



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Máster en Técnicas Avanzadas en Química

**Síntesis de Tetrahidrofuranos y Tetrahidropiranos
funcionalizados por Ciclación de Hidroxivinilsilanos**

Autor: Marta Alonso Hernández

Tutor/es: Dra. Asunción Barbero y Dr. Alfonso González

CONTENIDO

RESUMEN	1
1. INTRODUCCIÓN.....	5
2. ANTECEDENTES	9
2.1. Obtención de vinilsilanos	11
2.1.1. Sililcupratos.....	11
2.1.1.1. Sililcupración de acetilenos.....	11
2.2. Síntesis de tetrahidrofuranos.....	12
2.2.1. Ciclaciones catalizadas por ácidos	13
2.3. Síntesis de tetrahidropiranos.....	14
2.3.1. Ciclaciones catalizadas por ácidos	14
3. PLAN DE TRABAJO	15
4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	19
4.1. Obtención de oxovinilsilanos	21
4.1.1. Sililcupración de fenilacetileno con $\text{PhMe}_2\text{SiCu}(\text{CN})\text{Li}$	21
4.1.2. Captura del cuprato intermedio 2 con diferentes carbonilos α,β -insaturados hasta oxovinilsilanos	22
4.2. Síntesis de tetrahidrofuranos a partir de oxovinilsilanos	24
4.2.1. Síntesis de 5-dimetilfenilsilil-pent-4-en-1-ol.....	24
4.2.2. Ciclación intramolecular de 5-dimetilfenilsilil-pent-4-en-1-ol.....	24
4.2.3. Propuesta mecanística	25
4.3. Síntesis de tetrahidropiranos a partir de vinilsilanos.....	26
4.3.1. Epoxidación de oxovinilsilanos.....	26
4.3.2. Síntesis de 6-dimetilfenilsilil-hex-5-en-1-ol.....	27
4.3.3. Ciclación intramolecular de 6-dimetilfenilsilil-hex-5-en-1-ol.....	29
4.3.4 Propuesta mecanística	30
5. CONCLUSIONES	33
6. MÉTODOS EXPERIMENTALES	37
6.1. Técnicas instrumentales.....	39
6.2. Técnicas cromatográficas.....	39
6.3. Disolventes y reactivos.....	39
6.4. Preparación de cloro(fenil)dimetilsilano.....	39
6.5. Sililcupración de fenilacetileno y reacción con electrófilos	40

6.5.1. Sililcupración de fenilacetileno con $\text{PhMe}_2\text{SiCu}(\text{CN})\text{Li}$. Preparación del intermedio de reacción 2	40
6.5.2. Reacción del intermedio 2 con electrófilos.....	40
6.6. Síntesis de tetrahidrofuranos a partir de oxovinilsilanos	43
6.6.1. Síntesis de 5-dimetilfenilsilil-pent-4-en-1-ol.....	43
6.6.2. Ciclación intramolecular de 5-dimetilfenilsilil-pent-4-en-1-ol catalizada por ácido	43
6.7. Síntesis de tetrahidropiranos a partir de oxovinilsilanos.....	45
6.7.1. Reacción de epoxidación de oxovinilsilanos	45
6.7.2. Síntesis de 6-dimetilfenilsilil-hex-5-en-1-ol.....	49
6.7.3. Ciclación intramolecular de 6-dimetilfenilsilil-hex-5-en-1-ol.....	49
7. CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA	55
8. BIBLIOGRAFÍA.....	77
9. ÍNDICE DE COMPUESTOS	83

RESUMEN

RESUMEN

La sililcupración de alquinos terminales resulta un método muy versátil para la introducción de grupos sililo en compuestos orgánicos permitiendo la obtención de vinilsilanos. De este modo la sililcupración de fenilacetileno con cupratos de orden bajo y captura posterior por compuestos carbonílicos α,β -insaturados resulta un método muy interesante para la síntesis de oxovinilsilanos, moléculas bifuncionales susceptibles de experimentar procesos de ciclación intramolecular para dar lugar a sistemas cíclicos de gran interés. Si se sustituye la naturaleza carbonílica por un grupo hidroxilo, los hidroxivinilsilanos generados serán de nuevo susceptibles de sufrir procesos de ciclación intramolecular en presencia de distintos catalizadores ácidos conduciendo a sistemas cíclicos oxigenados tetrahidrofuránicos. Si además alargamos la cadena hidrocarbonada mediante un proceso de epoxidación y posterior apertura, los hidroxivinilsilanos generados conducen a los correspondientes tetrahidropiranos en presencia de catalizadores ácidos.

ABSTRACT

The silylcupration of terminal alkynes is a route for the addition of silyl groups to organic compounds to get vinylsilanes. In this way, the silylcupration of phenylacetylene with low order cuprates followed by "*in situ*" reaction of the intermediate silylcuprate with α,β -unsaturated carbonyl compounds provides a very interesting route for the synthesis of oxovinylsilanes, bifunctional molecules susceptible to experiment intramolecular cyclization processes leading to cyclic systems. If the carbonyl group is substituted by a hydroxyl group, the generated hydroxivinilsilanes will be susceptible to undergo intramolecular cyclization processes in the presence of different acid catalysts leading to oxygenated tetrahydrofurans. Moreover, if we lengthen the hydrocarbonated chain by epoxidation followed by an opening reaction, the generated hydroxivinilsilanes will provide tetrahydropirans in the presence of acid catalysts.

1. INTRODUCCIÓN

El trabajo que he desarrollado en el Máster de Técnicas Avanzadas en Química es parte de un exhaustivo estudio sobre los procesos de silil- y estannilcupración de alenos y acetilenos, que se ha venido desarrollando en nuestro grupo de investigación desde hace tiempo.

El descubrimiento^{1,2} de que especies silil- y estannil-cobre eran capaces de adicionarse selectivamente a enlaces múltiples no activados (alenos y acetilenos) nos ha permitido desarrollar, a lo largo de estos años, nuevos métodos de síntesis de alil- y vinilsilanos o estannanos, diversamente funcionalizados de elevado interés sintético.^{3,4}

En el presente trabajo nos hemos centrado en la química de vinilsilanos y en sus diversas aplicaciones en la obtención de sistemas cíclicos oxigenados.

La química de los organosilícicos es muy amplia y, de hecho, son numerosas las monografías y revisiones que se han descrito sobre este tema desde la década de los ochenta.⁵ A continuación se describen algunas características de interés de estos compuestos, y el papel que desempeña el átomo de silicio en los procesos en los que interviene.

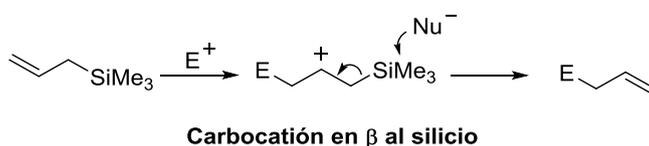
La característica principal del átomo de silicio es la presencia de orbitales "d" vacantes que puede poner en juego en reacciones muy diversas. Esta suele ser la causa de los efectos electrónicos "anómalos" observados. En concreto, los nucleófilos pueden interaccionar con estos orbitales d vacíos, lo cual afecta a la regioquímica de las reacciones en las que interviene el átomo de silicio.⁶

La intervención de los orbitales 3d permite la estabilización de carbaniones en α respecto al silicio, como es el caso de la adición conjugada de organometálicos a vinilsilanos⁷ (**esquema 1.1**).



Esquema 1.1

Más interés tiene el efecto estabilizante del silicio sobre las cargas positivas en posición β respecto del mismo. Este efecto tiene gran importancia en las reacciones de sustitución electrófila en las que intervienen alil-, vinil-, aril- o propargilsilanos, procesos que transcurren con una elevada o total regioselectividad^{3c} (**esquema 1.2**).



Esquema 1.2

Este aspecto de la reactividad resulta fundamental en nuestro caso, ya que buena parte de nuestro trabajo se apoya en estas propiedades.

Muchos Productos Naturales de elevado interés biológico se han preparado aprovechando el singular comportamiento químico de los compuestos organosilícicos.⁵ Entre los compuestos organosilícicos más conocidos están aquellos que presentan enlaces Si-Metal alcalino (Si-Li, Si-Na). En muchos aspectos los derivados de triorganosililmetálicos (R_3SiM , M=metal alcalino), se comportan como sus análogos organoalcalinos: son bases muy fuertes y excelentes nucleófilos.⁸ Frente a electrófilos estos sililaciones 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.⁹ Pueden ser considerados formalmente como sililaciones cuya reactividad, menor que la del correspondiente silillitiado, permite reacciones más selectivas. La reactividad de los sililcupratos frente a compuestos con enlaces múltiples C-C no activados (alenos y acetilenos) conduce a alil- o vinilsilanos que son, sin duda, los derivados más útiles y ampliamente utilizados en síntesis^{5q}, razón por la que han sido objeto de estudio desde hace años en nuestro grupo de investigación.

En concreto, la elevada capacidad que poseen estas unidades para dar lugar a reacciones de S_E intramolecular nos ha abierto un interesante campo de aplicación en el diseño de nuevas vías de construcción de sistemas cíclicos con un elevado grado de estereocontrol.

El objetivo de este trabajo es continuar con los estudios ya realizados en nuestro grupo de investigación y sintetizar nuevos compuestos cíclicos oxigenados a partir de vinilsilanos empleando la metodología ya estudiada¹⁰.

Antes de abordar la discusión de los resultados obtenidos, nos parece conveniente hacer una revisión general de las reacciones más significativas de la química del silicio, así como de la síntesis de sistemas tetrahydrofuránicos y tetrahydropiránicos relacionados con nuestro trabajo.

2. ANTECEDENTES

En este capítulo se recogen los principales resultados obtenidos en nuestro grupo y en otros grupos de investigación sobre aspectos en los que se ha fundamentado el presente trabajo. Se trata de una breve revisión bibliográfica sobre vinilsilanos, así como de los resultados más recientes relacionados con la síntesis de sistemas oxigenados de cinco y seis eslabones.

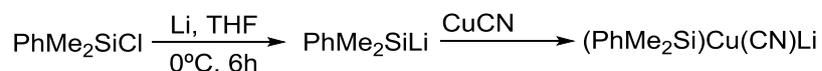
2.1. Obtención de vinilsilanos

Los alil- y vinilsilanos son reactivos organosilícicos muy útiles en Síntesis Orgánica, siendo ampliamente utilizados en reacciones de adición, eliminación y ciclación altamente selectivas. Se han descrito diversos métodos de síntesis de alil- y vinilsilanos¹¹. La utilización de sililcupratos,¹² resulta ser uno de los procedimientos más versátiles para introducir restos sililados en compuestos orgánicos, y por lo tanto para la síntesis de vinilsilanos.

2.1.1. Sililcupratos

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

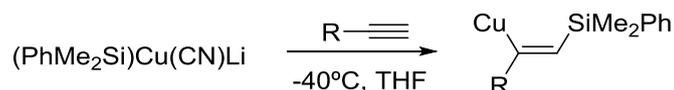
Los sililcupratos se obtienen por reacción del correspondiente silillitiado y una sal cuprosa, como CuI, CuBr·SMe₃ o CuCN en tetrahidrofurano.¹³ El sililcuprato más utilizado, debido a su fácil preparación, es el **bis(fenildimetilsilil)cuprato de litio** que fue sintetizado por primera vez por Fleming y col.^{14,15} (**esquema 2.1**)



Esquema 2.1

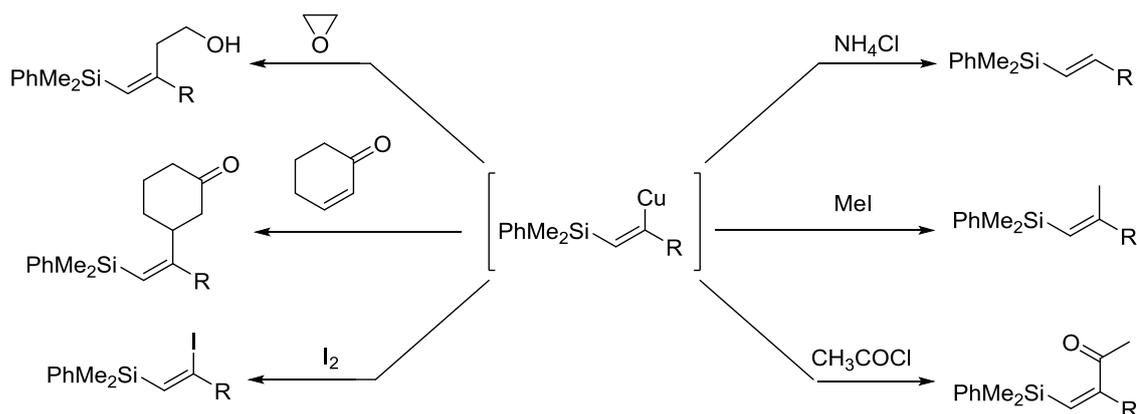
2.1.1.1. Sililcupración de acetilenos

La sililcupración de acetilenos fue descrita inicialmente por Fleming y col. Es un proceso de metalocupración *sin*-estereoespecífico¹⁶ que transcurre a través de una especie vinilcuprato intermedia, la cual reacciona con electrófilos muy diversos para dar vinilsilanos diversamente funcionalizados. Cuando la reacción se lleva a cabo con bis(fenildimetilsilil)cuprato de litio y acetilenos monosustituídos se produce la adición selectiva del silicio al carbono terminal del alquino (**esquema 2.2**).



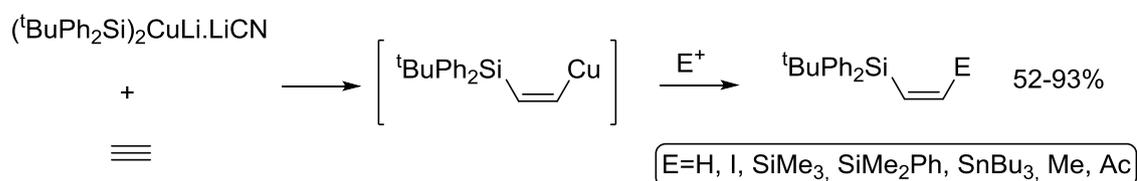
Esquema 2.2

La captura de la especie intermedia con diferentes electrófilos permite la síntesis de una gran variedad de vinilsilanos de muy variada funcionalización (**esquema 2.3**).



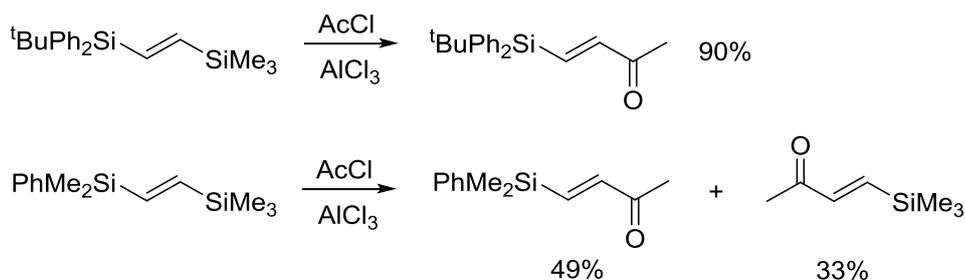
Esquema 2.3

Hace algunos años en nuestro laboratorio, se llevaron a cabo estudios de sililcupración de acetilenos utilizando el grupo *ter*-butildifenilsililo,¹⁷ con el objetivo de comprobar la reproducibilidad de la reacción con este voluminoso grupo, y preparar sintones con dos grupos sililo diferentes (**esquema 2.4**).



Esquema 2.4

Además se estudió la reactividad de divinilsilanos que portaban grupos *t*BuPh₂Si, PhMe₂Si y/o Me₃Si, frente a cloruros de acilo, observándose que la reactividad de los grupos PhMe₂Si y Me₃Si es análoga, mientras que el grupo *t*BuPh₂Si resulta ser menos reactivo (**esquema 2.5**).



Esquema 2.5

2.2. Síntesis de tetrahidrofuranos

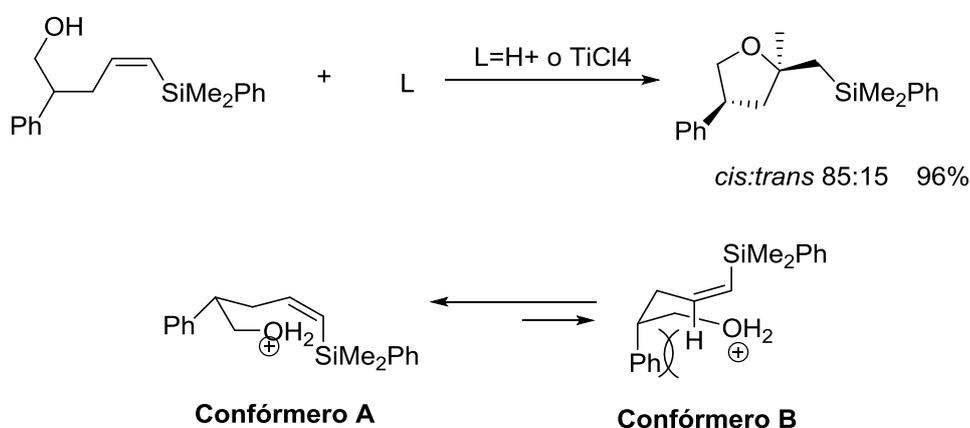
La obtención de estructuras heterocíclicas oxigenadas de 5 y 6 eslabones ha despertado gran interés sintético en los últimos años, por ser estructuras presentes en una amplia variedad de productos naturales, antibióticos, macrólidas, etc. con actividad antitumoral, antimicrobiana, antimalárica, pesticida e inmuodepresiva.¹⁸

Aunque se han desarrollado una amplia variedad de rutas sintéticas para la obtención de este tipo de estructuras, nos centraremos en aquella que parte de hidroxialquenos y emplea ácidos como catalizadores para la ciclación.

2.2.1. Ciclaciones catalizadas por ácidos

Las reacciones de ciclación de 4- o 5- alquenil alcoholes proporcionan una de las rutas más directas para la síntesis de sistemas heterocíclicos oxigenados (de cinco y seis eslabones). Se trata de reacciones promovidas por un ácido, ya sea de Bronsted o de Lewis. Sin embargo esta metodología es de aplicación limitada.

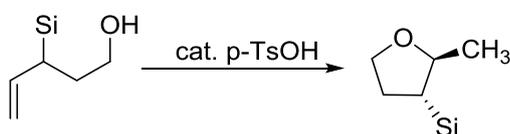
Hosomi¹⁹ sintetiza tetrahidrofuranos 2,4-*cis*-disustituídos por reacción de γ -hidroxivinilsilanos con TsOH o cantidades catalíticas de TiCl_4 . Dado que el grupo sililo estabiliza carbocationes en β , la reactividad de los vinilsilanos con electrófilos puede ser explicada a través del efecto β . La reacción se produce en tres etapas: 1^o Protonación o activación con un ácido de Lewis y formación del catión oxonio; 2^o Migración diastereoselectiva del protón carbono que soporta el grupo sililo y formación del catión β -sililado; y 3^o, *Sin*-adición del grupo hidroxilo, respecto del protón, al carbocatión intermedio (**esquema 2.6**).



Esquema 2.6

La estereoselectividad de la reacción se puede explicar teniendo en cuenta la mayor estabilidad del **confórmero A** respecto del **confórmero B** en la etapa de protonación.

De modo similar, Akiyama²⁰ lleva a cabo la síntesis estereoselectiva de sistemas tetrahidrofuránicos mediante reacción de hidroxialquenos sililados con TsOH. De nuevo la reacción transcurre a través de un carbocatión intermedio β -sililado estabilizado por el silicio (**esquema 2.7**).



Esquema 2.7

2.3. Síntesis de tetrahidropiranos

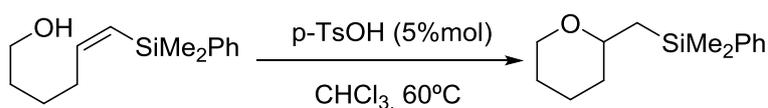
Los sistemas heterocíclicos oxigenados de seis eslabones están presentes en una gran variedad de productos naturales tales como la leucascandrolina A,²¹ el forboxazol A y B,^{22,23} la palitoxina y la maitotoxina.²⁴ Muchos de ellos aislados de algas y esponjas marinas, que poseen un elevado interés, ya que su elevada actividad citotóxica hace de algunos de ellos potentes agentes antitumorales. Pueden ser sintetizados por expansión de anillos de cinco eslabones (oxidación de Bayer-Villiger de ciclopentanonas²⁵), por procesos de cicloadición (reacciones hetero Diels-Alder^{21c,26b}) o por ciclación intramolecular,²⁶ como la lactonización de δ -hidroxiácidos o la conversión termodinámica de δ -hidroxialdehídos (reacciones de C-Glicoxidación^{21a,23a}). Existen además otros métodos basados en ciclaciones partiendo de precursores oxigenados que dan lugar a estructuras piránicas de forma directa y eficiente.

Como en el caso de los derivados tetrahidrofuránicos, en este apartado nos centraremos en la síntesis de sistemas tetrahidropiránicos usando **hidroxialquenos** como sustratos de partida y empleando ácidos como catalizadores.

