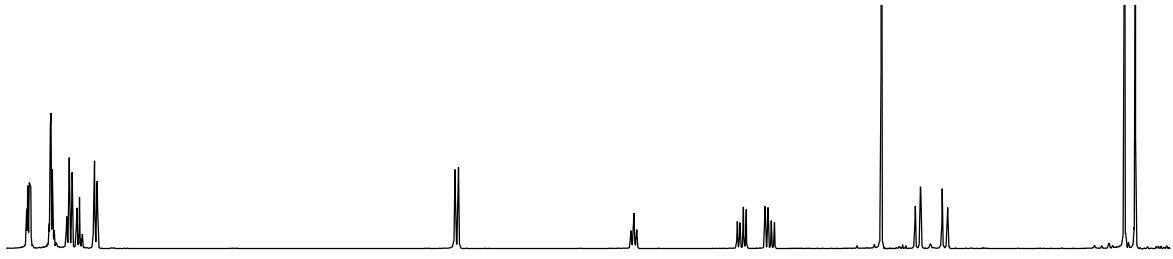
1a



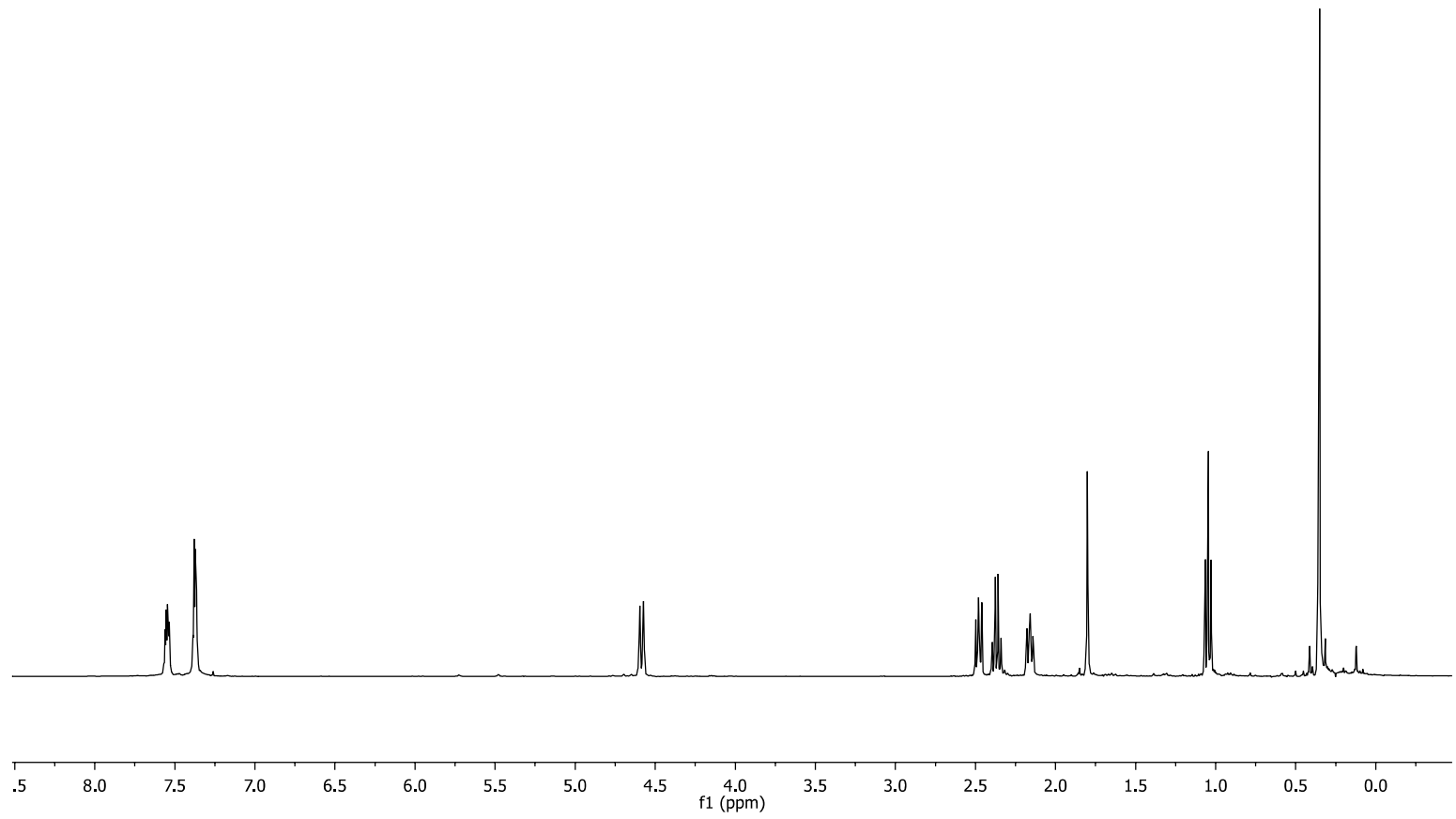
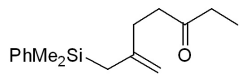
1a



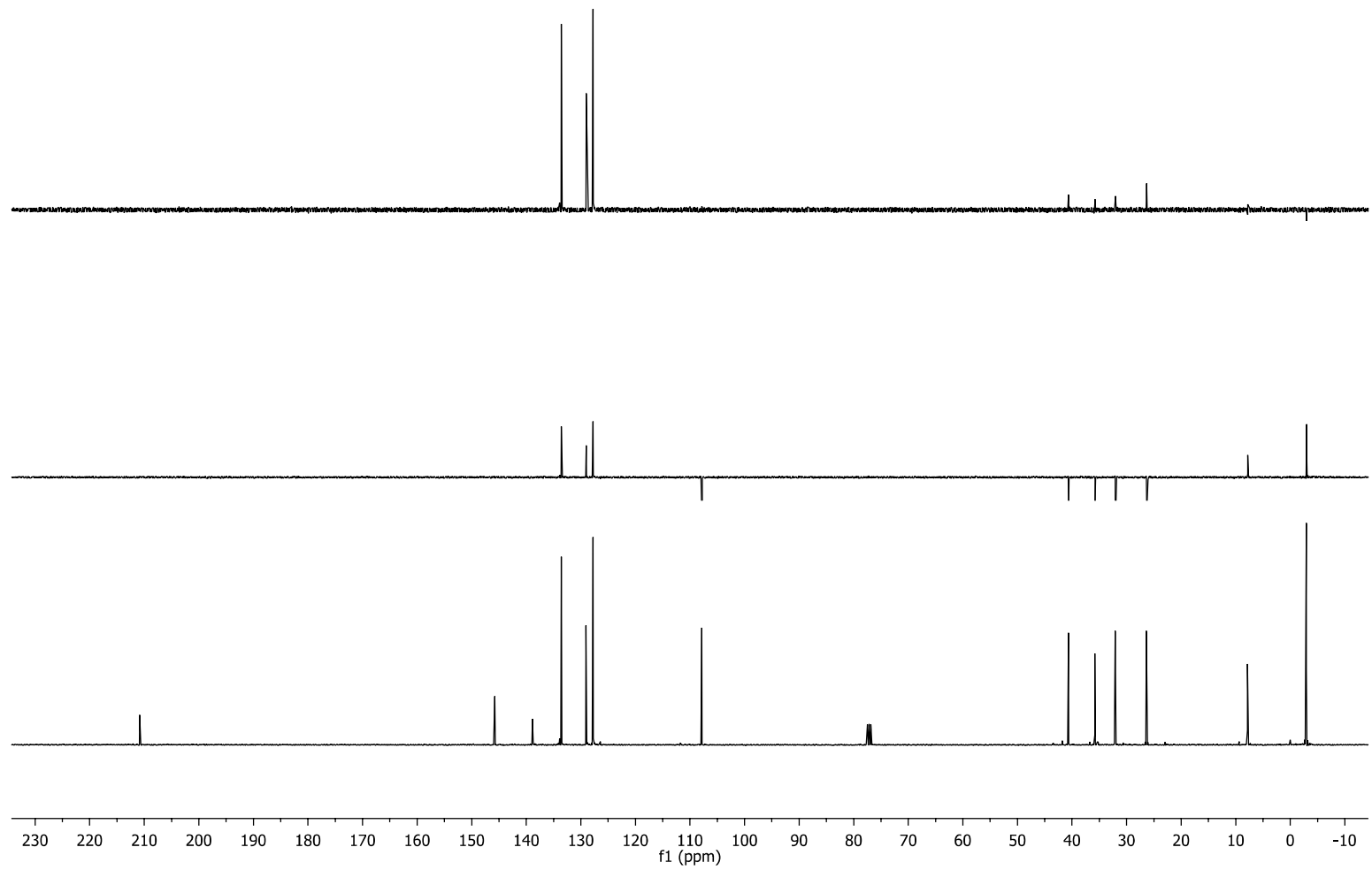


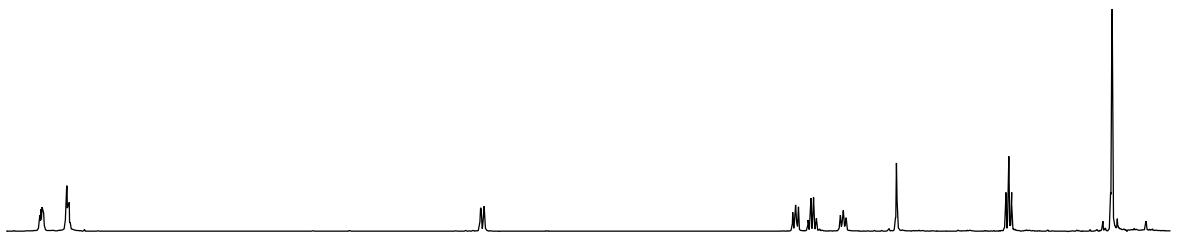


1b

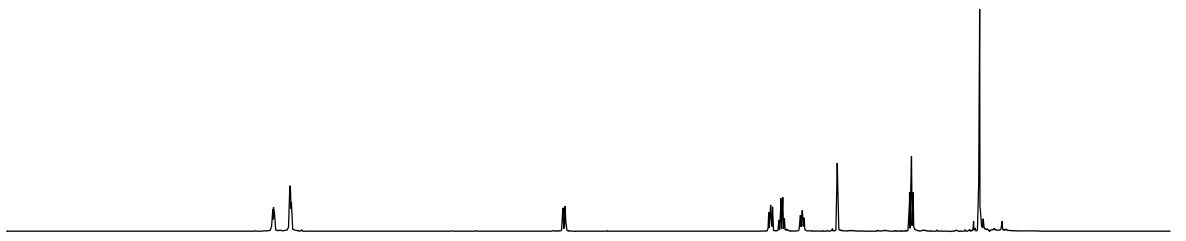
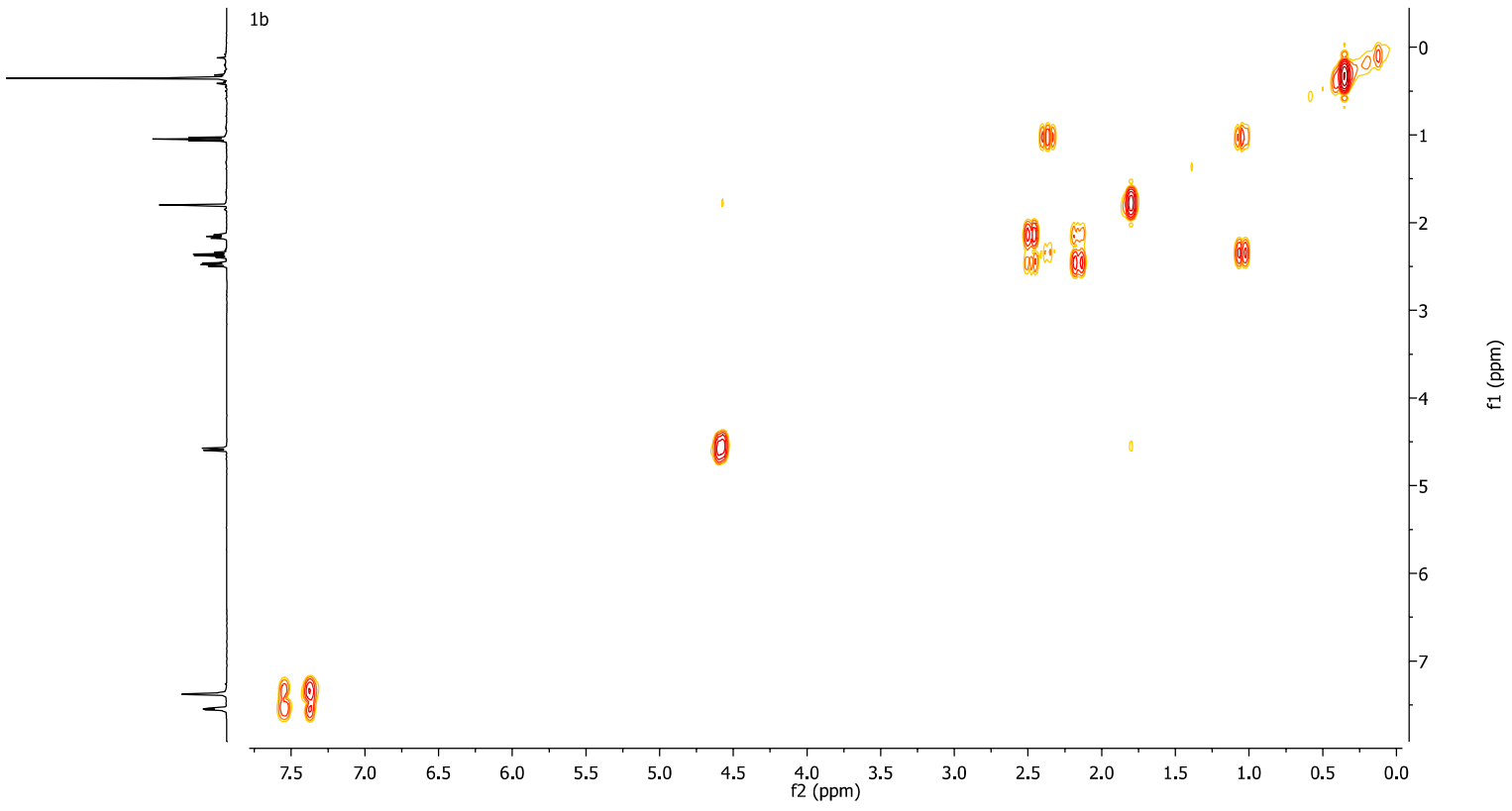


1b

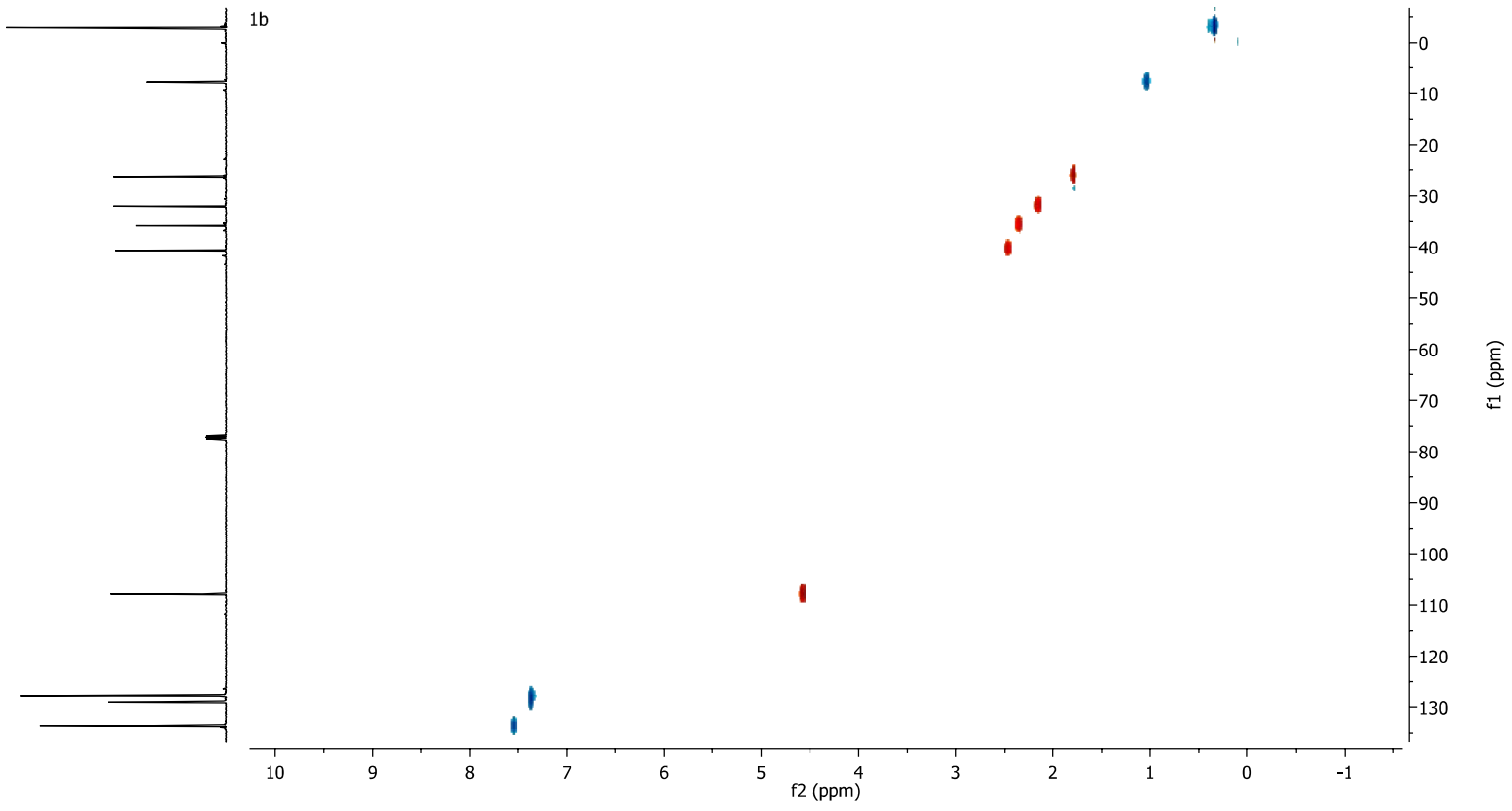


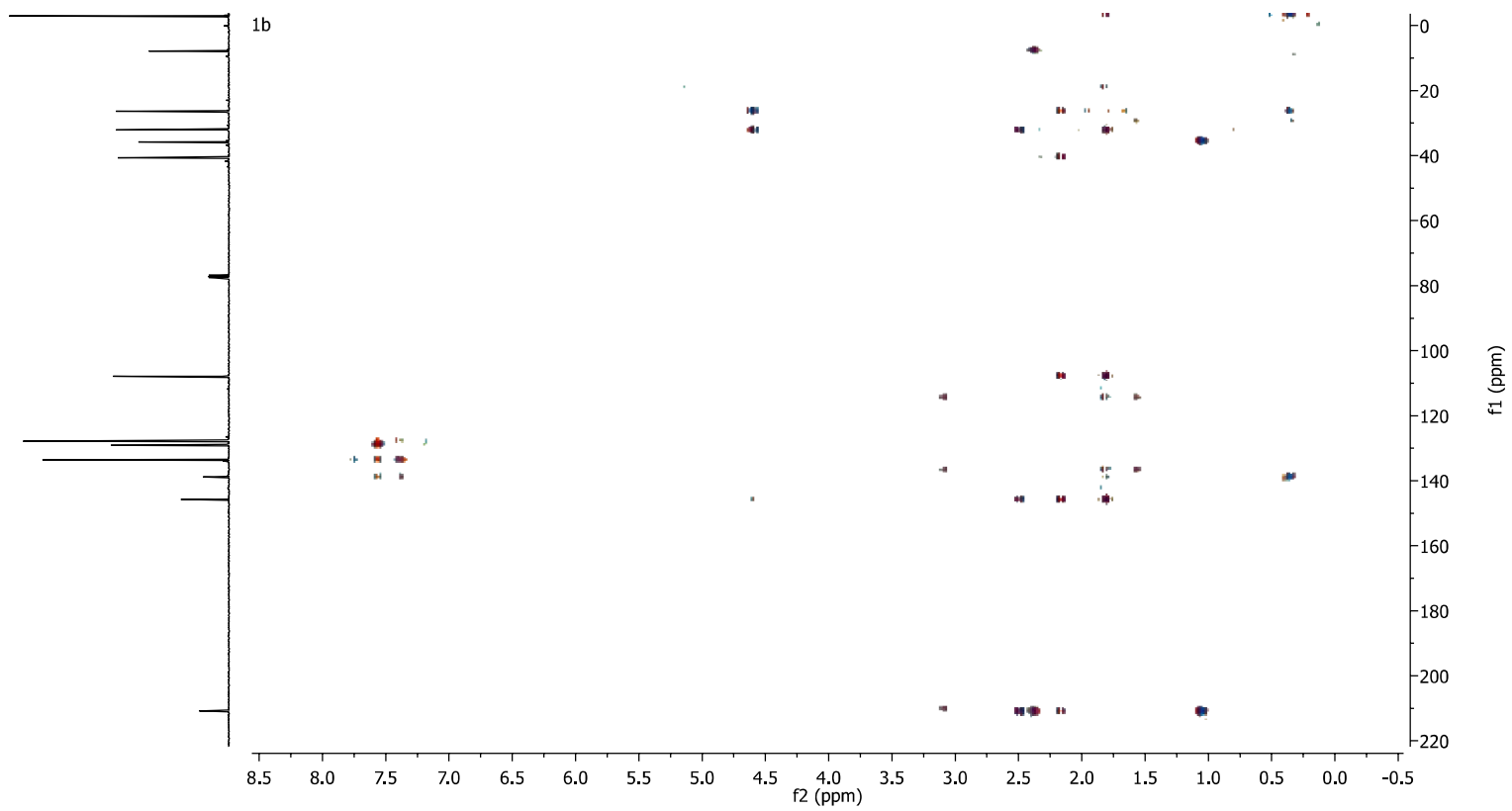


1b

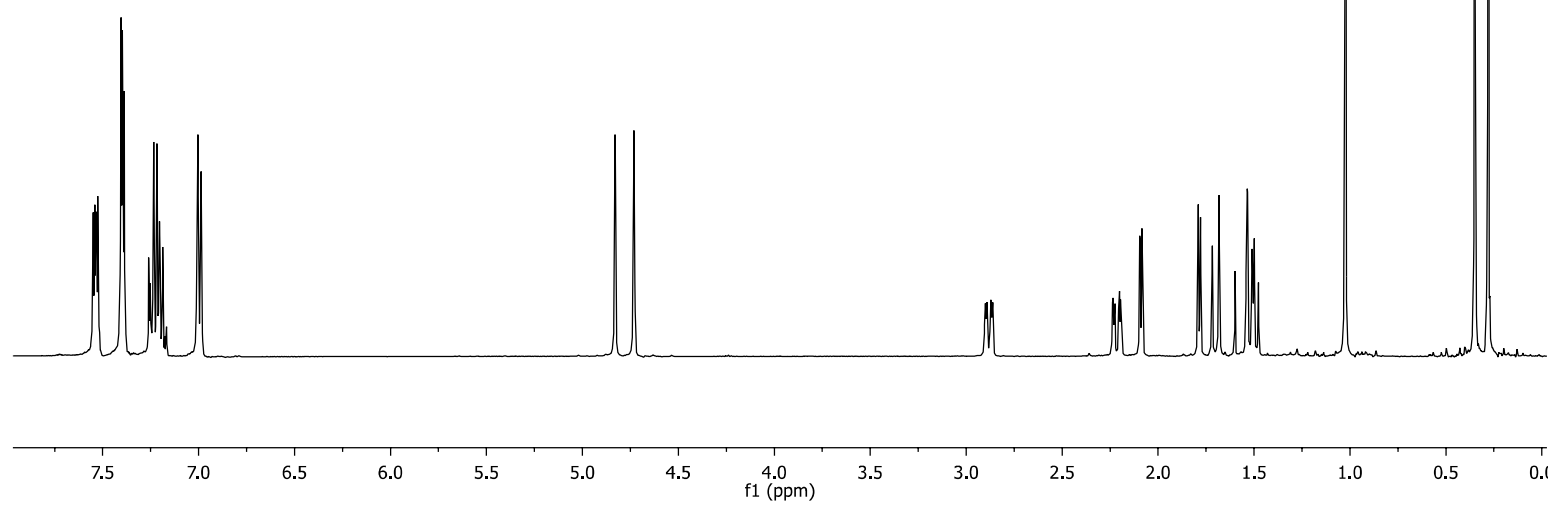
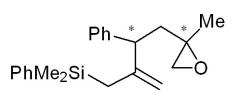


1b

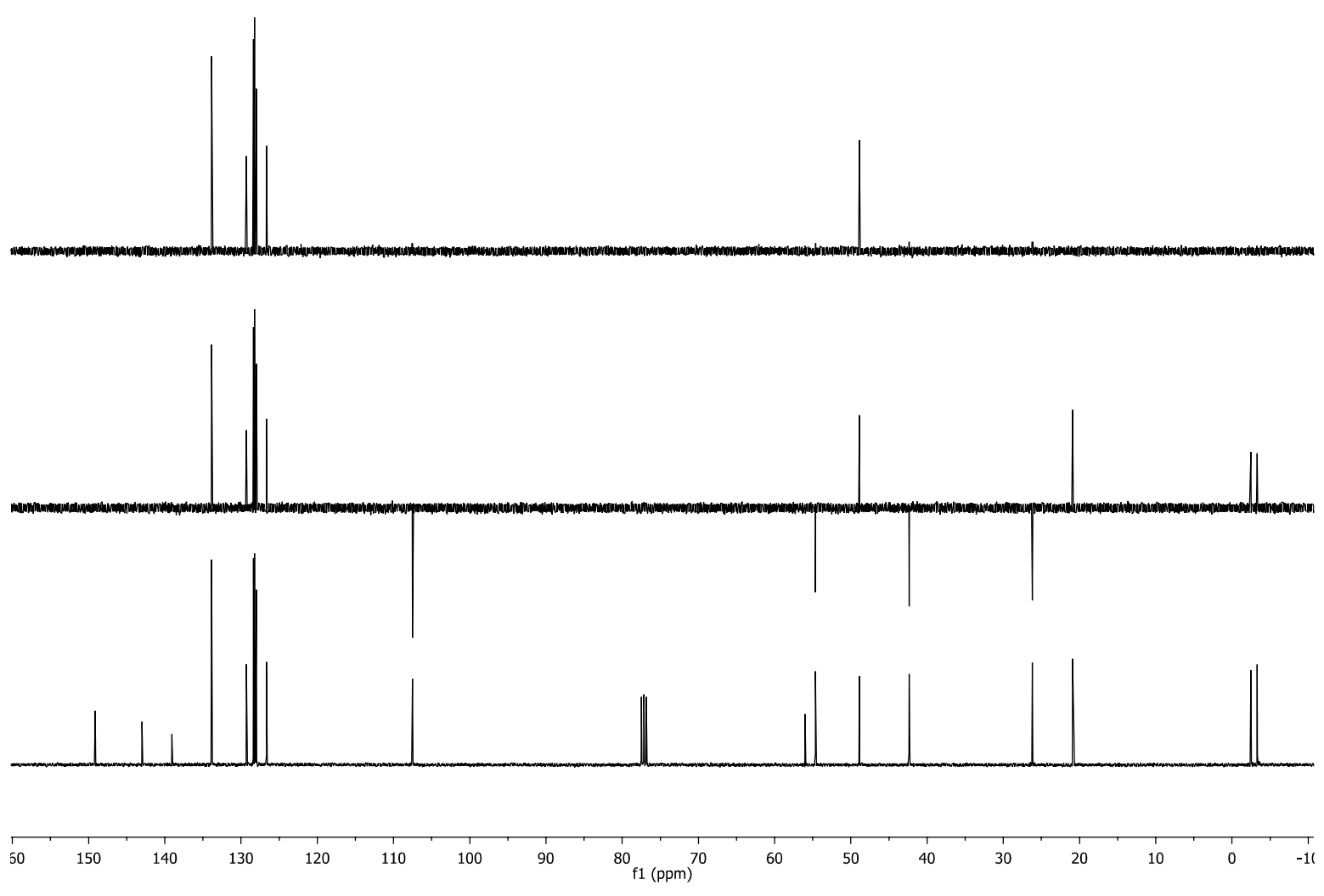


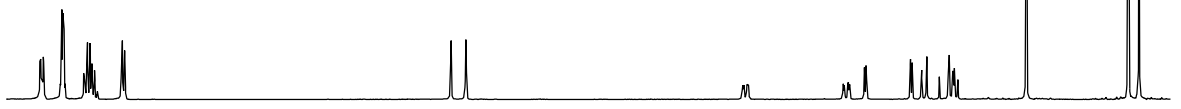


2a

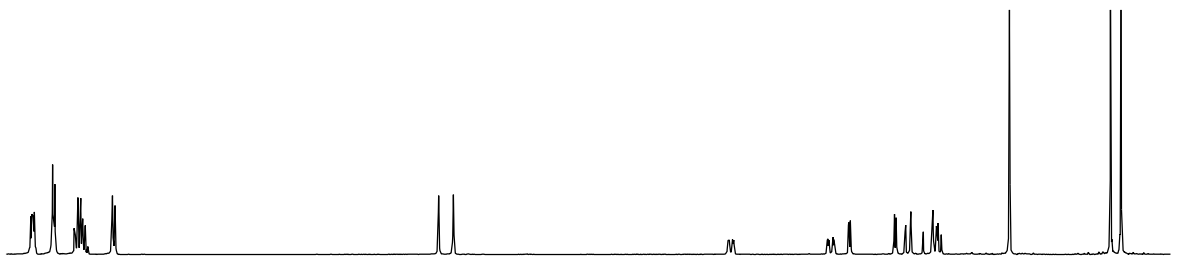
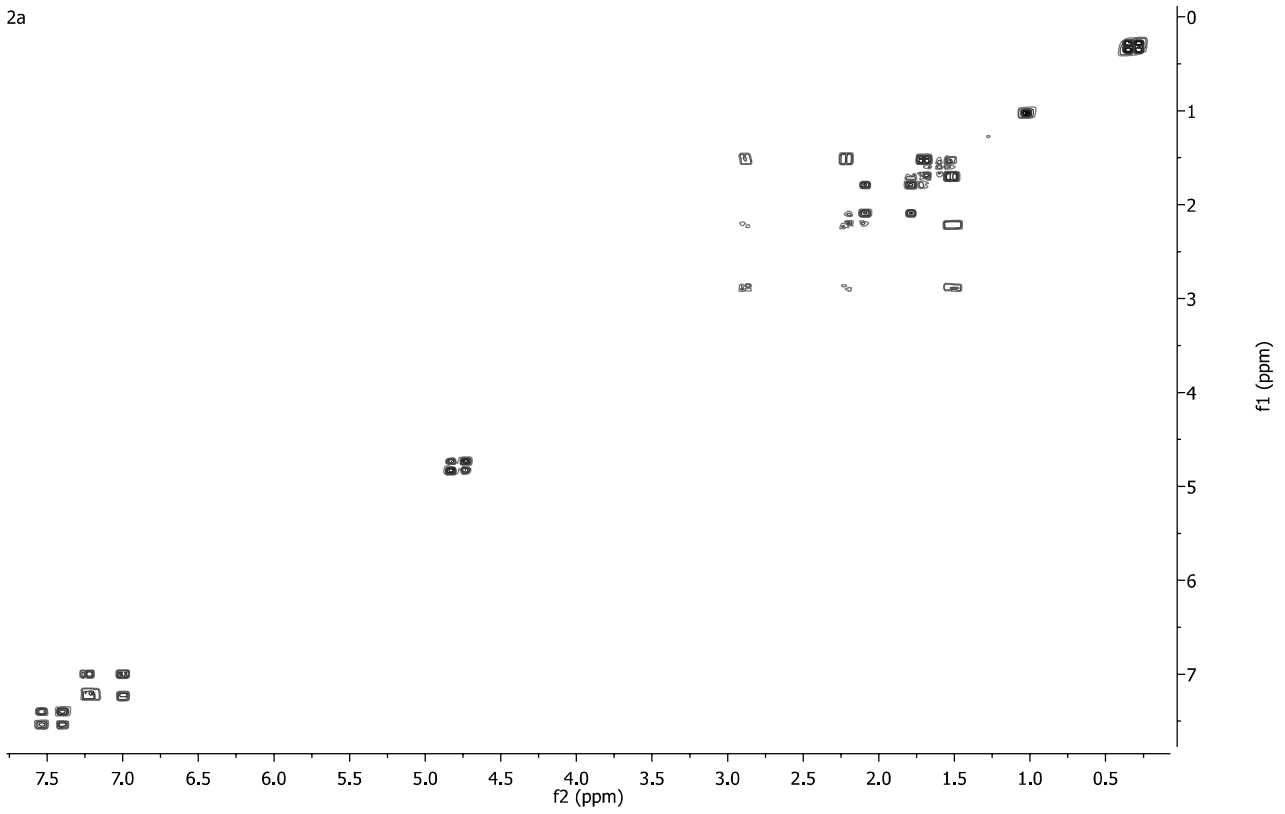


2a

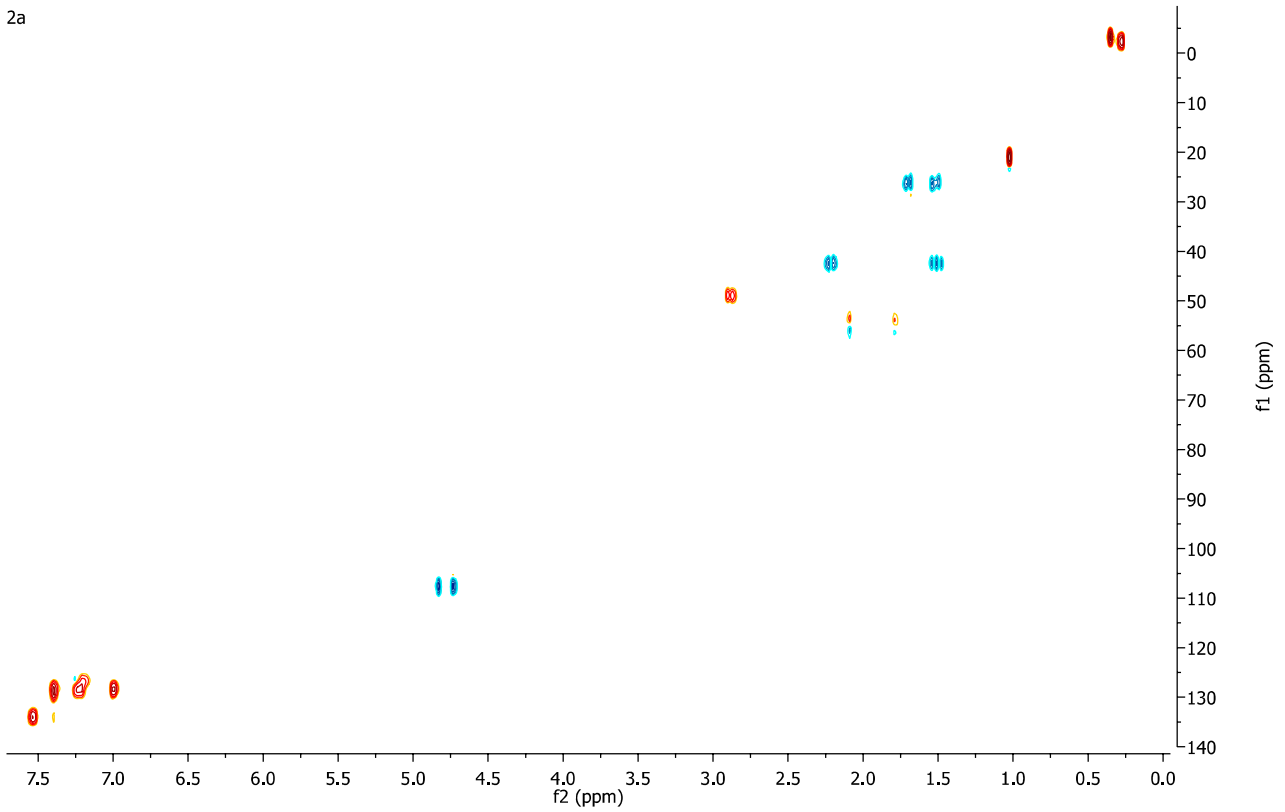




2a

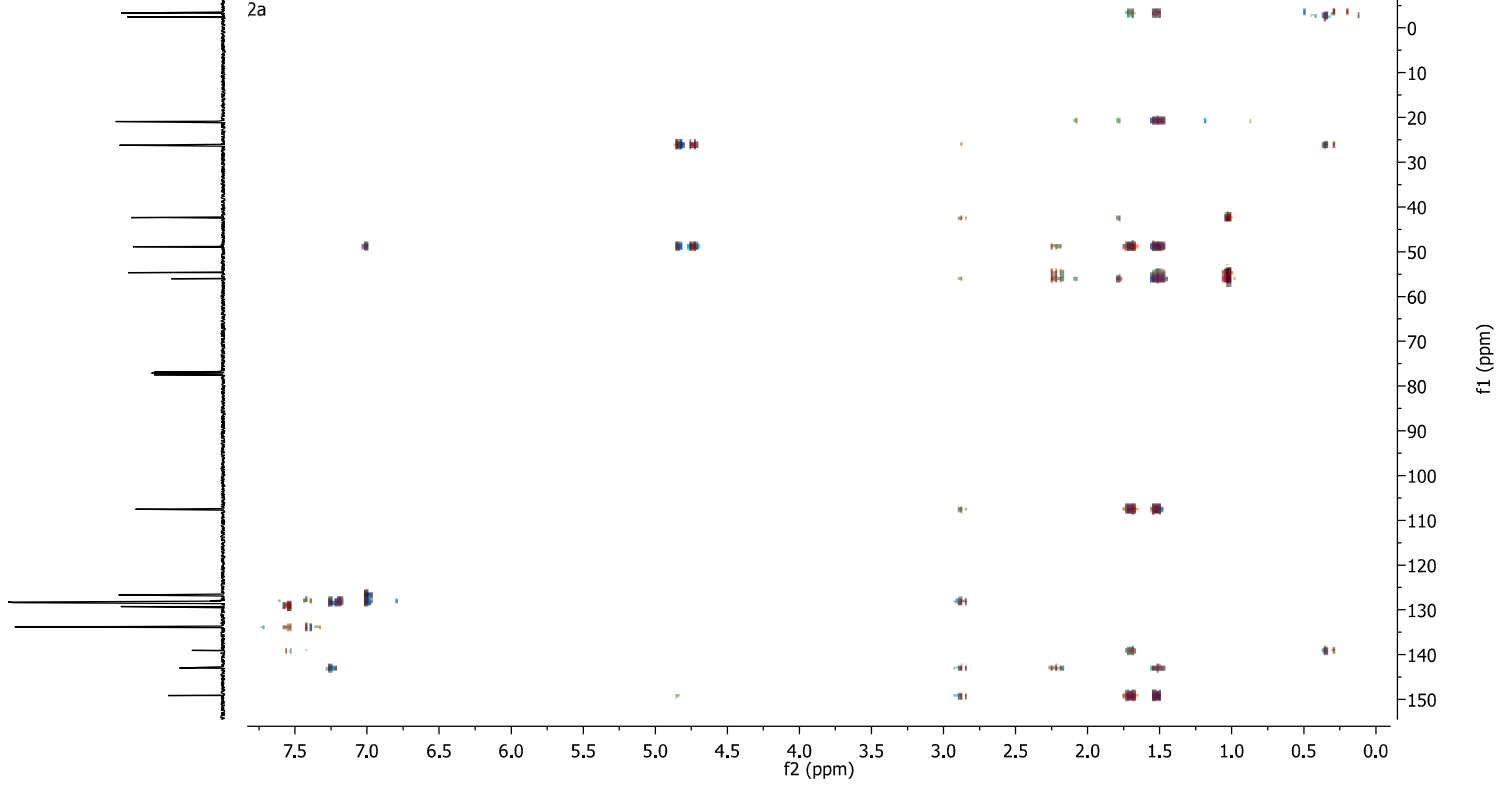


2a



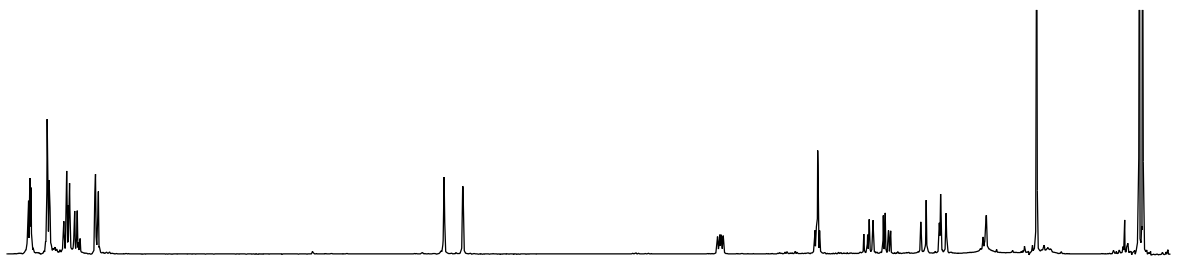
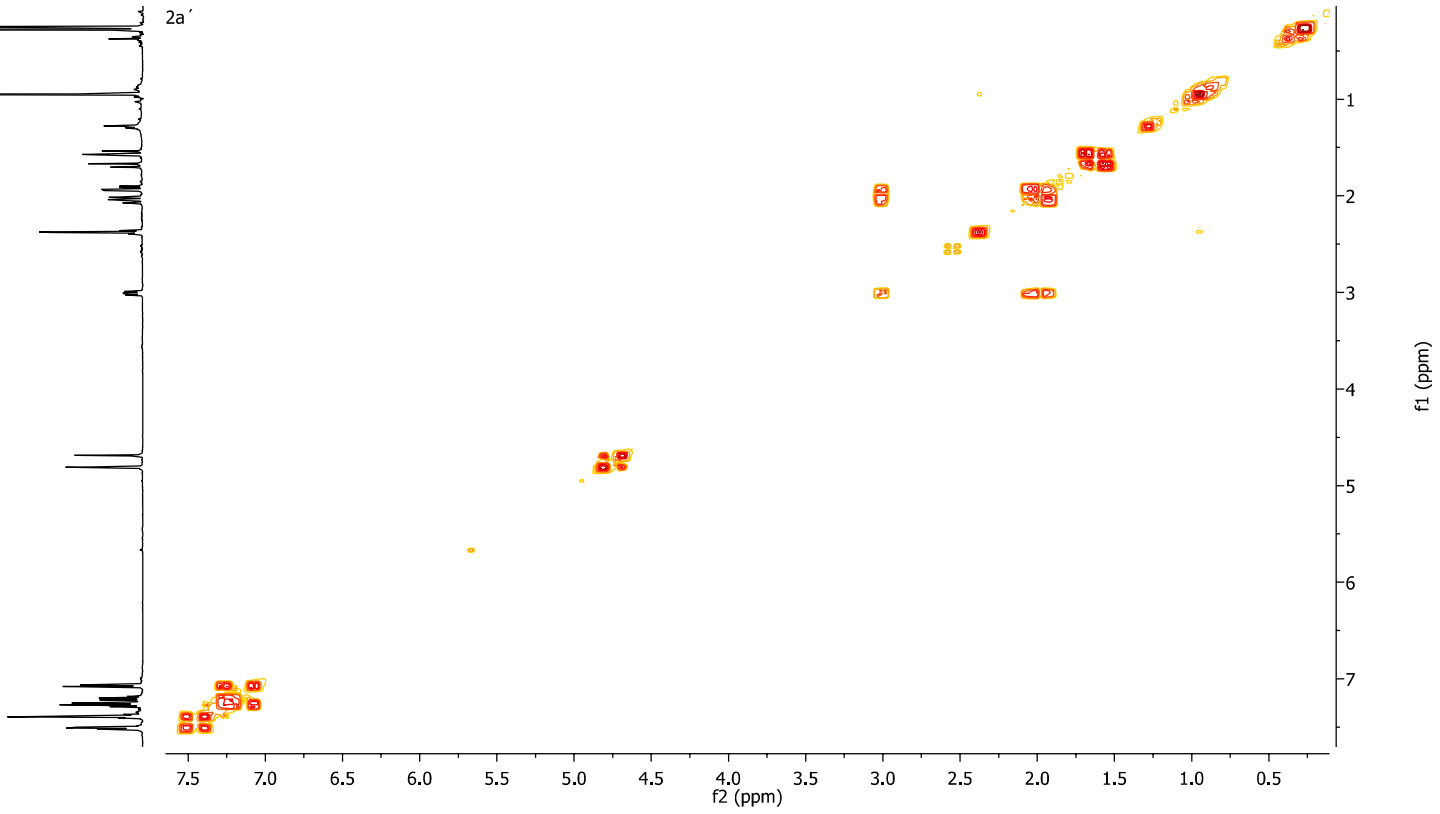


2a

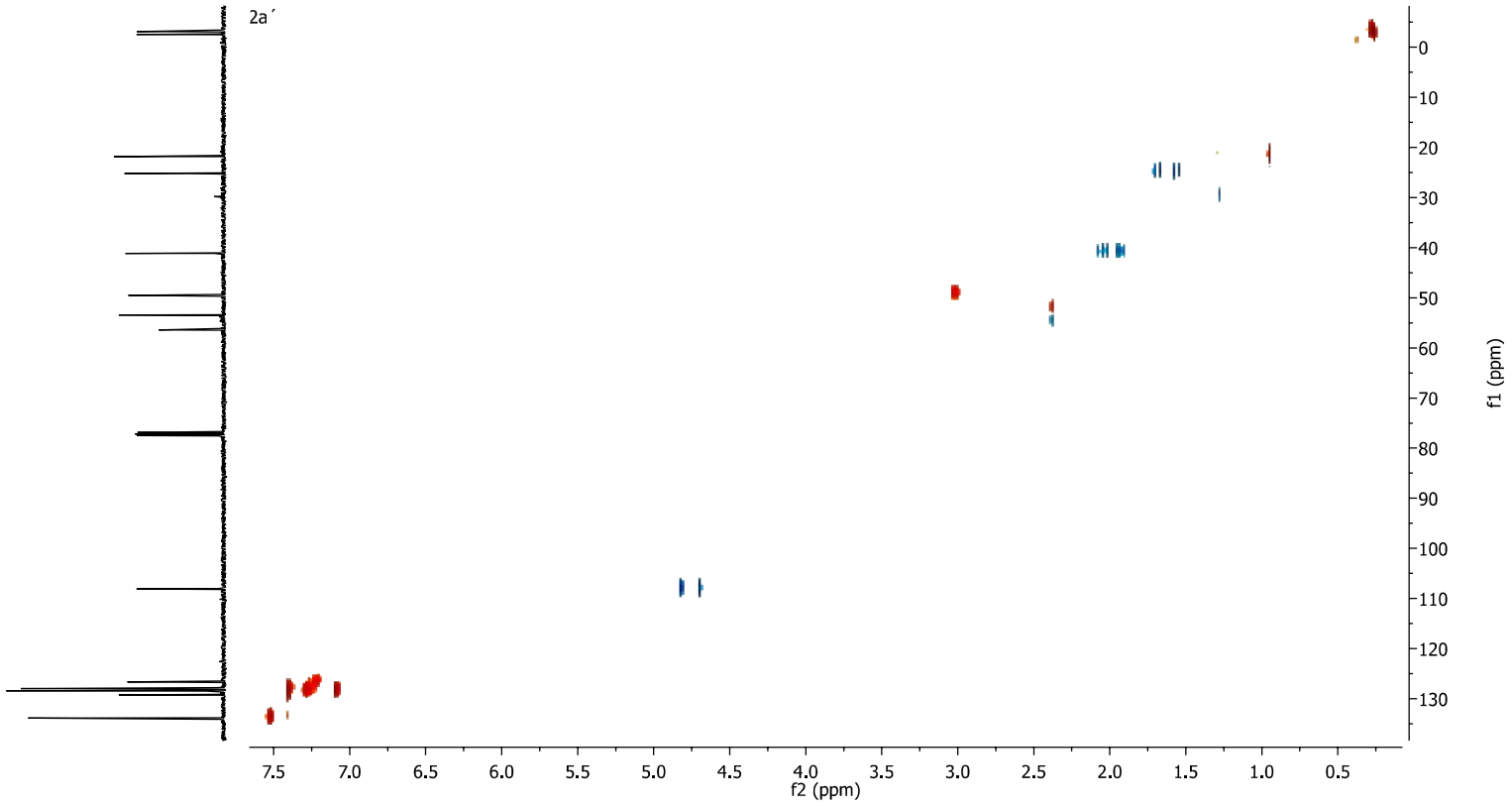


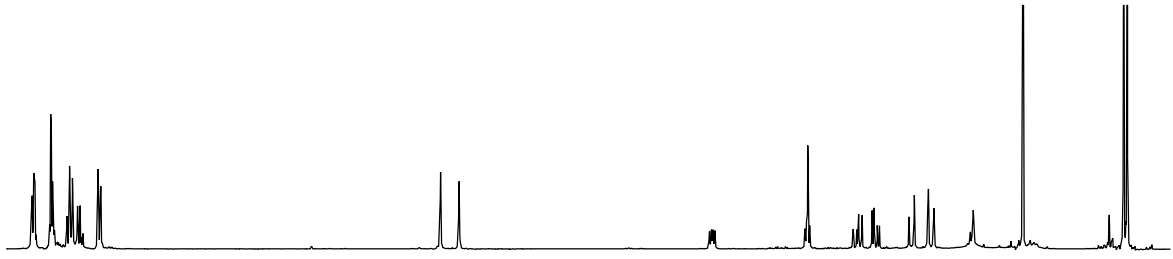


2a'

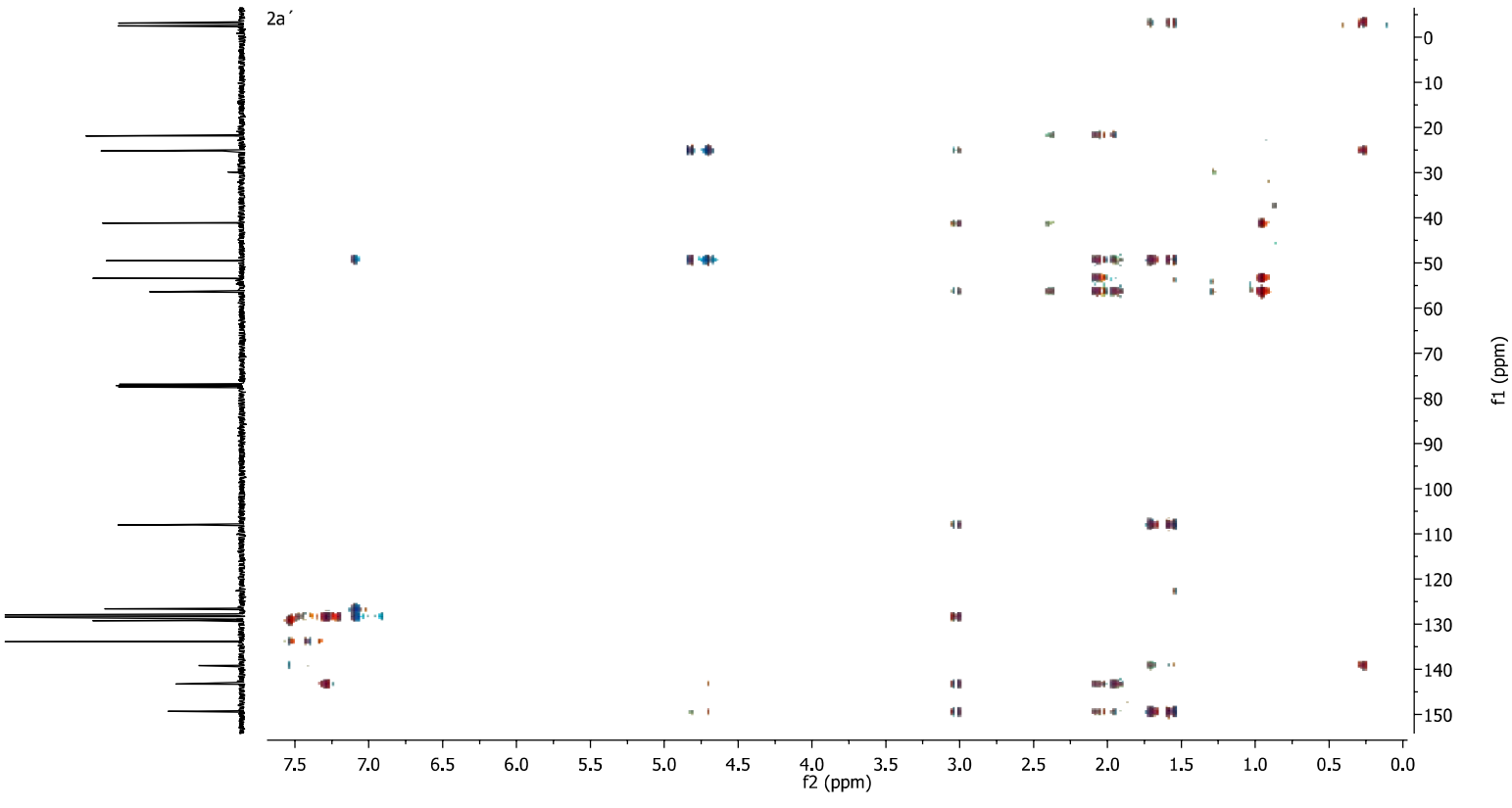


2a'

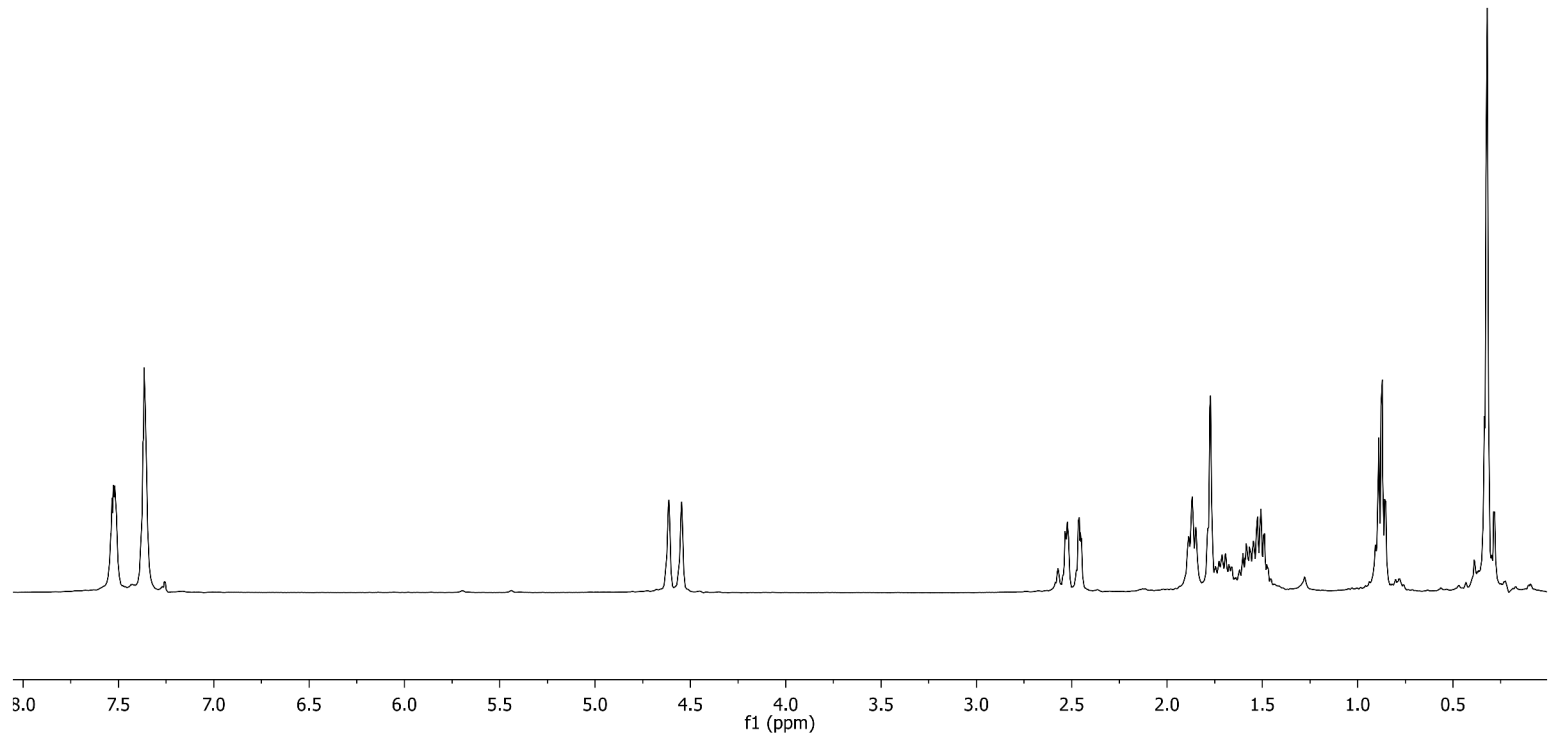
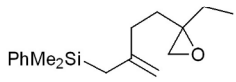




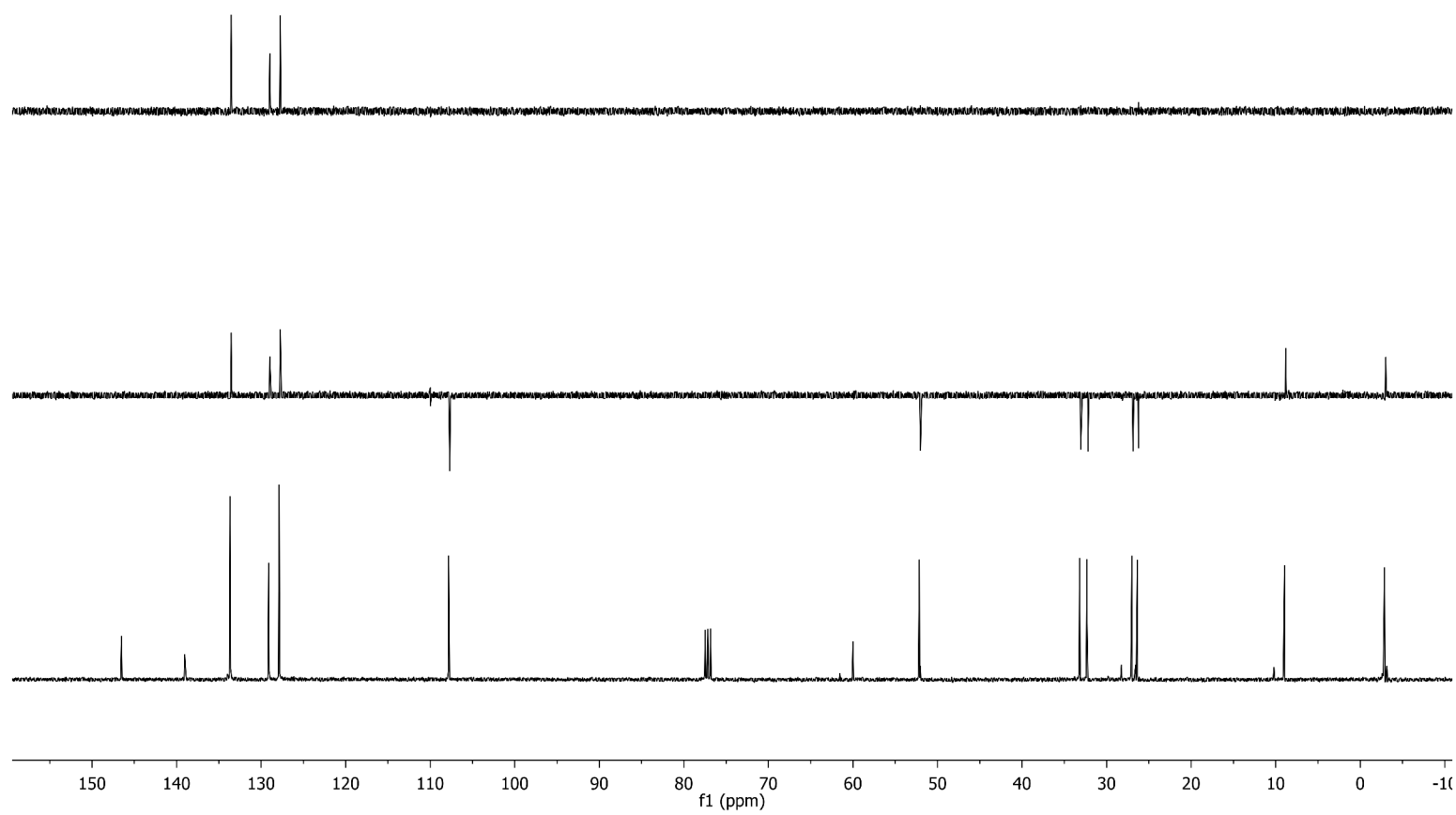
2a'

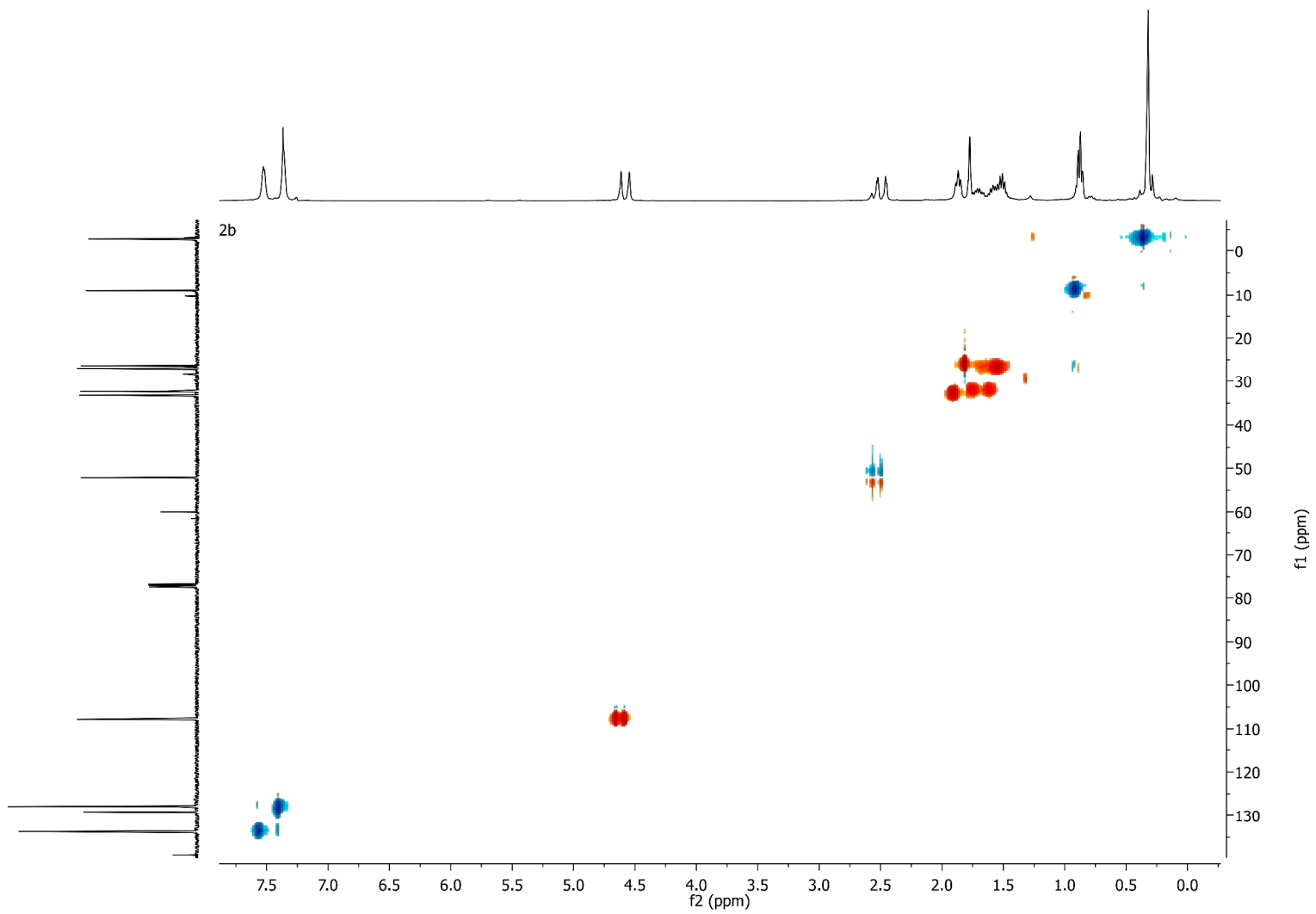
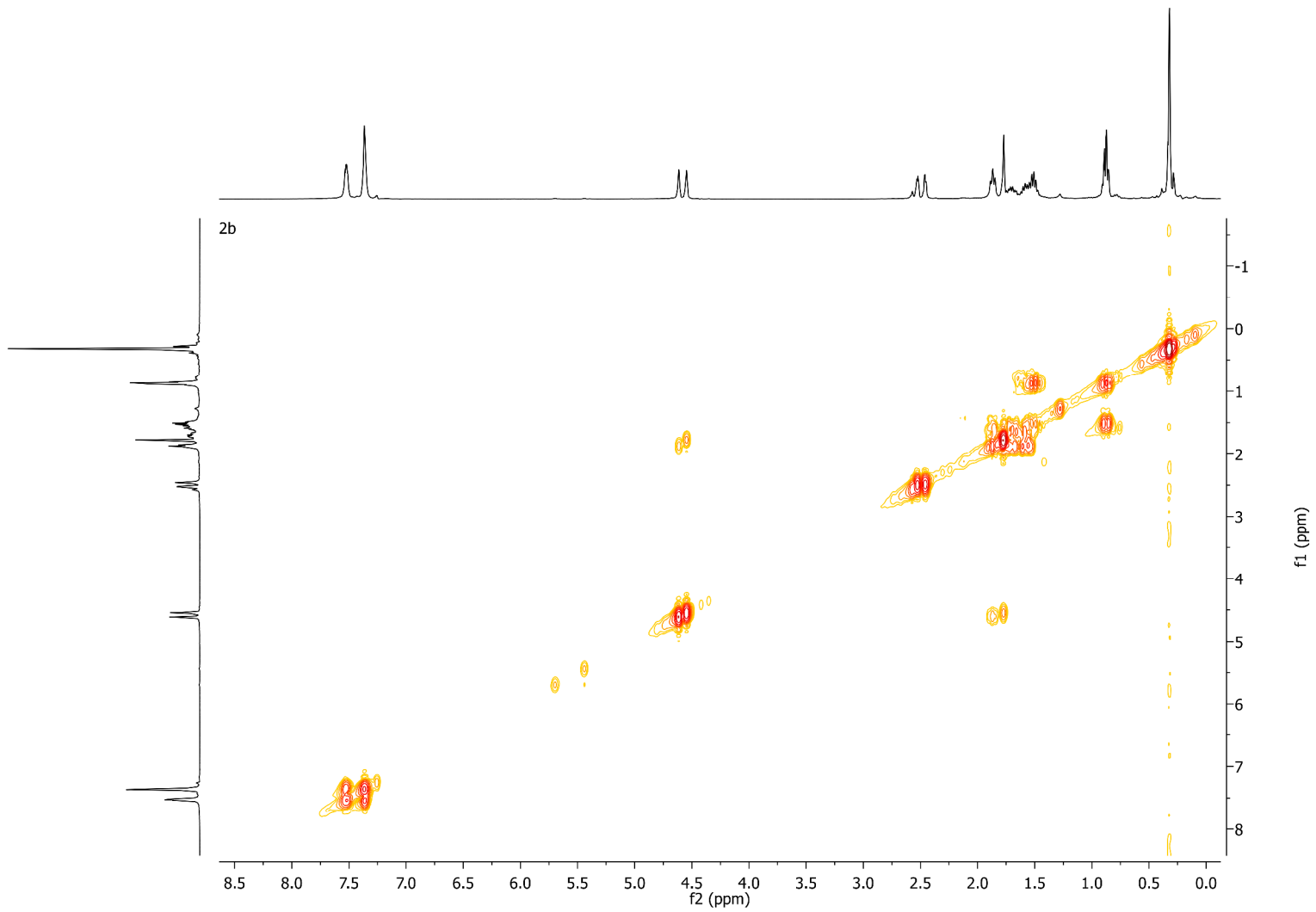


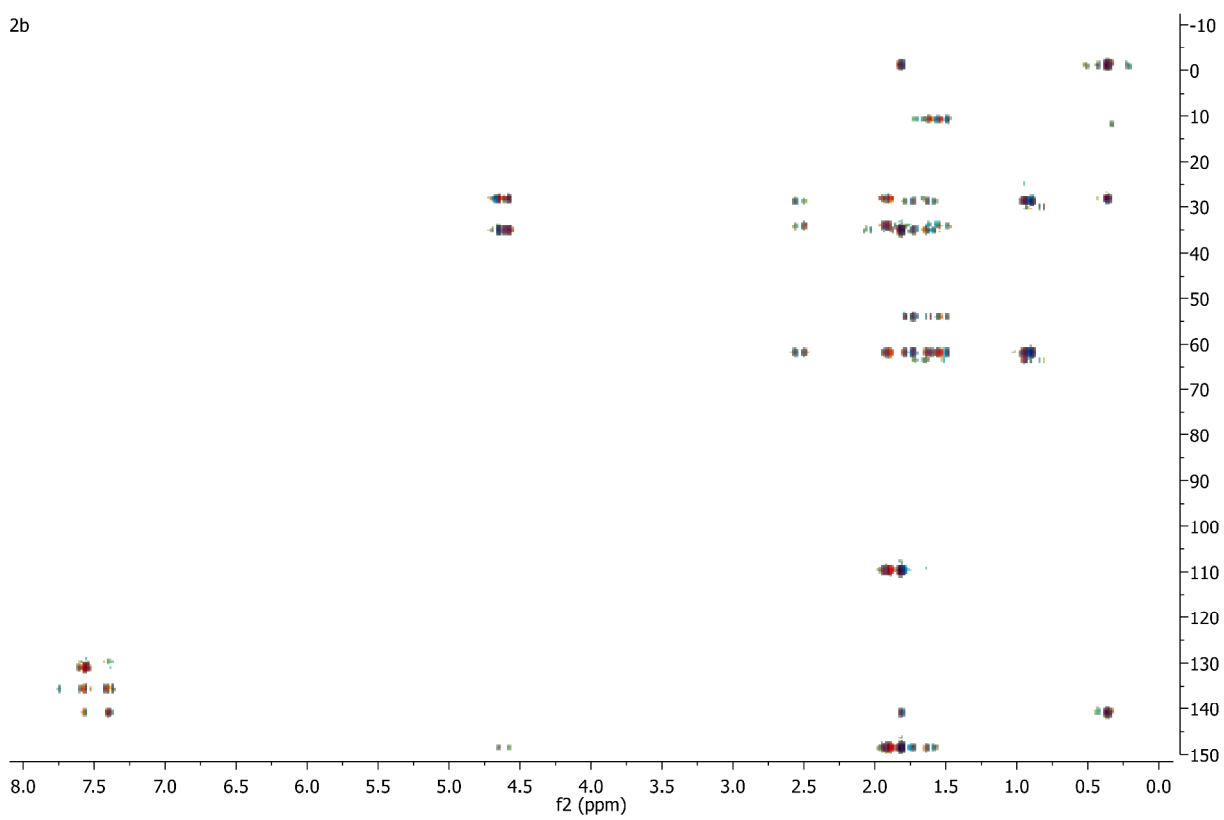
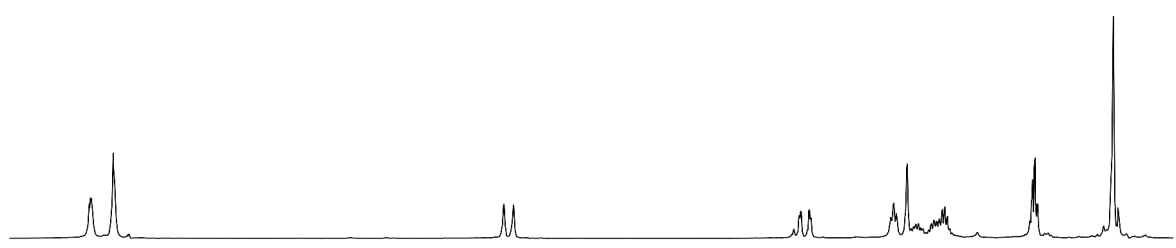
2b



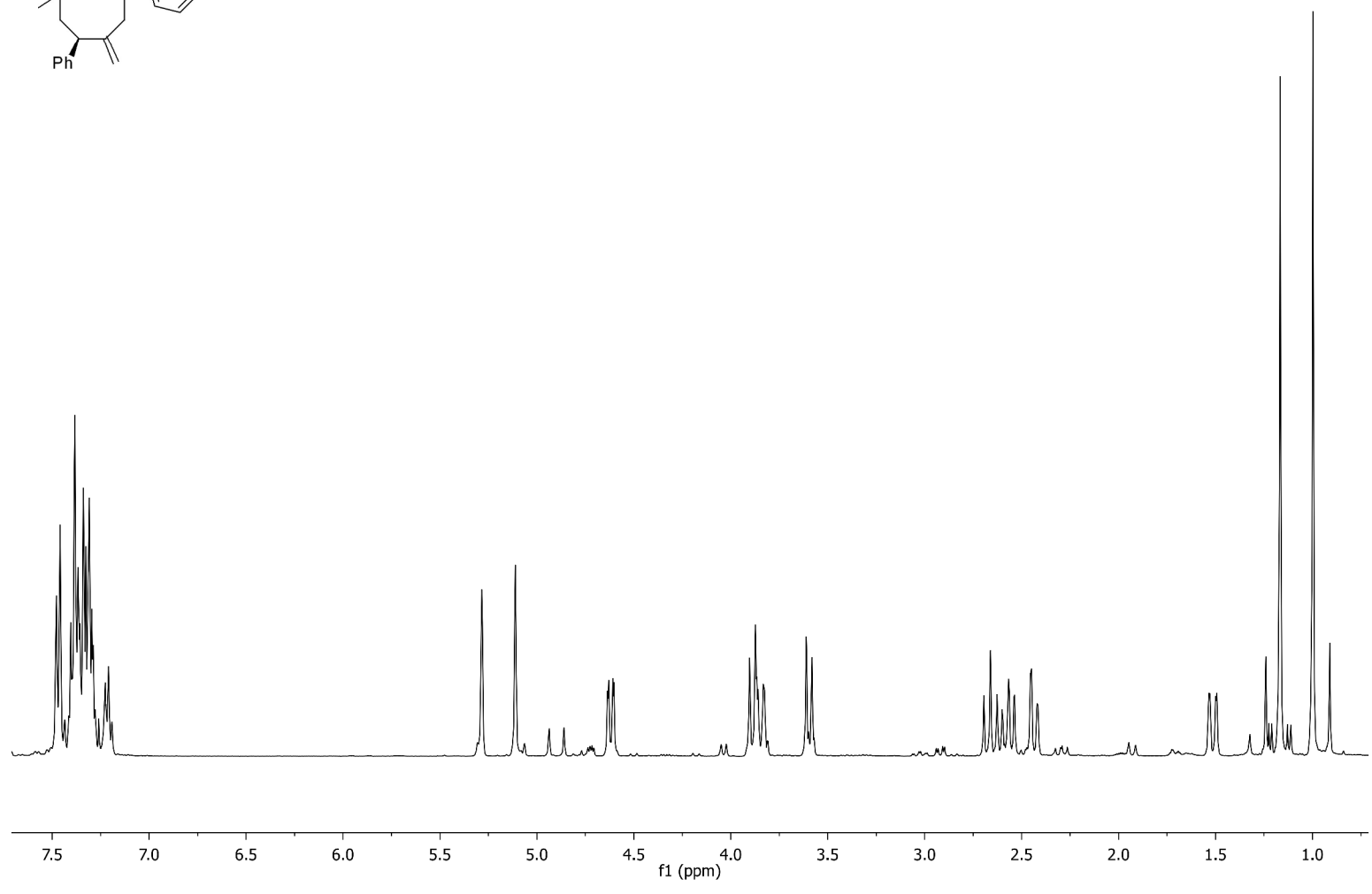
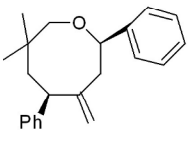
2b



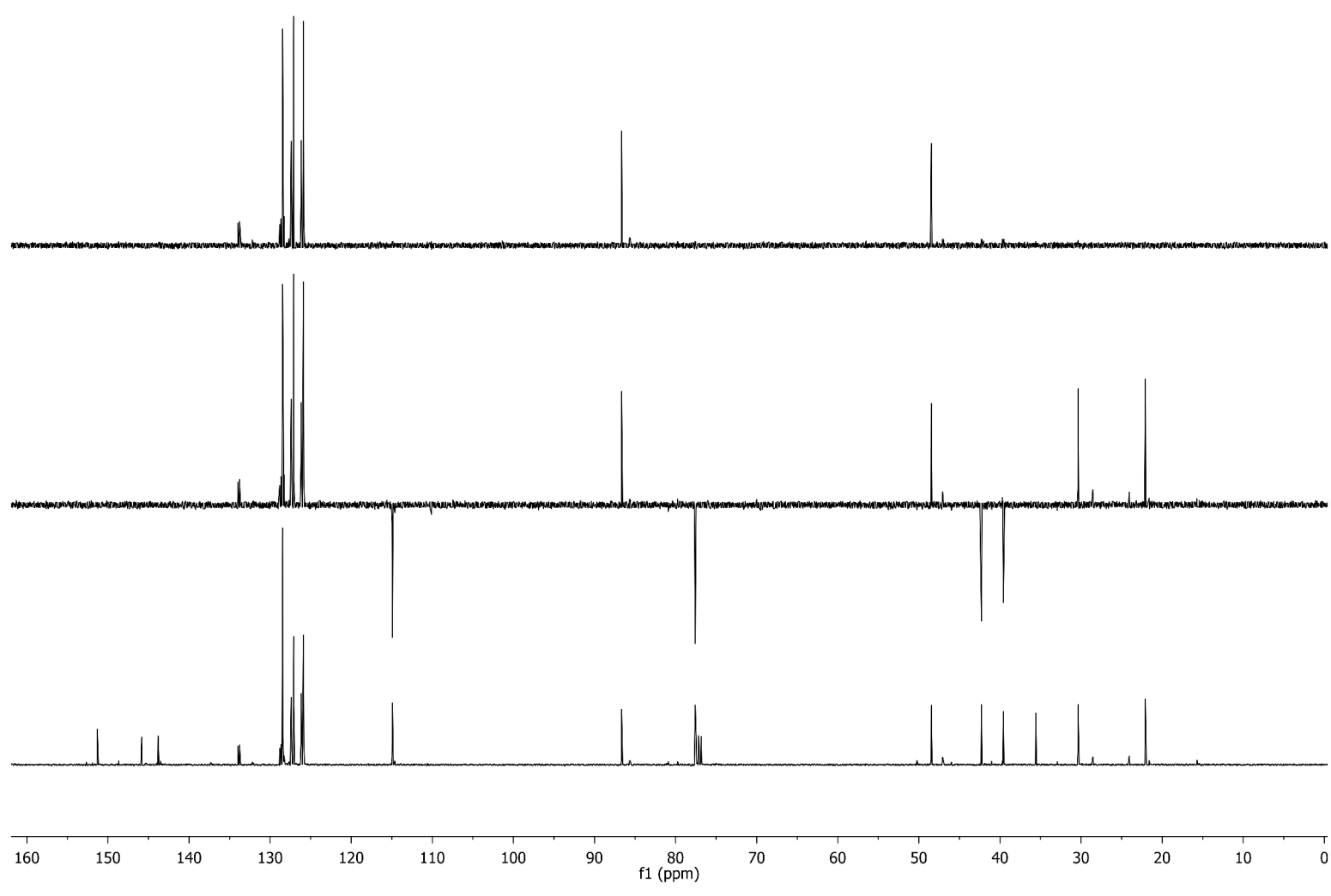


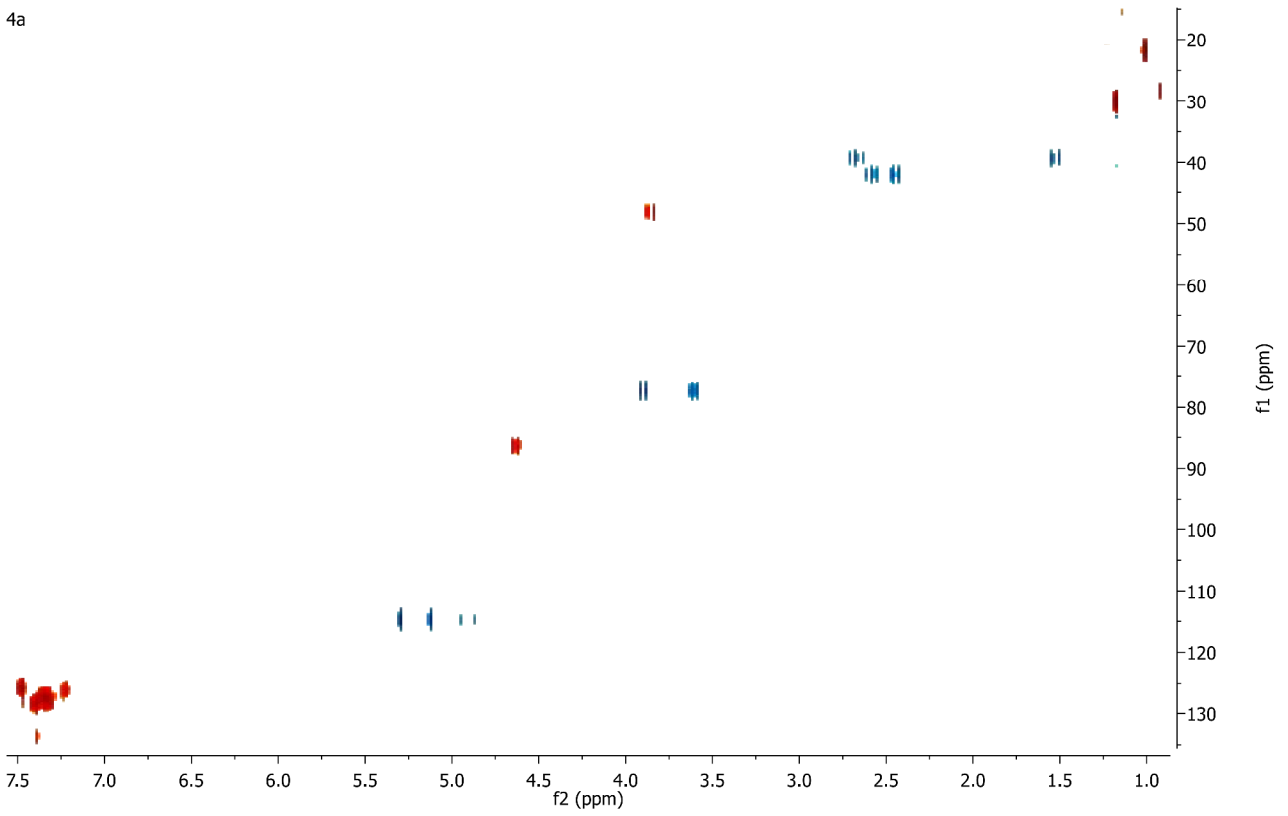
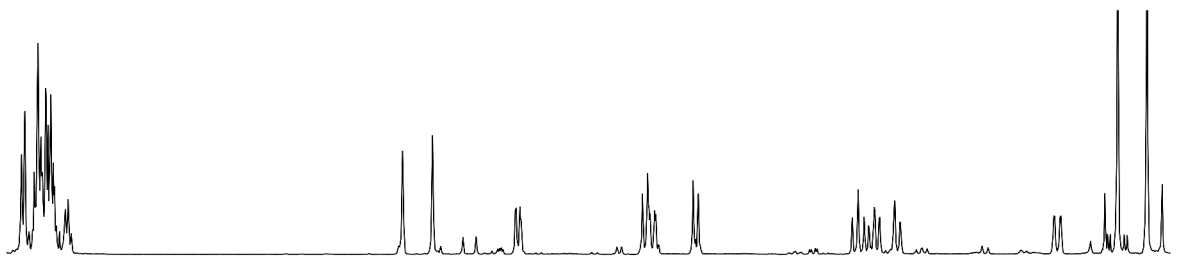
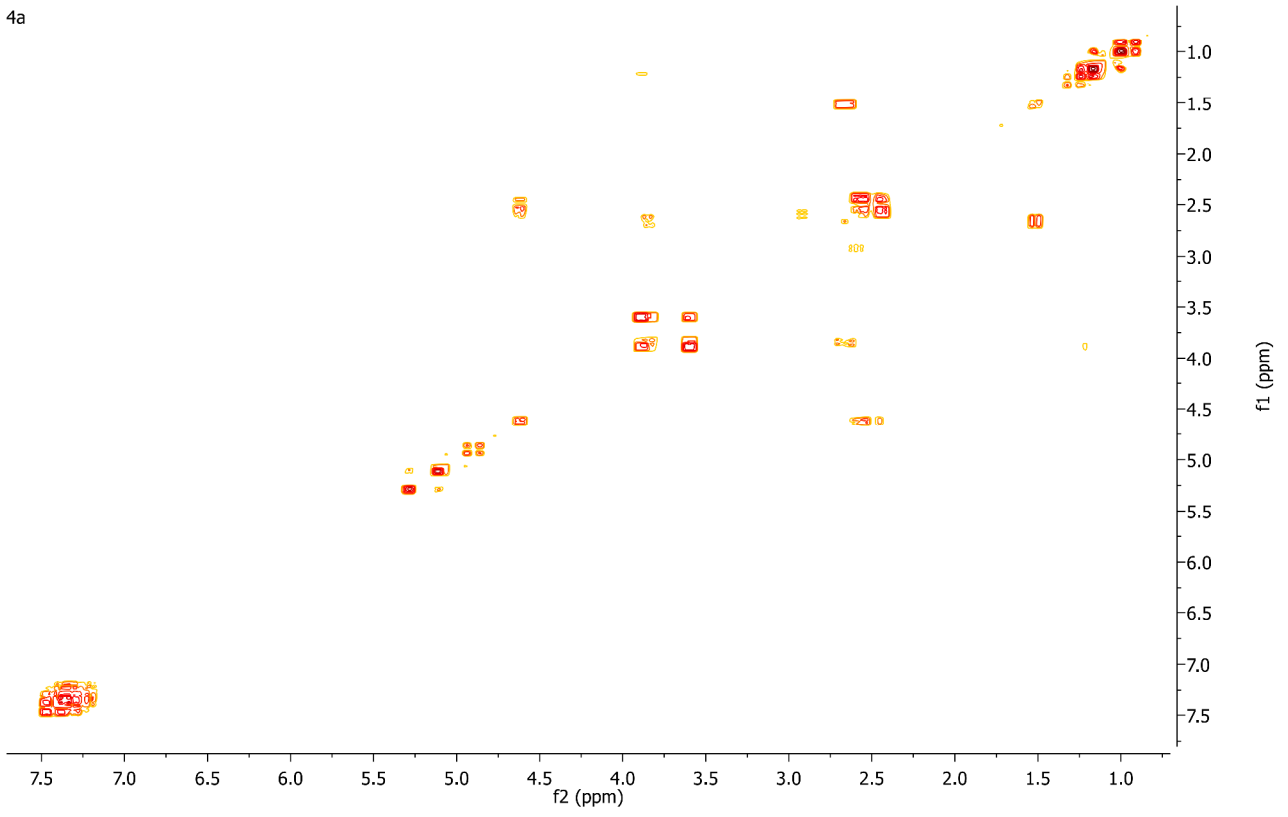
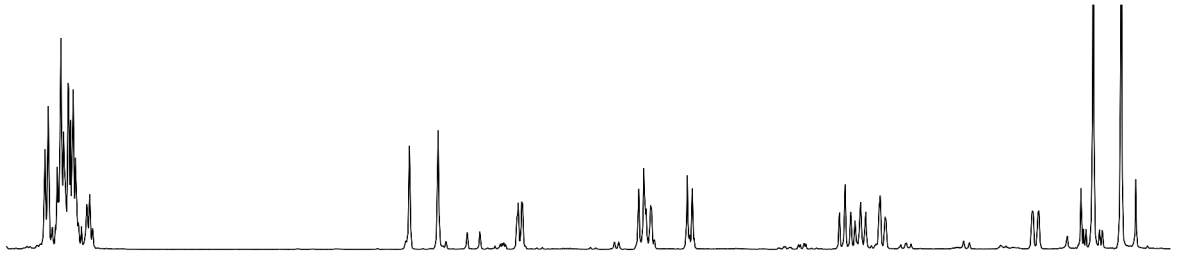


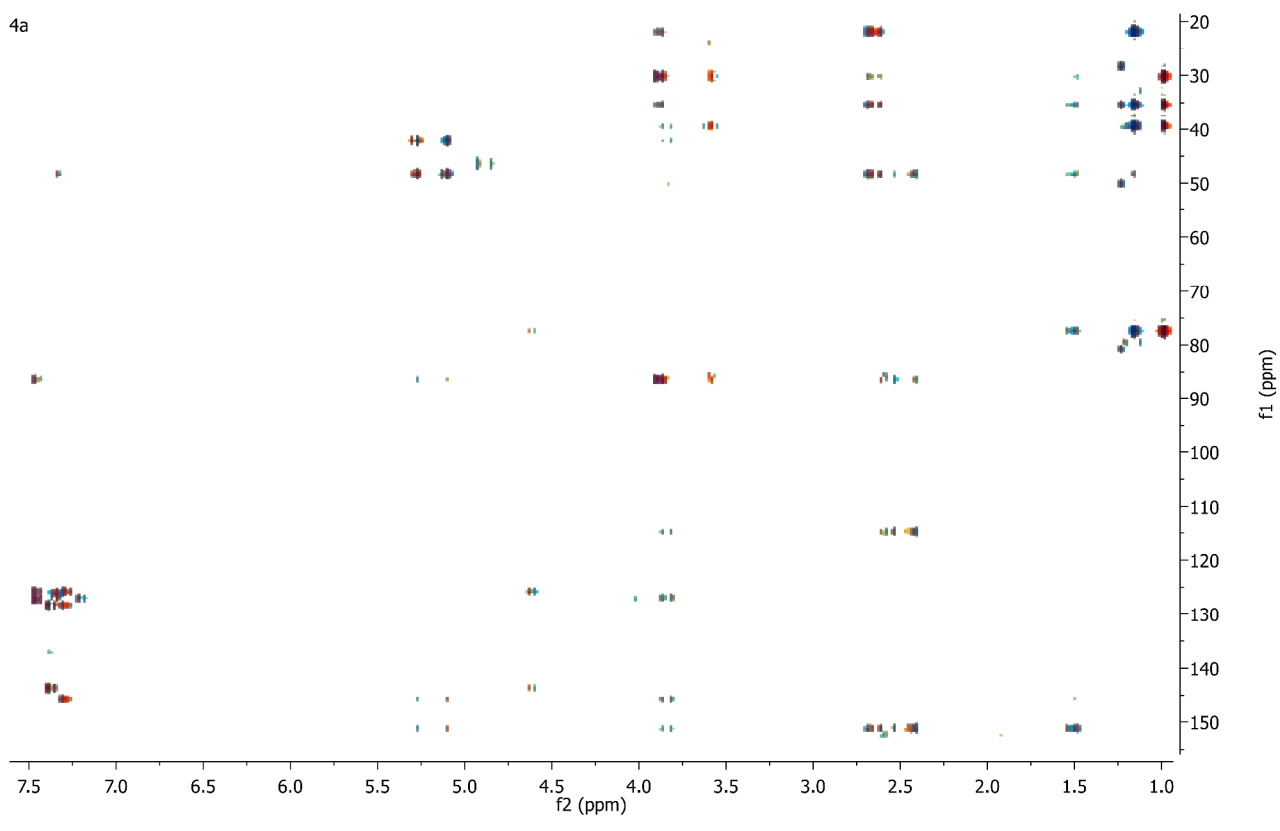
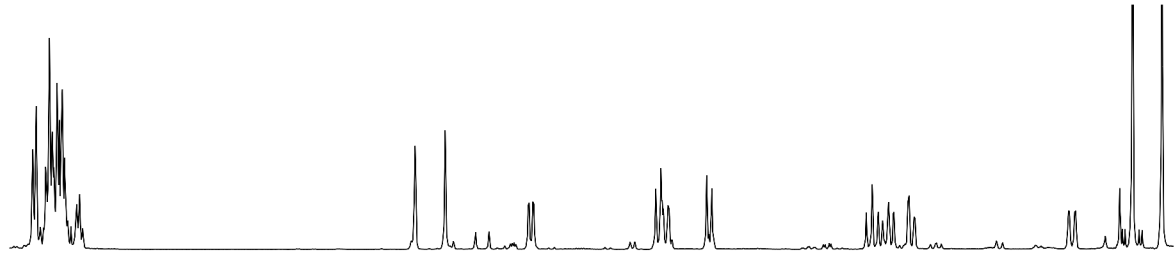
4a