2.3.1. Ciclaciones catalizadas por ácidos

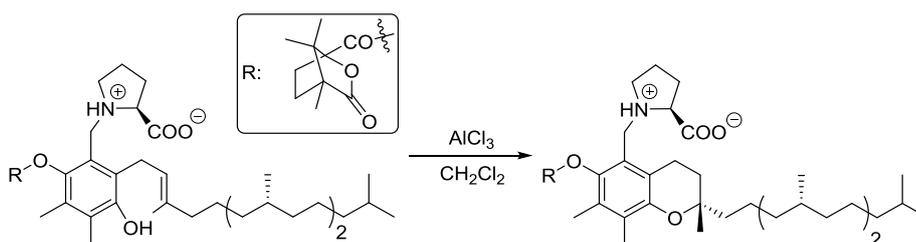
Como se comentó en el apartado 2.2.1, las reacciones de ciclación de 4- o 5- alqueniil alcoholes proporcionan una de las rutas más directas para la síntesis de sistemas heterocíclicos oxigenados (de cinco y seis eslabones). Son reacciones promovidas por un ácido, ya sea de Bronsted o de Lewis.

Las ciclaciones en medio ácido de hidroxialquenos están promovidas por cantidades catalíticas o estequiométricas de ácidos de Bronsted. Aunque los aspectos mecanísticos son bastante especulativos, la regioselectividad de estas reacciones suele estar controlada por la regla de Markovnikov y la mayoría de ellas utiliza ácidos fuertes en gran cantidad²⁸. No obstante, también se pueden llevar a cabo en condiciones catalíticas, como en el ejemplo del **esquema 2.8**.²⁹



Esquema 2.8

En algunos casos también se utilizan ácidos de Lewis, los cuales se coordinan con el grupo hidroxilo y aumentan la acidez del proton³⁰. Esta estrategia ha sido utilizada por Woggon y col. En la síntesis biomimética de α -tocoferol (**esquema 2.9**).^{30c}



Esquema 2.9

3. PLAN DE TRABAJO

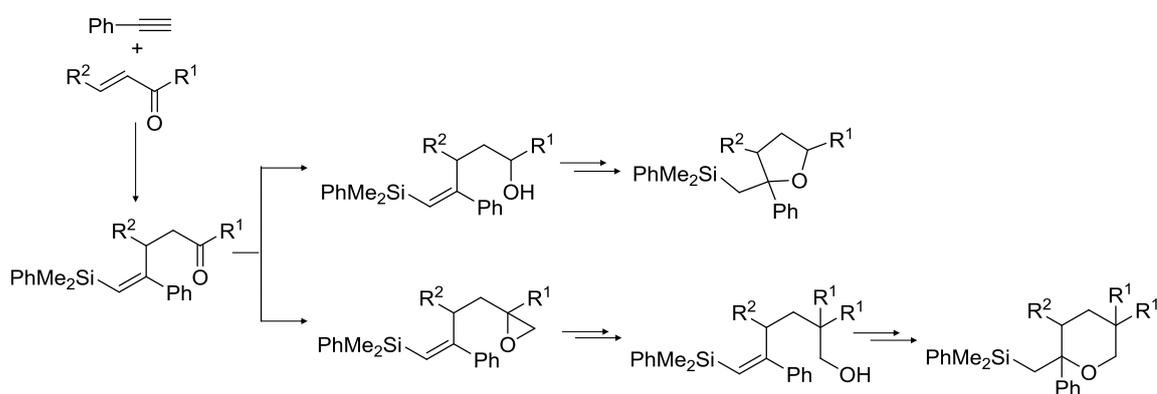
Como ya se puso de manifiesto en la introducción, el objetivo del presente trabajo es continuar con los estudios realizados en nuestro grupo de investigación, sintetizando compuestos cíclicos oxigenados, no estudiados hasta el momento, a partir de vinilsilanos.

La reacción de sililcupración de acetilenos con $\text{PhMe}_2\text{SiCu}(\text{CN})\text{Li}$ en presencia de electrófilos sencillos da lugar a vinilsilanos intermedios de elevado interés sintético. Teniendo en cuenta el potencial de estos vinilsilanos como intermedios en la construcción de sistemas carbocíclicos de diverso tamaño, decidimos hacer extensible esta metodología con el fin de abordar la síntesis de sistemas heterocíclicos oxigenados de 5 y 6 eslabones.

Nos propusimos variar la naturaleza de la unidad electrofílica (carbonilo) a nucleofílica (hidroxilo) y estudiar los procesos de ciclación correspondientes. En base a los objetivos propuestos, es posible dividir el trabajo en dos partes bien diferenciadas:

1. Conversión de la unidad carbonílica en hidroxílica y estudio de los procesos de ciclación intramolecular de los correspondientes hidroxivinilsilanos.
2. Ampliación de la cadena carbonada en un eslabón mediante la transformación de la unidad carbonílica en su homóloga epoxídica, apertura de ésta y estudio de los procesos de ciclación intramolecular a los que pudiera dar lugar.

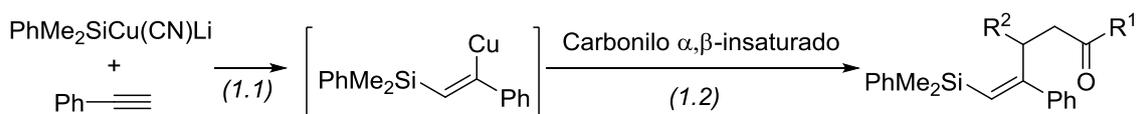
Para alcanzar nuestro objetivo se ha diseñado un plan de trabajo cuyas etapas se resumen en el **esquema 3.1**.



Esquema 3.1

Se plantearon las siguientes etapas:

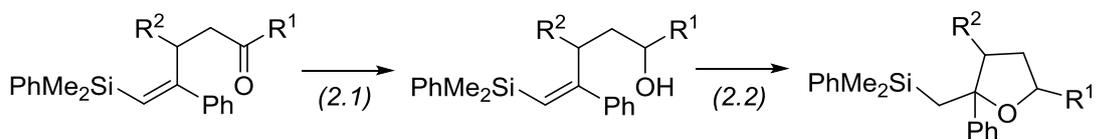
1. Síntesis de oxovinilsilanos (**esquema 3.2**)
 - 1.1. Sililcupración de fenilacetileno
 - 1.2. Captura del cuprato intermedio con diferentes carbonilos α,β -insaturados hasta oxovinilsilanos



Esquema 3.2

2. Síntesis de tetrahidrofuranos (**esquema 3.3**)

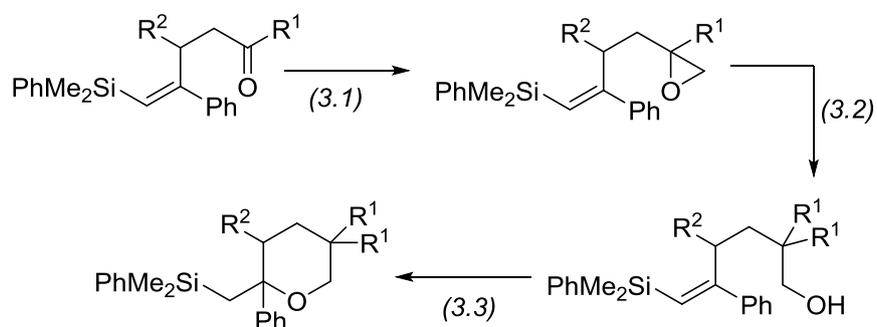
- 2.1. Reducción de oxovinilsilanos a hidroxivinilsilanos
- 2.2. Ciclación de hidroxivinilsilanos a tetrahidrofuranos



Esquema 3.3

3. Síntesis de tetrahidropiranos (**esquema 3.4**)

- 3.1. Epoxidación de oxovinilsilanos
- 3.2. Apertura de los epóxidos con trialquilaluminio
- 3.3. Ciclación de hidroxivinilsilanos a tetrahidrofuranos



Esquema 3.4

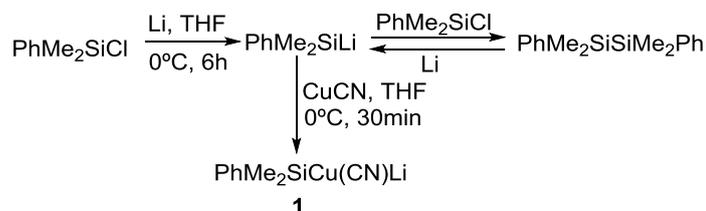
4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1. Obtención de oxovinilsilanos

4.1.1. Sililcupración de fenilacetileno con $\text{PhMe}_2\text{SiCu}(\text{CN})\text{Li}$

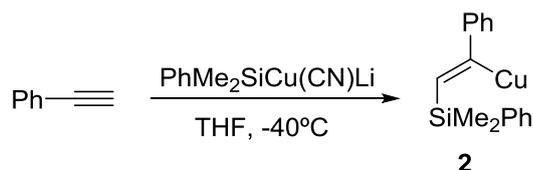
El cianosililcuprato empleado en los procesos de sililcupración llevados a cabo en este proyecto, $\text{PhMe}_2\text{SiCu}(\text{CN})\text{Li}$, se obtiene fácilmente mediante reacción equimolar del litiado correspondiente con cianuro cuproso, de acuerdo al procedimiento que se describe a continuación.

El fenildimetilsilillitio se prepara,^{31a} según el procedimiento habitual, por reacción de clorosilano en disolución 1M en THF, con litio metálico en exceso (relación 1:6). Es necesario mantener la agitación de la mezcla a 0°C durante un tiempo mínimo de seis horas para que el proceso transcurra cuantitativamente. Esto es debido a la formación de disilano en el medio, que reacciona con el exceso de litio generando el silillitio deseado. La posterior reacción equimolar de $\text{PhMe}_2\text{SiLi}^*$ con cianuro cuproso genera el sililcuprato **1**, que se utiliza *in situ*. (esquema 4.1).



Esquema 4.1

La sililcupración de fenilacetileno tiene lugar a -40°C durante aproximadamente una hora. El proceso de *sin*-adición proporciona una especie intermedia vinilsilano-vinilcobre **2** (esquema 4.2)



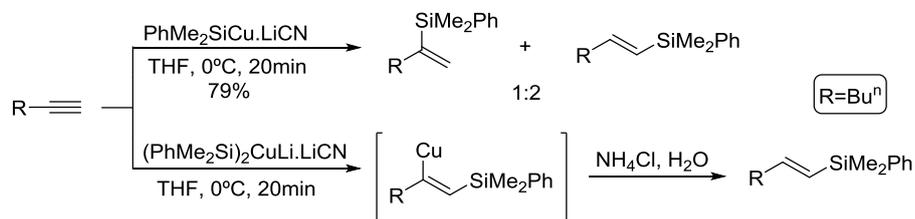
Esquema 4.2

Estructura del cuprato y propuesta mecanística

En la sililcupración de acetilenos, la adición del intermedio conduce a vinilsilanos tal y como se expuso en los antecedentes bibliográficos.

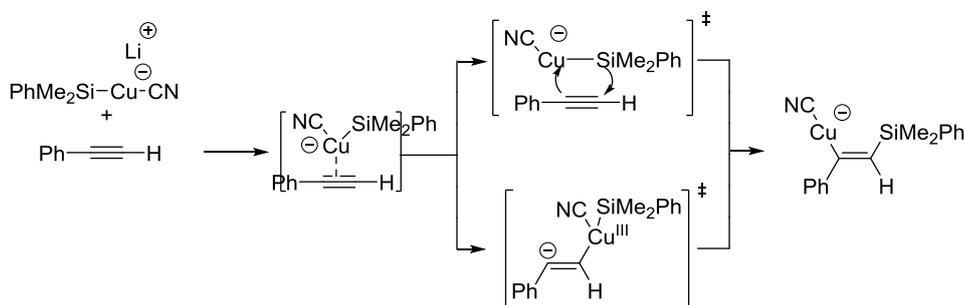
* La valoración de PhMe_2SiLi se puede efectuar de acuerdo con el procedimiento descrito por Fleming

Se trata de un proceso de *sin*-adición. Este tipo de procesos de adición de reactivos sililcobre a alquinos terminales ha sido estudiado ampliamente por Fleming y col.³¹ para cupratos de distinto orden. La regioselectividad del proceso depende de la estructura del reactivo de cobre, tal y como se muestra en el **esquema 4.3**.



Esquema 4.3

El proceso de *sin*-adición puede explicarse a través de dos esquemas mecanísticos basados en los estudios desarrollados por Nakamura³² y Morokuma³³. En nuestro caso, la sililcupración de fenilacetileno con $\text{PhMe}_2\text{SiCu}(\text{CN})\text{Li}$, daría lugar inicialmente a un complejo π que puede evolucionar mediante dos vías. En la primera se produce la adición al fenilacetileno a través de un intermedio de cuatro centros en el que el estado de oxidación del cobre es Cu(I). En la segunda, es el cobre el que cede electrones al acetileno en un proceso de electrodonación $d-\pi^*$ que conduce a un estado de transición donde el cobre tiene un estado de oxidación Cu(III). Finalmente evoluciona al producto de reacción con migración del átomo de cobre (**esquema 4.4**)



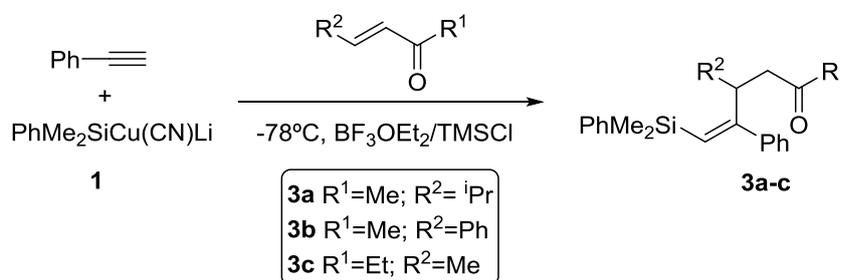
Esquema 4.4

4.1.2. Captura del cuprato intermedio 2 con diferentes carbonilos α,β -insaturados hasta oxovinilsilanos

El intermedio **2** se muestra reactivo frente a una amplia variedad de electrófilos. De todos ellos, los derivados carbonílicos α,β -insaturados han sido objeto de una especial atención, debido a la utilidad de los vinilsilanos resultantes en múltiples aplicaciones sintéticas. La adición de la enona se efectúa a -78°C , dejando subir la temperatura hasta 0°C antes de la hidrólisis. De esta manera se obtienen los vinilsilanos esperados resultantes de la adición conjugada.

Como ya se comprobó anteriormente en nuestro grupo de trabajo¹⁰, los mejores resultados se obtienen al emplear TMSCl como activante en el caso de aldehídos y cetonas vinílicas α,β -insaturadas (no sustituidas en β) y $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ en el resto de los derivados carbonílicos, como es nuestro caso (**tabla 4.1**). La utilización de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ como activante, se fundamenta en los trabajos de Yamamoto^{34a,d} y Lipshutz^{34b,c} sobre activación de cupratos con ácidos de Lewis. Según los cuales, la adición de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ a un cuprato de litio conlleva la formación de una nueva especie, $\text{RCu}\cdot\text{BF}_3$, de reactividad superior a la del cuprato de partida y selectividad más elevada. Aunque dichas especies no han sido bien definidas, y su composición y estructura no están perfectamente establecidas, desde un punto de vista sintético resultan de gran utilidad en el caso de adiciones conjugadas.

La mezcla de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ y del cuprato de partida se lleva a cabo a -78°C , previa a la adición de la enona. En estas condiciones, las cetonas α,β -insaturadas reaccionan con **2** proporcionando los correspondientes oxovinilsilanos **3** (**esquema 4.5**)



Esquema 4.5

Tabla 4.1. Reacción del intermedio **2** con cetonas α,β -insaturadas

Compuesto carbonílico	Activante	Oxovinilsilano	Rendimiento (%)
	$\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$	 3a	87%
	$\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$	 3b	90%
	$\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$	 3c	-

4.2. Síntesis de tetrahidrofuranos a partir de oxovinilsilanos

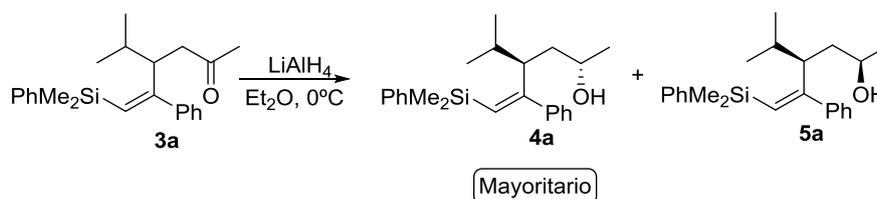
Como ya se comentó anteriormente, los vinilsilanos resultan intermedios sintéticos muy versátiles capaces de experimentar un gran número de transformaciones químicas.

4.2.1. Síntesis de 5-dimetilfenilsilil-pent-4-en-1-ol

La reducción de grupos carbonilo es una reacción ampliamente conocida y con muchas variantes posibles. De entre todas las opciones, se ha escogido la reducción con LiAlH_4 por ser con la que se obtenían mayores rendimientos en experiencias anteriores. Presenta el inconveniente de no ser estereoselectiva, por lo que los diastereoisómeros **4/5** se obtienen en la misma proporción (**esquema 4.6**).

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

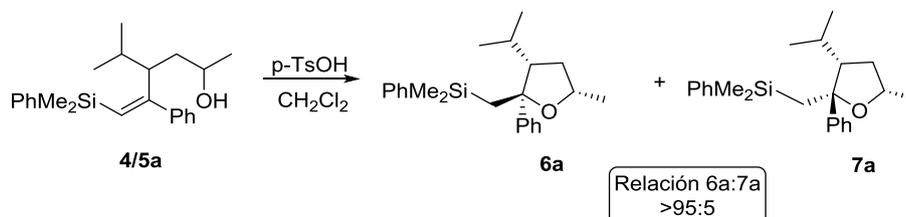
La reducción del oxovinilsilano **3a** con LiAlH_4 proporciona el hidroxivinilsilano 5-dimetilfenilsilil-pent-4-en-1-ol mostrado en el **esquema 4.6**. La reacción tiene lugar a 0°C de forma rápida.



Esquema 4.6

4.2.2. Ciclación intramolecular de 5-dimetilfenilsilil-pent-4-en-1-ol

El derivado hidroxílico resultante de la reducción del oxovinilsilano **3a** con LiAlH_4 , proporciona un acceso directo y estereocontrolado a sistemas oxigenados ciclofuncionalizados. Se llevó a cabo la ciclación ácido-catalizada empleando el ácido *para*-toluensulfónico como catalizador, obteniéndose el tetrahidrofurano mostrado en el **esquema 4.7**.



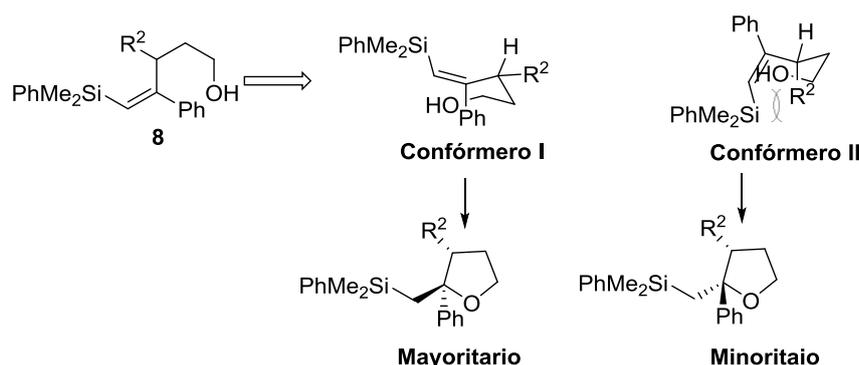
Esquema 4.7

En trabajos anteriores^{10a} de nuestro grupo de investigación, se realizó el estudio de la influencia que los distintos sustituyentes del sustrato inicial ejercen en la estereoselectividad del proceso, llegando a la conclusión de que la ciclación es estereoselectiva, conduciendo mayoritariamente al estereoisómero de geometría 2,3-*trans*.

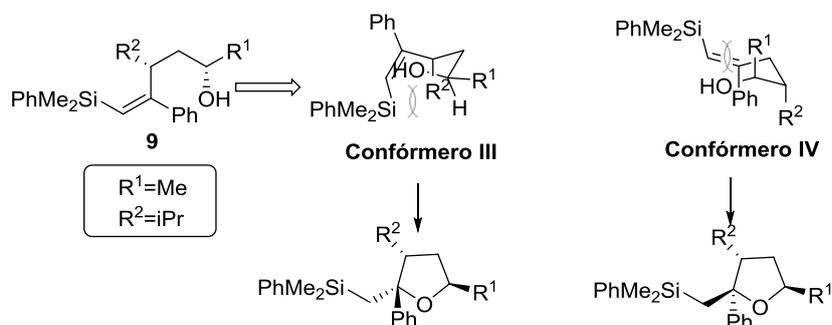
4.2.3. Propuesta mecanística

La propuesta mecanística establecida por Hosomi y col.,¹⁹ daría lugar a la formación de un intermedio oxonio susceptible de sufrir transferencia de un protón al doble enlace para conducir a la formación de un carbocatión en β estabilizado por el silicio. La *sin*-adicción final del grupo hidroxilo conduciría, como es de esperar, a los tetrahidrofuranos sililados.