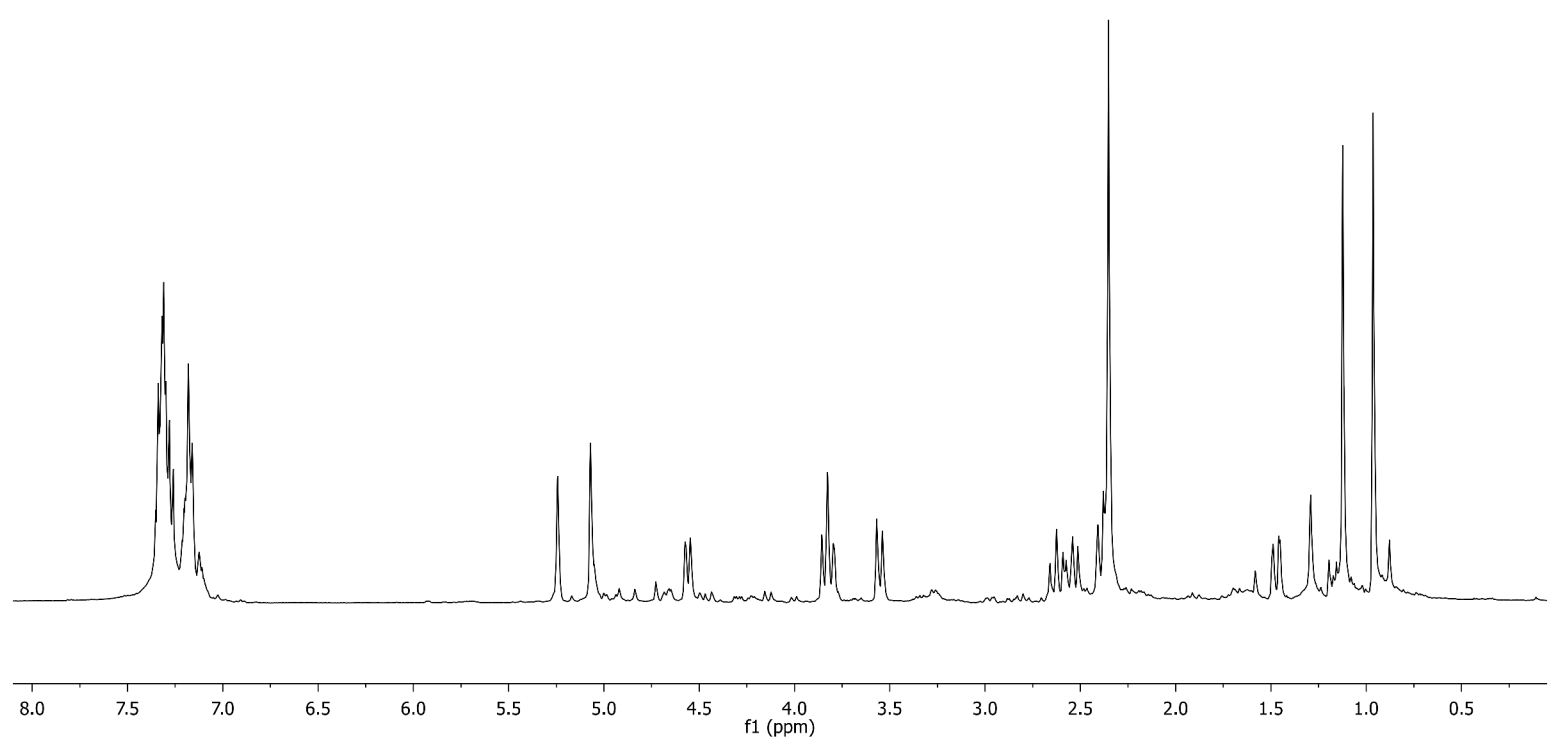
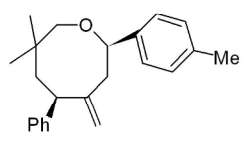
4a



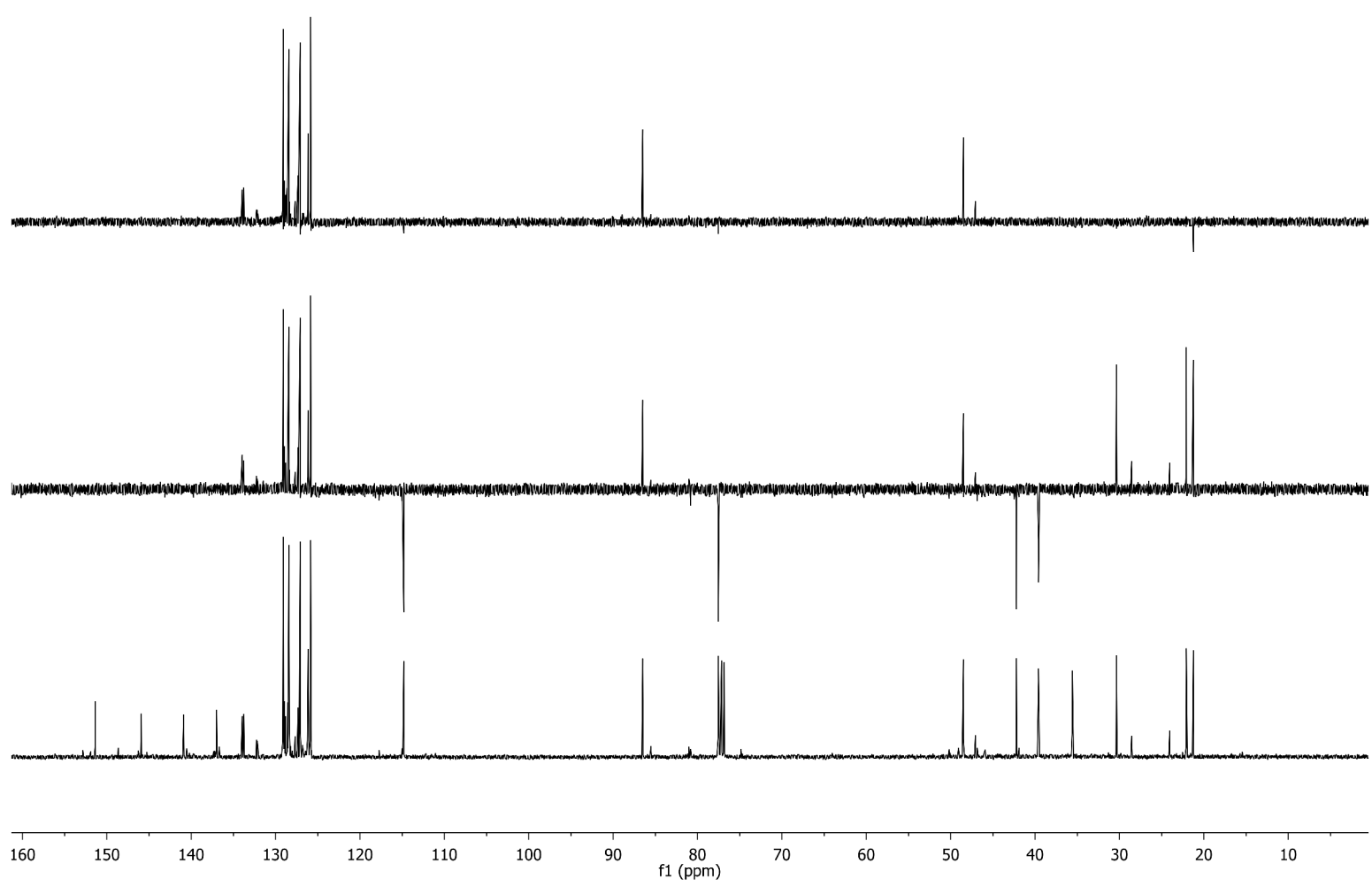


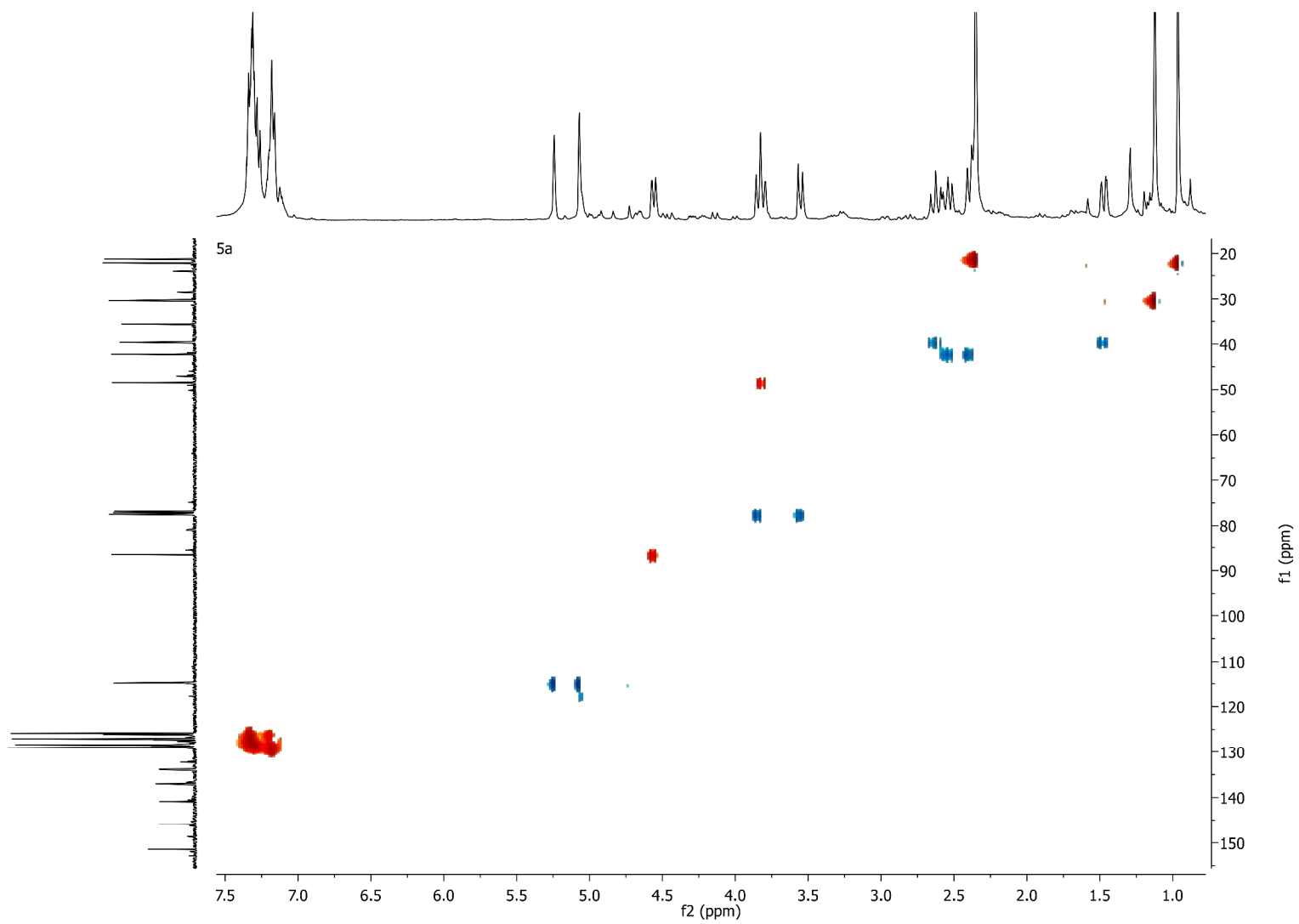
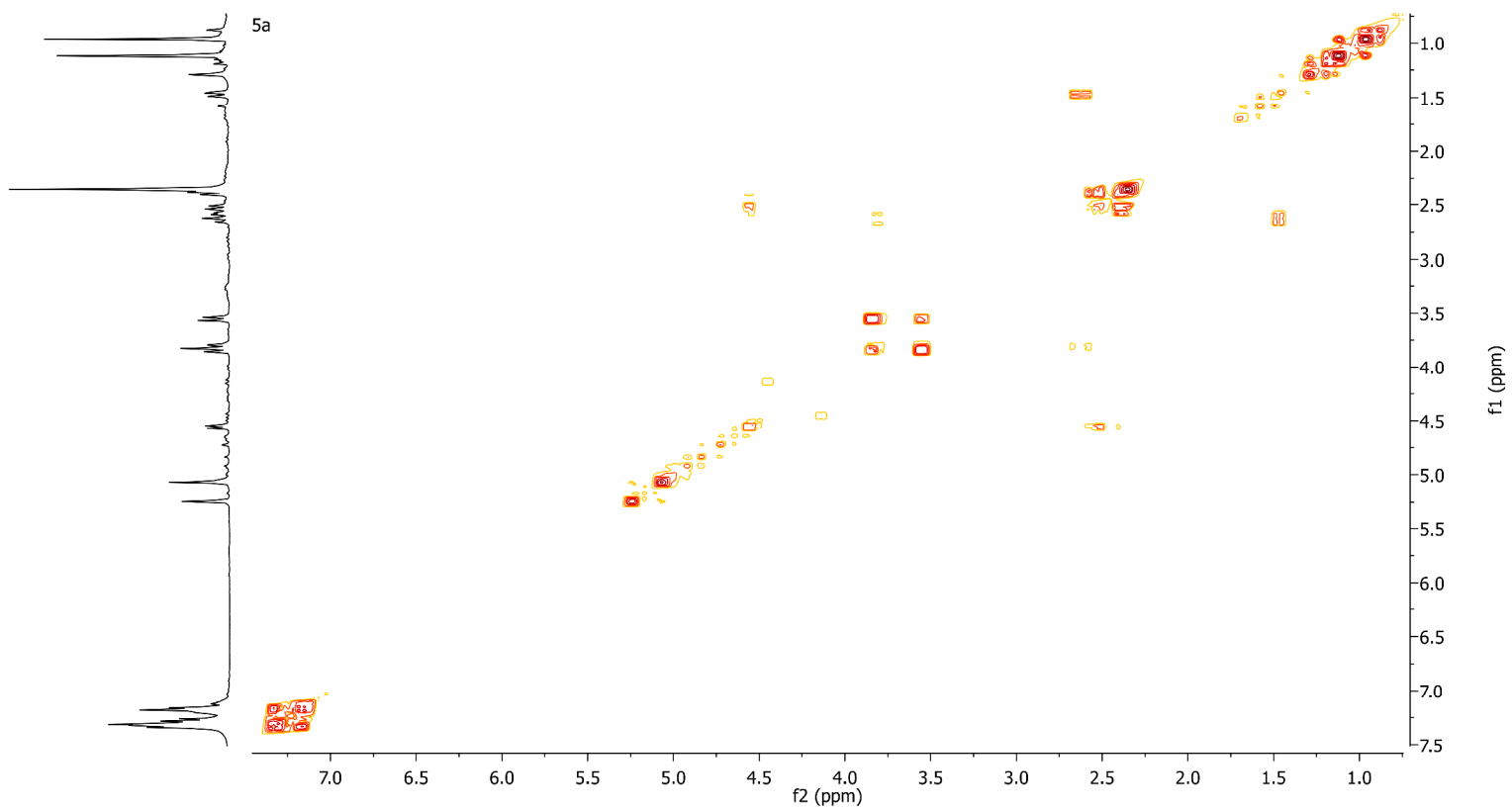


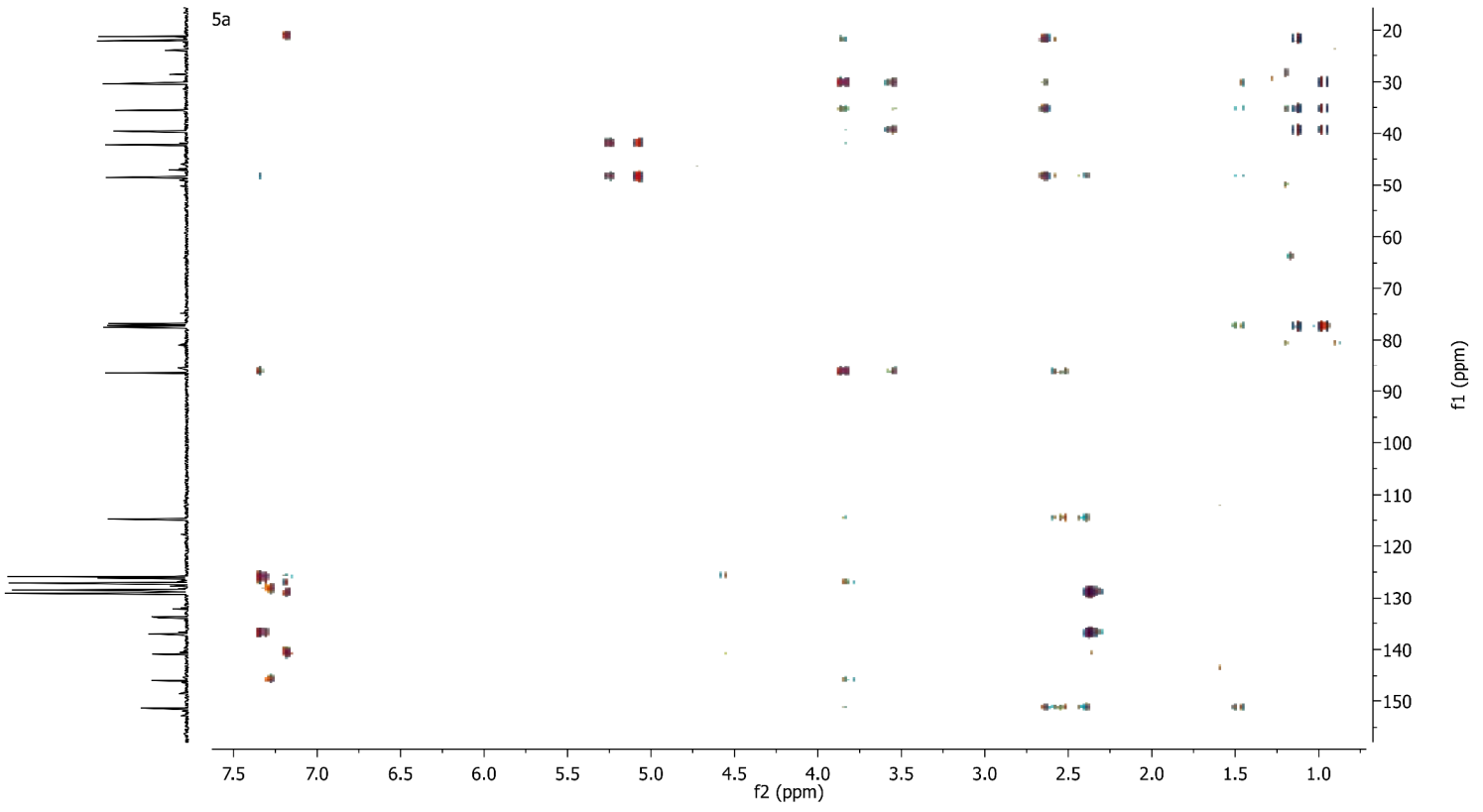
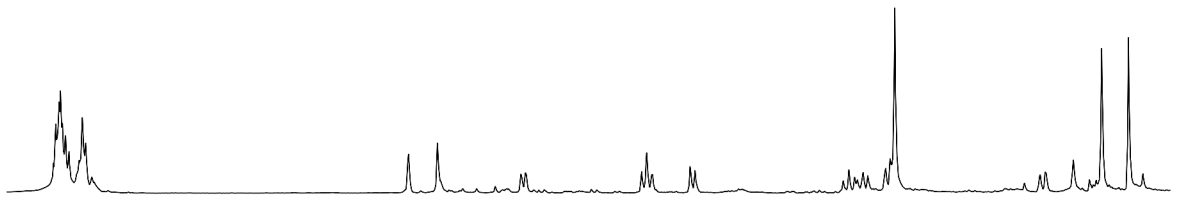
5a



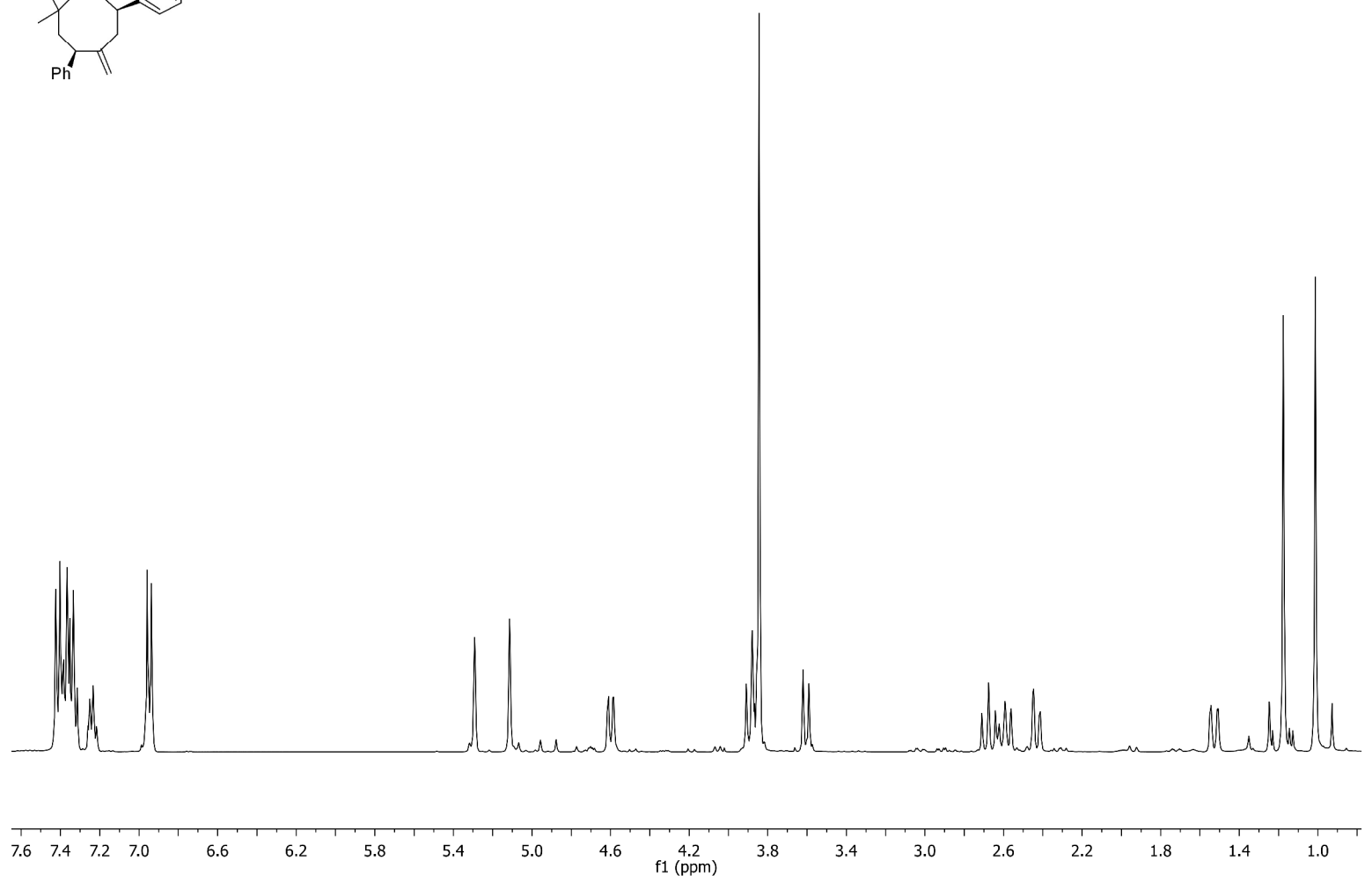
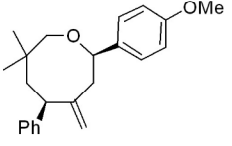
5a



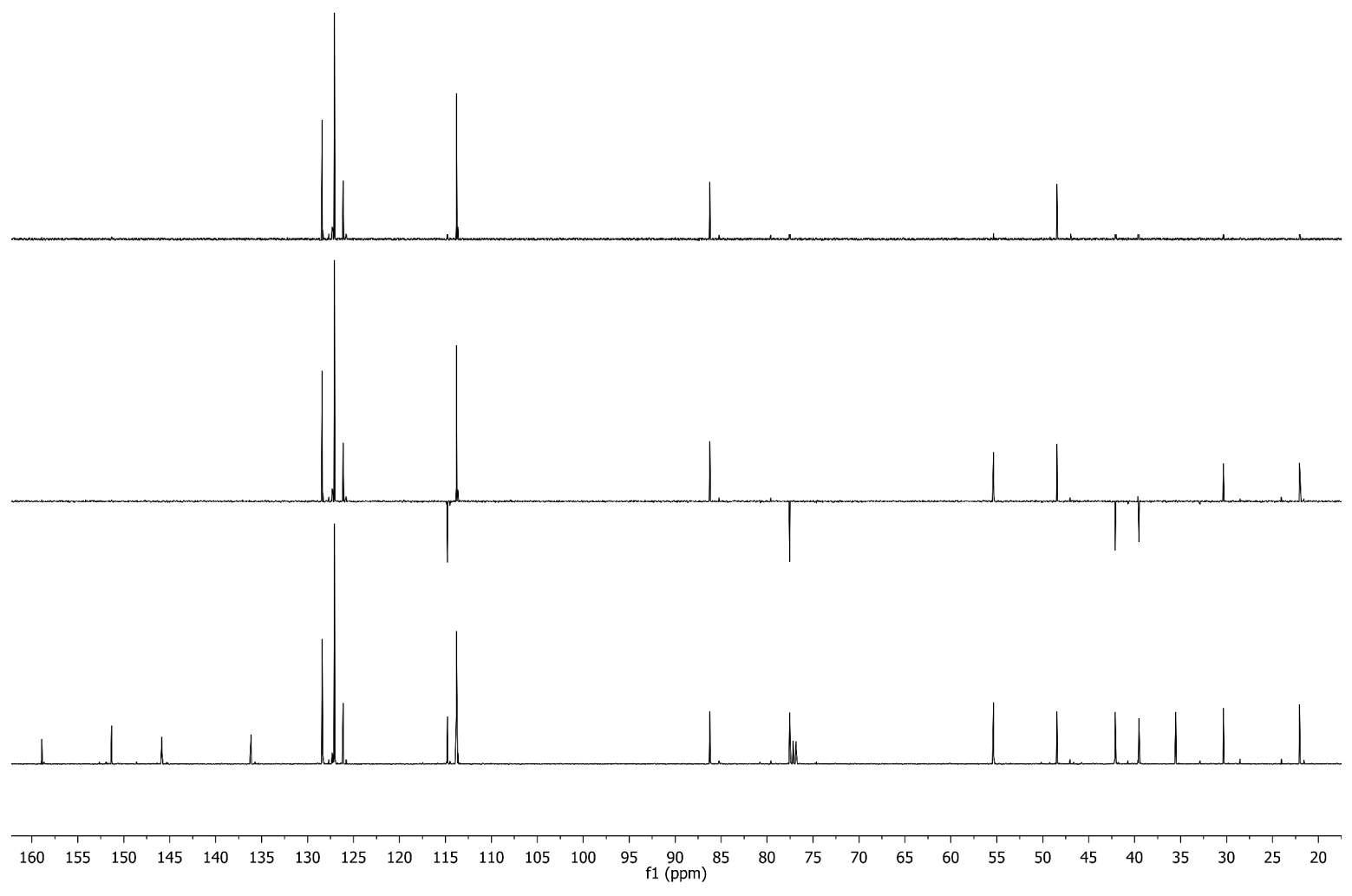


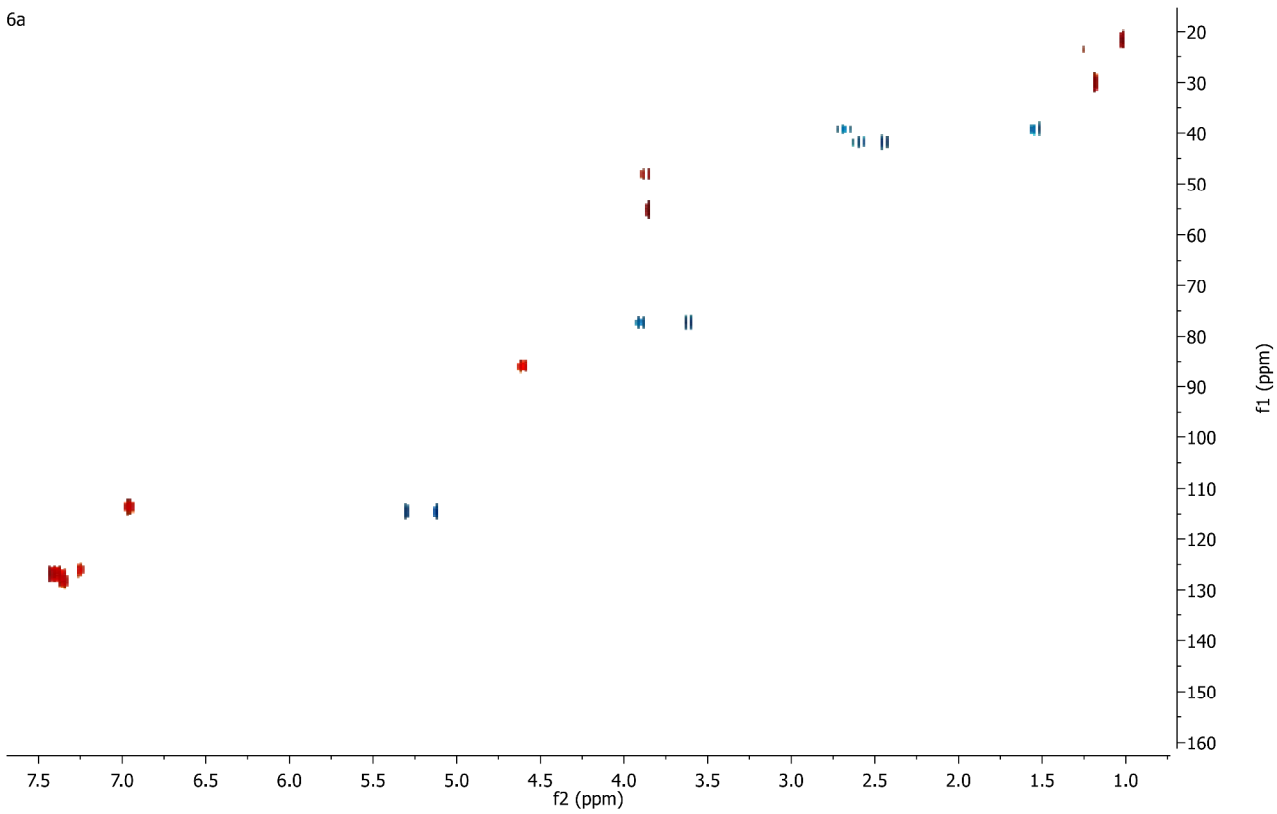
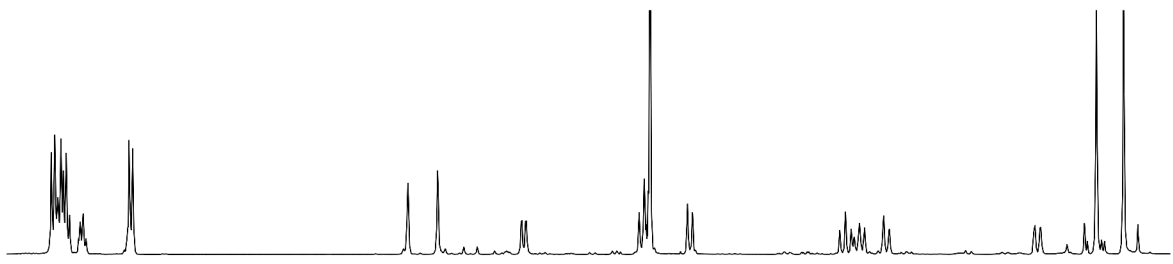
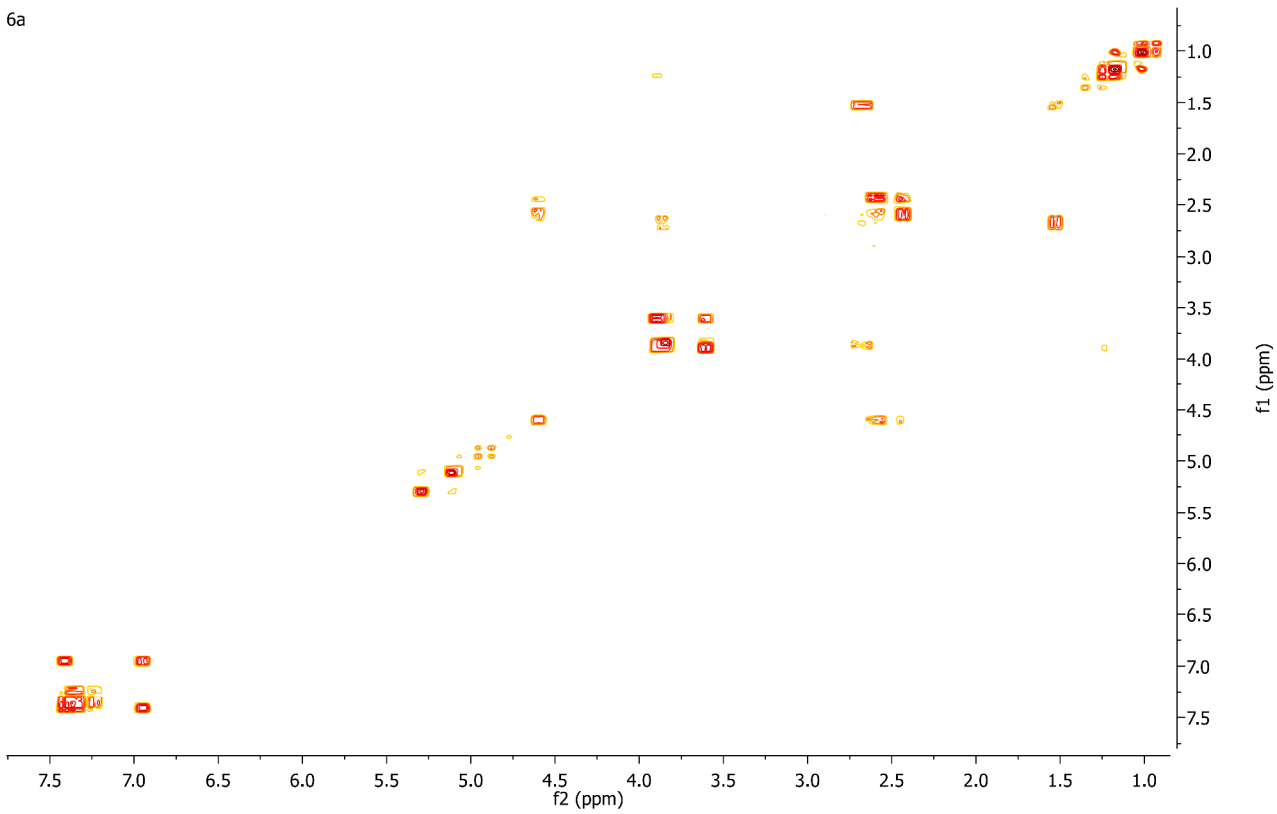
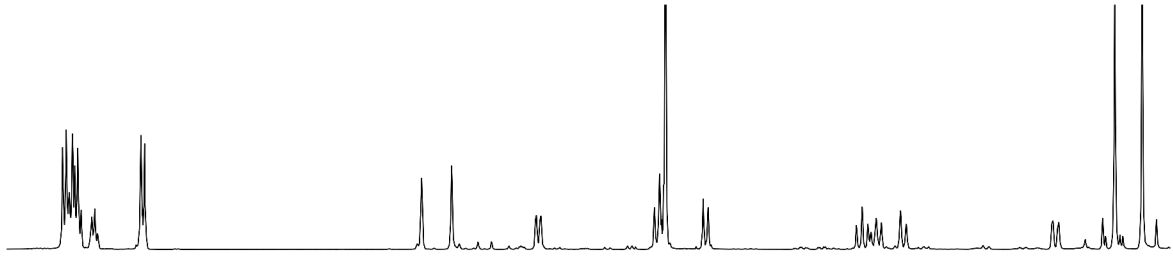


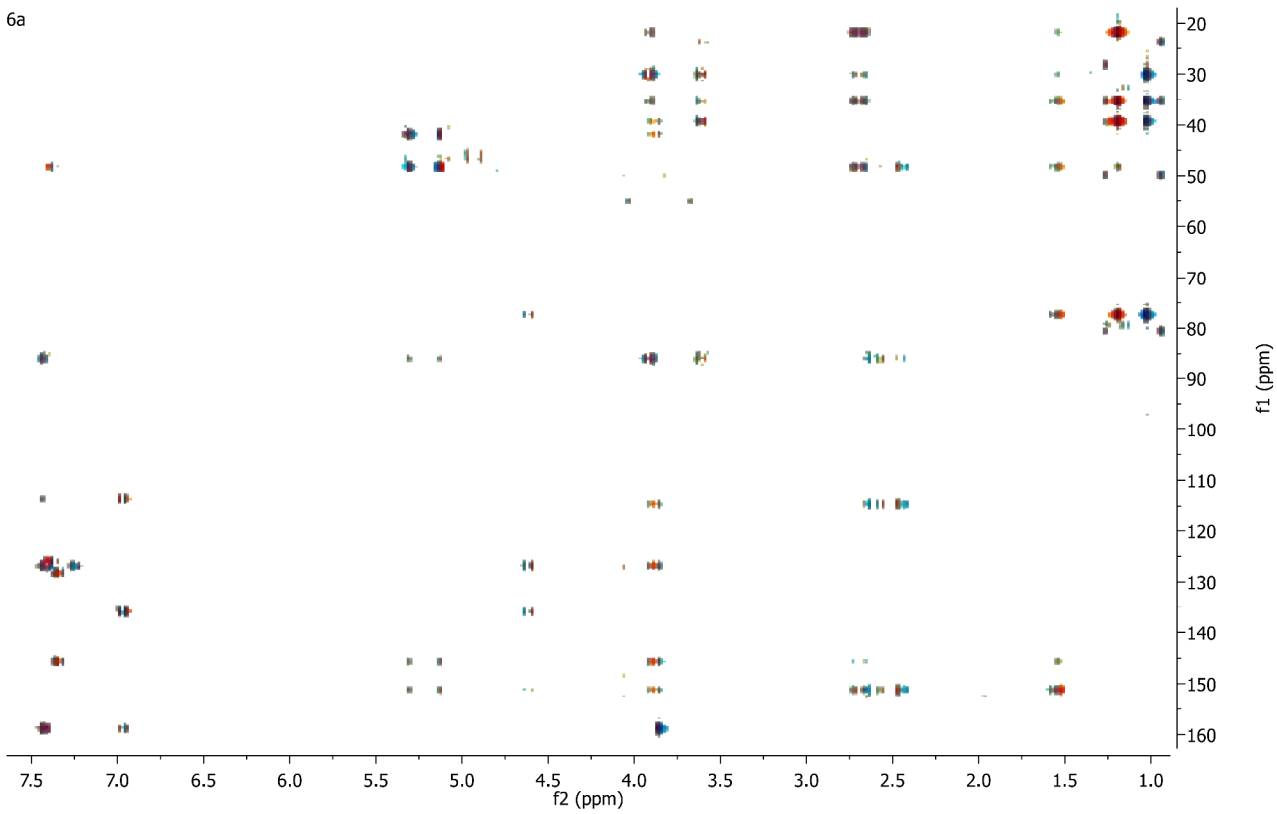
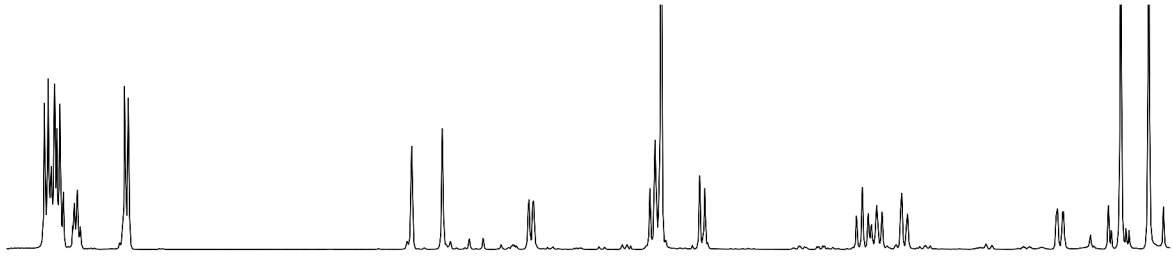
6a



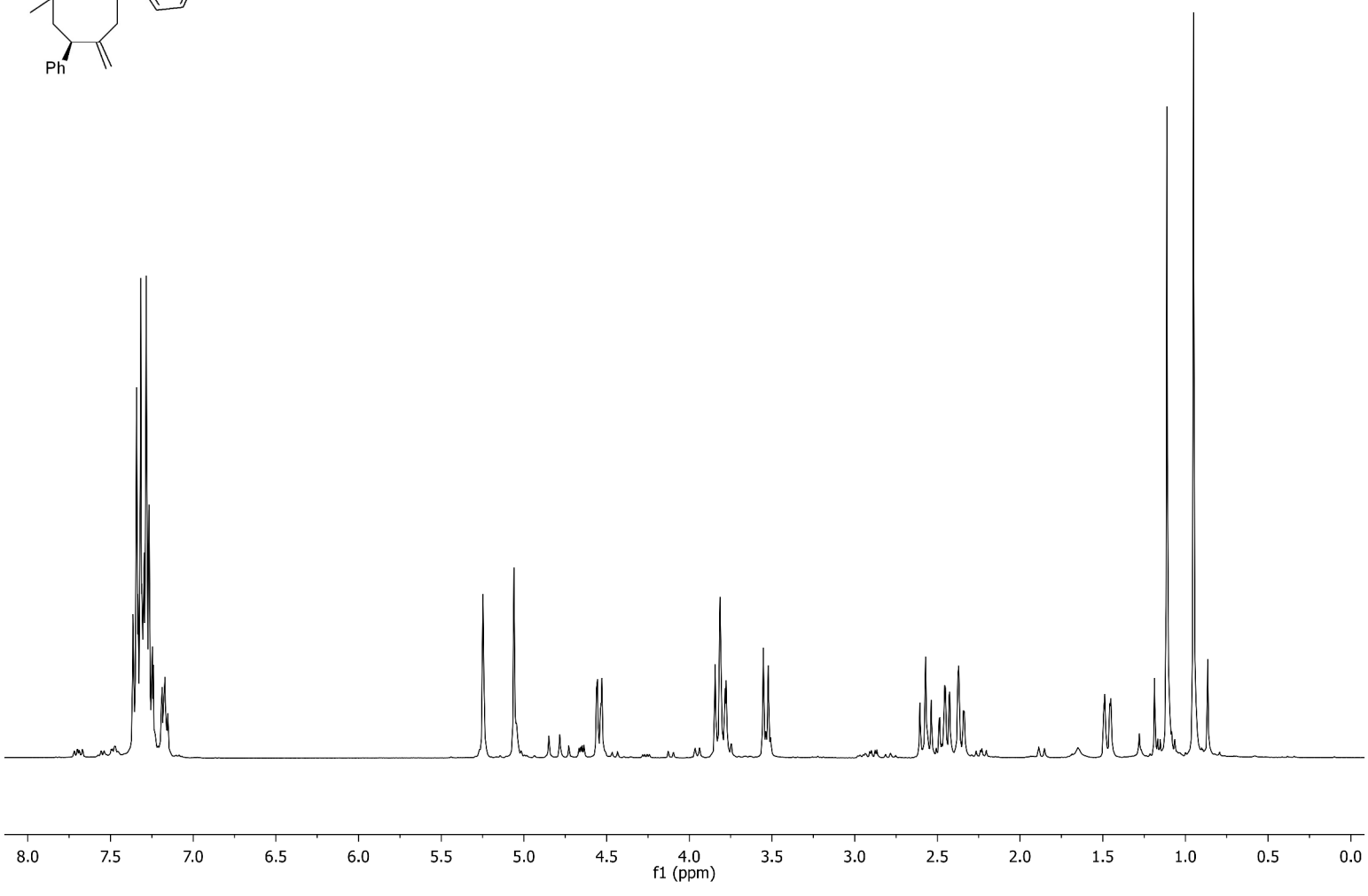
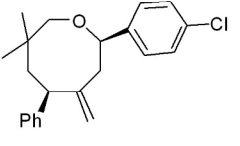
6a



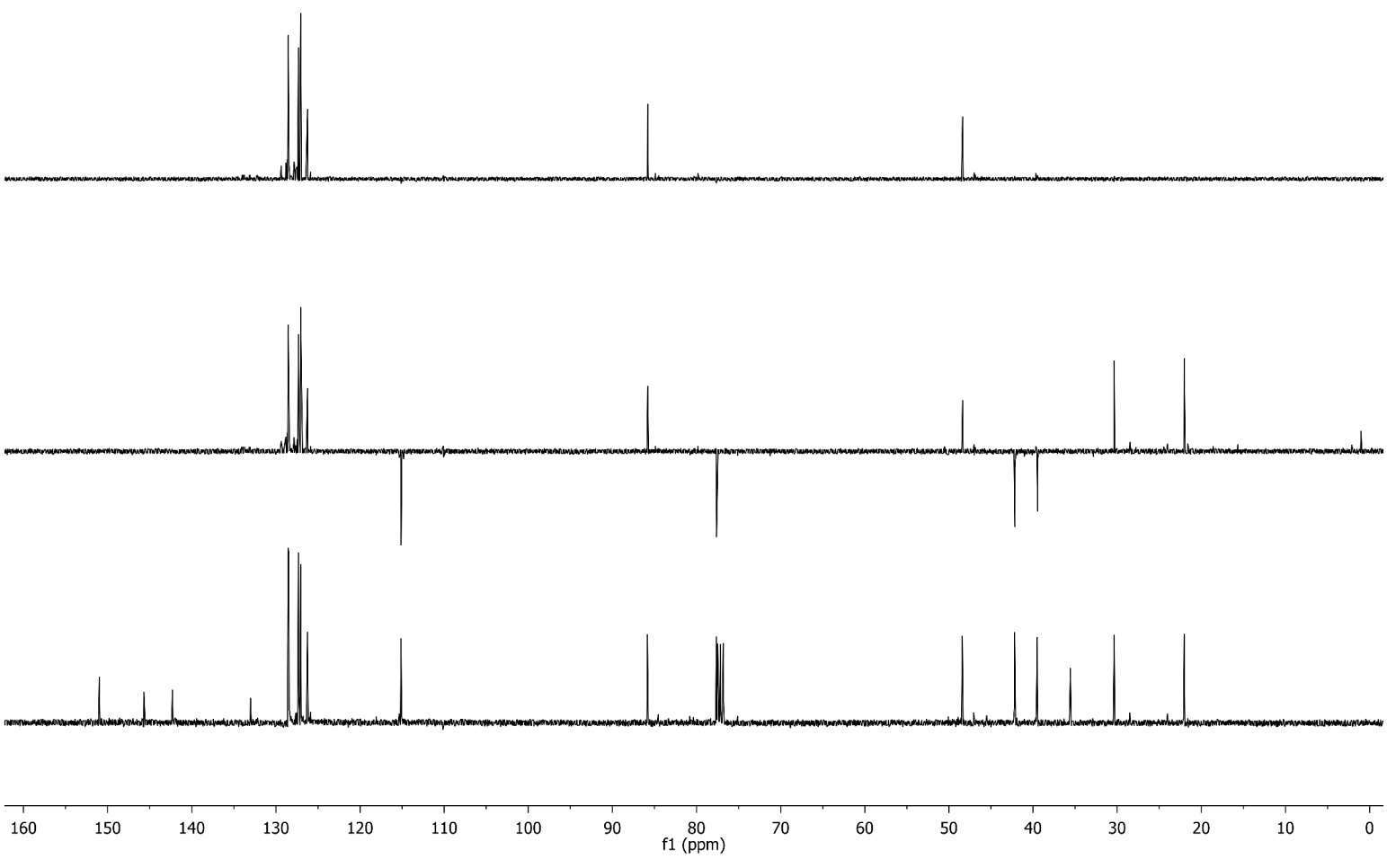


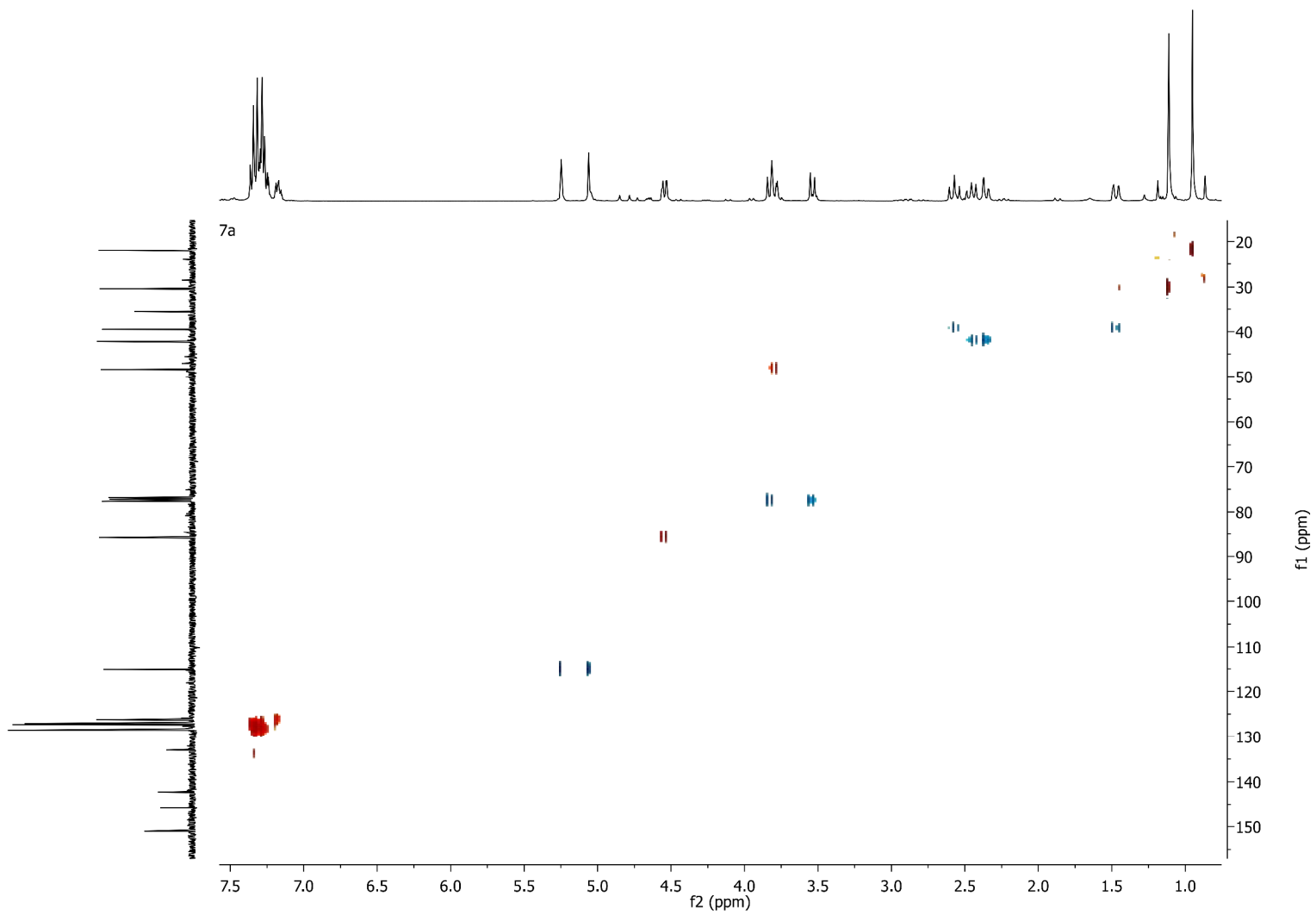
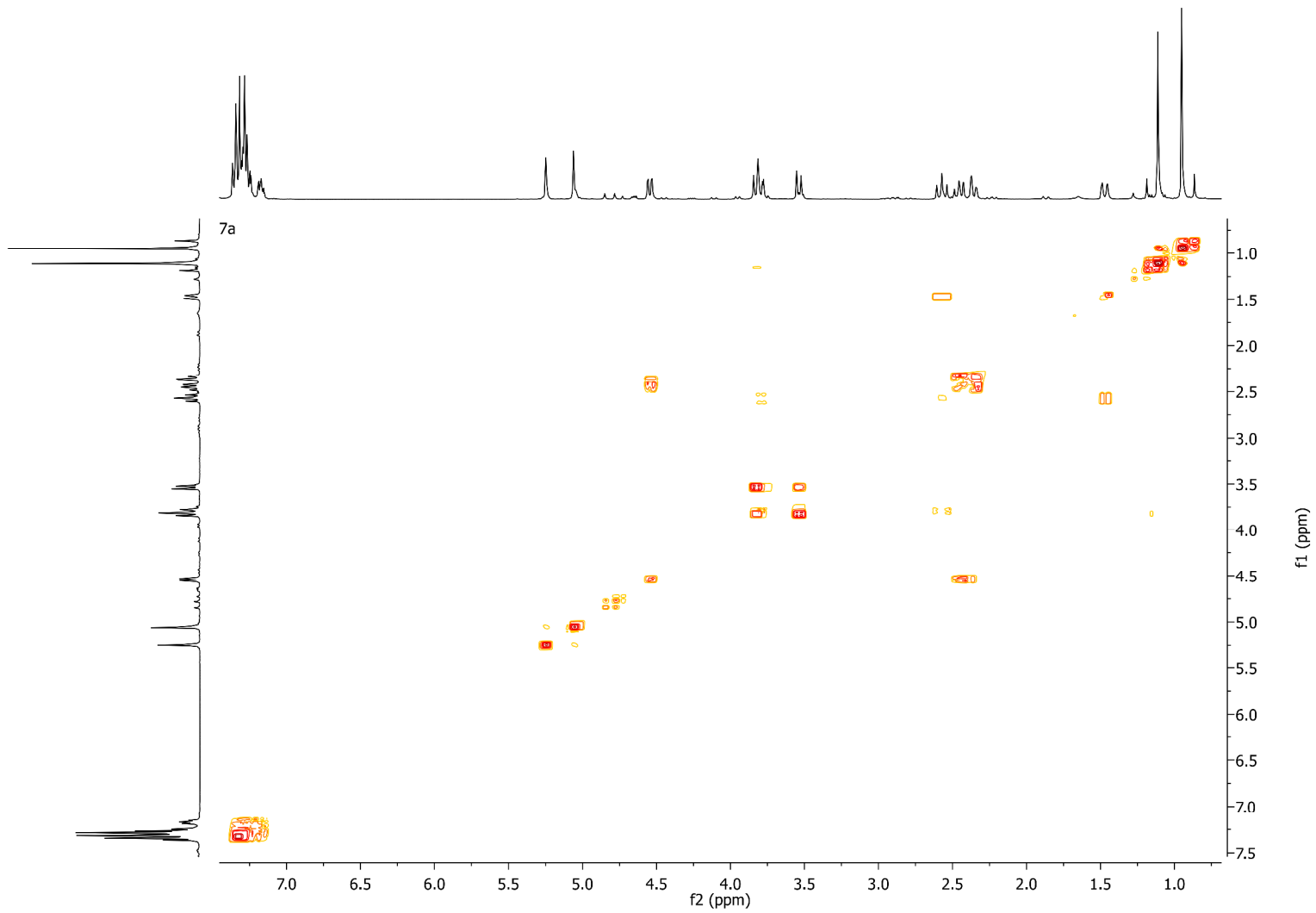


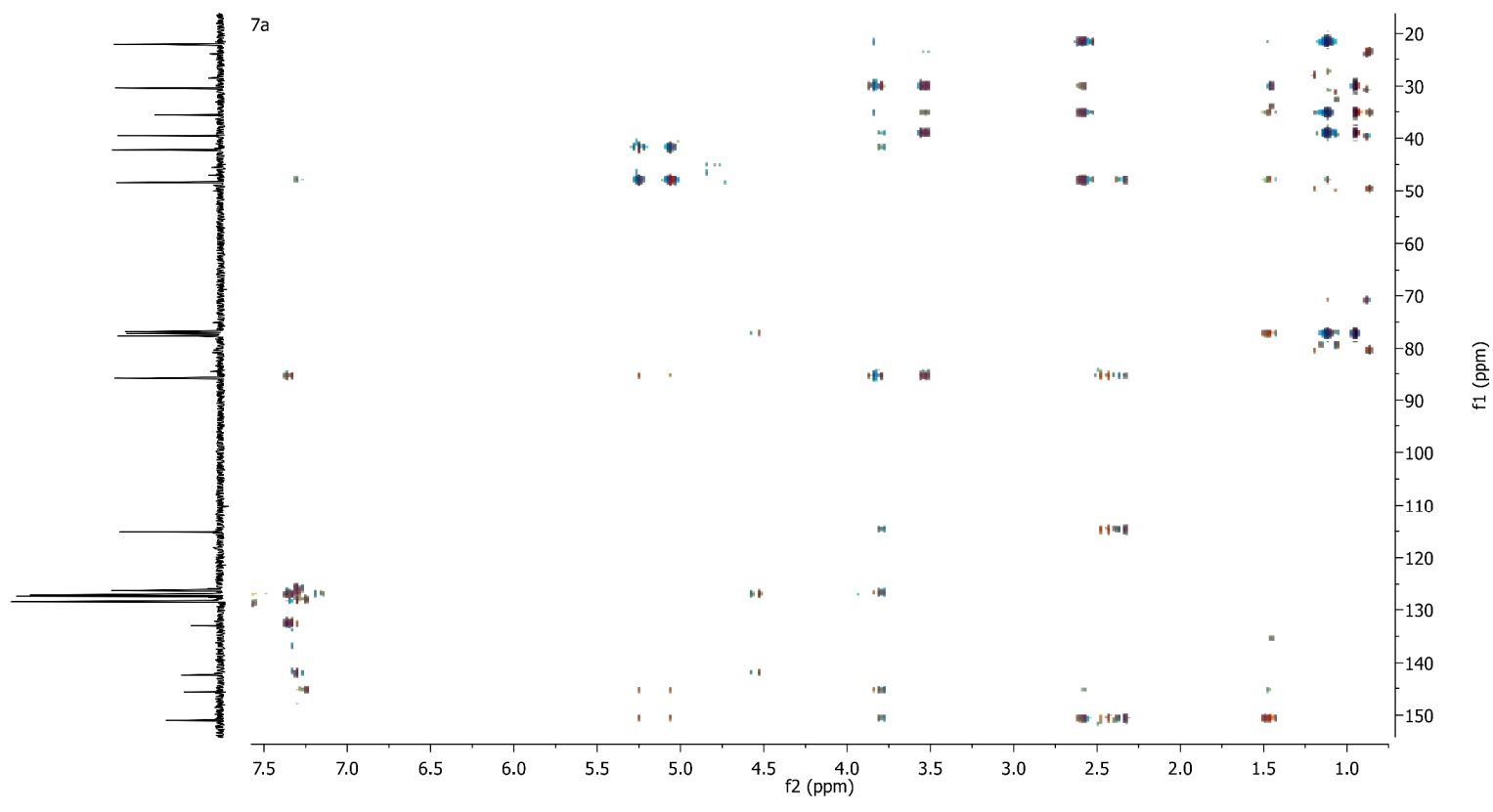
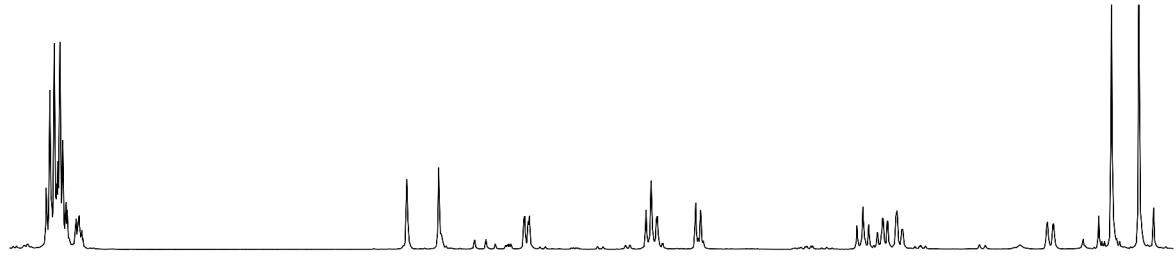
7a



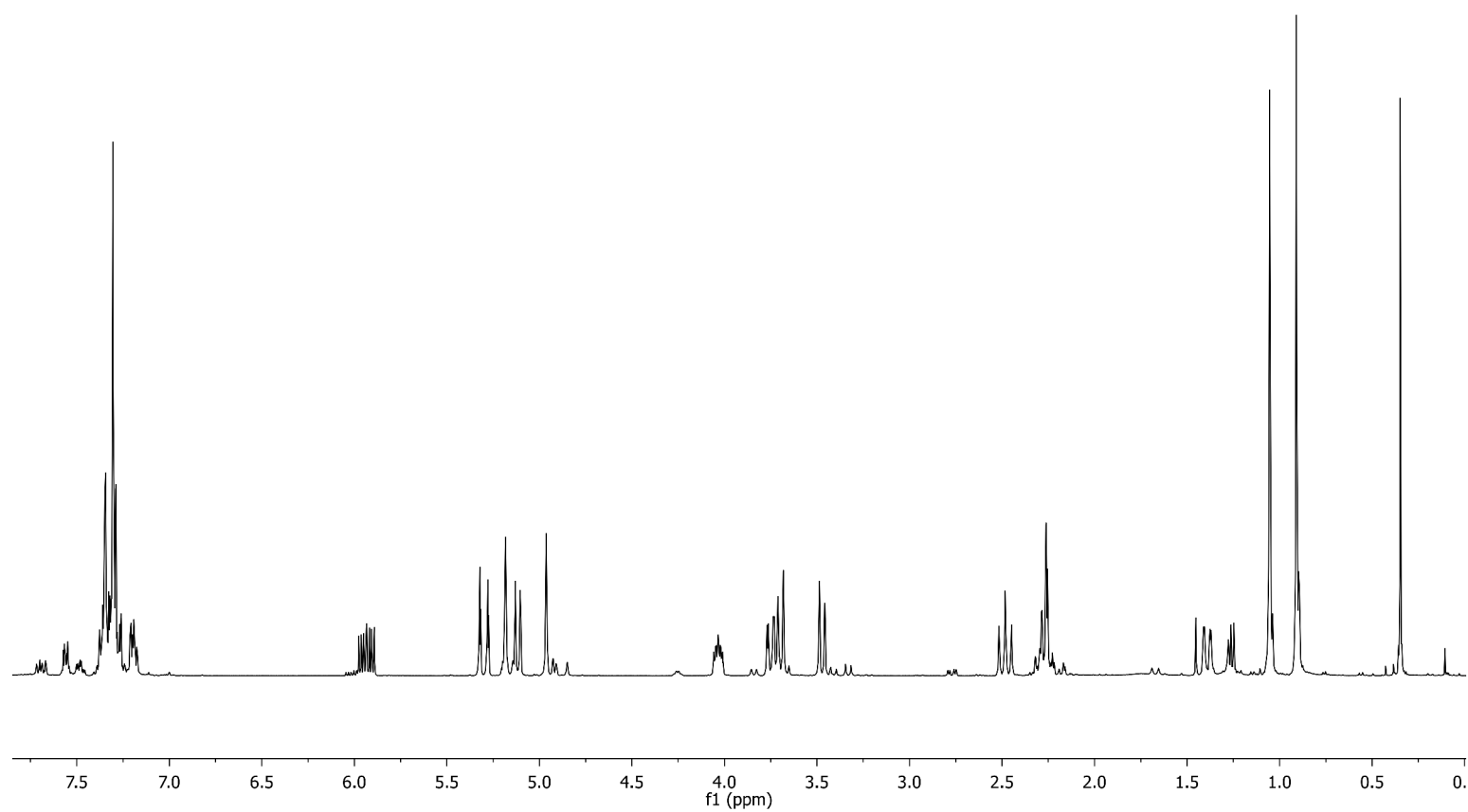
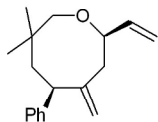
7a



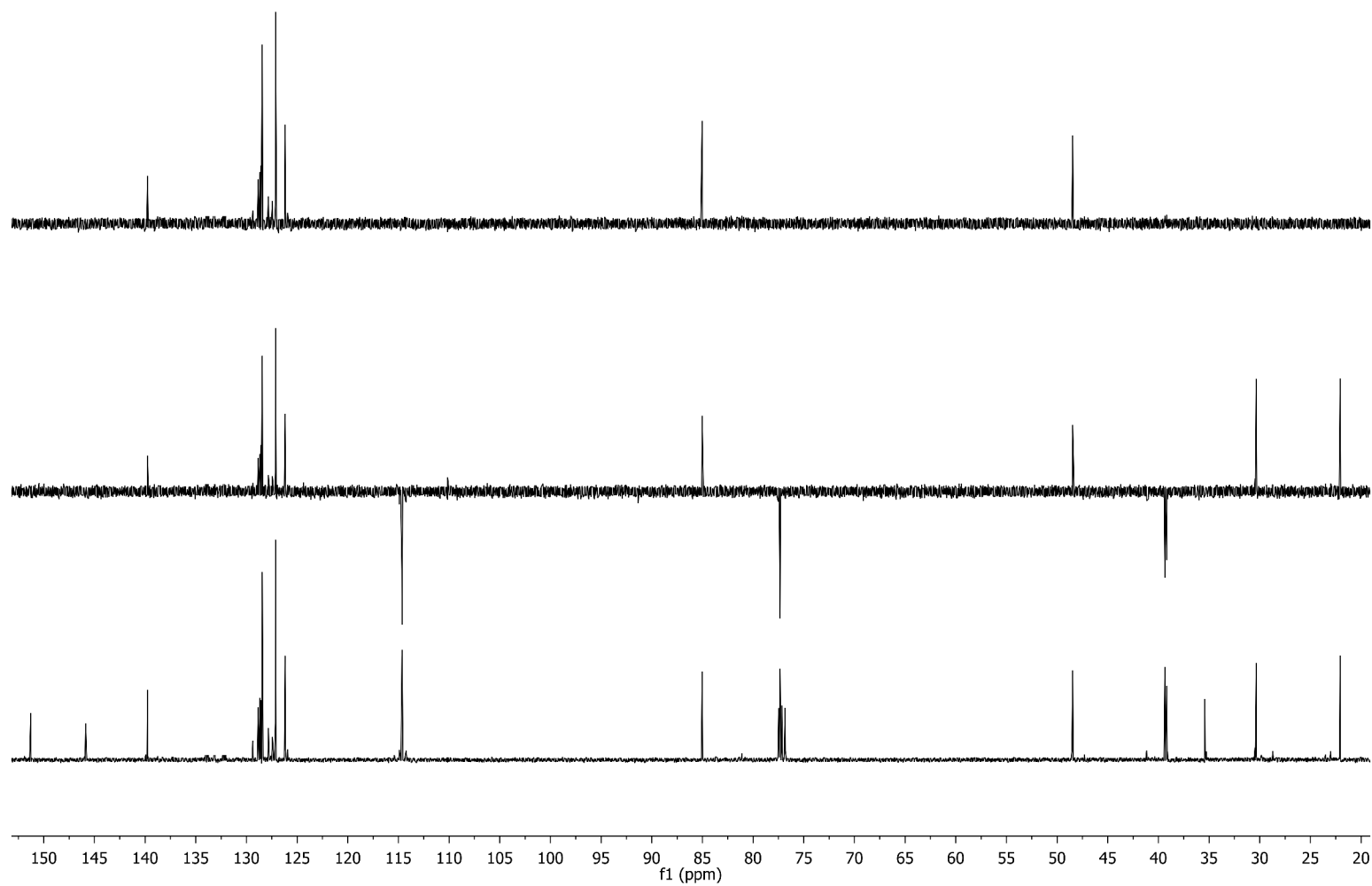


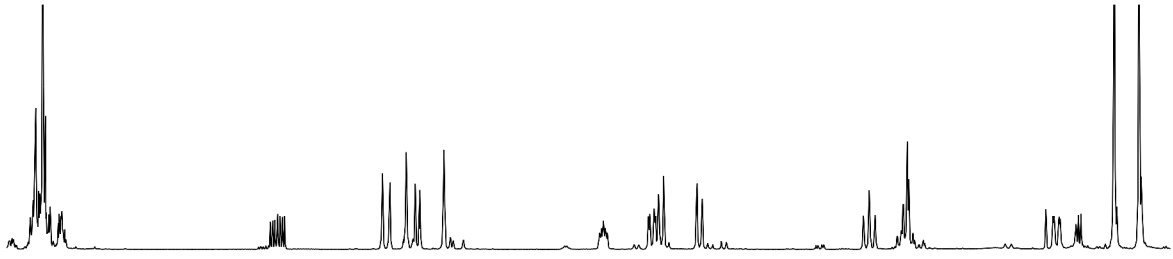


8a

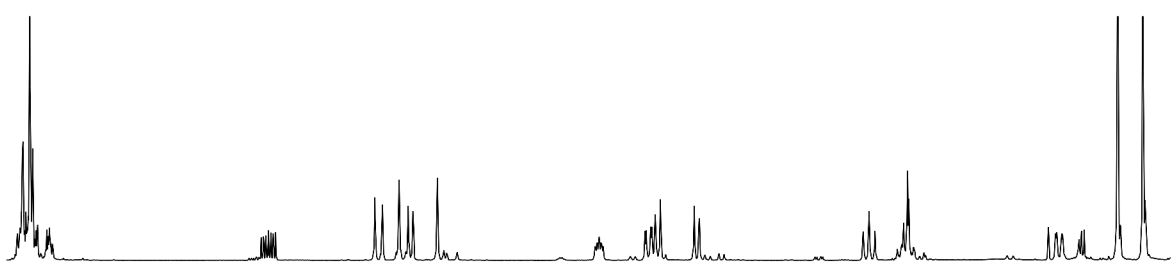
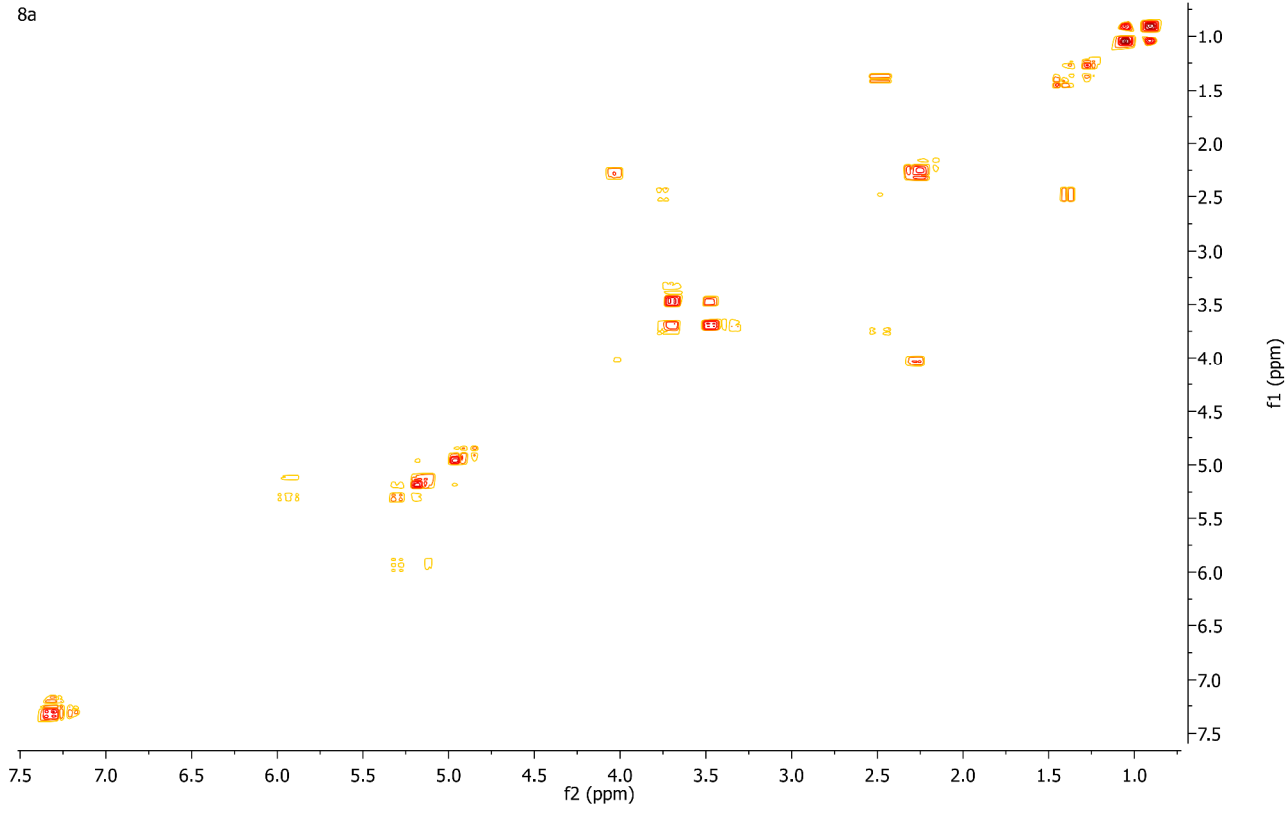


8a

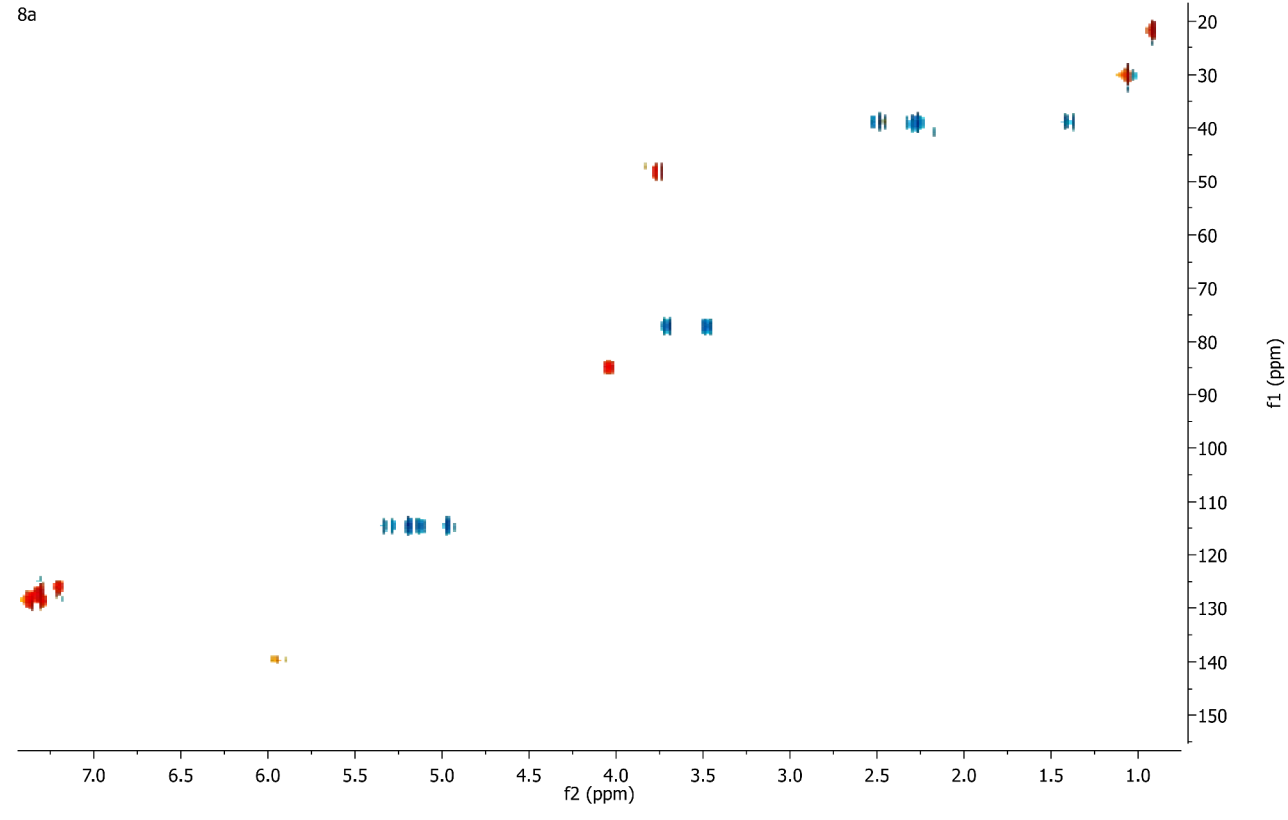


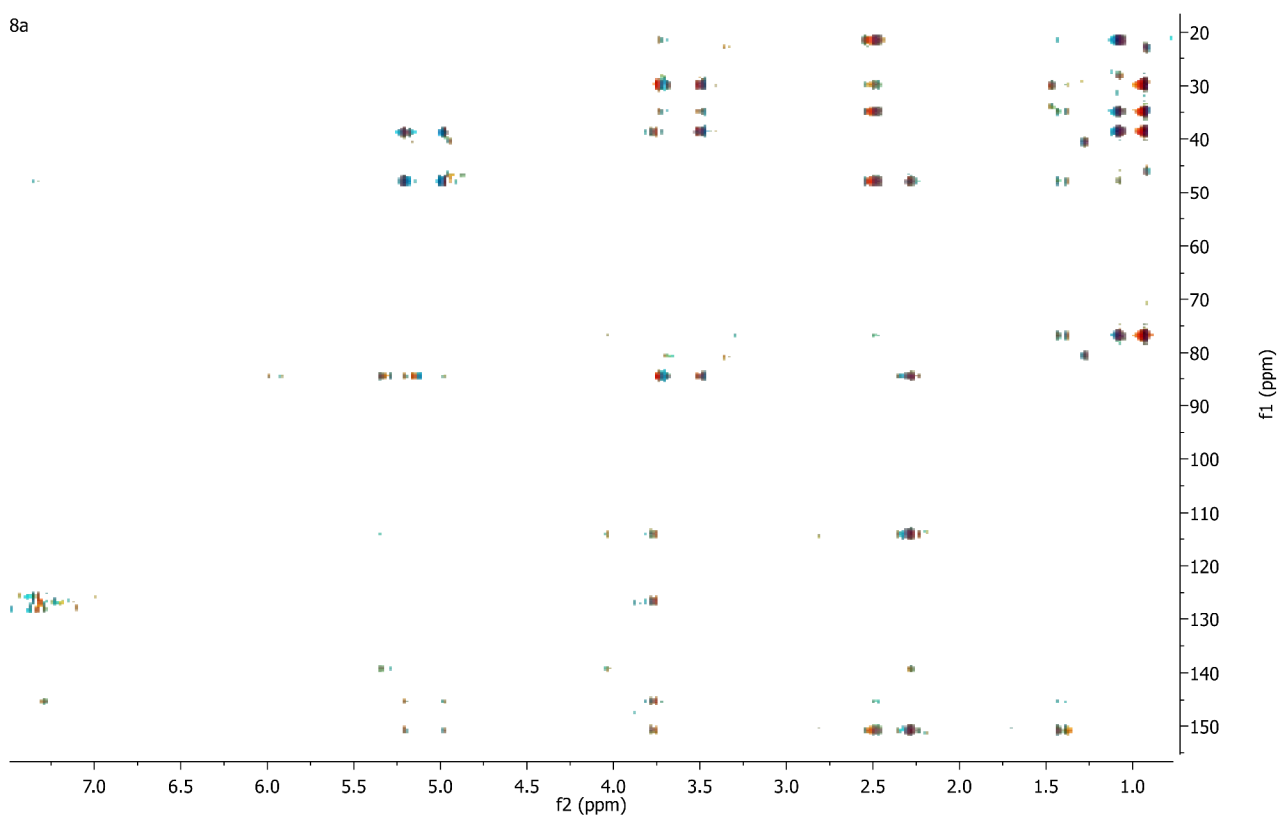
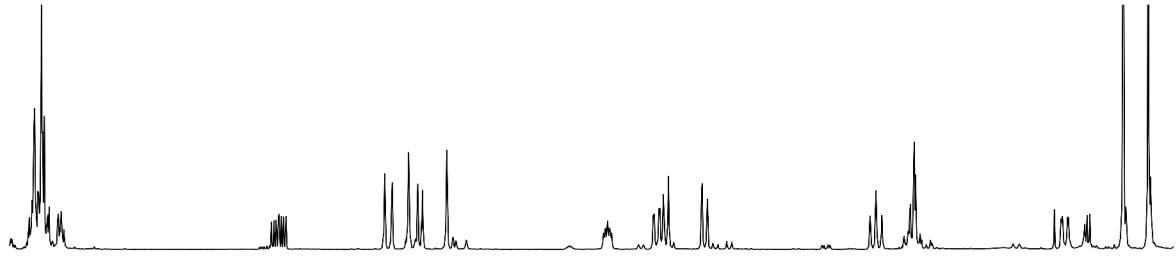


8a

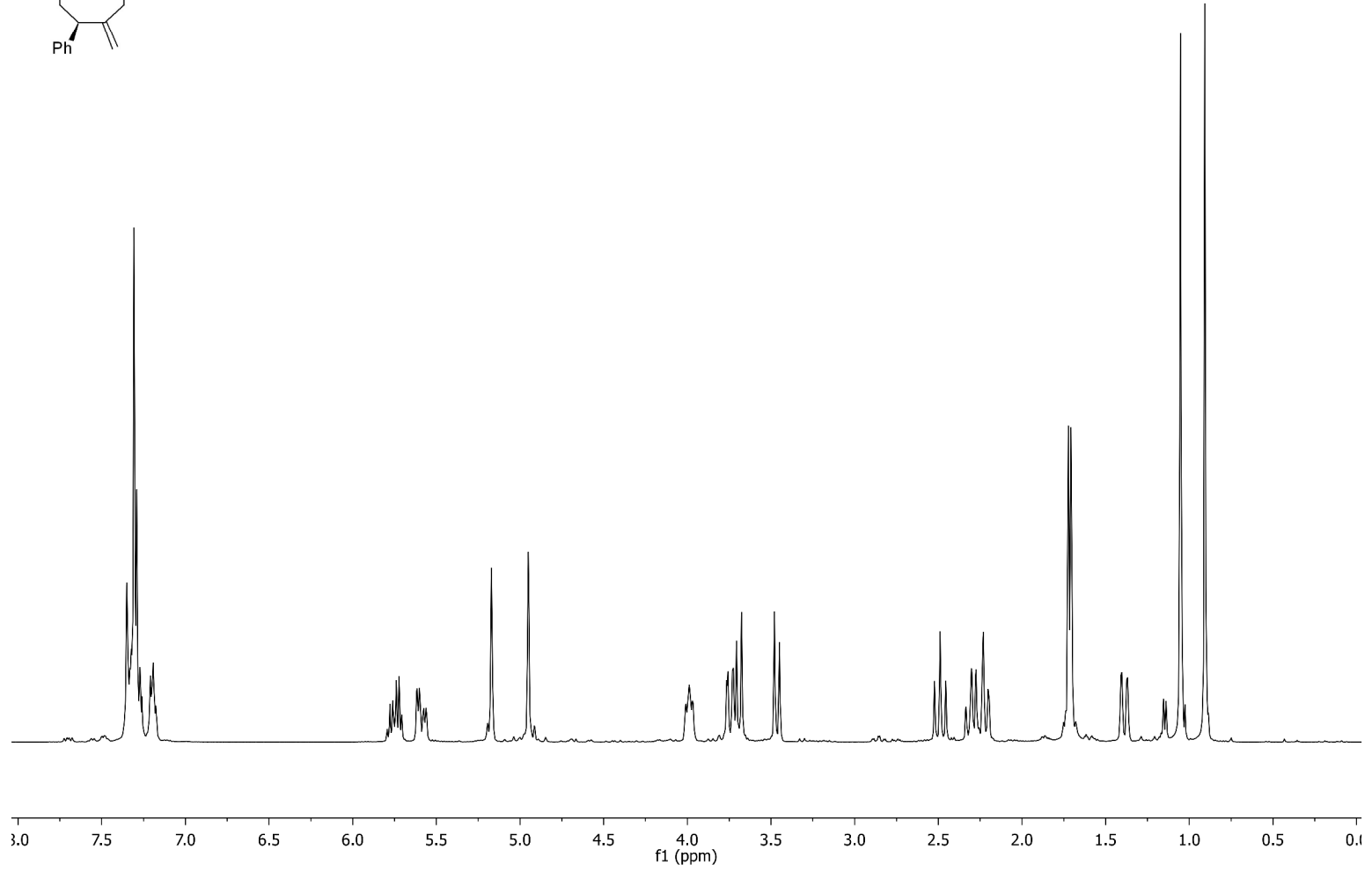
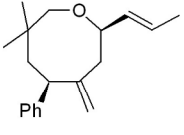


8a

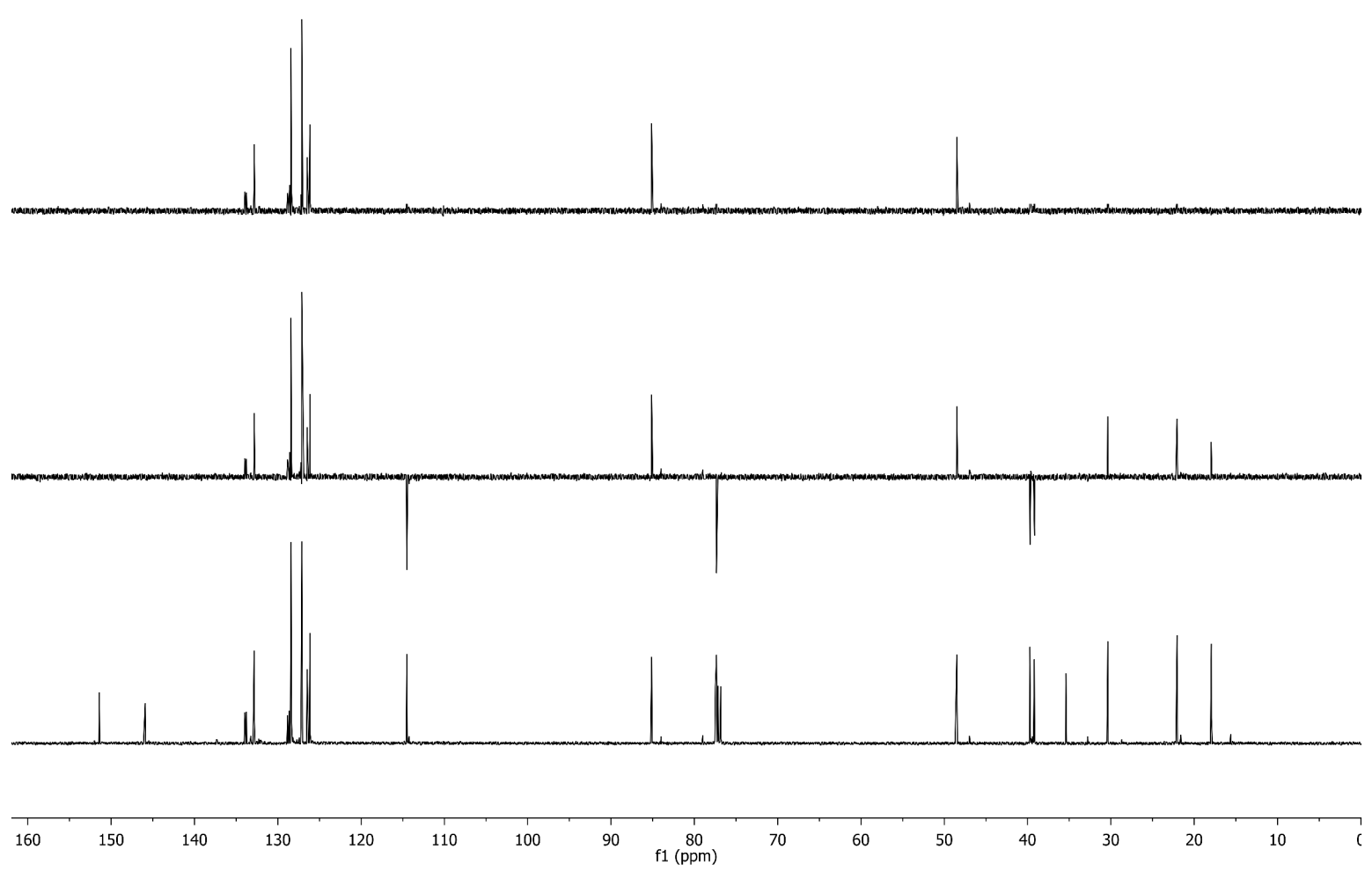


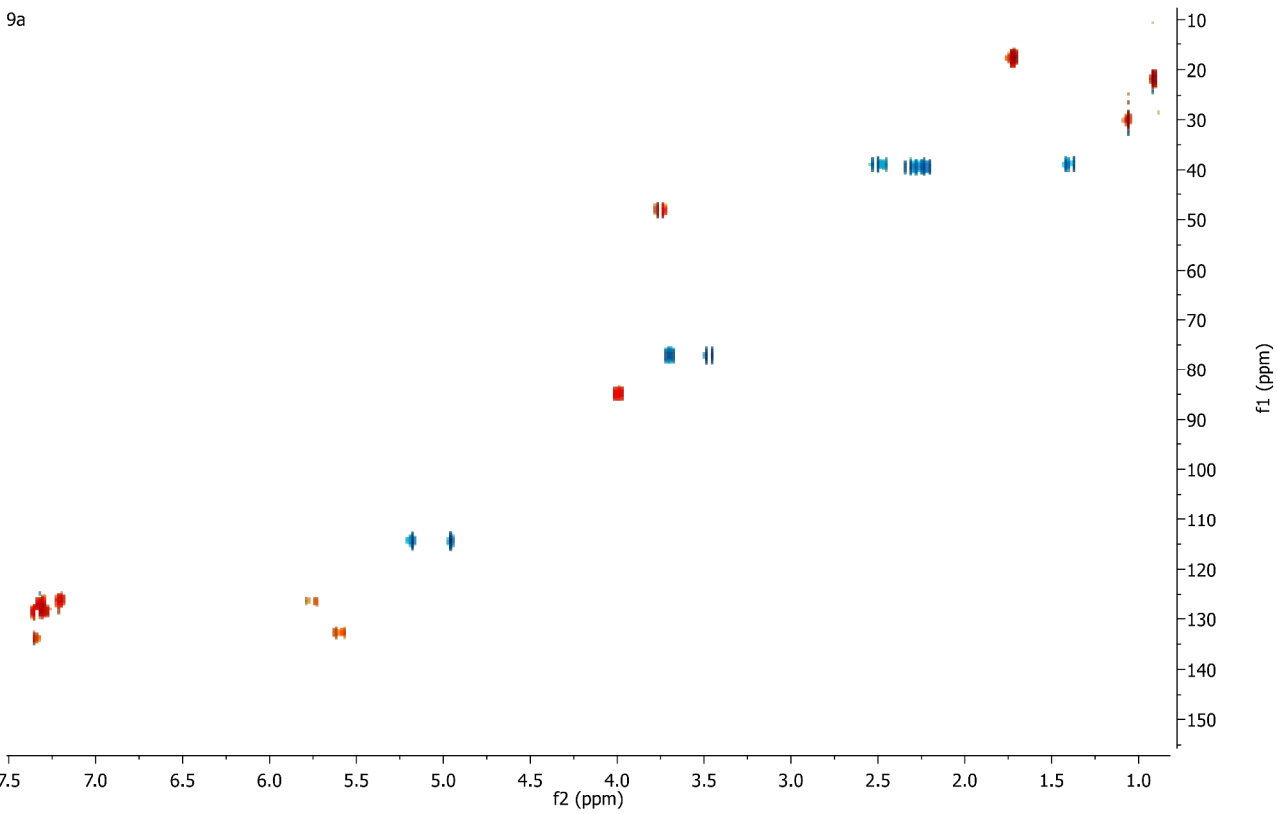
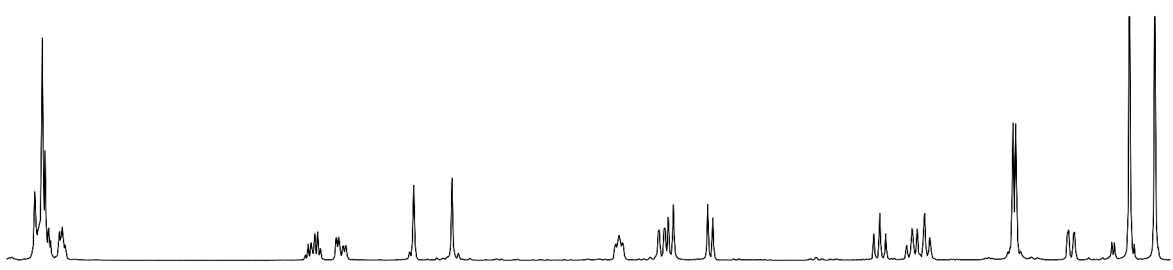
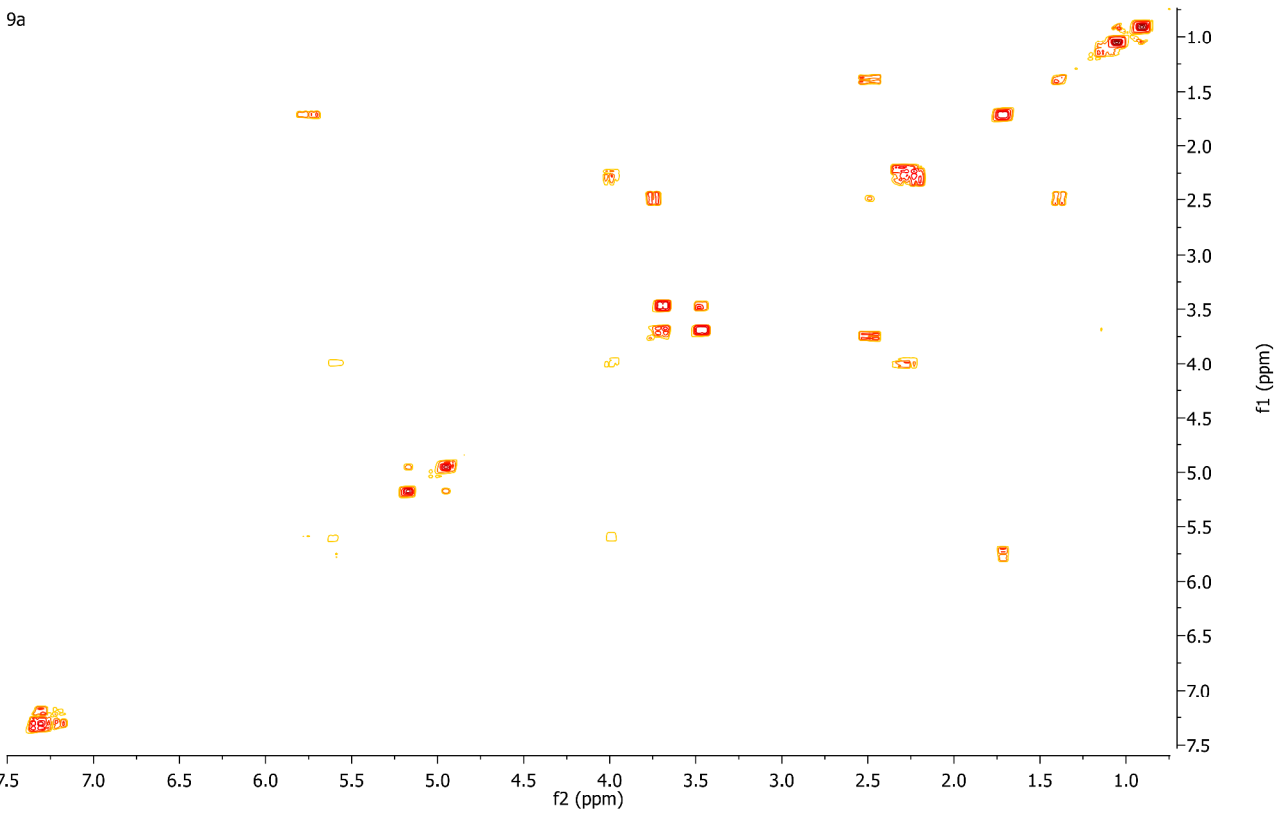
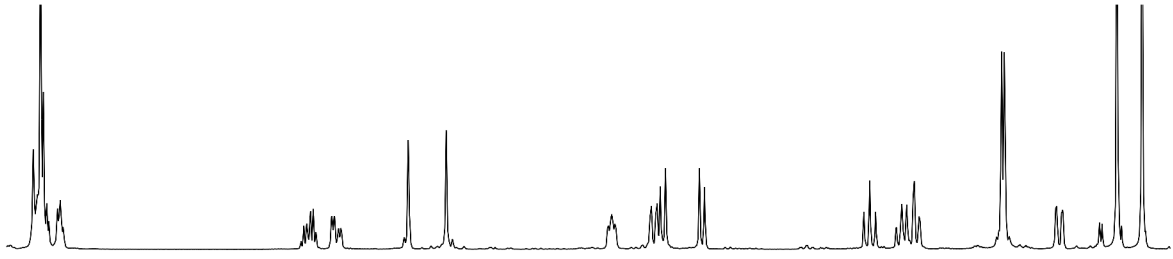