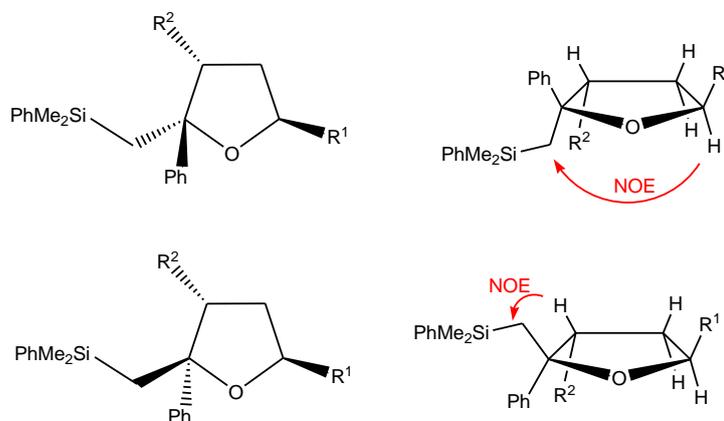
De este modo, y teniendo en cuenta los resultados experimentales obtenidos en trabajos anteriores en nuestro grupo de investigación^{10a}, es posible establecer de nuevo dos estados de transición tipo silla (**confórmers I y II**) que explicarían la diastereoselectividad observada en los procesos de ciclación de los hidroxivinilsilanos **8**. El gran impedimento estérico entre los grupos R^2 y SiR_3 en orientación 1,3-pseudoaxial en el **confórmero II** explicaría que el proceso de ciclación tenga lugar de forma casi exclusiva a través del **confórmero I** conduciendo a los tetrahidrofuranos 2,3-*trans* disustituidos descritos (**esquema 4.8**)



Por otro lado, en los hidroxivinilsilanos **9** (como es el caso que nos ocupa), la diferencia energética entre los **confórmers III y IV** no es tan extrema como en el caso anterior (**esquema 4.9**). Por lo tanto, que la ciclación ocurra a través de uno u otro confórmero dependerá de cómo de fuerte sea la interacción repulsiva indicada.

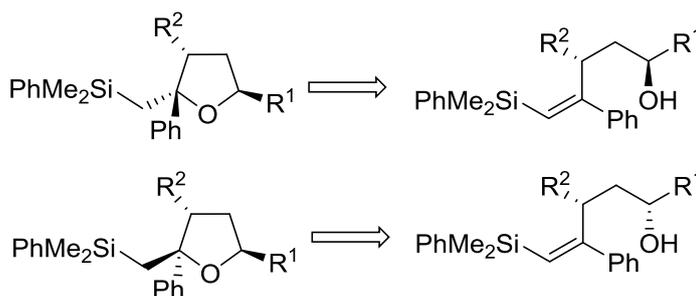


La configuración relativa de los tetrahidrofuranos se ha establecido por experimentos de resonancia NOE. En el **esquema 4.10** se indican algunas de las interacciones más significativas en cada uno de los isómeros.



Esquema 4.10

A partir de la estereoquímica establecida en cada tetrahidrofurano, se ha asignado retroactivamente la correspondiente a su hidroxivinilsilano precursor (**esquema 4.11**).



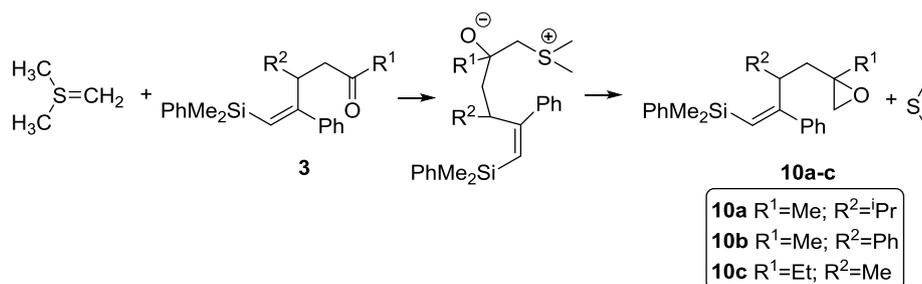
Esquema 4.11

4.3. Síntesis de tetrahidropiranos a partir de vinilsilanos

Para la síntesis de sistemas cíclicos oxigenados de seis eslabones, nos propusimos transformar la unidad carbonílica en su homóloga epoxídica con el fin de aumentar la cadena hidrocarbonada en un eslabón.

4.3.1. Epoxidación de oxovinilsilanos

Para epoxidar el grupo carbonilo de los oxovinilsilanos, con idea de aumentar en una unidad la estructura carbonada, empleamos el método de Corey. Para ello, tratamos yoduro de trimetil sulfonio con BuLi a 0°C para a continuación adicionar el oxovinilsilano y dejar que la reacción transcurra durante 30 minutos a 0°C y durante 1 hora más a temperatura ambiente, en ambos casos con agitación. (**esquema 4.12**)



Estas condiciones son aplicables a todos los oxovinilsilanos obtenidos en las reacciones anteriores (**tabla 4.2**).

Tabla 4.2. Reacción de epoxidación de los fenildimetiloxalilsilanos

Sustrato	Epoxivinilsilano	Rendimiento (%)
 3a	 10a	51%
 3b	 10b	59%
 3c	 10c	39%

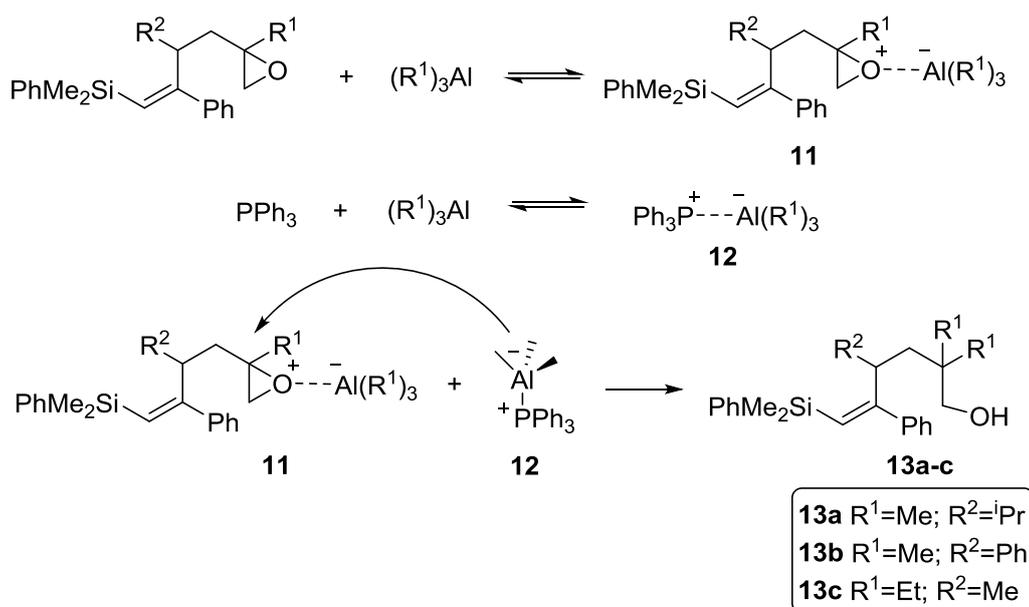
4.3.2. Síntesis de 6-dimetilfenilsilil-hex-5-en-1-ol

Esta etapa resulta ser una de las más decisivas en la síntesis de nuestros sistemas tetrahidropiránicos, ya que es necesario que la apertura de nuestros epóxidos ocurra con ataque nucleofílico sobre el carbono más sustituido, con el fin de obtener los hidroxialquenos δ -sililados objeto de estudio.

Los procesos de apertura de epóxidos transcurren habitualmente mediante procesos S_N2 , con ataque del nucleófilo a la posición menos impedida del epóxido. Sin embargo, con algunos hidruros electrofílicos, tales como BH_3 , AlH_3 , DIBAL, etc., se ha observado apertura inversa dando lugar a mezclas donde el alcohol menos sustituido se obtiene como producto mayoritario.³⁵

En trabajos anteriores,^{10a} se realizaron diversos ensayos empleando diferentes reactivos fuente de hidruros (BH_3CN^-/BF_3 , $i-Bu_3Al$, derivados de aluminio), llegando a la conclusión de que los mejores resultados se obtenían con los derivados de aluminio.

Los compuestos de trialquilaluminio normalmente no alquilan epóxidos,³⁶ a menos que estén coordinados a un sustrato antes de la reacción.^{37,38} Una revisión llevada a cabo por Schneider,³⁹ muestra que la adición de cantidades catalíticas de una base de Lewis (PPh₃) activa el proceso, favoreciendo notablemente la apertura del epóxido. Son necesarios dos equivalentes de trialquilaluminio: uno de ellos para activar el epóxido y formar el complejo de trialquilaluminio-epóxido **11**, y otro para coordinarse a la base y formar el complejo trialquilaluminio-base de Lewis **12** responsable de la transferencia de los grupos alquilo, tal y como se muestra en el **esquema 4.13**.

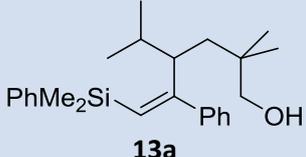
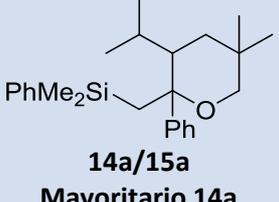
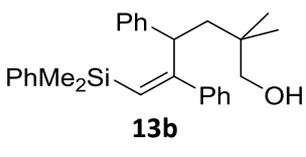
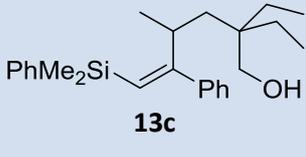


Esquema 4.13

El motivo de emplear un derivado de aluminio Al(R¹)₃, es no generar otro carbono quiral y hacer el estudio de estos compuestos más simple al reducir el número de diastereoisómeros.

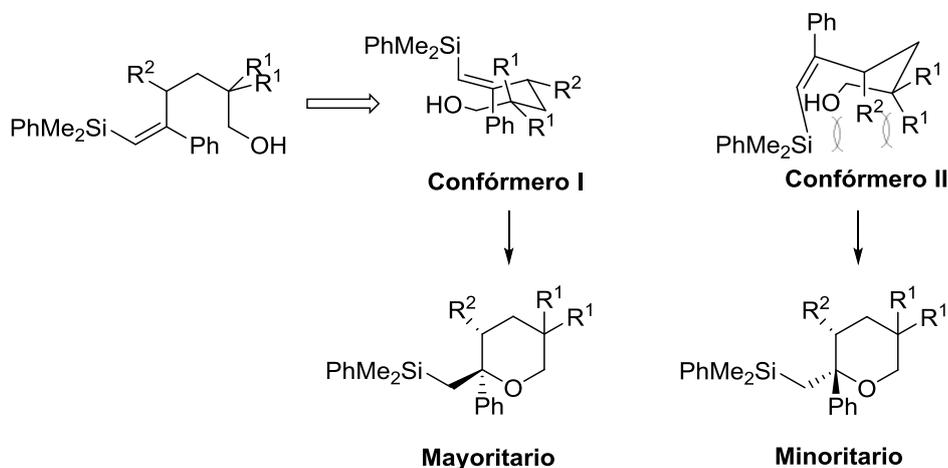
La reacción transcurre limpia y rápidamente en apenas 45 minutos, ya que los enlaces que unen ligandos carbonados están probablemente debilitados debido a la electrodación procedente de la base de Lewis y la electrodeficiencia del átomo de aluminio. Los alcoholes resultantes de la apertura de nuestros epoxisilanos se muestran en la **tabla 4.3**.

Tabla 4.4. Reacción de ciclación de hidroxivinilsilanos

Sustrato	Tetrahidropirano	Rendimiento (%)
 <p>13a</p>	 <p>14a/15a Mayoritario 14a</p>	84%
 <p>13b</p>	 <p>14b/15b Mayoritario 14b</p>	42%
 <p>13c</p>	 <p>14c/15c Mayoritario 14c</p>	77%

4.3.4 Propuesta mecanística

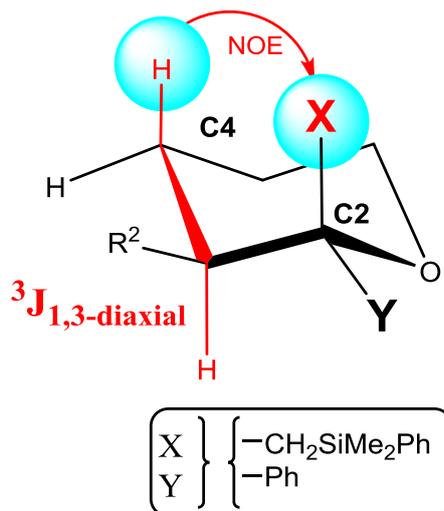
Siguiendo la propuesta mecanística propuesta por Hosomi y col.,¹⁹ ya descrita en el apartado 4.2.3, la reacción ocurriría con captura de hidrógeno ácido por parte del grupo hidroxilo dando lugar al intermedio oxonio que por transferencia de un protón conduciría al carbocatión estabilizado en β por el silicio. De nuevo el proceso de *sin*-adición final por parte del grupo hidroxilo conduce a los tetrahidropiranos sililados. Como en los casos anteriores es posible plantear dos estados de transición tipo silla (**confórmers I y II**), tal y como se muestra en el **esquema 4.15**. El elevado impedimento estérico entre el grupo SiR_3 , R^2 y R^1 , en posiciones 1,3-pseudoaxiales, en el **confórmero II**, determina que el proceso ocurra de forma mucho más rápida y casi exclusiva a través del **confórmero I**, conduciendo preferentemente a los tetrahidropiranos de estequiometría *trans*.



Esquema 4.15

El efecto director del silicio en estos procesos, debido a la gran estabilidad de los carbocationes en β al silicio, determina que las ciclaciones sean totalmente regioselectivas. La estereoselectividad de las mismas depende de distintos factores, tales como la posición y volumen de los sustituyentes o la naturaleza vinílica del silano, entre otros.

Para establecer la configuración de los tetrahidropiranos se ha tenido en cuenta la constante de acoplamiento 1,3-diaxial (${}^3J_{1,3\text{-diaxial}} \gg {}^3J_{1,3\text{-ecuatorial}}$) y experimentos NOE. El hidrógeno H-C4 axial, dará NOE positivo con el sustituyente axial en C2. En definitiva, el sustituyente axial-C2 será *cis* respecto a R².



Esquema 4.16

5. CONCLUSIONES

De los resultados expuestos en el apartado anterior se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- El proceso de adición de $\text{PhMe}_2\text{SiCu}(\text{CN})\text{Li}$ a fenilacetileno es totalmente regioespecífico a -40°C . Transcurre a través de especies vinilsilano-vinilcuprato intermedias reactivas frente a una gran variedad de compuestos carbonílicos α,β -insaturados. En todos los casos se obtienen los productos sililados de adición de Michael.
- Los hidroxivinilsilanos 5-dimetilfenilsilil-pent-4-en-1-ol, obtenidos por métodos de reducción convencionales, experimentan fácilmente procesos de ciclación ácido catalizadas. La estereoselectividad del proceso varía en función del patrón de sustitución, el volumen de los sustituyentes y la naturaleza vinílica del silano.
- La ciclación de estos hidroxivinilsilanos es completamente estereoselectiva obteniéndose un único tetrahidrofurano de estequiometría *2,3-trans*
- El tratamiento de los oxovinilsilanos con iluros de azufre mediante el método de Corey nos permite aumentar la cadena carbonada de los mismos obteniendo los correspondientes epoxivinilsilanos.
- El aumento de la cadena carbonada se ha conseguido de forma efectiva mediante un proceso en dos etapas, que son: esoxidación del compuesto carbonílico seguida de reacción de alquilación con Me_3Al o Et_3Al de los epoxivinilsilanos correspondientes.
- Los hidroxivinilsilanos 6-dimetilfenilsilil-hex-5-en-1-ol, experimentan de nuevo ciclaciones intramoleculares conduciendo a sistemas tetrahidropiránicos. De nuevo la reacción es estereoselectiva, conduciendo preferentemente a tetrahidropiranos de estequiometría *2,3-trans*.

6. MÉTODOS EXPERIMENTALES

6.1. Técnicas instrumentales

Los espectros de RMN se han realizado en un espectrofotómetro que opera a 400MHz para ^1H y a 100MHz para ^{13}C .

Los espectros de Masas han sido realizados en su mayoría en un apartado combinado Hewlett-Packard GC (5890)-MS (5988A) utilizando técnicas de impacto electrónico e ionización química.

6.2. Técnicas cromatográficas

Cromatografía en columna

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

Cromatografía en capa fina

Se ha llevado a cabo sobre placas de vidrio con una capa de 0.25mm de espesor de gel de sílice 60 (230-400 mesh ASTM). El revelado de las placas se realizó empleando anisaldehído.

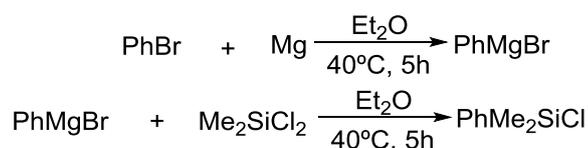
6.3. Disolventes y reactivos

El tetrahidrofurano se secó usando tamices moleculares. El cloruro de metileno, se secó por destilación desde CaH_2 o P_2O_5 , bajo atmósfera de nitrógeno.

El CuCN se secó a vacío con pistola de calor justo antes de ser utilizado.

6.4. Preparación de cloro(fenil)dimetilsilano

En un matraz de tres bocas equipado con agitador mecánico, refrigerante de bolas y embudo de adición, se depositan 12.6 g de magnesio (0.512 mol), previamente secado a vacío, que se cubren con éter seco (50mL). Sobre la mezcla agitada se añaden un cristal de yodo y 3mL de bromobenceno, y se espera a que la reacción se inicie (el color de la disolución pasa de pardo a lechoso). Una vez iniciado el proceso, se adiciona el resto de bromobenceno (47mL) diluido en éter seco (270mL), gota a gota, pero lo suficientemente deprisa para que haya buen reflujo. Finalizada la adición de bromobenceno, se calienta a reflujo durante 3 horas. Después se introduce el matraz en un baño de hielo y se añade rápidamente una disolución de 70mL (0.577 mol) de Me_2SiCl_2 en 140mL de éter, agitando vigorosamente a 0°C durante unos minutos y a temperatura ambiente durante las 12 horas siguientes.



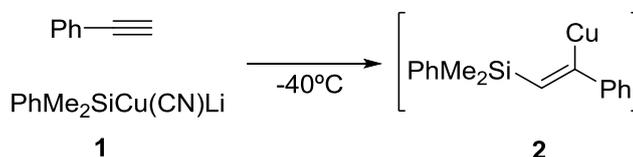
Esquema 6.1

A continuación se filtran las sales de magnesio que se han ido depositando en el transcurso de la reacción, se lava con hexano seco, y se concentra el filtrado a rotavapor. El residuo se destila a $\sim 90^{\circ}\text{C}/8$ mmHg en columna de relleno, recogiendo tres fracciones. En la primera fracción (1mL) se recoge Ph-Ph como subproducto de la reacción (aunque no siempre se forma); en la segunda fracción (60-65mL) se identifica PhMe_2SiCl y en ocasiones PhMe_2SiBr en proporción molar 8:1 aproximadamente; en la tercera fracción (15-20mL) la proporción entre PhMe_2SiCl y PhMe_2SiBr es de 3:1. El rendimiento total del proceso es del 75-80%.

6.5. Sililcupración de fenilacetileno y reacción con electrófilos

6.5.1. Sililcupración de fenilacetileno con $\text{PhMe}_2\text{SiCu}(\text{CN})\text{Li}$. Preparación del intermedio de reacción 2

Sobre una suspensión de litio (500mg, 72mmol) en THF seco (8mL), bajo N_2 , se añade cloro(fenil)dimetilsilano (2mL, 12 mmol) y se mantiene la mezcla a 0°C durante seis horas con buena agitación (aunque la reacción es completa a las seis horas, en la práctica se suele guardar en el frigorífico, a 4°C , para su utilización al día siguiente). La solución de fenildimetilsilillitio (12mmol), se añade con jeringa sobre una suspensión agitada de cianuro cuproso (1.08g, 12mmol) en THF (10mL) a 0°C . La disolución, de color pardo oscuro, se mantiene agitando durante 30 minutos a 0°C , obteniéndose el reactivo **1**. A continuación, sobre la disolución agitada de **1** (12mmol), previamente enfriada a -40°C , se añade fenilacetileno (1.32mL, 12 mmol) con una jeringa. La mezcla se agita durante una hora a esta temperatura, generándose el cuprato intermedio **2**, que se usa inmediatamente.



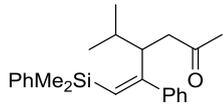
Esquema 6.2

6.5.2. Reacción del intermedio 2 con electrófilos

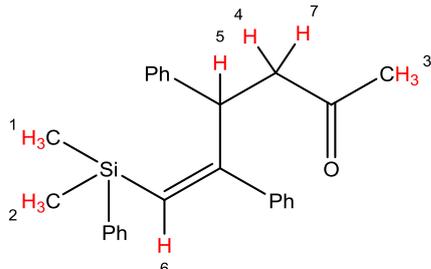
Sobre la disolución agitada de **2** en atmósfera de N_2 y a -78°C , se añade primero $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.52mL, 12mmol) y 5 minutos después, una disolución del electrófilo (12mmol), manteniendo la solución resultante a -78°C durante 1 hora. Después se deja subir la temperatura hasta 0°C y se hidroliza con una disolución acuosa de $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_3$. A continuación, se extrae la fase orgánica con éter, se seca con sulfato de magnesio anhidro y se concentra en rotavapor. La separación cromatográfica (mezcla hexano:acetato 15:1) proporciona los **vinilsilanos 3a,b,c** (el compuesto **3c** fue sintetizado anteriormente en nuestro grupo de trabajo).