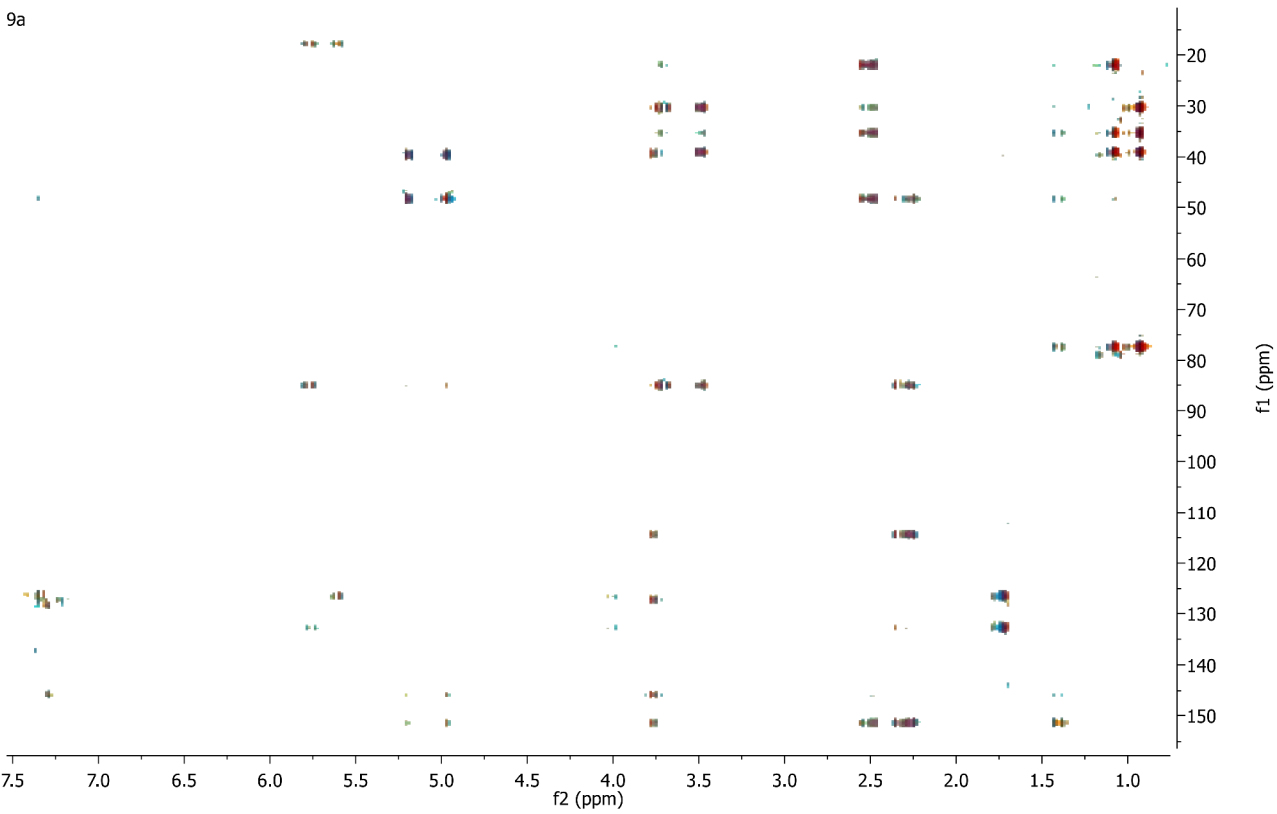
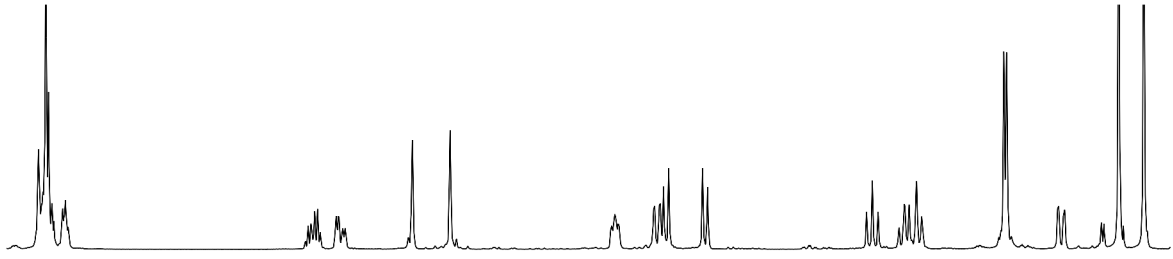
9a



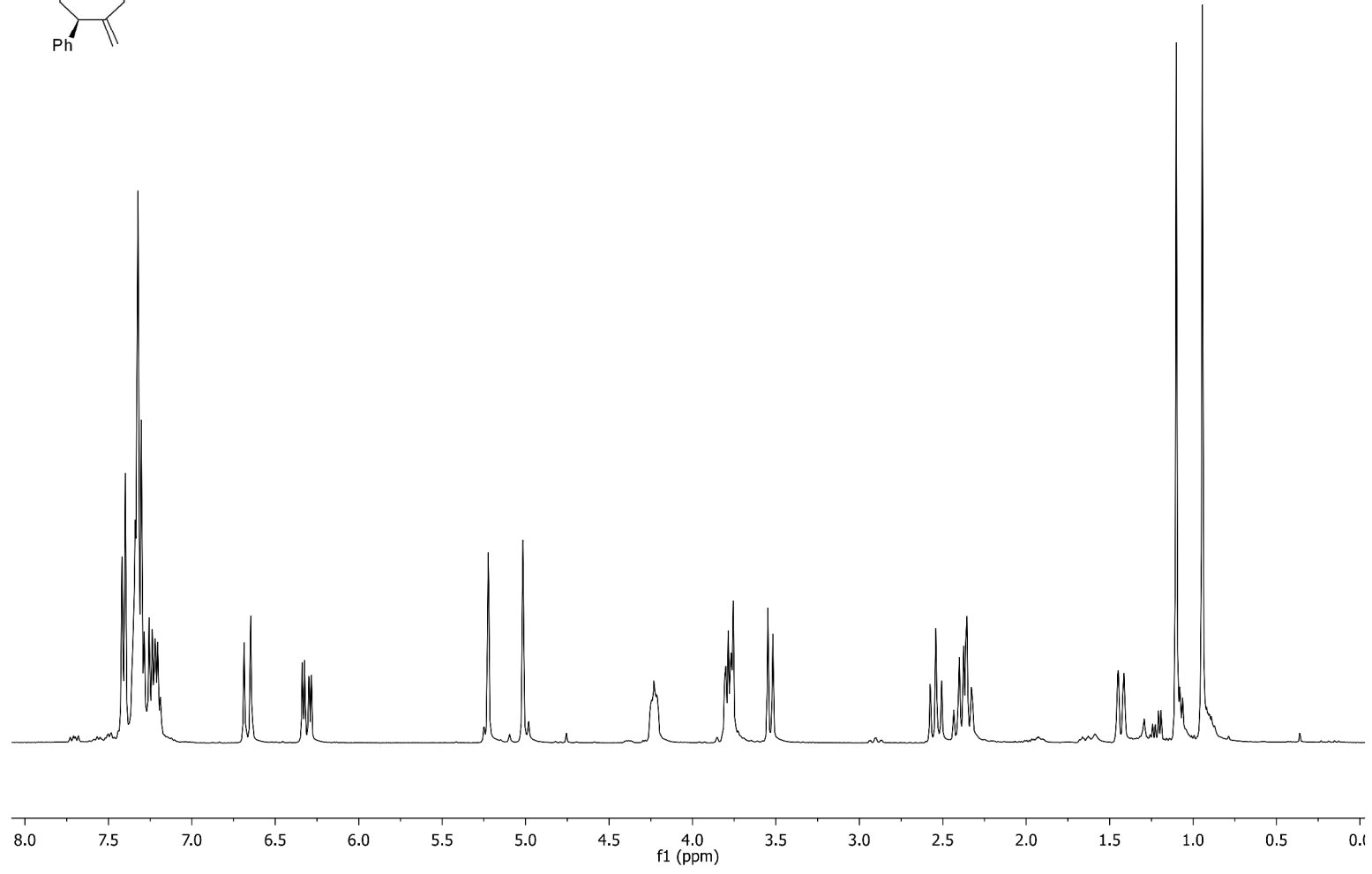
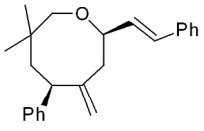
9a



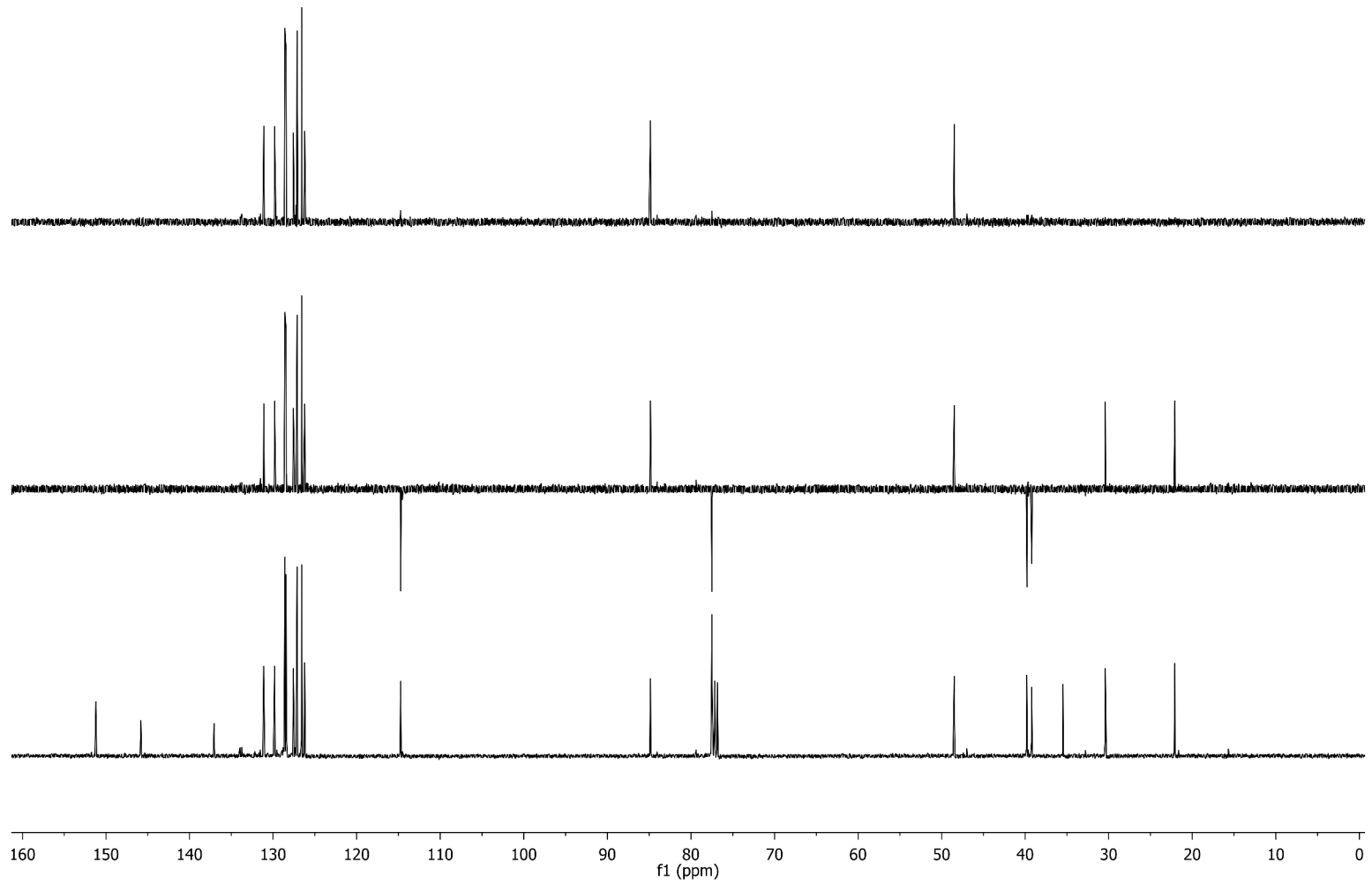


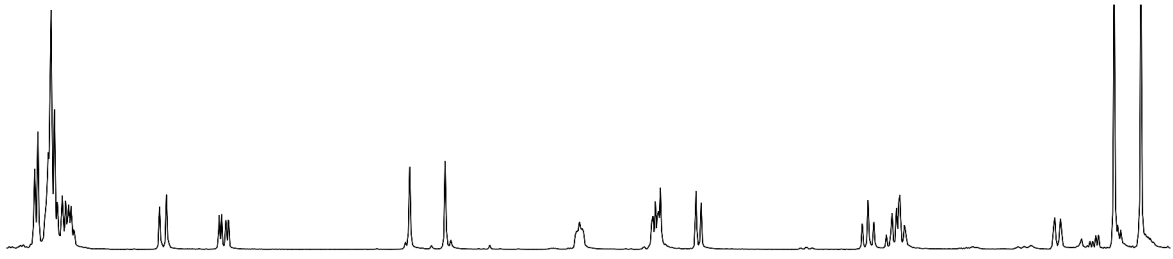


10a

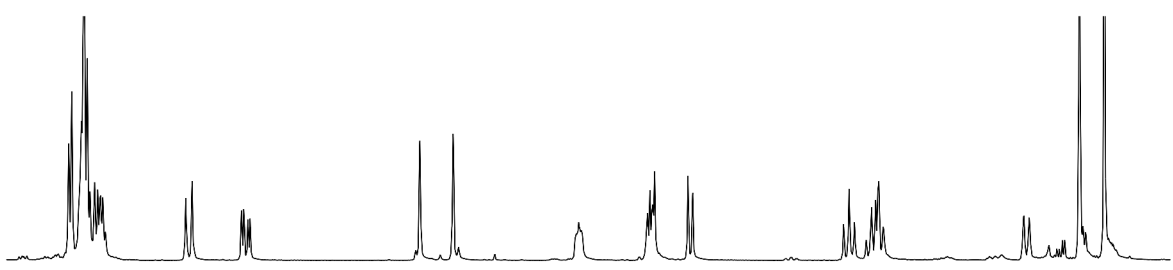
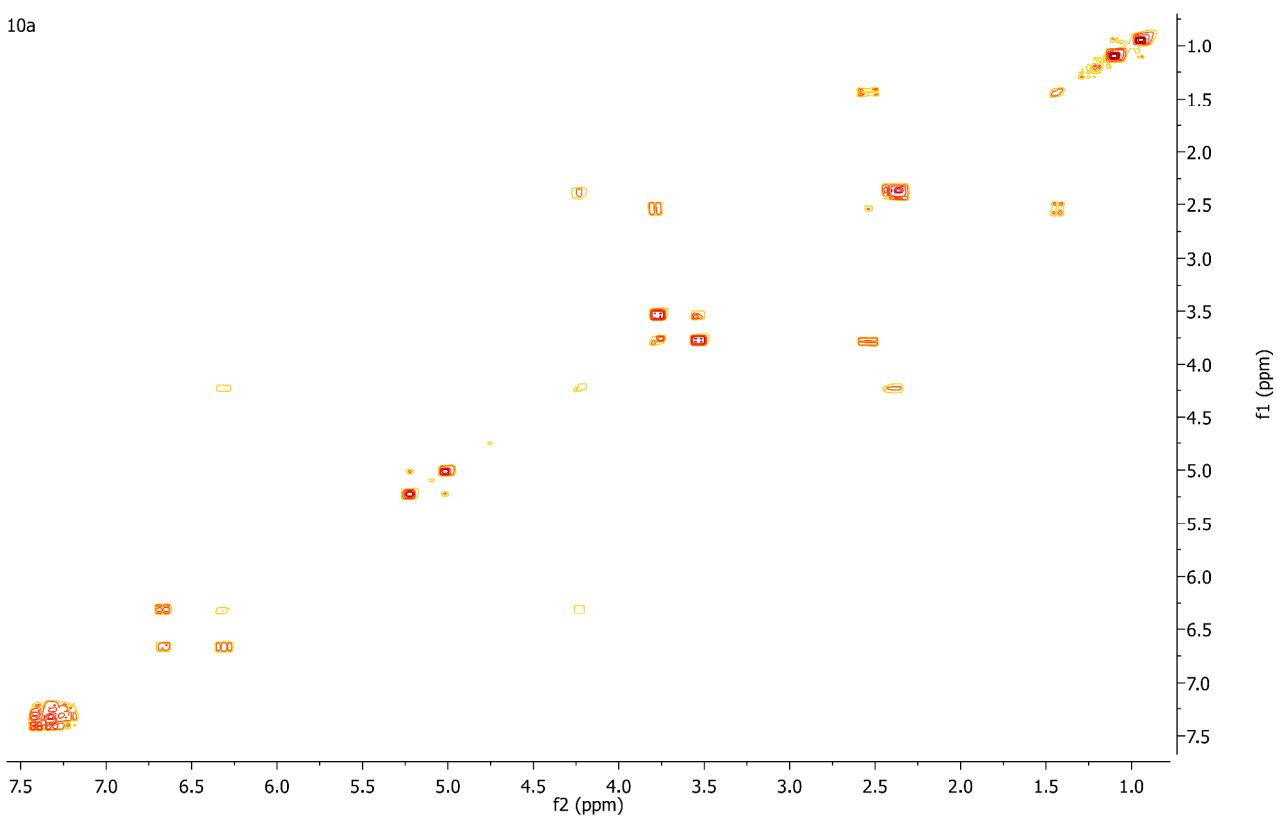


10a

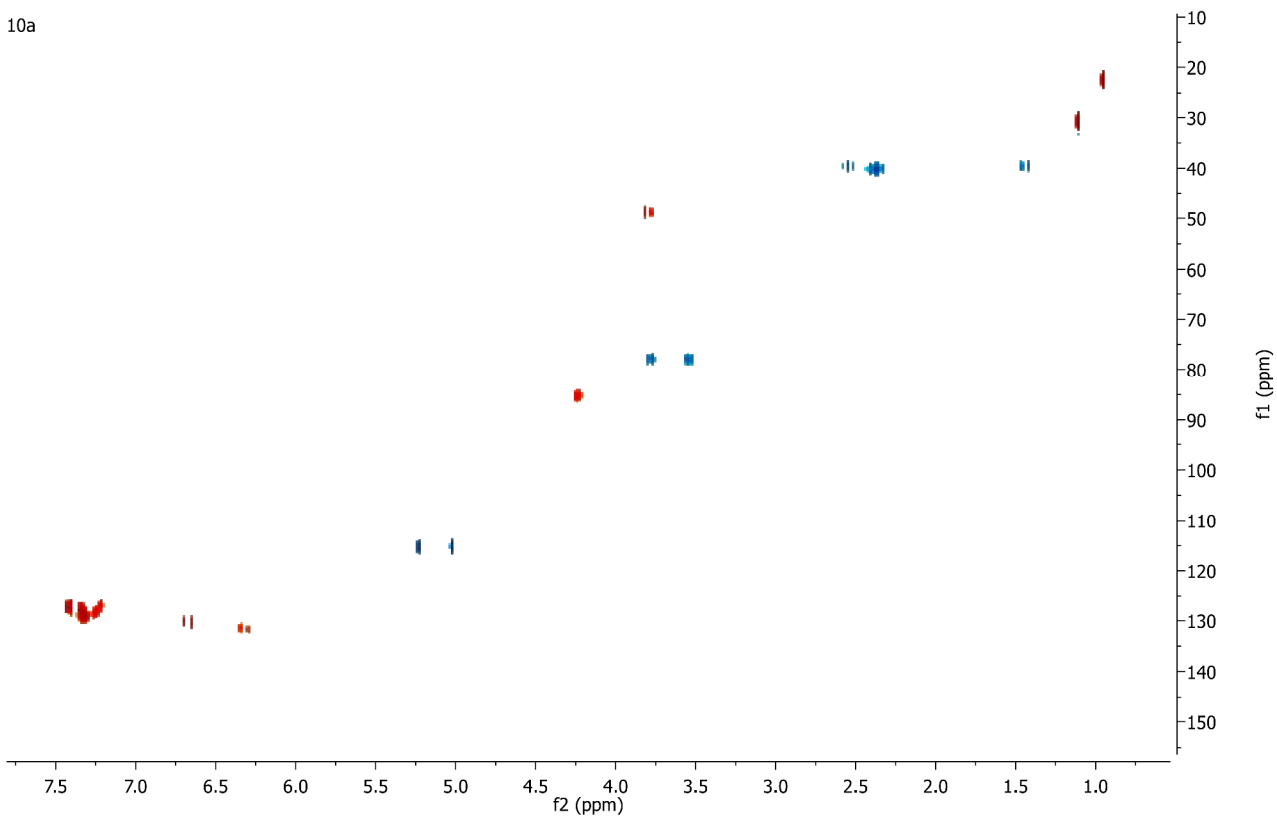


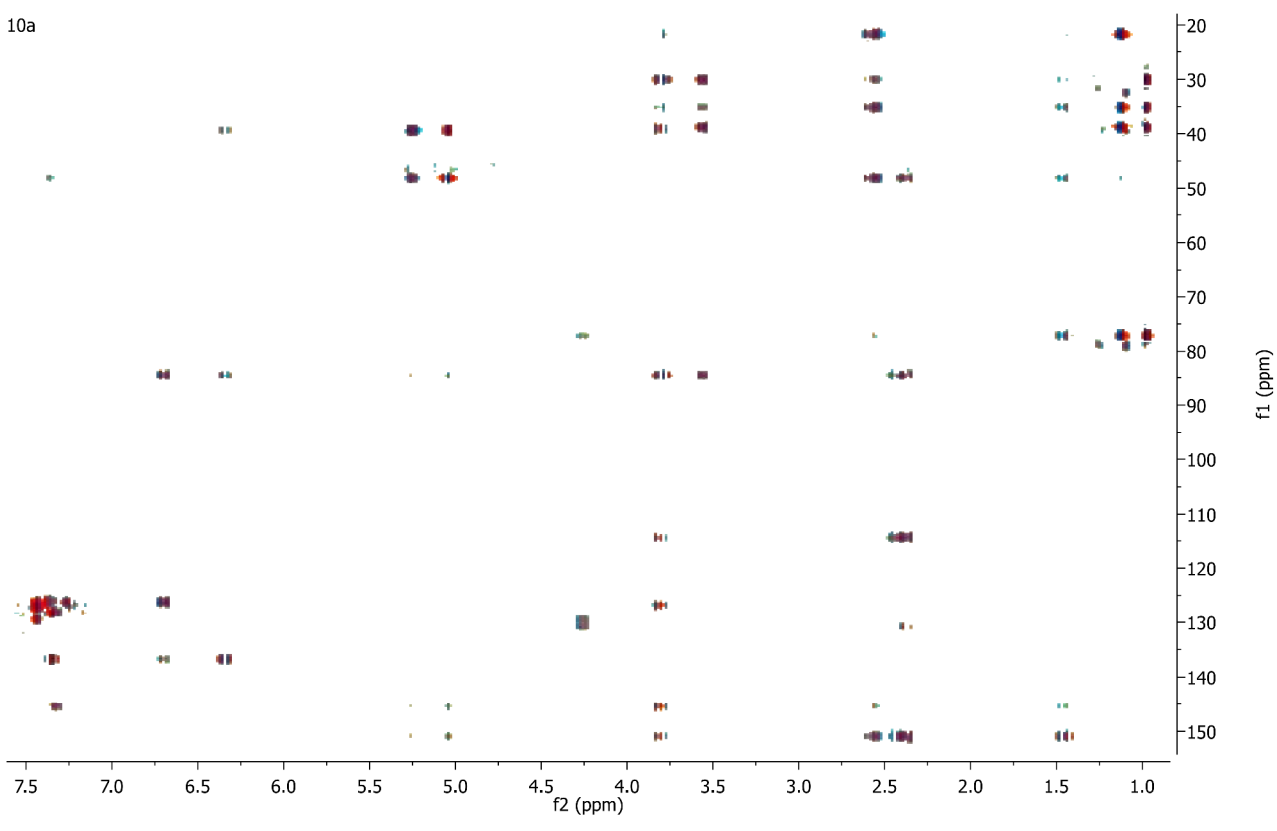
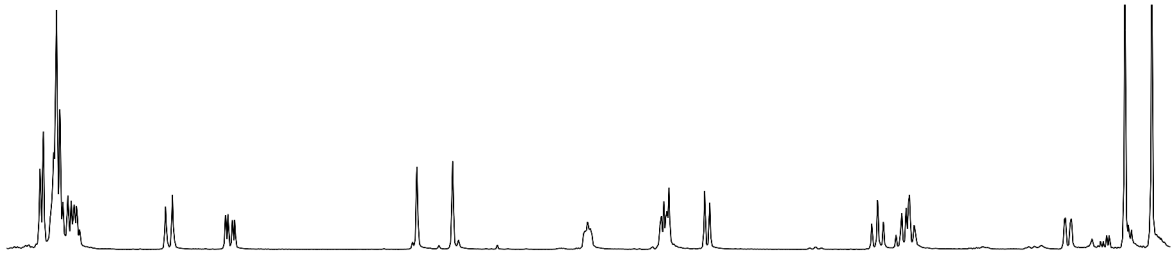


10a

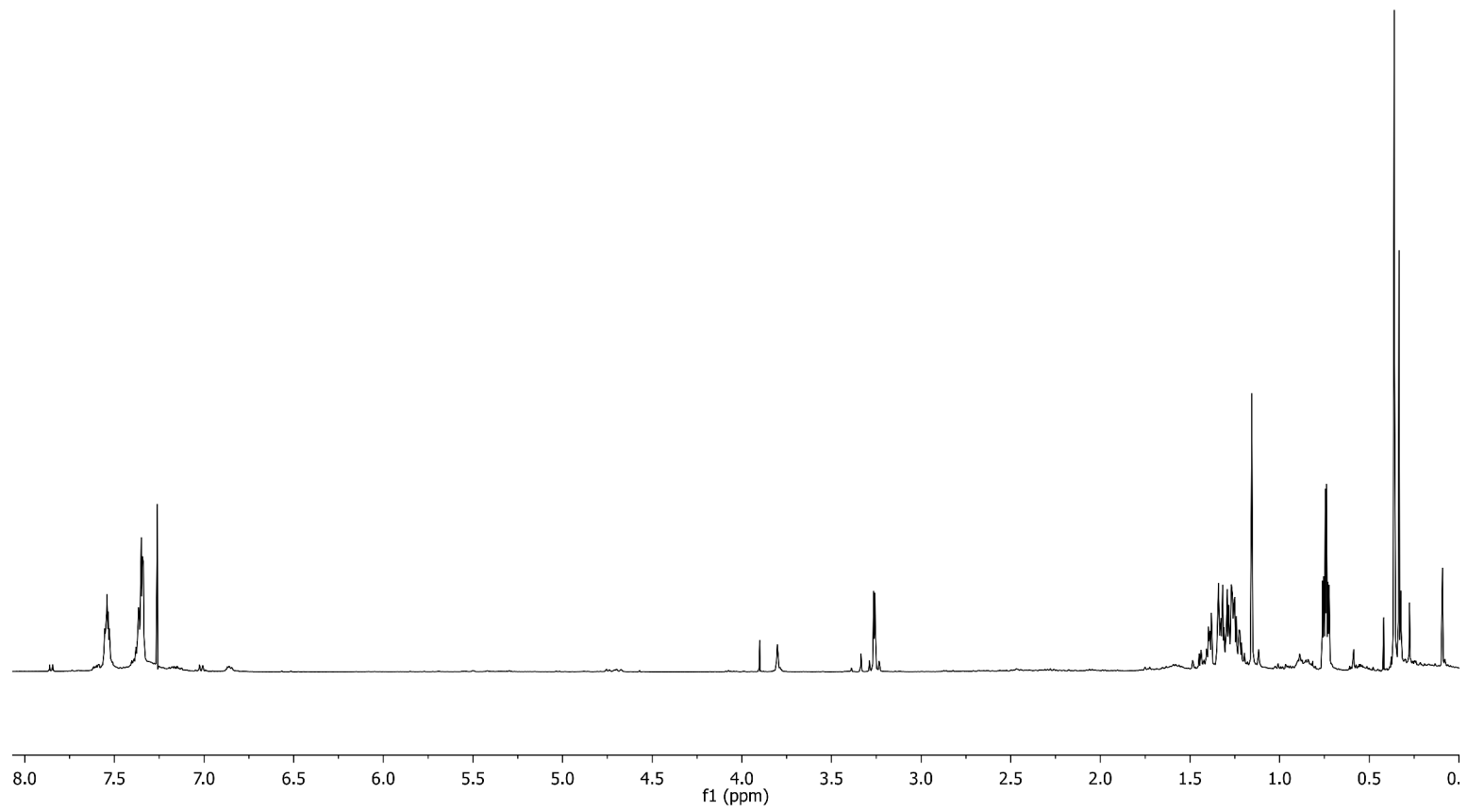
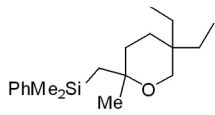


10a

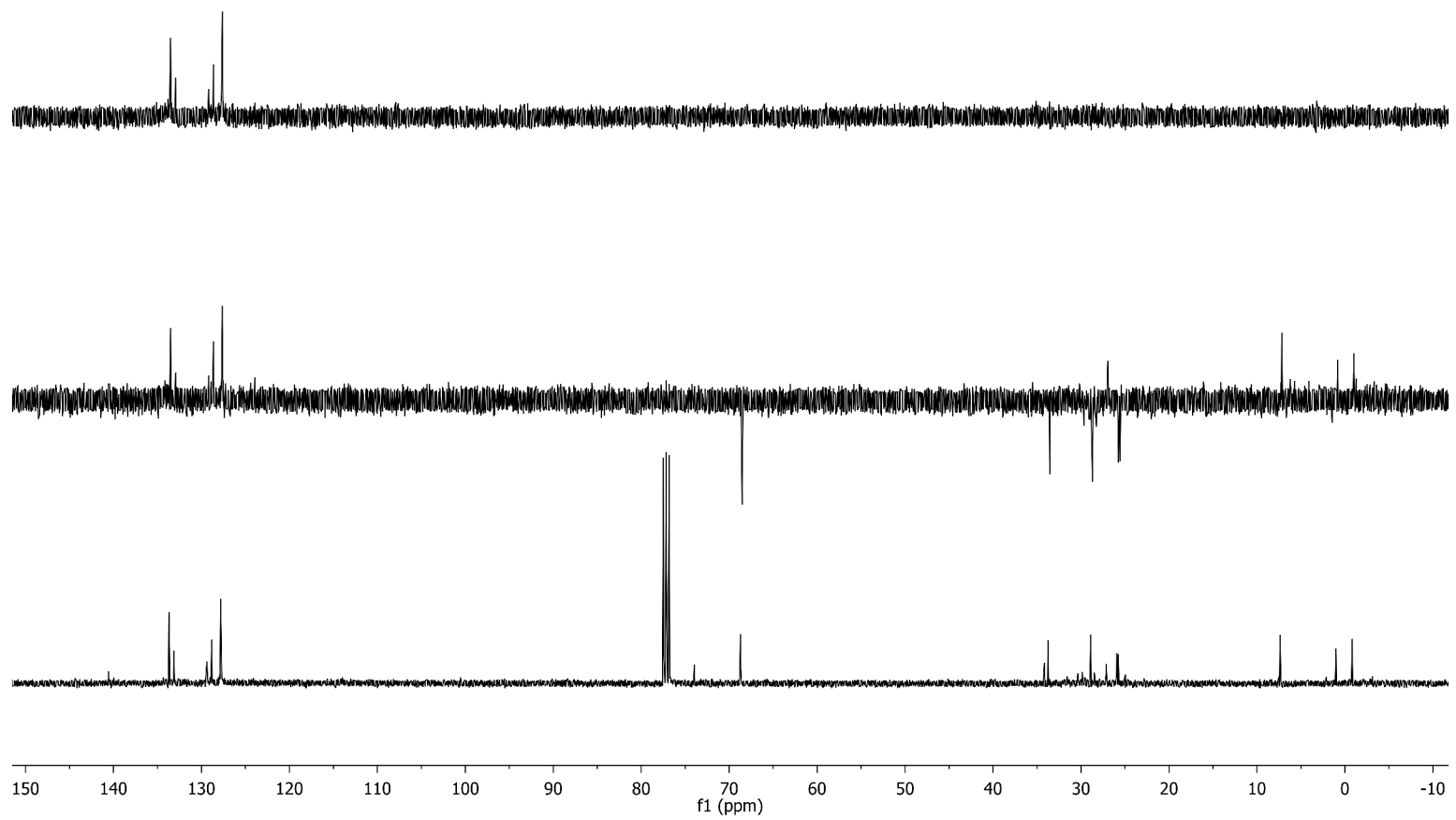


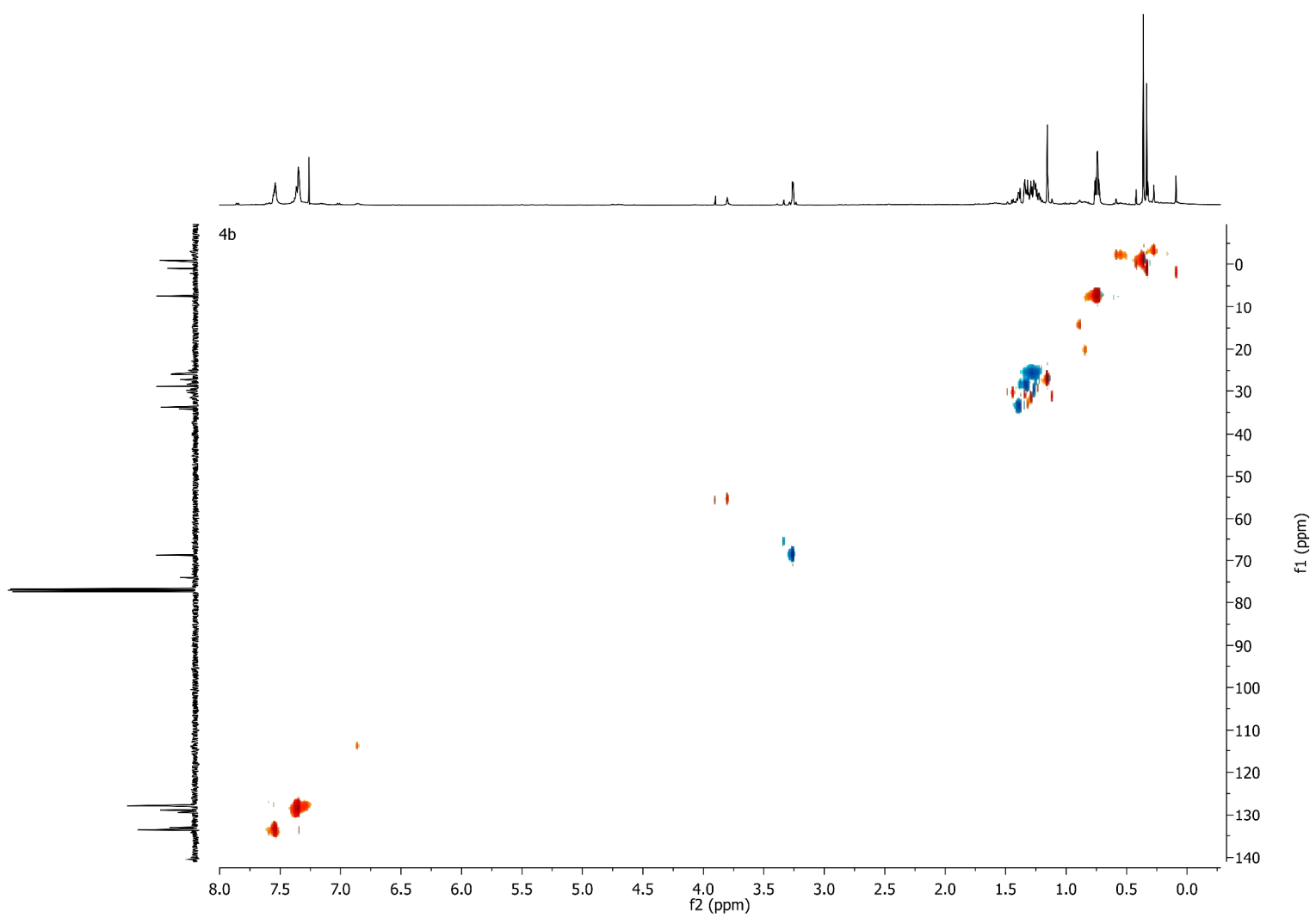
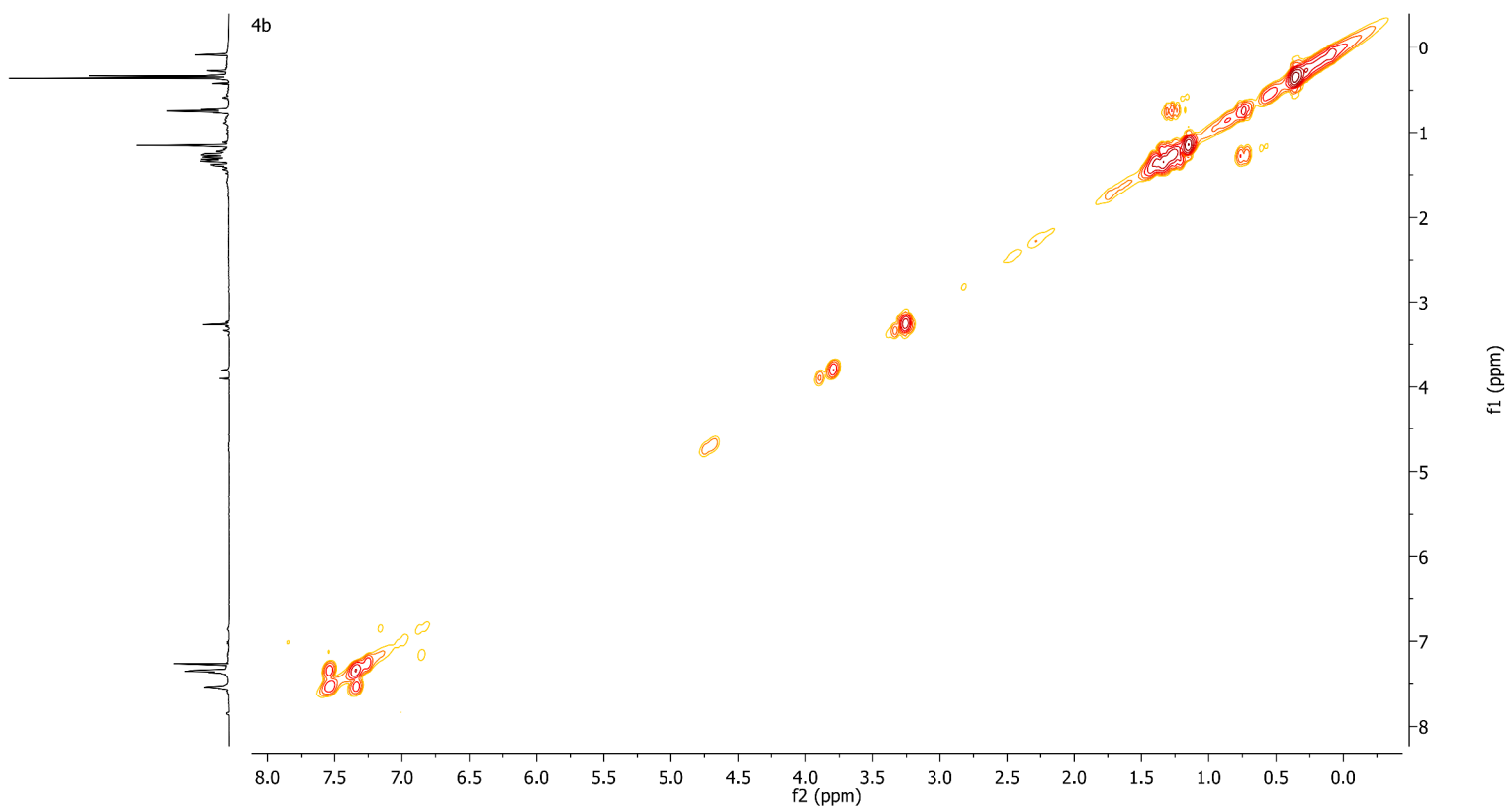


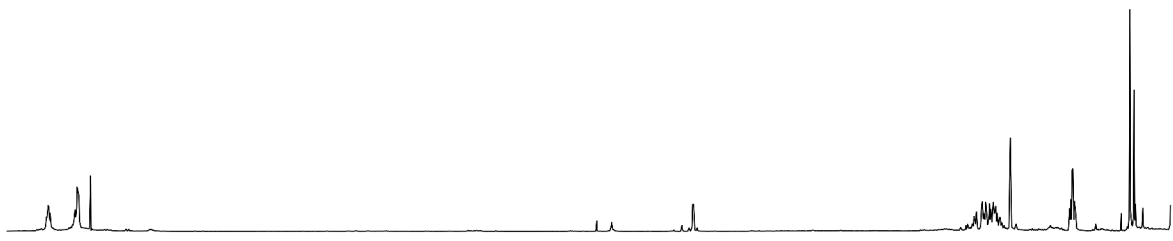
4b



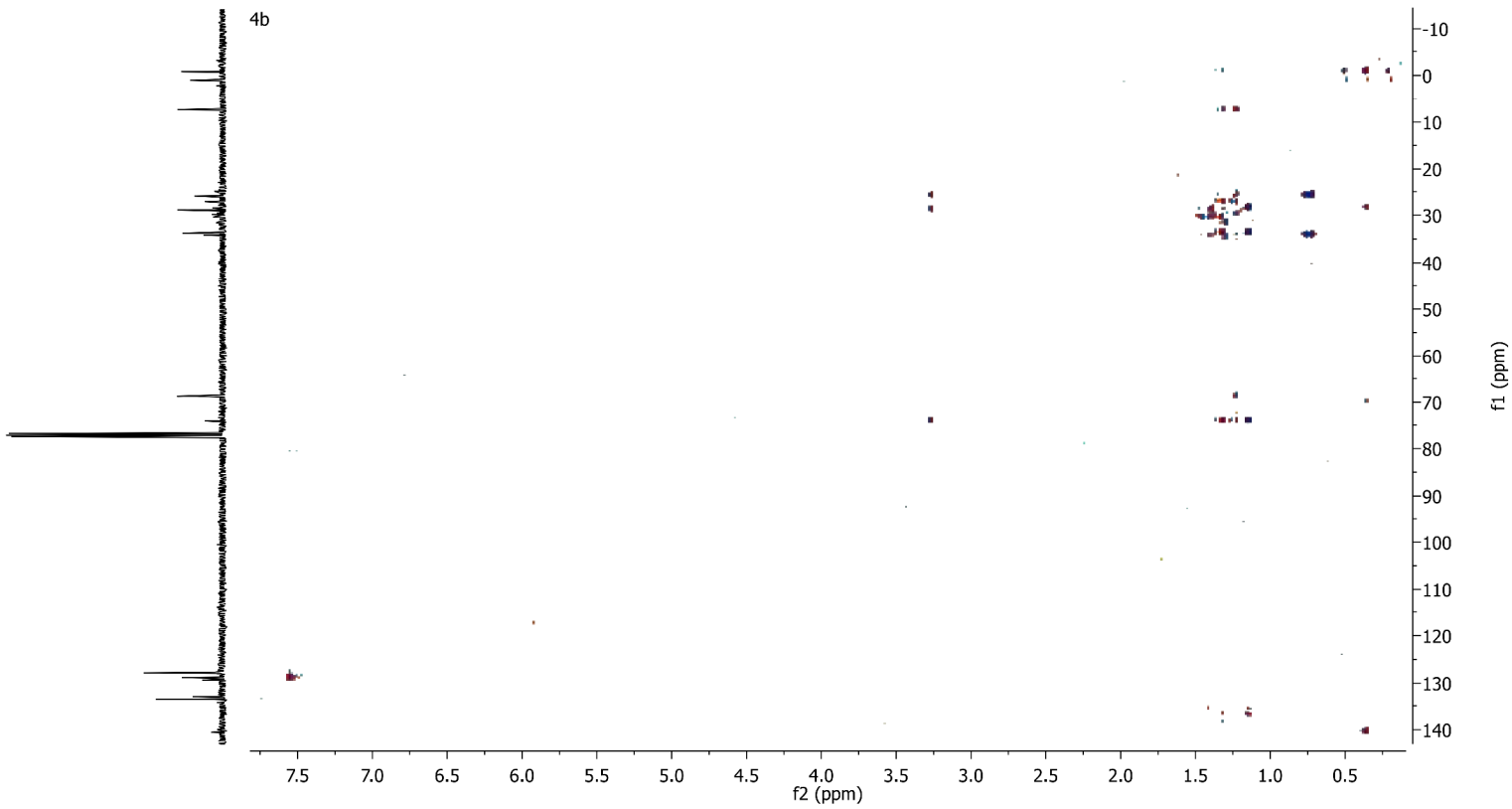
4b



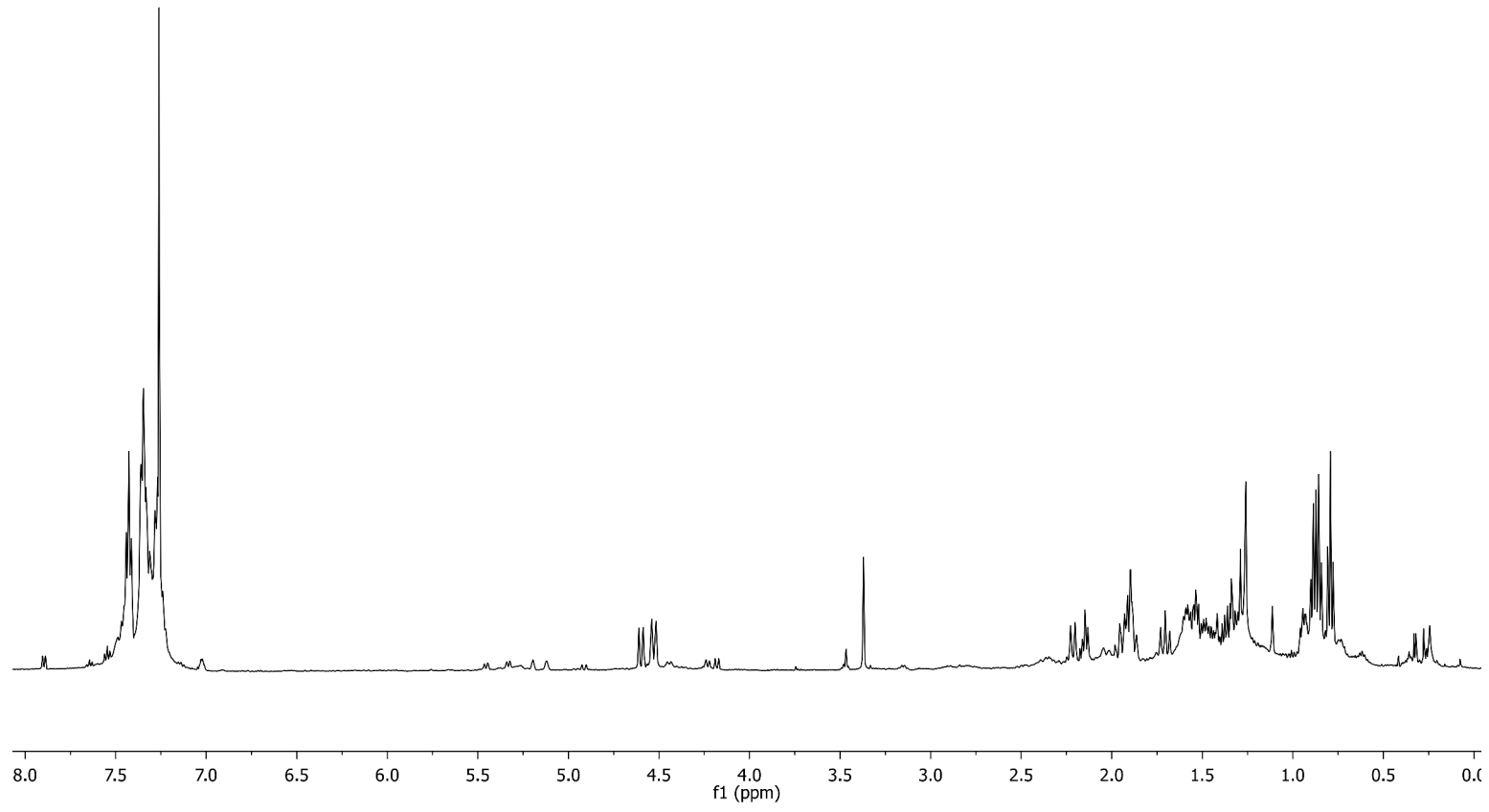
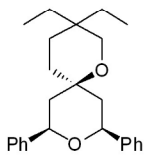




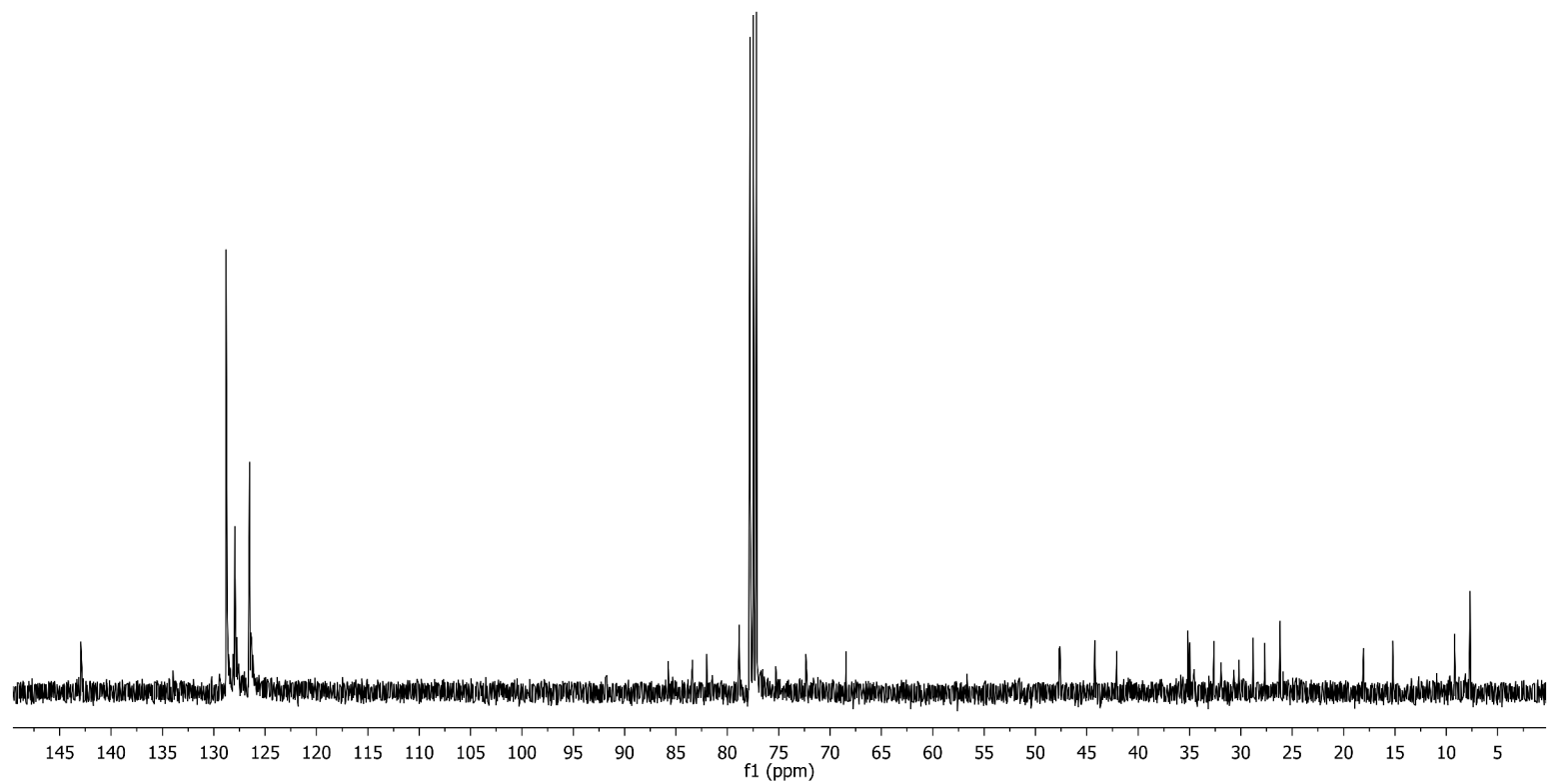
4b

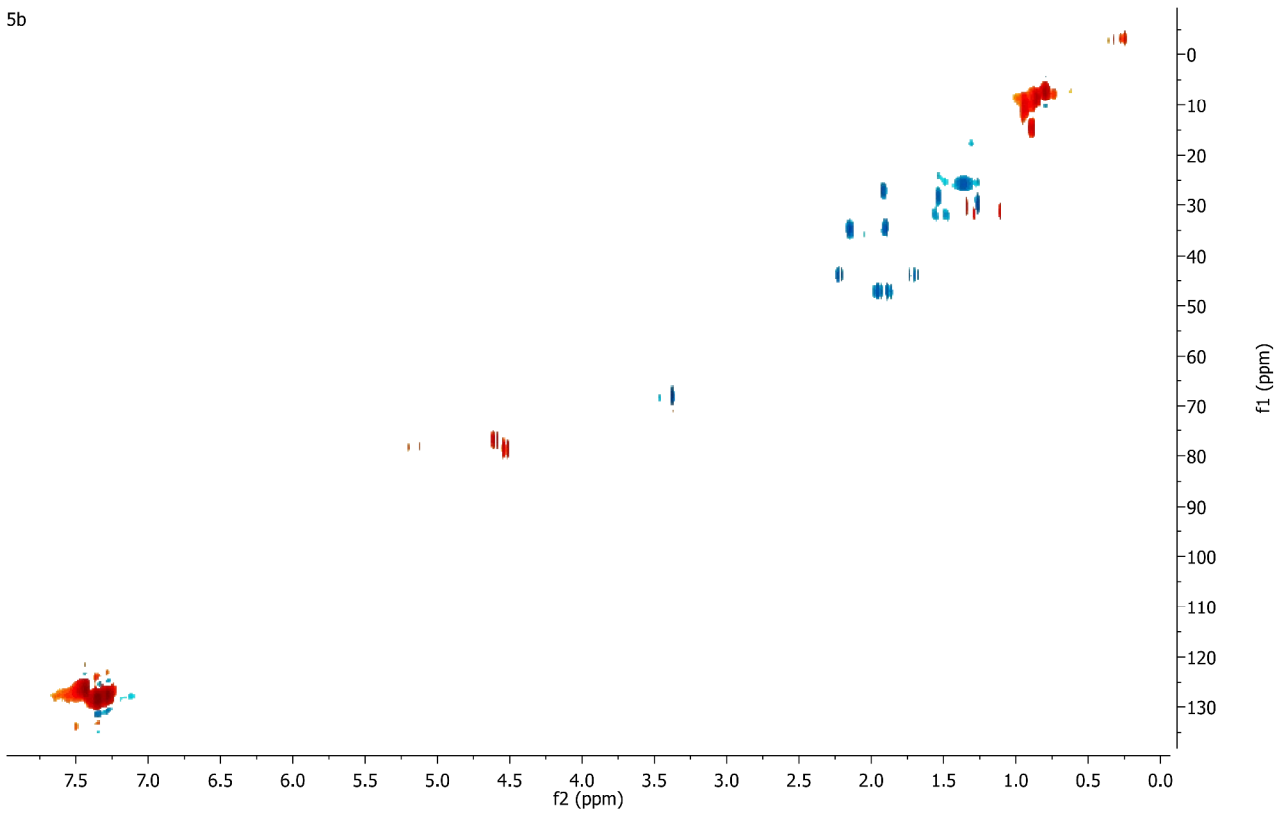
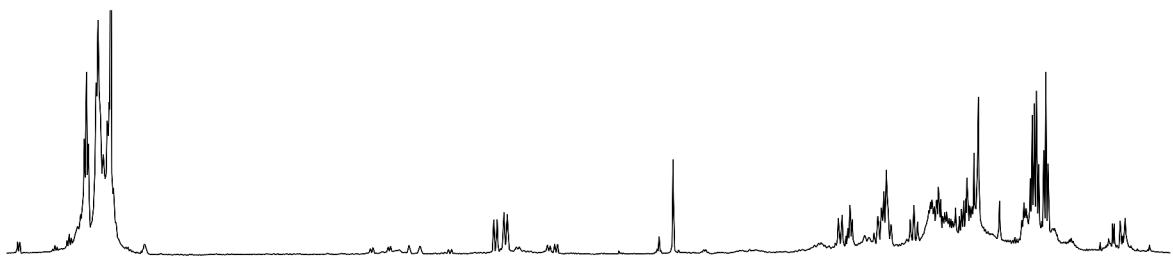
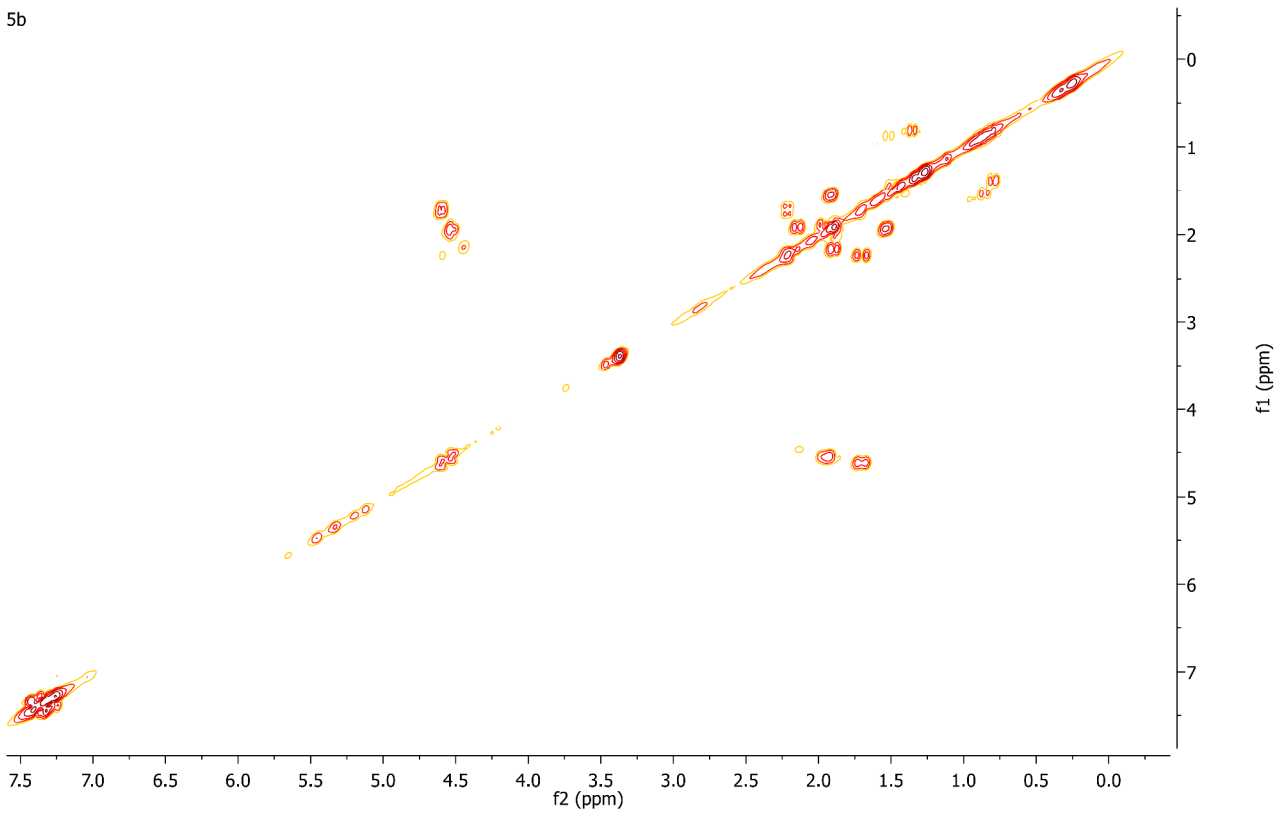
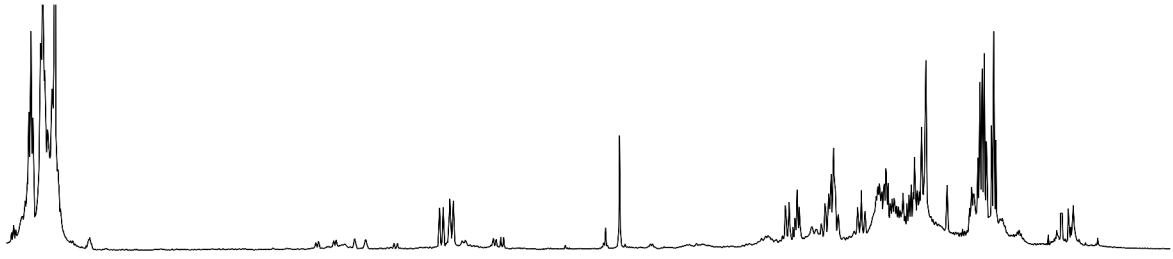


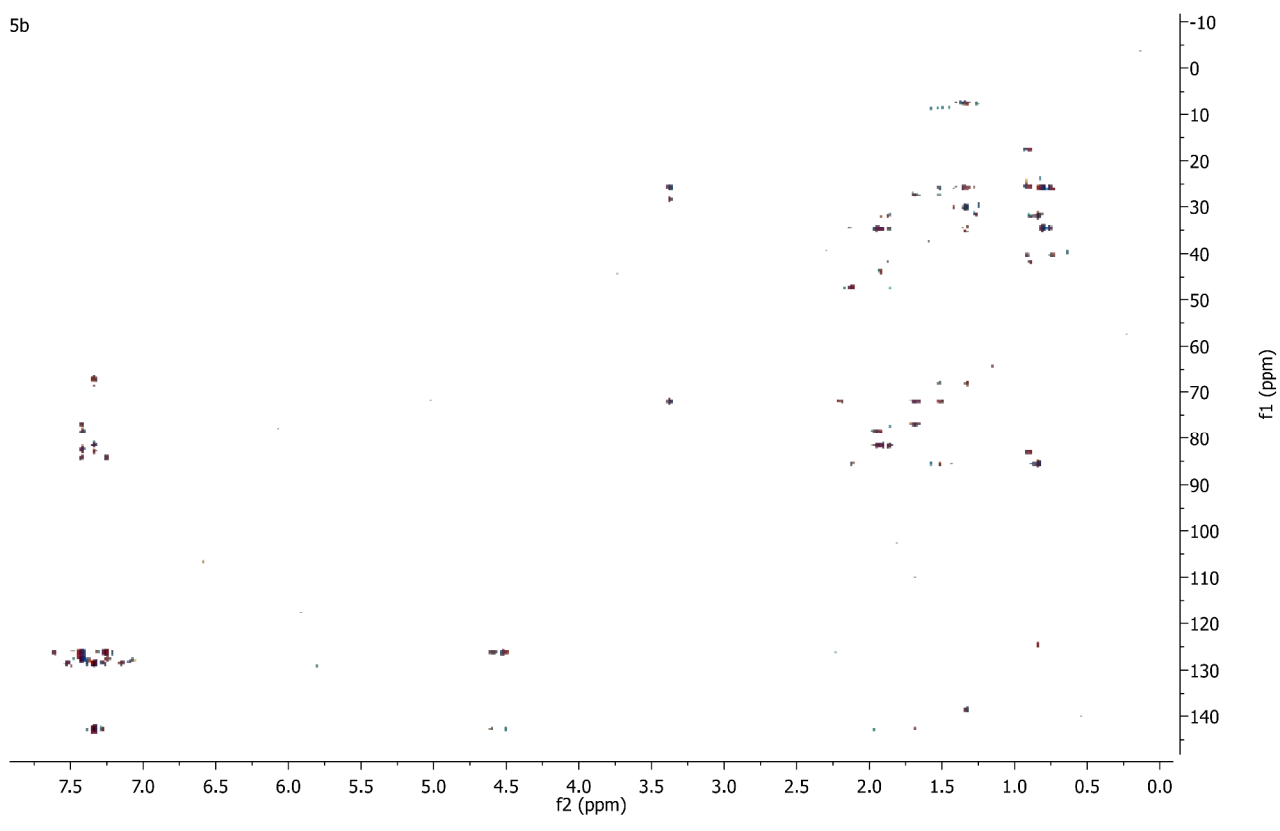
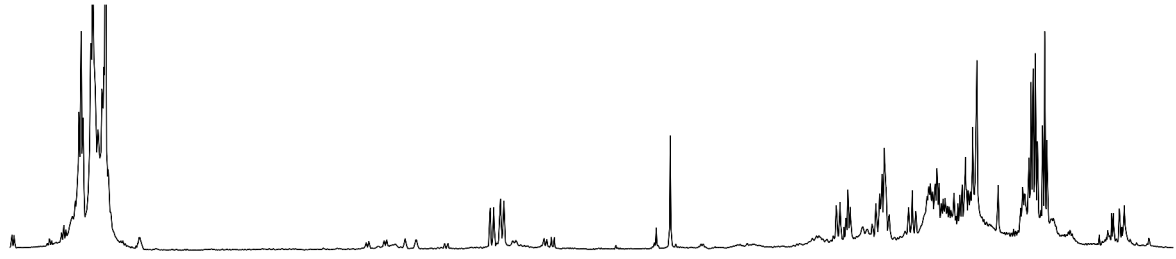
5b



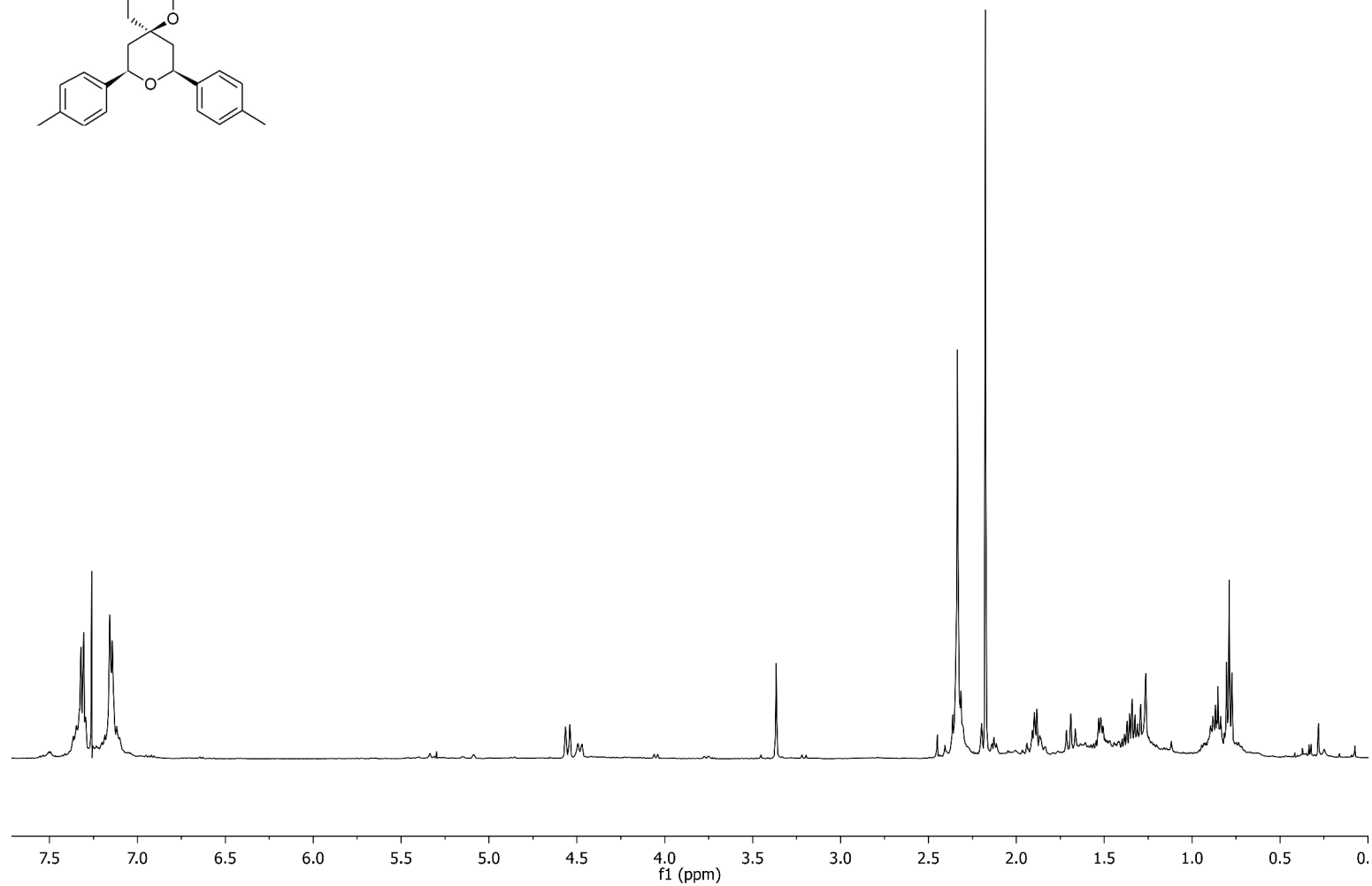
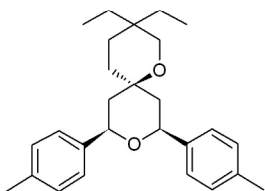
5b



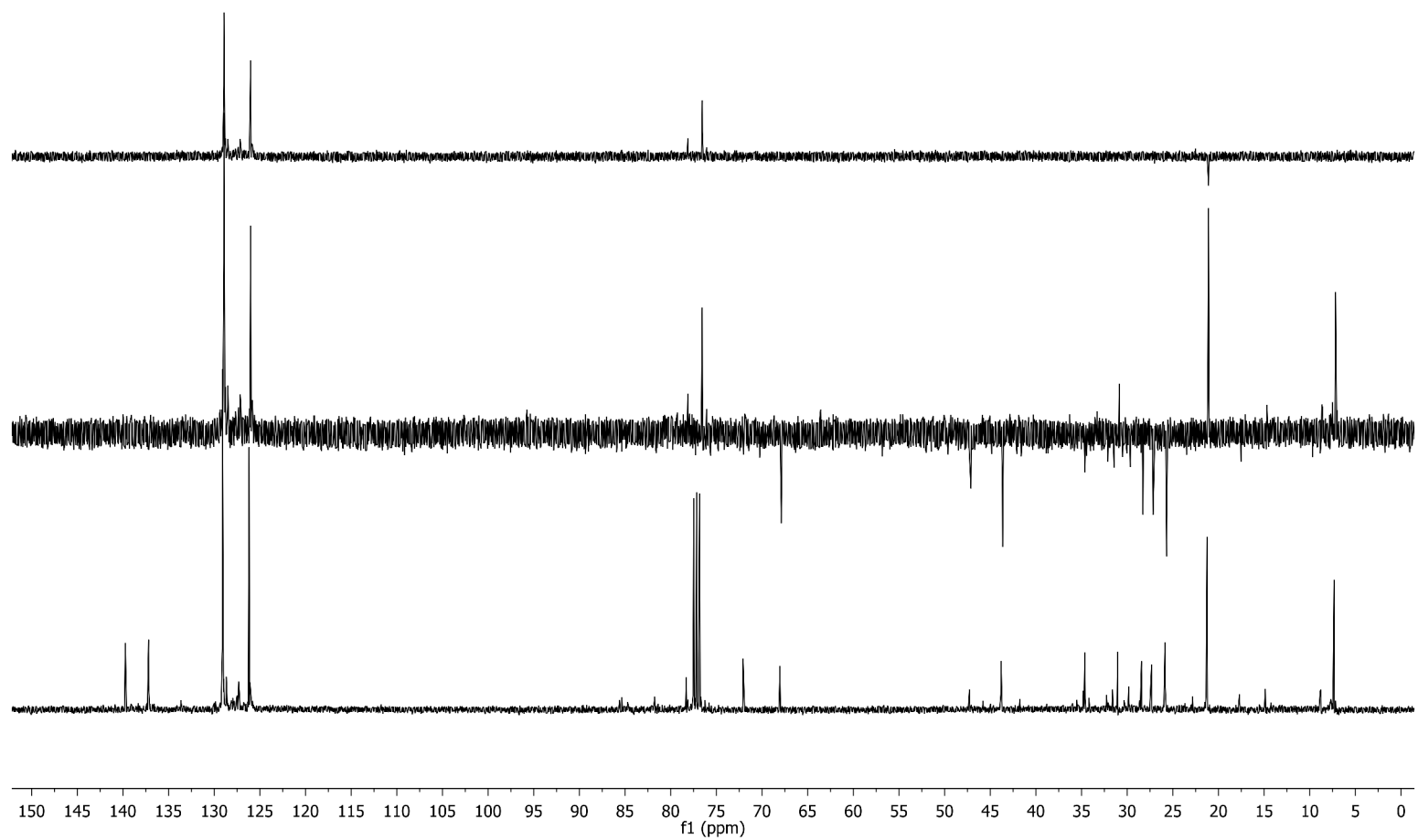


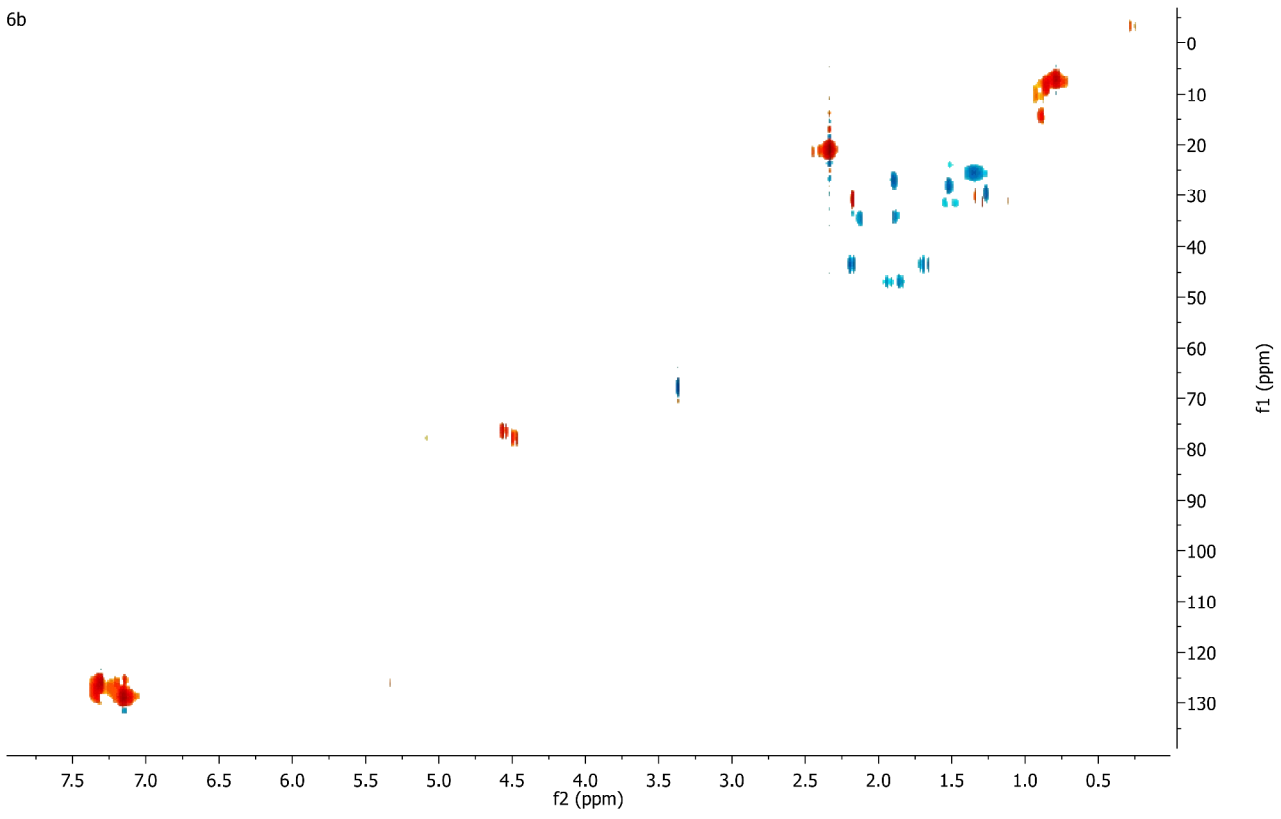
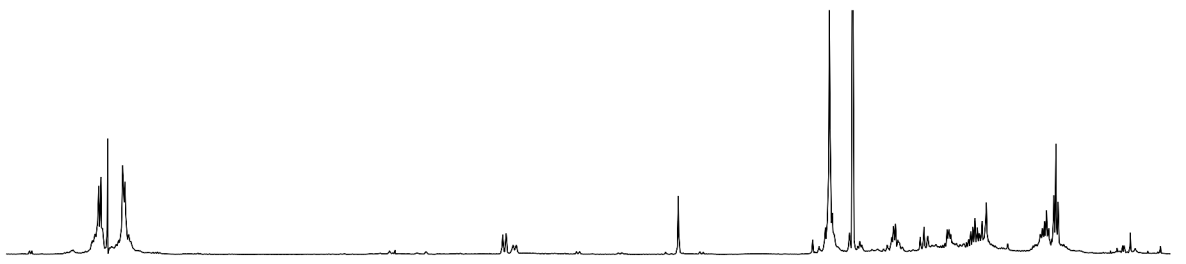
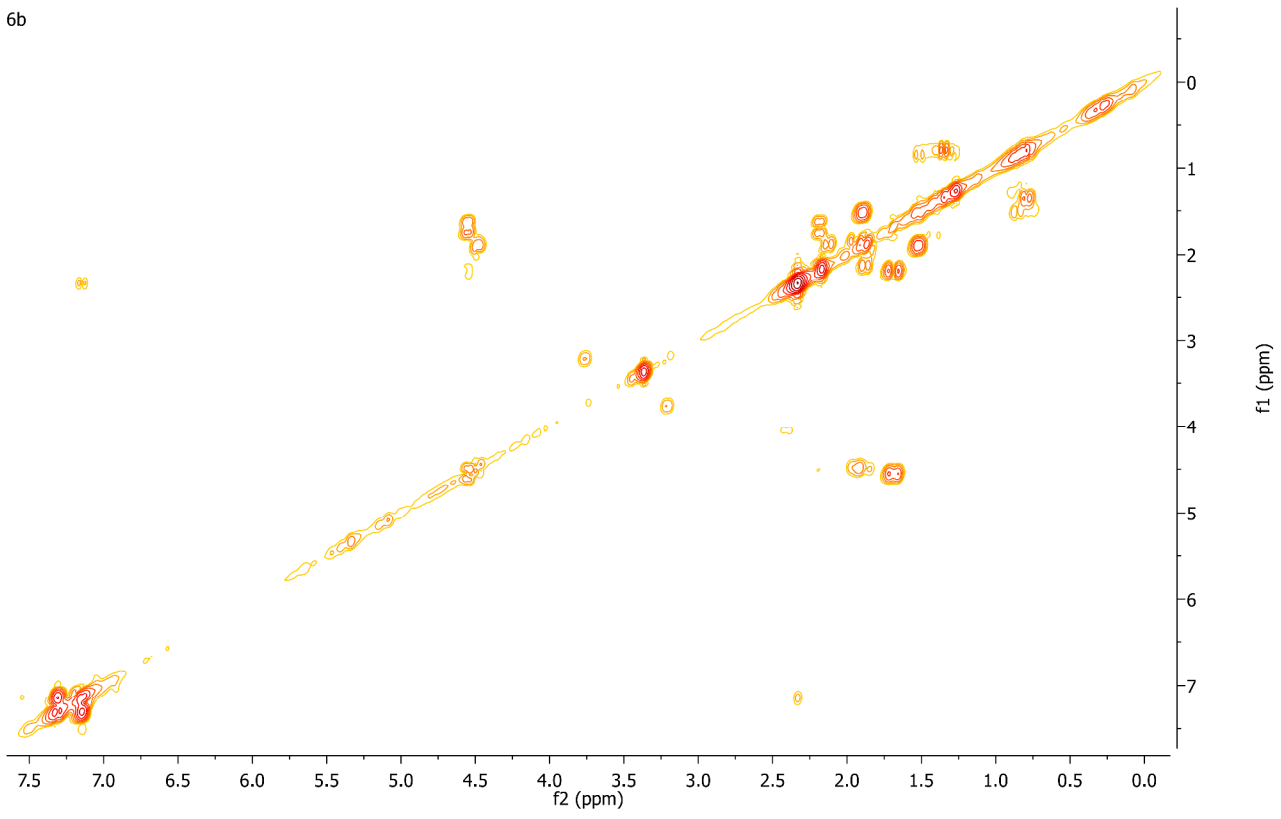
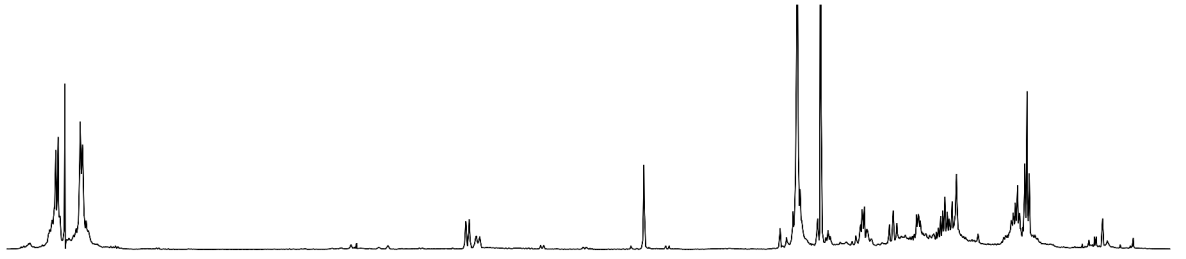


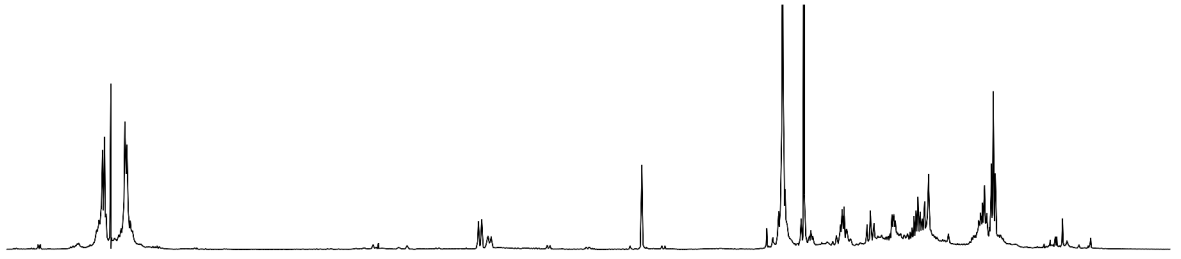
6b



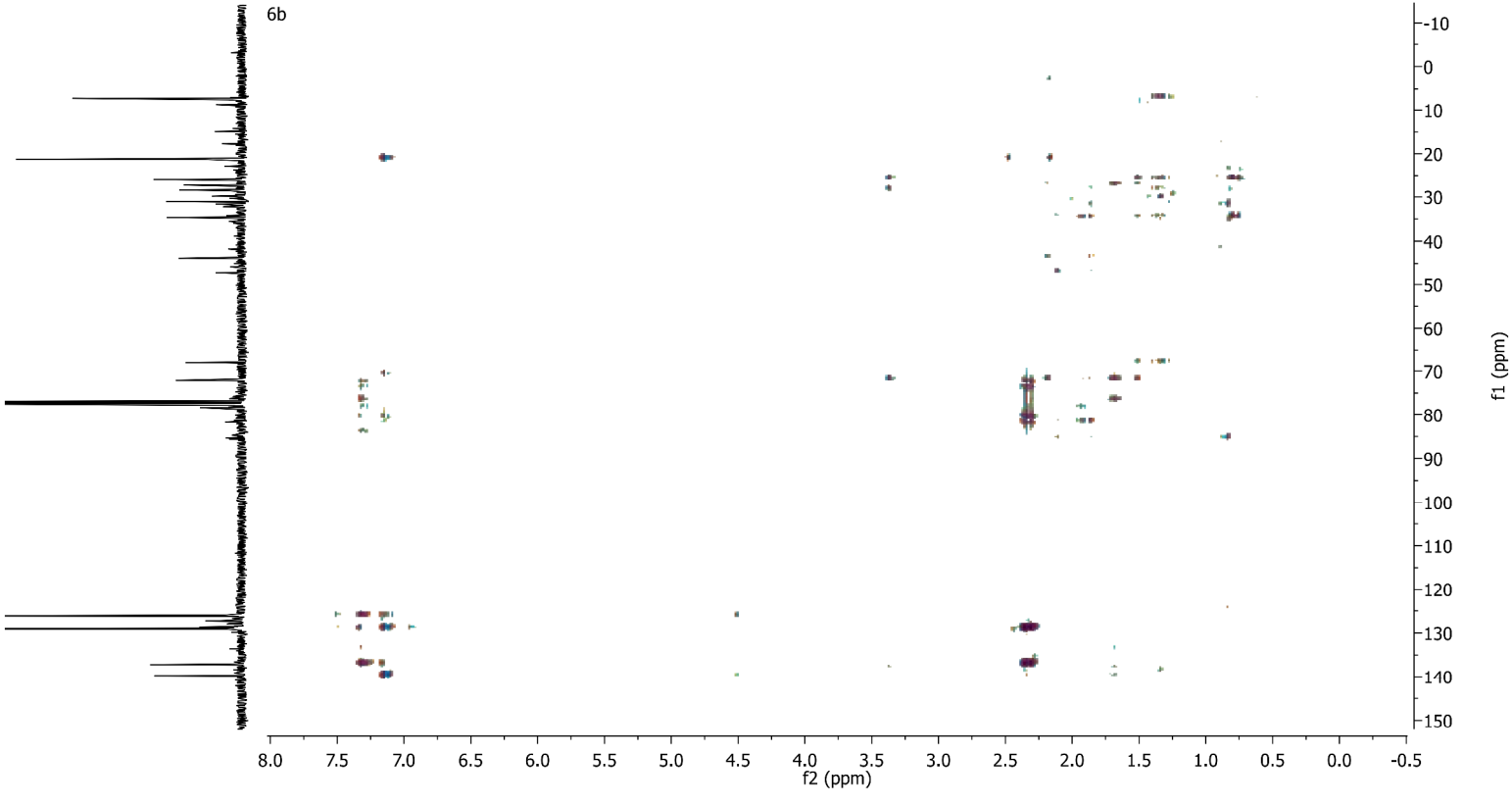
6b



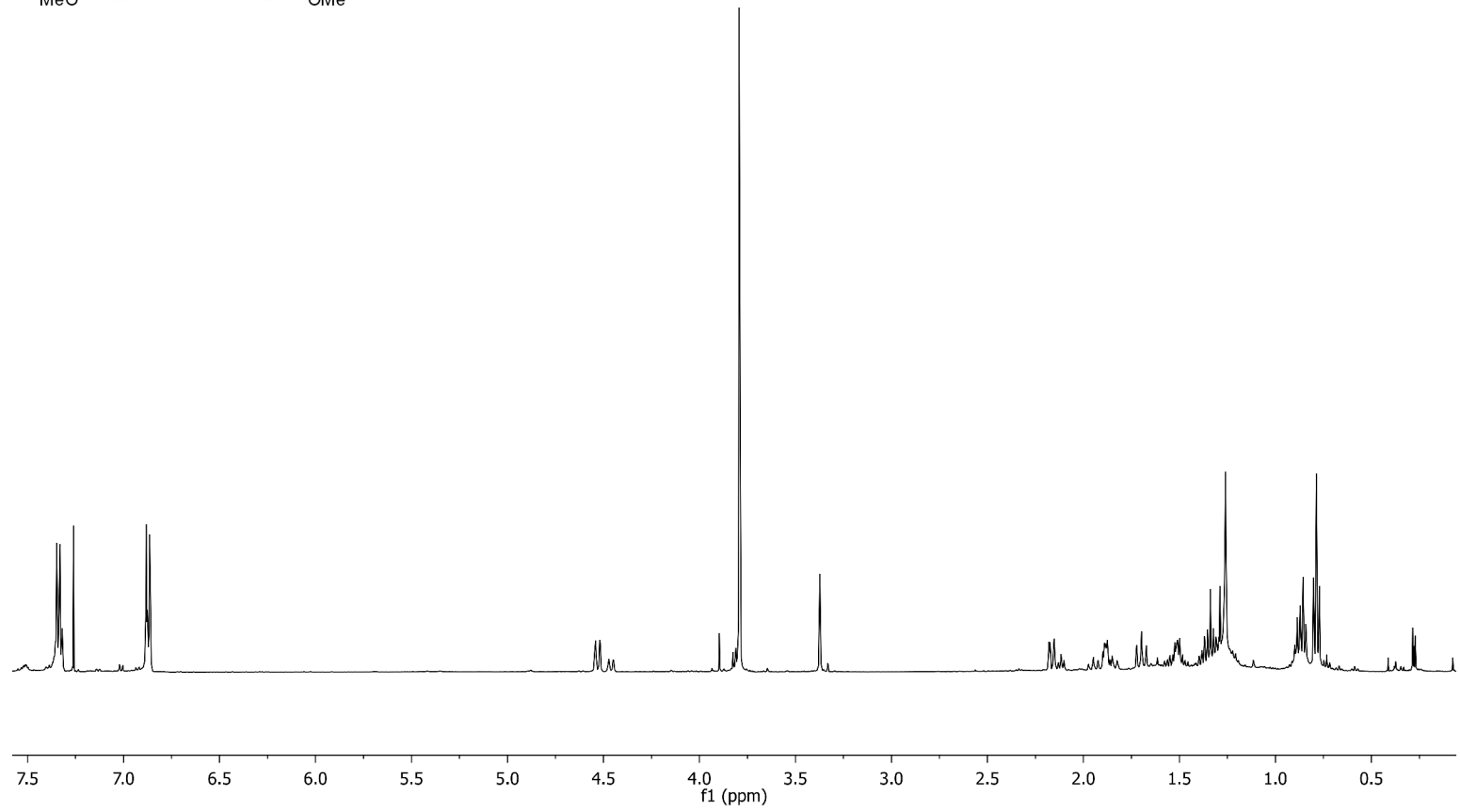
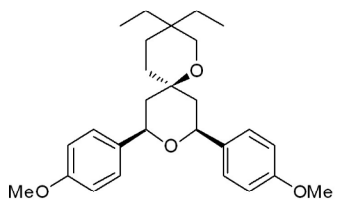