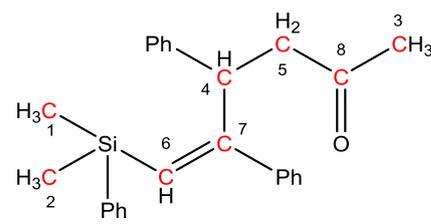
Compuesto 3a				
Líquido viscoso				
1H-RMN (CDCl ₃ , 400MHz)				
H	δ(ppm)	Integral	Multiplicidad	J (Hz)
1	0.50	3H	s	
2	0.51	3H	s	
3	0.73	3H	d	J ₃₋₅ =6,7
4	0.76	3H	d	J ₄₋₅ =6,7
5	1.57	1H	m	
6	1.98	3H	s	
7	2.50	1H	dd	J ₇₋₈ =17,4; J ₇₋₉ =5,3
8	2.64	1H	dd	J ₇₋₈ =17,4; J ₈₋₉ =7
9	3.08	1H	m	
10	5.73	1H	s	
Aromáticos	7.2-7.6	10H	m	

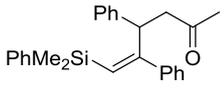
Compuesto 3a			
Líquido viscoso			
13C-RMN (CDCl ₃ , 100MHz)			
C	δ(ppm)		
1	-0.75	CH ₃	
2	-0.70	CH ₃	
3	20.81	CH ₃	
4	21.41	CH ₃	
5	30.25	CH ₃	
6	31.27	CH	
7	46.90	CH	
8	47.74	CH ₂	
9	126.86	CH	
Aromáticos	127.7-144.6	CH y C	
10	161.56	CH	
11	206.56	C	

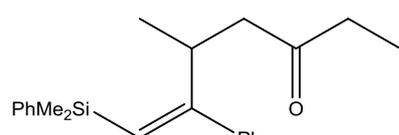
Compuesto 3a	
Líquido viscoso	
HRMS (ESI+)	

Para C₂₃H₃₀NaOSi ([M+H]⁺)
m/z calculada: 373.1960
m/z encontrada : 373.1958

Compuesto 3b				
Líquido viscoso				
¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz)				
H	δ(ppm)	Integral	Multiplicidad	J (Hz)
1	0.50	3H	s	
2	0.56	3H	s	
3	1.86	3H	s	
4	2.57	1H	dd	J ₄₋₅ =17.2; J ₄₋₆ =5.2
5	2.96	1H	dd	J ₄₋₅ =17.2; J ₅₋₆ =9.5
6	4.63	1H	dd	J ₄₋₆ =5.2; J ₅₋₆ =9.5
7	5.83	1H	s	
Aromáticos	6.8-7.6	15H	m	

Compuesto 3b			
Líquido viscoso			
¹³C-RMN (CDCl₃, 100MHz)			
C	δ(ppm)		
1	-1.15	CH ₃	
2	0.91	CH ₃	
3	29.98	CH ₃	
4	45.59	CH	
5	46.63	CH ₂	
6	110.00	CH	
Aromáticos	144.0-128.0	CH y C	
7	160.31	C	
8	206.24	C	

Compuesto 3b	
Líquido viscoso	
HRMS (ESI+)	Para C ₂₆ H ₂₈ O _{Si} ([M+H] ⁺): m/z calculada: 407.1806 m/z encontrada: 407.1802

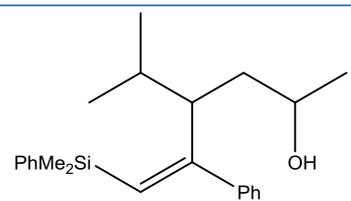
Compuesto 3c	
Líquido viscoso	

6.6. Síntesis de tetrahidrofuranos a partir de oxovinilsilanos

6.6.1. Síntesis de 5-dimetilfenilsilil-pent-4-en-1-ol

Anteriormente en nuestro grupo de trabajo se realizó la reducción del vinilsilano **3a** empleando el procedimiento descrito a continuación.

Sobre una suspensión agitada de LiAlH₄ (0.86mmol, 32mg) en éter seco, bajo atmósfera de N₂ y a 0°C, se añade lentamente el oxovinilsilano **3a** (1mmol) en éter seco. La mezcla se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Pasado este tiempo, se lleva a cabo la hidrólisis de la misma a 0°C con 4mL de disolución al 10% de NaHCO₃ y 4mL de disolución al 20% de NaOH. A continuación se extrae con éter y se seca la fase orgánica con sulfato de magnesio anhidro. Tras eliminar el disolvente en rotavapor, se obtiene el hidroxivinilsilano **4a**.

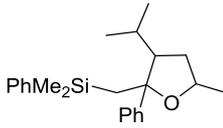
Compuesto 4a	
Líquido viscoso	

6.6.2. Ciclación intramolecular de 5-dimetilfenilsilil-pent-4-en-1-ol catalizada por ácido

Sobre una disolución agitada del hidroxivinilsilano **4a** (1mmol) en 5mL de cloruro de metileno a 0°C, se añade el p-TsOH seco (1mmol) disuelto en cloruro de metileno. La mezcla se agita a temperatura ambiente haciendo seguimiento mediante cromatografía en capa fina. Concluida la reacción, se hidroliza con 5mL de NaHCO₃. A continuación se extrae con éter, se seca la fase orgánica con sulfato de magnesio anhidro y se concentra en rotavapor. La purificación por cromatografía en columna (mezcla hexano-acetato 40:1) proporciona el tetrahidrofurano **6a**.

Compuesto 6a				
Líquido viscoso				
¹H-RMN (CDCl ₃ , 400MHz)				
H	δ(ppm)	Integral	Multiplicidad	J (Hz)
1	-0.22	3H	s	
2	0.20	3H	s	
3	0.54	3H	d	J ₃₋₆ =6,5
4	0.99	3H	d	J ₄₋₆ =6,5
5	1.21	3H	d	J ₅₋₁₂ =6.3
6	1.32	1H	m	
7	1.50	1H	d	J ₇₋₁₀ =14.5
8	1.62	1H	m	J ₅₋₈ =3.2; J ₈₋₉ =12,4
9	1.75	1H	m	J ₅₋₉ =3.2; J ₈₋₉ =12.4
10	1.83	1H	d	J ₇₋₁₀ =14.5
11	2.00	1H	m	
12	4.41	1H	m	J ₅₋₁₂ =6.3
aromáticos	7.1-7.7	10H	m	

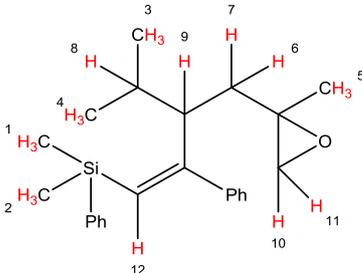
Compuesto 6a				
Líquido viscoso				
¹³C-RMN (CDCl ₃ , 100MHz)				
C	δ(ppm)			
1	-1.86		CH ₃	
2	-0.69		CH ₃	
3	20.69		CH ₃	
4	20.69		CH ₃	
5	23.30		CH ₃	
6	27.20		CH	
7	35.34		CH ₂	
8	36.56		CH ₂	
9	58.56		CH ₂	
10	73.44		CH	
11	89.43		C	
Aromáticos	126.0-146.0		CH y C	

Compuesto 6a	
Líquido viscoso	
HRMS (ESI+)	Para C ₂₃ H ₃₂ O _{Si} ([M+H] ⁺): m/z calculada: 375.2110 m/z encontrada: 375.2115

6.7. Síntesis de tetrahidropiranos a partir de oxovinilsilanos

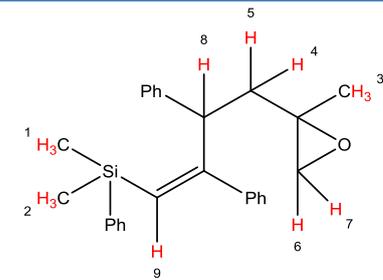
6.7.1. Reacción de epoxidación de oxovinilsilanos

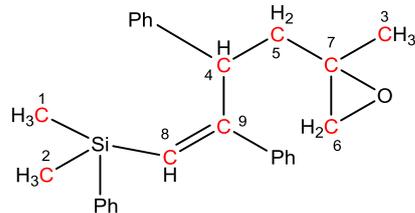
Sobre una suspensión de SMe_3I (1.5mmol, 0.306g) en 5mL de THF seco, bajo atmósfera de N_2 y 0°C , se añade gota a gota una disolución de BuLi (1.6M en hexano, 1.8mmol). Después de 5 minutos se adiciona gota a gota una disolución de los oxovinilsilanos **3a,b,c**, en THF seco. La mezcla se mantiene con agitación y a 0°C haciendo seguimiento mediante cromatografía en capa fina. Concluida la reacción, se retira el baño de hielo/agua y se mantiene la agitación durante 1 hora más a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo, se lleva a cabo la hidrólisis con una disolución saturada de NaCl (5-10mL) (hidrolizar durante sólo 5 minutos porque podría abrirse el epóxido). A continuación se extrae con éter, se seca la fase orgánica con sulfato de magnesio anhidro y se concentra en rotavapor. La purificación por cromatografía en columna (mezcla hexano-acetato 20:1) proporciona los epoxivinilsilanos **10a,b,c**.

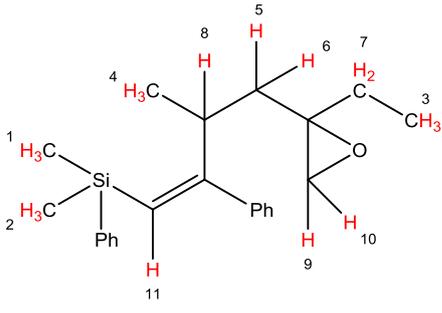
Compuesto 10a				
Líquido viscoso				
¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz)				
H	δ (ppm)	Integral	Multiplicidad	J (Hz)
1 y 2	0.50	6H	s	
3	0.71	3H	d	$J_{3-8}=6.6$
4	0.75	3H	d	$J_{4-8}=6.6$
5	0.98	3H	s	
6	1.02	1H	dd	$J_{6-7}=15.3$; $J_{6-9}=6.9$
7	1.03	1H	dd	$J_{6-7}=15.3$; $J_{7-9}=6.9$
8	1.55	1H	m	
9	1.70	1H	ddd	$J_{6-9}=J_{7-9}=6.9$
10	2.26	1H	d	$J_{10-11}=7.1$
11	2.60	1H	d	
12	5.72	1H	s	
Aromáticos	7.2-7.7	10H	m	

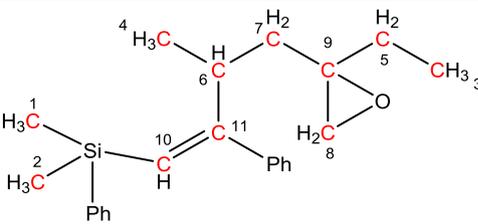
Compuesto 10a		
Líquido viscoso		
¹³C-RMN (CDCl ₃ , 100MHz)		
C	δ(ppm)	
1	-0.21	CH ₃
2	-0.01	CH ₃
3	21.11	CH ₃
4	21.5	CH ₃
5	25.6	CH ₃
6	32.31	CH
7	39.35	CH
8	49.47	CH ₂
9	54.95	CH ₂
10	67.94	C
11	110	CH
12	144.77	C
Aromáticos	126.9-134.0	CH y C

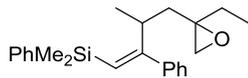
Compuesto 10a		
Líquido viscoso		
HRMS (ESI+)		Para C ₂₄ H ₃₃ O ₃ Si ([M+H] ⁺): m/z calculada: 365.2295 m/z encontrada: 365.2295

Compuesto 10b				
Líquido viscoso				
1H-RMN (CDCl3, 400MHz)				
H	δ(ppm)	Integral	Multiplicidad	J (Hz)
1	0.47	3H	s	
2	0.51	3H	s	
3	1.10	3H	s	
4	1.93	1H	dd	$J_{4-8}=6.2$; $J_{4-5}=14.8$
5	2.31	1H	dd	$J_{5-8}=8.4$; $J_{4-5}=14.8$
6	2.01	1H	d	$J_{6-7}=4.7$
7	2.26	1H	d	
8	4.03	1H	dd	
9	5.86	1H	s	
Aromáticos	6.7-7.7	15H	m	

Compuesto 10b			
Líquido viscoso			
13C-RMN (CDCl3, 100MHz)			
C	δ(ppm)		
1	-1.02	CH ₃	
2	-0.85	CH ₃	
3	21.78	CH ₃	
4	38.77	CH	
5	46.41	CH ₂	
6	53.93	CH ₂	
7	55.81	C	
8	110	CH	
Aromáticos	126.2-143.4	CH y C	
9	160	C	

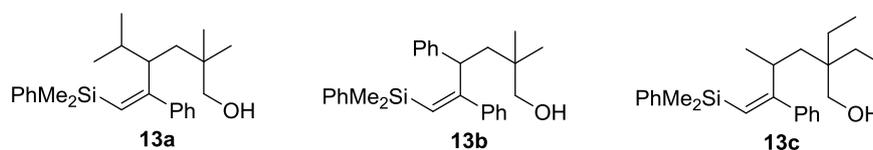
Compuesto 10c				
Líquido viscoso				
1H-RMN (CDCl ₃ , 400MHz)				
H	δ(ppm)	Integral	Multiplicidad	J (Hz)
1	0.45	3H	s	
2	0.48	3H	s	
3	0.70	3H	t	J ₃₋₇ =7.6
4	1.15	3H	d	J ₄₋₈ =7
5	1.70	1H	dd	J ₅₋₆ =14.3; J ₅₋₈ =5.8
6	1.70	1H	dd	J ₅₋₆ =14.3; J ₆₋₈ =5.8
7	1.35	2H	c	
8	2.92	1H	m	
9	2.01	1H	d	J ₉₋₁₀ =4.7
10	2.32	1H	d	
11	5.59	1H	s	
Aromáticos	7.0-7.6	10H	m	

Compuesto 10c			
Líquido viscoso			
13C-RMN (CDCl ₃ , 100MHz)			
C	δ(ppm)		
1	-0.90	CH ₃	
2	-0.65	CH ₃	
3	8.83	CH ₃	
4	21.36	CH ₃	
5	26.26	CH ₂	
6	37.25	CH	
7	39.26	CH ₂	
8	51.36	CH ₂	
9	58.98	C	
10	110	CH	
Aromáticos	126.7-133.7	CH y C	
11	144.20	C	

Compuesto 10c	
Líquido viscoso	
HRMS (ESI+)	Para C ₂₃ H ₃₀ O ₂ Si ([M+H] ⁺): m/z calculada: 373.1957 m/z encontrada: 373.1958

6.7.2. Síntesis de 6-dimetilfenilsilil-hex-5-en-1-ol

Sobre una suspensión agitada de PPh₃ (0.05mmol) y los epoxivinilsilanos **10a,b,c** (1mmol), en 5mL de hexano seco, a temperatura ambiente y atmósfera de N₂, se añade gota a gota Me₃Al (2M en tolueno, 1mmol, 0.5mL) en el caso de los epoxivinilsilanos **10a,b**, y Et₃Al (1.3M en hexano, 1mmol, 0.8mL) en el caso del epoxivinilsilano **10c** (para no introducir otro carbono quiral al ciclo). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos. Transcurrido ese tiempo se lleva a cabo la hidrólisis con 5mL de disolución acuosa de NH₄Cl. A continuación se extrae con éter y se seca la fase orgánica con sulfato de magnesio anhidro. Tras eliminar el disolvente en rotavapor, se obtienen los hidroxivinilsilanos **13a,b,c**.



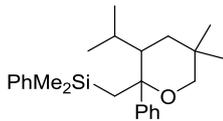
Esquema 6.3

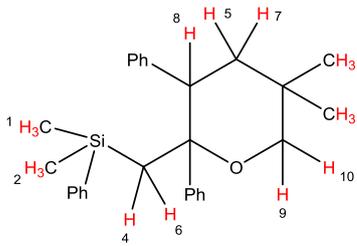
6.7.3. Ciclación intramolecular de 6-dimetilfenilsilil-hex-5-en-1-ol

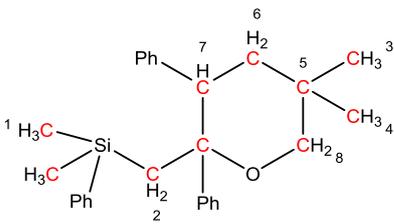
Reacción de S_E intramolecular catalizada por ácido: Sobre una disolución agitada de los hidroxivinilsilanos **13a,b,c** (1mmol) en 5mL de cloruro de metileno a 0°C se añade poco a poco una disolución de p-TsOH (1mmol) en cloruro de metileno. La mezcla se agita a 0°C haciendo seguimiento mediante cromatografía en capa fina, y añadiendo más p-TsOH cuando no se observe evolución en el transcurso de la reacción. Concluida la reacción, se hidroliza con 5mL de NaHCO₃. A continuación se extrae con éter, se seca la fase orgánica con sulfato de magnesio anhidro y se concentra en rotavapor. La purificación por cromatografía en columna (mezcla hexano-acetato 20:1) proporciona los tetrahidropiranos **14a,b,c**.

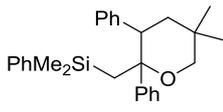
Compuesto 14a				
Líquido viscoso				
¹H-RMN (CDCl ₃ , 400MHz)				
H	δ(ppm)	Integral	Multiplicidad	J (Hz)
1	-0.10	3H	s	
2	0.12	3H	s	
3	0.48	3H	d	J ₃₋₆ =6.9
4	0.82	3H	s	
5	1.23	1H	dd	J ₅₋₇ =13.2; J ₅₋₈ =7.3
6	1.41	1H	m	
7	1.32	1H	ddd	J ₅₋₇ =13.2; J ₇₋₈ =7.3
8	1.57	1H	ddd	J ₈₋₆ =4.8
9	1.48	1H	d	J ₉₋₁₀ =15.4
10	1.85	1H	d	J ₉₋₁₀ =15.4
11	3.15	1H	dd	J ₁₁₋₁₂ =11.7; J ₁₁₋₇ =2.4
12	3.23	1H	d	
Aromáticos	7.2-7.6	10H	m	

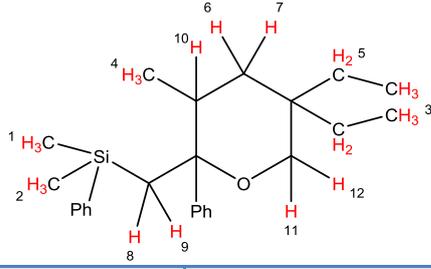
Compuesto 14a			
Líquido viscoso			
¹³C-RMN (CDCl ₃ , 100MHz)			
C	δ(ppm)		
1	-1.25		CH ₃
2	-1.09		CH ₃
3	15.87		CH ₃
4	17.89		CH ₃
5	23.85		CH ₃
6	23.93		CH ₃
7	25.17		CH
8	27.74		CH ₂
9	30.64		C
10	34.04		CH ₂
11	49.41		CH
12	72.05		C
13	82.25		CH ₂
Aromáticos	126.3-133.4		CH y C

Compuesto 14a	
Líquido viscoso	
HRMS (ESI+)	Para C ₂₅ H ₃₆ SiO ([M+H] ⁺): m/z calculada: 381.2608 m/z encontrada: 381.2610

Compuesto 14b				
Líquido viscoso				
¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz)				
H	δ(ppm)	Integral	Multiplicidad	J (Hz)
1	-0.22	3H	s	
2	0.11	3H	s	
3	0.89	3H	s	
4	1.25	1H	d	J ₄₋₆ =15.4
5	1.46	1H	dd	J ₅₋₇ =13.6; J ₅₋₈ =3.6
6	1.52	1H	d	J ₄₋₆ =15.4
7	2.07	1H	ddd	J ₅₋₇ =13.6; J ₇₋₈ =3.6;
8	2.94	1H	dd	
9	3.28	1H	dd	J ₉₋₁₀ =11.7; J ₉₋₇ =2.3
10	3.44	1H	d	
Aromáticos	6.7-7.4	15H	m	

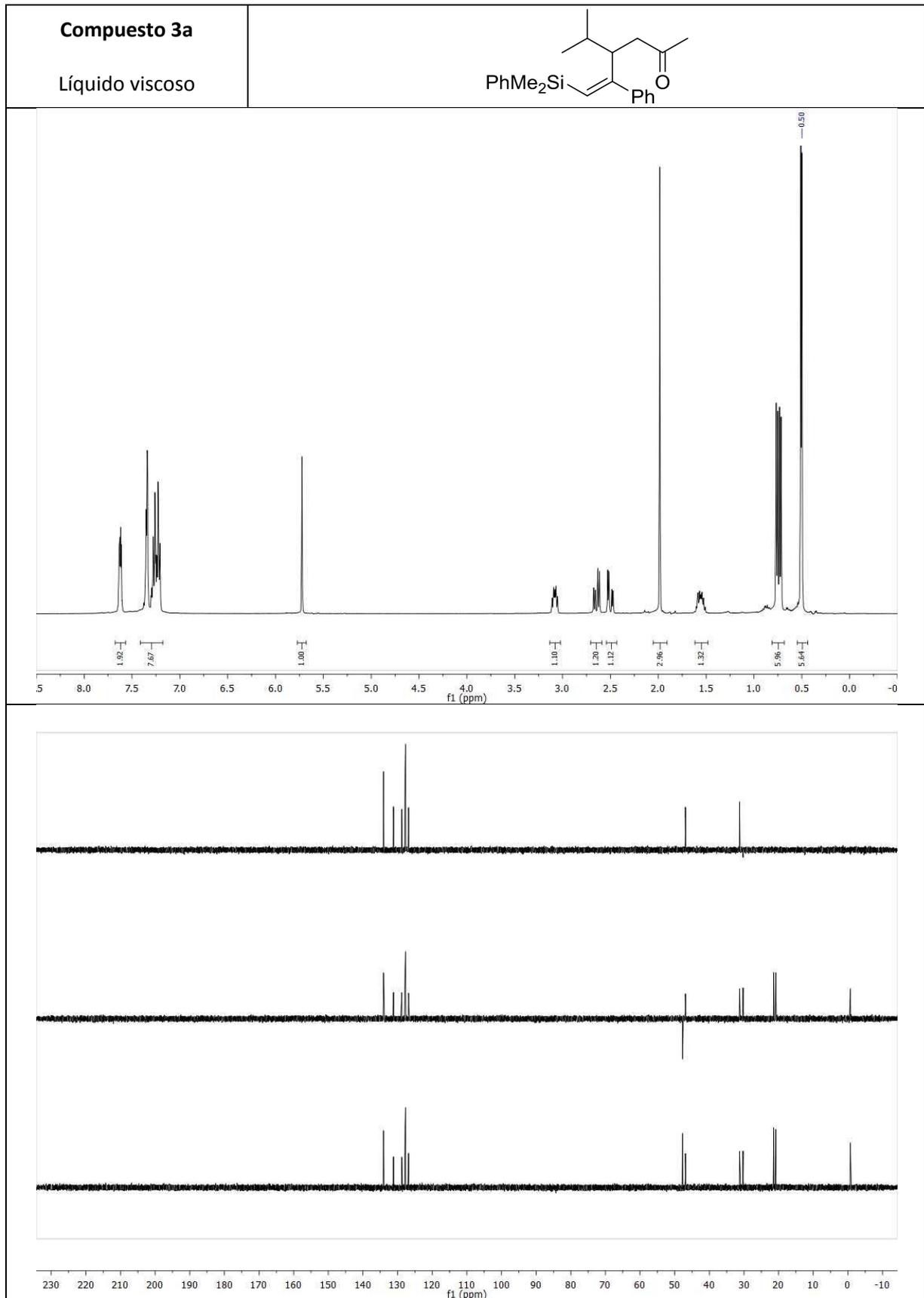
Compuesto 14b			
Líquido viscoso			
¹³C-RMN (CDCl₃, 100MHz)			
C	δ(ppm)		
1	-1.41	CH ₃	
2	15.36	CH ₂	
3	23.95	CH ₃	
4	27.50	CH ₃	
5	31.07	C	
6	40.33	CH ₂	
7	51.89	CH	
8	71.73	CH ₂	
Aromáticos	126.0-146.3	CH y C	

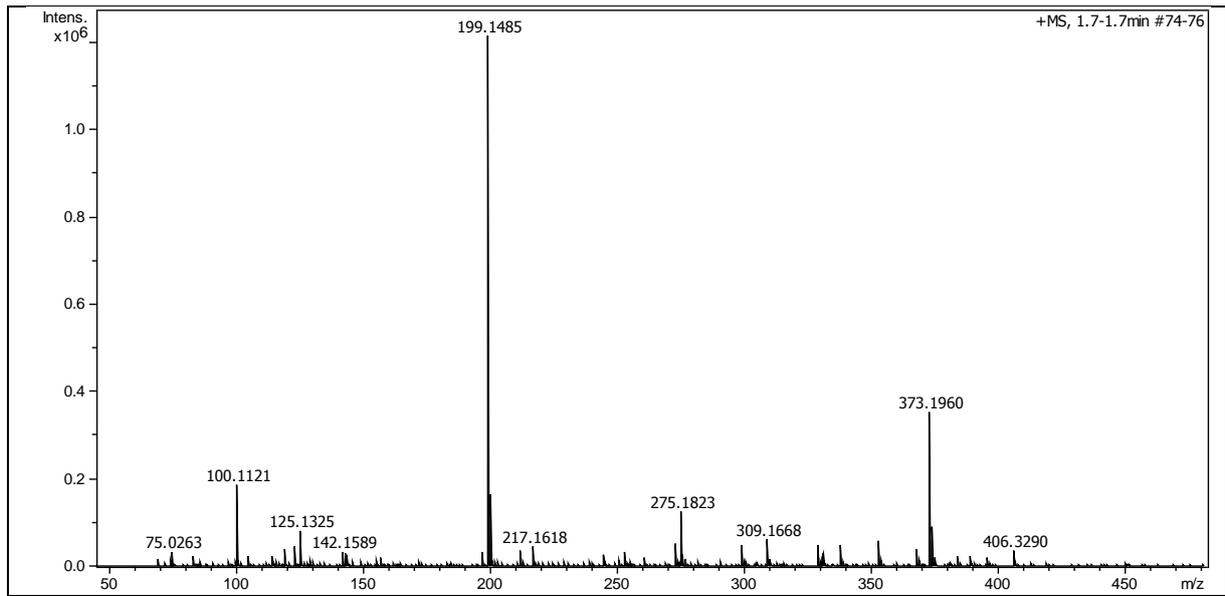
Compuesto 14b	
Líquido viscoso	
HRMS (ESI+)	
	Para C ₂₈ H ₃₅ O _{Si} ([M+H] ⁺): m/z calculada: 415.2450 m/z encontrada: 415.2452

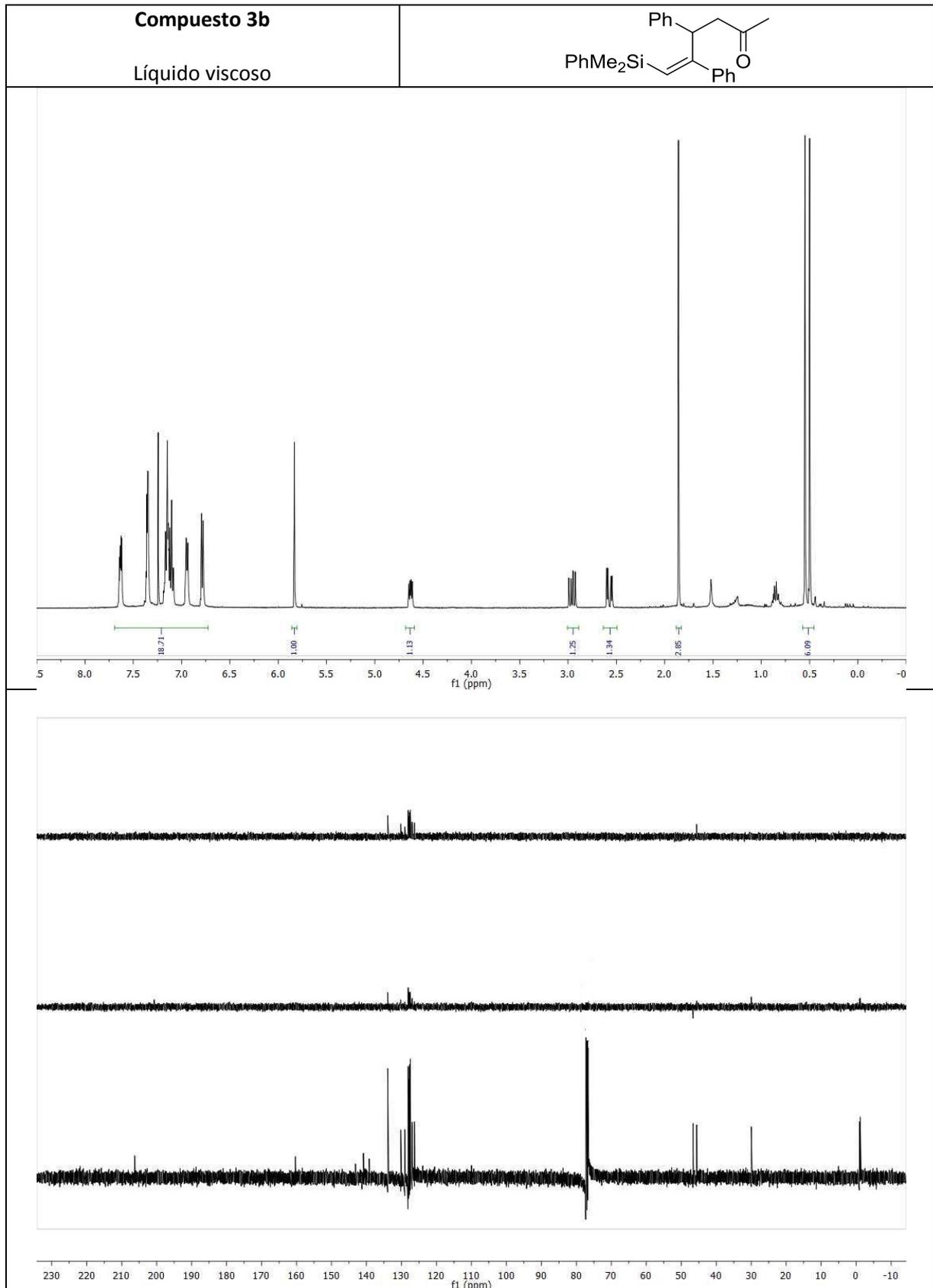
Compuesto 14c				
Líquido viscoso				
¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz)				
H	δ(ppm)	Integral	Multiplicidad	J (Hz)
1	-0.13	3H	s	
2	0.12	3H	s	
3	0.74	3H	t	J ₃₋₅ =8.3
4	0.79	3H	d	J ₄₋₁₀ =7.5
5	1.63	2H	c	
6	1.15	1H	ddd	J ₆₋₇ =15.2; J ₇₋₁₀ =7.2
7	1.63	1H	dd	
8	1.42	1H	d	J ₈₋₉ =15.6
9	1.73	1H	d	
10	1.98	1H	m	
11	3.19	1H	d	J ₁₁₋₁₂ =11.8
12	3.32	1H	d	
Aromáticos	7.1-8.0	10H	m	

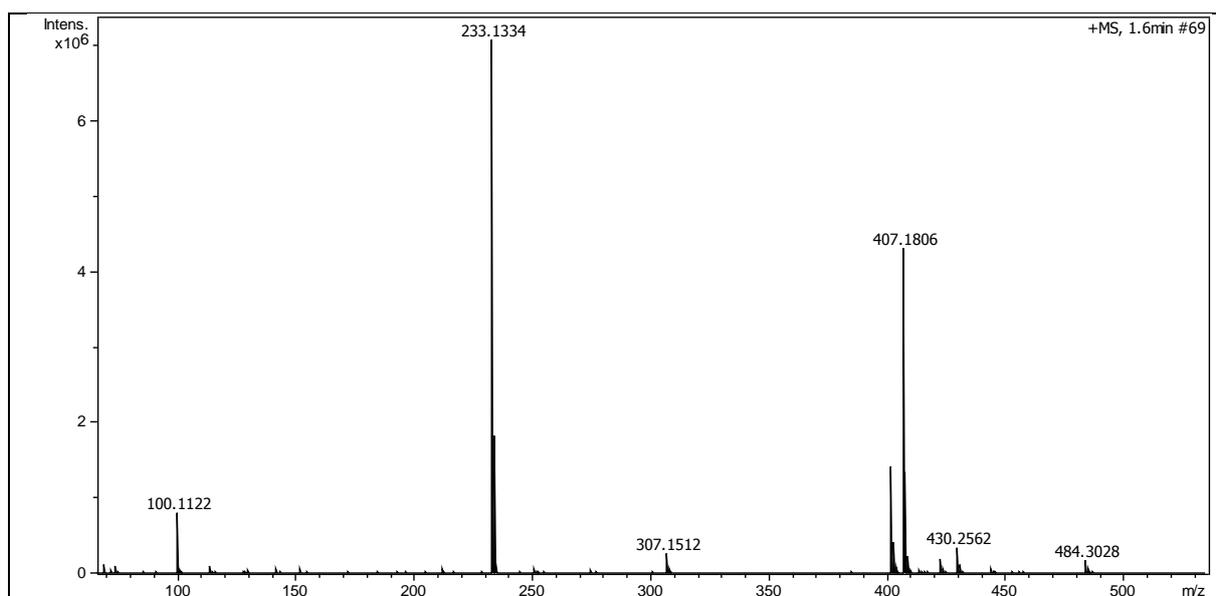
Compuesto 14c		
Líquido viscoso		
13C-RMN (CDCl₃, 100MHz)		
C	δ(ppm)	
1	-1.47	CH ₃
2	7.54	CH ₃
3	17.28	CH ₃
4	23.78	CH ₂
5	28.64	CH ₂
6	35.38	C
7	38.10	CH
8	38.27	CH ₂
9	69.02	CH ₂
10	81.64	C
Aromáticos	126.0-147.6	CH y C

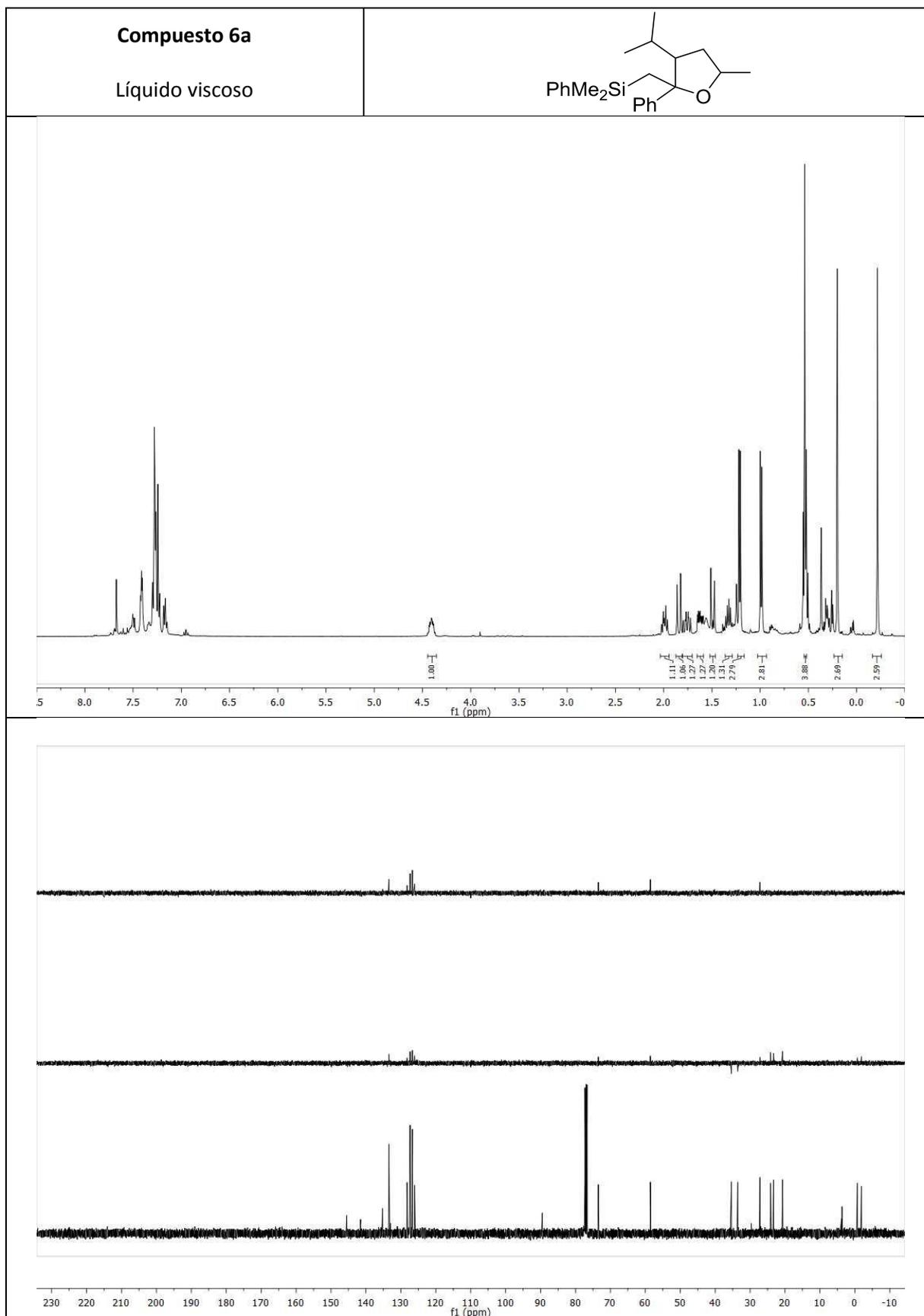
7. CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA