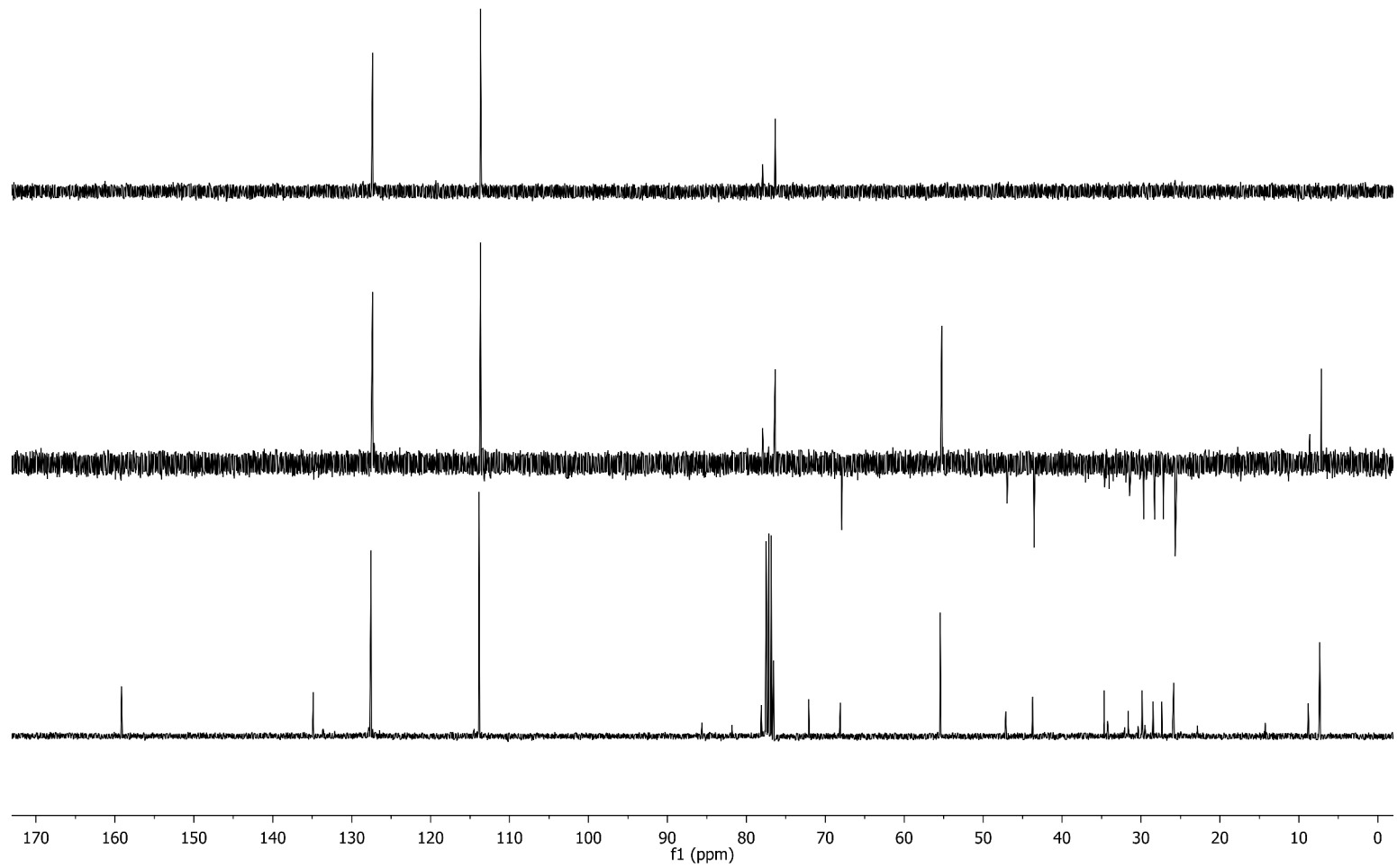
6b

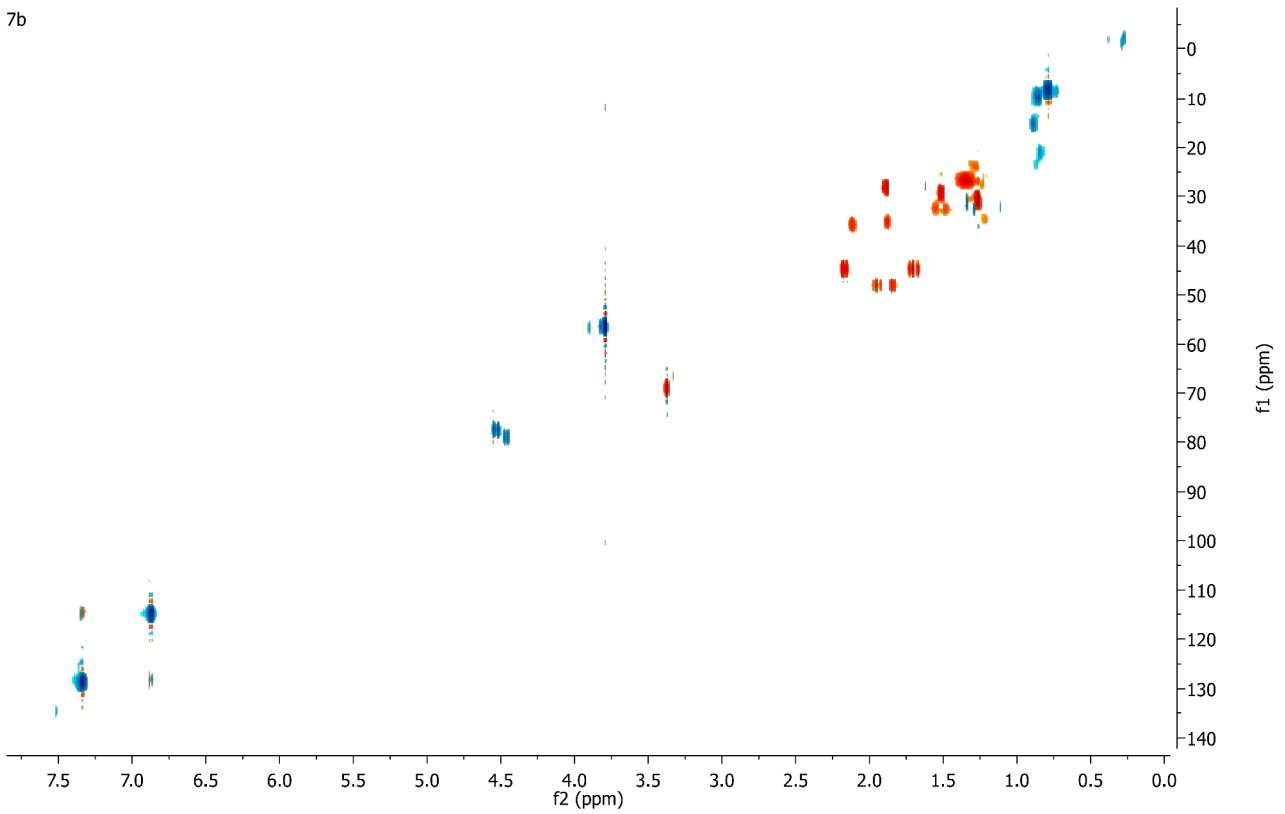
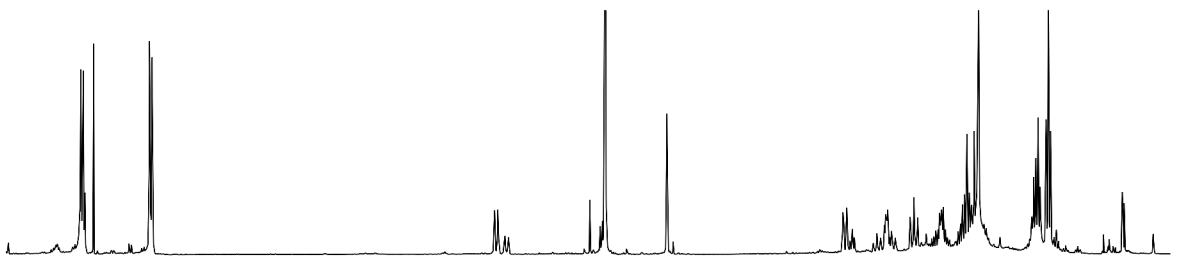
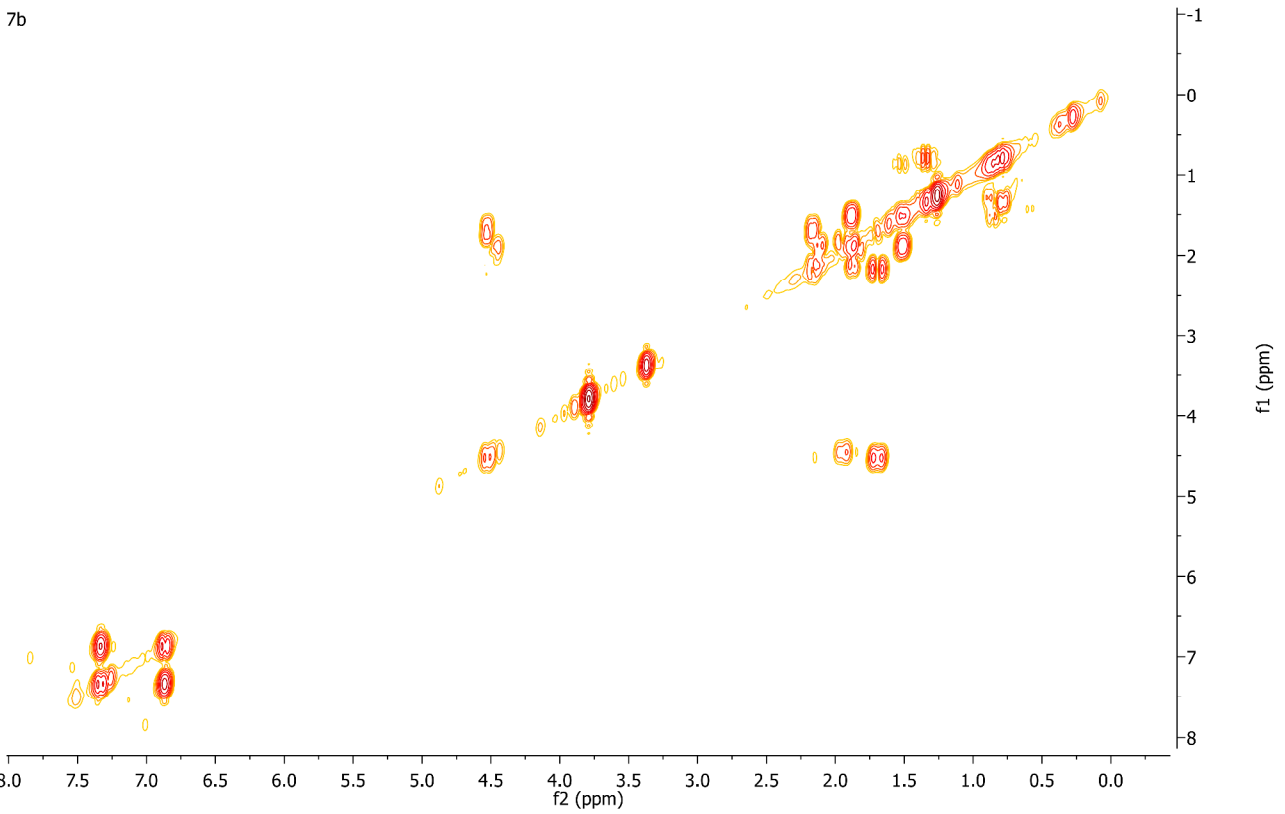
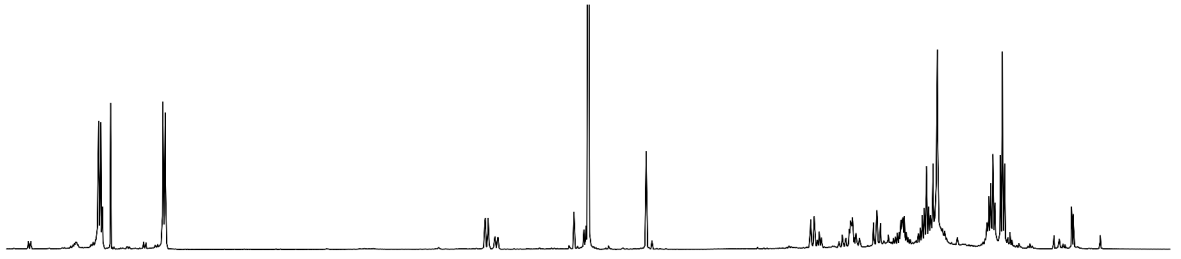


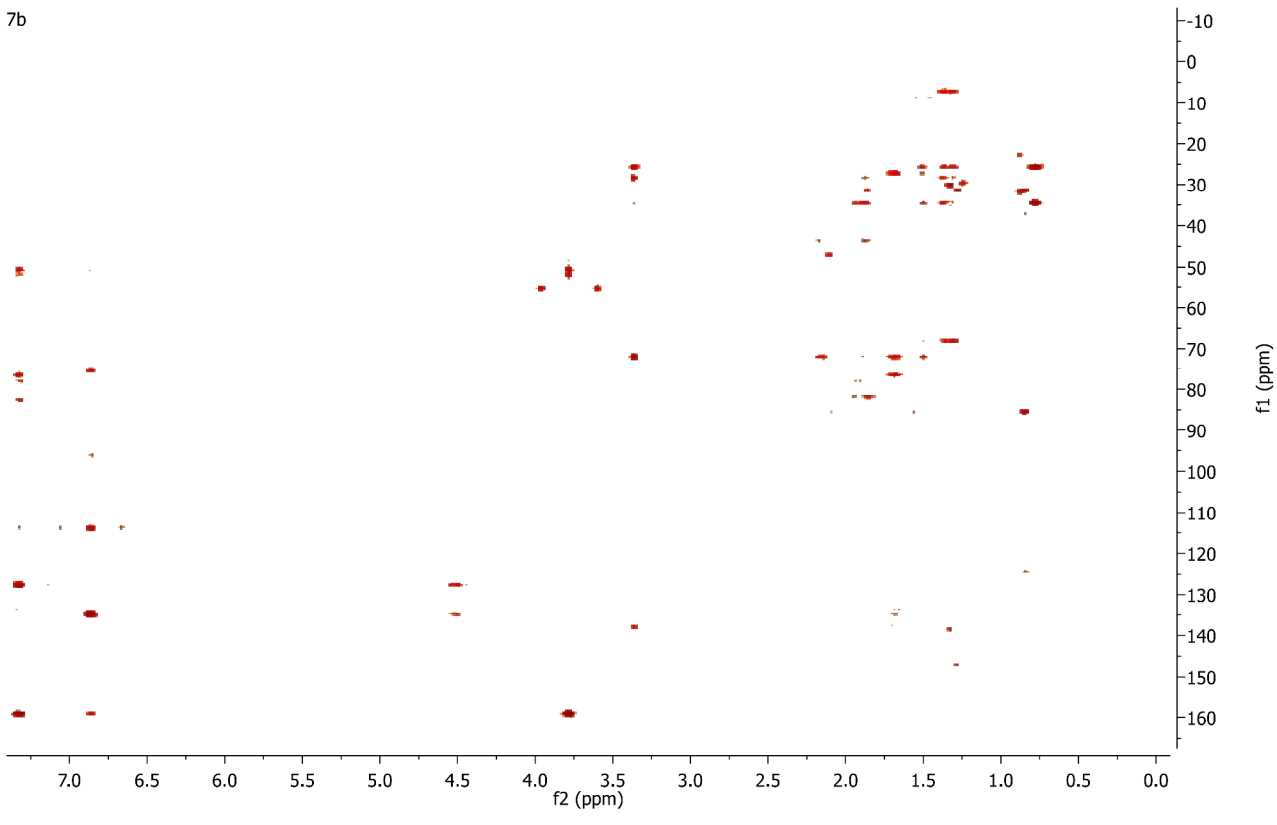
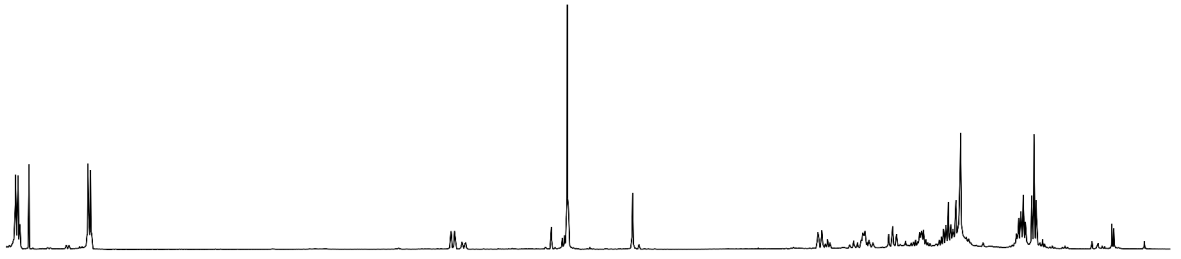
7b



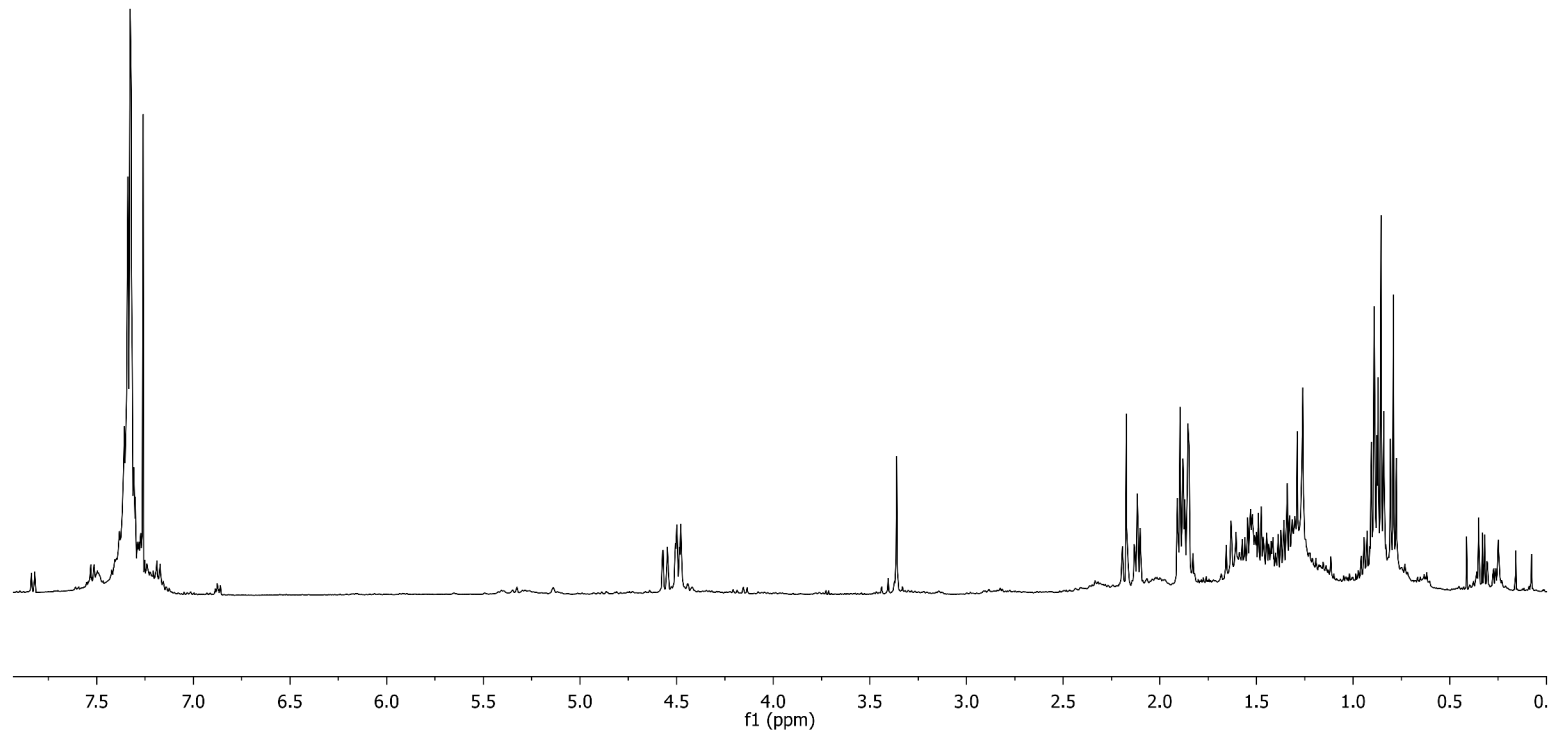
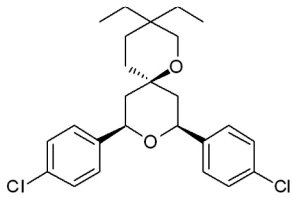
7b



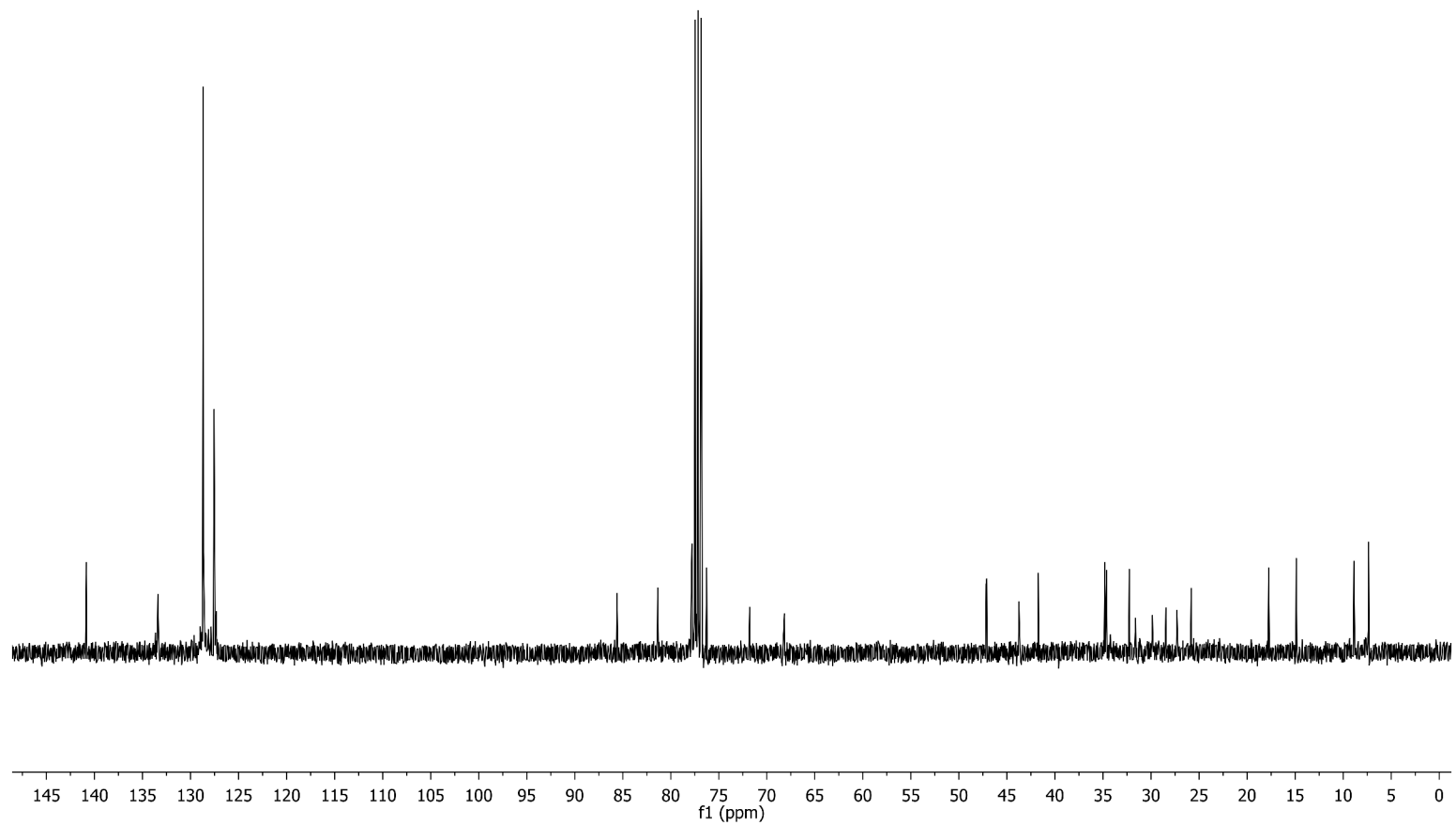


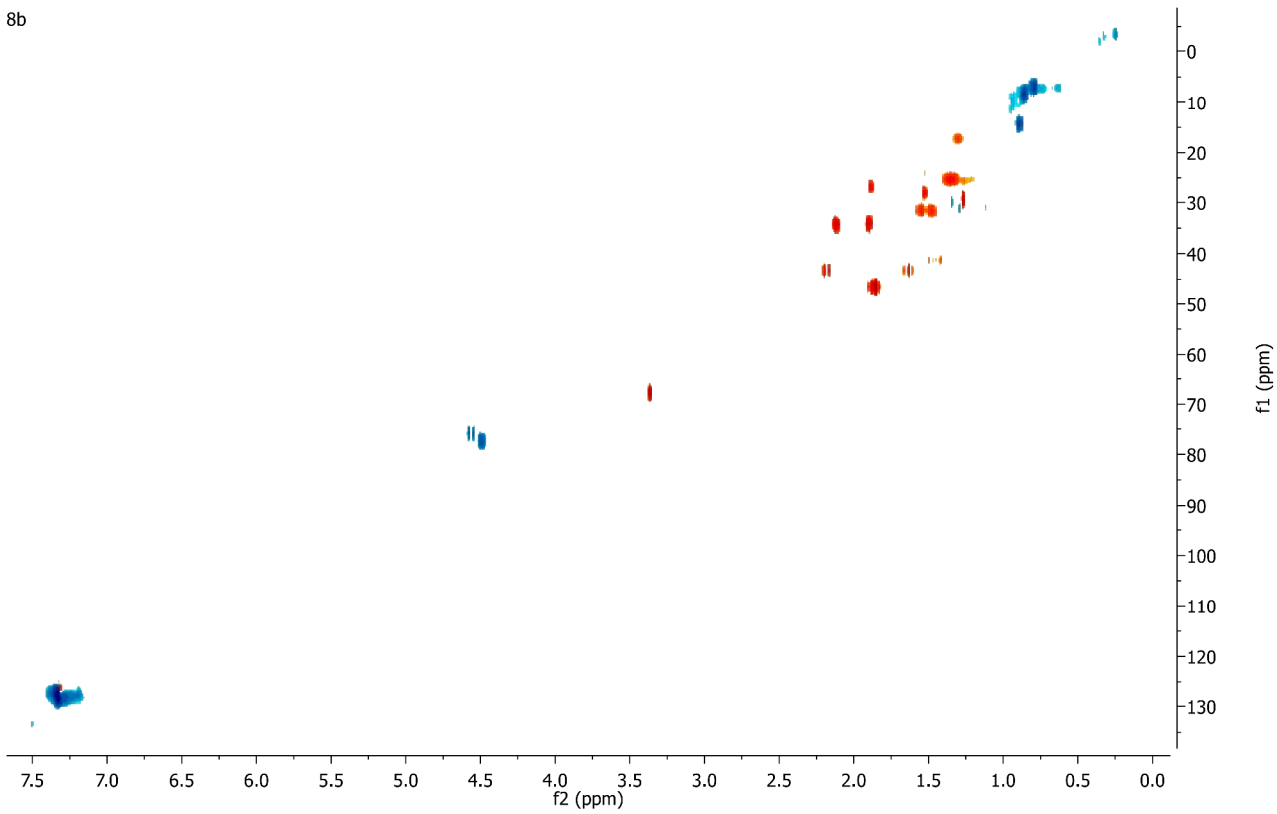
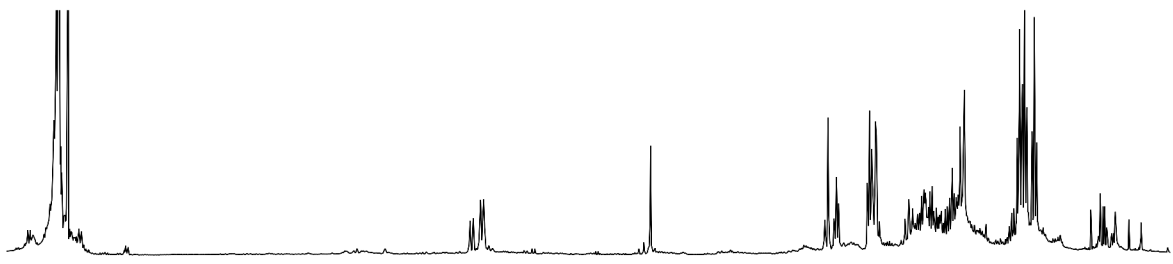
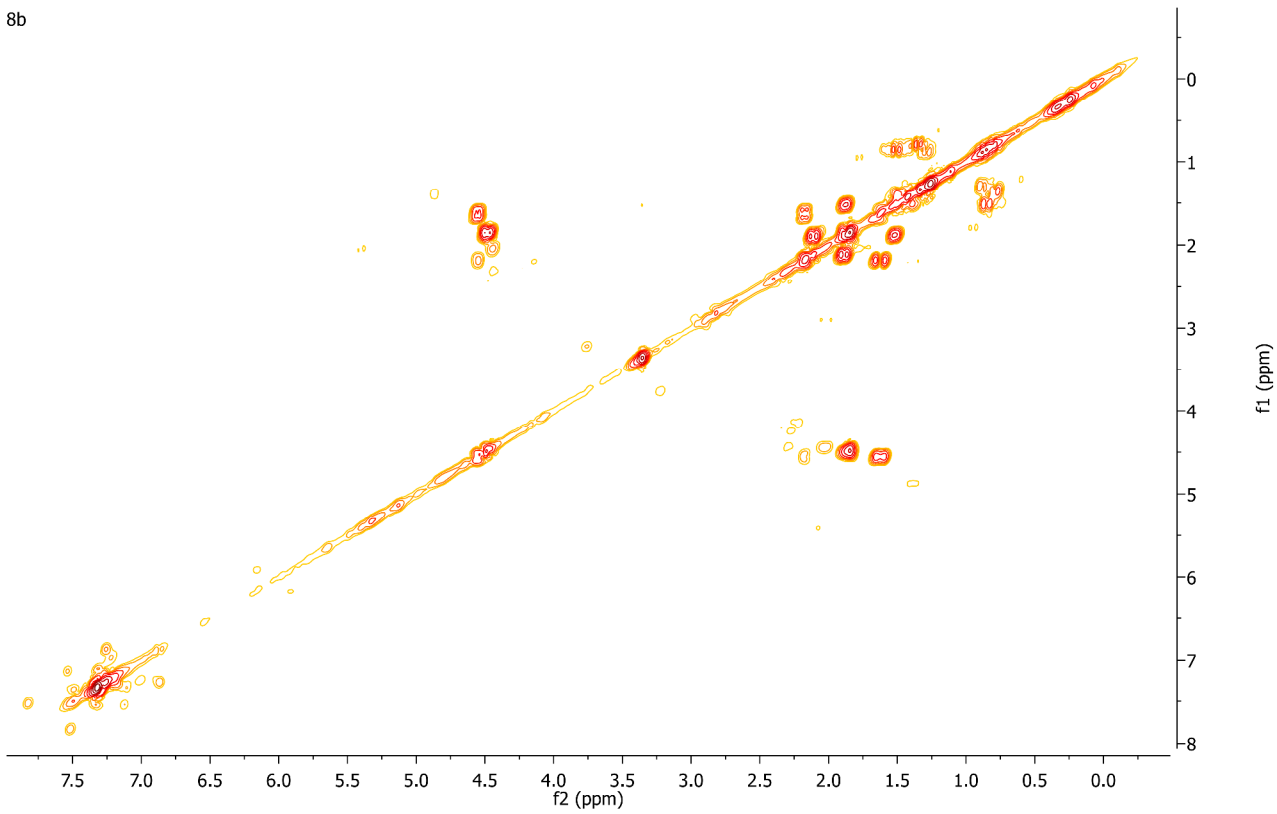
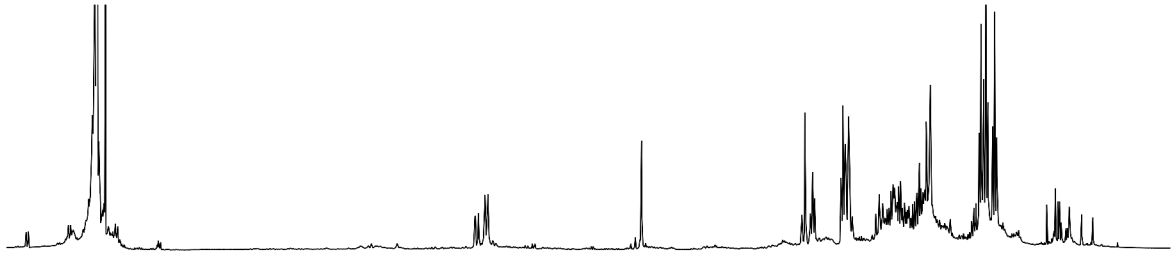


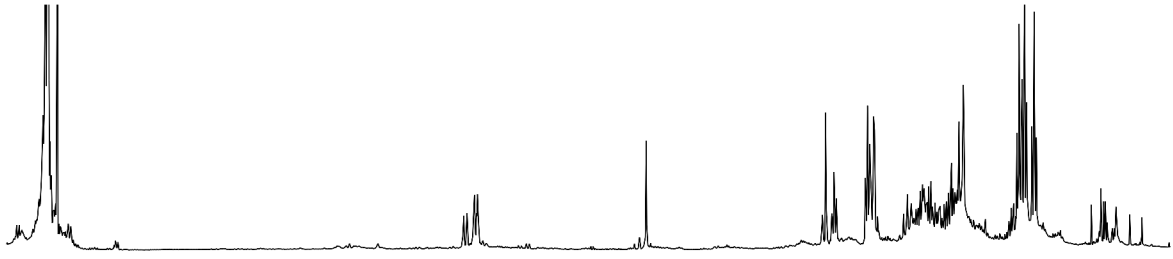
8b



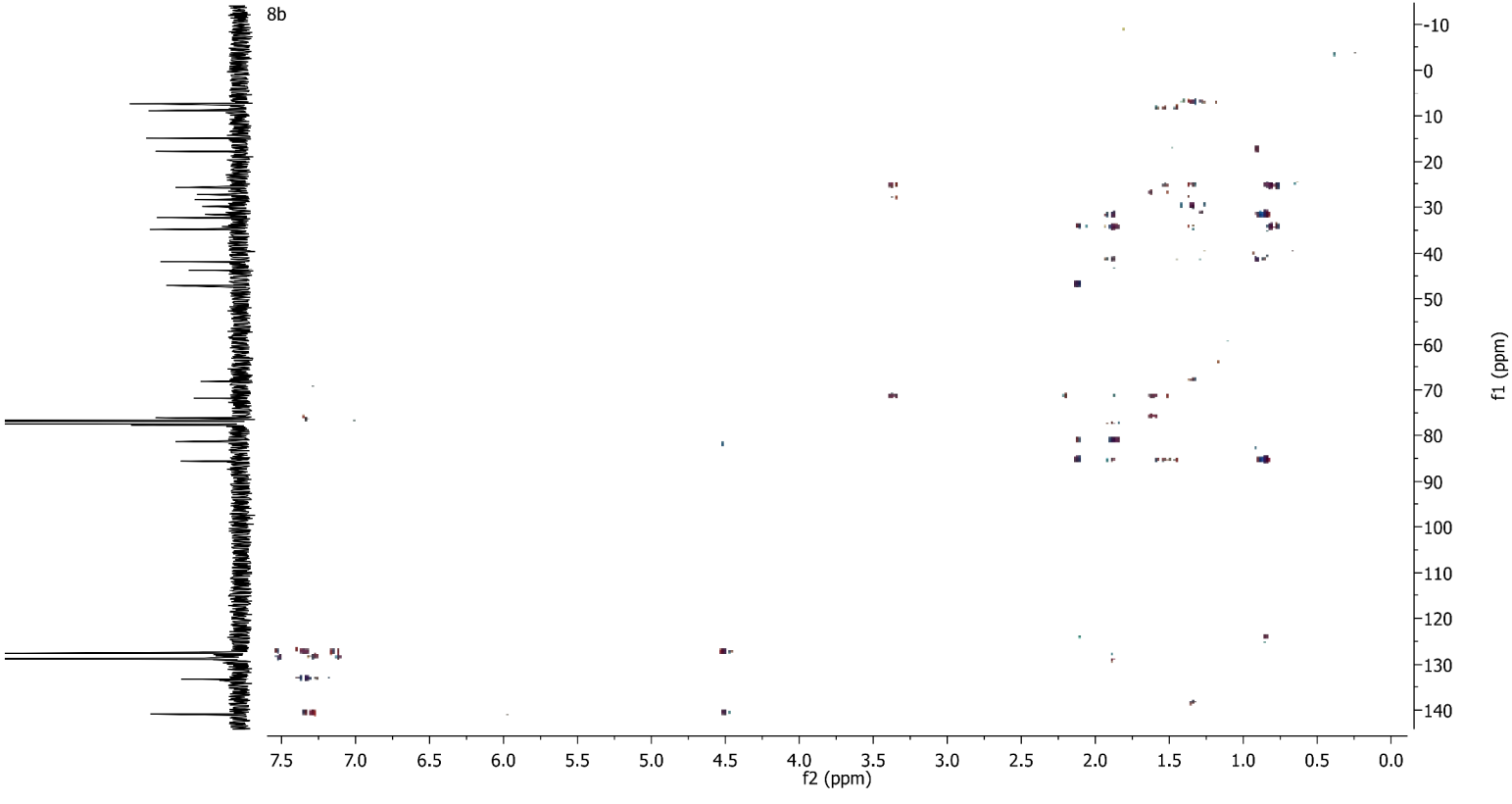
8b



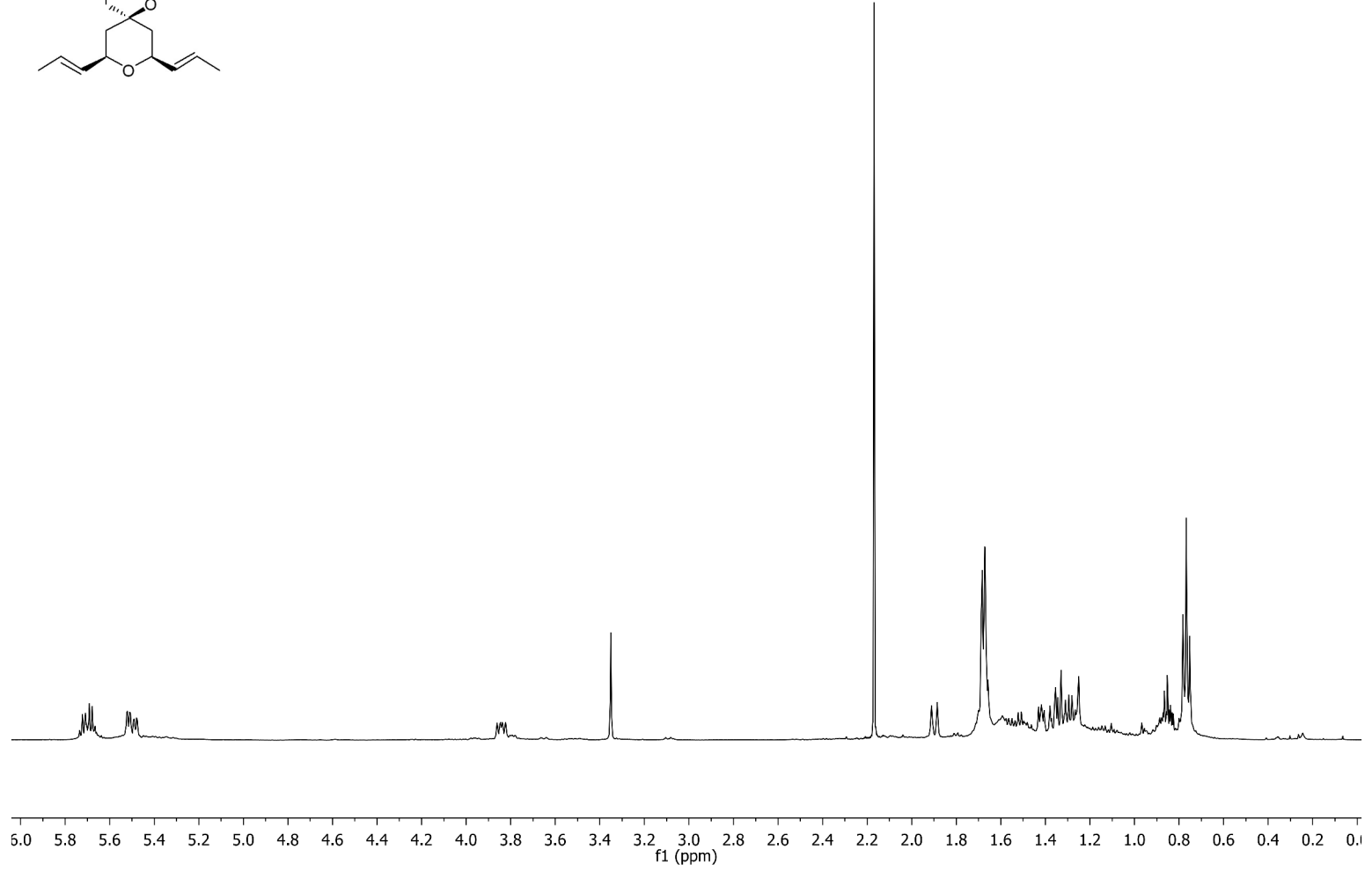
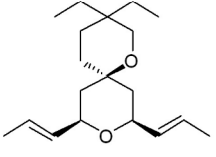