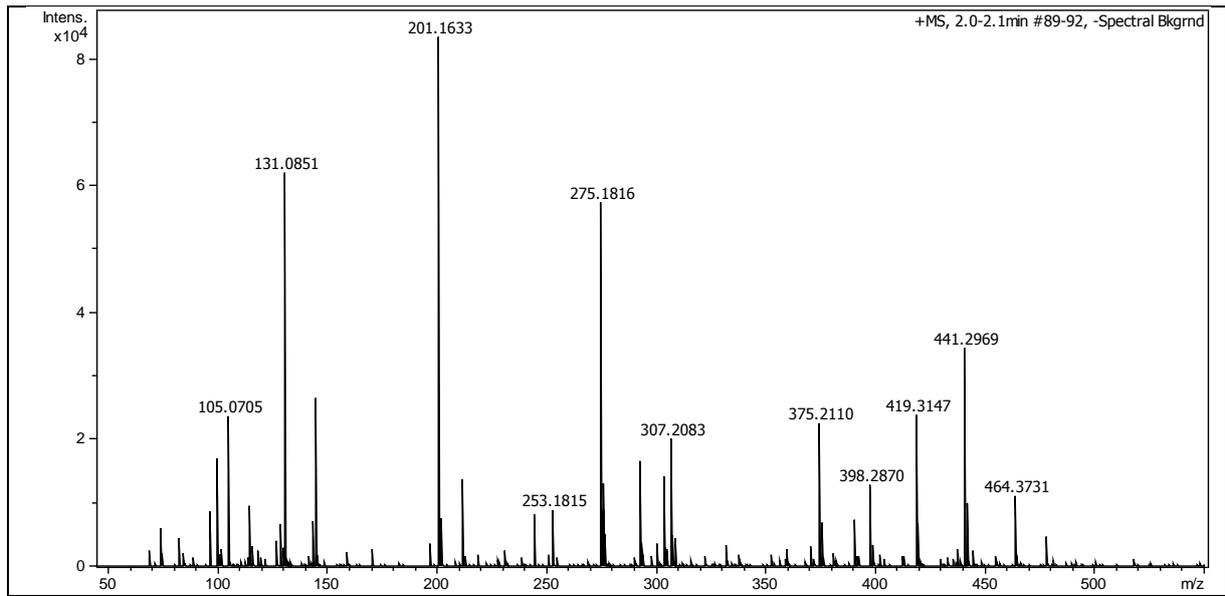






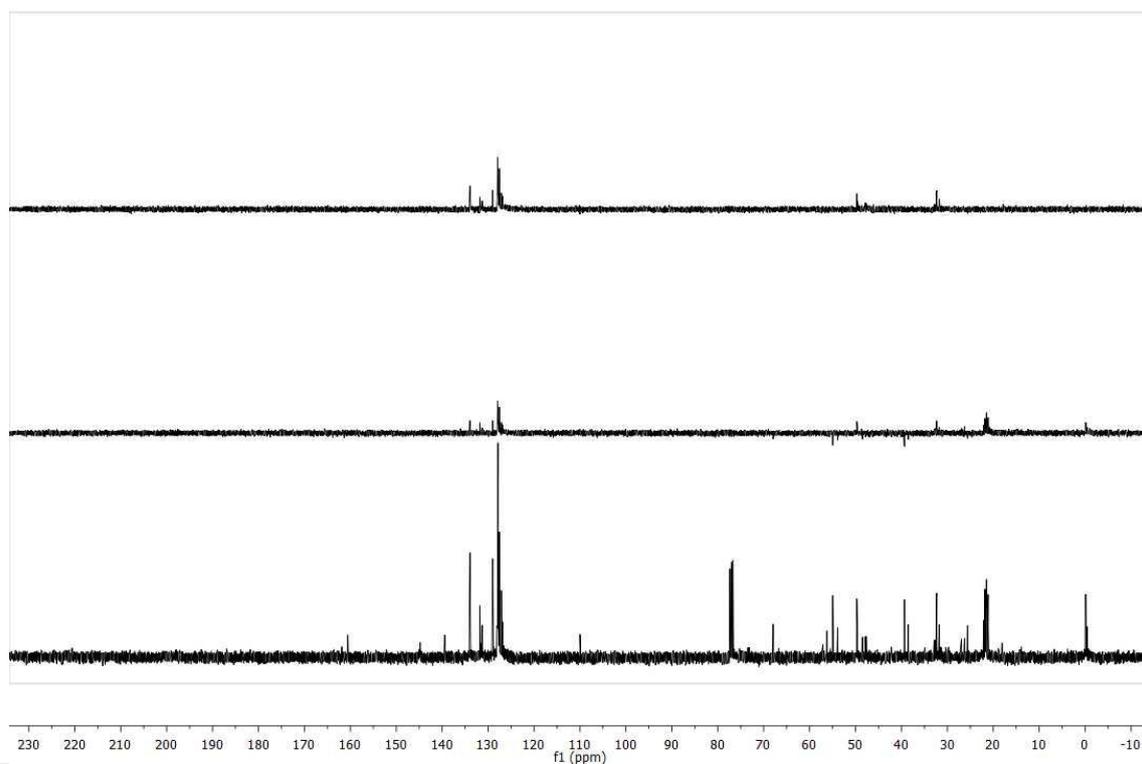
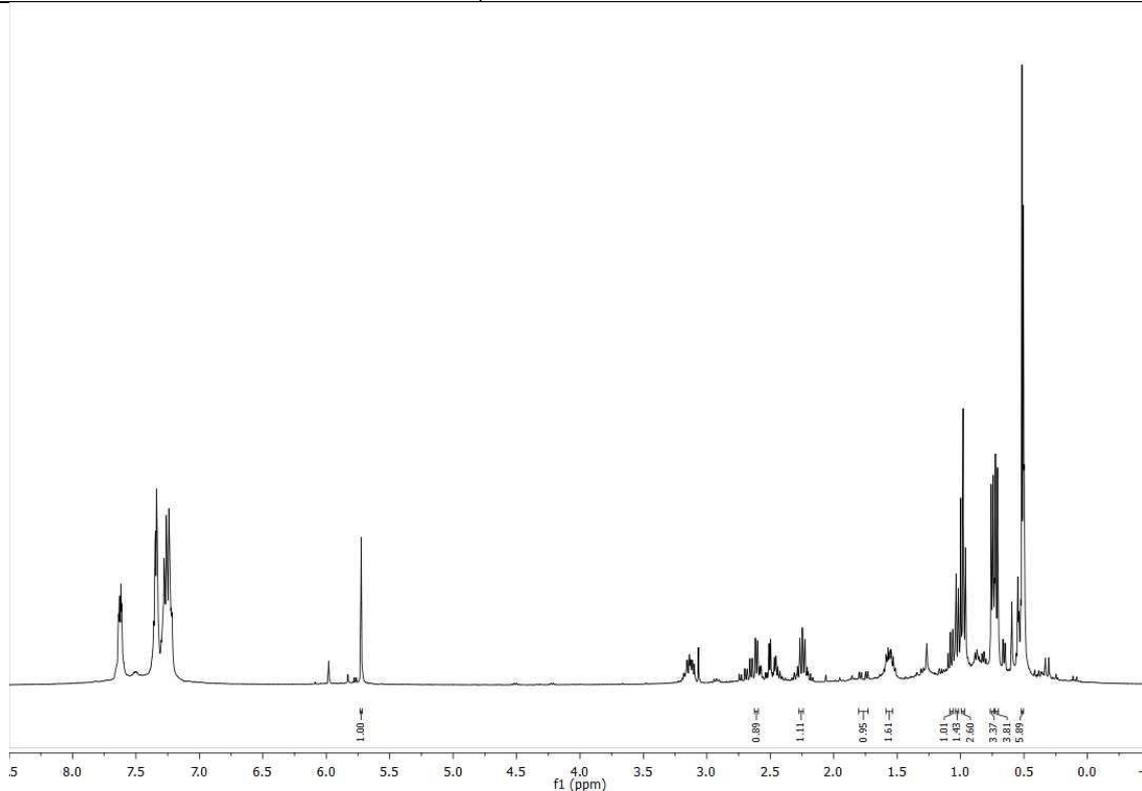
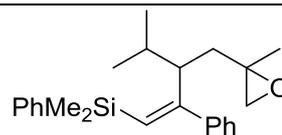