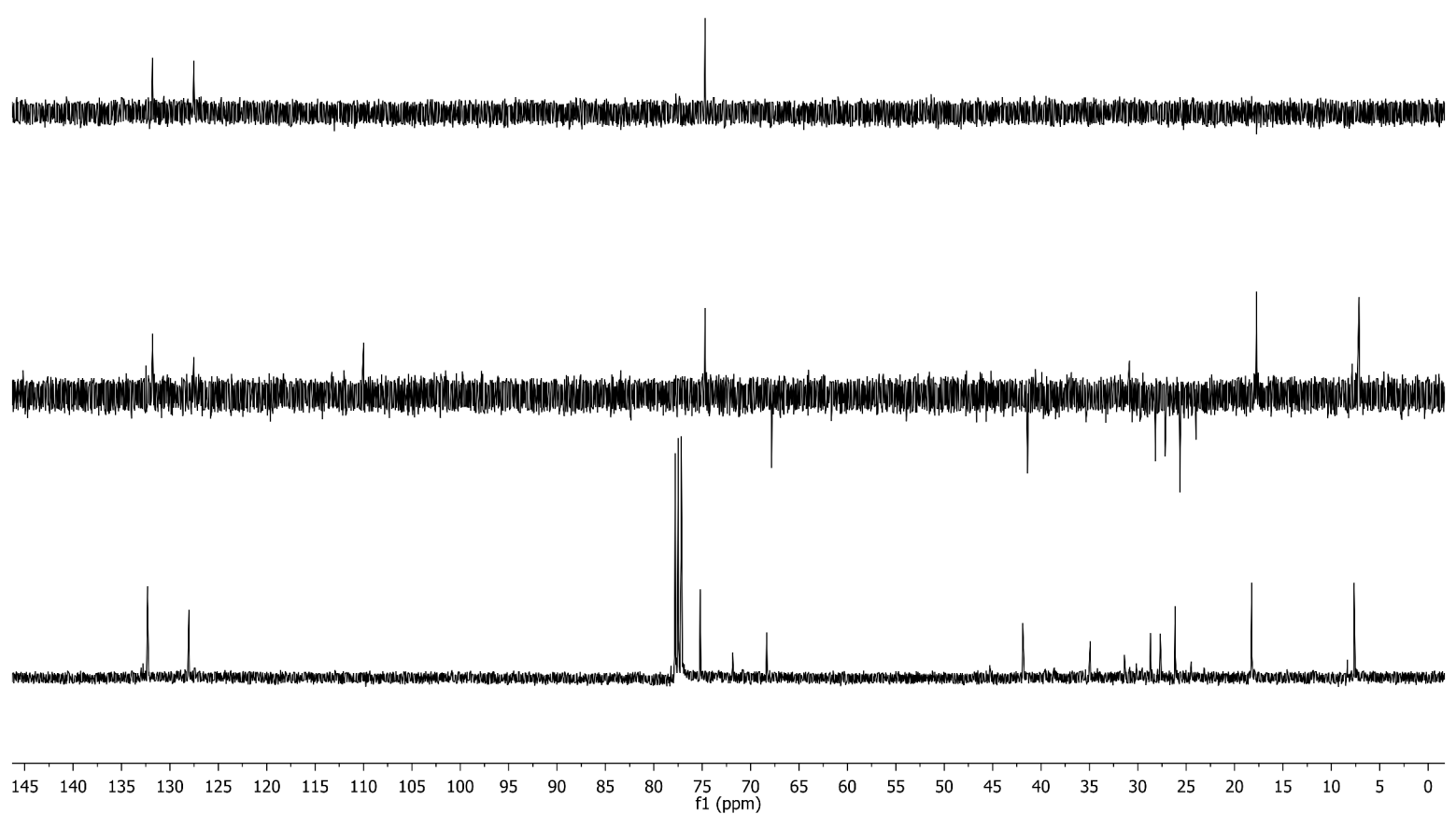
8b

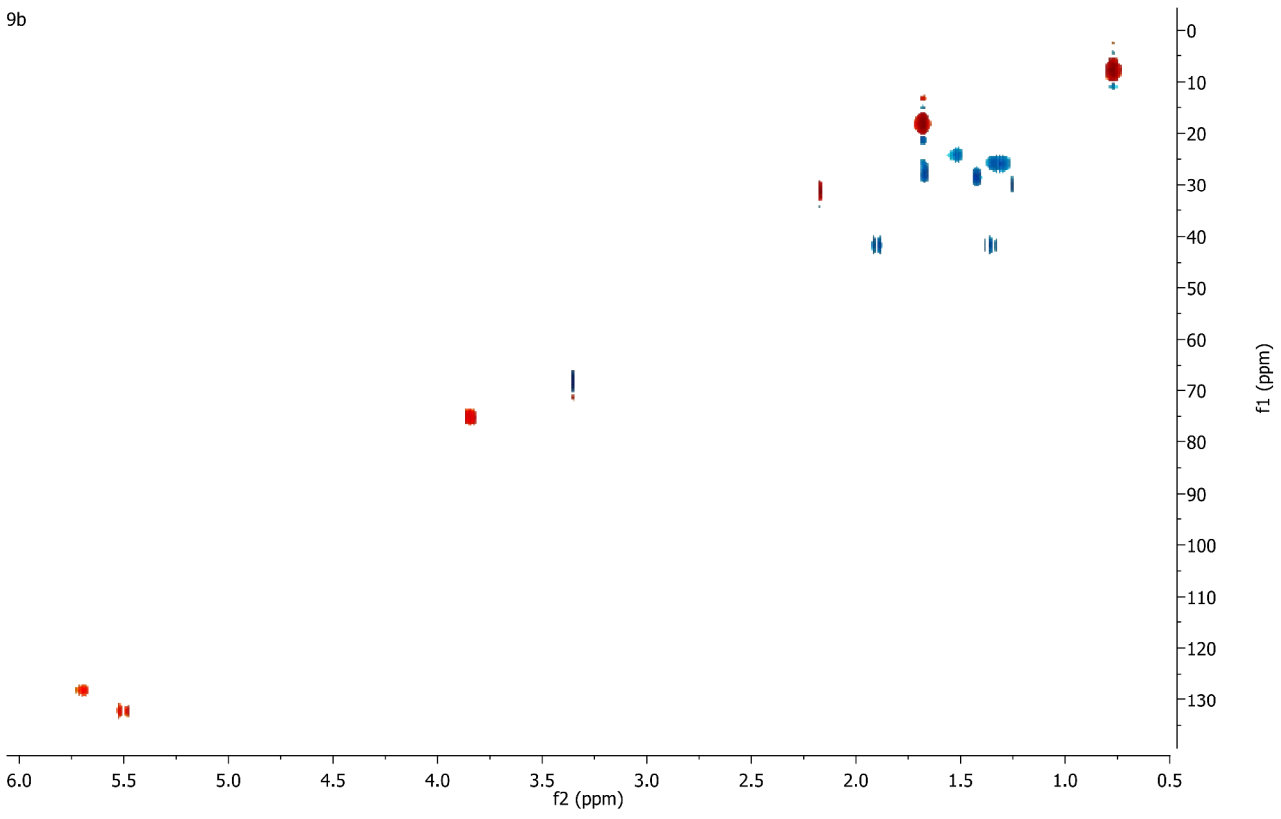
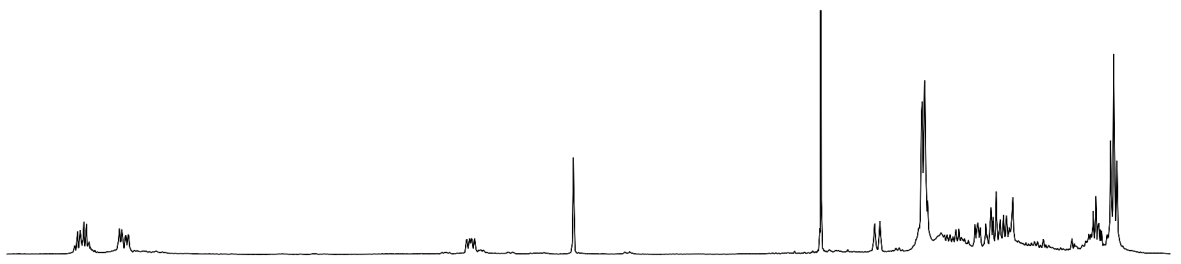
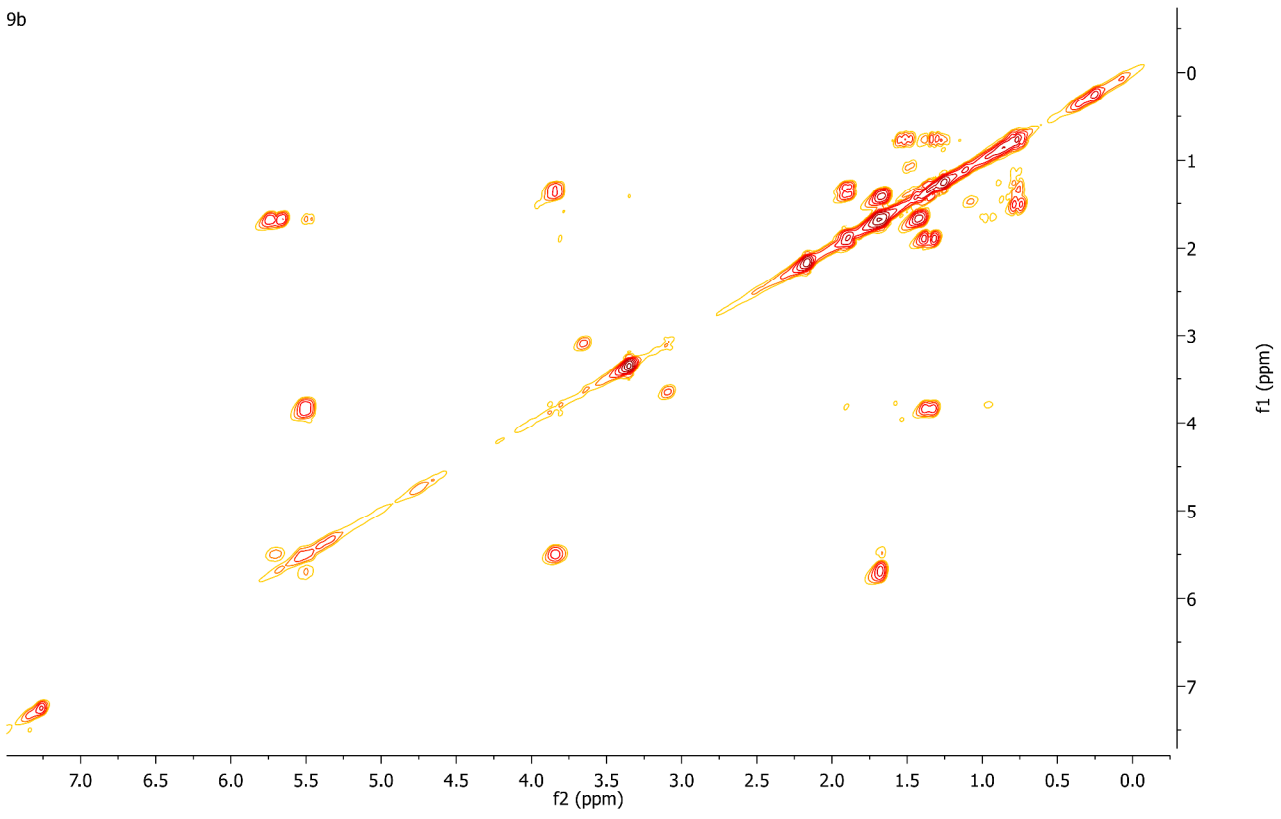
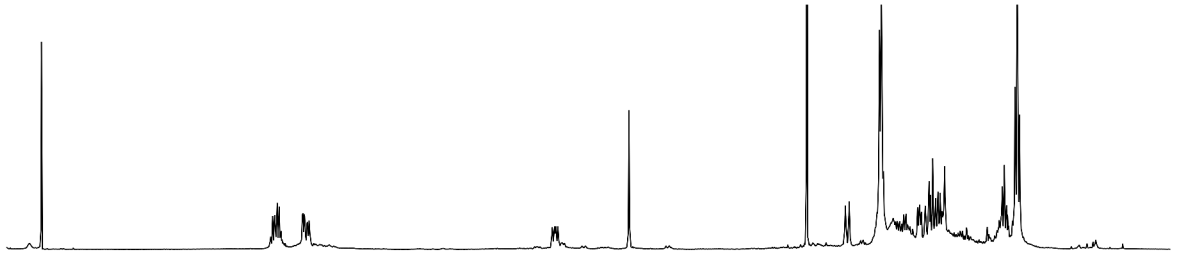


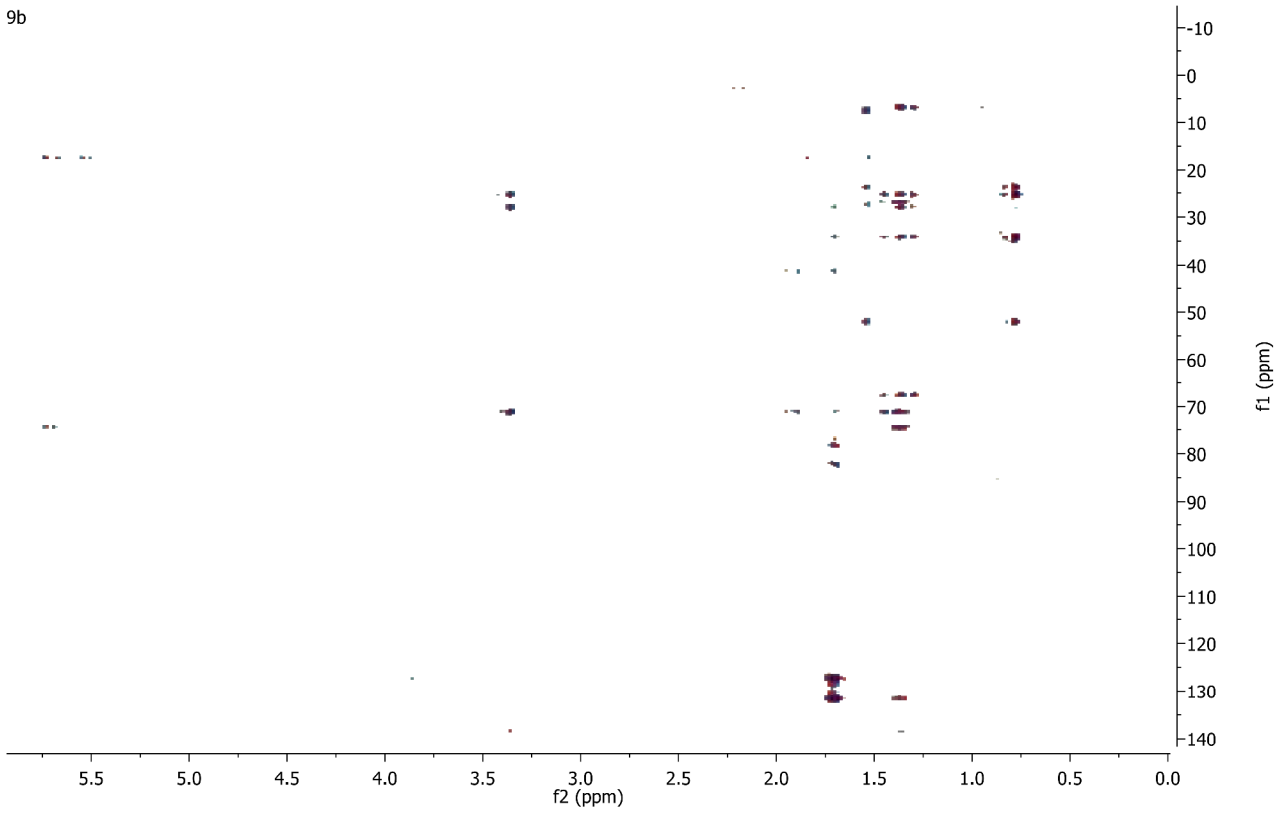
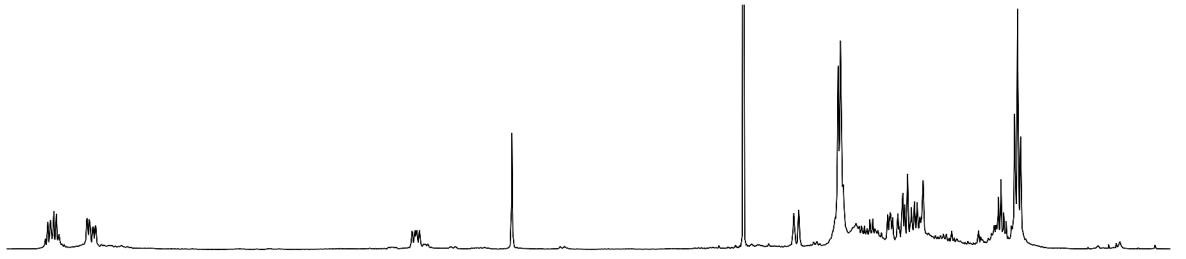
9b



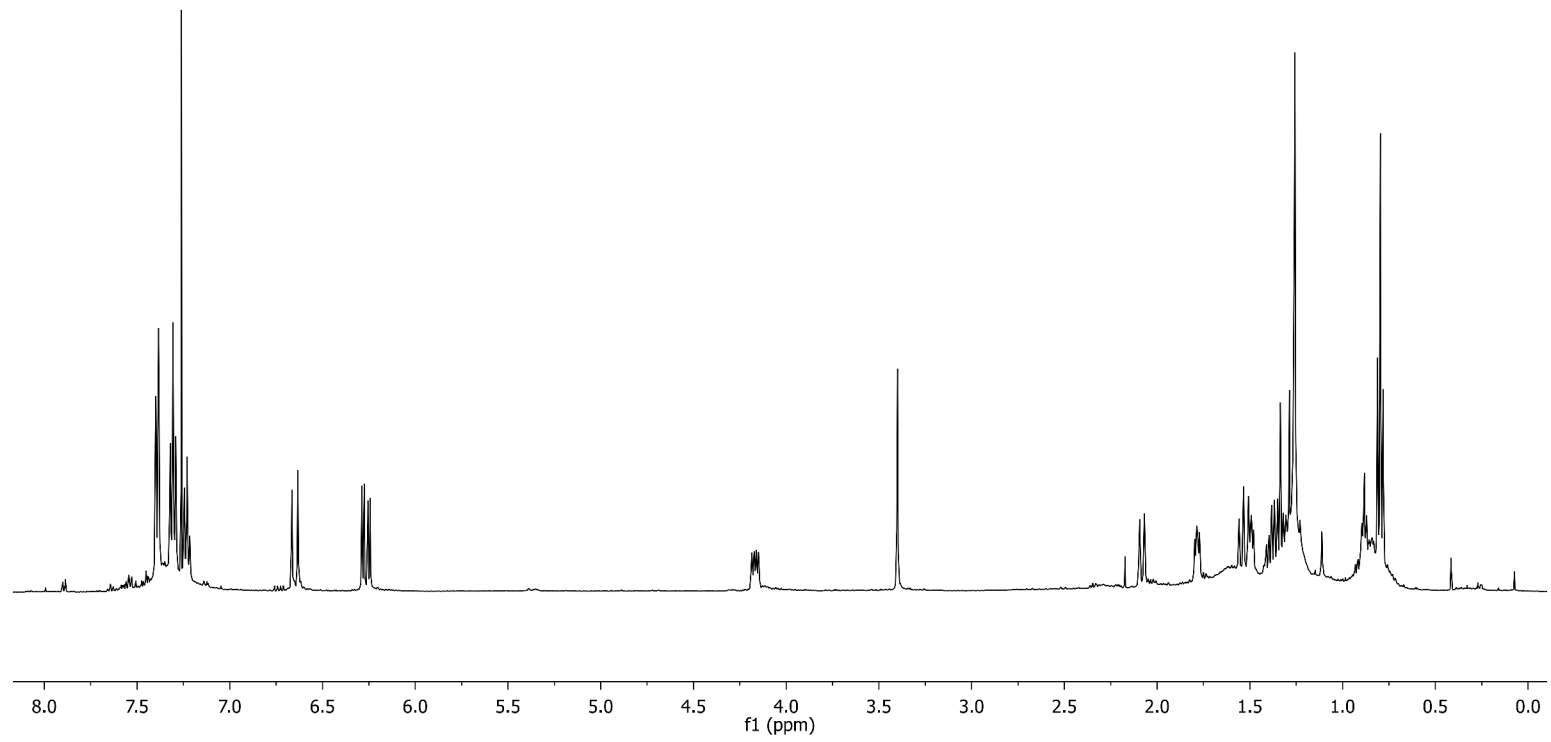
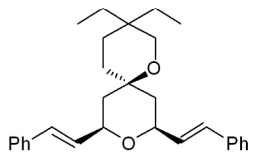
9b



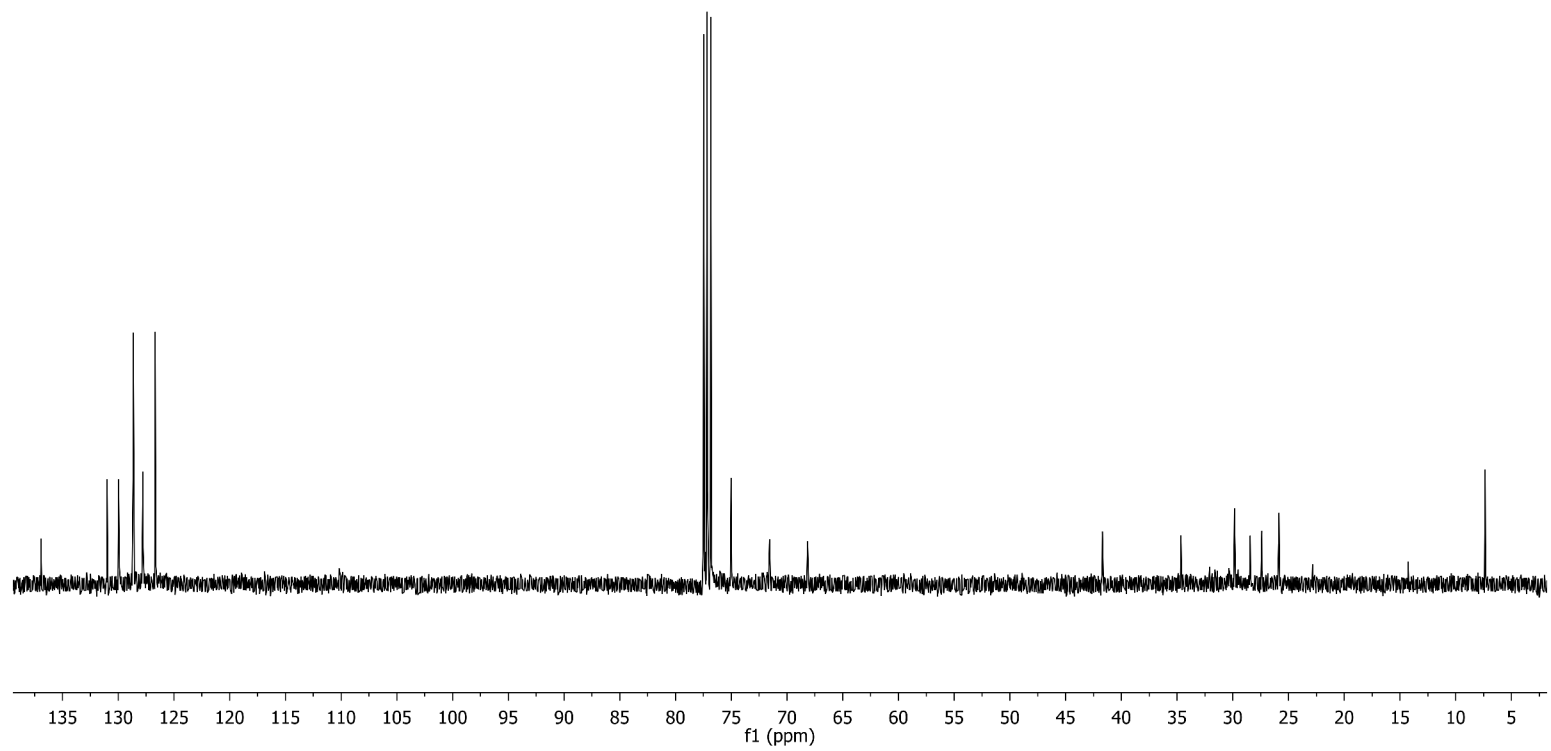


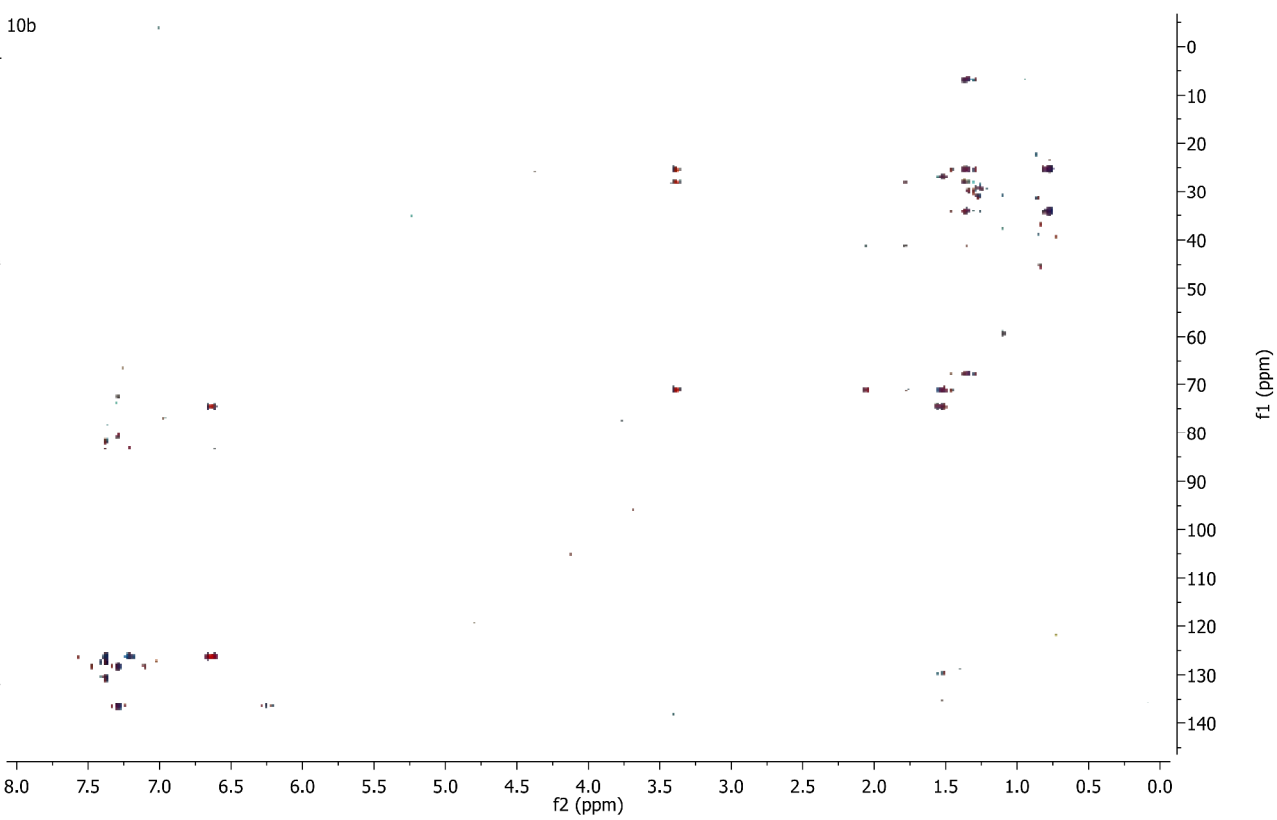
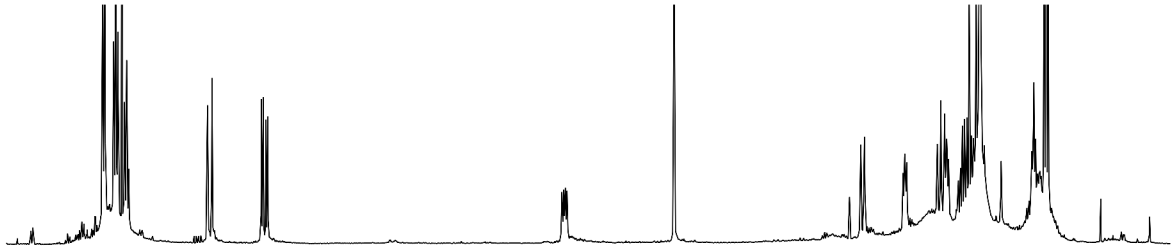


10b

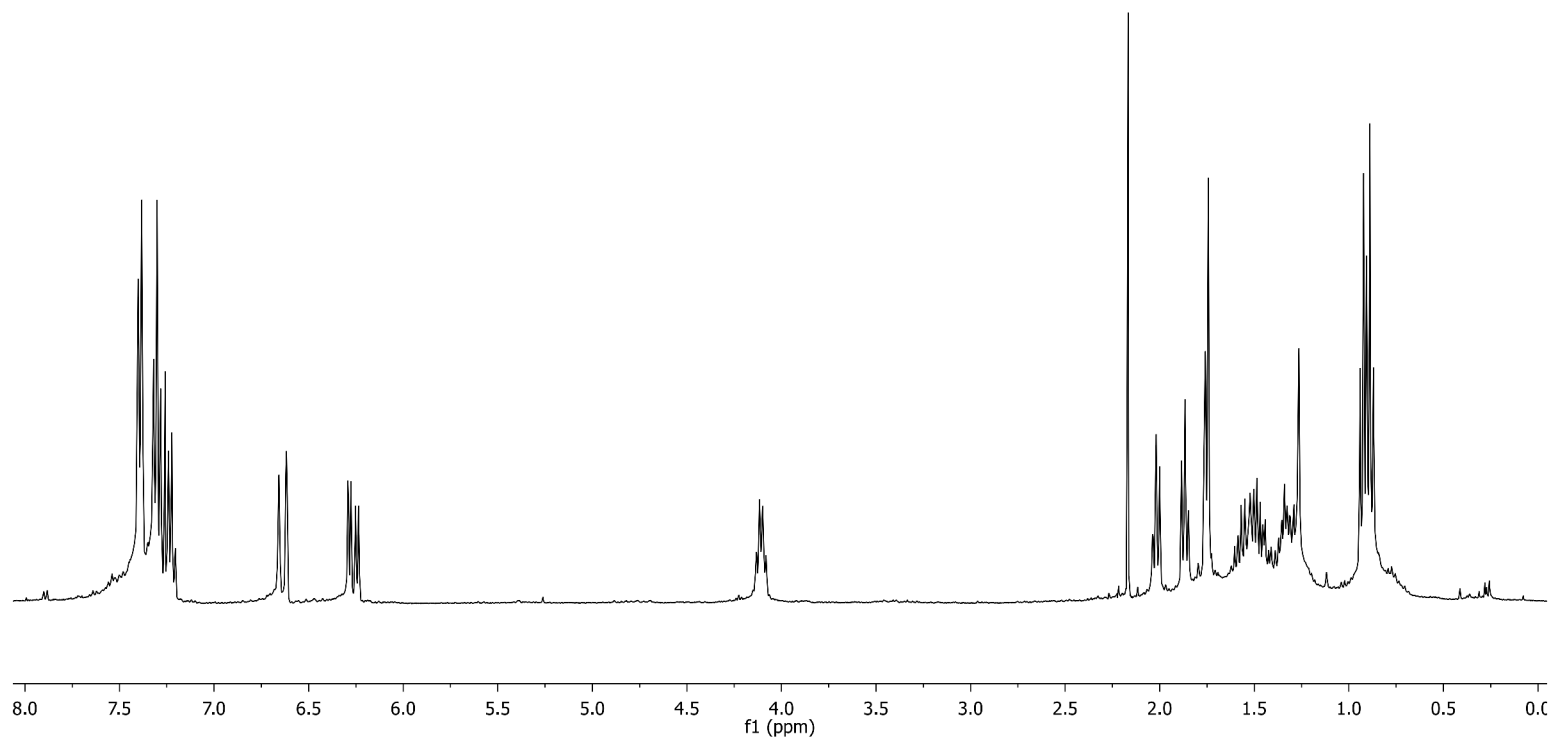
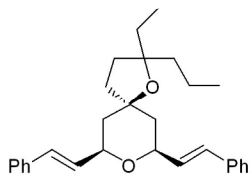


10b

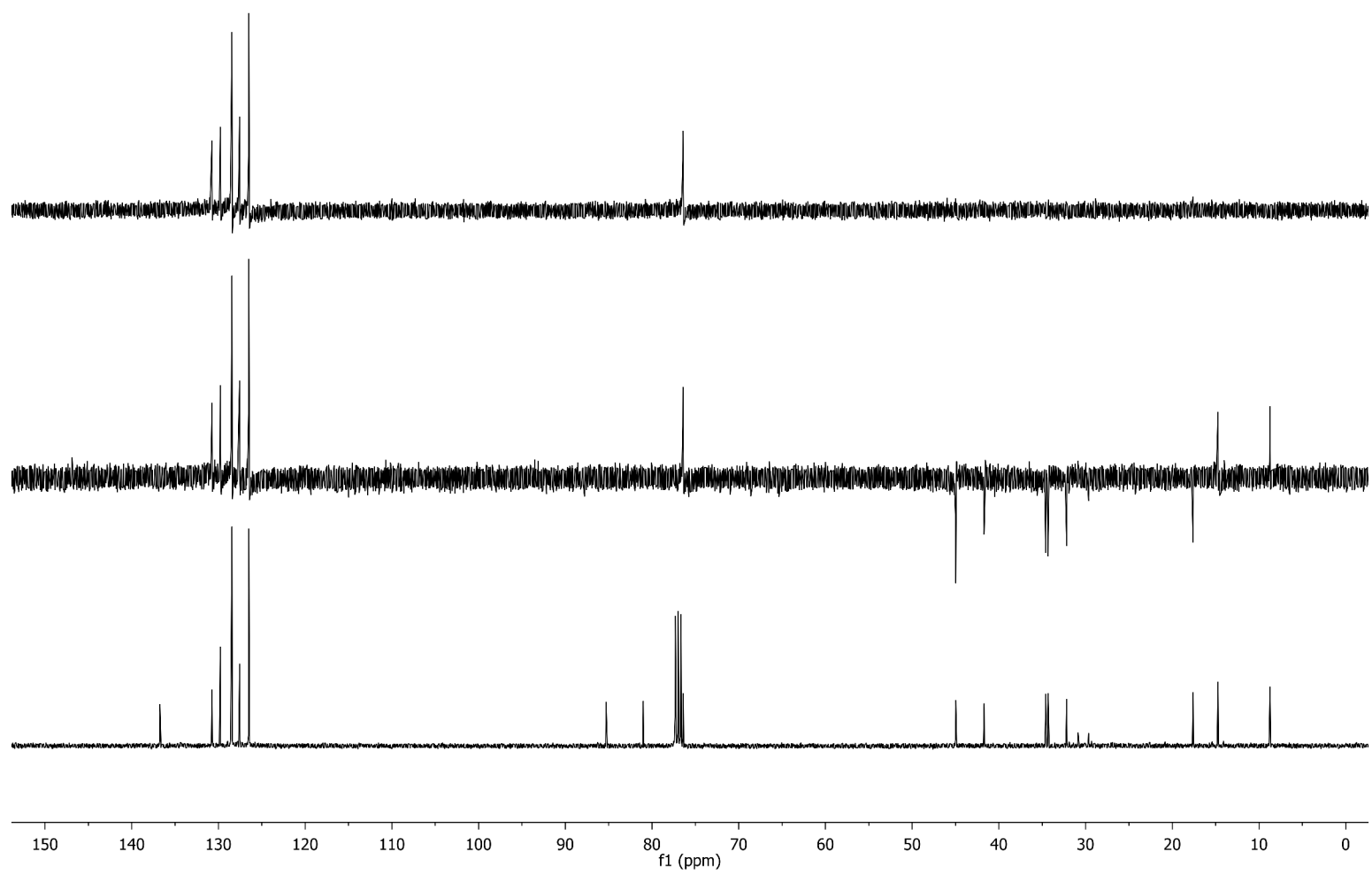


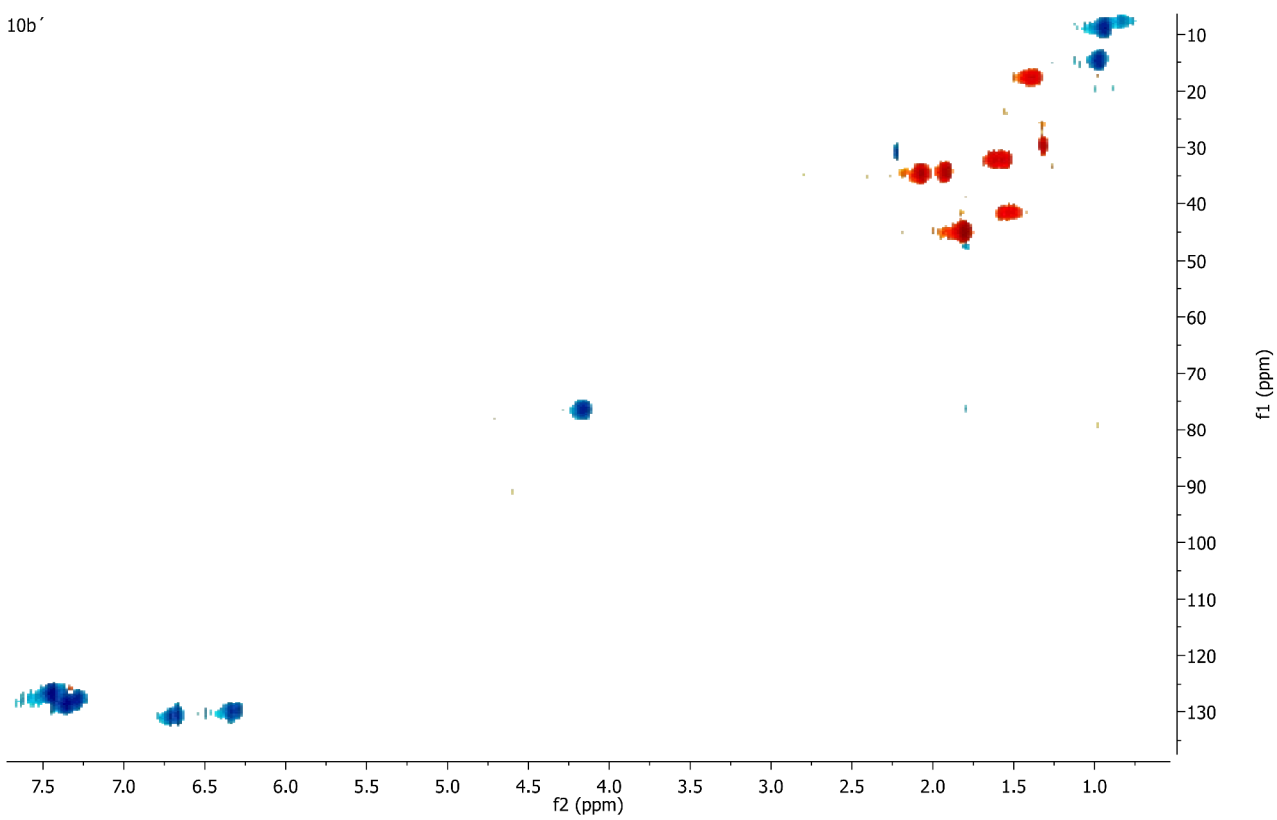
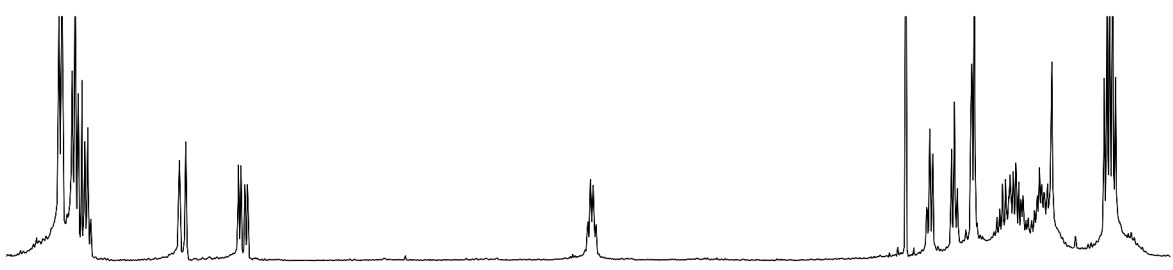
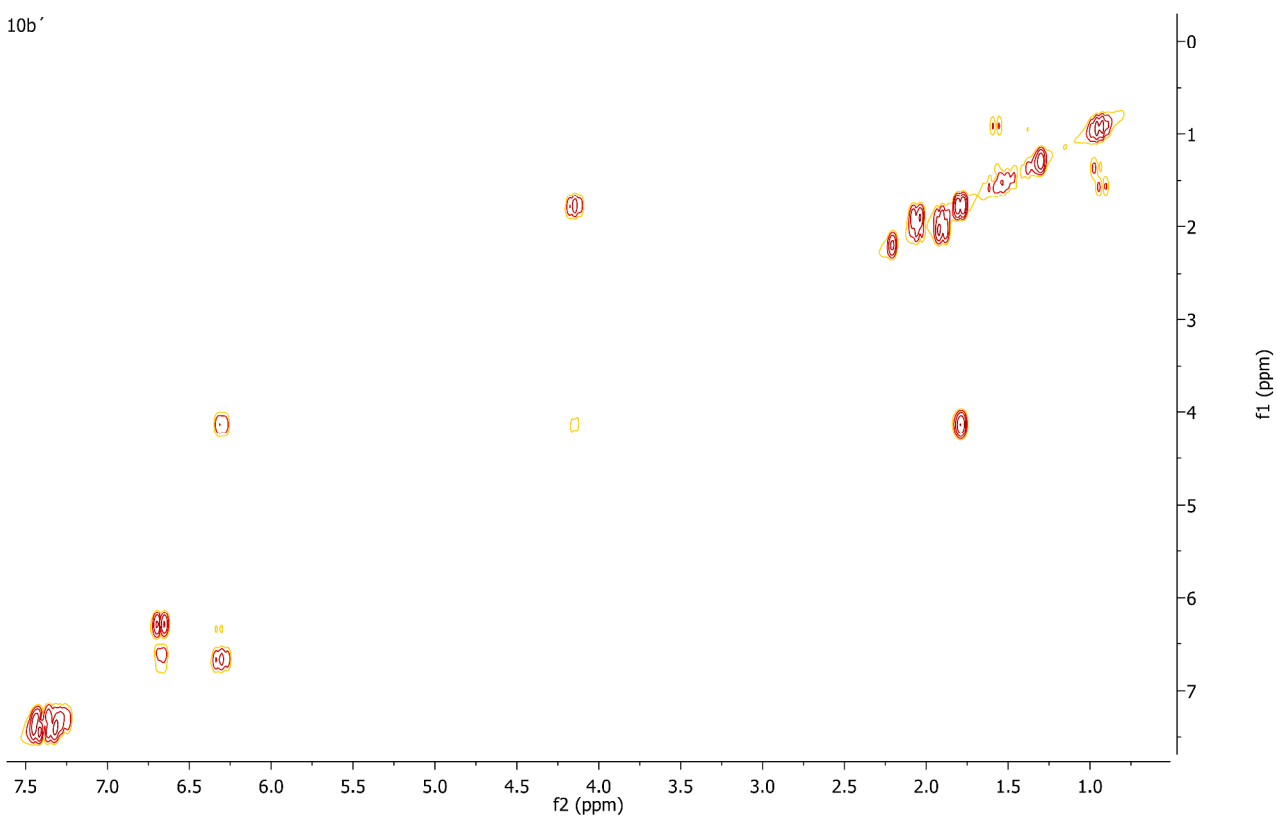
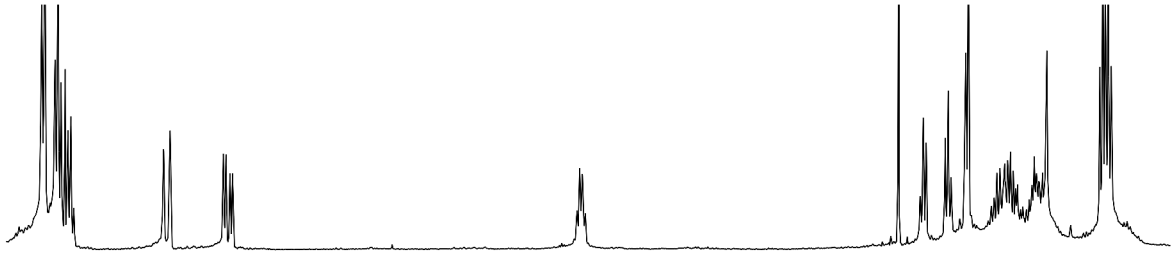


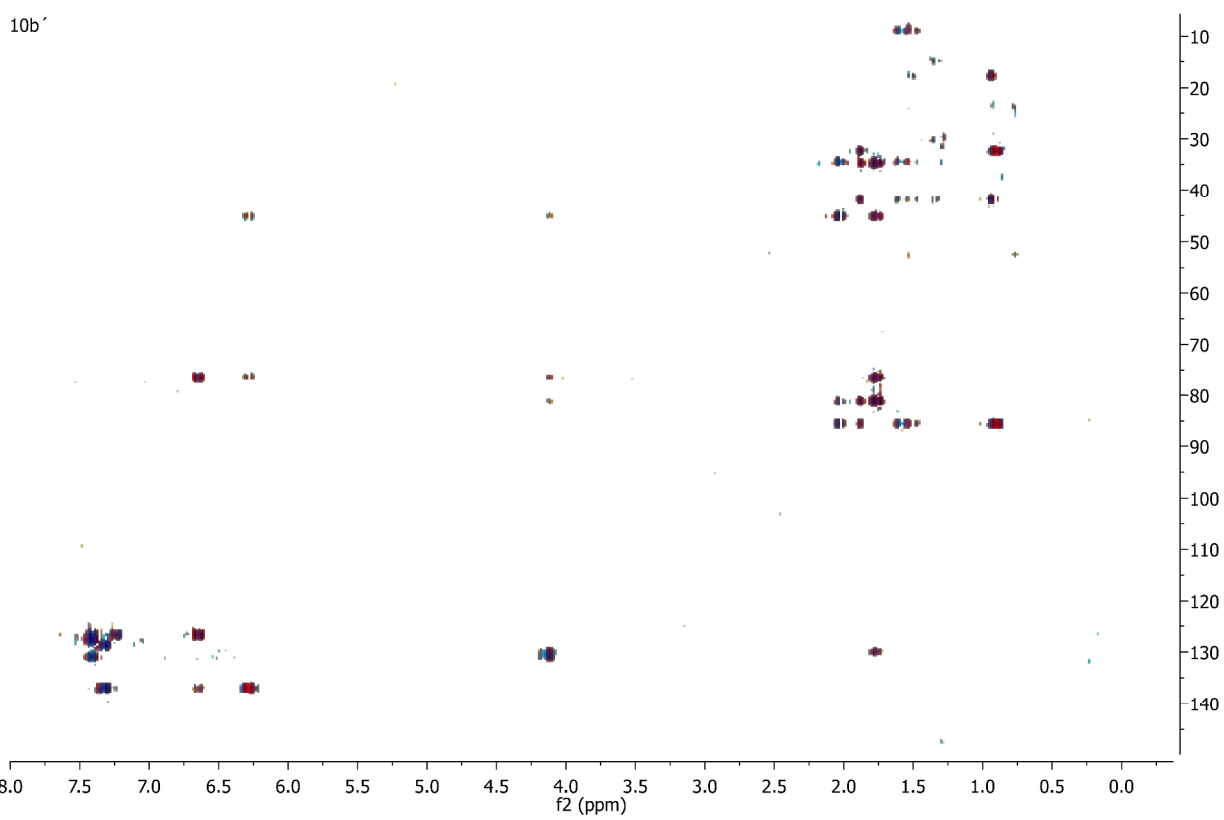
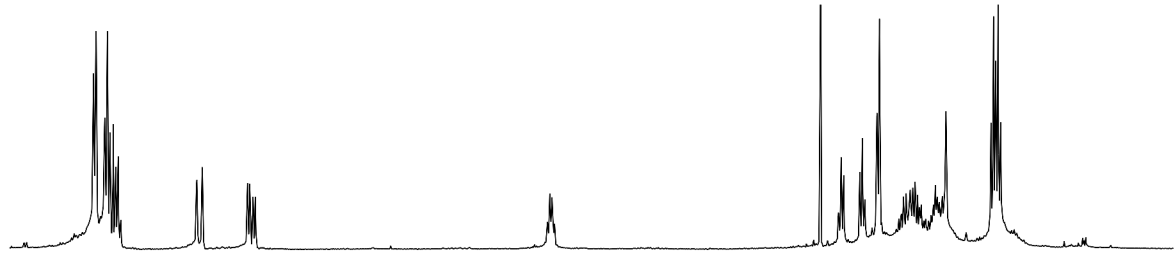
10b'



10b'







f2 (ppm)

f1 (ppm)