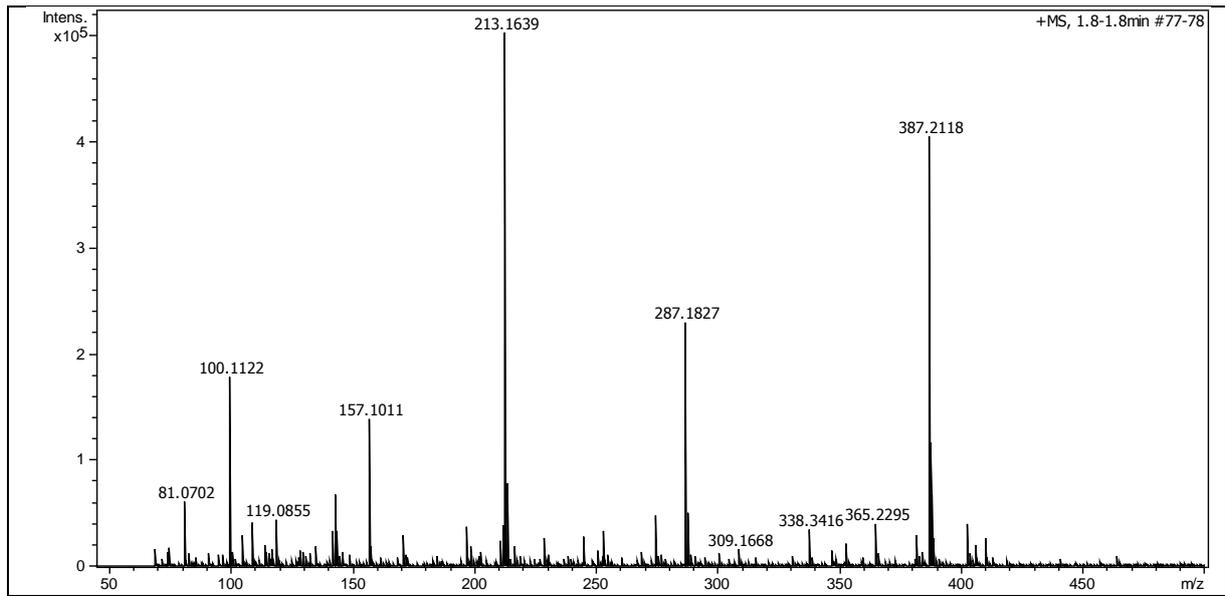


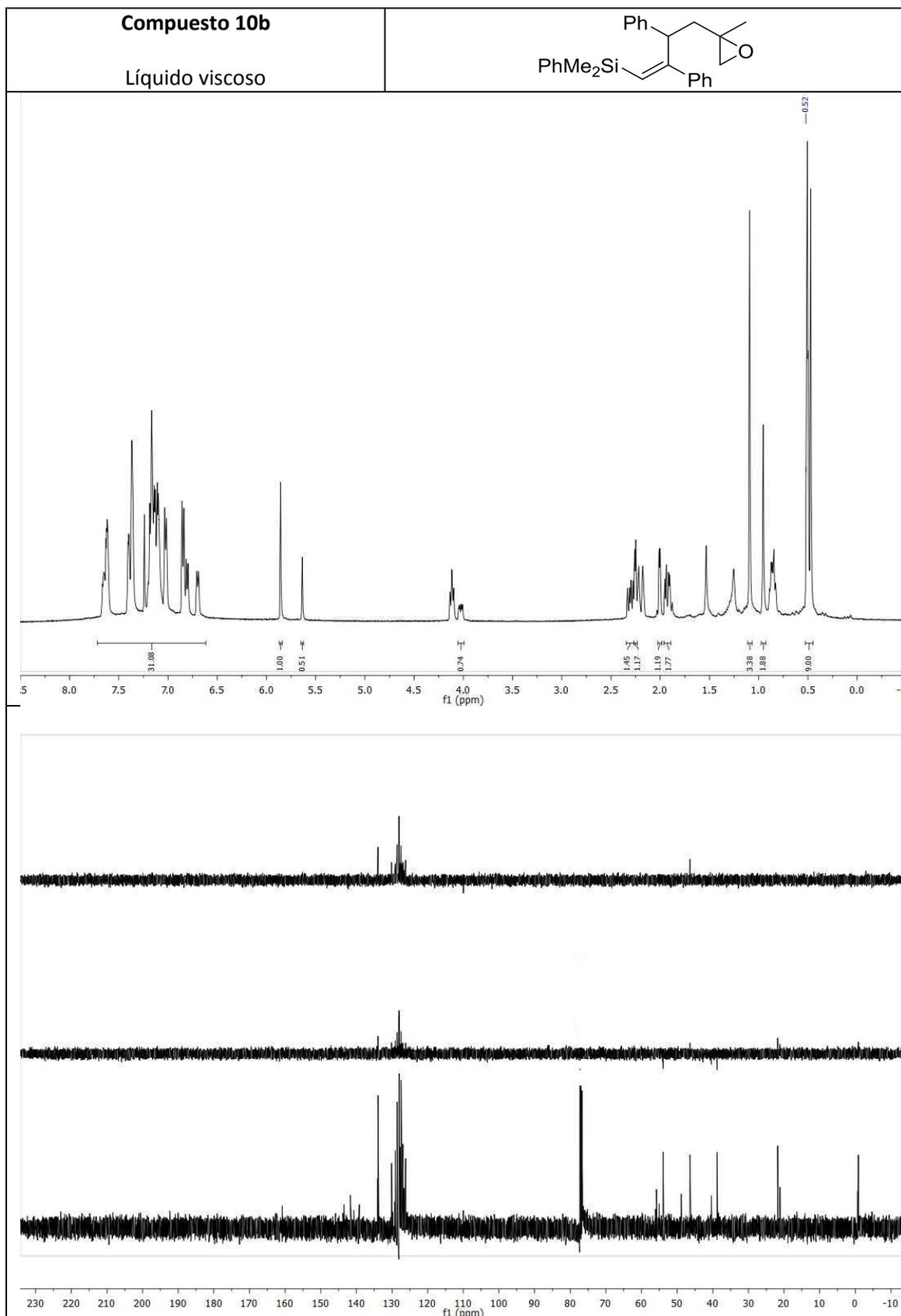


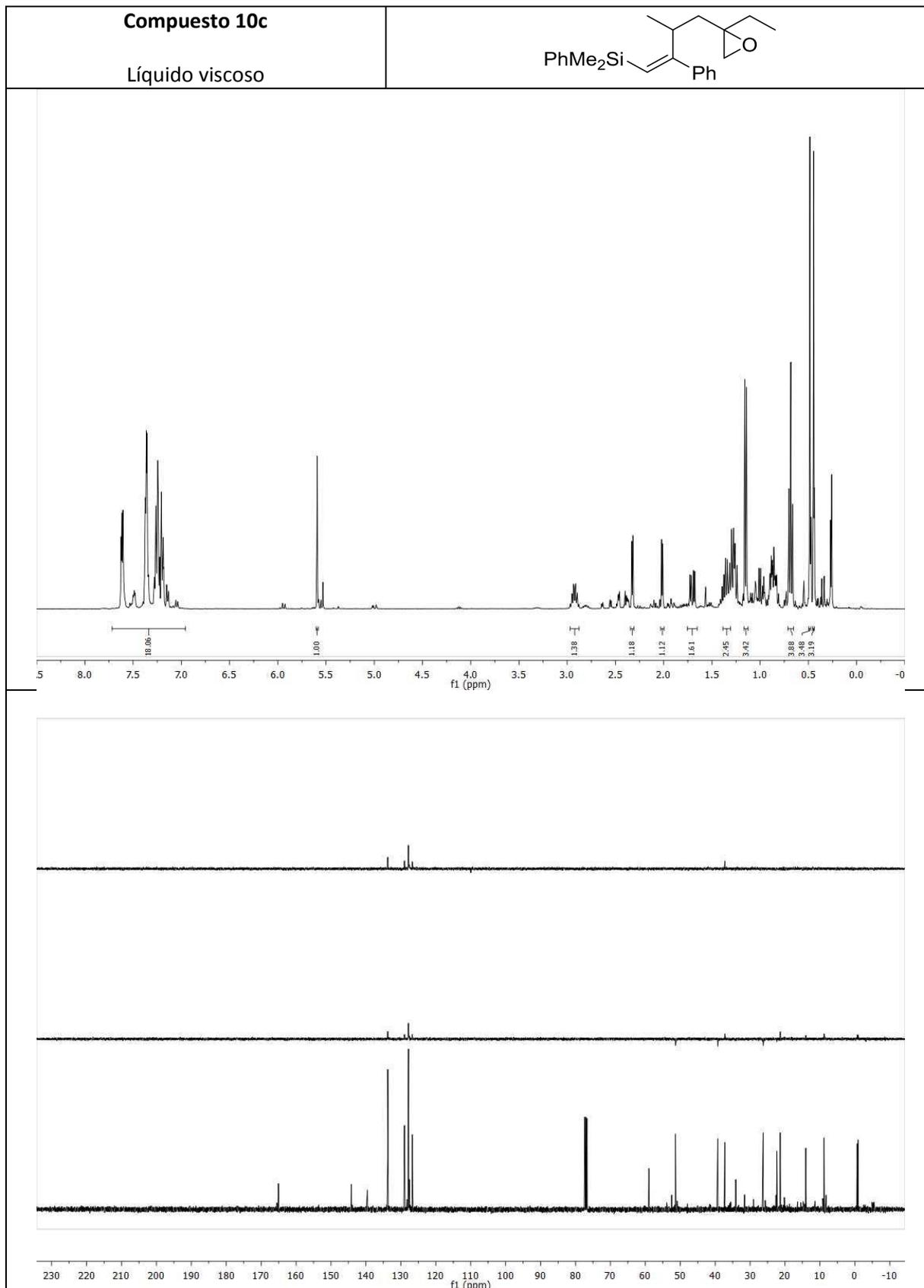
Compuesto 10a

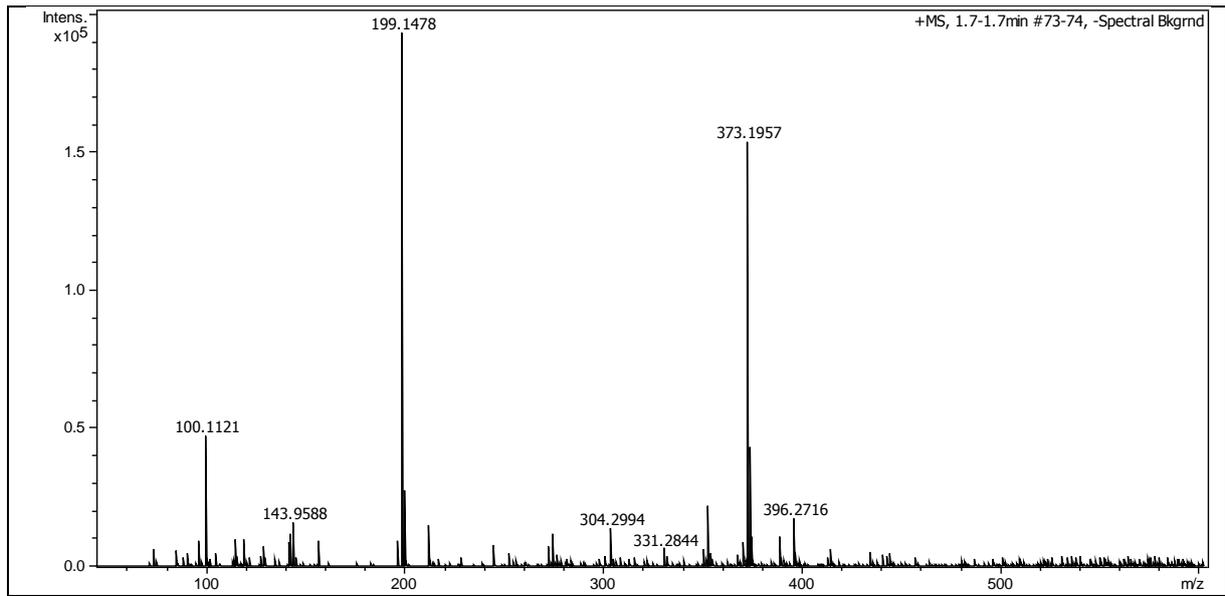
Líquido viscoso

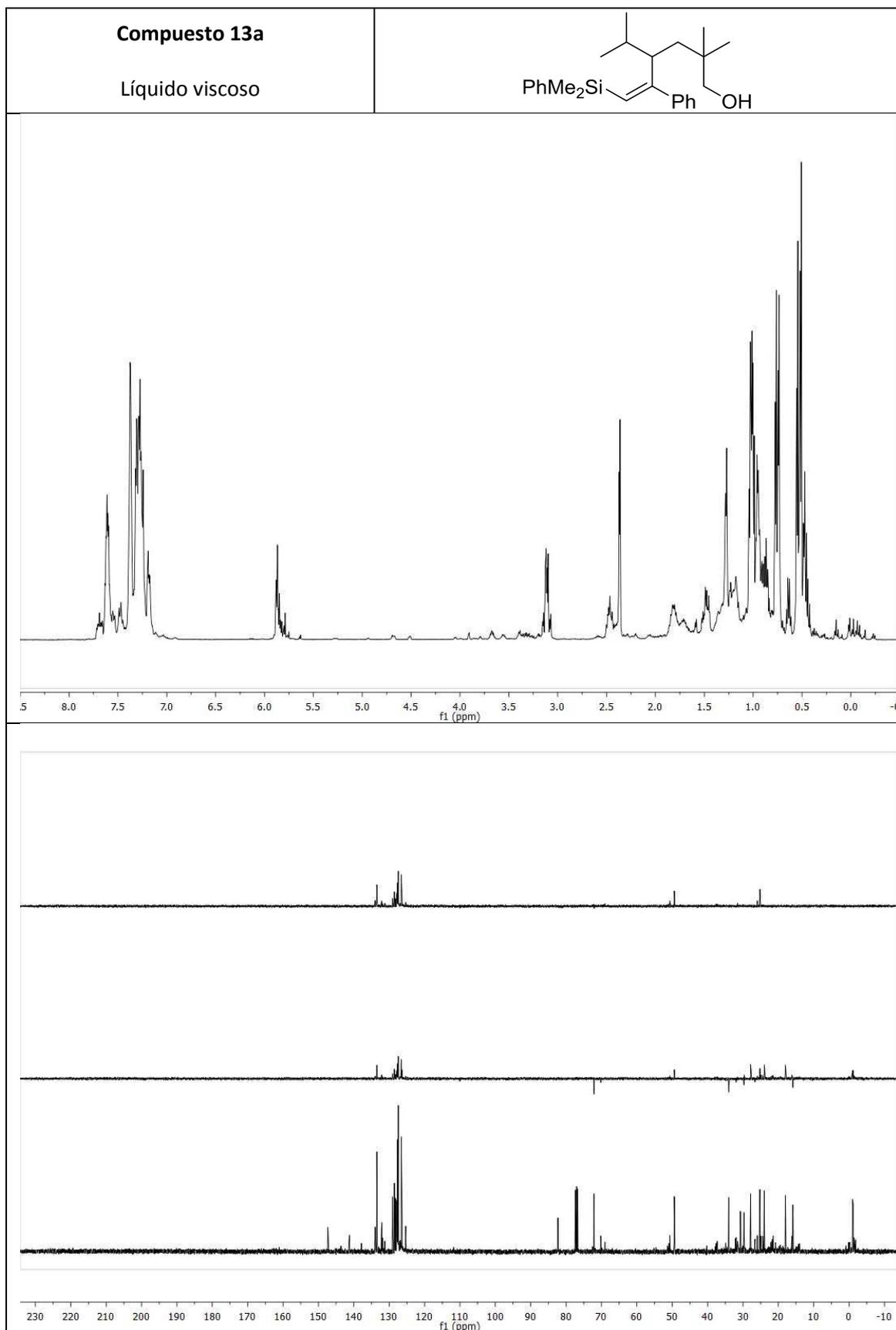


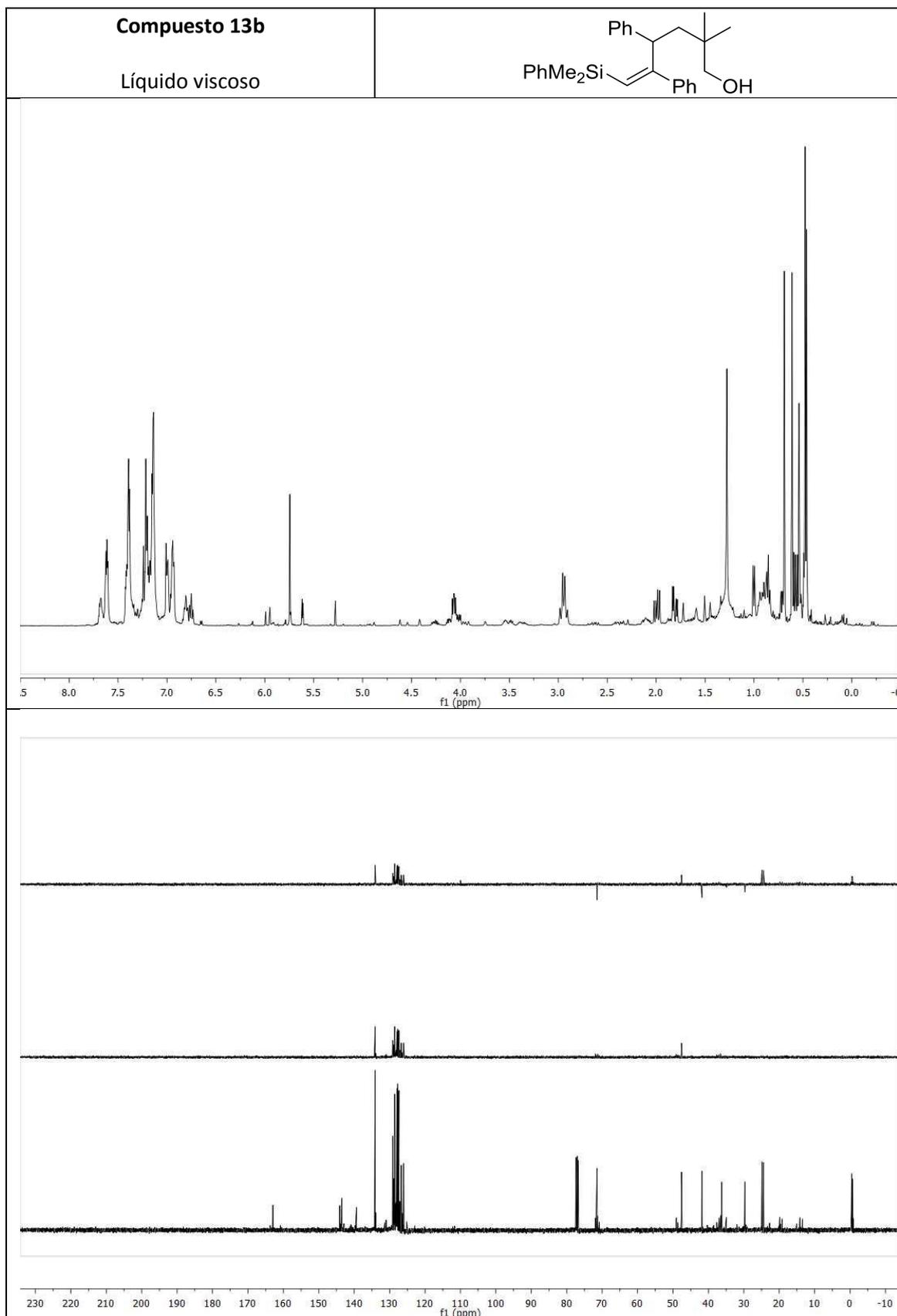






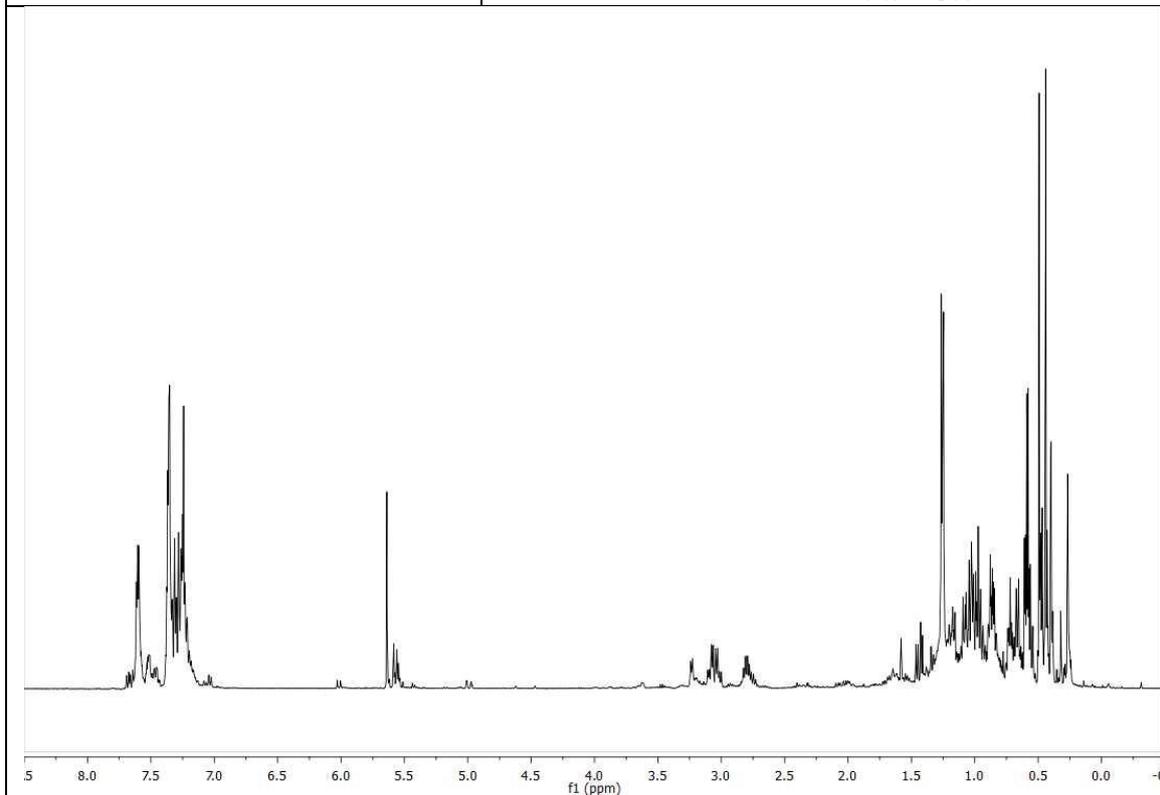
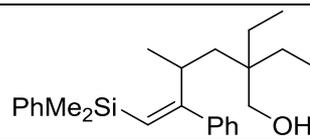






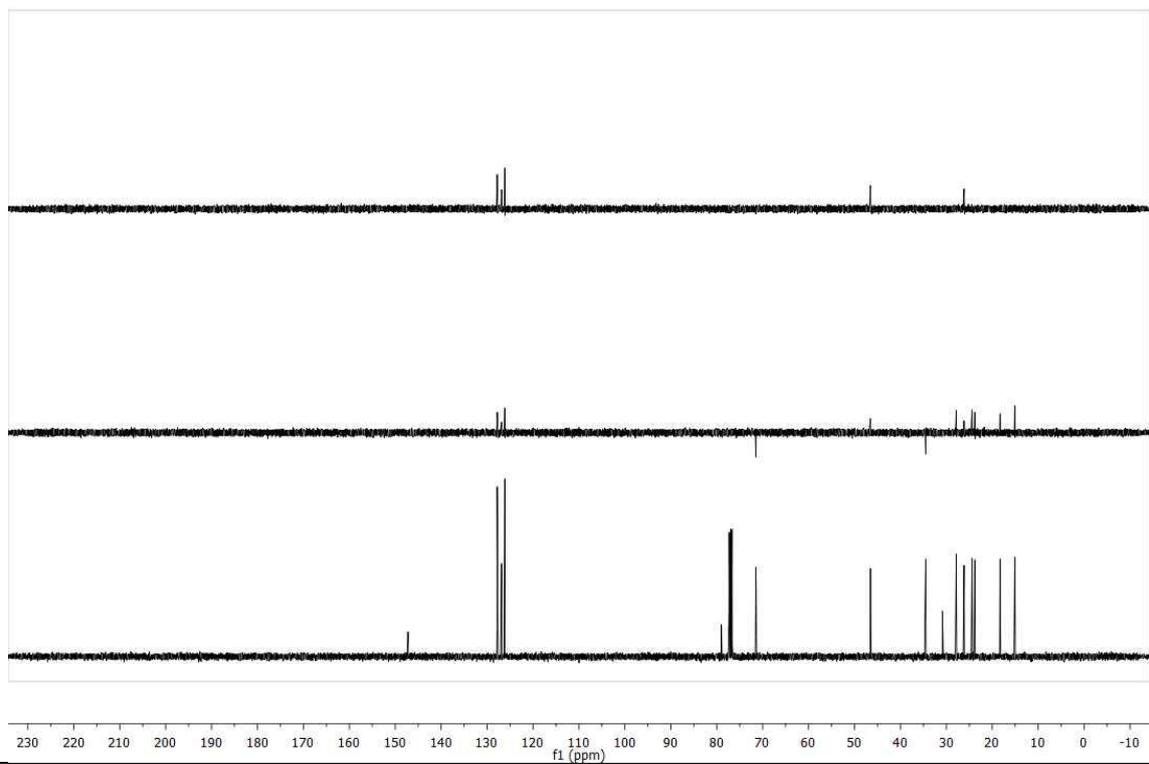
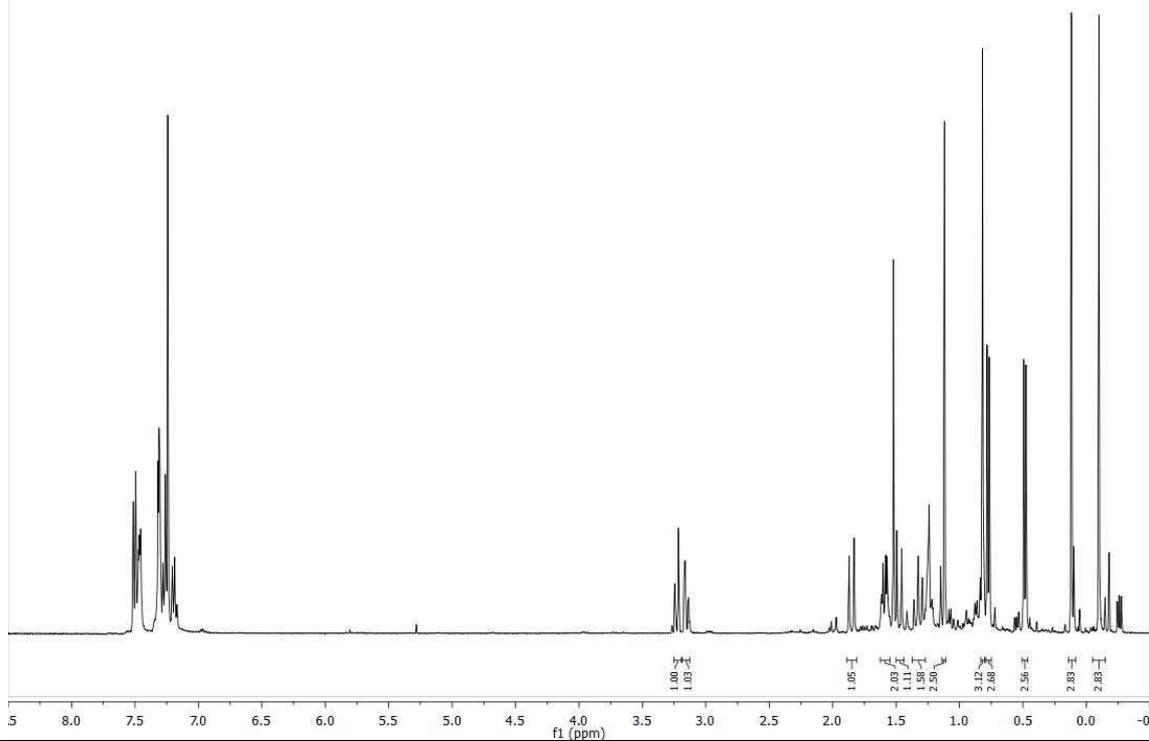
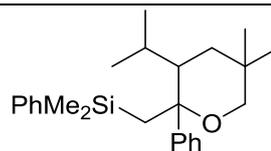
Compuesto 13c

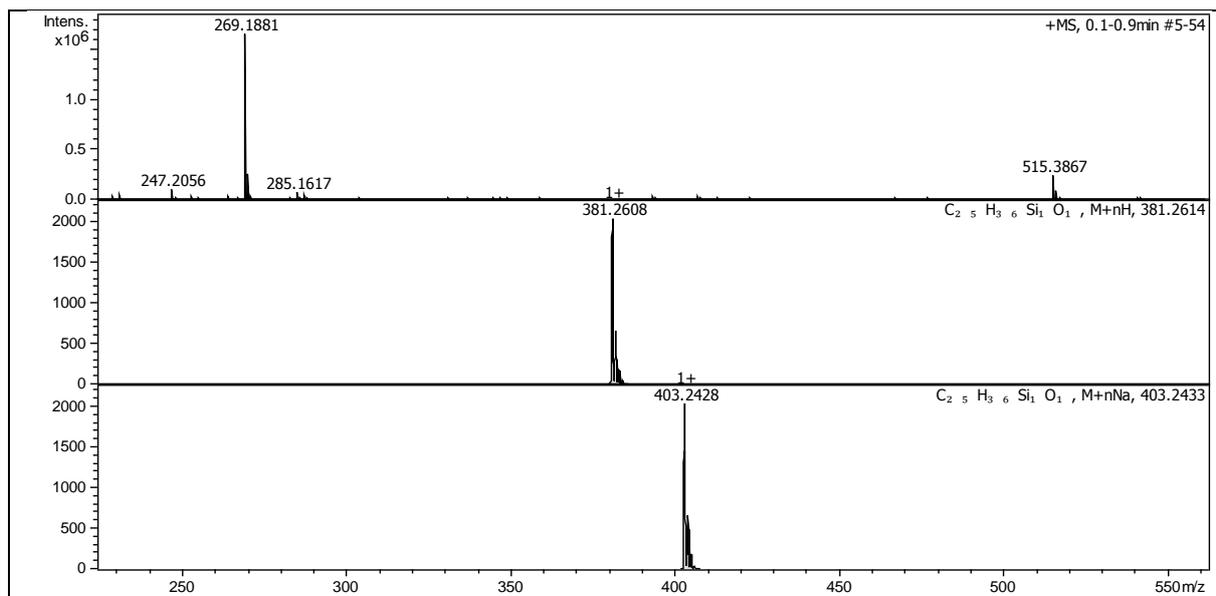
Líquido viscoso

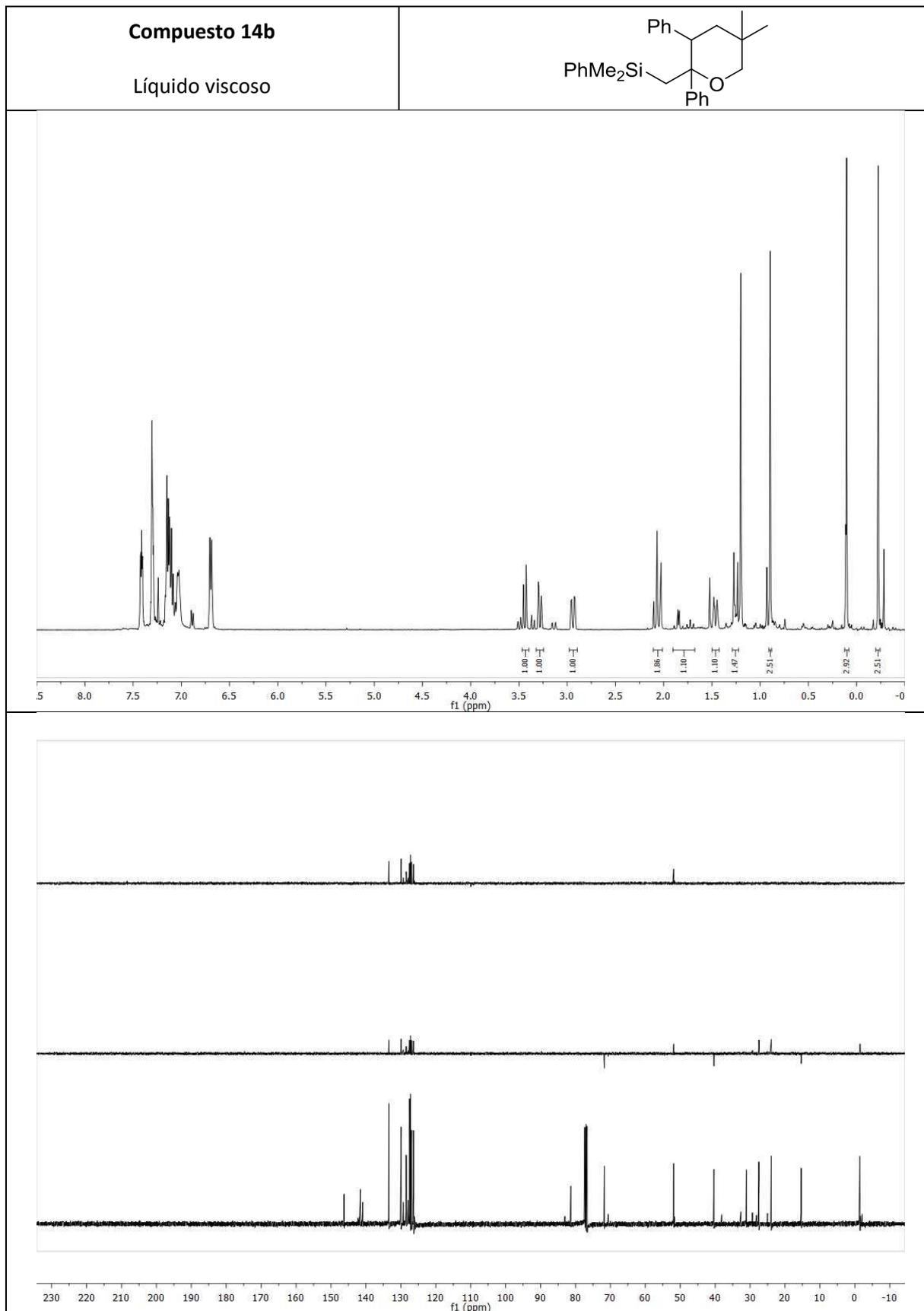


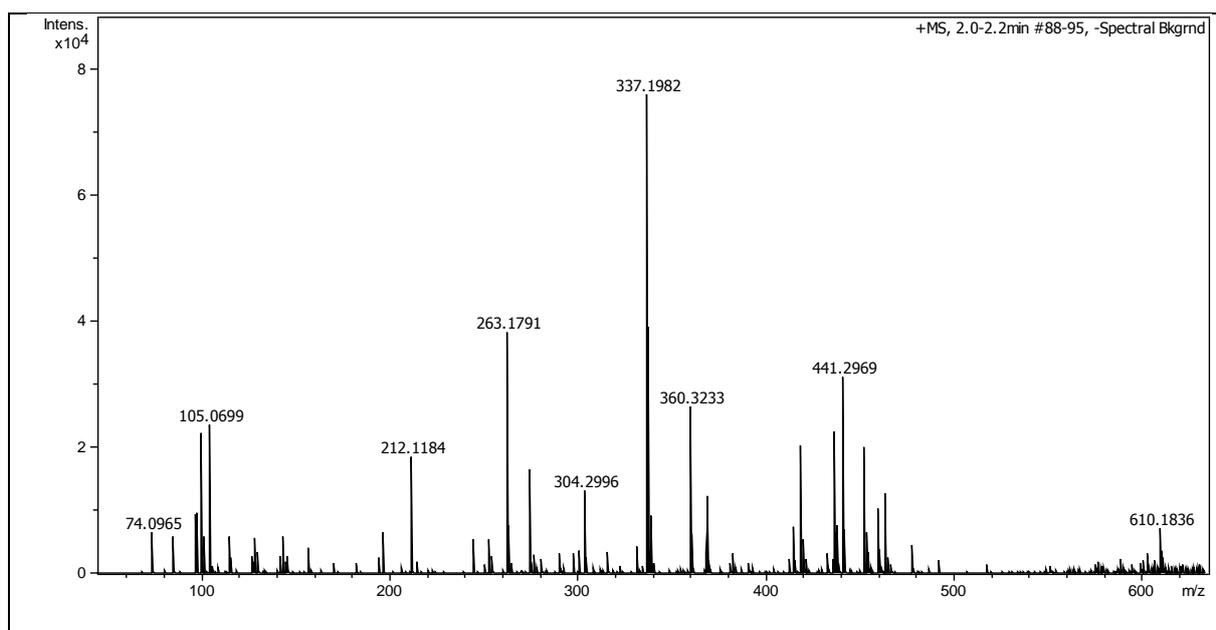
Compuesto 14a

Líquido viscoso



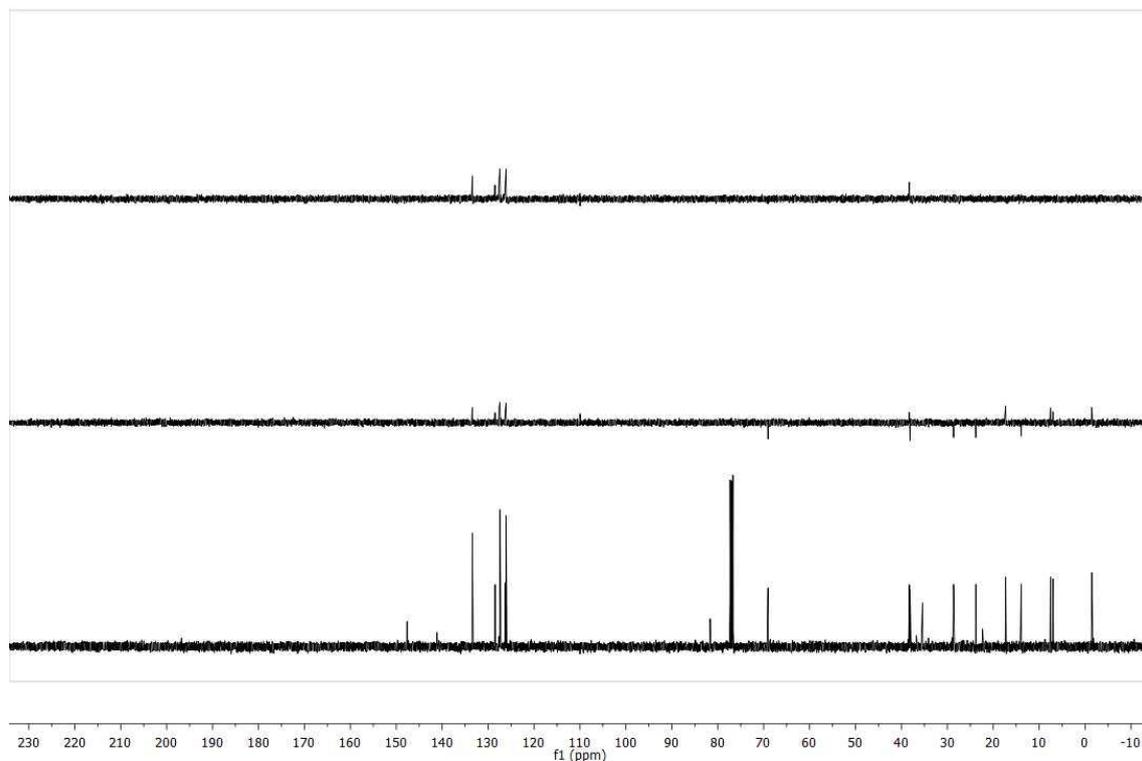
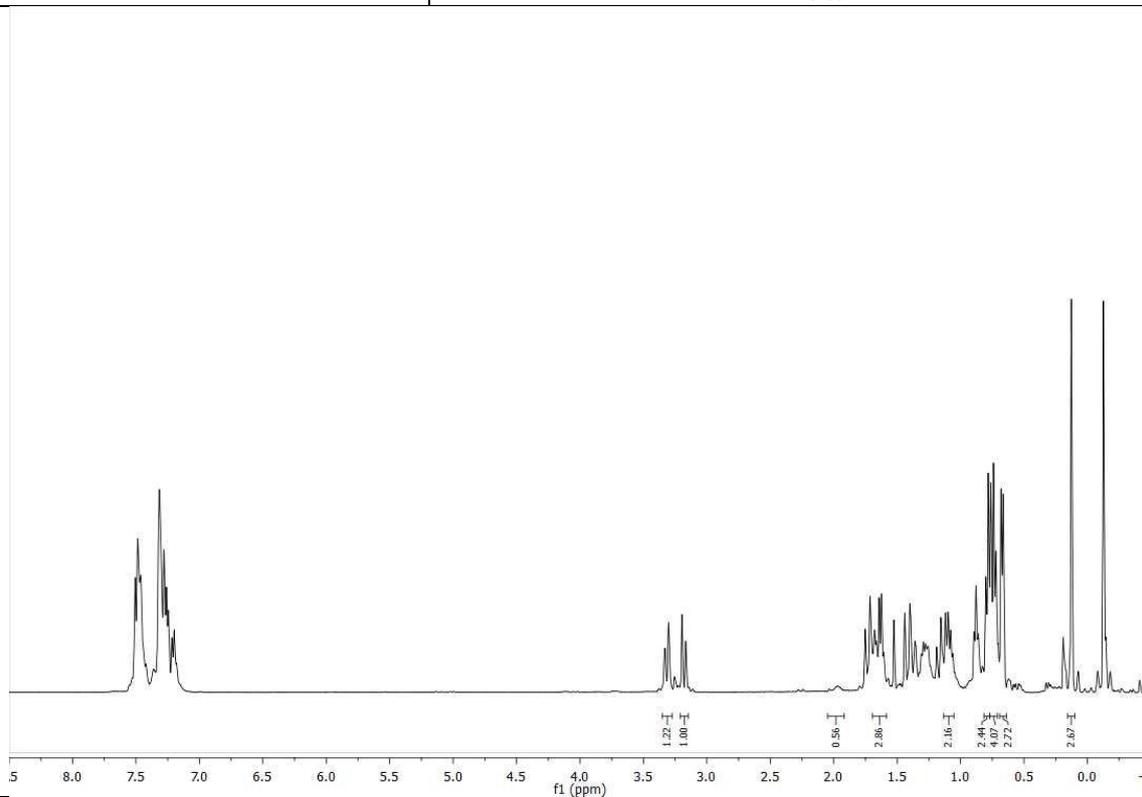
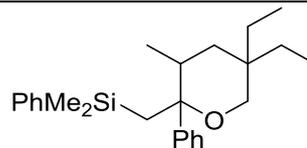


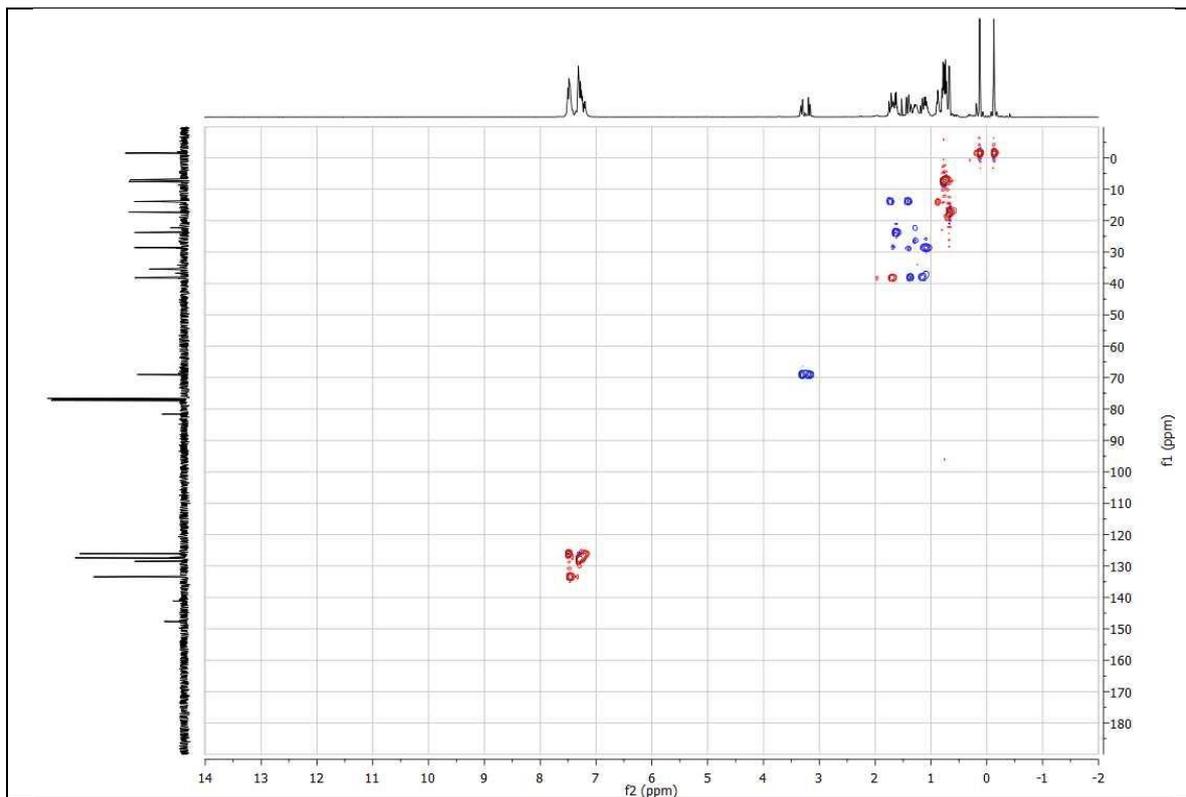




Compuesto 14c

Líquido viscoso





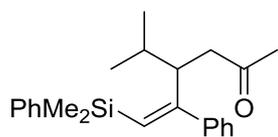
8. BIBLIOGRAFÍA

1. Cuadrado, P.; Fleming, I.; González, A. M.; Pulido, F.J. y Rowley, M.: *Tetrahedron*, **1989**, 45, 413.
2. Fleming, I. y Pulido F. J.: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 1010.
3. a) Colvin, E. W.: "*Silicon Reagents in Organic Synthesis*", Academic Press, NY., **1988** y Weber, W. P.: "*Silicon Reagents in Organic Synthesis*", Springer-Verlag, Heidelberg, **1983**. b) Sarkar, T. K.: "*Allylsilanes*" en "*Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations*", Thieme, Stuttgart, **2001**. c) Chan, T. H. y Fleming, I.: *Synthesis*, **1979**, 761. d) Fleming, I.; Dunoques, J. y Smithers, R. H.: *Org. React.*, **1989**, 37, 57. e) Fleming, I. y Pulido, F. J.: *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 1825.
4. a) Davies, A. G.: "*Organotin Chemistry*", Verlag-Chemie, Weinheim, **1997**.
b) Pereyre, M.; Quintard, P. y Rahm, A.: "*Tin in Organic Synthesis*", Butterworths, London, **1987**
5. a) Colvin, E. W.: *Chem. Soc. Rev.*, **1978**, 7, 15. b) Chan, T. H.; Fleming, I.: *Synthesis*, **1979**, 761. c) Fleming: *Comprehensive Organic Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, **1979**, Vol. 3, 539. d) Colvin, E. W.: *Silicon in Organic Synthesis*, London Butterworth, **1981**. e) Fleming, I.: *Chem. Soc. Rev.*, **1981**, 10, 83. f) Sakurai, H.: *Pure and Appl. Chem.*, **1982**, 54, 1. g) Weber, W. P.: *Silicon Reagents for Organic Synthesis*, Springer, Berlin, **1983**. h) Majetich, G.: *Org. Synth. Theory Appl.*, **1989**, 1, 173. i) Fleming, I.: *Org. React. (N.Y.)*, **1989**, 37, 57. j) Sakurai, H.: *Synlett.*, **1989**, 1. k) Trost, B. M.; Fleming, I.: *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon Press, Oxford, **1991**, Vol.1, 579. l) Chan, T. H.; Wang, D.: *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 995. m) Yamamoto, Y.; Asao, N.: *Chem. Rev.*, **1993**, 93, 2207. n) Langkopf, E.; Schinzer, D.: *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 1375. ñ) Mase, C. E.; Panek, J. S.: *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 1293. o) Chan, T. H.; Wang, D.: *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 1279. p) Bols, M.; Skrydstrup, T.: *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 1253. q) Fleming, I.; Barbero, A.; Walter, D.: *Chem. Rev.*, **1997**, 97, 2063. r) Landais; Chabaud, Y.; James, L.; Philippe: *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**.
6. Hudrlik, P. F.; Peterson, D. y Rona, R. J.: *J. Org. Chem.*, **1975**, 40, 2263.
7. a) Cason, L. F.; Brooks, H. G.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 4582. b) Mulvaney, J. E.; Gardlund, Z. G.: *J. Org. Chem.*, **1965**, 30, 917. c) Hudrlik, P. F.; Peterson, D.: *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 15, 1153.
8. Vyazankin, N. S. y Ruzzaev, G. A.: *Organomet. React.*, **1975**, 5, 1.
9. Duffant, N.; Dunoques, J.; Biran, C. y Kalas, R.: *J. Organomet. O.*, **1978**, c23, 161.
10. a) Val Domínguez, P.: *Tesis doctoral: "Nuevas Perspectivas en Química de Alil- y Vinilsilanos: Síntesis de Tetrahidrofuranos y Tetrahidropiranos"*, **2013**. b) Abad Fuente, R.: *Tesis doctoral: "Alil y Vinilsilanos en síntesis: A. Nuevas Metodologías de Preparación de Tetrahidrofuranos y Tetrahidropiranos; B. Síntesis de Dioxabicycloalcanos Acetálicos de Estructura Próxima a la de Diversas Feromonas"*, **2011**.
11. Sarkar, T. K.: *Synthesis*, **1990**, 969-983 y 1101.
12. a) Fleming, I.: *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.
13. Kronenburg, C. M. P.; Jastrzebski, J. T. B. H.; Spek, A. L.; Koten, G. V.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 9688.
14. Ager, D. J.; Fleming, I.: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 177.

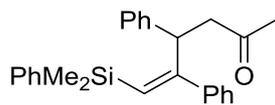
15. George, M. V.; Peterson, D. J.; Gilman, H.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 403.
16. a) Fleming, I.; Waterson, D.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.*, **1984**, 1809. b) Fleming, I.; Sarkar, A. K.: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 1199.
17. Barbero, A.; Cuadrado, P.; Fleming, I.; González, A. M.; Pulido, F. J.; Sánchez, A.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 1525.
18. a) Bermejo, A.; Figadere, B.; Zafra-Polo, M. C.; Barrachina, I.; Estronell, E.; Cortes, D.: *Nat. Prod. Rep.*, **2005**, *22*, 269. b) Faul, M. M.; Huff, B. E.: *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 2407. c) Kobayashi, J.; Tsuda, M.: *Nat. Prod. Rep.*, **2004**, *21*, 77. d) Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Munro, M. H. G.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R.: *Nat. Prod. Rep.*, **2004**, *21*, 1-49. e) Kang, E. J.; Lee, E.: *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 4348.
19. a) Miura, K.; Hondo, T.; Higeo, O.; Hosomi, A.: *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 487. b) Miura, K.; Okajima, S.; Hondo, T.; Hosomi, A.: *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 1483.
20. Akiyama, T.; Ishida, Y.: *Synlett*, **1998**, 1150.
21. a) Hornberger, K. R.; Hamblett, C. L.; Leighton, J. L.: *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 12894. b) Fettes, A.; Carreira, E. M.: *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 9274. c) Paterson, I.; Tudge, M.: *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2003**, *42*, 343. d) Wang, Y.; Janjic, J.; Kozmin, S. A.: *Pure Appl. Chem.*, **2005**, *77*, 1161. e) Su, Q.; Dakin, L. A.; Panek, J. S.: *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 2. f) Ferrié, L.; Reymond, S.; Capdevielle, P.; Cossy, J.: *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 2461. g) Van Orden, L. J.; Patterson, B. D.; Rychnovsky, S. D.: *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 5784.
22. a) Forsyth, C. J.; Ahmed, F.; Clink, R. D.; Lee, C. S.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 5597. b) Smith, A. B., III; Minbiole, K. P.; Verhoest, P. R.; Schelhaas, M.: *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 10942. c) Smith, A. B., III; Razler, T. M.; Ciavarri, J. P.; Hirose, T.; Ishikawa, T.: *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 43399. d) Wang, B.; Forsyth, C. J.: *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 5223. e) White, J. D.; Kuntiyong, P.; Lee, T. H.: *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 6039. f) White, J. d.; Lee, T. H.; Kuntiyong, P.: *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 6043.
23. a) Evans, D. A.; Fitch, D. M.; Smith, T. E.; Cee, V. J.: *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 10033. b) Li, D. R.; Zhang, D. H.; Sun, C. Y.; Zhang, J. W.; Yang, L.; Chen, J.; Liu, B.; Su, C.; Zhou, W. S.; Lin, G. Q.: *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 1185. c) Lucas, B. S.; Gopalsamuthiram, V.; Burke, S. D.: *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, *46*, 769.
24. a) Kishi, Y.: *Pure Appl. Chem.*, **1998**, *70*, 339. b) Faulkner, D.: *J. Nat. Prod. Rep.*, **2002**, *19*, 1-48.
25. Misske, A. M.; Hoffman, H. M. R.: *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 4315.
26. a) Barluenga, J.; Santamaría, J.; Tomás, M.: *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 2259. b) Zeni, G.; Larock, R. C.: *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 2285. c) Muzart, J.: *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 5955.
27. Chamberlin, A. R.; Mulholland, R. L.; Kahn, S. D.; Hehre, W. J.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 672.
28. Nicolaou, K. C.; Li, A.; Edmonds, D. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7086; (b) Zou, Y.; Chen, C.-H.; Taylor, C. D.; Foxman, B. M.; Snider, B. B. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1825; (c) Kaliappan, K. P.; avikumar, V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2417; (d) Nicolaou, K. C.; Tang, Y.; Wang, J. *Chem. Commun.* **2007**, 1922.
29. Rosenfeld, D. C.; Shekhar, S.; Takemiya, A.; Utsunomiya, M.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4179.
30. (a) Coulombel, L.; Rajzmann, M.; Pons, J.-M.; Olivero, S.; Duñach, E. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6356; (b) Uyanik, M.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*,

5055. (c) Grütter, C.; Alonso, E.; Chougnet, A.; Woggon, W.-D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1126.
31. a) Fleming, I.; Newton, T. W.; Roessler, F.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1981**, 2527. b) Fleming, I.; Lawrence, N. J.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 2679. c) Fleming, I.; Martínez de Marigorta, E.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 889.
32. Nakamura, E.; Mori, S.: *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 3750.
33. Nakamura, E.; Mori, S.; Nakamura, M.; Morokuma, K.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 4887.
34. a) Yamamoto, Y.: *Angew. Chem. Int. De. Engl.*, **1986**, *25*, 947. b) Lipshutz, B. H.; Ellsworth, E. L.; Siahann, T. J.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 1351. c) Lipshutz, B. H.; Ellsworth, E. L.; Siahann, T. J.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 5869. d) Ibuka, T.; Yamamoto, Y.: *Organocopper Reagents. A practical Approach*, R. J. K. Taylor, Oxford University Press, **1994**, cap.7.
35. Electrophilic reagents which have been utilized with varying degrees of success include the following: (a) AlH: Yoon, N. M.; Brown, H. C.; Lamke, W. E.: *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 537. Lansbury, P. T.; Sharf, D. J.; Pattison, V. A.: *Ibid.*, **1968**, *32*, 1748. Ashby, E. C.; Cooke, B. J.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 1625. (b) DIBAL: Zakharkin, L. I.; Khorlina, I. M.: *IZLJA. Kad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.*, **1966**, 862. Lenox, R. S.; Katzenellenbogen, J. A.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 957. (c) BH+BFs: Brown, H. C.; Yoon, N. M.: *Chem. Commun.*, **1968**, 1549. Lyle, R. E.; Krueger, W. E.: *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 2873. (d) BH: Pasto, D. J.; Cumbo, C. C.; Hickman, J.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 2201. Brown, H. C.; Yoon, N. M.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 2686. Bessiere-Chretien, Y.; Meklati, B.: *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 621. Fu, Y. L.; Bobek, M.: *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 3836.
36. For the first report on reactions of epoxides with trialkylaluminium compounds see: Lundeen, A. J.; Oehlschlager, A. C.: *J. Organomet. Chem.*, **1970**, *25*, 337.
37. a) Suzuki, T.; Saimoto, H.; Tomioka, H.; Oshima, K.; Nozaki, H.: *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 3597. b) Roush, W. R.; Adam, M. A.; Peseckis, S. M.: *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 1377.
38. a) Pfaltz, A.; Mattenberger, A.: *Angew. Chem.*, **1982**, *94*, 79; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1982**, *21*, 71. b) Miyashita, M.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A.: *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 6483. c) Miyazawa, M.; Ishibashi, N.; Ohnuma, S.; Miyashita, M.: *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 3419. d) Abe, N.; Hanawa, H.; Maruoka, K.; Sasaki, M.; Miyashita, M.: *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 5369.
39. Schneider, C.; Brauner, J.: *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 4445.

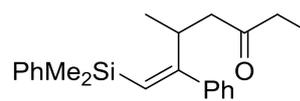
9. ÍNDICE DE COMPUESTOS



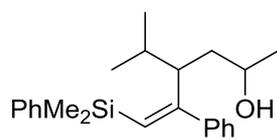
3a



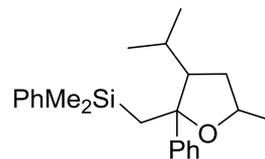
3b



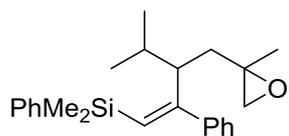
3c



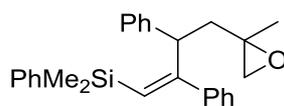
4a



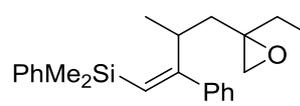
6a



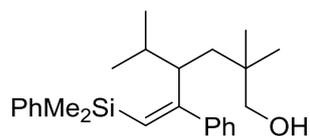
10a



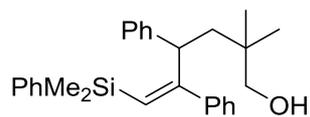
10b



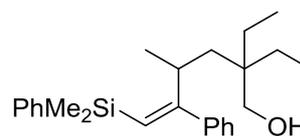
10c



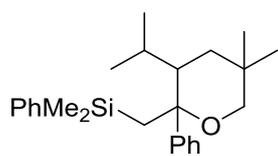
13a



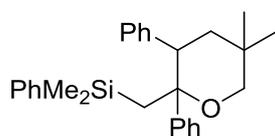
13b



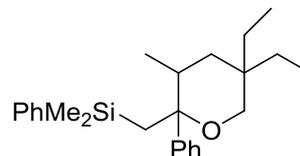
13c



14a



14b



14c